



Diagnostiske undersøgelser af luftvejsinfektioner og antibiotikabehandling af kalve

Jensen, Vibeke Frøkjær; Svensmark, Birgitta; Larsen, Gitte; Pedersen, Karl; Toft, Nils; Jorsal, Sven Erik Lind

Published in:
Dansk Veterinaertidsskrift

Publication date:
2018

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Jensen, V. F., Svensmark, B., Larsen, G., Pedersen, K., Toft, N., & Jorsal, S. E. L. (2018). Diagnostiske undersøgelser af luftvejsinfektioner og antibiotikabehandling af kalve. *Dansk Veterinaertidsskrift*, (6), 28-35.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



Diagnostiske undersøgelser af luftvejsinfektioner og antibiotikabehandling af kalve

TEKST VIBEKE FRØKJÆR JENSEN¹, BIRGITTA SVENSMARK², GITTE LARSEN¹, KARL PEDERSEN¹, NILS TOFT OG SVEN ERIK JORSAL¹

¹DTU Veterinærinstituttet

²SEGES laboratoriet

Luftvejsinfektioner er det absolut største sygdomsproblem hos kalve under danske forhold. Således viser VetStats data for 2015, at 71 % af antibiotikaforbruget til kalve under 1 år blev ordineret til luftvejslidelser.

Formålet med denne undersøgelse er dels at beskrive mønsteret i antibiotikaforbrug til kalve i konventionelle besætninger som indikator for sygdomsforekomsten hos kalve under et år. Dels at belyse forekomsten af de vigtigste luftvejspatogener i danske kalve og diskutere forskellige overvejelser ved valg af antibiotikaterapi.

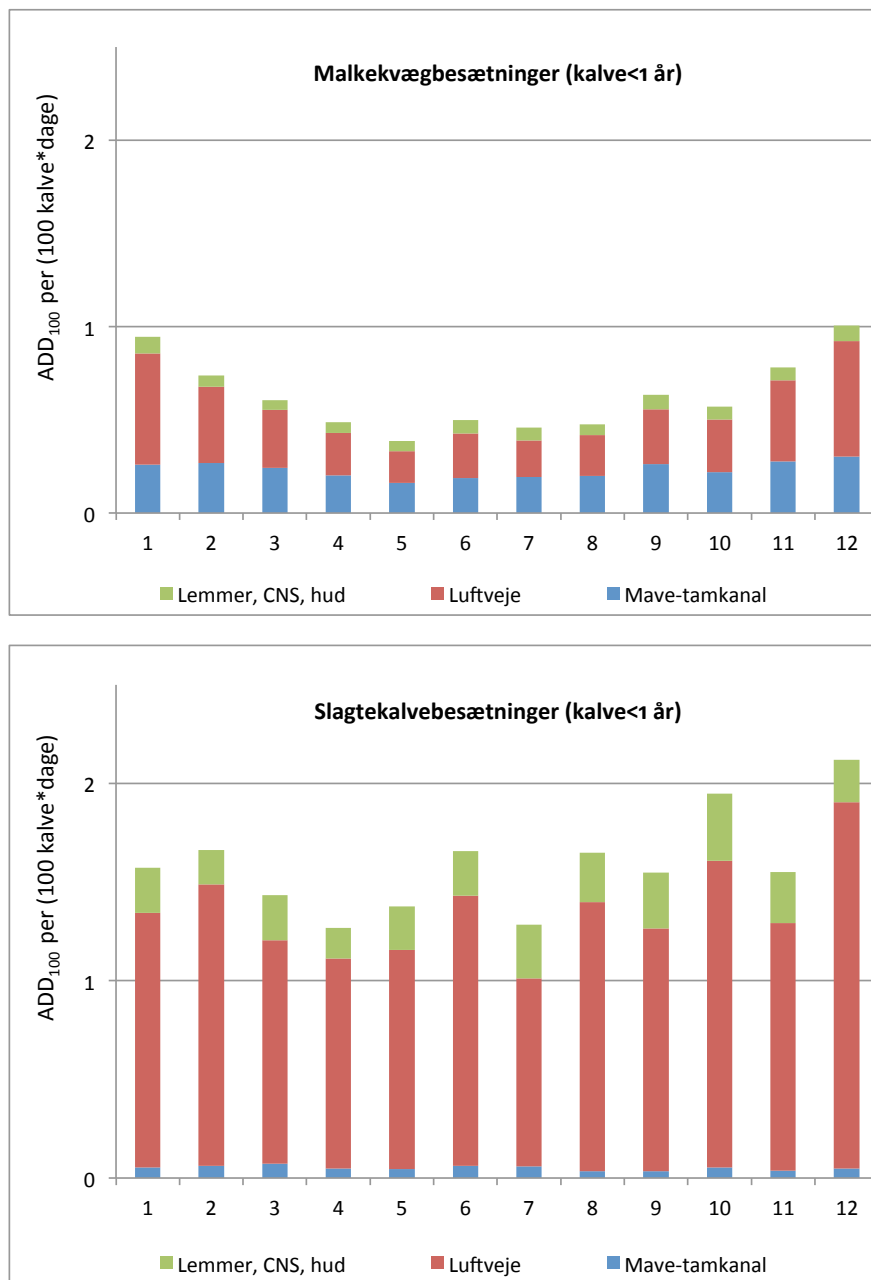
Undersøgelsen er baseret på diagnostiske resultater på materiale fra luftveje hos kvæg, foretaget på DTU-Vet og SEGES-Laboratoriet i 2015-2017, samt data fra VetStat for 2015. Undersøgelsen omfatter antibiotikaforbrug i konventionelle kvægbesætninger med mindst 50 kalve registreret i CHR i 2015, i alt 371 slagtekalvebesætninger og 2512 malkekvægbesætninger.

Sygdomsforekomst og antibiotikaforbrug

I 2015 blev der ordineret antibiotika til

behandling af luftvejslidelser hos kalve i 86 % af slagtekalvebesætningerne og i 73 % af malkekvægbesætningerne. Til mave-tarmlidelser blev der ordineret antibiotika til 30 % af slagtekalvebesætningerne og 56 % af malkekvægbesætningerne.

Både i malkekvægbesætninger og i slagtekalvebesætninger er luftvejsinfektioner altså den væsentligste indikation for antibiotikabehandling af kalve under 1 år. Af figur 1 fremgår, at der er væsentlige forskelle i ordinationsmønsteret i de to besætningstyper (figur 1):



Figur 1. Årstidsvariation og indikationer for ordination af antibiotika til kalve under 1 år

I slagtekalvebesætninger blev anvendt i alt 1,6 $ADD_{100}/(100 \text{ kalve} \cdot \text{dage})$ til kalve under 1 år, hvoraf 82 % (1,4 ADD_{100}) blev ordineret til behandling af luftvejsvejslidelser i 2015. Der sås en lille årstidsvariation med lavest ordination til luftvejslidelser i april-juli (1,22 $ADD_{100}/(100 \text{ kalve} \cdot \text{dage})$) og højest i vintermånederne (december-februar) (1,47 $ADD_{100}/(100 \text{ kalve} \cdot \text{dage})$).

Malkekvægbesætningerne modtog 0,65 $ADD_{100}/(100 \text{ kalve} \cdot \text{dage})$ til kalve under 1 år, hvoraf 51 % blev ordineret til luftvejsvejslidelser (0,33 ADD_{100}), og 35 % blev ordineret til mave-tarmmidler (diarré) i 2015. I ordination til luftvejslidelser sås en

stor årstidsvariation fra 0,21 $ADD_{100}/(100 \text{ kalve} \cdot \text{dage})$ i april-juli og op til 0,55 $ADD_{100}/(100 \text{ kalve} \cdot \text{dage})$ i vintermånederne.

Antibiotikaforbruget er her opgjort i antal standarddoser til 100 kg legemsvægt, divideret med antallet af kalve i besætningen (registreret i CHR), ganget med 100 dage. Dette giver et groft *estimat for andel af kalve (procent)* under behandling på en given dag. Da gennemsnitsvægten formentlig oftest er lavere, når kalvene behandles, vil tallene ovenfor underestimere omfanget af behandlinger. Særligt for malkekvægbesætningerne vil tallene underestimere antal behandlinger, idet en

betydelig andel går til behandling af mave-tarmmidler, som vedrører små kalve i den første levemåned.

Imidlertid viser tallene tydeligt et højere forbrug i slagtekalvebesætninger med markant flere behandlinger af luftvejslidelser.

Figur 2a og 2b viser fordelingen af antibiotikaforbrug på besætningsniveau, opgjort i antal ADD_{100} per kalve-år. Dette mål giver et groft estimat for antal standard-dagsdoser per produceret kalv i besætninger, hvor kalvene opdrættes til slagting omkring 1-årsalderen.

Figur 2 viser, at en langt større andel af malkemalkekvægbesætningerne har intet eller meget lavt forbrug af antibiotika til kalve sammenlignet med slagtekalvebesætningerne. Således har 40 % af malkekvægbesætningerne et forbrug på 0-1 ADD_{100} per kalv, mod tilsvarende 27 % af slagtekalvebesætningerne. Ved denne sammenligning skal dog erindres, at gennemsnitsalderen af kalvene er lavere i malkekvægbesætningerne, og særligt diarré-behandlingerne foregår ved en lavere kropsvægt, hvorfor antal behandlinger er underestimeret i malkekvægbesætningerne. Mere end halvdelen af slagtekalvebesætningerne modtager mere end 3 ADD_{100} per kalve-år, svarende til 3 dages kur af alle kalve ved 100 kg, eller 5 dages kur ved 60 kg. For malkekvægbesætninger er det tilsvarende 25 % af besætningerne, der modtager mere end 3 ADD_{100} per kalve-år.

Laboratorieundersøgelser ved luftvejslidelser

På DTU-Vet og SEGES-laboratoriet foretages en række diagnostiske undersøgelser for bovine respirationsvejspatogener, da de causale bakterier og virus ikke kan påvises i almindelig dyrlægepraksis. Siden slutningen af 2015 har det været muligt at få foretaget diagnostiske undersøgelser af materiale fra kvæg på SEGES-laboratoriet i Kjellerup, hvilket næsten udelukkende har omfattet diagnostik af luftvejspatogener (luftvejspakke). Bakterieisolater herfra sendes oftest til verifikation på DTU-Vet, og materialet er undersøgt for virus eller *M. bovis* på DTU-Vet. Omvendt er der i en periode fra 2015 sendt bovine bakterieisolater fra luftveje isoleret på DTU-Vet til resistensbestemmelse på SEGES-laboratoriet. Som noget helt nyt har DTU-Vet i

2017 introduceret en PCR- luftvejspakke til kvæg, som indeholder yderligere relevante luftvejsvirus (BRSV, bovint coronavirus og bovint parainfluenzavirus) og *Mycoplasma bovis*. Luftvejspakken kan kombineres med almen bakteriologisk undersøgelse, så andre bakterielle luftvejspatogener også findes – og resistensundersøgelse, hvis det er relevant.

Resistensundersøgelser på bakterielle isolater af luftvejspatogener fra begge laboratorier er foretaget på SEGES-lab i 2015-2017 og på DTU-Vet indtil 2015.

Endvidere foretages på DTU-Vet serologiske undersøgelser for *M. bovis* på blod primært fra køer, hvilket kan have relevans for behandling af luftvejslidelser hos kal-

vene. Dog er analyser med henblik på eksport og overvågning i forbindelse med avl udeladt her.

Omfang af laboratorieundersøgelser

Blandt besætninger, som fik ordineret antibiotika til behandling af luftvejslidelser hos kalve i 2015, fik hhv. 4 % af slagtekalvebesætningerne og 2,7 % af malkekvægbesætningerne foretaget laboratorieundersøgelser til påvisning af aktuelle luftvejsagens. For slagtekalvebesætninger sås lidt flere indsendelser til differentialdiagnostik i besætninger med højt antibiotikaforbrug; i den øverste 25 percentil var det 9,6 % af besætningerne, der fik lavet laboratorieundersøgelser.

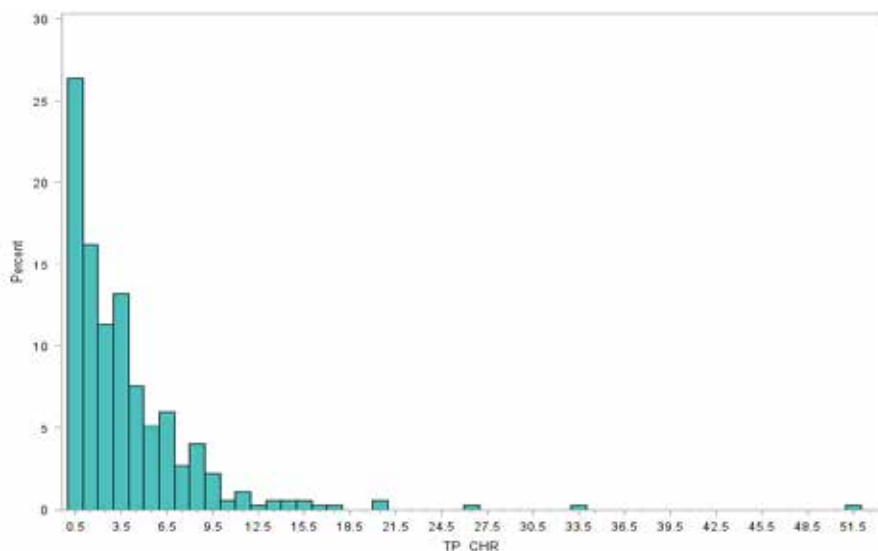
Antallet af påviste luftvejspatogener indsendt fra luftvejene til diagnostisk undersøgelse er vist i Tabel 1. Indsendelserne omfattede hovedsageligt trachealskyl samt lunger. Endvidere var der enkelte indsendelser af næsesvaberprøver med henblik på PCR-analyse for Bovint Respiratorisk Syncytial Virus (BRSV). Antallet af indsendelser til SEGES-laboratoriet var betydeligt højere i 2016 (40) og 2017 (72). Det højere antal indsendelser skyldtes delvist et SEGES-projekt med henblik på diagnostik af luftvejslidelser, som foranledigede 26 af indsendelserne.

Der undersøges ikke systematisk for alle luftvejspatogener på alle indsendelser, idet dette afhænger af den indsendende dyrlæges rekvisition. Antallet af påviste patogener kan derfor ikke direkte anvendes til at estimere den indbyrdes relative forekomst af disse.

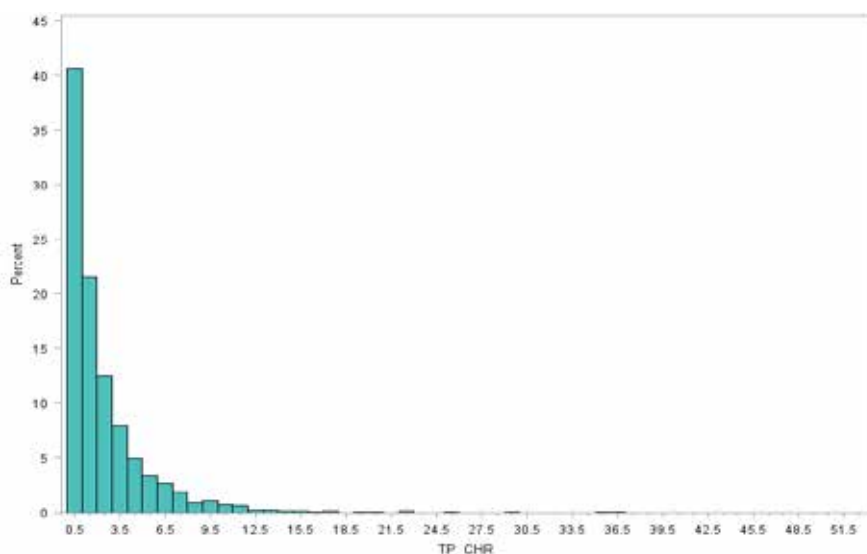
I 2015 og 2016 var der endvidere 77 indsendelser (38 positive) hhv. 97 indsendelser (23 positive) til DTU-Vet med henblik på diagnostisk undersøgelse for *M. bovis*-antistoffer. Flere end 90 % af disse indsendelser var fra malkekvægbesætninger, prøverne er sædvanligvis fra køer, og der rekvireres sjældent andre undersøgelser i relation til undersøgelse for *M. bovis*-antistoffer. Dyrlægerne indsender typisk blodprøver (gentagne prøver med 3 ugers mellemrum), hvis der er et besætningsproblem, som kan relateres til *M. bovis* - typisk luftvejsproblemer, ledproblemer eller ydelsesfald. Disse undersøgelser er ikke diagnostiske for infektion (sygdom) hos det enkelte dyr, men positive prøver indikerer, at der har været og evt. er problemer med *M. bovis* i besætningen, mens en titerstigning indikerer akut infektion.

Diagnostiske fund ved luftvejslidelser i 2015-2017

De mikrobiologiske laboratorieresultater viser, at en række patogener kan isoleres fra luftvejene hos kalve i Danmark. *Mannheimia* spp., *Pasteurella multocida* og *M. bovis* synes at være udbredt ved luftvejsinfektioner. Endvidere er BRSV det hyppigst påviste luftvejspatogen. Andre bakterielle patogener, som *Histophilus somni*, *Trueperella pyogenes* og *Klebsiella pneumoniae* isoleres sjældnere, dog blev *H. somni* hyppigt påvist i



Figur 2a. Forbrug af antibiotika¹ per kalv i 371 slagtekalvebesætninger i 2015.
1: TP_CHR=ADD100/antal kalve-år i besætningen



Figur 2b. Forbrug af antibiotika¹ pr kalv (<1 år) i 2512 malkekvægbesætninger i 2015.
1: TP_CHR=ADD100/antal kalve-år i besætningen

Tabel 1. Bakterielle og virale patogener isoleret fra luftveje fra kalve.

Bakterie eller virus	Indsendelser af materiale fra kvægbesætninger til DTU-Vet			Indsendelser af bakterieisolater ^a og materiale ^b (fra SEGES-lab til DTU)		Indsendelser fra praksis til SEGES-lab
	2015	2016	2017 ^c	2015	2016	2017
<u>Respirationsvejspatogener:</u>						
BRSV	6	6	5	NA	4	13
<i>Bovint corona virus</i>	NA	NA	4	NA	NA	NA
<i>Bovint parainfluenza virus</i>	NA	NA	0	NA	NA	NA
<i>Mycoplasma bovis</i>	3	4	6	NA	7	25
<i>Mannheimia haemolytica</i>	5	2	0	2	20	28
<i>Mannheima variegata</i>				2	2	2
<i>Pasteurella multocida</i>	5	4	2	3	19	53
<i>Trueperella pyogenes</i>	1	1	4	1	3	3
<i>Histophilus somni</i>	2	1	0	1	4	26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>						
<i>Bibersteinia trehalosi</i>				0	1	3
Antal indsendelser i alt	29	26	24^c	9	40^{a,b}	71

Mange indsendelser analyseres ikke for både bakterielle og virale patogener, afhængig af indsendende dyrlæges rekvisition.

a: Til konfirmatorisk test af bakterieisolater på DTU-Vet fra SEGES-laboratoriet.

b: Materiale fra SEGES-Lab til undersøgelse for BRSV og *M. bovis* på DTU-Vet.

Tabel 2. Antibiotikaresistens i almindelige luftvejspatogener¹ hos kvæg i 2010-2011 og i 2015-2017.

Periode	Bakterie								
	<i>Mannheimia haemolytica</i>			<i>Pasteurella multocida</i>			<i>Histophilus somni</i>		<i>Bibersteinia trehalosi</i>
	2010-2011	2015-2016	2017	2010-2011	2015-2016	2017	2015-2016	2017	2016-2017
Antibiotikum	Procent resistente isolater (+ procent intermedært følsomme)								
Tetracyclin	14	17	8	6	0	2	0	0	0
Florfenicol	0	3	0	0	0	0	0	0	0
Penicillin	14	3	8	0	0	0	0	0	0
Ampicillin	14	3	8	0	0	0	0	0	0
Ceftiofur	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erythromycin	100	97	100	94	94	83	57 (+28)	63 (+31)	70
Tulathromycin	29	48	31	6	3	2	0	0	0
Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tilmicosin	0	7	0 (+17)	0	6	0	0	0	0
TMP/Sulfa-methoxazol	0	3	6	6	0	0	0	0	0
Spectinomycin	0	0	0	6	3	0	0	0	0
Tiamulin	0 (+100)	21 (+79)	22 (+78)	13 (+63)	18 (+45)	11 (+53)	0	0	0 (+60)
Antal isolater	14	29	36	16	33	47	7	16	10

¹: Bakterier, som almindeligt isoleres fra lunger i forbindelse med luftvejsinfektion. Omfatter ikke *Mycoplasma bovis*, da der ikke rutinemæssigt kan foretages resistensundersøgelse.

Behandling af luftvejsinfektioner hos kalve

Antibiotika

Valg af antibiotikagrupper til behandling af kalve fremgår af figur 3. Luftvejslidelser i slagtekalvebesætninger blev i 2015 næsten udelukkende behandlet med makrolider (38 %), tetracykliner (34 %), samt amfenikoler (18 %). I malkekvægsbesætninger udgjorde makrolider tilsvarende 39 % af forbruget til respirationsvejslidelse, mens tetracykliner blev anvendt i langt mindre grad (21 %) og generelt en større variation i valg af antibiotika.

Makrolider med lang virkningstid administreret som engangsinjektion udgør hovedparten af makrolidforbruget til kalve. Tulathromycin og tildiprosin, som tilsammen udgør 85 % af makrolidforbruget, er godkendt til behandling af *Mannheimia* spp., *P. multocida* og *H. somni*. Endvidere er tulathromycin godkendt til behandling af *M. bovis*.

Tylosin er ligeledes godkendt til behandling af grampositive bakterier og mycoplasma, samt enkelte gramnegative bakterier, herunder *Pasteurella*, men halveringstid i serum er 2 timer, hvorfor daglig administration er nødvendig. Det er godkendt til en række indikationer bl.a. enteritis og luftvejslidelser.

Tetracyklinerne er bredspektrede og godkendt bredt til behandling af en lang række infektioner af følsomme grampositive, gramnegative, aerobe og anaerobe bakterier; mycoplasma, chlamydia og rikettsia. Imidlertid er der vidt udbredt resistens hos mange bakterier, bl.a. i *E. coli* hos produktionsdyr. Tetracyklinbehandling af kalve er primært oxytetracyclin, som administreres parenteralt.

Florfenicol er godkendt til behandling af *Mannheimia* spp., *P. multocida*, *H. somni*, *M. bovis* og *T. pyogenes*.

Disse tre grupper af antibiotika vil således som udgangspunkt være effektive til behandling af de fleste bakterielle luftvejsinfektioner hos kalve, medmindre der er tale om en resistent stamme i den enkelte infektion.

Andre antibiotika, herunder penicilliner, tilmicosin, sulfa/trimethoprim og spectinomycin kunne være relevante, idet der er lav resistensforekomst hos luftvejs-patoge-

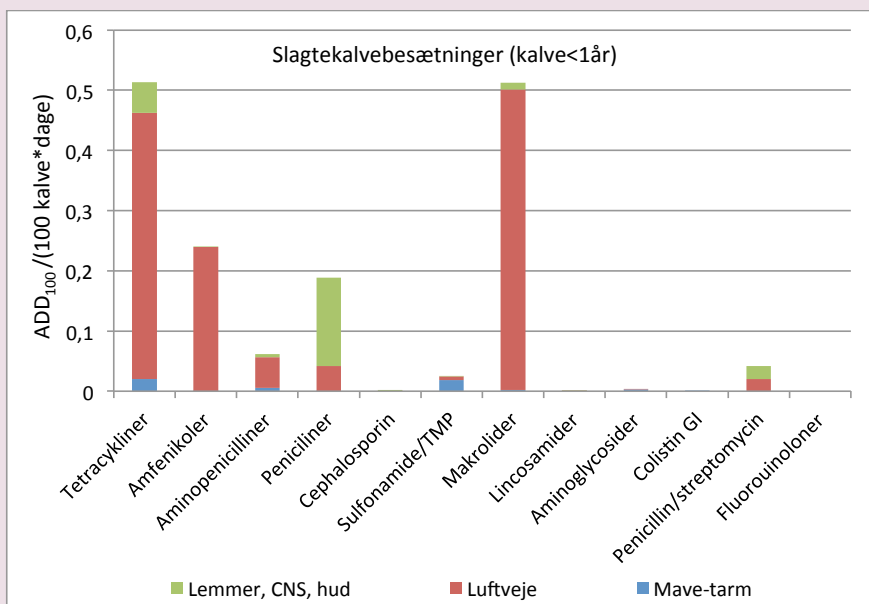
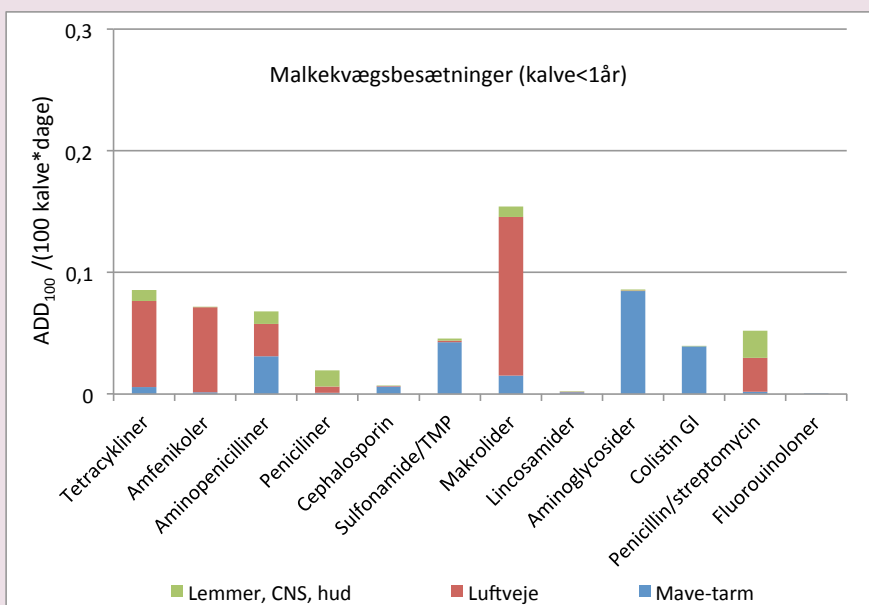
nerne, men disse antibiotika anvendes i meget begrænset omfang. Dog udgør penicilliner, herunder penicillin G, aminopenicillin og penicillin/streptomycin, tilsammen næsten halvt så meget af antibiotikaforbruget til luftvejslidelser hos kalve som florfenicol.

Den hyppige anvendelse af især makrolider skyldes formentlig, at de fleste af de anvendte præparater har lang virkningstid, og man derfor kan nøjes med en enkelt injektion. Også florfenicol og tetracykliner

kan administreres som en eller to injektioner som en kur.

Vacciner

I Danmark er godkendt enkelte vacciner til forebyggelse af luftvejsinfektioner hos kvæg. Det omfatter dels to kombivacciner mod BRSV, *M. haemolytica* (serotype A1) og parainfluenza-3-virus. Endvidere en kombivaccine mod *M. haemolytica* og *H. somni*.



Figur 3. Valg af antibiotika til behandling af kalve i malkekvægsbesætninger og i slagtekalvebesætninger, 2015. Forbruget af antibiotika er opgjort i dagsdoser til 100 kg legemsvægt (ADD₁₀₀).

2017 (SEGES). Endvidere blev *Bibersteinia trehalosi* (tidl. *Pasteurella trehalosi*) påvist i 4 tilfælde i 2016–2017 (SEGES).

Udover de kendte luftvejspatogene bakterier påvises jævnligt andre bakterier, som *E. coli*, streptococcer, aeromonas mv. Den ætiologiske betydning af disse er dog uvis, idet der kan ske forurening ved udtagning af organmateriale, ligesom der postmortelt kan løbe væske fra svælg og mundhule ned i bronkierne. Den hyppigst påviste bakterie er non-hæmolytiske *E. coli* (NH *E. coli*) – fx blev NH *E. coli* påvist i 13 af 55 indsendelser til DTU-Vet i forbindelse med luftvejsinfektioner i 2015–2016. Disse påvises oftest sammen med luftvejspatogenerne, formentlig som følge af kontamination ved prøveudtagning.

Den relative forekomst af de forskellige patogener kan ikke vurderes på det foreliggende grundlag, dels fordi der ikke undersøges systematisk for alle luftvejspatogener på alle indsendelser. Dels på grund af det lave antal indsendelser med henblik på diagnostik hos kalve med luftvejsinfektioner. Det kan kun konkluderes, at de angivne mikroorganismer forekommer som luftvejsinfektion hos kalve i Danmark.

Antibiotikaresistens i bovine luftvejspatogener

De fleste *Mannheimia*- og *Pasteurella*-isolater er følsomme overfor almindelig antibiotika som amoxicillin og trimethoprim-sulfamethoxazole, mens de er naturligt (intrinsic) resistente overfor erythromycin og har lav følsomhed for aminoglycosider (Tabel 2). Således var alle undersøgte *P. multocida* følsomme overfor penicilliner, og kun 8 % (3/36) isolater af *M. haemolytica* var resistente overfor smalspektret penicillin og ampicillin i 2017. Tilsvarende niveauer sås for trimethoprim/sulfonamid. Derimod var næsten alle isolater af *M. haemolytica* og *P. multocida* resistente for erythromycin. Dette betyder dog ikke, at de generelt er resistente overfor alle makrolider. Tværtimod vil de fleste være følsomme overfor de hyppigst anvendte veterinære makrolider. Dog er der de senere år observeret betydelig resistens overfor de fleste makrolider hos *M. haemolytica* (Tabel 2). Forekomsten af tetracyclinresistens var ligeledes højere hos *M. haemolytica* end hos *P. multocida* og *Haemophilus somni*.

Der er hidtil sjældent lavet MIC bestemmelser på *T. pyogenes* og *H. somni*, fordi begge er kendt følsomme for penicillin, og fordi de generelt vokser dårligt i MIC-brøndene. I de seneste år er der imidlertid lavet resistensbestemmelse på *H. somni*. *T. pyogenes* er ikke kendt som primær luftvejspatogen, men giver sekundær indvækst efter fx viral/mykoplasmainfektion.

E. coli er ikke kendt som primær luftvejspatogen, men kan findes som sekundær indvækst, når kalven bliver svækket af primære luftvejspatogener eller som forurening; typisk findes de derfor i blandingskultur sammen med primære luftvejspatogener. Derfor laves der sædvanligvis ikke MIC på NH *E. coli*, med mindre den indsendende dyrlæge har et specifikt ønske om det. Antallet af isolater er derfor så lavt, at man ikke kan vurdere resistensforekomsten for enkelte år. Dog bør bemærkes, at omkring halvdelen af de 6 undersøgte isolater i 2015–2016 var resistente overfor tetracyclin, og der sås også udbredt resistens overfor sulfonamid, spectinomycin og ampicillin, mens alle isolater var følsomme for gentamicin, apramycin og florfenicol. Der undersøges ikke for resistens overfor makrolider, da *Enterobacteriaceae* generelt har lav følsomhed for makrolider.

Diskussion

Denne undersøgelse viser betydelig forskel i antibiotikabehandling af kalve i malkekvægbesætninger og slagtekalve. Det højere antibiotikaforbrug i slagtekalvebesætninger er forventeligt, idet kalvene transporteres og sammenblandes fra flere besætninger – og sammenblanding fra flere besætninger er tidligere vist at have en signifikant effekt på antibiotikaforbruget (1). Det samlede antibiotikaforbrug varierer betydeligt mellem besætninger (Figur 2), hvilket også kan forklares af de meget store forskelle, der kan være i management, herunder indkøbsmønstre (1).

En væsentlig del af antibiotikaforbruget til kalve i malkekvægsbesætninger udgøres af ordinationer til mave-tarmlidelser. Dette hænger sammen med, at diarré hos kalve primært forekommer indenfor de første uger, og kalvene fra begge typer produktion befinder sig i malkekvægsbesætninger i denne periode (<30 dg). Forskellene i

antibiotikaforbrug til luftvejslidelser i de to besætningstyper skyldes for en mindre del, at den gennemsnitlige alder af kalvene i malkekvægbesætningerne er lavere. Da slagtekalvene først overføres til slagtekalvebesætningerne, når de er omkring en måned gamle, og kun kviekalve forbliver i besætningerne, er den gennemsnitlige legemsvægt lavere hos kalve i malkekvægbesætningerne lidt lavere. Men det har begrænset betydning, idet tyre- og kviekalve <1 måned kun udgør en lille del af antal års-dyr (est. 1/(1+12) dyremåneder).

Ved påvisning af specifikke patogener i relation til luftvejslidelser kan behandlingen målrettes. Imidlertid er antallet af indsendelser til diagnostisk undersøgelse meget lavt i forhold til forekomsten og behandling af luftvejslidelser hos kalve. Valget af behandling er således i praksis for en stor del baseret på erfaring (empiri) frem for specifik diagnostik. Dette skyldes blandt andet, at der er godkendt bredspektrede antibiotika til behandling af luftvejsinfektioner med nogle af de mest almindelige luftvejspatogener hos kvæg, samt bekvemmelighed ved administration af præparater med protraheret effekt.

Imidlertid vil der være infektioner, hvor makrolider og/eller tetracykliner ikke er effektive:

1. Ved infektion med BRSV med sekundær infektion af opportunistiske bakterier, vil antibiotika ikke være effektivt overfor det primære agens (virus), og eventuel sekundær infektion kan implicere resistente bakterier
2. Infektion med makrolid-resistente luftvejspatogener
3. Infektioner med tetracyclin-resistente patogener.

Op til 2012 har der været observeret høj følsomhed (0–5 % resistens i europæiske isolater) overfor florfenicol og tulathromycin og lidt højere forekomst af tetracyclinresistens (op til 15 % resistente isolater) i bovine luftvejspatogener (*P. multocida*, *M. haemolytica* og *H. somni*) i både Europa og Nordamerika (2, 3, 4). Portis et al. (2) fandt imidlertid faldende følsomhed overfor tilmicosin og tulathromycin i alle tre patogener (nordamerikanske isolater) henover forsøgsperioden (2002–2009). Endvidere har et nyere studie fra Canada påvist resistens overfor tulathromycin og oxyte- >

Fakta om primære luftvejspatogener hos kalve

Bakterier

Mannheimia haemolytica, hvoraf serotype 1 er den mest almindelige, kan forårsage akut pneumoni alene, men påvises også sammen med virale og andre bakterielle agens. Patoanatomisk ses akut hæmorrhagisk fibrinonekrotiserende pneumoni og fibrinøs pleuritis. Bakterien kan påvises ved aerob bakteriologisk undersøgelse på lungevæv og trachealskyl. Bakterieisolatet kan efterfølgende sendes til resistensbestemmelse. Næsesevaberprøver anbefales ikke til bakteriologisk undersøgelse, da bakterien kan findes på slimhinden i næsehulen hos raske kalve.

Pasteurella multocida kan forårsage pneumoni i kalve alene, men påvises også sammen med virale og andre bakterielle agens. Patoanatomisk ses fibrinopurulent bronchopneumoni. Bakterien kan påvises ved aerob bakteriologisk undersøgelse på lungevæv og trachealskyl. Bakterieisolatet kan efterfølgende sendes til resistensbestemmelse. Næsesevaberprøver anbefales ikke til bakteriologisk undersøgelse, da bakterien kan findes på slimhinden i næsehulen hos raske kalve.

Histophilus somni kan forårsage svær pneumoni i kalve alene, men påvises også sammen med virale og andre bakterielle agens. Patoanatomisk ses fibrinøs bronchopneumoni og fibrinøs pleuritis, og der kan opstå septikæmi. Bakterien kan påvises ved microaerophil bakteriologisk undersøgelse på lungevæv og trachealskyl. Næsesevaberprøver anbefales ikke, da *H. somni* kun sjældent isoleres fra næsesevaberprøver, uanset at den måtte findes i lungen.

Mycoplasma bovis kan forårsage pneumoni i kalve alene, men ses også sammen med virale og andre bakterielle agens. Patoanatomisk ses nekrotisk bronchopneumoni. Agens påvises på lungevæv og trachealskyl ved dyrkning eller PCR-undersøgelse. Der kan ikke foretages resistensbestemmelse.

Virus

Bovine Respiratorisk Syncytial Virus (BRSV) kan inducere en svær og ofte fatal pneumoni, men kan også medvirke til udvikling af sekundære infektioner. Patoanatomisk ses diffus interstitiel pneumoni ofte med subpleural og interstitiel emfysem sammen med interstitiel ødem. Virus kan påvises ved PCR-undersøgelse på lungevæv, trachealskyl og næsesevaberprøver.

Bovine parainfluenza-3 virus (PI-3) er hos kalve årsag til en relativt mild bronchointerstitiel pneumoni, men kan være årsag til udvikling af mere alvorlige sekundære bakterieinfektioner. Virus kan påvises ved PCR-undersøgelse på lungevæv, trachealskyl og næsesevaberprøver.

Bovine coronavirus er sjældent årsag til alvorlig lungebetændelse, men kan inducere en mild til svær bronchitis og dermed udløse en mere alvorlig sekundær bakterieinfektion. Virus kan påvises i lungevæv, trachealskyl og næsesevaberprøver ved PCR-undersøgelse. Fund af coronavirus i næsesevaberprøver kan skyldes fækal kontamination, da bovine coronavirus også

er hyppig årsag til enteriske lidelser hos kalve. Derfor skal et fund med coronavirus i en næsesevaberprøve altid sammenholdes med de patoanatomiske fund og de anamnesticke oplysninger.

Som alternativ til direkte påvisning af virus kan serologiske analyser overvejes. Tilstedeværelse af antistoffer i serum i en enkelt prøve kan enten skyldes en ældre overstået infektion eller maternelt overførte antistoffer. Derfor skal der udtages parrede blodprøver i den akutte fase, før kalven har dannet antistoffer, og igen 2-4 uger senere. En titerstigning i antistofniveauet på normalt mindst 4-fold forskel i tidsrummet efter det akutte udbrud er en god indikation på, at kalven for nyligt har været eksponeret for agens. Dog skal man huske på, at parrede blodprøver ikke kan anvendes til diagnostik af infektion hos kalve med højt niveau af maternelle antistoffer. Disse maternelle antistoffer har en halveringstid på 20-30 dage, hvilket betyder, at det fald, der sker i den maternelle titer mellem to prøver, kan maskere en stigning i de inducerede antistoffer.



tracyclin i mere end 70 % af *P. multocida* og *M. haemolytica*-isolater fra luftvejsinfektioner hos kvæg og høj forekomst af oxytetracyclinresistens (67 %) i *H. somni* (5). Der skal dog tages forbehold for, at forskellige publikationer kan anvende forskellige kliniske breakpoints, og derfor vil en sammenligning af MIC-fordelinger være mere korrekt.

Vi har fundet, at 35 % af de danske *M. haemolytica*-isolater fra 2015-2017 var resistente overfor tulathromycin. I Danmark er der generelt få luftvejsisolater tilgængelige for beregning af valide estimater for resistensprævalensen. Endvidere kan der være selektionsbias, da non-responderende infektioner kan være overrepræsenteret, idet en del af indsendelserne kan være pga. behandlingssvigt. Hvis de indsendte prøver repræsenterer besætninger, hvor der er behandlingssvigt, kan resultaterne indikere, at antibiotikaresistens er en hyppig årsag til behandlingssvigt. Imidlertid indikerer fundene, at tulathromycinresistensen er udbredt i den danske population og tilsyneladende er stigende, da isolater fra tidligere undersøgelser på DTU-Vet ikke har været resistente.

Ved fortsat udbredt brug af makrolider og tetracykliner kan man forvente, at resistensen vil være stigende. Ydermere har forbruget af antibiotika til kalve været stigende i perioden 2014-2016, herunder et stigende forbrug af tetracykliner og makrolider (6, 7). Anvendelse af andre antibiotika i stedet for makrolider og oxytetracyclin kunne være relevant både i relation til makrolid og tetracyclinresistente infektioner og mere generelt for at mindske udviklingen af makrolid- og tetracyclinresistens.

Også i forbindelse med sekundære infektioner i relation til virusinfektioner kunne man potentielt behandle med mindre bredspektrede antibiotika, eksempelvis smalspektrede penicilliner eller lincosamid, hvis behandling overhovedet er nødvendig. Brugen af smalspektrede penicilliner er imidlertid meget begrænset i begge besætningstyper. Det gælder også lincosamycin-spectinomycin og sulfonamid-trimethoprim, som generelt er mindre kritisk set i et one health-perspektiv.

Derimod er penicillin-streptomycinkombinationer relativt almindeligt anvendt, selv om *Mannheimia* og *Pasteurella* har lav følsomhed for aminoglycosider; imidlertid viser de bakterielle luftvejspatogener stor følsomhed for penicillin. Anvendelsen af penicillin/streptomycin kan være motiveret af et ønske om en mere bredspektret effekt, for samtidig at behandle gramnegative sekundær-infektioner. Det bør her bemærkes, at de NH *E. coli*, som isoleres fra luftvejene, oftest er resistente overfor streptomycin (Tabel 2).

Alternativer til antibiotikaterapi

Helt generelt bør BRSV, coronavirus og parainfluenza ikke behandles rutinemæssigt med antibiotika, idet der kun er effekt mod sekundære bakterieinfektioner, som kun bør behandles ved tilstrækkelige kliniske symptomer. Laboratorieresultaterne indikerer, at *M. haemolytica* og BRSV udgør en betydelig andel af luftvejsinfektionerne hos kalve, som det kan være muligt at forbygge ved vaccination. Da antibiotika ikke virker mod BRSV, og da forekomsten af antibiotikaresistens synes at være stigende i *M. haemolytica*, kan disse være overrepræsenteret i det indsendte materiale. Imidlertid understøtter

dette, at vaccination kan have stigende relevans for den danske kalveproduktion.

En mere systematisk anvendelse af diagnostiske undersøgelser i forbindelse med behandling af luftvejsinfektioner hos kalve i slagtekalve- og mælkekvægsbesætninger, herunder resistensbestemmelse på de patogene bakterier i forbindelse med antibiotikaterapi, kunne danne basis for en egentlig overvågning på luftvejspatogener og en mere optimal behandling i praksis.

Konklusion

Luftvejsinfektioner er langt den hyppigste årsag til antibiotikabehandling af kalve både i malkekvæg- og slagtekalvebesætninger. Der foretages sjældent laboratoriediagnostik, hvilket formentlig skyldes, at der findes bredspektrede præparater, som er godkendt til behandling af alle de almindeligste primære bakterielle luftvejspatogener. Endvidere er disse bekvemmelige at bruge, fordi de har protraheret effekt. En stigende og høj forekomst af makrolid- og tetracyclinresistens hos *Mannheimia spp.* og *P. multocida* er imidlertid rapporteret fra udlandet, og denne undersøgelse indikerer, at der er stigende resistens også i Danmark. Fremadrettet kan det derfor være nødvendigt med laboratorieidentifikation af agens, inklusive resistensbestemmelse, for at undgå behandlingssvigt. Også i et one health-perspektiv vil det være relevant at overveje brug af andre antibiotika, såsom penicilliner, og i tilfælde af virusinfektion at overveje anden håndtering af sygdommen. Den tilsyneladende udbredte forekomst af BRSV og stigende forekomst af resistens i *M. haemolytica* bør øge interessen for virksomme vacciner til forebyggelse af luftvejsinfektioner hos kalve. ■

Referencer

- 1) Fertner M, Toft N, Martin HL, Boklund A.: A register-based study of the antimicrobial usage in Danish veal calves and young bulls. *Prev Vet Med*, 2016;131:41-7.
- 2) Portis E, Lindeman C, Johansen L, Stolman G. A ten-year (2000-2009) study of antimicrobial susceptibility of bacteria that cause bovine respiratory disease complex--*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni*—in the United States and Canada. *J Vet Diagn Invest*, 2012;24:932-44.
- 3) Alexander TW, Cook S, Klima CL, Topp E, McAllister TA. Susceptibility to tulathromycin

- in *Mannheimia haemolytica* isolated from feedlot cattle over a 3-year period. *Front Microbiol*, 2013;4:297.
- 4) El Garch F, de Jong A, Simjee S, Moyaert H, Klein U, Ludwig C, Marion H, Haag-Diergarten S, Richard-Mazet A, Thomas V, Siegwart E. Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: Vet Path results. *Vet Microbiol*, 2016; 194:11-22.
- 5) Timsit E, Hallewell J, Booker C, Tison N, Amat S, Alexander TW. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* isolated from the lower respiratory tract of healthy feedlot cattle and those diagnosed with bovine respiratory disease. *Vet Microbiol*, 2017;208: 118-125.
- 6) DANMAP 2015 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032
- 7) DANMAP 2016 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032