

Dosering av antibiotika till gris – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Integrering av farmakokinetik och farmakodynamik vid dosering av antibiotika

Carina Ingvast Larsson

Bakgrund

Dosering av antibiotika för att få en optimal terapi är förknippad med frågorna hur mycket och hur ofta men även hur länge läkemedlet ska ges. Dessa frågor är av betydelse både för läkemedlets effekt men även för att motverka resistensutveckling vilket är ytterst angeläget då resistensproblematiken ökar samtidigt som det råder brist på nya antimikrobiella medel.

Effektiv terapi vid en bakteriell infektion är beroende av flera faktorer såsom bakteriens känslighet för den substans som används, hur hög koncentration av substansen som uppnås vid infektionsplatsen och koncentrationens tidsförlopp. Det senare är direkt beroende av doseringsstrategin.

Farmakodynamik

Bakteriens känslighet för olika antibakteriella substanser anges med MIC-värden uttryckta i $\mu\text{g/mL}$ eller mg/L . MIC (*minimum inhibitory concentration*) står för den lägsta koncentration *in vitro* som hämmar tillväxten av bakterien. För effekt *in vivo* krävs ofta högre koncentrationer än MIC eftersom de antimikrobiella substanserna i varierande grad är bundna till olika vävnadskomponenter, t.ex. plasmaproteiner. MIC-värdena för olika antibiotika ger klinikern en god vägledning vid val av antibiotikum. Effekten av den antimikrobiella substansen på bakterien benämns farmakodynamik (PD, *pharmacodynamics*) och den mest använda PD-parametern är MIC (1,2). Det är viktigt att notera att MIC är den fria koncentrationen av antibiotika och ska inte jämföras med homogeniserade vävnadskoncentrationer (3). Den fria koncentrationen av läkemedel i plasma är ett bra och ofta använt surrogat för den fria koncentrationen i vävnaderna (4).

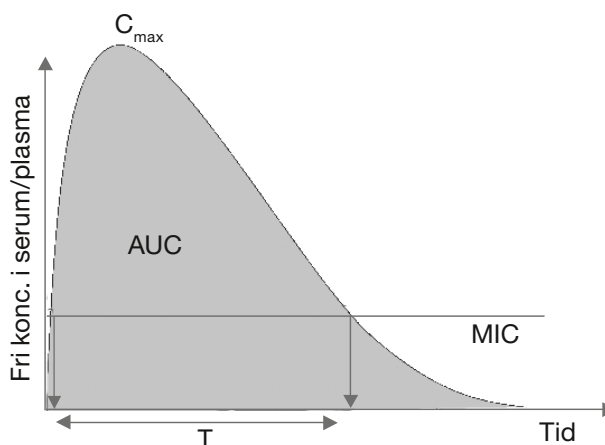
De olika antibiotikagrupperna kan delas in i tids- eller koncentrationsberoende relaterat till deras effekt på bakterierna. När aktiviteten mot bakterien är korrelerad till den tid koncentrationen av läkemedlet är över MIC klassificeras antibiotikagrupperna som tidsberoende. Tidsberoende antimikrobiella substanser erhåller sin maximala effekt i kon-

centrationer som motsvarar cirka $4 \times \text{MIC}$. Ytterligare ökning av koncentrationen ökar inte den avdödande effekten. När den antimikrobiella aktiviteten ökar med ökande koncentrationer av den antimikrobiella substansen klassificeras substanserna som koncentrationsberoende (5).

Farmakokinetik

Effekten av behandlingen beror även på den exponering (koncentration av den antimikrobiella substansen över tiden) som bakterierna utsätts för vid infektionsplatsen. För att beskriva tidsförloppet av läkemedelskoncentrationen i blodet och vävnaderna används farmakokinetiska (PK, *pharmacokinetic*) parametrar. Figur 1 illustrerar de mest betydelsefulla PK-parametrarna vilka är arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC, *Area under Curve*), högsta plasmakoncentrationen (C_{max}) som erhålls och tiden (T) då plasmakoncentrationen överskrider MIC (1,2,4,6).

Figur 1. Tidsförloppet för den fria koncentrationen av antibiotika i serum.



AUC – arean under kurvan, MIC – minsta hämmande koncentration, T – den tid serumkoncentrationen överskrider MIC.

Kombination av PK och PD

Genom att kombinera de antimikrobiella substansernas farmakokinetik och farmakodynamik erhålls så kallade PK/PD-index. De vanligaste är:

- $T > MIC$ (den tid antibiotikakoncentrationen ligger över MIC, gäller för tidsberoende antibiotika).
- C_{max}/MIC (den högsta koncentrationen (C_{max}) som uppnås i förhållande till MIC, gäller för koncentrationsberoende antibiotika).
- AUC_{24h}/MIC (arean under koncentrationskurvan under 24 h i förhållande till MIC, gäller för koncentrationsberoende men också i viss mån tidsberoende antibiotika).

PK/PD-index beskriver vilka samband mellan farmakokinetik och -dynamik som är mest avgörande för effekten, och används bland annat när dosering av läkemedlet provas ut. I den kliniska situationen erbjuder dessa index en rationell grund för anpassning av doseringen både till variation i exponeringen av den antimikrobiella substansen (PK) samt även till variation i bakteriernas känslighet (PD). Det finns övertygande evidens från *in vitro*-modeller, djurmodeller och även kliniska data (mestadels humanmedicinska data) för att effekten av många kliniskt viktiga antibiotikagrupper korrelerar med olika PK/PD-index (1,2,4,7,8). Det är även viktigt att notera att de olika PK/PD-index beräknas baserade på den fria koncentrationen av antimikrobiell substans (3,4). För att betona detta brukar ett f (fri koncentration) stå före PK/PD-index exempelvis $fAUC_{24h}/MIC$.

Olika antibiotikagrupper

Aminoglykosider

Aminoglykosider är koncentrationsberoende, oftast med en lång postantibiotisk effekt. PK/PD-index för aminoglykosider är väl beskrivna och den antibakteriella effekten och därmed kliniska responsen är oftast bäst korrelerad till fC_{max}/MIC men korrelerar även med $fAUC_{24h}/MIC$ (1,9,10). Målvärdet för aminoglykosider är ett $fC_{max}/MIC > 10$. Genom att endast dosera en gång per dygn med målet $fC_{max}/MIC > 10$ erhålls en optimal behandlingseffekt samtidigt som njurtoxiciteten reduceras (7).

Beta-laktamer

Beta-laktamer är tidsberoende och i allmänhet korrelerar effekten bäst med $fT > MIC$ (5). Hur länge den fria koncentrationen ska vara över MIC varierar för olika bakterier och beror även på vilken beta-laktam som används. Oftast rekommenderas generellt för gruppen att målvärdet för $fT > MIC$ ska vara minst 50 % och önskvärt ≥ 80 % av tiden inom ett doseringsintervall för total avdödning av bakterierna (4,5).

Fluorokinoloner

Liksom för aminoglykosider är den antimikrobiella aktiviteten för fluorokinoloner koncentrationsberoende och både $fAUC_{24h}/MIC$ och fC_{max}/MIC är korrelerade med hög antimikrobiell aktivitet. Ett flertal humana kliniska studier har

emellertid visat att bästa index troligtvis är $fAUC_{24h}/MIC$ (5). Målvärdet för bästa antimikrobiella effekt varierar mellan olika undersökningar beroende på vilken bakterie som undersöks och hur studien utformats. Som riktvärde kan ett värde på $fAUC_{24h}/MIC > 100-125$ användas. Grampositiva bakterier har dock ett lägre värde (4,6,8,9).

Makrolider och linkosamider

Äldre makrolider, exempelvis tylosin, är tidsberoende och det PK/PD-index som bäst korrelerar med den antimikrobiella effekten anges vara $fT > MIC$ (10–12). Azitromycin däremot, som tillhör de nyare makroliderna, samt linkosamider är koncentrationsberoende och bästa PK/PD-index för antibakteriell effekt har visats vara $fAUC_{24h}/MIC$ (13). Dokumentation om PK/PD-studier för motsvarande nya långtidsverkande makrolider inom veterinärmedicinen, exempelvis tulatromycin, finns idag inte rapporterad i litteraturen.

Tetracykliner

Tetracykliner är tidsberoende och har en uttalat postantibiotisk effekt. Det PK/PD-index som bäst korrelerar till den antibakteriella effekten är AUC_{24h}/MIC men även $T > MIC$ har beskrivits korrelera med aktiviteten (5,8,12). Generellt gäller att PK/PD-studier inom gruppen är knapphändiga och målvärden för tetracykliner som har relevans för veterinärmedicinen finns inte rapporterade i litteraturen.

Trimetoprim och sulfonamider

Både trimetoprim och sulfonamider är tidsberoende och har en kort postantibiotisk effekt. Den vetenskapliga dokumentationen är bristfällig gällande PK/PD-studier men Martinez et al. (12) anger $fT > MIC$ som bäst korrelerar med effekten.

Pleuromutelinier

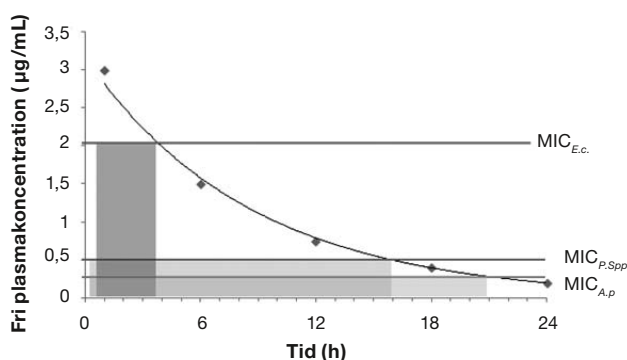
Dokumentation om PK/PD-studier för pleuromutelinier finns idag inte att tillgå i litteraturen.

Räkneexempel

Amoxicillin till gris

Dosering av Bimoxyl enligt Fass vet. är 15 mg/kg intramuskulärt en gång dagligen. Bimoxyl är en oljelösning av amoxicillintrihydrat vilket ger en långsam absorption och därmed längre terminal halveringstid än vid intravenös tillförsel. Den terminala halveringstiden av amoxicillintrihydrat är cirka 6 h och den högsta fria koncentrationen efter administrering är cirka 3 µg/mL (beräknat baserat på data från Lauritzen et al. [14]). Plasmaproteinbindningen hos svin är inte känd men den är låg hos andra djurslag vilket troligtvis gör att skillnaden mellan fri och total koncentration är försumbar. En simulering av tidsförloppet efter administrering av rekommenderad dos visas i Figur 2.

Figur 2. Simulering av tidsförloppet av amoxicillin efter intramuskulär administrering av 15 mg/kg amoxicillintrihydrat i oljelösning.



E.c. – *E. coli* med ett MIC-värde på 2 µg/mL, P. Spp – *Pasteurella* spp. med ett MIC-värde på 0,5 µg/mL, A. p. – *Actinobacillus pleuropneumoniae* med ett MIC-värde på 0,25 µg/mL (15). De fyllda rektangelarna visar tiden över MIC för de olika bakterierna.

Amoxicillin är en beta-laktam och $ft > MIC$ är det index som bäst korrelerar till den antimikrobiella effekten. För optimal klinisk effekt ska $ft > MIC$ vara $> 50\%$, det vill säga antibiotikakonzentrationen ska ligga över MIC under mer än halva doseringsintervallet (24 h). I Figur 2 visas att behandling av *Pasteurella* spp. och *Actinobacillus pleuropneumoniae* med rekommenderad dosering väl uppfyller målvärdena. $ft > MIC$ för *Actinobacillus pleuropneumoniae* är cirka 90 % (21 h/24 h), för *Pasteurella* spp. cirka 70 % (16 h/24 h) och därmed optimal behandlingseffekt. För *E. coli* däremot visar simuleringen att behandling med rekommenderad dosering inte kan användas, $ft > MIC$ är endast cirka 13 % (3 h/24 h). De i Fass vet. angivna indikationerna omfattar inte heller *E. coli*.

Hur kan vi motverka resistensutveckling?

I litteraturen diskuteras om PK/PD-index även kan användas för att prediktera/selektera uppkomst av resistens. Det finns evidens för att vid *in vitro*-försök minskar uppkomsten av resistent stammar vid höga värden på PK/PD-index (16). Emellertid saknas kliniska försök på lantbrukets djur och är sällsynta även på humansidan. Vid behandling av infektioner är det effekten på normalfloran som är av störst betydelse för selektion och spridning av antibiotikaresistens vilket gör det svårt att extrapolera betydelsen av *in vitro*-försök. En slutsats är dock att vid optimal behandling av infektioner är risken mindre för recidiv och följaktligen upprepade behandling, troligtvis kan även behandlingstiden kortas vilket därmed minskar den tid som normalfloran ex-

poneras för antibiotika. Vid användning av långtidsverkande antibiotika exponeras normalfloran för låg koncentration antibiotika under lång tid. Exempelvis har vissa makrolider en terminal halveringstid på cirka 90 h. Det innebär att normalfloran exponeras i minst 20 dagar ($5 \times t_{1/2}$) för antibiotika och den effektiva behandlingstiden är i normalfallet betydligt kortare. Uppgifter om hur detta påverkar selektion för resistens i kliniska situationer saknas i litteraturen.

Referenser

1. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, et al. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome, focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet 1995;28:143–60.
2. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, et al. Conserving antibiotics for the future: new ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. Drug Resist Updat 2011;2:107–17.
3. Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, et al. Tissue concentrations: do we ever learn? J Antimicrob Chemother 2008;61:235–7.
4. Toutain PL, del Castillo JR, Bousquet-Mélou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. Res Vet Sci 2002;73:105–14.
5. Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. Int J Antimicrob Agents 2010;35:431–8.
6. McKellar QA, Sanchez Bruni SF, Jones DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. J Vet Pharmacol Ther 2004;27:503–14.
7. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650–5.
8. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1–10; quiz 11–2.
9. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis 1987;155:93–9.
10. Craig, W.A. Does the Dose Matter? Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 3):S233.
11. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. Diagn Microbiol Infect Dis 1996;25:213–7.
12. Martinez M, Toutain PL, Walker WD. The Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK/PD) relationship of Antimicrobial Agents. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 4th ed., Ed. Giguère G, Prescott F, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM. Blackwell Publishing 2006;81–106.
13. Girard D, Girard D, Finegan SM, Dunne MW, et al. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. J Antimicrob Chemother 2005;56:365–71.
14. Lauritzen B, Lykkesfeldt J, Friis C. Evaluation of a single dose versus a divided dose regimen of amoxycillin in treatment of Actinobacillus pleuropneumoniae infection in pigs. Res Vet Sci 2005;79:61–7.
15. SVARM 2010, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2011.
16. Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. Chest 1999;115:19S–23S.

Actinobacillus pleuropneumoniae

Marie Sjölund

Sammanfattning

Elakartad lungsjuka orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, en gramnegativ kapselförsedd stav, är globalt sett en betydelsefull orsak till luftvägsinfektioner hos grisar, framför allt under slaktsvinsperioden. Grisar som drabbas upphör att äta, får hög feber, hosta och andnöd men kan även dö utan föregående symtom. Vanligen ses dock få tecken på klinisk sjukdom men tillväxttakten påverkas negativt och mer eller mindre utbredda brösthinneinflammationer ses i samband med besiktningen vid slakt.

I ett akut skede ställs preliminär diagnos med ledning av kliniska symtom. För en bakteriologisk diagnos krävs dock odling från förändrad lungvävnad från akut sjuka grisar. Däremot kan bakterien i regel inte isoleras från kroniska förändringar. Serologi används vanligen för att ställa diagnos på besättningsnivå.

Antibiotika används för att behandla sjuka grisar eftersom affekterade grisar riskerar att dö. När enstaka grisar eller grisar i ett fåtal boxar har insjuknat behandlas de med injektioner. Penicillin och tetracyklin är vanliga substanser som används. Om ett betydande antal grisar insjuknat medicineras grisarna vanligen i foder eller vatten med tetracyklin alternativt amoxicillin. I undersökta svenska kliniska isolat av *A. pleuropneumoniae* har ingen resistens mot de substanser som vanligen används för behandling påvisats men är vanligt förekommande i många andra länder. Vid behandling av *A. pleuropneumoniae*-infektioner råder det däremot osäkerhet avseende dosering, behandlingsintervall, behandlingstidens längd samt i viss mån när gruppbehandling är initierad varför tillgänglig dokumentation har studerats för att tillsammans med kliniska erfarenheter skapa konkreta behandlingsrekommendationer för *A. pleuropneumoniae*-infektioner hos gris.

Klinisk bild

Actinobacillus pleuropneumoniae är globalt sett en betydelsefull orsak till luftvägsinfektioner hos grisar (1). Den allvarligaste formen, elakartad lungsjuka, har ofta dödlig utgång. Grisar som insjuknar i elakartad lungsjuka upphör att äta, får hög feber, hosta och andnöd men kan även dö utan föregående symtom. Vanligare är dock en kronisk form utan uppenbara tecken på klinisk sjukdom men där tillväxttakten påverkas negativt och mer eller mindre utbredda brösthinneinflammationer kan ses i samband med besiktningen vid slakt.

Etiologi och epidemiologi

A. pleuropneumoniae är en gramnegativ kapselförsedd stav som tillhör familjen *Pasteurellaceae*. Det finns idag 15 officiella serotyper som bildar olika toxiner vilka tillsammans med olika ytstrukturer på bakterien utgör virulensfaktorer som gör att patogeniciteten mellan olika serotyper skiljer sig åt. Många av de sjukdomssymtom som ses vid *A. pleuropneumoniae*-infektioner orsakas av de toxiner som bakterien frisätter vilket i sin tur leder till ett massivt immunologiskt svar från den infekterade grisen med omfattande vävnadsskador som följd (2).

Bakterien utövar sin effekt i de nedre luftvägarna men återfinns i tonsillerna hos kroniska smittbärare. En sugga kan överföra bakterien till sina kullingar redan vid elva dagars ålder (3) men smågrisarna är i regel skyddade mot sjukdom genom maternala antikroppar. Det är framför allt under slaktsvinsperioden som kliniska symtom uppträder då det maternella antikroppsskyddet försvunnit (4). Smittspridningen inom en infekterad besättning sker som en kontakt-smitta mellan grisar eller som droppsmitta över korta avstånd (4–8). En tidigare fri besättning smittas genom inköp av latent smittbärare (9).

Diagnostik

Preliminär diagnos ställs i det akuta skedet med ledning av kliniska symtom. För en bakteriologisk diagnos krävs dock odling från förändrad lungvävnad från akut sjuka grisar. Bakterien kan i regel inte isoleras från kroniska förändringar men bakteriens DNA kan hos subkliniskt infekterade djur påvisas med hjälp av PCR. Serologi kan användas för att ställa diagnos på besättningsnivå. Antikroppar kan påvisas redan efter fem dagar hos akut sjuka grisar med kliniska symtom medan det i lindrigare fall kan ta upp till 14 dagar innan grisarna har bildat antikroppar (10).

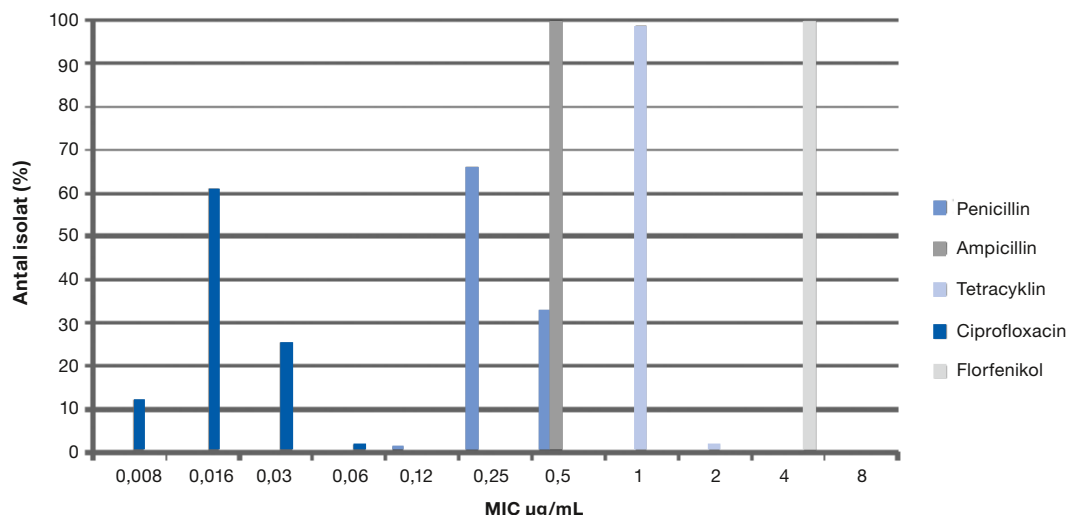
Behandling och resistensläge

I ett akut skede används antibiotika för att behandla sjuka grisar. Individbehandlingar då grisarna sprutas med lämpligt antibiotikum används framför allt om enstaka grisar eller grisar i ett fåtal boxar har insjuknat. Har större delar av en omgång eller till och med en hel besättning drabbats medicineras grisarna vanligen i foder eller vatten. Eftersom de toxiner som bakterien frisätter orsakar dramatiska vävnadsskador är en snabbt insatt behandling nödvändig för att behandlingen ska vara effektiv. Kompletterande behandling med NSAID kan vara indicerad (11).

Antibiotikakänslighet

Resistensläget för *A. pleuropneumoniae* är för närvarande gott i Sverige (12). Tidigare har resistens mot ampicillin, kloramfenikol, penicillin och tetracyklin påvisats. Uppgifterna baserar sig dock på ett fåtal isolat. Däremot förekommer det utbredd resistens mot många olika substanser, bland annat penicillin, tetracyklin, enrofloxacin samt cefalosporiner, i andra länder (13–16). Fördelningen av *minimal inhibitory concentrations* (MIC) för *A. pleuropneumoniae* mot antibiotika som ofta används till grisar presenteras i Figur 1 (12).

Figur 1. Fördelning av MIC-värden för *Actinobacillus pleuropneumoniae*-isolat från 1992–2000, 2005–2007, 2008–2010 (12).



Behandlingsalternativ för *A. pleuropneumoniae*-infektioner

Nedan följer en kortfattad redogörelse över de farmakokinetiska uppgifter som kunnat hittas för de antibiotika som kan vara aktuella för behandling av *A. pleuropneumoniae*-infektioner.

Betalaktamer – penicillinprokain

Endast ett fåtal studier finns där farmakokinetiken för penicillinprokain i grisar har undersökts. I en studie där sju till tio dagar gamla grisar injicerades intramuskulärt med höga doser (100 mg/kg kroppsvikt) penicillinprokain, uppmättes en maximal plasmakoncentration på 12,4 µg/mL (17). Halveringstiden var cirka tre timmar och nivåer överstigande ett MIC-värde på 0,5 µg/mL kunde uppmätas i 14 timmar. I en annan studie där 44 mg/kg penicillinprokain injicerades intramuskulärt i sex grisar med en medelvikt på 15 kg uppmättes en maximal plasmakoncentration på 12,3 ± 9,3 µg/mL och halveringstiden beräknades till cirka fyra timmar (18).

Betalaktamer – amoxicillin

Efter en intramuskulär injektion av 20 mg/kg amoxicillintrihydrat, 20 timmar efter att grisar som vägde 27–45 kg infekterats med *A. pleuropneumoniae*, uppmättes en maximal plasmakoncentration på 3,16 ± 0,34 µg/mL efter två timmar (19). Tiden över MIC (0,25 µg/mL) beräknades vara 23,3 ± 5,3 timmar.

I en annan studie uppnåddes en maximal plasmakoncentration på 5,1 ± 0,8 µg/mL två timmar efter en intramuskulär injektion av 14,7 mg/kg amoxicillintrihydrat till oinfekterade grisar (7). Halveringstiden var 15,5 ± 8,3 timmar. När istället en långtidsverkande beredning injicerades intramuskulärt (14,1 ± 1,5 mg/kg) uppmättes en maximal serumkoncentration på 1,7 ± 1,0 µg/mL efter två timmar medan halveringstiden beräknades vara 42,8 ± 22,0 timmar.

I ytterligare en studie där åtta veckor gamla grisar injice-

rades intramuskulärt med antingen 7,5 eller 15 mg/kg amoxicillin efter att ha infekterats med *A. pleuropneumoniae* uppmättes maximala serumkoncentrationer på 1,12 ± 0,45 µg/mL respektive 2,81 ± 0,48 µg/mL (20). Effekten av behandlingen kunde mätas i skillnader i tillväxt medan ingen skillnad sågs avseende lungskador vid obduktion efter sju dagar. Bakterien kunde endast isoleras från en av fem grisar i gruppen som medicinerats med den lägre dosen.

Vid oral tillförsel av 10,0 mg/kg amoxicillintrihydrat till grisar som antingen svultits i 17 timmar eller utfodrats före behandling uppnåddes maximala serumkoncentrationer på 1,6 ± 0,9 µg/mL respektive 0,8 ± 0,3 µg/mL efter cirka två timmar. Halveringstiden för dessa grupper var 9,9 ± 4,3 respektive 9,0 ± 2,5 timmar (7).

Tetracykliner

Farmakokinetiken för olika oxytetracyklinberedningar inklusive ett långtidsverkande preparat jämfördes vid injektioner av 20 mg/kg till grisar med en medelvikt på 25,1 ± 2,6 kg (21). De maximala plasmakoncentrationerna varierade från cirka fyra till knappt åtta µg/mL och uppnåddes efter en halvtimme till tre timmar. I en annan studie där grisarna fick intramuskulära injektioner med 20 mg/kg oxytetracyklin eller långtidsverkande oxytetracyklin var serumkoncentrationerna 0,57 ± 0,09 respektive 0,72 ± 0,13 µg/mL för icke-långtidsverkande respektive långtidsverkande oxytetracyklin 48 timmar efter behandling. 72 timmar efter administration var nivåerna 0,08 ± 0,05 respektive 0,28 ± 0,01 µg/mL (22). Kliniskt sett var långtidsverkande oxytetracyklin mer effektivt när grisarna hade behandlats 48 timmar innan de infekterades med *A. pleuropneumoniae*, medan det inte förelåg någon skillnad mellan preparaten när grisarna hade behandlats 24 timmar före infektion.

Vid tillförsel av 20 mg/kg oxytetracyklin via fodret uppnåddes bara låga (0,08–0,22 µg/mL) plasmakoncentrationer fyra timmar efter administration (23). Efter 24 timmar fanns det inte några påvisbara plasmakoncentrationer och i näsekret kunde oxytetracyklin överhuvudtaget inte

påvisas. Betydligt högre nivåer uppnåddes när oxytetracyklin injicerades intramuskulärt. Vid en dos på 20 mg/kg var plasmakoncentrationen cirka 5–7 µg/mL fyra timmar efter tillförsel. Tjugofyra timmar efter tillförsel var koncentrationerna 0,8–1,5 µg/mL. I näsekret var koncentrationerna cirka 1,5–3,0 µg/mL efter fyra timmar och 0,4–0,5 µg/mL efter 24 timmar.

Endast knapphändiga uppgifter har hittats för klortetracyklin. I en metaanalys baserad på fyra olika studier anges att biotillgängligheten för oralt tillfört klortetracyklin var 13,6 ± 6,17 % och halveringstiden 4,08 timmar (24).

Tillförsel av 250 ppm doxycyklin via fodret i åtta dagar motverkade effektivt uppkomsten av kliniska symtom vid en infektion med *A. pleuropneumoniae* serotyp 1 hos tolv veckor gamla grisar (25). Bakterien kunde dessutom återisoleras i färre fall när grisarna obducerades. När farmakokinetiken undersöktes vid tillförsel av 10 mg/kg doxycyklin i vattnet i fem dagar till 20–25 kilos grisar uppnåddes $C_{\max}$ (2,2 ± 1,6 µg/mL) efter 63 timmar. Halveringstiden var 7,01 ± 2,10 timmar (26).

Kinoloner

När 2,5 mg/kg enrofloxacin injicerades intramuskulärt till sju till åtta veckor gamla grisar uppmättes $C_{\max}$ till 695 ± 117 µg/mL i plasma och 871 ± 82 µg/mL i näsekret (27). Maxkoncentrationerna uppnåddes efter en respektive två timmar. Halveringstiderna var 9,3 respektive 15,5 timmar för plasma och näsekret. AUC för plasma respektive näsekret var 8 903 ± 511 µg × timme/mL samt 11 198 ± 710 µg × timme/mL. I en annan studie uppnåddes ett $C_{\max}$ på 800 ± 100 µg/mL efter 1,1 ± 0,2 timmar när 2,5 mg/kg enrofloxacin injicerades intramuskulärt till 25–32 kilos grisar (28). Halveringstiden var 5,9 ± 0,4 timmar och AUC var 5 300 ± 300 µg × timme/mL. I ytterligare en studie där 7,5 mg/kg enrofloxacin gavs subkutant var proteinbindningsgraden 31,1 % (29).

Referenser

- Gottschalk M, Taylor DJ. *Actinobacillus pleuropneumoniae* In: Straw B, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ, editor. *Diseases of Swine*. 9th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 563–76.
- Chiers K, De Waele T, Pasmans F, et al. Virulence factors of *Actinobacillus pleuropneumoniae* involved in colonization, persistence and induction of lesions in its porcine host. *Vet Res* 2010;41(5):65.
- Vigre H, Angen O, Barfod K, et al. Transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs under field-like conditions: emphasis on tonsillar colonisation and passively acquired colostral antibodies. *Vet Microbiol* 2002;89(2–3):151–9.
- Kristensen CS, Angen O, Andreasen M, et al. Demonstration of airborne transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 between simulated pig units located at close range. *Vet Microbiol* 2004;98(3–4):243–9.
- Jobert JL, Savoye C, Cariolet R, et al. Experimental aerosol transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to pigs. *Can J Vet Res* 2000;64(1):21–6.
- Savoye C, Jobert JL, Berthelot-Herault F, et al. A PCR assay used to study aerosol transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* from samples of live pigs under experimental conditions. *Vet Microbiol* 2000;73(4):337–47.
- Agerso H, Friis C. Bioavailability of amoxycillin in pigs. *J Vet Pharmacol Ther* 1998;21(1):41–6.
- Velthuis AG, MC DEJ, Stockhofe N, et al. Transmission of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs is characterized by variation in infectivity. *Epidemiol Infect* 2002;129(1):203–14.

- Maes D, Chiers K, Haesebrouck F, et al. Herd factors associated with the seroprevalences of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovars 2, 3 and 9 in slaughterpigs from farrow-to-finish pig herds. *Vet Res* 2001;32(5):409–19.
- Sjolund M, de la Fuente AJ, Fossum C, et al. Responses of pigs to a challenge with *Actinobacillus pleuropneumoniae* after being treated with different antimicrobials following their initial exposure. *Vet Rec* 2009;164(18):550–5.
- Swinkels JM, Pijpers A, Vernooy JC, et al. Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Pharmacol Ther [Comparative Study]*. 1994;17(4):299–303.
- SVARM. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Uppsala: The National Veterinary Institute, Strategies DoAHaA;2010.
- Nadeau M, Lariviere S, Higgins R, et al. Minimal inhibitory concentrations of antimicrobial agents against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*. 1988;52(3):315–8.
- Gutierrez-Martin CB, del Blanco NG, Blanco M, Navas J, Rodriguez-Ferri EF. Changes in antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pigs in Spain during the last decade. *Vet Microbiol*. 2006 Jun 15;115(1–3):218–22.
- Wang YC, Chan JP, Yeh KS, et al. Molecular characterization of enrofloxacin resistant *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates. *Vet Microbiol* 2010;142(3–4):309–12.
- Yoshimura H, Takagi M, Ishimura M, et al. Comparative in vitro activity of 16 antimicrobial agents against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Res Commun. [Comparative Study]*. 2002;26(1):11–9.
- Ranheim B, Ween H, Egeli AK, et al. Benzathine penicillin G and procaine penicillin G in piglets: comparison of intramuscular and subcutaneous injection. *Vet Res Commun. [Clinical Trial Comparative Study]*. 2002;26(6):459–65.
- Apley MD. Determination of the Pharmacokinetics of Procaine Penicillin in Swine Administered by Intra-Muscular Injection and with a Needleless Injection Device. National Pork Board. [Research Abstract] 2003.
- Lauritzen B, Lykkesfeldt J, Friis C. Evaluation of a single dose versus a divided dose regimen of amoxycillin in treatment of *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in pigs. *Res Vet Sci* 2005;79(1):61–7.
- Tanigawa M, Sawada T. Exposure time-dependent bactericidal activities of amoxicillin against *Actinobacillus pleuropneumoniae*; an in vitro and in vivo pharmacodynamic model. *Journal of veterinary medicine B, Infectious diseases and veterinary public health* 2003;50(9):436–42.
- Banting AL, Baggot JD. Comparison of the pharmacokinetics and local tolerance of three injectable oxytetracycline formulations in pigs. *J Vet Pharmacol Ther. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]* 1996;19(1):50–5.
- Kiorpes AL, Backstrom LR, Collins MT, et al. Comparison of conventional and long-acting oxytetracyclines in prevention of induced *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuropneumoniae* infection of growing swine. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire. [Research Support, Non-U.S. Gov't]* 1989;53(4):400–4.
- Bimazubute M, Cambier C, Baert K, et al. Penetration of oxytetracycline into the nasal secretions and relationship between nasal secretions and plasma oxytetracycline concentrations after oral and intramuscular administration in healthy pigs. *J Vet Pharmacol Ther [Research Support, Non-U.S. Gov't]* 2011;34(2):176–83.
- del Castillo JRE, Elsener J, Martineau GP. Pharmacokinetic modeling of in-feed tetracyclines in pigs using a meta-analytic compartmental approach. *Swine Health and Production* 1998;6(5):189–202.
- Luque I, Tarradas C, Carrasco L, et al. Effectiveness of doxycycline in the prevention of an experimental infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2000;47(6):445–51.
- Prats C, El Korchi G, Giral M, et al. PK and PK/PD of doxycycline in drinking water after therapeutic use in pigs. *J Vet Pharmacol Ther* 2005;28(6):525–30.
- Bimazubute MA, Rozet E, Dizier I, et al. Pre-study and in-study validation of an ultra-high pressure LC method coupled to tandem mass spectrometry for off-line determination of oxytetracycline in nasal secretions of healthy pigs. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. [Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]* 2009;877(23):2349–57.
- Heinen E, Pijpers A, Pirro F, et al. Treatment of bacterial infections in pigs: In vitro activity and pharmacokinetics of enrofloxacin. *Proceeding of International Pig Veterinary Society* 1998;15:183.
- Messenger KM, Papich MG, Bliklager AT. Distribution of enrofloxacin and its active metabolite, using an in vivo ultrafiltration sampling technique after the injection of enrofloxacin to pigs. *J Vet Pharmacol Ther* 2011 Sep 14.

Enzootisk pneumoni (mykoplasmapneumoni)

Per Wallgren

Sammanfattning

Mycoplasma hyopneumoniae är en luftvägsinfektion hos gris som ofta kännetecknas av en hög morbiditet men en låg mortalitet. Sjukdomen har ofta ett kroniskt anslag och kan i många fall förlöpa i det närmaste subkliniskt, även om hosta och andningssvårigheter ofta kan provoceras fram genom ansträngning. Infektionen kan även verka som prekursor för andra infektioner och den betraktas på grund av sin smittsamhet som en av de viktigaste sjukdomarna inom den globala grisproduktionen.

På grund av det kroniska anslaget och bakteriens smittsamhet är sjukdomsförebyggande åtgärder viktiga och vad som i första hand rekommenderas. Det finns sedan ett drygt decennium även effektiva vacciner på marknaden. Vid akuta sjukdomsutbrott ska grisar naturligtvis behandlas, men detta bör kombineras med sjukdomsförebyggande åtgärder. *Mycoplasma hyopneumoniae* är känslig för en rad antibiotika förutom sådana som verkar genom att angripa bakteriernas cellvägg. Då mykoplasmaspecies saknar cellvägg är detta en naturlig resistens. *Mycoplasma hyopneumoniae* förefaller att relativt snabbt kunna utveckla resistens mot tylosin och i länder där tetracykliner frekvent används inom grisproduktionen har ökande MIC-värden mot tetracykliner noterats.

Klinisk bild

Mycoplasma hyopneumoniae orsakar som regel kroniska luftvägsproblem med sporadisk till intermittent torr hosta. Kliniska symtom behöver inte föreligga hos alla djur som är smittade, men hosta och andningssvårigheter kan ofta provoceras fram genom ansträngning (13). Sjukdomen försämrar djurens tillväxt med cirka 5 % (9).

Sjukdomen som kallas för SEP (Swine Enzootic Pneumoniae) kännetecknas ofta av hög morbiditet och låg mortalitet. Smittsamheten är således hög och infektionen sprids framför allt via direktkontakt mellan grisar eller genom att droppar från luftvägarna förs genom luften (aerosol) från en infekterad till en oinfekterad gris (13).

Även om SEP som regel har ett kroniskt anslag, kan akuta sjukdomsutbrott förekomma, särskilt vid introduktion av subkliniska smittbärare till besättningar med lågt smittryck och sjukdomen kan då även drabba vuxna djur. Vid akut sjukdom förstärks luftvägssymtomen med feber och aptitlöshet. Graden av symtom återspeglar de skador som uppstår i lungvävnaden.

Okomplicerad mykoplasmos läker av inom cirka tolv veckor. Efter genomgången infektion förvärfvas en viss immunitet gentemot infektionen. Denna immunitet är dock inte livslång. Risken för följsjukdomar som orsakats av bakterier ska inte föraktas. Dessa är ofta förenade med kraftigare allmänna symtom som feber, aptitlöshet och försvårad andning, och en längre tid krävs för avläkning (14).

Etiologi

Mycoplasma hyopneumoniae som är en primärpatogen är en långsamt växande mykoplasma med affinitet till de välventilerade delarna av lungorna. Mikroben orsakar pneumonier genom att kolonisera extracellullärt på ytan av luftförande delar av respirationsorganen. Denna kolonisering av *Myco-*

plasma hyopneumoniae förorsakar avlossning av cilier i dessa delar av det luftförande epitelet och graden av de skador som uppstår påverkar graden av kliniska symtom hos djuret. Serologiska antikroppar kan ses cirka två veckor efter infektion (8), men även det cellulära immunförsvaret är aktivt vid förvärvande av immunitet mot infektionen (7,15).

Mycoplasma hyopneumoniae saknar liksom övriga mykoplasmor cellvägg och är därmed resistent mot antimikrobiella medel som verkar genom att angripa bakteriernas cellvägg, dvs. mikroben är resistent mot penicilliner.

Eftersom *Mycoplasma hyopneumoniae* är mycket svårödlad och ofta blir överväxt av andra mykoplasmaspecies vid odling föreligger endast ett fåtal undersökningar om resistens mot antibiotika och det saknas även standardiserade metoder för att göra sådana undersökningar. *Mycoplasma hyopneumoniae* är i regel känslig för kinoloner, makrolider, tetracyklin, tiamulin och tylosin (Tabell I och II).

Hannan et al. rapporterade en hög känslighet för valnemulin och tiamulin som ej påverkades vid 10 passager i substrat som innehöll dessa antibiotika (4). Däremot utvecklades resistens mot tylosin efter 5–7 passager med tylosin i substraten. Under dessa förhållanden sågs även en viss ökning av MIC-värdena mot tetracykliner (Tabell III). I Japan där tetracykliner frekvent användes inom grisproduktionen under 70- och 80-talen sågs en liknande ökning av MIC-värdena mot tetracykliner bland fältisolat av *Mycoplasma hyopneumoniae* över en tioårsperiod (19). Då tio isolat av *Mycoplasma hyopneumoniae* undersöktes i Belgien var fem av dem känsliga och fem av dem resistent mot fluorokinoloner (11). Resistensen kunde kopplas till en mutation (C→A vid position 80 vid *E. coli*-numrering). Även en fransk rapport beskriver en mutationsrelaterad minskning av känsligheten för *Mycoplasma hyopneumoniae* mot kinolonen marbofloxacin (5).

Tabell I. Rapporterade MIC-värden för referensstam J av *Mycoplasma hyopneumoniae* gentemot antimikrobiella substanser i olika studier (10,1,4,12).

Substans	Tanner & Wu, 1992	Friis & Szancer, 1994	Hannan et al. 1997	Vicca et al. 2007
Valnemulin	0,0025	-	0,0025	-
Tiamulin	0,10	0,10	0,1	0,06
Tylosin	0,25	-	0,25	0,12
Oxytetracyklin	0,25	0,25	0,625	1,0
Linkomycin	-	0,50	-	0,25
Enrofloxacin	-	0,10	0,025	0,06

Enhet = µg per mL.

Tabell II. Rapporterade MIC-värden för *Mycoplasma hyopneumoniae* gentemot antimikrobiella substanser i fältisolat (1,4,12).

Substans	Friis & Szancer 1994	Hannan et al. 1997	Vicca et al. 2007
	Danmark (n = 6)	UK, Tyskland (n = 18)	Belgien (n = 24)
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₉₀
Valnemulin	-	0,0005	-
Tiamulin	0,1	0,05	0,12
Enrofloxacin	0,025	0,01	0,5
Tylosin	0,1	-	0,12
Oxytetracyklin	0,025	-	2
Linkomycin	0,25	-	0,12

Enhet = µg per mL.

Tabell III. *In vitro*-utveckling av resistens hos typstam J och ett engelskt fältisolat av *Mycoplasma hyopneumoniae* (4).

		Metod	Passage 1	Passage 10	Ökningsfaktor
J-stammen	Valnemulin	Hannan et al. 1997	0,00312	0,0125	2
J-stammen	Valnemulin	Tanner & Wu 1992	0,0025	0,005	2
Fältisolat	Valnemulin	Hannan et al. 1997	0,00156	0,00312	2
Fältisolat	Valnemulin	Tanner & Wu 1992	0,001	0,0025	2,5
J-stammen	Tiamulin	Hannan et al. 1997	0,125	0,5	4
J-stammen	Tiamulin	Tanner & Wu 1992	0,1	0,25	2,5
Fältisolat	Tiamulin	Hannan et al. 1997	0,0312	0,0625	2
Fältisolat	Tiamulin	Tanner & Wu 1992	0,05	0,05	0
J-stammen	Tylosin	Hannan et al. 1997	0,25	> 500	> 2 000
J-stammen	Tylosin	Tanner & Wu 1992	0,25	> 500	> 2 000
Fältisolat	Tylosin	Hannan et al. 1997	0,125	125	1 000
Fältisolat	Tylosin	Tanner & Wu 1992	0,125	62,5	500
J-stammen	Oxytetracyklin	Hannan et al. 1997	0,625	1,25	2
J-stammen	Oxytetracyklin	Tanner & Wu 1992	0,25	1,0	4
Fältisolat	Oxytetracyklin	Hannan et al. 1997	0,05	1,25	25
Fältisolat	Oxytetracyklin	Tanner & Wu 1992	0,25	1,0	4

Enhet = µg per mL.

Diagnostik

Odling är mindre lämpligt på grund av långsam växt och *Mycoplasma hyopneumoniae* blir vid odling ofta utkonkurrerad av andra mykoplasmaarter. I samband med slakt måste dessutom "skällningsproblematiken" alltid beaktas. Det är direkt olämpligt att göra diagnostiska undersökningar om grisen skällats i vattenbad. Däremot utgör undersökningar från djur som skällats enskilt med ånga inget problem. Traditionellt har *Mycoplasma hyopneumoniae* påvisats med fluorescerande antikroppar på lungvävnad, men under de senaste decennierna har PCR-tekniker för att påvisa mikroben utvecklats, varav den första i Sverige (6).

Till följd av den höga morbiditeten och svårigheten att påvisa *Mycoplasma hyopneumoniae* genom odling har påvisande av antikroppar riktade mot *Mycoplasma hyopneumoniae* i serum närmast blivit standard vad gäller diagnostik av *Mycoplasma hyopneumoniae*, inte minst för att detta möjliggör epidemiologiska bedömningar om hur mikroben är spridd i en besättning. Djuren utvecklar serumantikroppar cirka 14 dagar efter infektion (8) och det är lämpligt att analysera serum från sex till tio grisar per ålderskategori för att få en indikation på smittans epidemiologi i en besättning.

Behandling

Eftersom *Mycoplasma* spp. saknar cellvägg är den resistent mot antimikrobiella medel som angriper cellväggen, exempelvis penicillin. Vid kroniskt anslag med SEP ska behandling övervägas och endast djur med påverkat allmäntillstånd behandlas. Sådana djur är ofta sekundärinfekterade med *Pasteurella multocida* och därför kan faktiskt penicillin utgöra ett behandlingsalternativ. Däremot utgör tiamulin och valnemurin inga lämpliga alternativ om sekundärinfektioner med *Pasteurella multocida* föreligger då *Pasteurella multocida* ofta är resistent mot pleuromutiliner.

Mycoplasma hyopneumoniae är i regel känslig för kinoloner, makrolider, tetracyklin, tiamulin och tylosin. Eftersom mikroben koloniserar ytan av luftförande delar av respirationsorganen är den farmakokinetiska distributionen av beredningarna viktig och måste beaktas. Av detta skäl är tylosin olämpligt att använda eftersom preparatet i princip undantagslöst är överksam i *in vivo*. Därutöver utgör den relativt snabba utveckling av resistens mot tylosin hos *Mycoplasma hyopneumoniae* (4) att denna substans får anses som olämplig att använda vid kliniska utbrott av SEP.

Därför utgör tetracyklin empiriskt förstahandspreparat vid behandling av kliniska manifestationer av SEP. Vid injektion följs rekommenderad dosering enligt Fass vet. Om substansen ska ges oralt är oxytetracyklin olämpligt eftersom substansen kelatbinds till tvåvärda metalljoner i tarmkanalen och därför har en begränsad absorption. Då frekvent användning av tetracykliner försämrar substansernas MIC-värden (19) bör kontinuerlig användning av denna substans undvikas och behandling gentemot SEP bör alltid kompletteras med och helst ersättas av sjukdomsförebyggande åtgärder.

Såväl kinoloner som pleuromutiliner är effektiva och verksamma mot *Mycoplasma hyopneumoniae* och kan användas, men de bör i första hand reserveras för strategiska bekämpningar, dvs. försök att sanera bort bakterien från en

aktuell besättning. För kinoloner har mutationsrelaterad resistensutveckling diagnostiserats, medan det ännu inte föreligger några sådana observationer rörande pleuromutiliner. På grund av denna preparattyps strategiska betydelse vid infektioner orsakade av *Brachyspira* spp. bör de ändå användas restriktivt.

Profylax

Management

Omgångsproduktion, minska rekrytering, minska provocerande faktorer, minska avdelningsstorleken, minska djurdensiteten, öka luftvolymen. Inköpsdjur bör genomgå ett karantänsförfarande innan de introduceras till besättningen och detta kan vara aktuellt även för rekryteringsdjur.

För rekryteringsdjur kan även en styrning av smittotillfälle diskuteras. Avsikten vid sådana strategier är att rekryteringsdjuren vid tillfället för grisning ska ha genomgått och helt tillfrisknat från infektionen, och därmed uppvisa immunitet gentemot denna. OBSERVERA att ett förfarande enligt denna modell kräver noggrann klinisk och serologisk kontroll (18).

Vaccination

Ett flertal effektiva vacciner som är riktade mot *Mycoplasma hyopneumoniae* finns nu på marknaden.

Dessa kan användas strategiskt på växande djur för att minska inflytandet av *Mycoplasma hyopneumoniae* under uppfödningen, eller för att med större säkerhet kunna sälja livdjur som inte är smittförande i samband med försäljningstillfället.

Vaccinerna kan även användas strategiskt på sugor för att öka råmjölksskyddet till avkomman. Risken för en för låg överföring av maternella antikroppar till avkomman bör särskilt beaktas för gyltor respektive äldre sugor (2,16).

Saneringsprogram

Växande djur som fötts innan saneringsprogrammet förmedlas eller föds upp skilt från de djur som ska saneras och djur som föds efter det att saneringen genomförts. Isolering och behandling av avelsdjur sker innan dessa återinträder i rengjorda och desinfekterade stallar. Observera att även ventilationssystemet ska ingå i denna desinficering. Avkomman till sanerade avelsdjur föds upp omgångsvis i sektionerade system i stallar som dessförinnan rengjorts och desinficerats enligt ovan (17).

Reservoar

Den viktigaste reservoaren för *Mycoplasma hyopneumoniae* är grisarna själva, men mikroben kan även överleva längre än vad många tror utanför värddjuret. *Mycoplasma hyopneumoniae* kan överleva upp till 30 dygn i vatten, men dör relativt snabbt av (inom tre dygn) under torra förhållanden (3). Organismen överlever längre tid om temperaturen är låg, vilket bidrar till att sjukdomsutbrotten ofta relateras till höst-vinter då det är fuktigt, kallt och mörkt.

Epidemiologi

Smittar från gris till gris via noskontakt eller som dropp-smitta.

Luftburen smitta mellan besättningar förekommer. Denna form av nedsmittning är överrepresenterad under perioder med låg temperatur och hög luftfuktighet, dvs. under höst- och eventuellt även under vinterperioden.

Mycoplasma hyopneumoniae är mycket smittsam i större populationer med täta kontakter mellan djuren. Mellan 0 och 30 % av de svenska grisarna har antikroppar gentemot *Mycoplasma hyopneumoniae* redan vid slaktsvinsförmedlingen. Vid slakt har upp till 90 % av djuren antikroppar.

I välsektionerade integrerade eller externintegrerade system kan dock smittrycket dämpas väsentligt och i sådana besättningar kan sjukdomsdebuten skjutas långt fram i tiden. Sådana besättningar kan föda upp djur som är helt utan tecken på infektion med *Mycoplasma hyopneumoniae*, trots att avelsdjuren har antikroppar mot mikroben.

Referenser

1. Friis NF, Szancer J. Sensivity of certain porcine and bovine mycoplasmas to antimicrobial agents in a liquid medium test compared to a disc assay. Acta Vet Scand 1994;35:389–94.
2. Goodwin RFW. The phenomenon of suppressed respiratory disease in litters of older sows. Vet Rec 1965;77:383–7.
3. Goodwin RFW. Apparent reinfection of enzootic-pneumonia-free pig herds: Search for possible causes. Vet Rec 1985;116: 690–4.
4. Hannan PC, Windsor HM, Ripley PH. In vitro susceptibilities of recent field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma hyosynoviae* to valnemulin (Econor), tiamulin and enrofloxacin and the in vitro development of resistance to certain antimicrobial agents in *Mycoplasma hyopneumoniae*. Res Vet Sci 1997;63: 157–160
5. Le Carrou J, Laurentie M, Kobisch M, et al. Persistence of *Mycoplasma hyopneumoniae* in experimentally infected pigs after marbofloxacin treatment and detection of mutations in the parC gene. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1959–66.
6. Mattsson JG, Bergström K, Wallgren, et al. Detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* in nose swabs from pigs by in vitro amplification of the 16S rRNA gene. J Clin Microbiol 1995;33:893–7.
7. Messier S, Ross RF, Paul PS. Humoral and cellular immune responses of pigs inoculated with *Mycoplasma hyopneumoniae*. Am J Vet Res 1990;51:52–8.
8. Strasser M, Abiven P, Kobisch, et al. Immunological and pathological reactions in piglets experimentally infected with *Mycoplasma hyopneumoniae* and/or *Mycoplasma flocculare*. Vet. Immunol. Immunopath 1992;31:141–53.
9. Straw BE, Shin SJ, Yaeger AE. Effect of pneumonia on growth rate and feed efficiency of minimal disease pigs exposed to *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Mycoplasma hyopneumoniae*. Prev Vet Med 1990;9:287–94.
10. Tanner AC, Wu CC. Adaption of the sensitive broth microdilution technique to antimicrobial susceptibility testing *Mycoplasma gallisepticum*. Avian Dis 1992;36:714–7.
11. Vicca J, Maes D, Stakenborg T, et al. Resistance mechanism against fluoroquinolones in *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. Microb. Drug Resist 2007;13:166–70.
12. Vicca J, Stakenborg T, Maes D, et al. In vitro susceptibilities of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4470–2.
13. Wallgren P. 2005, Mycoplasmal pneumonia of pigs In: Infectious diseases of livestock with special reference to Southern Africa. J.A.W. Croetzer, and R.C. Tustin (eds), 2nd edn, Oxford University Press, Oxford, UK. Chapter 203, pp 2066–70.
14. Wallgren P, Beskow P, Fellström C, et al. Porcine lung lesions at slaughter and their correlation to the incidence of infections by *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* during the rearing period. J Vet Med B 1994;41:441–52.
15. Wallgren P, Bölske G, Fossum C. In vitro stimulation of antibody production to *Mycoplasma hyopneumoniae* by porcine peripheral blood mononuclear cells. Vet Microbiol 1992;32:363–74.
16. Wallgren P, Bölske G, Gustafsson S, et al. Humoral immune responses to *Mycoplasma hyopneumoniae* in sows and offspring following an outbreak of mycoplasmosis. Vet Microbiol 1998;60:193–205.
17. Wallgren P, Sahlander P, Hassleback G, et al. Control of infections with *Mycoplasma hyopneumoniae* in swine herds by disrupting the chain of infection, disinfection of buildings and strategic medical treatment. J Vet Med B 1993;40:157–69.
18. Wallgren P, Schwan O. Regulation in the time for infection with *Mycoplasma hyopneumoniae* in a chronically infected herd to avoid merchandise of contagious animals. Proc IPVS 1994;13:134.
19. Yamamoto K, Koshimizu K, Ogata M. In vitro susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. Jpn Vet Sci 1986;48:1–5.

Antibiotikaterapi vid spägrisdiarré

Magdalena Jacobson

Bakgrund

I modern svensk svinproduktion dominerar två grupper av sjukdomar, luftvägssjukdomar och tarmsjukdomar. Grovt förenklat kan luftvägssjukdomarna sägas vara ett problem inom slaktsvinsuppfödningen, medan tarmsjukdomarna är den lilla grisens problem. Dessa diarré-sjukdomar är vanligen relaterade till vissa, specifika perioder under uppfödningen. Som exempel kan nämnas "spägrisdiarré", "treveckorsdiarré" och "avvänjningsdiarré" (1–3).

Spägrisdiarré beskrevs redan på 1950-talet (2). I Sverige har sjukdomen vanligen förknippats med specifika stammar av bakterien *Escherichia (E.) coli*, så kallade ETEC (Enterotoxin-producerande *E. coli*). ETEC påverkar tarmcellernas signalsystem vilket medför en kraftig utsöndring av vätska till tarmen. Hos en spägris, med mycket små kroppsreserver, kan detta bli fatalt och hela kullar kan dö av uttorkning inom loppet av några timmar (2,3,5,6). I vissa delar av landet är även smittsam tarmbrand, orsakad av bakterien *Clostridium (C.) perfringens* typ C, en känd orsak till spägrisdiarré. I litteraturen anges dessutom ett antal andra agens med differentialdiagnostisk betydelse såsom rotavirus, coronavirus, *C. perfringens* typ A, koccidier, *C. difficile*, *Cryptosporidium parvum*-infektion, och *Strongyloides* spp. (3–15).

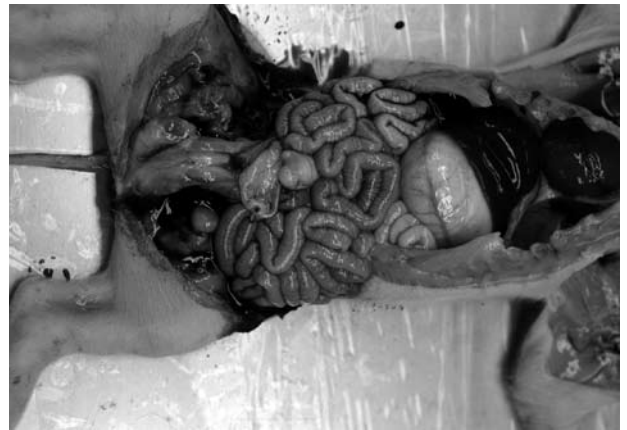
Från att ha varit ett stort problem i början av 1960-talet, har utvecklandet av effektiva vaccin mot ETEC lyckligtvis inneburit att spägrisdiarré under en lång följd av år varit nästintill försvunnen inom svensk smågrisproduktion. På senare år har dock rapporter från fältet indikerat att spägrisdiarré, trots väl fungerande skötsel- och vaccinationsrutiner, blivit ett allt vanligare problem. Orsaken till detta är okänd. Drabbade besättningar har ofta en hög och effektiv produktion, ett gott smittskydd och en god skötsel. Trots detta visar behandlingsjournalerna att en del besättningar rutinmässigt behandlar upp till 70 % av spägrisarna med antibiotika (16). Vidare har traditionella behandlingar av denna nya form av sjukdomen ofta dåligt resultat. Många djurägare anger, att man fått ett oväntat gott behandlingsresultat av t.ex. penicillin, medan andra anger att enrofloxacin är den enda fungerande behandlingen. Några besättningar anger vidare, att problemen uppstått efter att "helcellsvaccinerna" mot *E. coli* ersatts med "komponentvaccin". Internationella rapporter visar, att liknande sjukdomsproblem även finns i t.ex. Danmark och Frankrike (17). Denna nya form av spägrisdiarré går under benämningen NNPD, new neonatal porcine diarrhoea. Orsaken till problemet är inte klarlagd och spekulationerna varierar från land till land, t.ex. nya bakteriella infektioner som *C. difficile*, förekomst av vissa speciella s.k. toxintyper hos *C. perfringens*, eller förändringar i miljö eller skötselrutiner som kan öka smitttrycket eller påverka spägrisens möjligheter att få i sig en adekvat mängd råmjölk. Eftersom antikroppar inte passerar suggans placenta medför ett bristande råmjölksintag att den nyfödda grisen har ett mycket dåligt skydd mot olika agens i närmiljön.

Klinik

Spägrisar definieras som grisar i åldern 0–3 veckor och sjukdomen har beskrivits redan hos två till tre timmar gamla grisar, men kliniska symtom ses vanligast hos en till fyra dagar gamla grisar. Vid ETEC ses vanligen en vattentunn, gulaktig diarré. Den sekretoriska diarrén medför att djuren snabbt blir dehydrerade och förlust av natrium och bikarbonat till tarmlumen medför en metabolisk acidosis. Om inte behandling sätts in dör grisarna i hyperkalemi inom loppet av några timmar till ett dygn. Perakuta dödsfall utan föregående kliniska symtom förekommer. Vanligen insjuknar 50–100 % av kullen (7).

Smittsam tarmbrand kan kliniskt vara mycket lik en ETEC-infektion, men de toxiner som bakterien bildar ger ofta djupgående nekroser i tunntarmsslemhinnan vilket resulterar i en hemorragisk diarré. Perakuta dödsfall kan ses och mortaliteten bland insjuknade djur anges vara hög. Vanligen drabbas grisarna vid två till tre dagars ålder men sjukdomen finns beskriven från tolv timmar till fyra veckors ålder (7).

NNPD ger i vissa fall något mildare symtom jämfört med ETEC eller smittsam tarmbrand. Den kliniska bilden varierar dock mellan besättningar och mortaliteten anges till 10–20 % om behandling sätts in i tidigt skede. I vissa besättningar anges att 75–100 % av spägrisarna drabbas, medan andra anger, att enbart gyltkullar insjuknar (Jenny Larsson, personligt meddelande).



Den makroskopiska bilden vid NNPD. Tarmen har dålig tonus och verkar slapp och dilaterad, och ödem kan ses i meso-kolon.
Foto: R. Grandon, Sveriges lantbruksuniversitet (SLU).

Diagnostik

Vid diagnostik av ETEC tas prov med tops från ändtarmen från två drabbade spägrisar. Efter primär odling sker analys med multiplex PCR för påvisande av specifika virulensfaktorer. Dessa omfattar adhesionsfaktorerna F4, F5, F6, F18 och F41, och enterotoxinerna LT, STa, STb, VT2e och EAST (21). Om ETEC påvisas utförs resistensundersökning på upp till två isolat (18).

I framför allt de södra och sydvästra delarna av Sverige kan även smittsam tarmbrand misstänkas. Sjukdomen är anmälningspliktig. Senast rapporterade primärfall inträffade år 2008 (ett fall [19]). Denna sjukdom är ofta bunden till vissa besättningar och djurägaren har vanligen en god uppfattning om vilka infektiösa ämnen som föreligger i den egna besättningen. Denna sjukdom uppvisar oftast en mycket specifik patologianatomisk bild och om förhållandena på gården så medger kan en enklare obduktion utföras i fält och en preliminär diagnos erhållas. Prover kan även tas med tops från ändtarmen från två drabbade spädgrisar. Proven odlas anaerobt för att identifiera *Clostridium perfringens*, och representativa kolonier analyseras sedan med PCR för att identifiera toxintyp (A–E). Om *C. perfringens* typ A påvisas, kan en ytterligare PCR tillämpas för att påvisa förekomst av β 2- och/eller enterotoxin.

Då orsaken till NNPD inte klarlagts, finns inga specifika rekommendationer avseende denna sjukdom. Ofta begärs analys avseende ETEC och *C. perfringens* typ A med påvisande av toxiner, enligt ovan.

Behandling

Spädgrisar behandlas alltid individuellt peroralt eller parenteralt. Vid spädgrisdarré ska i första hand ETEC misstänkas och diagnostik och behandling baseras primärt på detta antagande. Behandling av insjuknade grisar sätts in omgående men kan, beroende på resultaten av genomförd provtagning, modifieras vid senare sjukdomsfall. Som förstahandsval vid terapi rekommenderas kombinationspreparat av trimetoprim och sulfonamider för intramuskulär injektion. Substanserna har var för sig bakteriestatisk effekt men har sammantaget baktericid effekt genom att ingripa i två olika steg i folsyrsyntesen. Halveringstiderna i plasma anges i Fass vet. till 1,5–4,5 timmar avseende trimetoprim, till 6,5 timmar avseende sulfadoxin och till 3–4,5 timmar avseende sulfadiazin. Behandlingsintervall anges till 1–2 gånger per dygn och rekommenderad behandlingstid är 3 dygn. Resistens mot trimetoprim/sulfonamid monitoreras inom ramen för SVARM och år 2010 var 23 % av 94 isolat av *E. coli* resistenta (MIC för trimetoprim 8 mg/L) men det framgår inte av rapporten om dessa isolat härrörde från fall av spädgrisdarré (18).

Andrahandsval ska baseras på provtagning med resistensbestämning från kliniskt typiska fall.

Behandling av grisar som insjuknat i smittsam tarmbrand är oftast utsiktslös, eftersom förekomst av kliniska symtom innebär att grisen redan utvecklat toxininducerade tarmskador och dessa kvarstår även om bakterien elimineras. Vid primärfall rekommenderas att omedelbart påbörja vaccinering av suggorna i besättningen. Under en kort period kommer det emellertid att födas grisar efter suggor vars råmjölk saknar specifika antikroppar och dessa grisar löper en hög risk att insjukna. Därför rekommenderas behandling av alla nyfödda avkomor till ovaccinerade djur med penicillin intramuskulär injektion alternativt amoxicillin intramuskulär injektion. Eventuellt kan även ampicillintabletter lösa i vatten ges peroralt.

Eftersom orsaken till NNPD inte är klarlagd, finns för närvarande inga specifika behandlingsrekommendationer. Generellt rekommenderas att dessa grisar behandlas efter de

principer som gäller vid ETEC-infektion. Om *Clostridium perfringens* typ A och β 2 och/eller enterotoxin kan påvisas, kan även behandling med bensylpenicillinprokain vara aktuell.

Profylax

Det finns flera vaccin registrerade för immunisering av suggor för att förebygga infektion med ETEC, vilka innehåller olika kombinationer av adhesinantigenen F4ab, F4ac, F4ad, F5, F6, F41, och LT-toxoid. Vidare finns ett kombinationsvaccin mot ETEC som innehåller F4ab, F4ac, F5, F6, och *Clostridium perfringens* typ B, C och D (toxoider).

Generella profylaktiska åtgärder innefattar god hygien och god miljö i grisningsboxen, vilket vanligen förutsätter omgångsuppfödning.

Diskussion

Eftersom spädgrisars hela vätske- och näringsbehov fås via suggmjölk är inte gruppmedicinering via foder eller vatten aktuell. All behandling sker individuellt parenteralt eller peroralt via mixtur som ges i munnen med pump. För närvarande finns inga sådana perorala preparat registrerade i Sverige. Enligt Fass vet. finns följande substanser för injektion att tillgå vid behandling av *E. coli*-infektioner hos spädgrisar: trimetoprim/sulfonamider, amoxicillin, fluorokinoloner, streptocillin och oxytetracyklin. Trimetoprim/sulfonamid torde därför vara det korrekta förstahandsvalet vid en ETEC-inducerad spädgrisdarré. Övriga preparat ska enbart väljas på grundval av säkerställd bakteriologisk diagnos och utifrån resultaten av genomförd resistensundersökning.

Vid smittsam tarmbrand kan perorala preparat vara att föredra på grund av en snabb lokal effekt i tarmen. För närvarande finns endast ampicillintabletter godkända för djurslaget gris. Dessa är svåra att ge i fast form till en spädgris men kan lösas i känd mängd vätska varefter dosen beräknas. Bensylpenicillinprokain är ur resistenssynpunkt att föredra men det är oklart hur snabbt terapeutiska koncentrationer kan uppnås i tarmslemhinnan. Vid behandling av nyfödda spädgrisar finns också risk för överkänslighetsreaktioner och dödsfall på grund av prokain varför det är extra viktigt med noggrann dosering.

Vid NNPD saknas en säkerställd diagnos och därmed behandling. Ett vanligt förhållningssätt är att behandla med trimetoprim/sulfonamid i enlighet med en misstänkt ETEC-infektion och, om denna behandling inte ger önskvärd effekt, används ofta bensylpenicillinprokain som andrahandspreparat baserat på en misstanke om infektion med toxinbildande *Clostridium perfringens* typ A.

Referenser

1. Nilsson O, Martinsson K, Persson E. Epidemiology of porcine neonatal steathorrhoea in Sweden. 1. prevalence and clinical significance of coccidial and rotaviral infections. Nordisk Veterinär-Medicin 1984;36:103–10.
2. Richards WPC, Fraser CM. Coliform enteritis of weaned pigs. A description of the disease and its association with hemolytic *Escherichia coli*. *Escherichia coli*. Cornell Veterinarian 1961;51:245–57.
3. Holland RE. Some infectious causes of diarrhea in young farm animals. Clinical Microbiology Reviews 1990;3:345–75.

4. Lindsay DS, Current WL, Ernst JV. Sporogeny of *Isospora suis* In: Biester, 1934, Diseases of swine. Journal of Parasitology 1982;68:861-5.
5. Guerrant RL, Brunton LL, Schnaitman TC, et al. Cyclic adenosine monophosphate and alteration of chinese hamster ovary cell morphology: a rapid, sensitive in vitro assay for the enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. Infection and Immunity 1974;10:320-7.
6. Gyles CL. Virulence factors of *Escherichia coli*. In *Escherichia coli* in Domestic Animals and Humans, ed. CL Gyles, Wallingford, UK: CAB International 1994;pp. 337-64.
7. In: Diseases of swine, 9th ed., Eds. BE Straw, JJ Zimmerman, SD 'Allaire, DJ Taylor. p. 45-51, 435-48, 613-25, 641-9, 861-6.
8. Gibbons RA, Sellwood R, Burrows M, et al. Inheritance of resistance to neonatal *E. coli* diarrhoea in the pig: Examination of the genetic system. Theoretical and Applied Genetics 1977;51:65-70.
9. Graham DY, Sackman JW, Estes MK. Pathogenesis of rotavirus-induced diarrhea. Preliminary studies in miniature swine piglet. Digestive Diseases and Sciences 1984;29:1028-35.
10. Yoo HS, Lee SU, Park KY, et al. Molecular typing and epidemiological survey of prevalence of *Clostridium perfringens* types by multiplex PCR. Journal of Clinical Microbiology 1997;35:228-32.
11. Estrada Correa AE, Taylor DJ. Porcine *Clostridium perfringens* type A spores, enterotoxin and antibody to enterotoxin. the Veterinary Record 1989;124:606-10.
12. Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease II. the New England Journal of Medicine 1989;321:879-83.
13. Arbuckle JBR. 1972. The attachment of *Clostridium welchii* (Cl. perfringens) type C to intestinal villi of pigs. the Journal of Pathology 106: 65-72
14. Bergeland ME. Pathogenesis and immunity of *Clostridium perfringens* type C enteritis in swine. Journal of Veterinary Medical Association 1972;160:568-71.
15. Johannsen U, Menger S, Arnold P, et al. Untersuchungen zur Experimentellen *Clostridium-perfringens*-typ A-Enterotoxämie der Saugferkel. Monatshefte für Veterinärmedizin 1993;48:299-306.
16. Utdrag ur PigWin samt behandlingsjournaler, besättningsutredningar januari 2009; mars 2010. Sektionen för gris- och fjäderfäsjukdomar, Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU.
17. Svensmark, B. 2009. New neonatal diarrhoea syndrome in Denmark. Proc. 1st European College of Porcine Health management, Copenhagen, Denmark, p. 27.
18. SVARM 2010, National Veterinary Institute, Uppsala, <http://www.sva.se> .
19. <http://www.sjv.se/amnesomraden/djur/sjukdomarhosdjur/anmalningsplikt/sjukdomsstatistik/2008.4.4cf62786124a59a20bf80002439.html>

Samtliga läkemedelsrekommendationer finns på
www.lakemedelsverket.se



Avvänjningsdiarré

Lennart Melin

Klinisk bild

Den kliniska bilden utgörs av rubbningar i mag-tarmfunktionen av olika svårighetsgrad från ett subkliniskt till ett perakut förlopp med fatal utgång. Symtomen uppkommer oftast inom de första tio dagarna efter avvänjningen. Ofta drabbas hela kullar. Dessa diarréer åtföljs av sänkt allmäntillstånd och uttorkning som i flera fall leder till djurets död.

Etiologi

Detta är ett syndrom med en påtagligt multifaktoriell bakgrund först beskrivet av Richard and Fraser 1963 (1). Tidigt påvisades dess anknytning till förekomst av *E. coli* (2). Avvänjningen i sig medför dessutom att de avvanda grisarna abrupt utsätts för en hel rad av stressfaktorer (3). De separeras från suggan vars närvaro medför trygghet, värme och mat. Dessutom sker ett foderbyte från suggans mjölk till ett vegetabiliskt baserat foder. Suggans mjölk är också rik på, i tarmen lokalt verkande, antikroppar (IgA) som specifikt skyddar den unga grisen från infektion eller överväxt av endogena tarmpatogener (4). I Sverige sker avvänjningen vid cirka fem veckors ålder. Vid denna tid har de maternella antikropparna från första levnadsdygnets råmjölksgiva i stort sett förbrukats/försvunnit. Stressen vid avvänjning kan också påverka immunsystemet negativt (5,6).

Om djuren dessutom flyttas till nya utrymmen och om olika kullar blandas uppstår strider för att bestämma en ny hierarkisk ordning i gruppen.

Enterotoxinproducerande *E. coli* (ETEC) förekommer ofta i grisproducerande besättningar, såväl hos friska djur som hos sådana som uppvisar kliniska symtom (7,8). I samband med att grisarna i en känslig period utsätts för stressen av avvänjning kan en eller flera av dessa ETEC växa till och komma att dominera den koliforma floran hos enskilda individer och därmed utlösa sjukdom. Detta kan då snarare ses som en överväxt av endogena stammar än en utifrån kommande infektion (9). I flera försök har dessutom olika stammar av ETEC dominerat, såväl inom individ över tid, som mellan individer i en och samma kull (10–13).

ETEC adhererar till enterocyterna i tunntarmen med hjälp av olika adhesionsfaktorer; de vanligaste är F4, F5, F6, F18 och F41. Diarrén utlöses sedan genom de enterotoxiner bakterien producerar, vanligen LT, STa, STb, VT2e samt EAST.

Diagnostik

Diagnostiken är baserad på den kliniska bilden samt på påvisande av ETEC. Detta sker genom odling från feces från drabbade djur följt av påvisande av för ETEC typiska virulensfaktorer. Detta utförs vid Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) från och med 2007 med hjälp av en multiplex PCR som påvisar gener för adhesionsfaktorerna F4, F5, F6, F18, och F41 samt enterotoxinerna LT, STa STb och VT2e.

Om ytterligare virulensfaktorer med tiden kommer att bedömas vara intressanta kan de inkluderas i undersökningen. Om ETEC påvisas utförs sedan resistensbestämning på upp till två i odlingen dominerande isolat.

Behandling

Profylax

Behandling består i huvudsak av olika profylaktiska åtgärder för att minska de negativa effekterna av påfrestningarna för djuren vid avvänjningen. Dessa åtgärder omfattar såväl djurens miljö, deras foder, storleken på fodergivan, åtgärder för att tillförsäkra en god hygien i djurens utrymmen samt att i möjligaste mån försöka minska alla stressfaktorer vid avvänjningen.

Icke-farmakologiska åtgärder

Om kliniska symtom påvisas minskas fodergivan för att sedan försiktigt ökas samtidigt med att djuren får tillgång till vätskeersättning i form av elektrolytlösning. Miljön i utrymmet kan förbättras med t.ex. torv för att ge djuren en torrare och renare miljö. Torven kan också positivt förbättra deras mag-tarmfunktion då de även äter av den.

Om de profylaktiska insatserna och/eller de ovan beskrivna insatta åtgärderna inte har avsedd effekt och häver utbrottet av sjukdom kan olika behandlingar sättas in.

Zinkoxid

I besättningar med ihållande problem kan en tillsats av 2 500 ppm ZnO (14) tillsättas fodret under de första två veckorna efter avvänjningen vilket visat sig effektivt i flera studier (14,15). Detta sker då på förskrivning av veterinär efter dennes bedömning av den kliniska situationen i besättningen.

Varför tillsats av ofysiologiskt höga halter av ZnO verkar dämpande på avvänjningsdiarré är inte klarlagt. Den av avvänjningen inducerade minskningen av den mikrobiella diversiteten hos den koliforma fekala floran hos avvanda grisar har i försök visat sig vara mindre och mer kortvarig hos grisar som fått foder med 2 500 ppm ZnO/kg (11). Någon minskning av mängden *E. coli*/g feces sågs inte i denna studie. Grisarna visade även mildare kliniska symtom och en bättre tillväxt än infekterade kontrollgrisar. Då ett mikrobiellt ekosystem med hög diversitet anses ha en högre kolonisationsresistens (16,17) kan detta vara en tänkbar förklaring till zinkens positiva effekt.

Internationell användning av antimikrobiella preparat

Då problemet är associerat med överväxt av ETEC kan drabbade djur behandlas med antibiotika med god effekt mot *E. coli*. I internationell litteratur nämns amoxicillin-klavulansyra, fluorokinoloner, cefalosporiner, apramycin, ceftiofur, neomycin och trimetoprim för parenteral behandling (18).

Även spectinomycin och enrofloxacin omnämns (19). Samma författare föreslår också en tillblandning i vatten under 3–5 dygn med ampicillin/amoxicillin/apramycin/neomycin/tetracyklin/trimetoprim-sulfonamid/gentamicin/cefalotin/ eller ceftiofur (19). Dessutom föreslås alternativt en foderinblandning med en duration av 1–5 veckor efter avvänjning med klortetracyklin, oxytetracyklin, apramycin, neomycin, trimetoprim-sulfonamid, eller enrofloxacin (19). Burch et al. anger ZnO i foder som förstahandsval vid avvänjningsdiarré följt av kolistin eller neomycin i andra hand. Sulfonamid-trimetoprim omnämns ej alls (20).

Aktuell behandling i Sverige

Enskilda djur

I Sverige behandlas enskilda sjuka djur med en parenteral giva av sulfadiazin-trimetoprim eller sulfadoxin-trimetoprim. Denna kombination av två var för sig bakteriostatiska preparat som tillsammans har synergistisk baktericid effekt genom att ingripa i två på varandra följande steg i bakteriernas folsyrametabolism har ett brett antibakteriellt spektrum som omfattar såväl gramnegativa som grampositiva bakterier. Samtliga tre stycken i Fass Vet. 2011 registrerade preparat har en riktdos på 15 mg/15–25 mg totalinnehåll av aktiv substans per kg kroppsvikt en till två gånger per dygn i form av en intramuskulär injektion. Behandlingstiden anges till fem dagar eller två dagar efter att symtomen upphört. Vad gäller prevalensen av resistent isolat av *E. coli* isolerade från tarminnehåll/feces/tarmlymfknutor från svenska besättningar med mag-tarmstörningar har denna varierat mellan 13 och 23 % under 1989–2010, se Tabell I ur SVARM 2010 (21). I Danmark påvisades en prevalens på 32 % av resistent isolat från 160 fekala prover uttagna från kliniskt friska djur i samband med slakt (22). Förbrukningen av sulfonamid-trimetoprimpreparat var under detta år 3 939 000 Animal Daily Doses (ADD¹⁵) till avvanda grisar med en beräknad medelvikt på 15 kg kroppsvikt (22).

Gruppmedicinering

Ju fler djur som drabbas i en besättning desto mer betungande blir en individuell behandling av enskilda djur. Ett vägledande kriterium för när en individuell medicinering bör bytas till gruppmedicinering kan vara vid cirka 20 % morbiditet eller 2 % mortalitet (23). I Sverige finns inte något för gris inregistrerat preparat som har en god verkan mot gramnegativa tarmbakterier såsom *E. coli* för inblandning i foder eller vatten. Däremot används ett licenspreparat för inblandning i vatten, Doxamicina (Doxal, Milano, Italien). Preparatet doseras 1 mL/24 kg kroppsvikt i grisarnas dricksvatten från en 12 % lösning. Behandlingstid är 5–10 dagar eller tills att de kliniska symtomen upphör i besättningen. Karenstiden är satt till sex dagar.

Kolistin uppvisar koncentrationsberoende baktericid aktivitet. Medlet verkar genom att binda till LPS i bakteriens ytmembran, vilket leder till ökad permeabilitet och osmotisk celldöd. Kolistin har god effekt mot de flesta Enterobacteriaceae men ej mot grampositiva bakterier. Absorptionen från tarmen är mycket liten.

Förekomst av resistens mot kolistin är ovanlig. I Danmark påvisades en prevalens på 1 % av resistent isolat från 160 fekala prover uttagna från kliniskt friska djur i samband med slakt (22). Förbrukningen av kolistinpreparat var under detta år 7 439 000 Animal Daily Doses (ADD¹⁵) till avvanda grisar med en beräknad medelvikt på 15 kg kroppsvikt (22), att jämföra med förbrukningen av sulfonamid-trimetoprim ovan.

I en tysk undersökning påvisades ett MIC₅₀-värde på 0,25 µg/mL hos *E. coli* isolerade från urin eller genitalia på 87 grisar (23). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) förordar en brytpunkt på 2 mg/L liksom Société Française de Microbiologie. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy använder istället < 4 mg/L som cut off-värde för känslig och > 8 mg/mL som cut off-värde för resistent.

Det ska dock noteras att kolistin på senare år använts inom humanmedicinen vid behandling av multiresistenta bakterier där andra verkksamma alternativ saknats. Substansen är alltså kritiskt viktig inom humanmedicinen varför dess användning inom veterinärmedicinen kan komma att omprövas.

Tabell I ur SVARM 2010 (21).

Table pig I. Resistance (%) in *Escherichia coli* from pigs 1989–2010 and distribution of MICs for isolates from 2010. Isolates are from clinical submissions of faecal samples or samples taken post mortem from the gastro-intestinal tract.

	Resistance (%)								Distribution (%) of MICs (mg/L)										
	1989-91	1992-94	1995-97	1998-00	2001-03	2004-06	2007-09	2010		≤ 0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	> 32
Antimicrobial	n = 248	n = 431	n = 1 244	n = 1 074	n = 935	n = 1 099	n = 278	n = 94											
Ampicillin	6	10	9	11	17	22	21	20					1.1	41.5	37.2		20.2		
Ceftiofur	-	-	-	-	< 1 ^g	< 1	0	0			71.3	23.4	5.3						
Enrofloxacin ^a	1 ^f	7	5	6	8	9	7	6		93.6	2.1	3.2	1.1						
Florfenicol	-	-	-	-	< 1 ^g	< 1	0	0						10.6	62.8	24.5	2.1		
Gentamicin ^b	1	1	< 1	1	4	1	< 1	0						97.9	2.1				
Neomycin	17	14	9	6	5	4	6	1							97.9	1.1	1.1		
Streptomycin ^c	44	44	32	30	36	36	35	28							21.3	35.1	16.0	8.5	19.1
Tetracycline	28	35	31	33	30	26	26	21					37.2	29.8	9.6	2.1	21.3		
Trim/Sulph ^{d,e}	17	15	13	14	19	25	20	23				71.3	5.3			23.4			

^aCut-off value > 0.25 mg/L until 2001. ^bCut-off value > 8 mg/L until 2002. ^cCut-off value > 32 mg/L until 2001. ^dConcentration of trimethoprim given, tested in concentration ratio 1/20 trimethoprim/sulphamethoxazole. ^eCut-off value > 4 mg/L until year 2001. ^f227 isolates tested. ^g688 isolates tested.

Referenser

- Richards WPC, Fraser CM. Coliform enteritis of weaned pigs. *Cornell Veterinarian* 1963;51:245–57.
- Kenworthy R, Crabb WE. The intestinal flora of young pigs, with reference to early weaning, *Escherichia coli* and scours. *Journal of Comparative Pathology* 1963;73:215–28.
- Madec F, Bridoux N, Bounaix S, Jestin A. Measurement of digestive disorders in the piglet at weaning and related risk factors. *Preventive Veterinary Medicine* 1998;35:53–72.
- Klobasa F, Butler JE. Absolute and relative concentrations of immunoglobulins G, M, and A, and albumin in the lacteal secretion of sows of different lactation numbers. *American journal of veterinary research* 1987;48:176–82.
- Blecha F, Pollmann DS, Nichols DA. Weaning pigs at an early age decrease cellular immunity. *Journal of Animal Science* 1983;56:396–400.
- Wattrang E, Wallgren P, Lindberg Å, et al. Signs of infections and reduced immune functions at weaning of conventionally reared and specific pathogen free pigs. *Zentralblatt für Veterinärmedizin (B)* 1998;45:7–17.
- Kenworthy R, Crabb WE. The intestinal flora of young pigs, with reference to early weaning, *Escherichia coli* and scours. *Journal of Comparative Pathology* 1963;73:215–228.
- Melin L, Katouli M, Lindberg A, et al. Weaning of piglets. Effects of an exposure to a pathogenic strain of *Escherichia coli*. *Journal of Veterinary Medicine B* 2000;47:663–75.
- Hampson DJ. Postweaning *Escherichia coli* Diarrhoea in Pigs. in *Escherichia coli in Domestic Animals and Humans*, Ed: Gyles C. L., CABI Int., Wallingford 1994;171–91.
- Katouli M, Lund A, Wallgren P, et al. 1995. Phenotypic Characterization of Intestinal *Escherichia coli* of Pigs during Suckling Postweaning and Fattening Periods. *Applied and Environmental Microbiology* 1995;61:778–3.
- Katouli M, Melin L, Jensen-Waern M, et al. 1999. The effect of zinc oxide supplementation on the stability of the intestinal flora with special reference to composition of coliforms in weaned pigs. *Journal of Applied Microbiology* 1999;87:564–73.
- Melin L, Wallgren P. Aspects on Feed related prophylactic measures aiming to prevent Post Weaning Diarrhoea in Pigs. *Acta Vet Scand* 2002;43:231–45.
- Melin L, Mattsson S, Katouli M, et al. Development of Post-weaning Diarrhoea in Piglets. Relation to Presence of *Escherichia coli* Strains and Rotavirus. *Journal of Veterinary Medicine B* 2004;51:12–22.
- Poulsen HD. Zinc oxide for weanling piglets. *Acta Agriculturae Scandinavica. Section A, Animal Science* 1995;45:159–67.
- Holmgren N. Prophylactic effects of zinc oxide or olaquinox against weaning diarrhoea in pigs. *Svensk Veterinartidning* 1994;46:217–222.
- Hentges DJ. Role of the intestinal flora in defence against infection, Hentges, D. J (ed.), *Human intestinal microflora in health and disease*, New York: Academic Press Inc 1983;311–31.
- Kühn I, Katouli M, Lund A, et al. Phenotypic diversity and stability of the intestinal coliform flora in piglets during the first 3 months of age. *Microbial Ecology in Health and Disease* 1993;6:101–7.
- Fairbrother JM, Gyles CI. *Escherichia coli* infections Straw B, Zimmerman JJ, DAllaire, S, Taylor DJ. (ed.) I: Diseases of Swine 9th edition, Ames Iowa: Blackwell Publishing, 2006;639–74.
- Taylor DJ. *Pig Diseases* 8th ed., Glasgow: Prof D. J. Taylor, 2006.
- Burch DGS, Duran CO, Aarestrup FM. Guidelines for Antimicrobial use in Swine. I: Guardbassi, L., Jensen, L. B., and Kruse, H. (ed.), *Guide to Antimicrobial use in Animals*. Oxford: Blackwell Publishing 2008;102–25.
- SVARM 2010, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2011 www.sva.se ISSN 1650-6332
- DANMAP 2010, Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark ISSN 1600-2032.
- Användningsrekommendationer för mikrobiellmedel mot de viktigaste inflammationssjukdomarna och smittsamma sjukdomarna hos djur. *Evira publikationer* 8/2009 (elektronisk), Tillgänglig: <http://www.evira.fi/portal/se/evira/publikationer/?a=view&productId=135>.
- Grobbe M, Lübke-Becker A, Alesik E, et al. Antimikrobiel susceptibility of *Escherichia coli* from swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 2007;120:391–401.

Antibiotikaterapi vid proliferativ enteropati hos gris

Magdalena Jacobson

Bakgrund

Proliferativ enteropati, orsakad av bakterien *Lawsonia intracellularis*, är en endemisk sjukdom med en effektiv smittspridning och som påvisas hos allt fler djurarter, både domesticerade djur, djurparksdjur och i den vilda faunan. Den är en av de viktigaste orsakerna till tarmstörningar hos gris (1) och har påvisats i upp till 50 % av de svenska smågrisproducerande besättningarna. Nedanstående sammanfattning har fokus på djurslaget svin.

Sjukdomen kallas populärt ileit (2), men benämningen är missvisande eftersom infektionen har beskrivits i samtliga tarmavsnitt utom duodenum och främre jejunum och varierar mellan djurslag. Under lång tid ansågs *Campylobacter* spp. vara orsak till infektionen (3) men i slutet av 80-talet kunde man med hjälp av monoklonala antikroppar visa att sjukdomen orsakades av en tidigare okänd bakterie (4). Några år senare odlades bakterien första gången på cellkultur och sjukdomen reproducerades experimentellt (5). Bakterien fick 1995 sitt nuvarande namn *Lawsonia intracellularis*. Bakterien är gramnegativ, saknar kapsel och är inte sporbildande (6). Den är rörlig och flagelliknande strukturer har sällsynt setts på extracellulära bakterier i cellkultur (7). Genomet är cirka 1,46 Mb stort (8). Bakterien är mikroaerofil och obligat intracellulär. Den kan enbart odlas på cellkultur i en specifik atmosfär och betraktas som mycket svåroddlad, och odling sker i dagsläget endast vid en handfull laboratorier i världen. Bakterien infekterar omogna enterocyter i tarmkryptorna. De stimulerar på okänt sätt cellerna till delning samtidigt som differentieringen upphör. Hos gris infekteras alltid ileum, men förändringar finns även beskrivna från distala jejunum till rektum (9).

Sjukdomsbeskrivning

Utifrån tarmens morfologiska utseende har fyra former beskrivits: PIA, NE, RI och PHE. Av dessa anses PIA vara den okomplicerade, kroniska varianten, NE en sekundärinfektion vid PIA, RI en avläkningsform av NE och PHE den akuta formen av sjukdomen (7). I nyare litteratur föredrar man att tala om akut (PHE) och kronisk (PIA och NE) form (2). Ibland särskiljs även den subkliniska varianten. I Sverige är den kroniska formen vanligast vilken kliniskt ses som gråbrun diarré, ruggig hårrem och försämrad tillväxt. Mortaliteten är låg och framför allt förknippad med sekundärinfektioner (2). Subkliniskt infekterade djur har försämrad tillväxt men i övrigt inga kliniska symtom (10). De ekonomiska konsekvenserna av sjukdomen anses vara betydande (11,12). Inkubationstiden är två till tre veckor (13) och sjukdom ses ofta tre till fyra veckor efter avvänjning (6–20 veckor gamla grisar [14]). Inga fall finns beskrivna före två veckors ålder (15). Den akuta formen drabbar oftast lite äldre djur som slaktsvin och gyltor (4–12 månader gamla), men finns beskriven från sex veckor upp till flera års ålder (16). Denna form förlöper med kraftiga tarmblödningar. Perakuta dödsfall kan ses med ett anemiskt kadaver, där en

buköppning avslöjar blodfyllda tarmar. Akut ses blodig diarré och mer eller mindre påverkat allmäntillstånd. Feber kan ses men sjukdomen är generellt begränsad till tarmen och djuren kan istället ha hypotermi (2).

Riktlinjer för behandling och val av terapi

På grund av svårigheterna vid odling har få studier gjorts beträffande bakteriens antibakteriella spektrum. *In vitro* anges bakterien vara känslig för carbadox (MIC $\leq 0,5$ µg/mL respektive 0,5–8 µg/mL), difloxacin (MIC ≤ 1 µg/mL), erytromycin (MIC ≤ 1 µg/mL), klortetracyklin (MIC 0,125–64 µg/mL, ≤ 1 µg/mL, respektive 4–64 µg/mL), penicillin (MIC ≤ 1 µg/mL respektive 4–16 µg/mL), tiamulin (MIC $\leq 0,5$ µg/mL, ≤ 4 µg/mL respektive 2–32 µg/mL), tilmicosin (MIC ≤ 4 µg/mL, respektive 0,125–0,5 µg/mL), tylosin (MIC 0,25–32 µg/mL, 0,25–1 µg/mL, respektive 64 µg/mL), valnemulin (MIC $\leq 0,5$ µg/mL), och virginiamycin (MIC ≤ 1 µg/mL [17–20]). Skillnaderna i MIC-värden mellan de fyra studier som för närvarande finns publicerade speglar troligen framför allt svårigheterna i att genomföra sådana studier (förf. kommentar). Utöver fördelaktiga MIC-värden skall den aktiva substansen fördelas till hela tarmkanalen och tas upp intracellulärt. *In vivo* anger olika kliniska studier att makrolider (acetylisovaleryltylosin [21–25], leucomycin [26], tylosin [27–32]), vissa tetracykliner (klortetracyklin [33,34], doxycyklin [35]), linkosamider och aminocyclitoler (linkomycin, spectinomycin [36,37]), quioxaliner (olaquinox [38]), zinc bacitracin (39) och pleuromutiliner (tiamulin [40,41], valnemulin [42,43]) har god effekt. Bakterien har påvisats i feces med PCR efter behandling med tylosin och tiamulin, men tekniken skiljer inte på levande och döda bakterier. Det finns inga rapporter om resistensutveckling eller terapivikt, men detta kan bero på svårigheterna i att genomföra sådana undersökningar.

I nyligen fastlagda riktlinjer från Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (44) angående användning av antibiotika till produktionsdjur anges att vid infektioner orsakade av *Lawsonia intracellularis* utgörs förstahandsvalet av tylosin och andrahandsvalet av klortetracyklin när etiologi har säkerställts. Klortetracyklin finns för närvarande endast tillgängligt på licens. I riktlinjerna anges att användande av tiamulin bör begränsas till behandling av *Brachyspira* spp. och användas när andra alternativ saknas, för att minska risken för resistensutveckling.

Sanering

Några försök har gjorts i Danmark att eliminera bakterien på besättningsnivå. Dessa saneringar har baserats på behandling av samtliga djur med tylosin eller med tiamulin, i kombination med tömning, tvätt och desinfektion med glutaraldehyd eller Virkon S av stallarna, samt kontroll av gnagare och förbättrad biosäkerhet. Efter genomförd sanering angav de flesta försöksledare att man lyckats eliminera

bakterien, men efter 15–22 månader var de flesta besättningar infekterade (45,46). Det är oklart om smittan persisterat hos djuren eller i stallarna, eller reintroducerats med nyinköpta djur eller via vektorer.

Profylax

Ett levande, attenuerat vaccin för peroralt bruk finns tillgängligt (Enterisol ileitis vet. [47]). För bästa effekt ska djuren vaccineras två veckor innan förväntad tidpunkt för infektion, ofta två veckor innan förflyttning till tillväxtavdelningen. Vaccinet är indikerat att använda från tre veckors ålder. Optimal vaccinationstidpunkt kan fastställas via blodprov eller fecesprov med tre veckors intervall för att fastställa när infektion vanligtvis sker. Vaccinet minskar troligen inte andelen infekterade djur men förbättrar tillväxten under uppfödningssperioden.

Smittämnet är känsligt för desinfektionsmedel innehållande kvarternära ammoniumföreningar (48). Goda hygienrutiner är viktigt och innefattar noggrann tvätt och desinfektion av framför allt tillväxtstallarna, samt tid för upptorkning innan en ny omgång grisar sätts in. Utfodringsplatser bör optimeras så att fekal förorening av foder i görligaste mån förhindras. Vattennippel bör placeras så att vattenspill förhindras eller hamnar över gödselspalten. En torr och ren liggyta bör eftersträvas. Gnagare kan hårbärgera smittämnet och strategier för gnagarbekämpning bör finnas och tillämpas.

Diskussion

Merparten av publicerade studier beträffande behandling av proliferativ enteropati gäller olika typer av foder- eller vattenmedicineringar. De vanligaste strategierna i dessa fall är en inledande behandling med hög dos av antibiotika i 7–14 dagar, följt av en lägre dos ("underhållsdos") i 2–3 veckor. Rekommendationerna i Fass vet. följer samma strategi. Denna strategi har generellt inte tillämpats i fält, utan den vanligaste behandlingsstrategin torde vara att vid gruppmedicinering behandla samtliga djur via vatten i sju dagar eller via foder, i 10–14 dagar. Den längre behandlingsperioden vid fodermedicinering har rekommenderats för att säkerställa att terapeutiska koncentrationer uppnås i varje enskilt fall, då det vid gruppmedicinering finns en viss osäkerhet beträffande de enskilda individernas foderkonsumtion. Eftersom de studier som finns generellt använder längre behandlingsperioder är det svårt att bedöma hur korta foder- och vattenmedicineringar som krävs för att säkerställa god terapeutisk effekt.

Vidare rekommenderas i Sverige tylosin som förstahandsval baserat på strategin att begränsa användningen av tiamulin/valnemulin till sådana tillfällen där inga andra alternativ finns att tillgå. Tiamulin kan vara ett alternativ, till exempel i samband med saneringar. Fördelen med nyare substanser som tiamulin är att farmakokinetiken är relativt väl beskriven och att vävnadskoncentrationer finns angivna för tarmvävnad (kolon), medan äldre substanser generellt saknar uppgifter om koncentrationer i vävnad. Tiamulin för injektion ska inte ges till dräktiga suginor med undantag för de sista fyra veckorna av dräktigheten och toxiska reaktioner inklusive dödsfall har setts när tiamulin har givits i anslutning till att djuren ätit koccidiostatika.

Tylosin har aldrig använts i Sverige som tillväxtbegränsande medel i foder men har däremot tidigare använts i detta syfte i andra delar av Europa. European Food Safety (EFSA) monitorerar resistens hos *Campylobacter* spp. avseende erytromycin och resultaten från olika länder varierade mellan 4 och 52 % (2008). År 2005 påvisades 0 % resistenta *C. coli* hos svenska grisar. Tylosinresistens monitoreras inte generellt (49) men anses vara likställt med resistensmönstret för erytromycin. I en dansk studie på 102 fecesprov från gris identifierades tre isolat av *C. jejuni*, varav ett var resistent mot erytromycin och tylosin. Av de 99 isolaten av *C. coli* var 74–79 % resistenta mot erytromycin och 73 % mot tylosin. Isolaten var i de flesta fall samtidigt resistenta mot tylosin, spiramycin och erytromycin (50). Eventuellt har andelen resistenta isolat sjunkit sedan användningen av tillväxtbegränsande antibiotika upphörde 1998 (51).

Isolaten testades också mot tetracyklin och 1 % av *C. coli* respektive 0 % av *C. jejuni* var resistenta (50). Tetracykliner har generellt inte ansetts vara ett förstahandsval på grund av en tendens till snabb resistensutveckling hos bland annat *E. coli* och i Europa ses en utbredd resistens (69–100 %) mot tetracyklin hos *Campylobacter* spp. (49).

Referenser

1. Bane D, Gebhart CJ, Gardner I. Epidemiology of porcine proliferative enteropathy: a case-control study. Proc. AASP, Quebec, Canada, 1997, p. 429–31.
2. Winkelman NL, Dee S. Ileitis: an update. Comp Contin Educ Pract Vet 1996;S19–S25.
3. Lawson GHK, McOrist S. The enigma of proliferative enteropathies: A review. J Comp Path 1993;108:41–6.
4. McOrist S, Boid R, Lawson GHK, et al. Monoclonal antibodies to intracellular campylobacter-like organisms of the porcine proliferative enteropathies. Vet Rec 1987;121:421–2.
5. McOrist S, Jasni S, Mackie RA, et al. Reproduction of porcine proliferative enteropathy with pure cultures of ileal symbiont intracellularis. Inf Immun 1993;4286–92.
6. McOrist S, Gebhart CJ, Boid R, et al. Characterization of Lawsonia intracellularis gen. nov, sp. nov, the obligately intracellular bacterium of porcine proliferative enteropathy. Int J Sys Bacteriol 1995;45(4):820–5.
7. Lawson GHK, Gebhart CJ. Proliferative enteropathy. J Comp Path 2000;122:77–100.
8. Gebhart C, Kapur V, 2003. The complete genomic sequence of Lawsonia intracellularis. University of Minnesota, Minneapolis-St. Paul, MN, USA. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>).
9. Smith DGE, Lawson GHK. Lawsonia intracellularis: getting inside the pathogenesis of proliferative enteropathy. Vet Microb 2001;82:331–45.
10. Winkelman NL, Pauling GE, Bagg RN, et al. Use of a challenge model to measure the impact of subclinical porcine proliferative enteritis on growth performance in pigs. Proc. Am Assoc Swine Pract, Des Moines, IA, USA 1998;209–11.
11. Veenhuizen MF, Elam TE, Soenksen N. The potential economic impact of porcine proliferative enteropathy on the US swine industry. Proc 15th IPVS Congr, Birmingham, England, 1998, p 64.
12. McOrist S. Defining the full costs of endemic porcine proliferative enteropathy. Vet J 2005;170:8–9.
13. Smith SH, McOrist S. Development of persistent intestinal infection and excretion of Lawsonia intracellularis by piglets. Res Vet Sci 1997;62:6–10.
14. Jacobson M, Andersson M, Lindberg R, et al. Microarray and cytokine analyses of field cases of pigs with diarrhoea. Vet Microbiol 2011;153:3–4,307–14.
15. Winkelman NL. Proliferative enteritis – "ileitis". Information and control. Proc Am Assoc Swine Pract 1987;225–34.
16. Holyoake PK, Cutler RS, Monckton RP. The epidemiology of field cases of proliferative enteritis. Proc Aust Pig Sci Assoc 1991;3:115–22.
17. McOrist S, Gebhart CJ. In vitro testing of antimicrobial agents for proliferative enteropathy (ileitis). J Swine Health Prod 1995;3(4):146–9.

18. Wattanaphansak S, Singer R, Gebhart CJ. In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. *Vet Microbiol* 2009;134:305–10.
19. McOrist S, Mackie R, Lawson GHK. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont *intracellularis* isolated from pigs with proliferative enteropathy 1995;33(5):1314–7.
20. Yeh J-Y, Lee J-H, Yeh H-R, et al. Antimicrobial susceptibility testing in two *Lawsonia intracellularis* isolates associated with proliferative hemorrhagic enteropathy and porcine intestinal adenomatosis in South Korea. *Antimicrob. Agents Chemother* 2011;55(9):4451–3.
21. Tasker JB, Winkelmann NL, Kirwan P. Use of aivlosin in feed for control of ileitis in USA and Europe. *Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congr.*, 2004, Hamburg, Germany, I:256.
22. Tasker JB, Haugegaard J. The use of aivlosin in-feed to control porcine proliferative enteropathy in Denmark. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Copenhagen, Denmark 2006*;2:170.
23. Winkelmann N, Kinsley K, Gnozzio M, et al. Determination of the dose rate of aivlosin soluble for the treatments of ileitis in *Lawsonia intracellularis* challenged pigs – a two study analysis. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Copenhagen, Denmark 2006*;2:171.
24. Sims M, Winkelmann N, Eliopoulos C, et al. Efficacy of aivlosin premix for the control of porcine proliferative enteropathy (PPE, ileitis) in pigs experimentally infected with *Lawsonia intracellularis*. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Copenhagen, Denmark 2006*;2:179.
25. Tasker J, Yonehara Y, Takahashi Y. Use of aivlosin in feed for control of porcine proliferative enteropathy in Japan. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Copenhagen, Denmark 2006*;2:175.
26. Guedes R, Machado G, França S, et al. Efficacy of leucomycin (leucomag 30 % PR) for the control of porcine proliferative enteropathy. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Copenhagen, Denmark 2006*;2:168.
27. McOrist S, Morgan J, Veenhuizen MF, et al. Oral administration of tylosin phosphate for treatment and prevention of proliferative enteropathy in pigs. *Am J Vet Res* 1997;58(2):136–9.
28. Paradis M, Pauling G, Brennan J, et al. Evaluation of tylosin tartrate in drinking water for treatment of porcine proliferative enteropathy (ileitis). *J Swine Health Prod* 2004;12(4):176–81.
29. Marsteller T, Winkelmann N, Gebhart C, et al. Efficacy of Tylan 200 injection for the treatment and control of porcine proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis* in swine. *Am Assoc Swine Pract*, 2000;233–8.
30. Marsteller T, Winkelmann N, Gebhart C, et al. Efficacy of intramuscular tylosin for the treatment and control of porcine proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis*. *Vet Therapeut* 2001;2(1):7–16.
31. Bane, D. Effect of Tylan premix in feed during lactation on sow performance and fecal shedding of *Lawsonia intracellularis*. *Am Assoc Swine Pract* 2000;229–31.
32. Paradis M, McKay R, Wilson J, et al. Evaluation of Tylan and Lincomix administered in feed for the prevention of porcine proliferative enteropathy (ileitis). *Proc Int Pig Vet Soc Congr, 2004, Hamburg, Germany, I:303*.
33. Winkelmann N, Gebhart C, Collins J, et al. An evaluation of Aureomycin chlortetracycline (CTC) granular feed additive for prevention or treatment of swine ileitis. *Am Assoc Swine Pract* 1997;79–83.
34. Collins A, van Dijk M, McOrist S, et al. Strategic medication and development of immunity to *Lawsonia intracellularis*. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, 2000, Melbourne, Australia, 30*.
35. Kyriakis S, Bourtzi-Hatzopoulou E, Alexopoulos C, et al. Efficacy of in-feed doxycycline for the control of porcine proliferative enteropathy (PPE) in weaned piglets under field conditions. Source unknown, 6 p.
36. McOrist S, Muller Wager A, Kratzer D, et al. Therapeutic efficacy of water-soluble lincomycin-spectinomycin powder against porcine proliferative enteropathy in a European field study. *Vet Rec* 2000;146:61–5.
37. Bradford J, Winkelmann N, Moreira F, et al. Evaluation of lincomycin in drinking water for treatment of induced porcine proliferative enteropathy using swine challenge model. *Vet Therapeut* 2004;5(4):239–50.
38. Collins A, van Dijk M, McOrist S, et al. Strategic medication and development of immunity to *Lawsonia intracellularis*. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, 2000, Melbourne, Australia, 30*.
39. Kyriakis S, Tsinas A, Lekkas S, et al. Clinical evaluation of in-feed zinc-bacitracin for the control of porcine intestinal adenomatosis in growing/fattening pigs. *Vet Rec* 1996;138:489–92.
40. Schwartz K, Knittel J, Walter D, et al. Effect of oral tiamulin on the development of porcine proliferative enteropathy in a pure-culture challenge model. *J Swine Health Prod* 1999;7(1):5–11.
41. McOrist S, Smith S, Shearn M, et al. Treatment and prevention of porcine proliferative enteropathy with oral tiamulin. *Vet Rec* 1996;139:615–8.
42. Pineiro C, Morales J, Pique J, et al. Valnemulin is effective to treat subclinical ileitis forms in growing-finishing pigs. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Copenhagen, Denmark, 2006*;2:172.
43. Nakanishi N, Yamada K, Tsukahara T, et al. The efficacy of Econor (Valnemulin) in the treatment of the chronic form of porcine proliferative enteropathy under field conditions in Japan. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Copenhagen, Denmark, 2006*;2:165.
44. Lindberg M, Wallgren P. Gris: Infektioner i mag-tarmkanalen. i: Riktlinjer för användning av antibiotika till produktionsdjur, Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap, Husdjurssektionen, 2011;22–5.
45. Harm Nielsen L. Attempt to eradicate *Lawsonia intracellularis* by medication in 3 sow herds. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Hamburg, Germany, 2004*;281.
46. Johansen M, Baekbo P, Jensen TK, et al. Attempt to eradicate *Lawsonia intracellularis* by medication in 9 sow herds, preliminary results. *Proc Int Pig Vet Soc Congr, Ames, Iowa, USA, 2002*;222.
47. Kroll J, Roof M, McOrist S. Evaluation of protective immunity in pigs following oral administration of an avirulent live vaccine of *Lawsonia intracellularis*. *Am J Vet Res* 2004;65(5):559–65.
48. Collins A, Love RJ, Pozo J, et al. Studies on the ex vivo survival of *Lawsonia intracellularis*. *J. Swine Health Product* 2000;8:211–5.
49. European Food Safety Authority: Community Summary Report, November 2010, 8 (7):1658, appendix 3.2. p. 264–265, 272. www.efsa.europa.eu.
50. Aarestrup FM, Nielsen EM, Madsen M, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. from humans, pigs, cattle, and broilers in Denmark. *Antimicrob. Agents Chemother* 41:10, 2244–9.
51. Aarestrup FM, Engberg, J. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. *Vet Res* 2001;32:311–21.

Dosering av antibiotika till gris – *Brachyspira*-infektioner

Claes Fellström, Märit Pringle

Sjukdomsbeskrivningar

Diarrésjukdomar hos gris orsakar betydande ekonomiska förluster genom minskat foderutnyttjande, försämrad tillväxt och dödsfall. Förekomsten av dessa sjukdomar innebär dessutom ett lidande för djuren och i vissa fall behandling med antibiotika av stora grupper av grisar. Två av de viktigaste diarrésjukdomarna hos gris är svindysenteri och spiroketal diarré. Svindysenteri är en allvarlig diarrésjukdom som orsakas av spiroketen *Brachyspira hyodysenteriae*, en skruvformad långsamväxande anaerob bakterie, som kräver selektivt odlingsmedium för isolering. Det kännetecknande kliniska symtomet är blodblandad, slemrik diarré och dödligheten är hög om inte behandling sätts in. Spiroketal diarré är en relativt nyupptäckt sjukdom som orsakas av bakterien *Brachyspira pilosicoli* och kan kliniskt beskrivas som en ”mild form av svindysenteri”. Eventuellt kan även andra arter av *Brachyspira* orsaka mag-tarmstörningar hos gris. Kolonisationen sker för både *B. hyodysenteriae* och *B. pilosicoli* i grovtarmen. *Brachyspira hyodysenteriae* replikerar i tarmkryptorna varefter bägar- och epitelcellerna invaderas, skadas eller förstörs. *Brachyspira pilosicoli* invaderar normalt sett inte tarmcellerna och patogenitetsfaktorerna är till stor del okända (21). Både svindysenteri och spiroketal diarré finns i alla länder med grisproduktion. Hur mycket sjukdomarna kostar de svenska grisproducenterna är svårt att uppskatta men att kostnaderna varje år uppgår till miljardbelopp torde vara odiskutabelt.

Riktlinjer för behandling och val av terapi

I nyligen fastlagda riktlinjer från Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (10) angående användning av antibiotika till produktionsdjur anges att ”vid grovtarmsinfektioner orsakade av *Brachyspira* spp. utgör i dagsläget pleuromutiliner, eller eventuellt tylosin, de enda (för indikationen registrerade, författarnas kommentar) verksamma substanserna”. I riktlinjerna står det också att ”vid påvisande av svindysenteri ska målsättningen vara att sanera besättningen” och att användningen av tiamulin (pleuromutilin) bör begränsas till behandling mot *Brachyspira* spp. efter bakteriologisk diagnos och resistensundersökning och endast när andra alternativ saknas.

Saneringsprogram

Påvisas *B. hyodysenteriae* i en besättning bör detta alltid föranleda sanering. När svindysenteri utbryter i besättningar som säljer livdjur eller smågrisar ska sanering alltid genomföras. En sanering innebär tömning, tvättning och desinficering av samtliga stallar där grisar vistas. I Sverige genomförs sanering mot svindysenteri vanligen enligt ett rullande schema där saneringen börjar med rengöring/desinfektion av en tömd grisionsavdelning. När suggor sedan sätts in i

den rengjorda avdelningen tvättas de och behandlas exempelvis via dricksvattnet med tiamulin under några dagar före och ett par dagar efter insättningen. Spädgrisarna som fötts i den rena avdelningen flyttas sedan till en rengjord och desinficerad tillväxtavdelning, eller dito slaktsvinsavdelning, beroende på besättningssystem. Saneringsprogrammet fortsätter sedan tills alla suggrupper behandlats varefter saneringen är avslutad. Grisar som ska gå till slakt, liksom förmedlingsgrisar, ska aldrig sättas tillbaka i de rengjorda stallarna. Förmedlingsdjur ska behandlas med tiamulin före förmedling om de över huvud taget ska förmedlas. Saneringen bör kombineras med intensiv smågnarabekämpning. Mycket viktigt är dessutom att man innan saneringen bestämmer MIC (minsta hämmande koncentration) för tiamulin och andra antibiotika avseende *B. hyodysenteriae* som isolerats i besättningen.

Sanering mot *Brachyspira pilosicoli* praktiseras inte i Sverige, bland annat på grund av att risken är stor att besättningen återinfekteras genom ofullständig sanering eller genom återsmitta från inköpta djur.

Brachyspira spp. i Sverige

Kliniska symtom på svindysenteri iakttogs första gången i Sverige i en slaktsvinsbesättning i närheten av Malmö 1958 (12). Sjukdomen förefaller under hela perioden därefter ha utgjort ett betydande kliniskt problem i svenska grisbesättningar, som dessutom eskalerade i samband med att Sverige som första land i världen införde ett förbud mot användning av antibiotika som tillväxtbefrämjande tillsats till djurfoder år 1986. År 2000 etablerades ett kontrollprogram för svindysenteri i Sverige. Kontrollprogrammet har kunnat införas med stöd av författningen om officiell hälsokontroll hos svin (SJFS 1993:42) som innebär att Svenska Djurhälsovården utfärdar hälsodeklaration för alla besättningar med tillstånd att försälja livsvin. Från och med år 2000 omfattar denna hälsodeklaration även ett certifikat avseende frihet från svindysenteri. Certifikat utfärdas årligen efter kliniska observationer och provtagningar enligt ett angivet program. Genom att de svenska livsvinsbesättningarna därmed nu är fria från svindysenteri har antalet nya utbrott i bruksbesättningarna kraftigt minskat, vilket också kan avläsas i förskrivningen av pleuromutiliner (17). I kontrollprogrammet ingår dessutom obligatorisk smittspårning om svindysenteri ändå skulle utbryta i en bruksbesättning. Under de första åren efter kontrollprogrammets införande genomfördes ett intensivt smittspårningsarbete i Svenska Djurhälsovårdens regi, vilket också innebar att många smittade besättningar sanerades med antibiotika. Totalantalet smittade besättningar är nu på så låg nivå att man överväger att som först i världen nationellt utrota sjukdomen svindysenteri.

Att eliminera smittämnet vid spiroketal diarré, *Brachyspira pilosicoli*, från landet är i nuläget inte möjligt eftersom

bakteriernas epidemiologi inte är tillräckligt känd och smittämnet är allmänt spritt inom grispopulationen (5). Dessutom ger denna sjukdom ofta vaga kliniska symtom vilket försvårar diagnostiken.

Resistensmekanismer

Verkningsmekanismen för de vanligen använda substanserna vid behandling av infektioner med *Brachyspira* spp. (pleuromutiliner och makrolider) är att binda till bakteriens ribosom och därigenom hindra proteinsyntesen. Hos *Brachyspira* spp. orsakar mutationer i den ribosomala RNA-kedjan 23S försämrade bindning av antibiotikamolekylen vilket för olika mutationer och substanser ger olika grad av resistens. Resistens mot makrolider och linkosamider orsakas av mutationer i nukleotidposition 2058 och 2059 (6,9) och eftersom *Brachyspira* spp. endast har en kopia av 23S rRNA-genen räcker det med att en nukleotid i hela genomet muterar för att orsaka en höjning av MIC för tylosin från 4 µg/mL till 256 µg/mL. Detta medför att resistens mot makrolider utvecklas snabbt hos *Brachyspira* spp. För pleuromutilinerna är bilden mer komplicerad och ett antal mutationer i olika kombinationer finns beskrivna (även i det ribosomala proteinet L3) (4,14). I motsats till den distinkta skillnaden i MIC som ses vid tylosinresistens ökar tiamulin MIC långsamt och stegvis i en *B. hyodysenteriae*-population som exponeras för substansen (8). Pleuromutilinresistens hos *B. pilosicoli* är mindre studerad men utvecklas snabbare och med större MIC-stegring än för *B. hyodysenteriae* (15). I de flesta fall följer pleuromutilinerna tiamulin och valnemulin varandra när deras MIC för *Brachyspira* spp. ökar men valnemulin MIC är då 1–2 tvåstegsspänningssteg lägre än tiamulin.

Resistensläget i Sverige och världen

I Sverige sker all laboratoriediagnostik av *Brachyspira* spp. vid Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) och ett isolat från varje besättning med grisar som är positiva för *B. hyodysenteriae* eller *B. pilosicoli* testas sedan år 2005 för antibiotikakänslighet med buljongdilution inom ramen för resis-

tensövervakningsprogrammet SVARMPat. Resultat från tester gjorda på *B. hyodysenteriae*-isolat från 1990-talet visar en långsam stegring av tiamulin MIC (7). Under perioden 2003–2010 stannar dock denna ökning av och antalet insända/positiva prover till SVA minskar också kraftigt (opublicerat och 13). Det högsta tiamulin MIC som registrerats för *B. hyodysenteriae* i Sverige ligger på 1–2 µg/mL. Till skillnad från *B. hyodysenteriae* har det sedan man började göra tester på *B. pilosicoli* funnits en konstant andel på cirka 10–15 % som har tiamulin MIC > 8 µg/mL. Känsligheten för valnemulin följer tiamulin men med något lägre MIC varav de högsta stannar på 0,5–1 µg/mL för *B. hyodysenteriae*. Bland *B. pilosicoli* har de tiamulinresistenta isolaten också höga valnemulin-MIC men åter oftast ett tvåstegsspänningssteg under MIC av tiamulin. Andelen tylosinresistenta *B. hyodysenteriae* är hög (70–80 %) och så är fallet även för *B. pilosicoli* men andelen är något lägre.

Endast ett fåtal länder presenterar resistensdata för *Brachyspira* spp. men färsk rapport från Spanien och Tjeckien visar att läget är betydligt sämre där än i Sverige (4,16). Det är inte ovanligt med isolat där behandlingsalternativ saknas trots att fler substanser finns att välja på i dessa länder. I de flesta studier från övriga världen närmar sig tylosinresistensen 100 % och terapivikt med tiamulin vid svindysenteri diskuteras till exempel av Vyt, med flera, 2006, redan vid MIC 1–4 µg/mL från tester gjorda med agardilution (22).

Medicinsk behandling av svindysenteri och spiroketal diarré

I Sverige finns endast pleuromutiliner och tylosin registrerade för behandling av svindysenteri och spiroketal diarré. Tidigare fanns även makroliden tylvalosin (Aivlosin) tillgänglig för behandling av svindysenteri men preparatet tillhandahålls inte längre (november 2011). Vid sanering av svindysenteri är det viktigt att nå tillräckligt höga koncentrationer av antibiotika i grovtarmsväggen eftersom bakterierna invaderar slemhinnan. Vid annan behandling där avsikten endast är att behandla de kliniska symtomen kan en hög koncentration av antibiotika i tarmlumen räcka.

Tabell I. Totala vävnadskoncentrationer av tiamulin efter olika administrationssätt och doser enligt litteraturen.

Antal djur	Dos och administrering	Koncentration grovtarmslemhinna	Koncentration grovtarmslumen	Referens
25	15 mg/kg i.m.	2,27 vid tiden för C _{max} , µg/mL	12,75 vid tiden för C _{max} , µg/mL	11
4	10 mg/kg i.m.	0,5 µg/mL	data saknas	3
4	15 mg/kg i.m.	1,1 µg/mL	data saknas	3
5	11 mg/kg i.m.	2,58 µg/g	3,08 µg/g	1
2	60 ppm p.o. i vatten	data saknas	2,16 µg/g	1
3	120 ppm p.o. i vatten	1,56 µg/g	5,59 µg/g	1
4	105 ppm p.o. i foder	data saknas	2,84 µg/g	1
1–5	200 ppm p.o. i foder	1,57 µg/g (1 gris)	8,05 µg/g (5 grisar)	1

För tiamulin finns två dositeringsstudier där man också bestämt tiamulin MIC för den *B. hyodysenteriae*-stam som använts för infektionsförsöket (17–19). I det första försöket som inkluderade 50 grisar använde man en stam med tiamulin MIC 0,05 µg/mL och då gav dosen 60 ppm i vatten total eliminering av bakterierna. Den andra studien som innefattade två delstudier gjordes med en stam som hade tiamulin MIC 0,3–0,5 µg/mL och 30 grisar. I delstudie 1 fick de behandlade grupperna 50, 80, 120 eller 160 ppm i fodret i tio dagar och vid behandlingstidens slut fanns infektionen kvar hos ≥ 80 % av grisarna i alla grupper. I delstudie 2 fick grisarna (n = 20) 100 ppm i fodret under sju dagar och därefter fick en grupp (n = 5) 30 ppm i ytterligare 14 dagar. Endast hos den grupp där behandlingen kompletterades med den lägre dosen i 14 dagar eliminerades infektionen. Motsvarande studier när det gäller spiroketal diarré eller behandling av brachyspirainfektioner med andra antibiotika saknas enligt författarna.

Doseringar

Nedanstående behandlingsrekommendationer är i huvudsak baserade på produktresumén (2).

Akut svindysenteri

Behandling av akut svindysenteri innefattar

- I) Akut parenteral behandling med tiamulin i en dosering av 10 mg/kg kroppsvikt per dag intramuskulärt under 1–3 dagar av djur som är gravt påverkade av sjukdomen. Endagsbehandling förutsätter fortsatt behandling enligt II) nedan.
- II) Samtidigt inleds peroral behandling av hela stallet eller besättningen via dricksvattnet med tiamulin i en dosering av 8 mg/kg kroppsvikt per dag under 5–7 dagar, alternativt som inblandning i allt dricksvatten i koncentrationen 0,006 % (60 ppm). Behandlingen via dricksvattnet kan ersättas eller kompletteras med behandling via fodret med tiamulin i doseringen 5–10 mg/kg kroppsvikt, alternativt 5 kg pulver/ton foder (100–200 ppm) i sju till tio dagar. Tiamulin för injektion får inte ges till dräktiga sagguror med undantag för de sista fyra dräktighetsveckorna.

Som alternativ till den perorala behandlingen med tiamulin via dricksvattnet eller fodret (I och II ovan) kan valnemulin användas i doseringen 3–4 mg aktiv substans/kg kroppsvikt/dag under minst sju dagar.

Även för Tylan vet. finns indikationen svindysenteri. Sådan behandling bör dock enligt författarna undvikas på grund av hög resistens mot tylosin hos *B. hyodysenteriae*.

Vid sanering mot svindysenteri i Sverige används alltså pleuromutiliner. Dock ska saneringen föregås av resistensundersökning.

Spiroketal diarré

Spiroketal diarré behandlas med tiamulin som vid svindysenteri enligt ovan. För Tylan vet. (tylosin) saknas den specifika indikationen spiroketal diarré, men det anges att preparatet har indikation för enteriter orsakade av tylosinkänsliga

mikroorganismer. Om resistensundersökning visar att det aktuella isolatet av *B. pilosicoli* är känsligt för tylosin kan substansen därför utgöra ett behandlingsalternativ. Vid individuell behandling ges 10 mg/kg intramuskulärt två gånger per dygn i tre dagar. Vid gruppbehandling i dricksvatten ges 5–10 mg tylosin/kg/dygn i fem dagar som vid behov kan förlängas till två dagar efter symtomfrihet. Vid gruppbehandling i foder ges 100 ppm tylosin i fem dagar vilket vid behov kan förlängas till två dagar efter symtomfrihet.

Konklusion

När det gäller svindysenteri är antalet smittade besättningar i Sverige mycket lågt. Fortfarande förekommer dock sjukdomen i landet och då ofta i slutna besättningssystem som sagguror och stora integrerade besättningar. I dessa besättningar föreligger inget absolut krav på sanering mot sjukdomen eftersom smittrisen till andra besättningar bedöms som liten. Ändå innebär dessa besättningar ett potentiellt hot för den svenska grisproduktionen eftersom de ofta förbrukar ansevärliga mängder antibiotika vilket ökar risken för utveckling av antibiotikaresistens.

Referenser

1. Anderson MD, Stroh, SL, Rogers, S. Tiamulin activity in certain swine tissues following oral and intramuscular administration. Proceedings of the 25th American Association of Swine Practitioners Annual Meeting; 1994 March 5-8; Chicago, Illinois, USA.
2. FASS VET. 2011, Läkemedelsindustriföreningen (LIF), Stockholm.
3. Forster TC, Cosgrove RF, Roberts N, J. OCJ: Tiamulin residues in target tissues in pigs after intramuscular injection. Proceedings of the 7th International Pig Veterinary Society Congress; 1982 July 26-31; Mexico city, Mexico.
4. Hidalgo A, Carvajal A, Vester B, et al. Trends towards lower antimicrobial susceptibility and characterization of acquired Resistance among Clinical Isolates of *Brachyspira hyodysenteriae* in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3330–7.
5. Jacobson M, Gerth Löfstedt M, Holmgren N, et al. The prevalence of *Brachyspira* spp. and *Lawsonia intracellularis* in Swedish swine herds and in the wild boar population. J Vet Med B 2005;52:386–91.
6. Karlsson M, Fellström C, Heldtander MU, et al. Genetic basis of macrolide and lincosamide resistance in *Brachyspira* (Serpulina) *hyodysenteriae*. FEMS Microbiol Lett 1999;172:255–60.
7. Karlsson M. Antibiotic resistance in *Brachyspira hyodysenteriae*. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2001.
8. Karlsson M, Gunnarsson A, Franklin A. Susceptibility to pleuromutilins in *Brachyspira* (Serpulina) *hyodysenteriae*. Anim Health Res Rev 2001;2:59–65.
9. Karlsson M, Fellström C, Johansson KE, et al. Antimicrobial resistance in *Brachyspira pilosicoli* with special reference to point mutations in the 23S rRNA gene associated with macrolide and lincosamide resistance. Microb Drug Resist 2004;10:204–8.
10. Lindberg M, Wallgren P. Riktlinjer för användning av antibiotika till produktionsdjur - nötkreatur och gris. Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap, Husdjurssektionen. 22–25, Mars 2011.
11. McKellar QA, Escala J, Szancer J. Plasma and tissue kinetic study of tiamulin (tiamutin) in pigs. Proceedings of the 18th International Pig Veterinary Society Congress; 2004 June 27- July 1; Hamburg, Germany.
12. Ronéus O. Svindysenteri – en för Sverige ny enteritform. Nord Vet Med 1960;12:657–8.
13. Råsbäck T, Johansson K-E, Jansson DS, et al. Laboratory diagnostics of *Brachyspira* species and a new bacteria causing dysentery in pigs. Svensk Vet Tidn 2009;61:11–6.
14. Pringle M, Poehlsgaard J, Vester B, et al. Mutations in ribosomal protein L3 and 23S ribosomal RNA at the peptidyl transferase centre are associated with reduced susceptibility to tiamulin in *Brachyspira* spp. isolates. Mol Microbiol 2004;54:1295–1306.
15. Pringle M, Landen A, Franklin A. Tiamulin resistance in porcine *Brachyspira pilosicoli* isolates. Res Vet Sci 2006;80:1–4.

16. Sperling D, Smola J, Cizek A. Characterization of multiresistant *Brachyspira hyodysenteriae* isolates from Czech pig farms. *Vet Rec* 2011;168:215.
17. SVARM 2010, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2011.
18. Taylor DJ. The in vitro activity of SQ 22, 947 (81,723 hfu) against *Treponema hyodysenteriae* and other bacteria of porcine origin. *Proceedings of the 4th International Pig Veterinary Society Congress*; 1976 June 22-24; Ames, Iowa, USA.
19. Taylor D. Tiamulin in the treatment and prophylaxis of experimental swine dysentery. *Vet Rec* 1980;106:526-8.
20. Taylor DJ. Infected medication with tiamulin in the treatment of experimental swine dysentery. *Proceedings of the 7th International Pig Veterinary Society Congress*; 1982 July 26-31; Mexico city, Mexico.
21. Taylor DJ. *Pig Diseases*, eighth edition, Published by Prof. D.J. Taylor, 31 North Birston Road, Lennoxton, Glasgow, G66 7LZ, 2006. s 156-67.
22. Vyt P, Hommez J. Antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* isolates compared with the clinical effect of treatment. *Vlaams Diergen Tijds* 2006;75:279-85.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2012 finns på
www.lakemedelsverket.se



Ledinflammation hos gris

Mate Zoric

Sammanfattning

Hälta och ledinflammationer bland grisar utgör ett av de största djurväl-färdsproblemen inom grisproduktionen i Sverige och medför ekonomiska förluster i form av döda grisar, försämrad tillväxt och kostnader för antibiotikabehandlingar och extra arbetsinsatser. Idag behandlas ungefär var tionde gris i Sverige med antibiotika för hälta under smågrisperioden, varav 75 % behandlas under de tre första levnadsveckorna. Väl känt är att varma, svullna och smärtande leder samt hälta är de vanligaste kliniska symtomen, men även feber, slöhet, raggig hårrem och aptitlöshet är vanliga symtom. Skavsår är vanligt hos smågrisar. Ledinflammationer kan mycket klart korreleras till såväl skavsår som till i omgivningen vanligt förekommande bakterier (streptokocker, stafylokocker och *E. coli*).

De första två till tre veckorna av uppfödningen (insättningsperioden) är inte sällan den mest problemfyllda tiden i slaktgrisproduktionen. Grisar utsätts då samtidigt för ett flertal olika stress- och miljöfaktorer som bland annat kan leda till ledinfektioner. Ledinfektioner efter avvänjningsålder associeras däremot ofta till andra mikroorganismer såsom *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyorhinis* eller *Mycoplasma hyosynoviae*.

Observera rörelser och palpera leder hos grisar med rörelsestörningar. Värme, svullnad och reaktion på smärta samt mätning av rektaltemperaturen kan ge en uppfattning om vari problemet består. Fastställande av etiologisk diagnos görs bäst genom obduktion med bakteriologisk undersökning och resistensundersökning. För ett gott behandlingsresultat bör behandlingen sättas in i ett så tidigt skede som möjligt samt pågå i minst fem dagar. Bensylpenicillin är förstahandsvalet vid behandling av ledinflammation hos smågrisar och äldre grisar som infekterats med streptokocker, stafylokocker, rödsjuka eller Glässers sjukdom. Andrahandsvalet vid behandlingar av ledinflammationer hos smågrisar och Glässers sjukdom är trimetoprim-sulfa.

Vid påvisad förekomst av *Mycoplasma hyosynoviae* som orsak till ledinflammationer hos slaktgrisar utgör behandling med tetracyklin förstahandsval enligt Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (SVS). Om terapivikt uppträder görs resistensundersökning och som andrahandsalternativ kan tiamulin övervägas.

Polyserositet orsakad av *Mycoplasma hyorhinis* kan behandlas med högre doser av något antibiotikum som tylosin, tiamulin och linkomycin.

För att kunna svara på om NSAID är indicerat att användas vid ledinflammation på grisar krävs ytterligare studier och sådana studier pågår i Sverige. Det ska understrykas att medicinsk behandling av de grisar som drabbats av ledinfektioner inte kan ersätta skötselrutiner, golvkvalitet och god vård.

Klinisk bild

Hälta och ledinflammationer bland grisar är ett av de största djurväl-färdsproblemen inom grisproduktionen i Sverige och medför ekonomiska förluster i form av döda grisar, försämrad tillväxt och kostnader för antibiotikabehandlingar och extra arbetsinsatser (1).

Idag behandlas ungefär var tionde gris i Sverige med antibiotika för hälta under smågrisperioden, varav 75 % behandlas under de tre första levnadsveckorna (1). Väl känt är att varma, svullna och smärtande leder samt hälta är de vanligaste kliniska symtomen, men även feber, slöhet, raggig hårrem och aptitlöshet är vanliga symtom (2). Grisarna infekteras vid eller strax efter förlossningen och suggan utgör en viktig infektkälla. Vanliga infektkällor utgörs av hudsår som till exempel knäskador eller infektioner i navelregionen, respektive tonsiller/farynx (3). Förutom att skrubbsår och klövskador utgör möjliga infektkällor kan de också i sig förorsaka hälta hos smågrisar genom smärtan som uppstår vid belastning av de drabbade extremiteterna.

Redan direkt efter födseln uppkommer hos grisen lätt skador på hud och trampdynor. Skrubbsår, framför allt över karpus, kan ses hos i stort sett samtliga smågrisar vid tre

dagars ålder, men de har som regel läkt av vid tre veckors ålder (4–7). Kraftiga skador ses i genomsnitt hos 11 % av djuren, men denna incidens stiger med tilltagande golvskrovighet och om spaltens utformning medför att smågrisarna lätt kan skada sig (8,9). Andra faktorer som kan påverka uppkomsten av skador hos smågrisar är kullstorleken, kullnummer, suggans hälsotillstånd, boxhygien och tillgången på strömedel (1,4,7).

Även hos avvanda grisar och slaktgrisar förekommer ledinfektioner. De första två till tre veckorna av uppfödningen (insättningsperioden) är inte sällan den mest problemfyllda tiden i slaktgrisproduktionen. Djuren utsätts i samband med flytten för ett flertal olika stressfaktorer. I den specialiserade slaktgrisproduktionen kan smågrisar från olika besättningar med olika smittor och motståndskraft, transporteras och sammanföras till ett ställe. I det nya stallet möter djuren annat foder och vatten, främmande stallmiljö, skötsel etc. Även i integrerad drift betyder flytten till slaktgrisstallet en stor förändring. Allt detta kan leda till sjukdomsutbrott (ledinfektioner, transportsjuka, diarré, dysenteri, hosta, etc.), dödsfall och allmänt dålig produktion (10).

Etiologi

Smågrisarna kan infekteras med olika patogena eller fakultativt patogena mikroorganismer vid eller strax efter förlösningen, som till exempel streptokocker, stafylokocker och *Escherichia coli*. Streptokockdominansen förklaras av att suggan utgör en viktig infektkälla och att grupp C-streptokocker, huvudsakligen *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, är vanligt förekommande i tonsiller, näs-, svalg- och vaginalsekret samt i mjölk hos vuxna grisar. Även grupp L-streptokocker isoleras ofta från hud och från svalg-, vaginal- eller preputialsekret hos äldre djur (3,11,12). Vanliga infektkällor är hud- och klövsador. Även andra sår och infektioner, eller suggan, kan bidra till utvecklingen av ledinfektioner. Alla kroppens leder kan drabbas men framför allt är det benens stora leder som drabbas. Många gånger är det en samtidig inflammation i flera leder. För positiv terapi-effekt vid ledinfektioner krävs en snabbt insatt behandling med antibiotika (4–7).

För att undersöka vilka bakterier som kan sättas i samband med ledinflammationer hos svenska smågrisar avlivades och obducerades 27 smågrisar som misstänktes ha insjuknat i ledinflammation under 2006 (7). Vid obduktion fann man ledförändringar hos 20 av smågrisarna. Hos 75 % av djuren sågs förändringar i mer än en led vilket tyder på en hematogen spridning av agens. Prov från minst tre leder per gris togs för bakteriologisk odling och isolaten resistensbestämdes. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* dominerade (60 %), men även *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* (35 %) och *Escherichia coli* (5 %) påvisades. Hos fem smågrisar kunde mer än en bakterieart isoleras.

För de isolerade bakterierna utfördes en resistensbestämning (VetMIC, Stordjurspanelen, Statens veterinärmedicinska anstalt). Resultatet av resistensbestämningen för ett isolat av *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (Figur 1) och ett isolat av *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* (penicillin MIC $\leq 0,06$ µg/mL) samt två isolat *Escherichia coli* (trimetoprim MIC $\leq 0,5$ µg/mL) visade på en känslighet för samtliga antibiotika som bakterierna testades för. Denna studie stödjer att penicillin torde vara förstahandsvalet vid behandling av ledinflammationer hos smågrisar, men antalet undersökta besättningar var få i den här studien.

I en utvidgad studie som genomfördes under 2009–2010 undersöktes två leder från 113 svenska smågrisar (13). I den studien isolerades bakterier från 111 av de 226 undersökta lederna. Det dominerande fyndet var *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, isolerad från 82 leder. *Mycoplasma* spp. och *Haemophilus* spp. kunde inte isoleras. Alla streptokocker var känsliga för penicillin. Emellertid var 13 av 19 *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*-isolat penicillinbildande, vilket indikerar terapivikt med penicillin. Alla *Escherichia coli* och alla *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*-isolaten var känsliga för trimetoprim (Tabell I). Denna studie stödjer att penicillin bör vara förstahandsvalet och trimetoprim-sulfonamid andrahandsvalet för behandling av infektiös artrit hos smågrisar.

Ledinfektioner efter avvänjning associeras däremot ofta till andra mikroorganismer såsom *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyorhinis* eller möjligen *Mycoplasma hyosynoviae*. Den senast nämnda infektionen drabbar dock företrädesvis grisar under slaktgrisperioden.

Rödsjuka, infektion med *Erysipelothrix rhusiopathiae*, kan i besättningar med utomhusproduktion leda till omfattande hälsoproblem och i sådana besättningar ska vaccination övervägas av djurskyddsskäl. De etiologiska orsakerna till ledinfektioner hos dessa äldre ålderskategorier undersöks endast sällan i levande grisar. Ledinflammationer registreras vid besiktningen efter slakt utan vetskap om huruvida djuren har haltat eller inte (2).

Figur 1. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* är vanligt förekommande i tonsiller, näs-, svalg- och vaginalsekret samt i mjölk hos vuxna grisar.

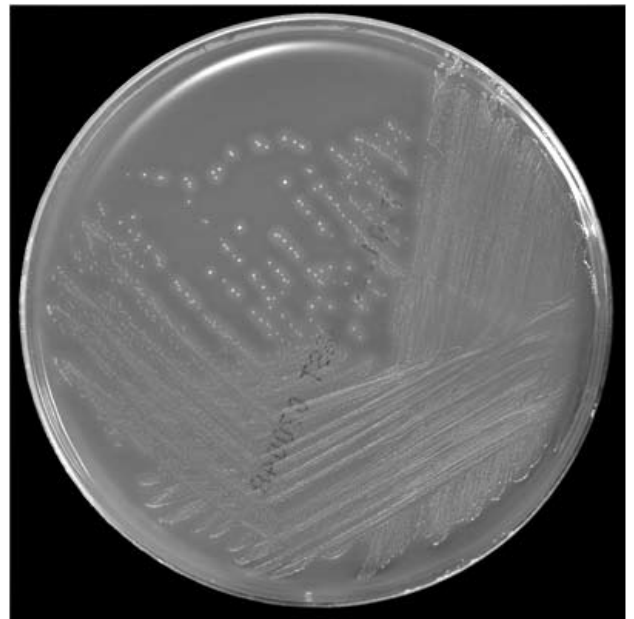


Foto: Bengt Ekberg.

Diagnostik

För att diagnostisera en besättning med rörelsestörningar hos grisarna behövs en grundlig besättningsgenomgång följt av kliniska undersökningar av enskilda djur. Det är viktigt att utreda varifrån rörelsestörningen härstammar och hur länge den förelegat, liksom om det är ett eller flera ben som är inblandade per djur. Skilj mellan djur som är akut och/eller kroniskt drabbade vid undersökning. Observera deras rörelser, palpera leder och sök efter värme, svullnad och reaktion på smärta. En undersökning av grisarnas ben och klövar samt en mätning av rektaltemperaturen kan ge en uppfattning om vari problemet består (14). Alla ålderskategorier av grisar på gården behöver undersökas, inte bara de med de mest allvarliga tecknen.

Utlösande faktorer kan finnas i miljön hos yngre djur där ledinflammationer kan diagnostiseras i cirka varannan kull och i de drabbade kullarna kan ledinflammation diagnostiseras hos allt från en till samtliga grisar (1). I den dagliga diagnostiken särskiljs sällan de septikemiska polyartriterna från ledinfektioner orsakade av skrub- och klövsador (6,7). Eftersom en tidigt insatt terapi är viktig för en positiv behandlingsprognos förekommer i realiteten sannolikt även en viss behandling av djur som haltar enbart till följd av mekaniska skador. Om producenten har behandlat grisar, är det viktigt att diskutera hur de svarar på behandlingen och om

Tabell I. Resistensbestämning utförd med VetMIC (SVA) för 107 bakterieisolat från leder (13). Resultatet av resistensbestämningen för *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (82 isolat), *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* (19 isolat) och *Escherichia coli* (6 isolat) visar ett MIC (µg/mL)-värde i en fördelning på känslighet för antibiotika som bakterierna testas för. *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus* penicillinasbildande har en MIC (µg/mL) ≥ 1. Mörkblå rutor indikerar testade koncentrationer.

Agens	Substans	Antal isolat	MIC (µg/mL)										
			≤ 0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
<i>Streptococcus equisimilis</i>	Penicillin	82	76	6									
<i>Streptococcus equisimilis</i>	Trimetoprim	82					3	22	38	17	1		1
<i>Staphylococcus hyicus</i>	Penicillin	19		3	3			2	1	10			
<i>Staphylococcus hyicus</i>	Trimetoprim	19						1	14	4			
<i>Staphylococcus hyicus</i>	Erytromycin	19				9	10						
<i>Escherichia coli</i>	Trimetoprim	6					3	3					

mer än 10 % av smågrisarna behandlas med antibiotika bör orsaken utredas.

Att ställa diagnos vid besättningsproblem där hälta och ledinflammation förekommer görs bäst genom obduktion och bakteriologisk undersökning av representativa urval av icke behandlade grisar. Om en besättning också drabbas av terapivikt bör man skicka in grisar för obduktion för fastställande av etiologisk diagnos och man får inte glömma att begära resistensundersökning.

Behandling

Infektiösa artrit hos diande smågrisar är som regel förknippade med infektion med streptokocker, stafylokocker eller *Escherichia coli* men även *Arcanobacterium pyogenes* kan orsaka problem. De senast genomförda studierna (7,13) av diande grisar med ledinflammation visade att *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* är den vanligast förekommande bakterien som isoleras från septiska artrit i Sverige. Bensylpenicillin (20 mg/kg kroppsvikt) är därför det självklara förstahandsvalet vid behandling av ledinflammation hos diande grisar. Eftersom *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, där fler än hälften av isolaten är penicillinasbildare, också är vanligt förekommande, bör andrahandsvalet vid behandling av ledinflammationer hos diande smågrisar vara trimetoprim-sulfa (16 mg/kg kroppsvikt). Trimetoprim-sulfa är också verksamt mot de isolat av *Escherichia coli* som isolerats hos grisar med ledinflammation (14). För ett gott behandlingsresultat bör behandlingen sättas in i ett så tidigt skede som möjligt samt pågå i minst fem dagar. Då man har funnit att en och samma gris kan vara infekterad med flera olika typer av bakterier bör man byta kanyl mellan varje smågris vid behandling för att undvika vidare smittöversföring (7).

Ledinfektioner efter avvänjningsåldern associeras däremot ofta med andra mikroorganismer såsom *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyorhinis*

eller möjligen *Mycoplasma hyosynoviae*. Den nämnda infektionen drabbar dock företrädesvis grisar under slaktgrisperioden.

Erysipelothrix rhusiopathiae som orsakar sjukdomen rödsjuka hos grisar uppträder i både akut och kronisk form. Den akuta formen med feber, aptitlöshet och tydliga upphöjda romboida hudutslag diagnostiseras kanske oftast. Grisar som överlever någon av dessa akuta former av sjukdomen kan därefter utveckla en kronisk rödsjuka-infektion, som manifesterar sig i att leder och/eller hjärtklaffar drabbas av olika typer av sjukdomsförändringar (15). Bensylpenicillin (20 mg/kg kroppsvikt) är förstahandsvalet vid behandling av akut rödsjuka och resistens mot penicillin verkar inte vara ett problem, men även substanser som tylosin, tetracykliner eller linkomycin har rekommenderats (16).

Vaccin mot rödsjuka används utbrett inom sugghållningen och är en del av den rutinmässiga sjukdomshanteringen, för att skydda mot de akut förekommande rödsjuka-infektionerna, som speciellt hos dräktiga djur kan ge hög fosterdödlighet och abort. De flesta kommersiella rödsjuka-vacciner är effektiva mot de akuta formerna av rödsjuka men det finns allmänt en tvekan till om de skyddar mot de kroniska formerna av rödsjuka som till exempel ledinfektioner (15). I svenska studier hos utomhusgrisar registrerades dock att ovaccinerade djur hade ledinflammation vid slakt, medan de vaccinerade djuren inte hade ledinfektioner (17). Även om det är svårt att isolera *Erysipelothrix rhusiopathiae* vid kroniska fall, har det påvisats hos 65 % av de slaktgrisar som diagnostiserats för artrit vid slakt och bakterien kan uppenbarligen orsaka stora slakteriförluster till följd av polyartrit (2). Vid akuta kliniska symtom på rödsjuka och vid ökad incidens av ledinfektioner, som vid utomhusproduktion ofta orsakas av rödsjuka-bakterier, rekommenderas att slaktgrisar rödsjuka-vaccineras (18).

Kliniska problem orsakade av *Mycoplasma hyosynoviae* är relativt sällsynta, men kan drabba mellan 10 och 50 % av grisarna i en besättning (19). Grisar som är tre till sex måna-

der gamla uppvisar en plötslig hälta under tre till tio dagar. *Mycoplasma hyosynoviae* orsakar svår hälta med minimal svullnad av lederna. Behandling med antingen tiamulin eller linkomycin med 10 mg/kg kroppsvikt dagligen i tre dagar och eventuellt kortikosteroider (16) minskar hältan och förbättrar tillväxten (20). Vid påvisad förekomst av *Mycoplasma hyosynoviae* som orsak till ledinflammationer hos slaktgrisar, rekommenderar SVS behandling med tetracyklin (14).

Polyserosit förekommer oftast hos fyra till tolv veckor gamla grisar, och oftare på hösten och vintern än på våren och sommaren (21). *Haemophilus parasuis* isoleras oftast (36 %), följt av *Mycoplasma hyorhinis* (18 %) och sedan *Streptococcus suis* och *Pasteurella multocida*. Dessa grisar drabbas av perakuta dödsfall eller hälta, oförmåga att stiga upp, svullna leder, och andnöd (2).

Mycoplasma hyorhinis drabbar vanligtvis unga grisar (< 8 veckors ålder) och förknippas ofta med en nedgång i den passiva immuniteten (22). Flera gemensamma drag vid den infektionen är måttligt varma och svullna leder, polyserosit, magandning och ovilja att röra sig. Problemen kan sammanfalla med introduktion av nya avelsdjur (2). Höga antibiotikadoser bör administreras parenteralt så snart kliniska tecken har visats, men behandlingsprognosen kan vara dålig. Rekommenderade antibiotika och doser är tylosin 9 mg/kg kroppsvikt, tiamulin 11 mg/kg kroppsvikt och linkomycin 10 mg/kg kroppsvikt (16).

Haemophilus parasuis (transportsjuka, Glässers sjukdom) orsakar en svår perakut och akut hälta, depression, feber, andnöd, varma svullna leder, ovilja att stå eller flytta sig, darrningar, förlamning och plötslig död (23,24). Grisar som återhämtar sig från den akuta fasen kan ha utvecklat kroniska artriter. Sjukdomen ses framför allt hos yngre djur, ofta i samband med stress eller förflyttning. Smittämnet är allmänt spritt, men sjukdomen diagnostiseras relativt sällan i Sverige (25).

Förebyggande användning av antibiotika eller terapeutisk peroral medicinering kan vara av ringa värde i att avskilja *Haemophilus parasuis*-utbrott (26). Höga doser antibiotika bör administreras parenteralt så snart kliniska tecken har visats och alla grisar i den drabbade gruppen bör behandlas (27). Penicillin (20 mg/kg kroppsvikt eller mer) har ansetts vara förstahandsmedel, men en ökande resistens mot penicillin har rapporterats (28). De flesta *Haemophilus parasuis*-stammar är också känsliga *in vitro* mot ampicillin, flurokino- lon, cefalosporin, gentamicin, spektinomycin och sulfa. Resistens mot tetracyklin, erytromycin, andra aminoglykosider och linkosamid har rapporterats utomlands (29,30). Andrahandsmedel är trimetoprim-sulfa, i dosen 16 mg/kg kroppsvikt, en till två gånger per dygn. Behandling bör fortgå tills symtomfrihet förelegat i två dygn. Vaccination är möjlig (16).

Streptococcus suis ger allvarliga infektioner såsom meningit och svåra ledinflammationer och har i en svensk undersökning isolerats i högre frekvens än förväntat. Samtliga isolat har varit känsliga för bensylpenicillin. För slaktgrisar med hälta eller andra tecken på ledinfektioner är förstahandsvalet bensylpenicillin (20 mg/kg kroppsvikt). Terapisvikt kan förklaras med infektioner orsakade av penicillinabsorb- erande stafylokocker varför trimetoprim-sulfa (16 mg/kg kroppsvikt) bör utgöra andrahandsvalet även vid septiska artriter hos slaktgrisar (14).

Positiv terapieffekt av ledinfektioner hos grisar kräver en snabbt insatt behandling med antibiotika för att grisen ska återhämta sig fullständigt. Kommer man in för sent med behandling är leden oftast så skadad att behandlingen är verkningslös (16).

Absorptionen av läkemedel i kroppen har undersökts ganska lite hos gris. Hos gris upptas läkemedel från mag- och tarmkanalen enligt samma principer som hos människa. Vid parental dosering av läkemedel ska man komma ihåg att en fullvuxen gris har ett tjockt fettlager under huden, vilket innebär att tekniken för intramuskulära injektioner är krävande. Absorptionen av läkemedel via fettvävnad är oberäknelig; vissa läkemedel kan bli kvar i fettet så att tillräckliga halter inte når inflammationshärden. Hos nyfödda grisar ska man vara noggrann med att de får rätt dosering av läkemedlen; överdosering och koncentrerade preparat ska undvikas (www.evira.fi).

När det gäller behandlingstid, har de variabler som påverkar längden på behandlingen inte definierats. Svar på behandling av olika typer av infektioner med antimikrobiella läkemedel varierar, och klinisk erfarenhet är viktig vid bedömningen av svar på behandlingen. Vid akuta infektioner är den oftast uppenbar inom två dagar. Om inget svar ses vid det laget bör både diagnos och behandling omprövas. Behandling av akuta infektioner bör fortsätta i minst två dagar efter klinisk upplösning. Kroniska infektioner kräver sannolikt avlivning. Penicillin är en substans som penetrerar ledhålan (31) och har en dokumenterat god effekt mot exempelvis streptokocker. Andra antibiotika används då djurhållare och besättningsveterinär upplever terapivikt, men i dagsläget finns inga belägg för resistens hos de i Sverige vanligast förekommande agens.

Smärtlindrande läkemedel och ledinflammation hos grisar

Förståelsen för potentialen av analgetiska (smärtlindrande) läkemedel har hittills varit eftersatt inom veterinärmedicin i jämförelse med humanmedicin, men nu då NSAID-preparat (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) introducerats är potentialen för denna typ av preparat uppenbar. Inte minst för grisar som drabbas av ledinfektioner – förutsatt att de inte överbelastar infekterade leder med framtida men som följd. Att NSAID minskar inflammationssymtomen är en effekt som ofta är önskad. Dock fyller inflammationen en funktion i kroppen. Om NSAID ges för att förbättra allmäntillståndet genom att dämpa febern och minska smärta, kan detta maskera eventuella infektioner som är den bakomliggande orsaken. NSAID gör, enligt vissa studier (32), att neutrofilernas förmåga att migrera till den inflammerade vävnaden försämras, minskad kemotaxis, vilket är ett exempel på hur en infektion skulle kunna förvärras under en behandling med NSAID. Då objektiva data saknas inom detta viktiga område (33) för att kunna svara på om NSAID är indicerat att användas vid ledinflammation på grisar, krävs ytterligare studier och det kan vara intressant att studera den långsiktiga prognosen av samtidigt insatt NSAID- och antibiotikabehandling vid diagnosen ledinfektion (hälta) hos grisar, koncentrationen av NSAID och inflammationsmediatorer i inflammerade leder för att förstå läkemedlets påverkan (34,35).

Förebyggande åtgärder

Det bör understrykas att medicinsk behandling av grisar som drabbats av ledinfektioner inte kan ersätta skötselrutiner, golvkvalitet och god omsorg. Alla grisar ska inspekteras dagligen och för ett gott behandlingsresultat bör behandling sättas in i ett så tidigt skede som möjligt. Då man har funnit att en och samma gris kan vara infekterad med flera olika typer av bakterier bör man byta kanyl mellan varje gris vid behandlingar för att undvika vidare smittöversföring. Kastrering bör ske på ett korrekt sätt och under hygieniskt acceptabla former och den intramuskulära järninjektionen ska läggas djupt i muskulatur under hygieniskt acceptabla former. Kullutjämna så att det är max tolv smågrisar i varje kull, görs inom 48 timmar och de största flyttas. Om det behövs så slipa tänderna på smågrisarna, framför allt i de större kullarna.

Det mest optimala är att förhindra att ledinflammation uppstår, till exempel genom olika miljöåtgärder som att kontrollera temperatur under värmelampan mellan varje omgång, första veckan bör det vara 32–33°C, att sektionering utförs till 100 %. Golvytan och/eller spalten kan ha stor bidragande orsak till ledinflammationer och klövbölder. Man kan pröva att lägga in torv de första tre veckorna efter grisning och tejpa framknän. Underhåll av golven kan vara en relevant åtgärd. Ett framgångsrikt koncept för att minska skavsår och ledinflammationsfrekvens kan vara att öka strömängden betydligt under de första levnadsdagarna för smågrisar, och under den första veckan efter insättning hos tillväxt- och slaktgrisar.

Det är viktigt att undvika onödiga omflyttningar, omgrupperingar och andra faktorer som kan skapa stress hos grisar. Boxarna ska vara torra, golvytorna halkfria och man ska undvika att jord följer med halm eller annat strö in i slaktvinsboxarna.

Referenser

1. Zoric M, Stern S, Lundeheim N, et al. Four-year study of lameness in piglets at a research station. *Vet Rec* 2003;153:323–8.
2. Dewey CE. Diseases of the nervous and locomotor systems. In *Diseases of swine 9th edition*, Section 1, Chapter 5, 2006; Edited by: Straw BE, Zimmerman JJ, D’Allaire S, Taylor DJ. Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA.
3. Higgins R, Gottschalk M. Streptococcal diseases. In *Diseases of swine 9th edition*, Section 3, Chapter 47 2006; Edited by: Straw BE, Zimmerman JJ, D’Allaire S, Taylor DJ. Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA.
4. Mouttoutu N, Hatchell FM, Green LE. The prevalence and risk factors associated with forelimb skin abrasions and sole bruising in preweaning piglets. *Prev Vet Med* 1999;39:231–45.
5. Zoric M, Sjölund M, Persson M, et al. Lameness in piglets. Abrasions in nursing piglets and transfer of protection towards infections with *Streptococci* from sow to offspring. *J Vet Med B* 2004;51:278–84.
6. Zoric M, Nilsson E, Mattsson S, et al. Abrasions and lameness in piglets born in different farrowing systems with different types of floor. *Acta Vet Scand* 2008;50:37. Electronic publication; 9 pages.
7. Zoric M, Nilsson E, Lundeheim N, et al. Incidence of lameness and abrasions in piglets in identical farrowing pens with four different types of floor. *Acta Vet Scand* 2009;51:23. Electronic publication; 9 pages.
8. Svendsen J, Olsson O, Nilsson C. The occurrence of leg injuries on piglets with the various treatment of the floor surface of the farrowing pen. *Nord Vet Med* 1979;31:49–61.
9. Mouttoutu N, Green LE. Incidence of foot and skin lesions in nursing piglets and their association with behavioural activities. *Vet Rec* 1999;145:160–5.

10. Andersson K, Einarson S, Gustafsson B, et al. Svin produktion och ekonomi. LTs förlag Stockholm 1980;5:81–100.
11. Windsor RS. Streptococcal infections in young pigs. *Vet Annu* 1978;18:134–43.
12. Hommez J, Devriese LA, Castryck F, et al. Beta-hemolytic streptococci from pigs: Bacteriological diagnosis. *J Vet Med B* 1991;38:441–4.
13. Sjölund M, Lindberg M, Ericsson Unnerstad H. Microbial etiology of infectious arthritis in nursing piglets. *Proceedings of the 3rd ESPHM*, Espoo, Finland, 2011;177.
14. Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap, Husdjurssektionen: Riktlinjer för användning av antibiotika till produktionsdjur, nötkreatur och gris. 2011;1–45.
15. Woods RL: Erysipelas. In *Diseases of swine 8th edition*, Section 3, Chapter 31, 1999; Edited by: Straw BE, D’Allaire S, Mengelling WL, Taylor DJ. Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA.
16. Friendship RM, Prescott JF. Drug Therapy and Prophylaxis. In *Diseases of swine 9th edition*, Section 1, Chapter 71, 2006; Edited by: Straw BE, Zimmerman JJ, D’Allaire S, Taylor DJ. Blackwell Publishing Professional, Ames, Iowa, USA.
17. Kugelberg C, Johansson G, Sjögren U, et al. Hälsoläget hos utomhusgrisar. I. Infektionssjukdomar och externa parasiter. *Sv VetTidn* 2001;53:197–204.
18. Svendsen J, Andersson M, Botermans J, et al. Rödsjuka i ekologisk slaktgrisproduktion – en jämförelse mellan vaccinerade och inte vaccinerade grisar. Fakta från Lantbrukets byggnadsteknik, SLU, Info nr 11, 2008.
19. Buddle JR. The T. G. Hungerford VADE MECUM Series for Domestic Animals (Differential Diagnosis). *The Diagnosis of The Diseases of Pigs*. 1987; Series B, Number 8 Nov. Sydney: Univ Sydney Postgraduate Foundation in Veterinary Science.
20. Burch DGS, Goodwin RFW. Use of tiamulin in a herd of pigs seriously affected with *Mycoplasma hyosynoviae* arthritis. *Vet Rec* 1984;8:594–5.
21. Miniats OP, Smart NL, Metzger K. Glasser’s disease in southwestern Ontario. I. A retrospective study. *Proc Int Pig Vet Soc* 1986;9:272.
22. Roos RF, Spear MI. Role of the sow as a reservoir of infection for infection for *Mycoplasma hyosynoviae*. *Am J Vet Res* 1973;34:373–8.
23. Nielsen R, Danielsen V. An outbreak of Glasser’s disease: Studies on etiology, serology, and the effect of vaccination. *Nord Vet Med* 1975;27:20–5.
24. Hoefling DC. The various forms of *Haemophilus parasuis*. *Swine Health Prod* 1994;2:19.
25. Kompendium – Gris. SLU, Institutionen för kliniska vetenskaper, version 7, 2009.
26. Menard J, Moore C. Epidemiology and management of Glasser’s in SPF herds. In *Proc 21st Annu Meet Am Assoc Swine Pract*, Denver, 1990;182–200.
27. Desrosiers R, Phaneuf JB, Broes A. An outbreak of atypical Glasser’s disease in Quebec. *Proc Int Congr Pig Vet Soc* 1986;9:277.
28. Kielstein P, Leirer R. Zur Glässerschen Krankheit des Schweines – Ätiologisch-epizootiologische Untersuchungen zur Erregerspektrum. *Mh Vet-Med* 1990;45:577–82.
29. Kielstein P. Zur Glässerschen Krankheit und Chemotherapeutika-Empfindlichkeit ihres Erregers. *Mh Vet-Med* 1985;40:801–9.
30. Trigo E, Mendez-Trigo AV, Simonson R. Antimicrobial susceptibility profiles of *Haemophilus parasuis*: A retrospective study from clinical cases submitted during 1994 and 1995 to a veterinary diagnostic laboratory. *Proc Int Congr Pig Vet Soc* 1996;14:313.
31. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW. *Veterinary Medicine* 10. ed. W.B. Saunders Company, 2007.
32. Stevens DL. Could Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) Enhance the Progression of Bacterial Infections to Toxic Shock Syndrome? *Clinical Infectious Diseases* 1995;21:4:977–80.
33. Fellström C, Persson A. NSAID-behandling av gris. Information från Läkemedelsverket 2009; Årgång 20, supplement 1.
34. Zoric M, Norling E, Schmidt U, et al. Efficacy of NSAIDs in treatments of lame piglets. *Proceedings of the 21st IPVS congress*, Vancouver, Canada, 2010;1153.
35. Frohm H. En studie av den kliniska effekten vid användande av NSAID som del av behandlingen vid ledinflammation hos smågrisar. Sveriges lantbruksuniversitet. Examensarbete inom veterinärprogrammet, 2010;18.

Grisningsfeber (PPDS) – ett sjukdomskomplex

Arne Persson

Grisningsfeber torde vara den vanligaste svenska benämningen på det sjukdomstillstånd som kan drabba suggor 24–48 timmar efter förlossningen. Då sjukdomen anses ha en mångfacetterad etiologisk bakgrund har detta resulterat i att man betraktat grisionsfeber som ett sjukdomssyndrom (1). Detta har också avspeglats i de många benämningar som föreslagits och som syftat till att korrekt försöka benämna sjukdomssyndromet.

MMA (mastit, metrit, agalakti) torde vara den vanligaste internationella benämningen på det sjukdomssyndrom som på svenska benämns grisionsfeber. I modern textboks-litteratur har denna benämning ifrågasatts eftersom benämningen MMA ger intryck av att samtliga etiologiska sjukdomstillstånd skulle förekomma samtidigt, vilket inte torde vara fallet. Agalakti innebär fullständig avsinning av mjölkproduktionen och så dramatiskt är sällan sjukdomsförloppet under förutsättning att adekvat behandling sätts in under tidig sjukdomsfas. Om sjukdomssyndromet benämns med hänsynstagande till bakteriologisk etiologi har "koliform mastit" föreslagits.

I "Diseases of Swine" (9th edition) föreslår Klopfenstein och medarbetare benämningen PPDS (PostPartum Dysgalactia Syndrome) (2). Sjukdomssyndromets benämning skulle nu kunna täcka in andra kliniska eller subkliniska sjukdomstillstånd som resulterar i minskad mjölkproduktion från suggan och därmed reducerad tillväxt hos spädgrisarna kopplat till ökad mortalitet.

Den redogörelse som presenteras här över sjukdomsförlopp och dess kliniska symtom, är att betrakta ur ett "klassiskt" perspektiv (1,3). Det innebär att vi relativt enkelt kan observera de kliniska symtom som suggan visar, när sjukdomssyndromet blivit helt manifesterat. Däremot finns det uppenbara svårigheter att avgöra när suggan visar de första subtila signalerna på insjuknande. Det är i denna tidiga fas som vi måste vara extra observanta på sjukdomens fortsatta förlopp. Tidigt insatt behandling har störst förutsättning att snabbt återställa normal hälsa hos suggan och därmed får suggan möjlighet att återuppta en eventuellt sviktande produktion av råmjölk. Spädgrisarna behöver således inte drabbas av reducerad tillväxt med risk för ökad dödlighet.

Klinisk symtombild

Grisningsfeber drabbar suggan inom 24–48 timmar efter förlossningen. När suggans rektaltemperatur överstiger 39,5 °C bör detta utgöra en alarmklocka och suggans fortsatta hälsotillstånd bör övervakas extra noga (3,4). Högre tröskelvärde (> 40 °C), avseende suggans rektaltemperatur, har också diskuterats eftersom suggan normalt får en stegring av rektaltemperaturen i samband med förlossningen. Denna "fysiologiska" temperaturstegring kan uppgå till mellan 0,7 °C och 1,0 °C. Suggan blir ovillig att äta och dricka samt uppvisar ett successivt försämrat allmäntillstånd som tar sig uttryck i att hon blir slö. Suggans nedsatta all-

mäntillstånd kopplat till minskat foderintag medför också att hon kan visa tecken på förstoppning.

Vidare lägger sig suggan i bröstläge. Detta förklaras av att hon ofta drabbas av juverinflammation i en eller flera juverdelar. Den eller de juverdelar som drabbas blir svullna, ömma och uppvisar ibland rodnad. Ömhet i juvret innebär att suggan blir ovillig att ge di.

Uppmärksamhet ska också fästas vid förlossningsförloppet och huruvida förlossningen har varit utdragen. Ett rikligt, och kanske illaluktande lokieflöde från vagina, kan signalera att något foster kan finnas kvar i yttre förlossningsvägar. Då kan detta naturligtvis vara en huvudorsak till att suggan börjar insjukna. Det bör dock påpekas att samtliga suggor som grisat har ett lindrigt flöde från vagina.

De allvarligaste konsekvenserna av grisionsfeber, när suggan inte skyndsamt behandlas, resulterar i att de nyfödda spädgrisarna börjar svälta på grund av att suggans produktion av den näringsrika kolostrum avtar. Spädgrisarna blir missnöjda och gnälliga när de inte får tillräckligt med di. Dessutom magrar de av på grund av att deras små näringsreserver inte räcker länge. Suggor som inte erhåller adekvat behandling inom snar tid efter sjukdomens debut riskerar att förlora flera nyfödda spädgrisar. Även suggor som erhåller behandling i ett tidigt stadium av sjukdomsförloppet har beräknats förlora 0,5 spädgrisar per kull (3,5).

Etiologi

I de fall som grisionsfeber betraktas ur ett "klassiskt" perspektiv, det vill säga suggan uppvisar de flesta kliniska symtom som beskrivits i denna presentation inkluderat kliniska tecken på juverinflammation, visar flera studier på ett övertygande sätt att gramnegativa bakterier – *Escherichia coli* – är involverade som bakteriologiska agens (6–9). I ett flertal studier har de bakteriologiska undersökningarna visat att infektionen kan etablera sig i en eller flera av suggans juverdelar redan något dygn före förlossningen (10). *E. coli* kan därefter kvarstå i upp till fem dygn efter förlossningen under vilken tid infektionen successivt avklingar (10). Denna tidsrymd tycks gälla både hos suggor som insjuknat och hos suggor där sjukdomen fortfarande befinner sig på subklinisk nivå. En insatt antibakteriell behandling torde alltså bidra till att de gramnegativa bakterierna elimineras något fortare.

Många studier, både endokrinologiska och hematologiska, visar att det är frisättandet av endotoxin från de gramnegativa bakterierna som orsakar suggans minskande mjölkproduktion (hypogalakti) eller i svåra fall agalakti (11,12). Endotoxin kommer, via flera mediatorer i det inflammatoriska svaret, att hämma frisättningen av prolaktin. Prolaktin är helt nödvändigt för att suggans mjölkproduktion ska kunna upprätthållas. Endotoxin tycks endast kunna undertrycka frisättandet av prolaktin under en kort tidsperiod efter förlossningen, en effekt som inte kan observeras sex dagar efter förlossningen.

Bakteriologiska studier av suggans kolostrum har också visat på förekomst av streptokocker och stafylokocker (8,9). Det lokala inflammatoriska svaret i suggans juver tycks dock inte ge ett så kraftfullt utslag i samband med att dessa grampositiva bakterier invaderat juveren. I samband med utredning av hög sjukdomsincidens i en enskild besättning är det viktigt att försöka fördjupa diagnostiken bland insjuknande sugor. Mjolkprov uttagna på lämpligt vis från en eller flera juverdelar kan undersökas bakteriologiskt (10,13). Aktuell bakteriologisk information kan således vara till stor hjälp när beslut tas om antibakteriell behandling.

Suggans utfodringsintensitet, under tiden före förlossningen, har belysts i flera svenska studier, både under fältförhållanden och i mer kontrollerade studier såsom varit fallet på Funbo-Lövsta försöksbesättning (14–16). Suggorna har utfodrats med olika nivåer av protein och energi under sista veckorna av dräktigheten och därefter har man studerat hur detta påverkat suggans benägenhet att insjukna i grisionsfeber. Ringarp (1960) kunde också visa på ett samband mellan dålig foderkvalité och därefter högre insjuknande hos sugor som utfodrats med detta foder (1). Det är inte ovanligt att besättningsproblem, med hög förekomst av grisionsfeber, misstänks ha förorsakats av brister i fodrets sammansättning eller av hur stor mängd som erbjödits de högräktiga suggorna. En högre inblandning av fibrer i den högräktiga suggans foder har också visat sig kunna reducera insjuknandet i grisionsfeber. Detta förklaras då av att fodret har en laxativ effekt. De hypoteser som styrt svenska studier har varit fokuserade på interaktionen mellan suggans nutrition (utfodring) och hennes benägenhet att insjukna i grisionsfeber (3). Den direkta förklaringen är fortfarande hölj i dunkel, varför ytterligare studier är nödvändiga.

Diagnostik

Det är mycket viktigt att varje suggas hälsotillstånd övervakas under förlossningen och under de första dagarna efter förlossningen. En tidig upptäckt av avstannad förlossningsaktivitet hos suggan måste omgående åtgärdas för att rädda så många foster som möjligt. Suggans allmäntillstånd behöver då inte försämrats till följd av infektion i förlossningsvägarna.

Det är också mycket viktigt att suggans allmäntillstånd bedöms under den första kritiska tiden efter förlossningen oavsett om förlossningen förlöpte utan problem. Stor uppmärksamhet bör ägnas hennes vilja att inta foder, dricka samt att villigt ge sina spädbarn di. Med dagens febertermometrar är tidsåtgången mycket kort för att mäta suggans rektaltemperatur. Denna temperaturkontroll bör genomföras morgon och kväll om tveksamheter föreligger om suggans allmäntillstånd (3).

I samband med att suggan blir föremål för en allmän klinisk undersökning bör också hennes juver undersökas noga (3). Svullnad, ömhet och eventuell rodnad av en eller flera juverdelar innebär att en akut juverinflammation utvecklats.

En fördjupad diagnostik av mjölksekret från suggans juver innebär att mjolkprov måste undersökas bakteriologiskt. Provtagning av mjölksekret från suga kan vid en jämförelse med tillvägagångssättet hos mjölkko verka omständligt. Följande provtagningsteknik har blivit väl utpro-

vad i de svenska försök som genomfördes under första delen av 1980-talet (13):

- Efter det att suggans juver blivit noga undersökt och affekterade juverdelar blivit identifierade flyttas spädbarnen bort från suggan. Suggan måste under en period av 30 minuter få möjlighet att producera tillräckligt med mjölk för att det skall bli möjligt att ”stripmjölka” utvalda juverdelar.
- Suggans juver tvättas med tvällösning och ljummet vatten.
- Oxytocin injiceras intramuskulärt i en dos av 20–30 IU.
- Suggans juver tvättas med en utspädd jodopaxlösning följt av en lika noga tvätt med spritlösning.
- I de märkta provrören samlas några strålar mjölk. Undvik de första mjölkstrålarna eftersom de kan ha medfört bakterier från de två spenkanalerna.

Mjölken undersöks bakteriologiskt enligt liknande tillvägagångssätt som tillämpas för bakteriologisk odling av mjölk från mjölkko. För den praktiserande veterinären kan också så kallad SELMA-diagnostik tillämpas.

För att säkerställa att påvisade bakterier förorsakat inflammation i juvret borde mjölkens celltal analyseras. Celltalsanalys av suggans råmjölk/mjölk är inte möjlig att genomföra utan att speciella laboratorier kontaktats (13).

När en detaljerad diagnostisk information föreligger från enstaka eller flera suggors sjukdomsförlopp är det också viktigt att skapa sig en helhetsbild av hela suggbesättningen. Det gäller att sammanställa hur många sugor som kliniskt diagnostiserats med grisionsfeber och som blivit föremål för någon form av behandling.

Behandling av grisionsfeber (PPDS)

Grisningsfeber kan manifesteras sig med lindriga eller mer uttalade symtom, vilket icke desto mindre kräver en omedelbar behandlingsstrategi. Syftet med behandlingen är i första hand att försöka minimera tiden av minskande mjölkproduktion (hypogalakti) hos suggan. De nyfödda spädbarnen har endast ett litet näringsförråd och kommer snart att utsättas för svält med hypoglykemi. Suggan blir också lidande om symtomen blir uttalade med hög feber. Det är dock mindre troligt att grisionsfeber leder till suggans död.

Föreslagna behandlingsrekommendationer har fokuserats på att suggans mjölkproduktion ska återupptas snarast och därmed minska risken för svält hos spädbarnen. Det finns också många rekommendationer som syftar till att förebygga insjuknande i grisionsfeber, t.ex. hygieniska förhållanden i förlossningsboxen (17), utfodringen av suggan under tidsperioden före grisionsfeber, fodrets näringsmässiga sammansättning och dess hygieniska kvalitet etc. (1,14–16).

Behandlingen kan anpassas efter hur allvarliga symtom som suggan uppvisar och därmed risk för total förlust av mjölkproduktionen (agalakti) (18,19).

1. Lindriga fall av grisionsfeber kan behandlas med oxytocin. Det bör vara tillräckligt att injicera oxytocin morgon och kväll under 1–2 dygn. Det är fortfarande mycket viktigt att bedöma den digivande suggans allmäntillstånd så att sjukdomstillståndet inte förvärras.

2. Vid fall av grisningsfeber där suggan börjar få feber (< 40 °C), men där hennes allmäntillstånd fortfarande är tillfredsställande och spädgrisarna verkar få dia henne, kan behandlingen med oxytocin kompletteras med NSAID. De läkemedel som tillhör NSAID-gruppen och är registrerade för gris är meloxicam, flunixin och ketoprofen. Valt NSAID injiceras dagligen i 2–3 dagar.
3. Vid grisningsfeber hos sugga med en rektaltemperatur > 40 °C ska ovanstående behandling (punkt 2) kompletteras med lämpligt antibiotikum – se också Tabell I med resistensundersökningar genomförda i Schweiz och Österrike (20). Vid stark misstanke om juverinflammation förorsakad av **gramnegativa bakterier** – *E. coli* – bör valt antibiotikum vara riktat mot dessa bakterier.
 - 3a) Sulfadiazin 200 mg/mL i kombination med trimetoprim 40 mg/mL (Hippotrim vet.) injiceras intramuskulärt 2 gånger per dygn i 3 dygn.
 - 3b) Sulfadoxin 200 mg/mL i kombination med trimetoprim 40 mg/mL (Bimotrim vet.) injiceras också 2 gånger per dygn i 3 dygn.
 - 3c) Sulfadiazin 400 mg/mL i kombination med trimetoprim 80 mg/mL injiceras 1–2 gånger per dygn i 3 dygn.

- 3d) Enrofloxacin 2,5 mg/kg intramuskulärt i 2–3 dygn.
- 3e) Om provtagning av mjölksekret som visat bakteriologisk växt av **gram-positiva** bakterier, t.ex. streptokocker eller stafylokocker, bör behandling med rent bensylpenicillinprokain (Ethacilin vet., Penovet vet.) påbörjas och utsträckas under samma tidsrymd som föreslagits ovan.
4. Mjölkssubstitut bör skyndsamt tillföras spädgrisarna som annars snart börjar svälta. Spädgrisarna blir gnälliga och magrar av när de inte får tillräckligt med di.

Kommentar

Författarna påpekar att det är svårt att uttyda resultat i samband med behandlingsförsök med antibiotika eftersom det är svårt att särskilja från den spontana avläkningen med elimination av koliforma bakterier.

I DS anger man en dosering av enrofloxacin på 2,5 mg/kg kroppsvikt administrerat peroralt.

Tabell I. Koliforma bakterier isolerade från juver hos suggor i Schweiz och Österrike – känslighet för några antibiotika (källa: Diseases of Swine, 9TH Edition).

Antibiotika	% känsliga isolat		
	Schweiz	Österrike	
	n = 80 ¹	n = 107 ²	n = 107 ³
Ampicillin	90	86	74
Tetracyklin	19	42	16
Kloramfenikol	95	81	64
Streptomycin	21	21	21
Neomycin	96	92	86
Gentamycin	100	100	100
Trimetoprim-sulfametoxazol	100	84	51
Enrofloxacin	NT ⁴	NT ⁴	100

1. Bertschinger och medarbetare. 1977.
2. Wegman och medarbetare. 1986.
3. Awad-Masalmed och medarbetare. 1990.
4. Inte testade.

Referenser

1. Ringarp N. Clinical and experimental investigation into a post-parturient syndrome with agalactia in sows. *Acta agric scand Suppl* 7:1–166.
2. Klopfenstein C, Farmer C, Martineau GP. Diseases of the Mammary Glands. *Diseases of Swine* 2006;9TH Edition:57–85.
3. Persson A, Pedersen AE, Göransson L, et al. A Long Term Study on the Health Status and Performance of Sows on Different Feed Allowances during Late Pregnancy. I. Clinical observations, with special reference to agalactia post partum. *Acta vet scand* 1989;30:9–17.
4. Elmore RG, Martin CE, Riley JL, Littledike. Body temperatures of farrowing swine. *J Am vet Ass* 1979;174:620–2.
5. Jorsal SE. Morbiditet hos søer. Epidemiologiske undersøgelser i intensive sobesaetninger, med særligt henblik på farefebersyndromet. Licentiatforhandling, Institut for intern medicin, Den kgl. Veterinaer- og Landbohøjskole, København 1983;1–118.
6. Ross RF, Zimmerman BJ, Wagner WC, et al. A field study of coliform mastitis in sows. *J Am vet med Ass* 1975;167:231–5.
7. Bertschinger HU, Polenz J, Hemlep I. Untersuchungen über das Mastitis-Metritis Agalaktie-Syndrom (Milchfieber) der Sau. II. Bakteriologische Befunde bei Spontanfällen. *Schweizer Arch. Tierheilk* 1977;119:223–33.
8. Ross RF, Orning AP, Woods RD, et al. Bacteriological study of sow agalactia. *Am J vet Res* 1981;42:949–55.
9. Persson A, Pedersen AE, Kuhl W. A Long Term Study on the Health Status and Performance of Sows on Different Feed Allowances during Late Pregnancy. III. *Escherichia coli* and other bacteria, total cell content, polymorphonuclear leucocytes and pH in colostrum and milk during the first 3 weeks of lactation. *Acta vet scand* 1996;37:293–313.
10. Wegmann P. Zur Pathogenese der Colimastitis beim Mutterschweine. Inaugural-Dissertation, Zürich 1985.
11. Nachreiner RF, Garcia MC, Ginther OJ. Clinical, haematological and blood chemical changes in swine given endotoxin (*Escherichia coli*) during the immediate postpartum period. *Am J vet Res* 1972;33:2489–99.
12. Smith BB, Wagner WC. Suppression of prolactin in pigs by *Escherichia coli* endotoxin. *Nature* 1984;224:605–7.
13. Persson A, Pedersen AE, Kuhl W. A Long Term Study on the Health Status and Performance of Sows on Different Feed Allowances during Late Pregnancy. II. The total cell content and its percentage of polymorphonuclear leucocytes in pathogen-free colostrums and milk collected from clinically healthy sows. *Acta vet scand* 1996;37:279–91.
14. Göransson L. The effect of dietary crude fibre content on the frequency of post partum agalactia in the sow. *J Vet Med* 1989;A 36:474–9.
15. Göransson L. The effect of feed allowance in late pregnancy on the occurrence of agalactia post partum in sow. *J Vet Med* 1989;A 36:505–13.
16. Göransson L. The effect of protein source in late pregnancy feed on the occurrence of agalactia post partum in the sow. *Acta vet scand* 1990;32:117–20.
17. Bertschinger HU, Bürgi E, Eng V, et al. Senkung der Inzidenz von Puerperaler Mastitis bei der Sau durch Schutz des Gesäuges vor Verschmutzung. *Schweizer Arch. Tierheilk* 1990;132:557–66.
18. Klopfenstein C, Farmer C, Martineau GP. Diseases of the Mammary Glands. *Diseases of Swine* 2006;9TH Edition:57–85.
19. Fellström C, Persson A. NSAID-behandling av gris. Information från Läkemedelsverket 2009;(Suppl 1),20:29–31.
20. Fairbrother JM. Coliform Mastitis. *Diseases of Swine* 2006;9TH Edition:665–71.