

Dosering av antibiotika till nötkreatur och får – 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

Dosering av antibiotika till nötkreatur och får – luftvägsinfektioner

Nils Fall

Enterit hos kalv

Kerstin de Verdier

Enterit hos lamm

Kerstin de Verdier

Navelinfektion, polyartrit och sepsis hos kalv och lamm

Charlotte Axén

Mastit hos tacka

Ylva Persson, Katarina Gustafsson

Klövsjukdomar

Märit Pringle, Ylva Persson, Christer Bergsten

Ögoninfektioner hos nötkreatur och får

Karin Persson Waller

Aktinos hos nötkreatur och får

Madeleine Tråvén

Integrering av farmakokinetik och farmakodynamik vid dosering av antibiotika

Carina Ingvast Larsson

Bakgrund

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

Effektiv terapi av en bakteriell infektion är beroende av flera faktorer, såsom bakteriens känslighet för den substans som används, vilken koncentration av substansen som uppnås vid infektionsplatsen och hur länge effektiva koncentrationer kvarstår. De senare faktorerna är direkt beroende av doseringsstrategin.

Farmakodynamik

Bakteriens känslighet för olika antibakteriella substanser anges med MIC-värden uttryckta i $\mu\text{g}/\text{mL}$ eller mg/L . MIC (Minimum Inhibitory Concentration) står för den lägsta koncentration *in vitro* som hämmar tillväxten av bakterien. 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 inte ska jämföras med koncentrationen i homogeniserade vävnadsprov (3). För effekt *in vivo* krävs ofta högre totala koncentrationer än MIC, eftersom de antimikrobiella substanserna i varierande grad är bundna till olika vävnadskomponenter, till exempel plasmaproteiner. Den fria koncentrationen av läkemedel i plasma är ett bra och ofta använt surrogat för den fria koncentrationen i vävnaderna (4).

Vid bakteriell provtagning i samband med infektionssjukdom, ger bakteriens MIC-värden för olika antibiotika kliniker en god vägledning för val av antibiotikum.

Tids- eller koncentrationsberoende antibiotika

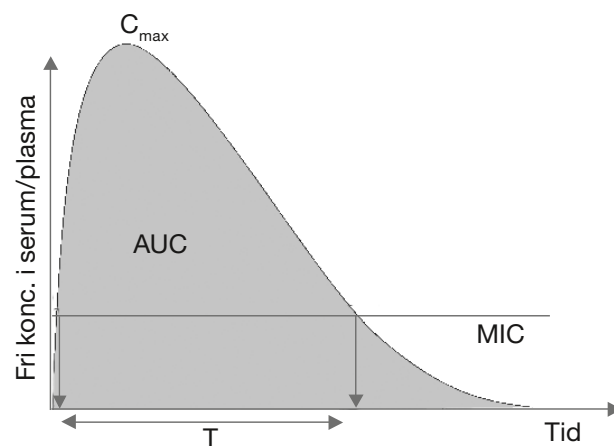
De olika antibiotikagrupperna kan delas in i tids- eller koncentrationsberoende relaterat till deras effekt på bakterierna. När aktiviteten mot bakterien är korrelerad till den tid koncentrationen av läkemedlet är över MIC klassificeras antibiotikagrupperna som tidsberoende. Ytterligare ökning av koncentrationen 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 parametrar (PK, *Pharmacokinetics*). 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 koncentrationen, C_{max} – högsta plasmakoncentrationen, T – den tid serumkoncentrationen överskrider MIC.

Kombination av PK och PD

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

- $T > \text{MIC}$ (den tid antibiotikakoncentrationen ligger över MIC, gäller för tidsberoende antibiotika).
- $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ (den högsta koncentrationen (C_{max}) som uppnås i förhållande till MIC, gäller för koncentrationsberoende antibiotika).
- $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{MIC}$ (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 farmakodynamik som är mest avgörande för effekten och används bland annat när dosering för 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) och 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 baserat på den fria koncentrationen av de flesta antimikrobiella substanserna (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. PK/PD-index för aminoglykosider är väl beskrivna och den antibakteriella effekten och därmed kliniska responserna är oftast bäst korrelerad till fC_{max}/MIC , men korrelerar även med $fAUC_{24h}/MIC$ (9,7,10). 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).

Betalaktamer

Betalaktamer 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 betalaktam 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 optimal effekt. Målvärdet gäller vid upprepad dosering och att doseringsintervallet inte överstiger 24 h (4,5).

Fluorokinoloner

Liksom för aminoglykosider är den antimikrobiella aktiviteten för fluorokinoloner koncentrationsberoende och både $fAUC_{24h}/MIC$ och fC_{max}/MIC är korrelerat 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 (4,6,8,10).

Makrolider och linkosamider

Äldre makrolider, exempelvis tylosin, är tidsberoende och det PK/PD-index som bäst korrelerar med den antimikrobiella effekten anges vara $fT > MIC$ (8,11,12). Dokumentation om PK/PD-studier för de nyare semisyntetiska långtidsverkande makroliderna inom veterinärmedicinen, exempelvis tulatromycin, finns idag inte rapporterat i litteraturen. För de långtidsverkande semisyntetiska makroliderna kan klinisk effekt inte förutsägas från plasmabaserade PK/MIC-relationer eftersom substanserna i hög utsträckning ansamlas intracellulärt, bland annat i leukocyter, vilket har betydelse för effekten *in vivo* (5,13).

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 sulfonamid

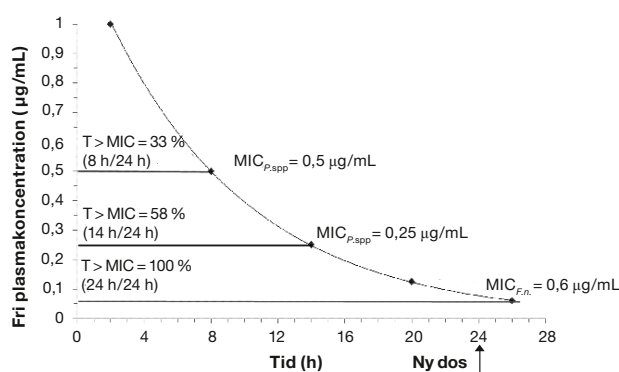
Både trimetoprim och sulfonamider är tidsberoende och har en kort postantibiotisk effekt. Den vetenskapliga dokumentationen är bristfällig gällande PK/PD-studier, men Martinez och medarbetare anger att $fT > MIC$ bäst korrelerar med effekten (12).

Hur optimera sin behandling – räkneexempel

Bensylpenicillinprokain till nöt

Normal dosering av bensylpenicillinprokain är enligt produktinformationen 20 mg/kg intramuskulärt en gång dagligen (14). Bensylpenicillinprokain är ett svårslösligt salt och aktuell beredningsform för intramuskulär injektion består av en suspension av det svårslösliga saltet i vatten. Suspensionen gör att absorptionen från injektionsplatsen blir långsam, vilket ger längre halveringstid än vid intravenös tillförsel. Efter injektion av bensylpenicillinprokain är halveringstiden för bensylpenicillin cirka 6 h, men i litteraturen redovisas en stor variation (14–16). Cirka 2 h efter administrationen uppnås en högsta koncentration på cirka 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, vilket innebär en fri koncentration på cirka 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ eftersom plasmaproteinbindningen är cirka 45 % (14). En simulering av tidsförloppet efter administrering av rekommenderad dos visas i Figur 2.

Figur 2. Simulering av tidsförloppet av bensylpenicillin efter en intramuskulär administrering av bensylpenicillinprokain 20 mg/kg.



P. spp. – *Pasteurella spp.* med olika MIC-värden på 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ och 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (17), *F. n.* – *Fusobacterium necrophorum* med ett MIC-värde på 0,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (18).

Bensylpenicillin är en betalaktam 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 antibiotikakoncentrationen ska ligga över MIC under mer än halva doseringsintervallet (24 h). I Figur 2 visas att behandling av *Fusobacterium necrophorum* med rekommenderad dosering väl uppfyller målvärdena. $fT > MIC$ för *Fusobacterium necrophorum* är cirka 100 % (24 h/24 h) och därmed optimal behandlingseffekt. Behandling av *Pasteurella* spp. med i produktinformationen rekommenderad dos förefaller att ge önskad tid över MIC. Vanligaste MIC av penicillin för *Pasteurella* spp. isolerade från kliniskt sjuka svenska nötkreatur är 0,25 µg/mL med en spridning mellan $\leq 0,12$ och 0,5 µg/mL (17). Vid behandling bör möjligheten att MIC kan vara 0,5 µg/mL vägas in, liksom information om att halveringstiden kan vara betydligt kortare än 6 h (16).

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 höga värden på PK/PD-index minskar uppkomsten av resistentastammar vid *in vitro*-försök (19). 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 upprepad behandling. Troligtvis kan även behandlingstiden kortas, vilket därmed minskar den tid som normalfloran exponeras 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 ofta en onödigt lång exponering för normalfloran. 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, et al. 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, WA. 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. EMA - The European Medicines Agency. Hemsida. (2010). Draxxin : EPAR - Scientific Discussion. [Elektroniskt]. Tillgänglig:<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000077/WC500063306.pdf> [2012-08-31].
14. Läkemedelsverket. Hemsida (2012). Produktresuméer. Ethacilin vet. susp f inj, Penovet vet. suspension for injection. [Elektroniskt]. Tillgänglig:<<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso--sjukvard/Sok-lakemedelsfakta/Veterinara-lakemedel-A-O/?letter=80>> [2012-09-07].
15. Papich MG, Korsrud GO, Boison JO, et al. A study of the disposition of procaine penicillin G in feedlot steers following intramuscular and subcutaneous injection. *J Vet Pharmacol Ther* 1993;16:317–27.
16. Craigmill AL, Miller GR, Gehring R, et al. Meta-analysis of pharmacokinetic data of veterinary drugs using the Food Animal Residue Avoidance Databank: oxytetracycline and procaine penicillin G. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27:343–53.
17. SVARM 2010, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2011.
18. SVARM 2009, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2010.
19. Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest* 1999;115:19S–23S.

Dosering av antibiotika till nötkreatur och får – luftvägsinfektioner

Nils Fall

Sjukdomskomplex och klinisk bild

Luftvägsinfektioner hos nötkreatur och får är vanligt förekommande i Sverige och främst drabbas unga djur. Under svenska förhållanden är lunginflammation den vanligaste dödsorsaken för rekryteringsdjur av mjölkkras fram till deras första kalvning (1). Luftvägsinfektioner har således stor betydelse för både djurvälstånd och produktionsekonomi. Luftvägssjukdom hos nötkreatur och får är multifaktoriell, där infektionsämnen i samverkan med andra predisponerande faktorer ger upphov till sjukdom. Initiala tecken på luftvägsinfektion är ofta nedsatt allmäntillstånd, nedsatt aptit, feber, ytlig och frekvent andning, hosta, ögon- och näsflöde och stel gång. I senare stadium försämras allmäntillståndet ytterligare och sjukdomen kan leda till döden.

Etiologi

De primära luftvägsinfektionerna hos nötkreatur och får i Sverige är övervägande virusorsakade, men även parasiter och bakterier kan vara primärpatogener. De virala primärinfektionerna kompliceras ofta av en sekundär bakterieinfektion. En svensk studie från 2006 visar att luftvägsinfektioner med bovin respiratoriskt syncytialt virus (BRSV), parainfluenzavirus-3 samt coronavirus är vanligt förekommande hos nötkreatur i Sverige (2). Bakterierna som orsakar de sekundära infektionerna är nästan alltid kommensala och finns i de övre luftvägarna och näshålan och ger ingen infektion under normala förutsättningar (3).

Nötkreatur

Under 2011 har ungefär 300 bakterieodlingar utförts från nossvabbar eller lungvävnad från kalvar med luftvägsinfektion inom ramen för SVARMpat (ett samarbete mellan Statens Veterinärmedicinska Anstalt [SVA] och Svenska Djurhälsovården, i syfte att motverka utveckling och spridning av antimikrobiell resistens hos sjukdomsframkallande bakterier hos lantbrukets djur). Från 55 stycken av dessa prover isolerades *Pasteurella multocida* och från fem prover isolerades *Mannheimia haemolytica*. Infektioner med *Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis* brukar också beskrivas som vanligt förekommande luftvägspatogener, framför allt i ett internationellt perspektiv (4,5), men de omnämns även i dessa sammanhang i Sverige (6). Information om luftvägsinfektioner med dessa två patogener hos nöt under svenska förhållanden är knapphändig och de är sannolikt inte av någon stor betydelse i dagsläget. Under hösten 2011 isolerades dock bakterien *Mycoplasma bovis* hos kalvar i tre svenska besättningar (7). I länder där *Mycoplasma bovis* är vanligt förekommande är det mycket vanligt att man har en saminfektion med någon annan bakteriell luftvägspatogen, exempelvis *Mannheimia haemolytica* (8,9).

Får

I ett pilotprojekt om luftvägsproblem i svenska fårbesättningar från 2008 provtogs 21 besättningar med uttalade luftvägsproblem. Vid analys av lungvävnad från djur i dessa besättningar, med avseende på specifik bakteriell växt, påvisades *Mycoplasma ovipneumoniae* i sex besättningar och *Mannheimia haemolytica* i en besättning. I prover från näshålan påvisades *Mannheimia haemolytica* i en besättning och *Moraxella* spp. i en besättning (10). *Mycoplasma ovipneumoniae* finns beskriven som en luftvägspatogen hos får både i Sverige och internationellt. I vilken mån bakterien orsakar luftvägsinfektion på egen hand är inte klarlagt, men flera studier tyder dock på att den verkar predisponerande för andra bakteriella infektioner, såsom *Mannheimia haemolytica* (11,12).

Kommentar om resistensläge

Resistensbestämning av 80 stycken *Pasteurella* spp. isolat från kalvar med klinisk respiratorisk sjukdom som redovisas i SVARM-rapporten för 2011 (13) visar, liksom tidigare svenska undersökningar, på ett gott resistensläge. Resistensbestämningen visade att alla testade preparat (ampicillin, ceftiofur, enrofloxacin, florfenikol, penicillin, tetracyklin och trimetoprim/sulfametoxazol) hade minsta inhiberande koncentration (MIC-värden) under gränsvärdena för resistens. Under de senaste 15 åren har resistens hos *Pasteurella* spp.-isolat från nötkreatur hittats ytterst sporadiskt, varav endast ett prov varit resistent mot penicillin (13). Under 2011 resistensbestämde fem isolat av *Mannheimia haemolytica* och inget av proven visade någon resistens mot ovan nämnda preparat. Under 2010 konfirmerades dock ett isolat av β -laktamasproducerande *Mannheimia haemolytica* från en kalv med pneumoni. För att nämna något om det internationella resistensläget så publicerades nyligen en tio år lång studie av antibiotikaresistens för vanliga luftvägsbakterier hos nöt i USA och Kanada (14). I denna studie visade sig *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni* ha ett tämligen gott resistensläge, med hög känslighet för penicillin. För *Mannheimia haemolytica* var dock läget betydligt sämre då 20–30 % av proverna hade MIC-värden över gränsen för penicillinresistens under samtliga studieår och en stor andel av proverna hade MIC-värden över gränsen för resistens för övriga antibiotika, sånär som för ceftiofur som samtliga isolaten var känsliga för.

Diagnostik

I praktiken förlitar sig diagnostik och behandlingsval av luftvägsinfektioner hos nöt och får på tagande av anamnes och grundlig klinisk undersökning av drabbade djur. Värdet av bakteriologisk-diagnostiska tester tagna med svabb i näs-

hålan är begränsat då de bakteriella fynden inte nödvändigtvis har ett kausalt samband med sjukdomen (15). Lunginflammation orsakad av *Pasteurella multocida* och *Mannheimia haemolytica* kan utvecklas väldigt hastigt och en tidig detektion av sjukdom och snabbt insatt behandling är en viktig faktor för att undvika terapivikt. Risken vid sent insättande av behandling är ökade vävnadsskador som kan ge kroniska problem. En amerikansk studie (16) visar att mjölkproducenter ofta missar tidiga tecken på luftvägsinfektioner. Mjölkproducenterna i studien hade en sensitivitet på 56 % att upptäcka luftvägssjukdomar, medan specificiteten var 100 %. Den bakteriella provtagningen från nässvabbar och lungvävnad från obduktion fungerar främst som en del i övervakningen av antibiotikaresistens och är av stort intresse vid terapivikt.

Behandling

Yttringar där annan behandling än antibiotika är aktuell

Isolering av sjuka djur och omvårdnad (rehydrering och värme) är viktiga komplement till antibiotikabehandling vid respiratoriska sjukdomar. Allmän behandling med NSAID ges ofta vid bakteriella pneumonier (17), men en nyligen publicerad systematisk översikt av aktuell forskning visar att den vetenskapliga grunden för denna behandling är svag (18). För aktiv immunisering av nötkreatur mot *Mannheimia* (tidigare *Pasteurella*) *haemolytica* finns ett registrerat vaccin att tillgå (detta vaccin verkar även immuniserande mot parainfluenzavirus-3 och BRSV). En omfattande dansk rapport visar dock att vaccinet inte gav någon positiv effekt på dödlighet eller tillväxt för vaccinerade jämfört med ovcinicerade kalvar (19).

Antibiotikabehandling

De ovan beskrivna, vanligt förekommande, patogenerna är alla i normalfallet känsliga för bensylpenicillin. Dock gäller inte detta för *Mycoplasma* spp. som saknar cellvägg och därmed inte är känsliga för β -laktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer och monobaktamer) (5). Vetenskapliga studier av behandlingssduration är sällsynta, varför denna frågeställning inte finns med. Även utläggningar och resonemang om karenstider är utelämnade i sammanställningen. När det gäller optimala farmakodynamiska parametrar, så är β -laktamantibiotika den bäst studerade gruppen. Tiden när den fria (ej proteinbundna) serumkoncentrationen ligger över MIC är den parameter som bäst korrelerar med terapeutisk effekt. Studier av djurmodeller har dock visat att antibiotikakoncentrationen inte måste vara över MIC-värdet under hela doseringsintervallet för att ge signifikant effekt. För bensylpenicillin är exempelvis den fria serumkoncentrationen ungefär hälften av den totala serumkoncentrationen (som oftast anges i produktresuméerna). Detta fenomen gäller i olika utsträckning för olika grupper av antibiotika och beror bland annat på om substansen är bakteriestatisk eller baktericid (20,21).

Penicilliner

De bensylpenicillinpreparat som är registrerade för allmänbehandling av nötkreatur och får i Sverige är Ethacilin vet. och Penovet vet. och de är av typen penicillinprokainer. Ytterligare ett bensylpenicillinpreparat, Geepenil vet., är registrerat för allmänbehandling av nöt och är av typen bensylpenicillinnatrium. Bensylpenicillin utövar en baktericid effekt genom hämning av bakteriernas cellväggsyntes. Bensylpenicillin utsöndras i oförändrad form i njurarna. Studier av koncentration av penicillin i lungvävnad hos nöt och får saknas, men i en studie från 1951 studerades koncentrationen av bensylpenicillin i lungsekret från människa varvid god koncentration av penicillin påvisades (22).

Penicillinprokain

Enligt produktresumén i FASS vet. för Ethacilin vet. uppnås maximal serumkoncentration på 2,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ efter cirka två timmar med en halveringstid på sex timmar efter rekommenderad dos på 20 mg/kg. För Penovet vet. anges den maximala serumkoncentrationen till 1,62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ efter cirka två timmar och därefter upprätthålls koncentrationen på minst 0,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ under 24 timmar, för samma dos. Dessa farmakokinetiska basfakta överensstämmer med de i en metaanalys sammanvägda resultaten av flera vetenskapliga studier på nöt (23). Farmakokinetiska studier för får är sällsynta, men en halveringstid på cirka 30 minuter har beskrivits för detta djurslag (24). Det rekommenderade behandlingsintervallet är 24 timmar för båda preparaten. I svensk nötpraktik används idag en penicillinprokainberedning med förlängd effektduration, Ultrapen*, på licens. Preparatet är godkänt i andra EU-länder. Enligt den brittiska produktresumén (25) rekommenderas en dos om 20 mg/kg och ett doseringsintervall om 72 timmar. Vid intramuskulär injektion anges en maxkoncentration på 1,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ efter fyra timmar och halveringstiden vid denna behandling uppges vara 16 timmar.

Av de 80 isolat av *Pasteurella* spp. som redovisats i SVARM-rapporten för 2011 (13) hade 38 isolat MIC-värdet på 0,12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 31 isolat på 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ och 11 isolat på 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Med tanke på halveringstid, målbakteriens MIC-värden och rekommenderat dosintervall förefaller de rekommenderade doserna vara låga. Sannolikheten är stor att serumkoncentrationen underskrider MIC-värdet för *Pasteurella multocida* mellan injektionerna och det är inte osannolikt att det även gäller för såväl *Mannheimia haemolytica* som *Histophilus somni*, även om vi inte har data för att belägga detta.

I svensk nötpraktik kan underdosering vara en vanligare orsak till terapivikt än penicillinresistens. Till stöd för detta resonemang talar bland annat en studie från Skottland som visar att terapivikt inte alltid är kopplat till bakteriernas resistensmönster (9).

Bensylpenicillinnatrium

Enligt produktresumén i Fass Vet. för Geepenil vet. uppnås maximal serumkoncentration av 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ hos nöt efter cirka 30 minuter och halveringstiden för bensylpenicillin hos nöt är cirka 1,5 timmar. Behandlingsrekommendationen

*OBS! Sedan manuset skrevs har Ultrapen LA godkänts under namnet Ultrapen vet.

är två gånger per dygn. Vidare står att bakterier med MIC-värde $< 0,12 \mu\text{g}/\text{mL}$ är känsliga, $0,25\text{--}2 \mu\text{g}/\text{mL}$ intermediärt känsliga och $\text{MIC} > 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ är resistenta. I analogi med tidigare resonemang (penicillinprokain) förefaller den rekommenderade dosen vara låg. Vid injektion var tolfte timme är därför risken stor att koncentrationen underskrider MIC-värdet för de observerade värdena för *Pasteurella multocida*.

Amoxicillin

I Sverige finns ett registrerat amoxicillinpreparat för nöt, Bimoxyl vet. Amoxicillin utövar sin baktericida effekt genom att ingripa i cellväggssyntesen. Efter en intramuskulär dos av $15 \text{ mg}/\text{kg}$ fördelas amoxicillin snabbt i kroppsvätskor och vävnader. I produktresumén finns ingen uppgift om tiden för maximal plasmakoncentration hos nöt, men plasmakoncentrationer $> 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ upprätthålls under cirka 15 timmar. Utsöndringen sker till största delen via njurarna i oförändrad form. Amoxicillin har ett bredare antimikrobiellt spektrum och risken för selektion av resistenta bakterier är större än för bensylpenicillin. För amoxicillin finns ingen resistensbestämning i SVARM-rapporten för 2011 (13), men för den närbesläktade substansen ampicillin där alla isolat av *Pasteurella* spp. har MIC-värden på $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ eller lägre.

Tetracykliner

De tetracyklinpreparat som finns registrerade i Sverige för både får och nöt är Engemycin vet. och Tetroxy prolongatum vet. som är injektionsvätskor. För nöt finns också Terramycin vet. (peroralt pulver) registrerat. Samtliga är oxitetracykliner. Dessa har en bakteriostatisk effekt genom att inhibera bakteriecellernas proteinsyntes. Oxitetracyklin utsöndras i aktiv form i faeces, urin och mjölk. Oxitetracyklin visar god penetrationsförmåga till lungvävnad hos nöt (26) och har indikation för behandling av infektioner orsakade av *Mycoplasma* spp. Vid en dosering på $20 \text{ mg}/\text{kg}$ har Engemycin vet. enligt produktresumén maximal serumkoncentration efter en till två timmar och terapeutisk effekt i 48 timmar. Tetroxy prolongatum vet. har terapeutisk effekt i 80 respektive 60 timmar för nöt och får vid samma dos. För Engemycin vet. anges att terapeutisk nivå är $> 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ och för Tetroxy prolongatum vet. anges den inte. Halveringstiden för Engemycin vet. är vid samma dos elva respektive fyra timmar och för Tetroxy prolongatum vet. 37 respektive 27 timmar hos nöt och får. Tetracyklin har ett brett antimikrobiellt spektrum och risken för selektion av resistenta bakterier är större än för penicillin. Med avseende på MIC-värdena för tetracyklin för *Pasteurella* spp.-isolaten i SVARM-rapporten för 2011 (13) torde doseringen vara tillfredsställande under svenska förhållanden. Det finns dock inte tillräckligt underlag för att uttala sig om dosering av tetracyklin för behandling av *Mycoplasma* spp. under svenska förhållanden.

Kinoloner och cefalosporiner

Kinoloner utövar en baktericid effekt genom att hämma funktionen av det bakteriella enzymet DNA-gyras, som är nödvändigt för bakteriens DNA-syntes. Cefalosporiner är en typ av β -laktamantibiotika och verkar genom att interferera i syntesen av bakteriecellväggen. Båda substansklasserna har

brett antibakteriellt spektrum och omfattar både grampositiva och gramnegativa bakterier. Dessa substansklasser har av WHO bedömts som kritiska för humanhälsan och bör endast användas till djur då annan behandling inte förväntas vara effektiv.

Trimetoprim/sulfonamid

Trimetoprim och sulfonamid har var för sig en bakteriostatisk men tillsammans en synergistisk baktericid effekt genom att ingripa i två på varandra följande steg i bakteriernas folsyrasyntes. Trimetoprim/sulfonamid finns registrerat i flera olika beredningar. Hippotrim vet. och Bimotrim vet. har indikation för nöt medan Tribriksen vet. har indikation för både nöt och får. De rekommenderade doseringarna enligt Fass Vet ligger mellan 15 och $22 \text{ mg}/\text{kg}$ (avseende totalinnehållet av aktiva substanser), doseringsintervallet är $1\text{--}2$ ggr/dygn och det finns få farmakokinetiska studier för detta doseringsintervall. Enligt produktresumén för Bimotrim vet. upprätthålls en serumkoncentration av sulfadoxin på $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ under 24 timmar och av trimetoprim på $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ under fem timmar, vid en dosering av 10 och $2 \text{ mg}/\text{kg}$ av sulfadoxin respektive trimetoprim (lägre än den rekommenderade dosen på $15 \text{ mg}/\text{kg}$). För Hippotrim vet. anges att en serumkoncentration på minst $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ upprätthålls för sulfadiazin och $0,15 \mu\text{g}/\text{mL}$ för trimetoprim, i tolv respektive fyra timmar efter upprepad dosering. Hippotrim vet. och Tribriksen vet. har samma aktiva sulfonamid, men beredningarna har olika koncentration. För Tribriksen vet. anges ingen maximal serumkoncentration. För trimetoprim/sulfonamid låg MIC-värdet för alla isolat i SVARM-rapporten för 2011 klart under gränsen för resistens som definieras till $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ (13) (96 % av isolaten hade ett MIC-värde på $0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ eller lägre).

Makrolider

Makrolider har ett brett antimikrobiellt spektrum och verkar genom att hämma bakteriernas proteinsyntes genom att binda till deras ribosomer. I Sverige finns tre preparat registrerade för luftvägsinfektioner hos nötkreatur men inget för får. I preparatet Draxxin är den aktiva substansen tulatromycin, i ZACTRAN är den aktiva substansen gamitromycin och i Tylan vet. är den aktiva substansen tylosin. För de två moderna, semisyntetiska makroliderna tulatromycin och gamitromycin är plasmahalveringstiderna cirka 100 timmar (27) respektive cirka 60 timmar (28), och de ges som engångsbehandling. Den kliniska effekten av dessa två nya makrolider kan dock inte förutsägas med plasmabaserade PK/MIC-relationer (29). Den kliniska effekten av tylosin är väl korrelerad med tiden över MIC-värdet och substansen har en halveringstid i plasma på cirka två timmar (30). Ingen information finns publicerad om resistensbestämning för makrolider i svenska luftvägsisolat.

Referenser

1. Svensson C, Linder A, Olsson SO. Mortality in Swedish Dairy Calves and Replacement Heifers. *J Dairy Sci.* 2006;89(12):4769-77.
2. Hägglund S, Svensson C, Emanuelson U, et al. Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex in Swedish dairy herds. *The Veterinary Journal.* 2006;172(2):320-8.

3. Mosier DA. Bacterial pneumonia. *Vet Clin N Am-Food Anim Pract.* [Article]. 1997 Nov;13(3):483-93.
4. O'Grady M. Bovine respiratory disease. *Veterinary Ireland Journal.* [article]. 2012;2(4):211-3.
5. Griffin D. Bovine Pasteurellosis and Other Bacterial Infections of the Respiratory Tract. *Vet Clin N Am-Food Anim Pract.* [Article]. 2010 Mar;26(1):57-71.
6. Hertel J. Trender inom kalvhälsan baserat på information från kalvpakketet [Examensarbete]. Uppsala: SLU; 2012.
7. Velling V, Ericsson H. Lunginflammation hos kalvar - sammanfattning och resultat av studie 2010-2011. 2012.
8. Maunsell FP, Woolums AR, Francoz D, et al. *Mycoplasma bovis* Infections in Cattle. *J Vet Intern Med.* 2011;25(4):772-83.
9. Lamm CG, Love BC, Krehbiel CR, et al. Comparison of antemortem antimicrobial treatment regimens to antimicrobial susceptibility patterns of postmortem lung isolates from feedlot cattle with bronchopneumonia. *J Vet Diagn Invest.* 2012 March 1, 2012;24(2):277-82.
10. de Verdier K. Personlig kommunikation. 2012.
11. Dassanayake RP, Shanthalingam S, Herndon CN, et al. *Mycoplasma ovipneumoniae* can predispose bighorn sheep to fatal *Mannheimia haemolytica* pneumonia. *Vet Microbiol.* 2010;145(3-4):354-9.
12. Martin WB. Respiratory infections of sheep. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1996;19(3):171-9.
13. SVA. SVARM 2011 Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring, 2012.
14. Portis E, Lindeman C, Johansen L, et al. 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 September 1, 2012;24(5):932-44.
15. Lorenz I, Earley B, Gilmore J, et al. Calf health from birth to weaning. III. housing and management of calf pneumonia. *Irish Veterinary Journal.* 2011;64(1):14.
16. Sivula NJ, Ames TR, Marsh WE, et al. Descriptive epidemiology of morbidity and mortality in Minnesota dairy heifer calves. *Prev Vet Med.* 1996;27(3-4):155-71.
17. Holmquist J. Terapival vid behandling av lunginflammation hos kalv - en enkätundersökning [Examensarbete]. Uppsala: SLU; 2006.
18. Francoz D, Buczinski S, Apley M. Evidence Related to the Use of Ancillary Drugs in Bovine Respiratory Disease (Anti-Inflammatory and Others): Are They Justified or Not? *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.* 2012;28(1):23-38.
19. Graumann AM, Larsen LE. Generelle data fra BRSV vaccinationsprojekt 2006-2009: Danmarks Tekniske Universitet, AgroTech, 2010.
20. Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis.* 1998 January 1, 1998;26(1):1-12.
21. Knifton A. Pharmacokinetics of antibacterials in calves. *Vet Rec.* 1982 1982;111(3):49-52.
22. Heathcote AGS, Nassau E. Concentration of penicillin in the lungs - effects of 2 penicillin esters in chronic pulmonary infections. *Lancet.* 1951 1951;260(JUN9):1255-7.
23. Craigmill AL, Miller GR, Gehring R, et al. Meta-analysis of pharmacokinetic data of veterinary drugs using the Food Animal Residue Avoidance Databank: oxytetracycline and procaine penicillin G. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004;27(5):343-53.
24. Cooke IM, Bevil RF, Nelson DR, et al. Pharmacokinetics of penicillin G in plasma and interstitial fluid collected with dialysis fiber bundles in sheep. *Vet Res.* 1996 1996;27(2):147-59.
25. Summary of product characteristics [database on the Internet] [cited 2012-09-13]. Available from: http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/SPC_Documents/SPC_139274.doc.
26. Landoni MF, Errecalde JO. Tissue concentrations of a long-acting oxytetracycline formulation after intramuscular administration in cattle. [Scientific and Technical Review International Office of Epizootics]. [Article]. 1992;11:909-15.
27. Galer D, Hessong S, Beato B, et al. An analytical method for the analysis of tulathromycin, an equilibrating triamilide, in bovine and porcine plasma and lung. *J Agric Food Chem.* 2004 Apr 21;52(8):2179-91.
28. Giguere S, Huang R, Malinski TJ, et al. Disposition of gamithromycin in plasma, pulmonary epithelial lining fluid, bronchoalveolar cells, and lung tissue in cattle. *Am J Vet Res.* 2011 Mar;72(3):326-30.
29. 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 May;35(5):431-8.
30. Saurit AR, Rubio M, Baroni E, et al. Some comparative aspects of the pharmacokinetics of tylosin in buffaloes and cattle. *Vet Res Commun.* 2002 2002;26(1):49-54.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2013 finns på
www.lakemedelsverket.se



Enterit hos kalv

Kerstin de Verdier

Sammanfattning

Enterit hos kalv är en vanlig sjukdom över hela världen. På populationsnivå är morbiditeten hög men mortaliteten låg. I symtombilden hos kalven ingår diarré, dehydrering, påverkat allmäntillstånd och nedsatt foderlust. Sjukdomen är multifaktoriell och riskfaktorerna kan variera från besättning till besättning. En rad infektionsagens har samband med enterit hos kalv och deras prevalens varierar mellan olika populationer. Rotavirus, kryptosporidier, coronavirus och *Escherichia coli* (ETEC) anses vara de vanligaste. Verkningsmekanismen hos ETEC vid enterit hos kalv är adhesion, kolonisation och toxinproduktion. I diagnostik för svenska förhållanden betraktas ETEC som *E. coli* med virulensfaktorn F5 (K99). Antibiotikaresistens mot trimetoprim/sulfa respektive kinoloner förekommer hos *E. coli* F5+ från kalvar med enterit och är i storleksordningen 20 respektive 10 %.

Vätsketerapi är grunden i behandling vid enterit hos kalv. Åtgärder för att minska smittspridning är avgörande på besättningsnivå. Sveriges Veterinärförbunds rekommendationer för antibiotikabehandling vid konstaterad bakteriell enterit hos kalv är i första hand minst tre dagars allmänbehandling med trimetoprim/sulfa. Normal dosering för trimetoprim/sulfa enligt Fass Vet. är 15 mg/kg 1–2 gånger per dygn och enligt rekommendation från USA 25 mg/kg i.v./i.m. var 24:e timme.

Behandlingseffekten bör inte bara mätas i volym diarré utan framför allt i allmäntillstånd, tillväxt och överlevnad.

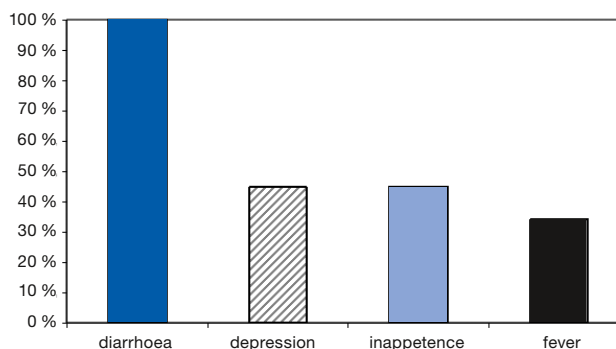
Sjukdomsbeskrivning

”Enterit hos kalv” motsvaras ofta i engelsk litteratur av termen ”acute undifferentiated diarrhea”. I svensk veterinärmedicin betyder enterit hos kalv (kalvdiarré) i första hand enterit med diarré hos kalven under mjölkperioden, det vill säga de två första levnadsmånaderna.

Enterit hos kalv förekommer i nötkreatursbesättningar över hela världen och anses allmänt vara den vanligaste sjukdomen hos kalvar i intensiv djurhållning (16). Den predisponerar dessutom för luftvägsinfektioner och har totalt sett mycket stor ekonomisk betydelse (12).

Symtombilden hos individen omfattar diarré, dehydrering, påverkat allmäntillstånd och nedsatt foderlust, och varierar från lindrig till fatal. I grupper av kalvar förekommer ofta utbrott. På populationsnivå är morbiditeten hög men mortaliteten låg. I en svensk studie av 44 kalvar med diarré var såväl feber som påverkat allmäntillstånd och nedsatt foderlust relativt vanligt förekommande (se Figur 1).

Figur 1. Förekomst (%) av påverkat allmäntillstånd, nedsatt foderlust och feber hos 44 kalvar med neonatal enterit (6).



Enterit hos kalv är en multifaktoriell sjukdom där skötselfaktorer (bland annat utfodring), immunitet och infektionsagens samverkar. Det blir frestande att i rådgivning, diagnostik och behandlingsval reducera och förenkla, trots att sjukdomen i verkligheten är komplex och faktorerna dessutom kan variera från besättning till besättning.

Tillförseln av råmjölk är en av de grundläggande faktorerna. Många studier har tillsammans lagt grund för en allmän uppfattning att låga nivåer av immunoglobuliner har samband med förhöjd morbiditet och mortalitet hos kalvar (9).

Infektionsagens

En rad infektionsagens sätts i samband med enterit hos kalv: rotavirus, coronavirus, *Cryptosporidium* spp., *Escherichia coli* (ETEC), *Salmonella* spp., *Eimeria* spp., bredavirus, kallicivirus, astrovirus, parvovirus, *Campylobacter* spp. och *Clostridium perfringens* (16,24). Det finns ett stort antal studier som rapporterar prevalens av infektionsagens vid enterit hos kalv i olika länder. Många av dessa studier omfattar bara rotavirus, kryptosporidier, coronavirus och ETEC som allmänt anses vara de mest vanligt förekommande.

I Sverige har flera prevalensundersökningar gjorts (se Tabell I).

Tabellen visar att på populationsnivå har rotavirus och kryptosporidier hög prevalens medan coronavirus och ETEC är relativt ovanliga fynd. Det är svårt att jämföra olika studier eftersom populationerna inte är enhetliga. Enligt tabellen är prevalensen av ETEC 4 % i populationen ”kalvar med diarré i besättningar med kalvdiarréproblem” (kalvpaketet) och 12 % i populationen ”kalvar 0–7 dagar gamla med diarré i besättningar med kalvdiarréproblem” (KD).

Tabell I. Studier av patogena infektionsagens i träckprover från svenska kalvar med neonatal enterit (6–8).

Studie	Provtagningsår	Antal prover	Ålder (dagar)	Rotavirus (%)	Kryptosporidier (%)	Coronavirus (%)	<i>E. coli</i> F5 (%)	Saminfektion (%)
Kalvhälsö-inventering	1987–1988	20	2–14	45	5	NT	15	10
Diarréutbrott Uppland	1992	33	1–30	44	24	0	0	12
Kvigprojektet	1998–1999	146	4–90	24	11	3	0	3
Homeopati-studie	1999–2000	159/49	4–83	20	2	2	NT	0
Kalvpaket	2002–2006	84→400		47	25	8	4	NT
<i>E. coli</i> -studie (KD)	2004–2005	51	0–7	36	39	16	12	18
<i>E. coli</i> -och abres-studie	2004–2005	95	0–30	NT	NT	NT	0	NT

E. coli

Verkningsmekanism

Amstutz (1) refererar till 200 års litteratur om orsaken till kalvdiarré och påpekar att meningarna går isär om grundorsaken. Själv hävdar han att eftersom *E. coli* kan isoleras hos mer än 80 % av kalvarna med diarré är det ett bevis för att *E. coli* är grundorsaken, även om det verkar finnas en synergieffekt mellan virus (oklassificerade) och *E. coli*.

Senare forskning (10,14,17,18) är överens om patogenesen för ETEC (tarmpatogena *E. coli*): Kalven exponeras omedelbart efter födseln för fekala koliforma bakterier, som koloniserar tarmen och bildar tarmfloran. Om miljön är starkt kontaminerad med ETEC kommer kalven att även exponeras för och svälja ETEC. De passerar abomasum (lågt pH efter fem dagars ålder), fäster med fimbriae till ileumepitelet och koloniserar successivt hela tunntarmen, producerar enterotoxin som binds till epitelceller i tunntarmen och orsakar sekretionen. Detta ger upphov till en akut, riklig vattentunn diarré, dehydrering och eventuell död. Virulensfaktorerna F5 (K99) (adhesion) och STa (värmestabilt toxin) är vanligast/viktigast hos kalv men även adhesionsfaktorerna F41 och 987P förekommer (10). F5 är åldersberoende (tolv timmar till två veckor) och både F5 och STa är pH-beroende (10), vilket innebär att *E. coli* F5 är patogen under kalvens första två levnadsveckor och att ETEC genom toxinproduktion och höjt pH kan skapa gynnsam miljö för sig själv.

Andra potentiellt patogena *E. coli* än ETEC finns men betraktas allmänt ha liten betydelse (10). Constable (4,5) och Radostits et al. (17) hävdar dock att vid diarré, oavsett orsak, sker en överväxt av *E. coli* (ej ETEC) som är kvarstående, har en negativ effekt på tarmfunktionen och ökar risken för bakteriemer (som enligt Constable drabbar 20–30 % av diarrékalvarna).

En pågående bakteriologisk studie av *E. coli* från 60 obducerade kalvar med enterit kan komma att tillföra ny kun-

skap om virulensfaktorer hos ETEC från svenska kalvar (Jenny Lundström SvD HV personligt meddelande). Idag sätts i praktisk kalvhälsövård likhetstecken mellan ETEC och *E. coli* med virulensfaktorn F5.

Antibiotikaresistens

I de årliga SVARM-rapporterna från Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) finns information om läget för antibiotikaresistens för *E. coli* från nötkreatur. För enterit hos kalv är det – med dagens kunskap – bara *E. coli* F5+ som är relevant att resistensbestämma för terapival. SVA har under första halvåret 2012 resistensbestämt sju isolat av *E. coli* F5 från enterit hos kalv. Av dessa var två (29 %) resistenta mot trimetoprim/sulfa och inget isolat (0 %) var resistent mot enrofloxacin. Motsvarande siffror i SVARM för *E. coli* hos nötkreatur för år 2011 var 17 respektive 10 % (20).

Diagnostik

För att fastställa *E. coli* som en etiologisk diagnos vid enterit hos kalv kan obduktion av döda kalvar och/eller analys av träckprover från levande kalvar användas. Den makroskopiska och histopatologiska bilden kan ge en trolig diagnos, ETEC-infektion. Odling på blod- och blåagar samt bestämning av virulensfaktorer/gener med agglutination eller PCR verifierar och specificerar ETEC. Påvisande av *E. coli* utan virulensgen i träckprov har inget diagnostiskt värde (18).

I kalvpaketet (21) används laboratoriediagnostik som ett verktyg för att utreda problem med enterit hos kalv som ett besättningsproblem. Strategin är att så långt som möjligt, med hänsyn till ekonomiska och praktiska aspekter, kartlägga riskfaktorer och infektionsagens i syfte att hantera problemet i den individuella besättningen. Provtagning och testning görs med tanke på kalvarna som grupp och inte som individer. Passiv immunitet, *E. coli* F5 (med resistens-

bestämning), rotavirus, kryptosporidier, *Eimeria* och *Salmonella* är valbara alternativ för besättningsveterinären att testa vid enterit hos kalv. År 2011 testades 181 träckprover för *E. coli* F5+ (av 440 totalt), varav sju positiva (4 %).

Behandling

Neonatala djur

Spädkalvar har små näringsreserver och mjölk är den naturliga näringskällan. Garthwait et al. (11) har visat att tillväxten bibehålls om mjölkutfodringen fortsätter medan kalven har diarré. Detta ingår i allmän rådgivning till svenska mjölkbönder.

Speciell hänsyn kan behöva tas till fysiologin hos nyfödda när administrationsätt och dosering av läkemedel bestäms. Om kalven har till exempel hypotermi, feber eller försämrad hjärt-lungfunktion kan detta påverka absorptionen av läkemedel (3).

Vaccin

Ett vaccin mot enterit hos kalv (Rotavec Corona), för överföring av hyperimmun råmjölk från immuniserad ko till nyfödd kalv, finns på den svenska marknaden. Vaccinet innehåller antigen från rotavirus, coronavirus och *E. coli* F5+. Erfarenheterna från svenska besättningar är begränsade och eventuella effekter är inte vetenskapligt verifierade.

Understödjande behandling och skötselåtgärder

Vätsketerapi för att återställa vätske-, syra/bas- och elektrolytbalans är ryggraden i behandling av enterit hos kalv (2,19). En rad övriga behandlingsalternativ diskuteras av Mullowney & Patterson (14), Roussel & Brumbaugh (18), Radostits et al. (16), Constable (5), och ett av de få medel som rekommenderas av författarna är NSAID. Vid vissa infektioner (kryptosporidios) kan specifika läkemedel eventuellt vara befogat (5).

Skötselåtgärder (utfodring, råmjölk, hygien, smittspridning etc.) är viktiga för att förhindra, begränsa och stoppa diarréutbrott (16).

Antibiotika

Historiskt har en enorm överbehandling med antibiotika skett vid enterit hos kalv innan virulensfaktorernas betydelse hos *E. coli* blev klarlagda (1,18). Nutida forskare och rådgivare för fram att kalvar med diarré men utan allmänpåverkan eller annan infektion (pneumoni, navelinfektion) inte bör behandlas med antibiotika (4,5,15,16,18).

Constable (4,5) förordar – för kalvar med diarré och påverkat allmäntillstånd – parenteral behandling med baktericid substans mot gramnegativa bakterier och utsöndring i aktiv form i galla eftersom detta ger en lokal effekt i tunntarmen. Hans alternativ – utifrån förhållanden i USA – är i första hand amoxicillin/ampicillin (10 mg/kg i.m. var 12:e timme); trimetoprim/sulfa (25 mg/kg i.v./i.m. var 24:e timme); amoxicillin (10 mg/kg p.o. var 12:e timme); i andra hand ceftiofur (2,2 mg/kg i.m./s.k. var 12:e timme) och i tredje hand kinoloner. Han avråder från aminoglykosider

eftersom de kan vara nefrotoxiska och har dålig peroral absorption och utsöndring via galla.

Sveriges Veterinärförbunds antibiotikapolicy

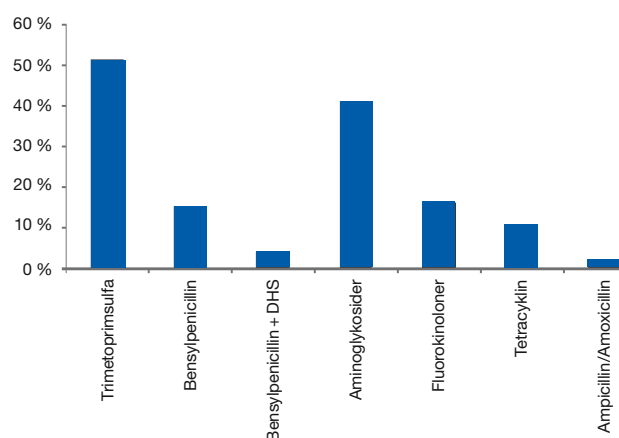
Sveriges Veterinärförbund/Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (Husdjurssektionen) (23) rekommenderar allmänbehandling vid konstaterad bakteriell enterit hos kalv – som förstahandsval trimetoprim/sulfonamid och som andrahandsval kinoloner. Behandlingstiden bör vara minst tre dagar. Antibiotikabehandling av okomplicerade fall samt peroral behandling med dihydrostreptomycin (aminoglykosid p.o.) bör undvikas. Tillgången till vätska och näring ska säkras och smittspridning bör beaktas. NSAID kan användas.

I praktiken

Nöthälsvårdens strategi för antibiotikabehandling (22) följer SVS rekommendationer. Trimetoprim/sulfa (till exempel Hippotrim vet., Tribriksen vet. och Bimotrim vet.) i.m. väljs i första hand och kinoloner (till exempel Baytril vet. [enrofloxacin] och Advocin 180 [danofloxacin]) i.m. i undantagsfall. Normal dosering för trimetoprim/sulfa enligt Fass Vet. är 15 mg/kg 1–2 gånger per dygn.

Veterinärstudent Johanna Hertel har analyserat data från Svenska Djurhälsvårdens kalvpaket (13). I studien ingår 197 besättningar som remitterat prover från kalvar med diarré. Här framgår att enligt uppgifterna från besättningsveterinärer och djurägare (se Figur 2) finns det tecken på överanvändning av antibiotika och underanvändning av vätsketerapi och antiinflammatoriska preparat jämfört med rekommendationerna från SVS.

Figur 2. Antibiotikaanvändning vid kalvdiarré i 197 besättningar. Staplarna visar andel (%) av besättningarna som använt olika antibiotikagrupper som behandling vid kalvdiarré 2005–2010 (13).



Diskussion/bedömning

Enterit hos kalv är ett komplext multifaktoriellt sjukdomssyndrom och en etiologisk diagnos är nödvändig för adekvat behandling. Fokus vid enterit hos den individuella kalven bör alltid ligga på att återställa vätske- och elektrolytbalans

och ge god omvårdnad. ETEC är den enda orsak till enterit hos kalv (på populationsnivå) där antibiotikabehandling kan vara befogad. Den relevanta verkningmekanismen hos ETEC är adhesion, kolonisation och toxinproduktion och för diagnostik kan ETEC definieras som *E. coli* F5+. Svenska kalvar med enterit har förhållandevis låg mortalitet och lindrig sjukdomsbild jämfört med vad som rapporteras internationellt. SVS rekommendationer för antibiotikabehandling är förankrade i kunskap om den reella situationen i besättningarna. Behandlingseffekt bör inte bara mätas i volymen diarré utan framför allt i kalvarnas hälsa: allmäntillstånd, tillväxt och överlevnad.

Referenser

1. Amstutz HE. Occurrence and etiology of infectious calf diarrhea. Symposium of infectious diarrhea of calves. *JAVMA* 1965;147:1360–3.
2. Berchtold J. Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2009;25:73–99.
3. Brumbaugh GW. Neonatal adjustments. *Vet Clin Food Anim Pract* 2003;19:551–6.
4. Constable PD. Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea (review). *J Vet Intern Med* 2004;18:8–17.
5. Constable PD. Treatment of calf diarrhea: antimicrobial and ancillary treatments (review). *Vet Clin Food Anim Pract* 2009;25:101–20.
6. de Verdier K, Ohagen P, Alenius S. No effect of a homeopathic preparation on neonatal calf diarrhoea in a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Vet Scand* 2003; 44:97–101.
7. de Verdier K. Infektionspanoramat vid diarréer hos svenska kalvar. *SVT* 2006; 8–9:29–32.
8. de Verdier K, Nyman A, Greko C, et al. Antimicrobial resistance and virulence factors in *Escherichia coli* from Swedish dairy calves. *Acta Vet Scand* 2012;54:2.
9. Fisher EW, De la Fuente GH. Antibiotics and calf diarrhoea--the effect of serum immune globulin concentrations. *Vet Rec* 1971;89:579–82.
10. Foster DM, Smith GW. Pathophysiology of diarrhea in calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2009;25:13–36.
11. Garthwaite BD, Drackley JK, McCoy CJ, et al. Whole milk and oral rehydration solution for calves with diarrhea of spontaneous origin. *J Dairy Sci* 1994;77:835–43.
12. Gunn GJ, Stott AW. A cattle health programme in northern Scotland based upon active surveillance and economic assessment. XIX World Buiatrics Congress 1996.
13. Hertel J. Trender inom kalvhälsan baserat på information från kalvpaketet. Examensarbete inom veterinärprogrammet; 2012. Sveriges Lantbruksuniversitet.
14. Mullooney PC, Patterson WH. Therapeutic agents used in the treatment of calf diarrhea. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1985;1:563–79.
15. Ortman K, Svensson C. Use of antimicrobial drugs in Swedish dairy calves and replacement heifers. *Vet Rec* 2004;154:136–40.
16. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, et al. Acute undifferentiated diarrhea of newborn farm animals (particularly calves and piglets). *Veterinary Medicine* 10th ed. Saunders Elsevier, 2007: 847–51.
17. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, et al. Colibacillosis of newborn calves, piglets, lambs, kids and foals. *Veterinary Medicine* 10th ed. Saunders Elsevier, 2007:851–76.
18. Roussel AJ Jr, Brumbaugh GW. Treatment of diarrhea of neonatal calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1991;7:713–28.
19. Smith GW. Treatment of calf diarrhea: oral fluid therapy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2009;25:55–72.
20. SVARM-rapporten 2011. http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/Om_SVA/publikationer/Trycksaker/Svarm2011.pdf
21. Svenska Djurhälsovårdens stora och lilla kalvpaketet. <http://www.svdhv.org/sv/not/>
22. Svenska Djurhälsovården. <http://www.svdhv.org/sv/not/artiklar/2011/e/33/behandla-kalvdiarrer-ratt/>
23. Sveriges Veterinärförbund och Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (Husdjurssektionen) antibiotikapolicy: Riktlinjer för användning av antibiotika till produktionsdjur, 2011. <http://www.svf.se>
24. Tzipori S. The aetiology and diagnosis of calf diarrhea. *Vet Rec* 1981;108:510–4.

Enterit hos lamm

Kerstin de Verdier

Sjukdomsbeskrivning

Enterit hos lamm har många likheter med enterit hos kalv, bland annat är patofysiologin likartad (1). Se bakgrundsmanus Enterit hos kalv.

Tackornas nutritionella status har stor betydelse för lammens hälsa. Om tackornas ull är smutsad av träck kan det öka risken för fekal-oral smitta till lammen (1).

Infektionsagens

Pugh & Baird listar ETEC, rotavirus, kryptosporidier, *Salmonella* och *Giardia* som infektionsagens vid enterit hos lamm under den första levnadsmånaden. Hos äldre lamm anser de att *Clostridium perfringens* och koccidier är aktuella. Dessutom har adenovirus, coronavirus, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia fergusonii*, *Yersinia* sp., *Strongyloides papillosus*, EHEC och EPEC rapporterats som orsak till enterit hos lamm. De anger att saminfektioner ("mixed infections") är vanligt förekommande och att infektionspanorama kan variera från år till år (1).

I Sverige gjorde Fårhälsövården en pilotstudie 1997–1998 om infektionsagens vid enterit hos lamm (2). Bakgrunden var deras iakttagelse från fältet att diarré hos 3–7 veckor gamla lamm kunde vara ett problem, med hälften av lammen drabbade, i vissa fall 70–80 %, i en besättning. Träckprover samlades från 141 lamm med diarré och 126 lamm utan diarré, från totalt 50 besättningar. Proverna testades för *E. coli*/ETEC, rotavirus, koccidier och kryptosporidier. *E. coli* påvisades i alla proverna men inga isolat av ETEC (*E. coli* F5 [K99] eller F41). Rotavirus (grupp A) påvisades inte i något prov, medan kryptosporidier och koccidier (*Eimeria*) var vanligt förekommande. En slutsats av studien var att ingen bakteriellt orsakad enterit hos lammen kunde visas. För att vara optimal med tanke på ETEC borde dock yngre lamm ha ingått i studien.

Resultaten stämmer överens med Fårhälsövärdens (Ulrika König, personligt meddelande) uppfattning idag, att det är mycket ovanligt i Sverige med ETEC som upphov till vattentunn diarré under de första levnadsdyggen.

En studie av giardiainfektion hos svenska lamm har gjorts (3).

E. coli

Se bakgrundsmanus Enterit hos kalv. Hos ETEC är F5 (K99) och F41 de vanligaste adhesionsfaktorerna (1).

Diagnostik

Se bakgrundsmanus Enterit hos kalv (utom kalvpaket). Pugh & Baird framhåller att klinisk diagnos inte är tillräckligt, utan att laboratorietester behövs för att fastställa en etiologisk diagnos (1).

Behandling

Se bakgrundsmanus Enterit hos kalv. Pugh & Baird framhåller vätsketerapi som grund. Behandling med antibiotika vid ETEC bör vara restriktiv och reserveras för utbrott där diagnosen salmonellos ställts. De föreslår som antibiotikaval neomycin p.o. 10–22 mg/kg 2 gånger dagligen; trimetoprim-sulfa p.o. 30 mg/kg; ampicillin i.m. 10–20 mg/kg 2 gånger dagligen; amoxicillin i.m. 10–20 mg/kg 3 gånger dagligen. De rekommenderar behandling med NSAID (flunixinme-glumin 1–2 mg/kg i.m. eller ketoprofen 3 mg/kg i.v. (1).

Diskussion/bedömning

Mycket av det som gäller för enterit hos kalv gäller troligen också för enterit hos lamm, men uppfödningssystemerna och därmed riskfaktorerna skiljer sig en hel del. Vår kunskap om symtombild, prevalens av infektionsagens, virulensfaktorer och antibiotikaresistens hos ETEC, behandlingsrutiner och behandlingseffekt etc. hos lamm i Sverige är begränsad.

Referenser

1. Pugh DC, Baird AN. Diarrhea in lambs and kids: Overview. In: Sheep and goat medicine; 2nd ed. Elsevier, 2002:84–91.
2. Schwan O: Orsaker till lammdiarré. Djurhälsonytt 1999; 6–7.
3. Ljungström BL, Svärd S, Schwan O. Förekomst och klinisk betydelse av giardiainfektion hos lamm i Sverige. SVT 2001;53:693–5.

Navelinfektion, polyartrit och sepsis hos kalv och lamm

Charlotte Axén

Sammanfattning

Navelinfektion, polyartrit och sepsis är bakteriella infektioner som drabbar nyfödda, upp till några veckor gamla, kalvar och lamm. Ett antal olika gramnegativa och grampositiva bakterier kan orsaka de tre sjukdomstillstånden, och blandinfektioner förekommer. En navelinfektion med bakteriell spridning till blodet kan orsaka polyartrit och sepsis, och polyartrit kan orsakas av sepsis utan föregående navelinfektion. I SVS antibiotikapolicy rekommenderas penicillin som förstahandsval och trimetoprim/sulfonamider som andrahandsval vid navelinfektion. Vid sepsis rekommenderas i första hand trimetoprim/sulfonamider och i andra hand kinolon-derivat. För polyartrit anges att man bör välja antibiotikum utifrån misstänkt patogen och huruvida aktuellt antibiotikum penetrerar leden. Fyra antibiotikagrupper med preparat registrerade för nötkeratur och får har undersökts: penicillin, trimetoprim/sulfonamider, fluorokinoloner och tetracykliner. Tillgängliga studier indikerar att penicillin skulle behöva ges i högre dos eller med tätare doseringsintervall för att ha fullgod effekt på kalvinfektioner. Doseringsintervallet för trimetoprim/sulfonamider skulle kunna minskas något. Tillgängliga studier för fluorokinoloner och tetracykliner stödjer den dosering och de doseringsintervall som rekommenderas i Fass Vet. Penicillin, trimetoprim/sulfonamider och tetracykliner penetrerar leder och uppnår terapeutiska koncentrationer. De kan därför användas för behandling av polyartrit, och penicillin bör därför användas som förstahandsval om man misstänker infektion med penicillin känsliga bakterier.

Klinisk bild och epidemiologi

Tre sjukdomar som kan uppstå i nära anslutning till födseln är navelinfektion, polyartrit och sepsis. Navelinfektion kan leda till polyartrit och sepsis vid spridning till blodet, och polyartrit kan uppstå vid sepsis. Gemensamma riskfaktorer är orsaker till svagfödda kalvar/lamm, dålig kalvningshygien, dålig miljö och bristande råmjölksupptag. Oftast förekommer sporadiska fall, men det finns nötbosättningar där anhopningar av fall i tiden förekommer. Dessa ”utbrott” är dock inte av den magnitud som diarré eller luftvägssjukdom kan ha (Anita Jonasson, Svenska Djurhälsovården AB, personlig kommunikation). Enligt kalvutredningsschemat (1) bör > 5 % förekomst av navelinfektioner och artrit anses som larmnivåer, och vidare utredning i bosättningen är motiverad.

Navelinfektion

Vid okomplicerad navelinfektion infekteras de yttre delarna av naveln, vilket ger svullnad och ömhet. Kalven/lammet kan få nedsatt allmäntillstånd, nedsatt aptit och feber. Symtom uppstår inom två till fem dagar efter födseln och kvarstår i veckor. I komplicerade fall ses en hematogen spridning, där leder, ögon och övriga organ kan infekteras och sepsis utvecklas. Navelinfektioner kan vara perakuta med snabb hematogen spridning och sepsis, varvid kalven/lammet dör innan naveln hinner svullna (2). Prognosen är god om behandling sätts in tidigt, men dålig om spridning har skett (3). I en svensk studie förekom navelinfektion hos 1,3 % av ingående kalvar (4).

Polyartrit

Polyartrit uppstår till följd av hematogen spridning av bakterier från till exempel en navelinfektion. Primärt infekteras ledvätskan, därefter ledkapseln. Mängden ledvätska ökar, vilket ger svullnad över affekterade leder. Andra vanliga symtom är plötsligt insättande håla, värme över affekterade leder, feber och svullen navel. För Sverige finns en siffra på 0,6 % förekomst (4). Polyartrit som besättningsproblem förekommer främst i mjölkbesättningar (Anita Jonasson, Svenska Djurhälsovården AB, personligt meddelande). När det gäller lamm är förekomsten högre i vissa områden i Sverige (Katarina Gustavsson, Svenska Djurhälsovården AB, personligt meddelande). Prognosen är avväntande.

Sepsis

Sepsis hos nyfödda kalvar/lamm uppstår inom några timmar till dagar efter födseln. Sjukdomen kan uppstå sekundärt till en annan infektion eller via oral smitta. I det senare fallet sker sannolikt infektion innan det första råmjölksintaget (5,6). Septisk *Escherichia (E.) coli*-infektion kan uppstå vid oralt intag av patogena stammar inom 24–36 timmar efter födseln. Under denna period är tarmen fortfarande permeabel för makromolekyler via pinocytos, vilket gör att bakterier som *E. coli* kan tas upp i blodet (6). Symtom är bland annat kraftigt nedsatt allmäntillstånd, feber/undertemperatur, nedsatt/ingen sugreflex, uttorkning, kalla extremiteter, svag men ökad puls och ökad andningsfrekvens. Diarré, svullna leder och/eller svullen navel kan förekomma. Prognosen är dålig; djuret kan dö inom några timmar från första symtom. Vissa dikobesättningar har en hög neonatal dödlighet och sepsis kan vara en orsak till att spädkalvar dör perakut. Under våren 2012 har ett SVARMpat-projekt genomförts, där spädkalvar som plötsligt dött i dikobesättning obducerats. Resultaten är inte sammanställda än och det är därför osäkert hur stor del sepsis har i denna problematik (Anita Jonasson, Svenska Djurhälsovården AB, personligt meddelande).

Etiologi

Ett stort antal bakterier i stallmiljön kan vara orsak till navelinfektion, polyartrit eller sepsis, till exempel *E. coli*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Arcanobacterium (A.) pyogenes*, *Fusobacterium (F.) necrophorum*, *Klebsiella* spp., *Erysipelotrix* spp., *Salmonella* spp. och *Mannheimia (M.) haemolytica* (3,7). Navelinfektioner är ofta blandinfektioner (3,8). I SVS antibiotikapolicy anges *A. pyogenes* och *Staphylococcus* spp. vara vanliga bakterier vid navelinfektion hos kalv, *A. pyogenes*, *Staphylococcus* spp. eller *Streptococcus* spp. vid polyartrit sekundärt till navelinfektion och *E. coli* vid polyartrit sekundärt till sepsis (8). Sepsis orsakas framför allt av gramnegativa bakterier som *E. coli* och *Salmonella* spp. (9). *E. coli*, *Staphylococcus* spp. och *A. pyogenes* anges vara vanliga bakterier vid sepsis hos svenska kalvar (8). I en engelsk studie på lamm hittades även *S. dysgalactiae* och *M. haemolytica* vid polyartrit och navelinfektion (10). Anaplasmos har angetts vara predisponerande för polyartrit (*tick pyemia*, stafylokokker) (11) och *Pasteurella (P.) multocida*-sepsis hos lamm (12). Högre förekomst av polyartrit inom vissa områden i Sverige gör att *Anaplasma* kan misstänkas som predisponerande även i Sverige (Katarina Gustavsson, Svenska Djurhålsvården AB, personligt meddelande). I Tabell I finns resultat från ledprover hos nöt och får som diagnostiserats vid SVA med avseende på ledinfektion under perioden 2007 till 13 augusti 2012.

Tabell I. Resultat vid odling från material specificerat som ledkapsel, ledvätska eller prov från led vid SVA under perioden 2007 till 2012-08-13.

Odlingsresultat	Nöt (n = 27)	Får (n = 9)
Specifik infektion ej påvisad	14	4
<i>Actinomyces pyogenes</i>	9	1
<i>Escherichia coli</i>	3	1
<i>Erysipelotrix rhusiopathiae</i>	0	2
Koagulasnegativa stafylokokker (KNS)	0	1
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0

MIC-värden och kommentar om resistensläge

För ovanstående prover fanns MIC-värden för två: ett *A. pyogenes*-isolat (nöt), sensibelt för ampicillin, penicillin, ceftiofur, florfenikol, gentamicinoxacillin och spiramycin, intermediärt känsligt för neomycin och resistent mot enrofloxacin, streptomycin, tetracyklin samt trimetoprim/sulfonamid; samt ett KNS-isolat (får), sensibelt för ceftiofur, enrofloxacin, florfenikol, gentamicin, neomycin, oxacillin, spiramycin och streptomycin och resistent mot ampicillin, penicillin, tetracyklin och trimetoprim/sulfonamid. Utifrån dessa resultat går det inte att uttala sig något om det generella läget i de bakteriepopulationer som orsakar ledinfektion hos nöt och får.

Diagnostik

För alla tre sjukdomstillstånden baseras diagnostiken på anamnes, symtom och kliniska fynd. Etiologisk diagnos ställs sällan på levande djur. När mer än enstaka fall förekommer i en besättning bör en utredning göras, inkluderande obduktion och bakteriologisk diagnos av avlidna/avlivade kalvar eller lamm. En etiologisk diagnos är då av värde för att förebygga ytterligare problem och rikta antibiotikabehandlingen vid nya fall i besättningen. Utredningen bör också inkludera en undersökning av kalvens miljö (1).

Behandling av navelinfektion, polyartrit och sepsis

Antibiotikabehandling

Även om både grampositiva och gramnegativa bakterier är tänkbara vid alla tre sjukdomstillstånden bör man ha olika behandlingsstrategier. I SVS antibiotikapolicy (8) rekommenderas att navelinfektioner i första hand behandlas med penicillin och i andra hand med trimetoprim/sulfonamider. Vid infektiös artrit koloniserar bakterierna synovialmembranen, vilket försvårar behandling. Preparat väljs utifrån vilket agens som misstänks och preparatets förmåga att penetrera leden bör betänkas (8). Av de antibiotika som finns tillgängliga för nöt och får i Sverige anges penicillin, trimetoprim/sulfonamider, enrofloxacin och tetracyklin uppnå terapeutiska koncentrationer i leden (7, 13–15). Penicillin kan därmed väljas som förstahandspreparat när navelinfektion misstänks vara primär infektionsport, medan trimetoprim/sulfonamid kan väljas i första hand och tetracykliner i andra hand vid misstanke om *E. coli*-etiologi. För enrofloxacin gäller data för häst, inga data för nötkreatur/får finns tillgängliga. Vid sepsis måste effektiv behandling sättas in snarast om man ska ha en chans att rädda kalven/lammet. Det är därför lämpligt att välja ett antibiotikum med ett bredare spektrum – i första hand trimetoprim/sulfonamid, i andra hand kinolonderivat (8).

Penicilliner

Fyra bensylpenicillinpreparat med olika effektduration finns för nöt och får på den svenska marknaden. Penicillin utövar baktericid effekt på grampositiva aeroba och anaeroba bakterier samt vissa gramnegativa bakterier.

Geepenil vet. (bensylpenicillinatrium) är registrerat för nöt. Dosering: 6–9 mg/kg kroppsvikt (2–3 mL/100 kg) × 2 i.m. i minst tre dagar. En maximal serumkoncentration på 5 µg/mL uppnås hos nöt och halveringstiden är cirka 1,5 timme enligt Fass Vet. (16).

Penovet vet. och **Ethacillin vet.** (bensylpenicillinprokain) är registrerat för behandling av nöt och får. Prokaintillsatsen ger ett långsammare upptag från injektionsstället. Dosering: 20 mg/kg kroppsvikt (7 mL/100 kg) i.m. × 1 under minst tre dagar. Bindningsgraden till serumproteiner är cirka 45 %. Maximal serumkoncentration för Ethacillin är 2,9 µg/mL och för Penovet 1,62 µg/mL. Halveringstiden för Ethacillin är 6 timmar, medan det för Penovet endast anges att koncentrationen håller sig över 0,2 µg/mL under ett dygn (16).

Ultrapen LA 30 %* (bensylpenicillinprokain) är ett långtidsverkande licenspreparat för nöt. Dosering: 20 mg/kg kroppsvikt (1 mL/15 kg motsvarande cirka 7 mL/100 kg) i.m., s.c. × 1, kan upprepas vart tredje dygn (17). Maximal serumkoncentration anges till 3,9 µg/mL efter s.c. giva och 1,3 µg/mL efter i.m. giva. Halveringstiden är 8,5 timmar efter s.c. giva och 16 timmar efter i.m. giva.

Tillgängliga studier

De i Fass Vet. angivna värdena för halveringstid av penicillinprokain är rimliga mot bakgrund av resultaten i en meta-analys baserad på 17 studier där bensylpenicillinprokain administrerats i.m. på nöt i olika åldrar (18). Bengtsson et al., 1989 (19) visade en maximal koncentration på 1,6 µg/mL i serum och 1,1 µg/mL i ledvätska efter injektion av 30 mg/kg penicillinprokain i.m. på friska kalvar. Genomsnittlig halveringstid var 4,8 timmar i serum och 3,5 timmar i ledvätska. I en annan studie injicerades 13,2 mg/kg bensylpenicillinnatrium i.v. på kalv (13). Koncentrationer på 8,9 µg/mL och 9,4 µg/mL nåddes i inflammerade respektive friska leder ($p > 0,05$). Halveringstiden var 1,0 timme i serum och 1,2 timmar i inflammerade leder. Penicillin kunde inte detekteras i vare sig serum eller ledvätska tolv timmar efter administrering. Cooke et al., 1996 (20) injicerade 26,4 och 52,9 mg/kg bensylpenicillinnatrium i.v. på får. Koncentrationen i vävnadsvätska blev maximalt cirka 8 respektive 20 µg/mL. Halveringstiden i serum var cirka 27 minuter.

Diskussion

Eliminering från serum och ledvätska

Om man utgår från att den maximala koncentrationen av bensylpenicillinnatrium blir 5 µg/mL och halveringstiden 1,5 timmar (enligt [6]) även hos kalv efter i.m. injektion har läkemedlet nästan eliminerats efter 10,5 timmar (0,04 µg/mL). Med en halveringstid på en timme (13) blir motsvarande tid sju timmar, och för får (20) cirka 3,5 timmar. För Ethacilin vet. och Penovet vet. ska serumkoncentrationen vara cirka 0,2 µg/mL 24 timmar efter administrering (16). Om penicillinprokain har en kortare halveringstid hos kalv (4,8 timmar [19]) innebär det att koncentrationen är nere på 0,2 µg/mL efter cirka 14,5 timmar och 0,05 µg/mL efter 24 timmar.

Med en maximal koncentration på 8,9 µg/mL i inflammerad ledvätska (13) har bensylpenicillinnatrium nästan eliminerats från leden efter cirka tolv timmar (0,03 µg/mL) om man använder sig av den halveringstid på 1,5 timmar som anges i Fass Vet. (16). Dosen som användes av Guard et al. (13) var dessutom högre än vad som rekommenderas i Fass Vet. (16). För penicillinprokain gäller att med en maximal ledvätskekoncentration på 1,1 µg/mL och en halveringstid på 3,5 timmar efter en 30 mg/kg giva (19), blir koncentrationen 0,03 µg/mL efter 17,5 timmar.

Dosering

Tillgängliga data indikerar att nuvarande dos eller doseringsintervall är otillräckliga för penicillinbehandling av kalv och lamm. Den maximala koncentrationen i vävnad

ökar med ökad dos (20). Rekommendationerna för dosering av Penovet vet. skiljer sig mellan Sverige, Norge och Danmark. I Danmark är doseringen 10–20 mg/kg (5 mL/100 kg). I Norge är doseringen 20–60 mg/kg (15 mL/100 kg till djur som väger 50–100 kg, 7–10 mL/100 kg till djur som väger 300–500 kg). Danmark ligger därmed lägre och Norge högre än Sverige i dosrekommendation. I Norge behandlas kalvar därmed med två till tre gånger så hög dos som kalvar i Sverige (Thomas Manske, Boehringer Ingelheim Vetmedica, personligt meddelande). Med ledning av den norska doseringen skulle dosen bensylpenicillinprokain kunna ökas till 60 mg/kg och dygn till kalv utan negativa effekter på djuret. Geopenil vet. skulle med bibehållen dosering behöva administreras tre gånger per dygn.

Trimetoprim/sulfonamider

Det finns ett preparat registrerat för nöt och får, samt två för nöt (men inte får) på den svenska marknaden. Trimetoprim och sulfonamider har var för sig en bakteriostatisk effekt men tillsammans en baktericid effekt. Behandling ska pågå i minst fem dygn eller tills symtomfrihet förelegat i två dygn (16).

Tribrisen vet. (sulfadiazin/trimetoprim) har indikation för nöt och får. Normal dos är 15–22,5 mg (totalinnehåll av aktiva substanser)/kg kroppsvikt, 3–4,5 mL/100 kg i.v. eller i.m. × 1–2 för nöt och 0,6–0,9 mL/20 kg i.m. × 1–2 för får. **Bimotrim vet.** (sulfadoxin/trimetoprim) och **Hippotrim vet.** (sulfadiazin/trimetoprim) har indikation för nöt. Dosering 15 mg (totalinnehåll av aktiva substanser)/kg kroppsvikt (3 mL/50 kg) i.v. eller i.m. × 1–2. Bimotrim vet. kan även injiceras s.c. Efter i.v. giva av Bimotrim vet. upprätthålls en serumkoncentration av 2 µg/mL sulfadoxin och 0,5 µg/mL trimetoprim under 24 respektive fem timmar. För Hippotrim vet. upprätthålls efter upprepad dosering en serumkoncentration av $\geq 0,15$ µg/mL för trimetoprim under fyra timmar och ≥ 2 µg/mL för sulfadiazin under tolv timmar. Vävnadskoncentrationen av sulfadiazin blir två till tre gånger lägre än serumkoncentrationen, medan vävnadskoncentrationen av trimetoprim blir två till sex gånger högre än serumkoncentrationen. De halveringstider i plasma/serum som anges för de olika läkemedlen i Fass Vet. kan ses i Tabell II.

Tabell II. Halveringstider för trimetoprim, sulfadoxin och sulfadiazin enligt Fass Vet.

Djurslag	Trimetoprim	Sulfadoxin	Sulfadiazin
Nöt (Bimotrim)	2–4,5 timmar	10–15 timmar	
Nöt (Hippotrim)	4,5 timmar		5 timmar
Nöt (Tribrisen)	1,5 timmar		2,5 timmar
Får (Tribrisen)	0,7 timmar (42 minuter)		2,5 timmar

*OBS! Sedan manuset skrevs har Ultrapen LA godkänts under namnet Ultrapen vet.

Tillgängliga studier

Vid intravenös administrering av 30 mg/kg sulfadiazin/trimetoprim såg Shoaf et al. (14) maximal ledvätskekoncentration på 2,1 µg/mL för trimetoprim och 30,6 µg/mL för sulfadiazin i inflammerade leder. Detta är 16 respektive 14 gånger högre än de värden som anges för serum efter upprepad dosering av trimetoprim/sulfadiazin, med en dubbel dos jämfört med doseringen i Fass Vet. (16). De värden som anges för serumkoncentration i Fass Vet. är dock inte maxvärden utan minimivärden under en viss tid. Halveringstiden för trimetoprim i serum och ledvätska var 2,1 respektive 1,9 timmar, och för sulfadiazin 4,4 respektive 4,6 timmar (14). Vid samma dosering i.v. och i.m. till får var halveringstiden i serum för trimetoprim cirka 35 minuter vid i.v. giva och för sulfadiazin 4,1 timmar vid i.v. och i.m. giva. Trimetoprim kunde inte detekteras i serum efter i.m. giva (21).

Diskussion

Eliminering från serum och ledvätska

De elimineringsstider som anges för trimetoprim och sulfadiazin i Fass Vet. stämmer med tillgängliga studier för får och nöt (14,21). Halveringstiden i ledvätska är jämförbar med den i serum (14). Vid en maximal ledvätskekoncentration på 2,1 µg/mL (trimetoprim) respektive 30,6 µg/mL (sulfadiazin) sjunker antibiotikakoncentrationen under MIC-värdet för känsliga bakterier cirka sju timmar efter att maximal koncentration uppnåtts (cirka åtta timmar efter giva). Trimetoprim är eliminerat efter 15 timmar medan sulfadiazin finns kvar i över 30 timmar i låg koncentration.

Dosering

Det MIC-värde som SVA använder som gräns för sensibilitet för trimetoprim/sulfonamid är $\leq 0,5/9,5$ µg/mL. För preparat med baktericid effekt är det acceptabelt att koncentrationen faller under MIC-värdet för den bakterie som behandlas innan nästa giva sker. För bakteriostatiska medel bör koncentrationen hållas över MIC-värdet fram till nästa giva. När trimetoprim är eliminerat kvarstår en bakteriostatisk effekt av sulfadiazin/sulfadoxin, men koncentrationen ligger under MIC-värdet. Utifrån tillgängliga studier är det indicerat att använda doseringsintervallet på tolv timmar till kalv och lamm.

Kinolonderivat

På marknaden finns två fluorokinoloner med indikation för nöt, men ingen för får. Fluorokinoloner har ett brett spektrum med baktericid effekt mot gramnegativa och grampositiva bakterier samt *Mycoplasma* spp.

Baytril vet. (enrofloxacin) är korttidsverkande. Dosering: 2,5 mg/kg (2,5 mL/100 kg) i.v., i.m. eller s.c. $\times 1$ under tre till tio dagar. **Advocin 180** (danofloxacin) är långtidsverkande. Indikationen för nyfödda kalvar är tarminfektioner. Dosering: 6 mg/kg (1 mL/30 kg) s.c. eller i.v. $\times 1$. Om kliniska symtom kvarstår efter 48 timmar kan ytterligare en injektion ges. I Fass Vet. finns kinetikdata för Baytril vet. vid en giva av 5 mg/kg, med maximal serumkoncentration 1,5–2 µg/mL efter s.c. giva och $> 2,5$ µg/mL efter i.v. giva.

Koncentrationen hålls över 0,25 µg/mL i cirka åtta timmar. Hos nöt är proteinbindningsgraden cirka 23 % och halveringstiden i serum fem till sex timmar. Danofloxacin absorberas snabbt efter subkutan injektion, och har en biotillgänglighet på cirka 90 %. Halveringstiden är längre hos kalvar (tolv timmar) än hos äldre nöt (fyra timmar). Efter subkutan injektion uppnås maximala plasma- och vävnadskoncentrationer inom en till två timmar. Koncentrationen i mjukdelar som lunga och tarmvävnad är då cirka fyra gånger den i plasma (16).

Tillgängliga studier

För enrofloxacin anges maximala serumkoncentrationer på 0,1 och cirka 0,9 µg/mL efter 2,5 mg/kg respektive 12,5 mg/kg s.c. giva till nöt (22,23), 0,7 µg/mL efter 5 mg/kg s.c. giva och 1,3 µg/mL efter i.m. giva till får (24,25). Halveringstiden var 6,8 timmar hos nöt (s.c.) och hos får 2,6–3,3 timmar vid i.v. giva, 3,5 timmar vid i.m. giva och 7,1 timmar vid s.c. giva (22,24,25). Enrofloxacin sprids väl till mjukdelsvävnad vid i.v. och s.c. injektion (21). För danofloxacin anges maximala serumkoncentrationer på 0,5 µg/mL hos nöt efter i.m. giva, samt cirka 0,5 och 0,32 µg/mL efter 1,25 mg/kg i.m. till får (26–29). Halveringstiden var 4,0 timmar vid i.v. giva till nöt, 3,4 timmar vid i.v. giva och 3,2 respektive 3,4 timmar vid i.m. giva till får (26–29). Danofloxacin sprids väl till mjukdelsvävnad och når höga koncentrationer i framför allt lunga, lymfnoder och tarmlumen hos får (27,28).

Diskussion

Fluorokinoloner uppnår höga koncentrationer i mjukdelsvävnad och lämpar sig därför för infektioner i till exempel tarm. Inga studier angående penetration in i leder hos nötkreatur har kunnat identifieras, och därför kan denna antibiotikagrupp inte rekommenderas för användning vid ledinfektion.

Eliminering från serum

Trots att enrofloxacin ska vara korttidsverkande och danofloxacin långtidsverkande var halveringstiderna i studierna ovan jämförbara. De djur som använts i studierna ovan var ungdjur (4–12 månader för nöt, 8–18 månader för får), vilket förklarar att halveringstiderna i ovan nämnda studier stämmer överens med vad som anges för danofloxacin och vuxna nöt i Fass Vet. (16). Det MIC-värde som SVA använder för sensibla bakterier är $\leq 0,25$ µg/mL. Förutsatt en halveringstid på tolv timmar hos kalv och lamm, och en maximal serumkoncentration på 0,5 µg/mL upprätthålls terapeutiska koncentrationer av enrofloxacin och danofloxacin i serum under cirka tolv timmar vid doseringen 2,5 respektive 1,25 mg/kg. Enrofloxacin har då inte eliminerats vid tidpunkten för nästa giva.

Dosering

Davis et al. (22) anger en rekommenderad doseringsregim på 2,5–5 mg/kg s.c. $\times 1$ i tre dagar, alternativt 7,5–12,5 mg/kg s.c. som engångsdos för enrofloxacin. Den dosering och det

dosintervall som används för Baytril vet. har därmed stöd i ovan nämnda studier. McKellar et al., 1998 (27) anger att optimal dosering för danofloxacin värderats till 1,25 mg/kg, vilket är cirka fem gånger lägre än den dosering som rekommenderas i Fass Vet. (16). Terapeutiska koncentrationer bör därför kunna upprätthållas under längre tid än tolv timmar med den dosering som används för Advocin 180, och läkemedlet kan användas som engångsdos. Baytril vet. och Advocin 180 kan användas till får enligt kaskadprincipen.

Tetracykliner

Två oxytetracyklinpreparat med indikation för nöt och får finns på den svenska marknaden. Tetracykliner har bakteriostatisk effekt och brett spektrum mot aeroba och anaeroba grampositiva och gramnegativa bakterier, *Mycoplasma*, *Chlamydia* och *Ehrlichia*.

Engemycin vet. är korttidsverkande. Dosering: För kortvarig effekt 5–10 mg/kg i.m./i.v. Behandlingen kan upprepas med 24 timmars intervall i tre till fyra dagar. För långvarig effekt 20 mg/kg kroppsvikt i.m./i.v. Behandlingen kan upprepas en gång efter 48 timmar. **Tetroxy prolongatum vet.** är långtidsverkande. Dosering: 20 mg/kg (1 mL/10 kg) djupt i.m. Terapeutiska nivåer kvarstår cirka 24 timmar vid normaldosering och cirka 48 timmar vid ökad dosering med Engemycin vet., samt cirka 80 timmar hos nöt och 60 timmar hos får med Tetroxy prolongatum vet. Halveringstiden för Engemycin vet. är nio timmar hos kalvar och fyra timmar hos får, medan 37 timmar hos nöt och 27 timmar hos får anges för Tetroxy prolongatum vet. Bindningsgraden till serumproteiner är cirka 50 % för båda preparaten (16).

Tillgängliga studier

Den halveringstid som anges för Tetroxy prolongatum i Fass Vet. stämmer ungefär med resultaten av en metaanalys av 23 studier på långtidsverkande oxytetracyklinpreparat (18). Guard et al. (13) gav 11 mg/kg oxytetracyklin i.v. till kalv och nådde koncentrationer på 8,8 µg/mL i inflammerad ledvätska. Halveringstiden var 14,7 timmar i serum och 10,6 timmar i ledvätskan. Bengtsson et al. (19) gav 10 mg/kg korttidsverkande oxytetracyklin i.v. och i.m. till kalv. Maximal koncentration i serum blev 1,7 µg/mL vid i.m. giva och 0,7 µg/mL respektive 4,6 µg/mL i ledvätska vid i.m. respektive i.v. giva. Halveringstiden var 3,4 timmar i serum och 3,7 timmar i ledvätska efter i.v. giva (19). Vid i.m. giva av 20 mg/kg långtidsverkande oxytetracyklin sågs maximala serumkoncentrationer på 5,2 µg/mL hos nöt och 6,1 µg/mL hos får. Halveringstiden i serum hos får var 20,9 timmar (30). Craigmill et al., 2000 (30) summerar även andra studier på får, där halveringstiderna i serum var 4,1–6,2 timmar vid 10 mg/kg i.v. (n = 3), 3,3–4,1 timmar vid 20 mg/kg i.v. (n = 2), 14,1 timmar vid 20 mg/kg i.m., samt 9,3–23,1 timmar vid 20 mg/kg långtidsverkande oxytetracyklin i.m. (n = 4). Tetracyklin tas upp väl i mjukdelsvävnader, och halveringstider från 19,9 timmar i njurfett till 38,6 timmar för injektionsstället har rapporterats (30).

Diskussion

Eliminering från serum och ledvätska

Halveringstiden förefaller vara något kortare i inflammerad ledvätska än i serum. Med en halveringstid på 10,6 timmar och en maximal koncentration på 8,8 µg/mL (dosering 11 mg/kg) dröjer det cirka 32 timmar innan ledvätskekoncentrationen har sjunkit till MIC-värdet för sensibla bakterier (1 µg/mL [SVA]). Halveringstiderna i serum stämmer någorlunda med vad som anges i Fass Vet. (16).

Dosering

Oxytetracyklin tas upp väl i både mjukdelsvävnad och i leder. Då det är ett bredspektrumantibiotikum bör det dock användas med försiktighet. Eftersom tetracyklin utövar en bakteriostatisk effekt bör MIC-värdena inte understigas mellan doseringarna. Med ledning av data i ovan nämnda studier upprätthålls en terapeutisk koncentration i leder såväl som i serum/mjukdelsvävnader vid gällande dosering (10 mg/kg var 24:e timme eller 20 mg/kg var 48:e timme).

Annan behandling/åtgärd än antibiotika

Understödjande behandling med vätska, både saltbalans och mjölk, bör ges till alla nedsatta kalvar som inte äter/dricker som de ska. Kalvarna ska få extra omvårdnad och rikligt med halm. NSAID bör användas för smärtlindring och mot endotoxinemi. Vid navelinfektion bör man om möjligt dränera och/eller skära bort inflammerad vävnad/eventuell böld. Vid polyartrit är risken stor för permanenta ledförändringar även om infektionen svarar på antibiotikabehandling. Förändringarna minskar ledernas förmåga att bära djurets vikt, och de kan också förmodas orsaka kronisk smärta. Chansen att kalven ska bli ett fungerande produktionsdjur är därför dålig. Avlivning bör övervägas om många leder är inblandade och det har förflutit en tid sedan första symtom. Vid infektion i ett fåtal leder kan ledspolning utföras.

Referenser

- Gidekull, M, Hegrestad O-M. Kalvutredningsschema. Svenska Djurhälsövården AB. 2007
- Roy, J.H.B. Calf Mortality and Diseases, i The Calf, 1980. s. 379-412., Butterworth & Co Ltd,
- Anonym. Navelinfektioner, i Veterinary Medicine, Radostits, O.M. et al. (Editors) 2007, s. 159-160, 309. Saunders Elsevier.
- Svensson C, Lundborg K, Emanuelson U, et al. Morbidity in Swedish dairy calves from birth to 90 days of age and individual calf-level risk factors for infectious diseases. *Prev Vet Med* 2003;58:179-97.
- Contrepoint M, Dubourguier, H. C, Parodi, A. L. et al. Septicaemic *Escherichia coli* and experimental infection of calves. *Vet Microbiol*, 1986;12:109-18.
- Corley, L.D., Staley, T. E., Bush, L. J. et al. Influence of colostrum on transepithelial movement of *Escherichia coli* 055. *J Dairy Sci* 1977; 60: 1416-21.
- Anonym. Polyartrit, i Veterinary Medicine, Radostits O.M., et al. (Editors) 2007, s. 642-647. Saunders Elsevier.
- Husdjurssektionen, SVS. Riktlinjer för användning av antibiotika till produktionsdjur, Sveriges Veterinärmedicinska sällskap 2011.
- Anonym. Sepsis, i Veterinary Medicine, Radostits O.M., et al. (Editors) 2007, s. 51-52, 146-147. Saunders Elsevier.
- Watkins, G.H., Sharp M.W. Bacteria isolated from arthritic and ophthalmic lesions in lambs in England and Wales. *Vet J* 1998; 156: 235-8.
- Brodie, T.A., Holmes P.H., Urquhart G.M. Some aspects of tick-borne diseases of British sheep. *Vet Rec* 1986; 118: 415-8.

12. Øverås, J., Lund, A., Ulvund, M. J. et al. Tick-borne fever as a possible predisposing factor in septicaemic pasteurellosis in lambs. *Vet Rec* 1993; 133: 398.
13. Guard, C.L., Byman K.W., Schwark W.S. Effect of experimental synovitis on disposition of penicillin and oxytetracycline in neonatal calves. *Cornell Vet* 1989; 79: 161-71.
14. Shoaf, S.E. Schwark, W. S. Guard, C. L., et al., Pharmacokinetics of trimethoprim/ sulfadiazine in neonatal calves: influence of synovitis. *J Vet Pharmacol Ther* 1986; 9: 446-54.
15. Giguere, S., R.W. Sweeney, and M. Belanger, Pharmacokinetics of enrofloxacin in adult horses and concentration of the drug in serum, body fluids, and endometrial tissues after repeated intragastrically administered doses. *Am J Vet Res*, 1996. 57: 1025-30.
16. Fassvet www.fass.se/LIF/home. [hemsidan besökt augusti–september 2012]
17. Ultrapen LA 30 % produktbeskrivning. http://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/SPC_Documents/SPC_139274.doc. [hemsidan besökt 13 september 2012]
18. Craigmill, A.L., Miller, G. R., Gehring, R. et al. Meta-analysis of pharmacokinetic data of veterinary drugs using the Food Animal Residue Avoidance Databank: oxytetracycline and procaine penicillin G. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 343-53.
19. Bengtsson, B., Franklin, A., Luthman, J. et al. Concentrations of sulphadimidine, oxytetracycline and penicillin G in serum, synovial fluid and tissue cage fluid after parenteral administration to calves. *J Vet Pharmacol Ther* 1989; 12: 37-45.
20. Cooke, I.M., Beville, R. P., Nelson, D. R. et al. Pharmacokinetics of penicillin G in plasma and interstitial fluid collected with dialysis fiber bundles in sheep. *Vet Res* 1996; 27: 147-59.
21. Batzias, G.C., Delis G.A., Koutsoviti-Papadopoulou M. Bioavailability and pharmacokinetics of sulphadiazine, N4-acetylsulphadiazine and trimethoprim following intravenous and intramuscular administration of a sulphadiazine/trimethoprim combination in sheep. *Vet Res Commun* 2005; 29: 699-712.
22. Davis, J.L., Foster D.M., Papich M.G. Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin in calves. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30: 564-71.
23. McKellar, Q., Gibson, I., Monteiro, A. et al., Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in plasma, inflammatory exudates, bronchial secretions of calves following subcutaneous administration. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43: 1988-1992.
24. Rahal, A., Kumar, A., Ahmad, A. H. et al. Pharmacokinetics of enrofloxacin in sheep following intravenous and subcutaneous administration. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29: 321-4.
25. Elsheikh, H.A., Taha, A. A., Khalafallah, A. I. et al., Disposition kinetics of enrofloxacin (Baytril 5%) in sheep and goats following intravenous and intramuscular injection using a microbiological assay. *Res Vet Sci* 2002; 73: 125-9.
26. Aliabadi, F.S., Landoni M.F., Lees P. Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of danofloxacin in sheep biological fluids. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 626-35.
27. McKellar, Q.A., Gibson I.F., McCormack R.Z. Pharmacokinetics and tissue disposition of danofloxacin in sheep. *Biopharm Drug Dispos* 1998; 19: 123-9.
28. Giles, C.J., Magonigle, W.T.R., Grimshaw, A.C et al. Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle *J Vet Pharmacol Ther* 1991; 14: 400-410.
29. Jackson, J.A., Terhune, T.N., Davidson, J.N. et al. A dose response study of the fluoroquinolone danofloxacin against induced bovine pneumonic pasteurellosis. I Proceedings of the 16th World Buijiatrics Congress. San Salvador da Bahia, Brasilien, 1990.
30. Craigmill, A.L., Holland, R. E., Robinson, D. et al., Serum pharmacokinetics of oxytetracycline in sheep and calves and tissue residues in sheep following a single intramuscular injection of a long-acting preparation. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 345-52.

Samtliga läkemedelsrekommendationer finns på
www.lakemedelsverket.se



Mastit hos tacka

Ylva Persson, Katarina Gustafsson

Sjukdomsbeskrivning

Mastit är en vanlig sjukdom hos får och förekommer i både mjölk-, päls- och köttproducerande besättningar i hela världen. Den vanligaste orsaken till mastit hos tacka är infektion med bakterier, men virusinfektioner (särskilt lentivirus) förekommer också. Mastit kan, beroende på varaktighet, delas in i akut eller kronisk form. Vidare kan mastiten vara klinisk, med synliga symtom, eller subklinisk, utan synliga symtom.

Klinisk bild, epidemiologi och etiologi

Det finns i dagsläget inga studier som undersökt incidensen av klinisk eller subklinisk mastit i svenska färbesättningar. Det är dock sannolikt en vanlig sjukdom som kliniskt ses främst i början av laktationen, framför allt i samband med lamning, och de första fem veckorna därefter (1–3). Subkliniska mastiter är sannolikt vanliga under hela laktationen och även under sintiden. I utländska mjölkproducerande färbesättningar är den årliga incidensen klinisk mastit vanligtvis lägre än 5 % och i köttproducerande färbesättningar varierar den mellan 0 och 8,8 % (3–6). Incidensen subklinisk mastit hos tacka varierar mycket mellan olika studier och mellan olika länder, men har uppskattats ligga mellan 5 och 30 % och ibland ännu högre (4,5).

Klinisk mastit

Akut klinisk mastit hos får ger ofta allvarliga symtom med höggradigt påverkat allmäntillstånd, svullet, ömt juver och förändrad mjölk, men det förekommer också lindriga fall med bara juver- och/eller mjölkförändringar. Ofta ses hälsa på grund av det smärtande juvret. I en norsk studie fann man att majoriteten av tackorna med klinisk mastit hade ett påverkat allmäntillstånd och att gangrän (kallbrand) utvecklades i nästan en tiondel av fallen (1). Den kliniska formen av kronisk mastit karaktäriseras av symtom som förhårdnader i spenen och defekter i juvret i form av knölar och abscesser.

På SVA har man under 2007 och 2008 analyserat mjölkprover från tackor med klinisk mastit som en del i SVARMpat (Svensk veterinär antibiotikaresistensmonitorering – patogena bakterier). Undersökningen omfattade 72 mjölkprover från kliniska mastiter från 54 besättningar. Bakterieväxt av klinisk betydelse påvisades i 52 av proverna. Undersökningen visade att *Staphylococcus (S.) aureus* är den vanligast isolerade bakterien då den återfanns i 73 % av proverna (7). Den näst vanligaste bakterien var *Escherichia (E.) coli* som isolerades från 9 % av proverna följt av *Mannheimia haemolytica* (7 %) och koagulasnegativa stafylokocker (KNS; 5 %) (7). *S. aureus* var känslig mot alla testade antibiotika inklusive penicillin, utom i ett fall som var penicillinproducerande och i ett fall där isolatet klassades som "mindre känslig" för en substans (klindamycin). Även i Norge dominerar *S. aureus* (65,3 %) som agens vid klinisk mastit och drygt 70 % av de

gangränösa mastiterna orsakas av *S. aureus* (1). Flera studier från andra länder tyder också på att den vanligast förekommande bakterien vid klinisk mastit hos tacka är *S. aureus* (4).

Subklinisk mastit

Subklinisk mastit ger inga kliniska symtom. Diagnos ställs genom att analysera olika mjölkparametrar, som vita blodkroppar (celltal), enzymer, pH eller elektrisk konduktivitet.

I en svensk studie där mjölkprov togs från päls- och köttproducerande tackor i ett begränsat antal besättningar var KNS vanligast förekommande (52 %). Endast 1/11 KNS-isolat var betalaktamasproducerande (8).

Även i Norge är KNS vanligast (40–50 %) vid subklinisk mastit, följt av *S. aureus* (22–25 %) och *E. coli* (7–20 %) (9). Enligt flera utländska studier är KNS de vanligast förekommande bakterierna hos tackor med subklinisk mastit (5). I en italiensk studie var hela 38 % av koagulasnegativa *Staphylococcus epidermidis* resistent mot penicillin (10), och i en schweizisk undersökning var 31,3 % och 8,2 % av respektive *S. aureus* och KNS resistent mot penicillin (11).

Diagnostik

Mjölkprov för bakteriologisk odling tas för att kunna sätta in rätt behandling och rätt förebyggande åtgärder. Penicillinundersökning görs rutinmässigt på alla stafylokocker. Övriga resistensbestämningar begärs vid eventuell terapi-svikt.

Celltalet i mjölk kan mätas indirekt med *California Mastitis Test* (CMT) där CMT ≥ 3 indikerar mastit, eller direkt med en celltalsräknare där ett celltal över 500 000 celler/mL indikerar mastit (8).

Antibiotikabehandling

Klinisk mastit

Det finns ganska få studier som utvärderat effektiviteten av antibiotikabehandling vid akut klinisk mastit hos tacka (4). I en italiensk studie konstaterades att en engångsdos med ett glykopeptidantibiotikum, teikoplanin (6 mg/kg) intramuskulärt (i.m.), var tillräcklig för att eliminera kliniska symtom och bakterieväxt dag fem hos 19 av 26 tackor med klinisk mastit. Hos de övriga sju tackorna med mer allvarliga symtom krävdes tre dagars behandling för att nå motsvarande resultat (12). När det gäller laktationsbehandling med bensylpenicillin finns inga studier publicerade. I Norge används bensylpenicillin (45 mg/kg) intramuskulärt i 3–5 dagar eller intramuskulärt i kombination med intramammär behandling första dagen följt av tre dagar intramammär behandling (13). Vid användning av intramammär avsedda för kor är det viktigt att använda en smalare topp (lösa säljs separat), så att inte spentoppen skadas. Lammen skiljs anting-

en av under någon timme efter att juvertuben administrerats, eller så tejpas spenen för med ett skonsamt plåster (Softban + kirurgtejp) som sedan tas bort (personligt meddelande, Fårhälsövärderna, 2012).

För svenska förhållanden är förstahandsval vid akuta, kliniska mastiter, orsakade av grampositiva mikroorganismer, snabbt insatt behandling med bensylpenicillin 20 mg/kg i.m., en gång per dag i fem dagar (personligt meddelande, Fårhälsövärderna, 2012). Vid infektion med *S. aureus* kan den parenterala behandlingen eventuellt kompletteras med intramammär penicillinbehandling. En studie på ko visar att en kombination av parenteral och intramammär behandling ger ett bättre behandlingsresultat än bara parenteral behandling (14).

Tackor med höggradig mastit och kallbrand i juvret måste ofta avlivas av djurskyddsskäl och på grund av dålig prognos (personligt meddelande, Fårhälsövärderna, 2012).

Effekten av understödande behandling är mycket sparsamt beskriven i litteraturen. Flunixin har i en studie visat sig minska kliniska symtom och sänka temperaturen hos tackor med mastit (15). I de norska riktlinjerna anges även täta urmjölkningar och oxytocin vara en viktig del av behandlingen (13).

Subklinisk mastit

I svenska färbesättningar sker som regel ingen diagnostik eller behandling av subkliniska mastiter (personligt meddelande, Fårhälsövärderna, 2012).

Subkliniska mastiter ska inte behandlas under laktation. Istället kan dessa infektioner behandlas med långtidsverkande intramammärer i samband med sinläggning. Det finns dock inga sintidspreparat registrerade för tacka, utan man är hänvisad till de intramammärer som finns registrerade för nöt (Siccalactin vet; dihydrostreptomycin och penicillinbenzatin, Benestermicin vet; framycetin och bensylpenicillines-ter). Kaskadprincipen gäller för karenstider. Sintidsbehandling av främst mjölkproducerande tackor har i flera studier visat sig ha god effekt med bland annat minskat tankcelltal, minskad juverinfektionsprevalens och ökad mjölkproduktion (16–18). Bäst behandlingsresultat ses för KNS och streptokocker (4,18). Vid betäckning sågs färre mastiter (1,5 %) hos tackor som behandlades med ett sintidspreparat för kor innehållande 1 g prokainpenicillin och 0,5 g dihydrostreptomycinsulfat intramammärt vid sinläggning, jämfört med obehandlade (4,5 %) tackor (19). En positiv effekt på tankcelltalet sågs i mjölkproducerande besättningar av mjölkkrasen Assaf, där sintidsbehandling infördes i tidigare obehandlade besättningar. Intramammarierna innehöll 100 mg penetamathydrojodid, 280 mg benetaminpenicillin och 100 mg framycetinsulfat och positiv effekt sågs bara i maskinmjölkade besättningar, inte i handmjölkade (20). I en annan studie med samma sintidsbehandling och samma ras delades 229 tackor upp i två grupper där omkring hälften behandlades med tidigare nämnda sintidsintramammärer och den andra hälften var obehandlad. I den grupp som sintidsbehandlades sågs en minskning i juverinfektionsprevalens och tankcelltal, vilket inte sågs i den obehandlade gruppen (21). I en nordamerikansk studie studerades effekten av en första generationens cefalosporin; cefapirinbenzatin, som gavs in-

tramammärt till tackorna i slutet av laktationen, vid avvänjning av lammen. Hos de obehandlade tackorna sågs fler nyinfektioner vid efterföljande laktation än hos de behandlade, och de behandlade tackorna blev fria från befintliga infektioner i högre utsträckning än de obehandlade (22).

I en studie delades mjölkkrastackor upp i tre grupper; en där alla sintidsbehandlades, en där tackor med juverinfektion behandlades och en obehandlad grupp. De båda sintidsbehandlade grupperna hade lägre juverinfektionsprevalens och högre mjölkproduktion än de obehandlade grupperna. Dock skiljde sig inte de två behandlade grupperna nämnvärt åt. Det var alltså inte ett signifikant bättre resultat i den gruppen där samtliga tackor behandlats (18).

De tackor som bör behandlas hittas lämpligast med hjälp av CMT-undersökning och bakteriologisk odling av mjölken före sinläggning (23). Det finns dock risk för iatrogen smitta i samband med sintidsbehandling och det är mycket viktigt att hålla en god hygien då intramammarierna appliceras (4). Risken för rests substanser i mjölk bör också beaktas (24).

I litteraturen finns också beskrivet att man kan behandla tackor parenteralt i slutet av laktationen eller under sintiden och på så sätt minska förekomsten av mastit. I en kanadensisk placebostudie utvärderades effekten av makroliden tilmikosin (Micotil, 300 mg/mL) som gavs subkutant en månad före lamning. Tilmikosinbehandlade (10 mg/kg) tackor hade lägre förekomst av palpabla juverförändringar samt högre lammvikt (gällde multipara tackor) än tackorna i placebogruppen. Klinisk mastitincidens skiljde sig inte åt mellan grupperna (25). I en annan nordamerikansk studie behandlades kött- och pälsproducerande tackor intramuskulärt med penicillinprokain (1×10^6 IE) vid avvänjning. Behandlade tackor hade färre subkliniska mastiter (mätt med CMT) och producerade mer mjölk än jämförbara obehandlade grupper (26), dock med små skillnader.

Vaccinering förekommer utomlands men har sannolikt dålig effekt (5,27).

Farmakokinetik

I en artikel om mastitbehandling av får och get beskriver Mavrogianni (28) att penicillin, sulfonamider, aminoglykosider och första generationens cefalosporiner har dålig penetrans till juvret, medan makrolider, trimetoprim, tetracykliner och fluorokinoloner har en god distribution i det inflammerade juvret. I en studie där erytromycins farmakokinetik undersöktes i friska juver hos lakterande tackor fann man att erytromycin nådde mjölken snabbt vid intravenös, intramuskulär och subkutan administrering (29). I ytterligare en studie undersöktes hur väl kinolonerna moxifloxacin utsöndrades i mjölk. Tackor med friska juver fick moxifloxacin intravenöst eller intramuskulärt. I båda fallen nådde moxifloxacin snabbt juvret och utsöndrades i höga koncentrationer (30). I en annan studie undersöktes cefalosporinen ceftriaxons utsöndring i mjölk hos tackor med friska juver. Ceftriaxon gavs intramuskulärt och intravenöst, och eftersom mjölkkoncentrationen var låg konstaterades att ceftriaxon har en dålig penetration och distribution i juver hos lakterande tackor (31).

Referenser

1. Mork T, Waage S, Tollersrud T, et al. Clinical mastitis in ewes; bacteriology, epidemiology and clinical features. *Acta Vet Scand* 2007;49:23.
2. Waage S, Vatn S. Individual animal risk factors for clinical mastitis in meat sheep in Norway. *Prev Vet Med* 2008;87:229–43.
3. Arsenaault J, Dubreuil P, Higgins R, et al. Risk factors and impacts of clinical and subclinical mastitis in commercial meat-producing sheep flocks in Quebec, Canada. *Prev Vet Med* 2008;87:373–93.
4. Bergonier D, de Cremoux R, Rupp R, et al. Mastitis of dairy small ruminants. *Vet Res* 2003;34:689–716.
5. Contreras A, Sierra D, Sánchez A, et al. Mastitis in small ruminants. *Small Ruminant Research* 2007;68:145–53.
6. Larsgard AG, Vaabenoe A. Genetic and environmental causes of variation in mastitis in sheep. *Small ruminant research* 1993;12:339–47.
7. Gustafsson K, Grönlund Andersson U, editors. *Mastitis in Ewes: Bacteriology and Antibiotic Resistance. The 7th International Sheep Veterinary Congress*; 2009; Norway.
8. Börjesson T. Mastit hos tacka, Celltalet som markör för detektion av juverinfektion: SLU; 2011.
9. Vatn S. Mastit hos tacka. Svenska Djurhälsovårdens konferens; Skövde, Sweden 2010.
10. Onni T, Sanna G, Larsen J, et al. Antimicrobial susceptibilities and population structure of *Staphylococcus epidermidis* associated with ovine mastitis. *Vet Microbiol* 2011;148:45–50.
11. Kunz F, Corti S, Giezendanner N, et al. [Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci isolated from mastitis milk samples from sheep and goats.]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2011;153:63–9.
12. Naccari C, Niutta PP, Trombetta D, et al. Pharmacokinetics and efficacy of teicoplanin against intramammary infections in sheep. *Vet Rec* 2009;165:19–22.
13. Statens legemiddelverk (Norge). Terapiabefaling: Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr. 2012.
14. Taponen S, Jantunen A, Pyörala E, et al. Efficacy of targeted 5-day combined parenteral and intramammary treatment of clinical mastitis caused by penicillin-susceptible or penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Acta Vet Scand* 2003;44:53–62.
15. Fthenakis GC. Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of ovine mastitis. *J Vet Pharmacol Ther* 2000;23:405–7.
16. Chaffer M, Leitner G, Zamir S, et al. Efficacy of dry-off treatment in sheep. *Small Rumin Res* 2003;47:11–6.
17. Longo F, Beguin JC, Monsallier G, et al, editors. Efficacy of spiramycin and neomycin combination in the control of cell counts and udder pathogens in the dry ewe. *Int Symp "Somatic cells and milk of small ruminants,"* 1993; Bella, Italy.
18. Gonzalo C, Tardaguila JA, De La Fuente LF, et al. Effects of selective and complete dry therapy on prevalence of intramammary infection and on milk yield in the subsequent lactation in dairy ewes. *J Dairy Res* 2004;71:33–8.
19. Hendy PG, Pugh KE, Harris AM, et al. Prevention of post weaning mastitis in ewes. *Vet Rec* 1981;109:56–7.
20. Gonzalo C, Linage B, Carriedo JA, et al. Short communication: effect of dry therapy using an intramammary infusion on bulk tank somatic cell count in sheep. *J Dairy Sci* 2009;92:156–9.
21. Linage B, Gonzalo C. Influence of an intramammary infusion at drying-off of combined penethamate hydriodide, benethamine penicillin, and framyctin sulfate on intramammary infections and somatic cell counts in dairy sheep. *J Dairy Sci* 2008;91:3459–66.
22. Hueston WD, Boner GJ, Baertsche SL. Intramammary antibiotic treatment at the end of lactation for prophylaxis and treatment of intramammary infections in ewes. *J Am Vet Med Assoc* 1989;194:1041–4.
23. Clements AC, Taylor DJ, Fitzpatrick JL. Evaluation of diagnostic procedures for subclinical mastitis in meat-producing sheep. *J Dairy Res* 2003;70:139–48.
24. Pengov A, Kirbis A. Risks of antibiotic residues in milk following intramammary and intramuscular treatments in dairy sheep. *Anal Chim Acta* 2009;637:13–7.
25. Croft A, Duffield T, Menzies P, et al. The effect of tilmicosin administered to ewes prior to lambing on incidence of clinical mastitis and subsequent lamb performance. *Can Vet J* 2000;41:306–11.
26. McCarthy FD, Lindsey JB, Gore MT, et al. Incidence and control of subclinical mastitis in intensively managed ewes. *J Anim Sci* 1988;66:2715–21.
27. Bergonier D, Berthelot X. New advances in Epizootiology and control of ewe mastitis. *Livest Prod Sci* 2003;79:1–16.
28. Mavrogianni VS, Menzies PI, Fragkou IA, et al. Principles of mastitis treatment in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2011;27:115–20.
29. Goudah A, Sher Shah S, Shin HC, et al. Pharmacokinetics and mammary residual depletion of erythromycin in healthy lactating ewes. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2007;54:607–11.
30. Goudah A. Disposition kinetics of moxifloxacin in lactating ewes. *Vet J* 2008;178:282–7.
31. Goudah A, Shin HC, Shim JH, et al. Characterization of the relationship between serum and milk residue disposition of ceftriaxone in lactating ewes. *J Vet Pharmacol Ther* 2006;29:307–12.

Klövssjukdomar

Märit Pringle, Ylva Persson, Christer Bergsten

Digital dermatit

Klinisk bild

Drabbade kor får ulcero-proliferativa, ofta cirkulära, lesioner på huden i anslutning till klövkapseln, som genom att de smärtar kan ge upphov till hälta och produktionsbortfall. Med många djur drabbade i besättningen kan förlusterna bli kännbara. Besättningsproblem förekommer framför allt i lösdrifter med dålig hygien på gödselgångarna. Man har stora problem med sjukdomen i till exempel USA och Danmark. Genom att övergången från uppbundna stall till lösdrift sker i snabb takt finns det anledning till oro för att samma situation som i Danmark kommer uppstå i Sverige. Vid en intervjuundersökning av klövvårdare 2008 uppskattades cirka 11 % av svenska gårdar ha digital dermatit och 70 % av dem var i lösdrift (1). Enligt en sammanställning av klövhälsorapporter från senare år hade cirka 30 % av svenska besättningar haft något fall av digital dermatit.

Etiologi

Digital dermatit (eller smittsamt klöveksem) hos nötkreatur är kopplad till infektion med spiroketer av släktet *Treponema*. Dessa spiroketer är svårödlade anaeroba bakterier och närmare 20 arter/underarter av *Treponema* har hittills identifierats i lesionerna (2). Även om ingen ännu helt lyckats uppfylla Kochs postulat, är treponemorna med all sannolikhet involverade i sjukdomsförloppet. Man har i infektionsförsök med hudskrap från kor med digital dermatit och i ett fall även med en kultur av *Treponema* lyckats få fram lesioner (3,4). Kor med digital dermatit reagerar immunologiskt mot *Treponema* spp. och spiroketerna återfinns framförallt i de djupaste delarna av lesionerna (2,5).

En av de vanligast förekommande *Treponema*-arterna, *T. phagedenis* (2,6,7), har isolerats från svenska nötkreatur med digital dermatit. Antibiotikakänslighetstest gjordes på isolaten, som på grund av svårigheterna att odla dessa bakterier endast var sju stycken. Alla visade sig dock ha hög känslighet för tetracykliner, makrolider och pleuromutiliner (8). Utöver den här studien finns endast resultat från antibiotikakänslighetstester av *Treponema* spp. från digital dermatit publicerade från Storbritannien och Japan (19 respektive 23 isolat) (9–11). Förutom att även dessa undersökningar visade på hög känslighet för tetracykliner och makrolider hade penicillin och ampicillin låga MIC (Minimum Inhibitory Concentration).

Diagnostik

Diagnosen digital dermatit ställs idag kliniskt genom inspektion av klövarna.

Behandling

I en översiktsartikel från 2006 konstateras att endast ett fåtal kontrollerade studier finns gjorda där man jämfört behandlingsstrategier för digital dermatit (12). I flertalet av dessa studier var dock effekten av allmänbehandling med antibiotika begränsad. Därför används internationellt ofta fotbad eller generell klövssprayning med antibiotikalösningar när prevalensen av digital dermatit som ger hälta i besättningen är 20 % eller högre. Dessa massbehandlingar kan dock ifrågasättas av många skäl, speciellt då de inte botar utan enbart mildrar symtomen. Enligt litteraturen ger individuell lokal behandling med antibiotika bäst effekt.

Akut, ulcerativ digital dermatit ger upphov till smärta och varierande grad av hälta och ska därför behandlas direkt ur djurskyddssynpunkt. I Sverige finns idag inget antibiotikum godkänt med indikationen digital dermatit. I nyligen fastlagda riktlinjer från Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (13) angående användning av antibiotika till produktionsdjur, anges att framförallt oxid- eller klortetracyklin används på licens som lokal, individuell behandling i för ändamålet tillgänglig sprayberedning. Ulcerativa/erosiva lesioner tvättas först rena, behandlas lokalt med tetracyklinlösning och bandageras i upp till ett dygn. Hältsymtom ska vara reducerade efter ett dygn och lesionen ska vara helt avläkt efter en vecka. Om hältan inte har minskat efter ett dygn eller om lesionen kvarstår efter en vecka upprepas behandlingen. Verrukösa förändringar med eller utan limax kräver upprepade behandlingar (se diskussion angående alternativ behandling).

Lokal antibiotikabehandling av hela besättningen eller en isolerad grupp av djur bör endast vidtas i samband med sanering av en stallsektion eller en besättning, och då samtidigt som man vidtar omfattande hygieniska åtgärder. Syftet med gruppbehandling är att sänka smittrycket för att kunna få en mer bestående effekt med förbättrad hygien, även om ingen garanti finns för att spiroketerna eliminerats eller att recidiv förhindras.

Klövspaltsinflammation

Klövspaltsinflammation (klövspaltsflegmon, akut interdigital nekrobacillos, panaritium, phlegmona interdigitalis) är en relativt vanlig klövinfektion och en vanlig orsak till hälta hos nötkreatur. Klövspaltsinflammation förekommer över hela världen, men är allra vanligast i länder med intensiv djurhållning. Klövspaltsinflammation är vanligast hos lösgående mjölkkor och köttdjur, men förekommer även i uppbundna system under stallperioden. Klövspaltsinflammation kan också vara ett stort problem i mellankalvsuppfödning. Det är vanligt med sjukdomsutbrott där många djur i besättningen drabbas, men sporadiska fall förekommer också. Behandlingsincidensen för klövspaltsinflammation i Sverige år 2011 var 1,36 % (Marie Mörk, personligt meddelande).

Klinisk bild

Klövspaltsinflammation upptäcks vanligen när djuret blir halt och oftast drabbas endast ett ben. Klöven blir svullen upp till kotan och mycket öm i klövspalten där sår med illaluktande sekret ses. Feber är vanligt förekommande.

Etiologi

Sjukdomen orsakas av bakterien *Fusobacterium necrophorum* som är en obligat anaerob bakterie, men ett antal andra bakterier förekommer vanligen samtidigt. Det är dock oklart om dessa bakterier är sjukdomsframkallande eller en del av den bakterieflora som finns i klövspalten (14).

Bakterierna är känsliga för bensylpenicillin och inga tecken på resistensutveckling har iakttagits enligt den resistensövervakning som gjorts på *F. necrophorum* från djur med klövspaltsinflammation i Sverige (15,16). Samtliga prover undersökta vid SVA hade MIC för penicillin på $\leq 0,06$ mg/L (15). Även tidigare undersökningar i andra delar av världen visar på samma typ av resistensmönster för *F. necrophorum* (17).

Diagnostik

Den kliniska bilden föranleder misstanke, men en noggrann klinisk undersökning måste ändå göras för att inte förväxla med annan klövsjukdom. Klöven och klövspalten måste tvättas ren och inspekteras noggrant för att utesluta andra klövsjukdomar. Verkstol underlättar undersökningen men foten kan ibland undersökas på liggande ko eller om benet immobiliseras hängande med hasbrems. För fortsatt övervakning av resistensläget är det angeläget att prov för bakteriologisk odling tas.

Behandling

I nyligen fastlagda riktlinjer från Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap angående användning av antibiotika till produktionsdjur (13) anges att förstahandsval för behandling av klövspaltsinflammation är allmänbehandling med bensylpenicillin 20 mg/kg, en gång dagligen (18) i tre dagar, vilket visats ha god effekt i svenska studier (19,20). Traditionellt har också sulfapreparat använts med gott resultat, men de används inte mycket idag (20). Mycket lindriga fall kan behandlas lokalt med desinfektionsmedel. Från fältet uppges att lokalbehandling med penicillin (Carepen vet.) förekommer. Det finns dock inga studier som undersökt behandlingsresultatet av bensylpenicillin vid lokal administration. I en amerikansk studie infekterades 20 holsteinkvigor experimentellt med *F. necrophorum* och *Bacteroides melaninogenicus*. Hälften av djuren behandlades med amoxicillin (10 mg/kg, i.m.) och hälften behandlades med koksalt i.m. Behandlingen inleddes då djuren visade hälta och fortsatte i fem dagar. Behandlade kvigor hade mindre allvarliga lesioner efter behandlingens slut och högre tillväxt än obehandlade. Rektaltemperaturen skiljde sig inte mellan grupperna (21).

Det är viktigt att behandling sätts in i ett tidigt skede. De djur som behandlades direkt vid diagnos tillfrisknade på två till fyra dagar, medan de som fick senare insatt behandling utvecklade allvarligare lesioner och svarade sämre på be-

handlingen (22). Vid för sent insatt behandling, där infektionen involverat led, är prognos för tillfrisknande pessimistisk. Därför är det viktigt att rätt diagnos ställs och rätt behandling insätts i ett tidigt stadium. Djuret bör isoleras under behandlingstiden så att inte smittan sprids i besättningen (23). Hälta bör reduceras inom ett dygn, medan feber och svullnad kan kvarstå ytterligare några dagar.

Eftersom extensiva köttdjur är svåra att fånga in för upprepade allmänbehandlingar används ofta antibiotika med lång effekt (20). Långtidsverkande penicillin (Ultrapen LA*) finns tillgängligt på licens och en engångsbehandling (30 mg/kg) är sannolikt tillräcklig för att behandla klövspaltsinflammation. Det finns inga studier som undersökt effekten av långtidsverkande penicillin, men i en kanadensisk studie sågs ingen skillnad i behandlingsresultat mellan en långtidsverkande eller en korttidsverkande ceftiofur (24).

Fotröta hos får

Klinisk bild

Fotröta hos får är en infektionssjukdom som orsakar både lidande för djuren och ekonomiska förluster. De första symtomen är nekrotiserande inflammation i klövspalten, men rötan kan i allvarliga fall sprida sig under sulhornet som helt kan lossna. Skadorna är ofta smärtsamma och leder då till att djuren blir halta.

Etiologi

Sjukdomen kan enligt vissa forskare orsakas enbart av *Dichelobacter nodosus*, men troligen är fler bakterier, som *Fusobacterium* spp. och *Treponema* spp., ofta inblandade i symtomutvecklingen.

Gemensamt för *D. nodosus*, *Fusobacterium* spp. och *Treponema* spp. är att de är anaeroba och extra krävande vid odling, varför det endast finns ett fåtal studier publicerade där man testat antibiotikakänsligheten. Mest information finns om *Fusobacterium* spp. och av 24 svenska isolat av *Fusobacterium necrophorum* ssp. *necrophorum* från får med fotröta som resistenstestades, var alla känsliga för både penicillin och tetracyclin (15). I de rapporter som finns om *D. nodosus* är känsligheten för de flesta antibiotika hög, men tetracyclinresistens och penicillinresistens finns rapporterad från Spanien (25). Ett projekt, där antibiotikakänsligheten hos ett urval av svenska *D. nodosus*-isolat från får med fotröta testas, pågår vid SVA.

Diagnostik

I Sverige pågår ett kontrollprogram mot fotröta (www.svdhv.org [26]) och sjukdomen är anmälningspliktig. Diagnosen ställs kliniskt i kombination med konfirmering genom PCR.

Behandling

Det svenska kontrollprogrammet är frivilligt och syftet är främst att sanera drabbade besättningar samt att möjliggöra en livdjurshandel med djur fria från fotröta (F-status). Sane-

*OBS! Sedan manuset skrevs har Ultrapen LA godkänts under namnet Ultrapen vet.

ring innebär utslaktning av kroniskt infekterade djur, samt en fotbadsserie i tioprocentig zinksulfatlösning kombinerat med förflyttning av djuren till rena ytor. I besättningar med allvarlig fotröta kan fotbadsserien kombineras med antibiotikabehandling. I väntan på sanering eller i de fall då sanering inte är möjligt att genomföra, behandlas lindriga fall effektivt med tioprocentig zinksulfatlösning i form av fotbad eller genom sprejning.

De antibiotika som är godkända för allmänbehandling av får i Sverige är oxytetracyklin, penicillin, penicillin med dihydrostreptomycin och trimetoprim/sulfa. Det vanligaste valet av antibiotika vid allvarlig fotröta är idag en engångsdos intramuskulärt med ett långverkande tetracyklinpreparat (oxytetracyklin 20 mg/kg). I andra länder med stor fårproduktion används fler substanser både som lokal- och allmänbehandling. Allmänbehandling med till exempel oxytetracyklin, amoxicillin, erytromycin och enrofloxacin har visat sig ha effekt vid fotröta (27–30). I en studie från 1968 testades höga engångsdoser av olika antibiotika som behandling av fotröta och 70 mg/kg prokainpenicillin botade tre får av fyra och 20 mg/kg erytromycin fyra av fyra (31). I samma studie visades att koncentrationen penicillin i nekrotiskt material från fotröta var densamma som i serum 4–24 timmar efter injektion.

Diskussion

Diagnos och behandling av klövlidanden kräver att benet lyfts, vilket för nötkreatur är svårt utan verkstol, men håltan kan misstdiagnostiseras och felbehandlas om inte foten undersöks ordentligt. När det gäller digital dermatit hos nöt upptäcks sjukdomen ofta vid rutinmässig klövsverkning, vilket innebär att antibiotikabehandling inte kan ges (om inte veterinär finns närvarande). I problembesättningar bör besättningsveterinären vara förberedd på att närvara vid klövsverkningen för att skapa sig en bild av problemets storlek och upprätta en strategi för behandling och profylax. Som alternativ till antibiotikaanvändning vid digital dermatit används ofta en salicylsyraberedning under bandage. En sådan behandling har också effekt mot sekundära förändringar vid digital dermatit som vårtbildning och limax. Vid större hudförändringar kan behandlingen behöva upprepas.

Fotbad är det mest använda profylaktiska verktyget mot smittsamma klövsjukdomar. Trots många fotbadsprodukter på marknaden finns få vetenskapliga bevis för effekten. I Sverige har försök gjorts med bland annat kopparsulfatlösning för att utvärdera effekten på olika stadier av digital dermatit och klövröta. Frekvent fotbadning med 8 % kopparsulfatlösning visade sig reducera risken för ulcerativ digital dermatit 10 gånger och risken för klövröta 4 gånger jämfört med vatten (32). En lösning med organiska syror och 2 % kopparsulfat har visat samma grad av reduktion av digital dermatit i samma besättning (33). Därvid kan användningen av miljöfarliga tungmetaller minskas. Vid problem med digital dermatit kan besättningen fotbadas efter mjölkning två gånger i veckan. Det finns många andra typer av fotbadslösningar, men problemet med alla fotbad är när de kontamineras av gödsel, vilket är svårt att undvika. Gödsel påverkar inte effekten av tungmetaller som koppar och zink, men den negativa kemiska/mikrobiella effekten av gödseln kan upphäva

den positiva av badlösningen. Andra badlösningar påverkas mer negativt av gödselkontaminering och rekommendationen är att byta lösningen efter cirka 150 koppassager. Fottvätt som kan monteras i system med automatisk mjölkning eller som fristående är på väg att utvecklas (34). Reducering av digital dermatit kan nås genom enbart fottvätt med vatten och förutsättningarna för att olika badlösningar får effekt mot smittsamma klövsjukdomar ökas.

När det gäller får och fotröta rekommenderas i Sverige att man undviker förebyggande fotbad, eftersom det är bättre att sjukdomen upptäcks så att sanering av besättningen kan utföras.

Referenser

1. Ekström F, Anderberg S. Digital dermatit i svenska mjölkbesättningar, en intervjuundersökning. Skara: Biologiska yrkeshögskolan; 2008.
2. Rasmussen M, Capion N, Klitgaard K, et al. Bovine digital dermatitis: Possible pathogenic consortium consisting of *Dichelobacter nodosus* and multiple *Treponema* species. *Vet Microbiol* 2012;160:151–61.
3. Gomez A, Cook NB, Bernardoni ND, et al. An experimental infection model to induce digital dermatitis infection in cattle. *J Dairy Sci* 2012;95:1821–30.
4. Read D, Walker R. Experimental transmission of papillomatous digital dermatitis (footwarts) in cattle. *Vet pathol* 1996;33:607.
5. Moter A, Leist G, Rudolph R, et al. Fluorescence in situ hybridization shows spatial distribution of as yet uncultured treponemes in biopsies from digital dermatitis lesions. *Microbiology* 1998;144:2459–67.
6. Nordhoff M, Moter A, Schrank K, et al. High prevalence of treponemes in bovine digital dermatitis—a molecular epidemiology. *Vet Microbiol* 2008;131:293–300.
7. Yano T, Yamagami R, Misumi K, et al. Genetic heterogeneity among strains of *Treponema phagedenis*-like spirochetes isolated from dairy cattle with papillomatous digital dermatitis in Japan. *J Clin Microbiol* 2009;47:727–33.
8. Pringle M, Bergsten C, Fernström L-L, et al. Isolation and characterization of *Treponema phagedenis*-like spirochetes from digital dermatitis lesions in Swedish dairy cattle. *Acta Vet Scand* 2008;50:40.
9. Evans NJ, Brown JM, Demirkan I, et al. In vitro susceptibility of bovine digital dermatitis associated spirochaetes to antimicrobial agents. *Vet Microbiol* 2009;136:115–20.
10. Evans NJ, Brown JM, Hartley C, et al. Antimicrobial susceptibility testing of bovine digital dermatitis treponemes identifies macrolides for in vivo efficacy testing. *Vet Microbiol* 2012;160:496–500.
11. Yano T, Moe KK, Chuma T, et al. Antimicrobial susceptibility of *Treponema phagedenis*-like spirochetes isolated from dairy cattle with papillomatous digital dermatitis lesions in Japan. *J Vet Med Sci* 2010;72:379–82.
12. Laven RA, Logue DN. Treatment strategies for digital dermatitis for the UK. *Vet J* 2006;171:79–88.
13. Bergsten C. Infektioner i rörelseapparaten. i: Riktlinjer för användning av antibiotika till produktionsdjur - nötkreatur och gris. Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap, Husdjurssektionen, 2011. p. 17–19.
14. Plym Forshell L. Etiologi vid klövspaltflegmon. *Svensk Vet Tidn* 1984;36:351–2.
15. SVARM 2009, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2010.
16. Wahlström C. 2001. Klövspaltsinflammation; bakteriologi, terapival och möjliga anledningar till terapivikt. Examensarbete. Uppsala: SLU; 2011:23 ISSN 1652-8697.
17. Berg JN, Scanlan CM. Studies of *Fusobacterium necrophorum* from bovine hepatic abscesses: biotypes, quantitation, virulence, and antibiotic susceptibility. *Am J Vet Res* 1982;43:1580–6.
18. FASS VET. 2013. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningen (LIF); 2012.
19. Andersson L. Differentialdiagnostik och terapi vid klövspaltflegmon. *Svensk Vet Tidn* 1984;36:349.
20. Bergsten C, Carlsson J. Behandlingsresultat av två olika preparat vid klövspaltflegmon hos ungtjur. *Svensk Vet Tidn* 1996;48:389–93.
21. Braun RK, Bates DB, Shearer JK, et al. Efficacy of amoxicillin trihydrate for the treatment of experimentally induced foot rot in cattle. *Am J Vet Res* 1987;48:1751–4.

22. Berg JN, Loan RW. *Fusobacterium necrophorum* and *Bacteroides melaninogenicus* as etiologic agents of foot rot in cattle. *Am J Vet Res* 1975;36:1115–22.
23. Bergsten C. Infectious diseases of the digits In Greenough PR, editor. *Lameness in Cattle*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 89–100.
24. Van Donkersgoed J, Dussault M, Knight P, et al. Clinical efficacy of a single injection of ceftiofur crystalline free acid sterile injectable suspension versus three daily injections of ceftiofur sodium sterile powder for the treatment of footrot in feedlot cattle. *Vet Ther* 2008;9:157–62.
25. Jimenez R, Piriz S, Mateos E, et al. 2004, Minimum inhibitory concentrations for 25 selected antimicrobial agents against *Dichelobacter nodosus* and *Fusobacterium* strains isolated from footrot in sheep of Portugal and Spain. *J Vet Med B* 2004;51:245–8.
26. König U, Björk Averpil H. Sanering av fotröta i svenska färbesätningar. *Svensk Vet Tidn* 2010;10:11–8.
27. Duncan JS, Grove-White D, Moks E, et al. Impact of footrot vaccination and antibiotic therapy on footrot and contagious ovine digital dermatitis. *Vet Rec* 2012;170:462.
28. Wassink GJ, King EM, Grogono-Thomas R, et al. A within farm clinical trial to compare two treatments (parenteral antibacterials and hoof trimming) for sheep lame with footrot. *Prev Vet Med* 2010;96:93–103.
29. Kaler J, Wani SA, Hussain I, et al. A clinical trial comparing parenteral oxytetracycline and enrofloxacin on time to recovery in sheep lame with acute or chronic footrot in Kashmir, India. *BMC Vet Res* 2012;8:12.
30. Piriz S, Pobel T, Jimenez R, et al. Comparison of erythromycin and oxytetracycline for the treatment of ovine footrot. *Acta Vet Hung* 2001; 49:131–9.
31. Egerton JR, Parsonson IM, Graham NP. Parenteral chemotherapy of ovine foot-rot. *Aust Vet J* 1968;44:275–83.
32. Bergsten C, Hultgren J, Hillström A. Using a footbath with copper sulphate or peracetic foam for the control of digital dermatitis and heel horn erosion in a dairy herd. *Proceedings of the 14th International Symposium on Lameness in Ruminants*. Colonia del Sacramento: Uruguay; 2006. p. 61–2.
33. Bergsten C. Reducing copper in foot bath solution against digital dermatitis by the use of organic acids. *Proceedings of the 16th Symposium and 8th Conference on Lameness in Ruminants, Lameness a global perspective*. Rotorua: New Zealand; 2011 Feb 28-March 3.
34. Thomsen PT, Ersboll AK, Sorensen JT. Automatic washing of hooves can help control digital dermatitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 2012;95:7195–9.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket
2001–2013 finns på
www.lakemedelsverket.se



Ögoninfektioner hos nötkreatur och får

Karin Persson Waller

Sammanfattning

Ögoninfektioner hos nötkreatur och får i Sverige orsakas troligen främst av bakteriella infektioner. Eftersom infektionsagens och antibiotikakänslighet kan variera är bakteriologisk undersökning och resistensundersökning viktig. Behandlingsrekommendationerna varierar mellan länder och det finns relativt få vetenskapliga undersökningar av behandlingseffekt, framför allt för får. I dagsläget finns inga godkända preparat för lokalbehandling av ögon hos nötkreatur och får i landet. Där emot finns injektionspreparat innehållande långtidsverkande oxitetacyclin eller tulatromycin med indikationen ögoninfektion hos nötkreatur. Långtidsverkande oxitetacyclin är även godkänt för användning till får, men inte för ögoninfektion. Det finns även injektionspreparat med korttidsverkande oxitetacyclin godkänt för användning till både nötkreatur och får.

Klinisk bild

Ögoninfektioner hos nötkreatur (3,20,23) och får (6,8,17) leder oftast till keratokonjunktivit i ena eller båda ögonen och uppkommer ofta hastigt. Ibland observeras dock enbart konjunktivit eller inflammation i andra delar av ögat. Symtomen vid ögoninfektion varierar (till exempel hyperemi, seröst till mukopurulent tårflöde, varbildning, ögongrumling och ljusskygghet). Vid smittsamma ögoninfektioner drabbas oftast flera djur under kort tid. Samtidig allmänpåverkan eller symtom från andra organ tyder på någon form av allmäninfektion där ögoninfektionen troligen endast är en del i sjukdomskomplexet.

Hos nötkreatur anses infektiös bovin keratokonjunktivit orsakad av *Moraxella bovis* ("pink eye") vara den vanligaste ögonsjukdomen. Den drabbar kalvar och ungdjur oftare än vuxna och ses vanligen under betesperioden (20,23). I vissa besättningar drabbas ett fåtal individer medan snabb spridning till många djur ses i andra besättningar. Oftast ses symtom från ett öga men båda kan angripas. Kraftigt seröst tårflöde följs av ökad ljuskänslighet, mukopurulent tårflöde och svullnad i konjunktiva. Efter några dagar ses typisk grumling av kornea vilket kan utvecklas till cirkulära korneasår, kraftig hyperemi och ödem och i värsta fall ruptur av kornea och blindhet. Vid allvarliga fall och/eller om båda ögonen är påverkade kan sjukdomen leda till svält, törst och olyckor med negativ effekt på allmäntillstånd, tillväxt och mjölkproduktion samt i värsta fall dödsfall.

Etiologi

Infektiösa ögonsjukdomar kan vara primära eller sekundära. Primära infektioner är vanligen bakteriella, men vissa virala allmäninfektioner kan också leda till ögonsjukdom. Sekundär bakteriell infektion kan uppstå i en skada orsakad av trauma mot ögat eller främmande kropp. Sådana infektioner kan orsakas av flera olika bakteriearter. Det är inte känt hur vanliga ögoninfektioner är bland svenska nötkreatur och får. Från januari 2007 till och med juni 2012 gjordes bakteriologisk undersökning vid SVA av totalt 41 ögonprov från nötkreatur och 56 ögonprov från får. Specifik infektion återfanns i cirka 40 % respektive 50 % av fallen (Tabell I). *Moraxella* spp. och *Listeria* spp. var de vanligaste fynden hos båda djurslagen.

Nötkreatur

Som nämnts ovan anses infektiös bovin keratokonjunktivit orsakad av *Moraxella bovis* vara den vanligaste ögonsjukdomen hos nötkreatur. Som ses i Tabell I kan dock även andra bakteriearter isoleras vid ögonsjukdom vilket stämmer med internationell litteratur (3,20,23). Internationellt rapporteras även att till exempel *Pasteurella* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp. och *Chlamydomphila* spp. kan leda till ögoninfektion hos nötkreatur. I många av dessa fall är ögonsjukdom en del av ett sjukdomskomplex med andra kliniska symtom som till exempel lunginflammation. Keratokonjunktivit på grund av *Listeria* spp. är associerad med ensilageutfodring (13). Ögoninflammation kan även observeras vid virala sjukdomar som luftvägsviros, elakartad katarralfeber, blåtunga eller infektiös bovin rinotrakeit (IBR). De tre senare är anmälningspliktiga och/eller epizootier.

Får

Enligt Tabell I är *Moraxella* spp. och *Listeria monocytogenes* vanliga fynd i ögonprov från svenska får. Internationell litteratur anger dock främst *Mycoplasma* spp. (framför allt *M. conjunctivitis*) som orsak till smittsam infektiös keratokonjunktivit (2,6,8,17). Även *Chlamydomphila* spp., *Branhamella ovis* (numera *Moraxella ovis*) och *Rickettsia* spp. med flera bakteriearter, anges kunna orsaka ögoninfektioner. *L. monocytogenes* har rapporterats i samband med utfodring av ensilage i foderhäck (13,26). Detektion av *Mycoplasma* spp. och *Chlamydomphila* spp. kräver speciell provtagnings- och/eller analysmetod. I Sverige används inte sådana metoder rutinmässigt varför förekomsten av dessa bakteriearter i samband med ögonsjukdom är okänd. Ögoninflammation kan även observeras vid virala sjukdomar som till exempel blåtunga, som är en anmälningspliktig epizootisjukdom.

Kommentar om resistensläge

Resistensundersökning gjordes för 29 av isolaten i Tabell I. Nio isolat av *Moraxella* spp. undersöktes (5 från nötkreatur; 4 från får). MIC-värdet för penicillin var $\leq 0,12$ mg/L för alla isolat, medan MIC-värdet för tetracyclin var ≤ 1 mg/L för alla utom ett (*M. ovis*, får) där MIC-värdet var 4 mg/L. Även i andra länder rapporteras *Moraxella* spp. oftast vara känslig för penicillin (20). Totalt undersöktes 11 isolat av *Listeria monocytogenes* (5 från nötkreatur; 6 från får). Av dessa varierade MIC-värdet för penicillin mellan 0,12 och 1 mg/L (7/11 hade MIC-värdet 0,5 mg/L), medan MIC-värdet för tetracyclin varierade mellan ≤ 1 och 4 mg/L (6/11 hade ≤ 1 mg/L). För övriga agens (*S. aureus* [2 st], *Burkholderia* spp., *Pseudomonas* spp., *P. aeruginosa*, *Streptococcus* spp., grampositiv kock) varierade antibiotikakänsligheten. Tulatromycin ingick inte i resistensundersökningarna.

Tabell I. Fynd vid bakteriologisk undersökning av prov från öga inkomna till SVA från januari 2007 till och med juni 2012.

Odlingsresultat	Nötkreatur (n = 41)	Får (n = 56)
Specifik infektion ej påvisad	25	27
<i>Actinomyces pyogenes</i>	-	2
<i>Burkholderia</i> spp.	-	1
<i>Haemophilus somni</i>	1	-
<i>Haemophilus</i> spp.	-	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	11
<i>Listeria</i> spp.	2	-
<i>Moraxella bovis</i>	3	2
<i>Moraxella ovis</i>	-	2
<i>Moraxella</i> spp.	4	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	2
<i>Pseudomonas</i> spp.	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	2
<i>Streptococcus</i> spp.	2	-

Diagnostik

Eftersom infektiösa ögonsjukdomar kan orsakas av flera bakterie- och virusinfektioner är korrekt diagnostik viktig. Sådan diagnostik innefattar grundlig genomgång av sjukdomshistoriken för besättningen och drabbade djur, följd av allmän klinisk undersökning av dessa djur och specifik ögonundersökning. Sjukdomssymtom och -förlopp är vägledande för misstanke om specifik ögoninfektion eller annan sjukdom. Förekomst av cirkulära sår på hornhinnan hos nötkreatur tyder på bovin infektiös keratokonjunktivit orsakad av *Moraxella bovis*. En grundlig ögonundersökning försvåras av att det inte finns godkända medel för lokalbedövning av ögon hos nötkreatur och får. För humant bruk finns dock ögondroppar innehållande tetrakain (Tetrakain Chauvin 1 %). Tetrakain är ett ämne som får användas för lokalbedövning av livsmedelsproducerande djur enligt European Medicines Agency varför det troligen är möjligt att använda detta preparat även till idisslare med karenstid en-

ligt kaskadprincipen (slakt 28 dagar, mjölk 7 dagar). Om bakteriell ögoninfektion inte kan uteslutas bör provtagning för bakteriologisk odling göras. Prov tas från konjunktiva/ögonsekret med torr steril tops (använd gärna tops med smal spets; viktigt att topsen inte kommer i kontakt med ögonlockshuden) som placeras i Amies medium och skickas till laboratorium för bakteriologisk odling. Vid fynd av bakteriell infektion bör resistensundersökning göras. För undersökning av *Mycoplasma* spp. krävs speciell provtagning och transportmedium. Förekomst av *Chlamydia* spp. undersöks med PCR-teknik vilket kräver speciell provtagningsspinne. Vid misstanke om allmän virusinfektion bör lämplig provtagning och undersökning göras. Om epizootisjukdom misstänks kontaktas Jordbruksverket. Vid osäkerhet kan epizootolog på SVA kontaktas.

Behandling

Olika former där annan behandling än antibiotika är aktuell

Viral konjunktivit läker vanligen utan behandling, men rengöring av ögat med koksalt underlättar om det är möjligt att genomföra. Vid bakteriell sekundärinfektion bör primärorsaken åtgärdas om möjligt.

Annan behandling/åtgärd än antibiotika vid bakteriell infektion

Understödjande behandling (till exempel rengöring eller spolning med koksalt) när sådan är praktiskt genomförbar. Vid smittsam infektion är det lämpligt att isolera drabbade individer. Djuren bör även skyddas från solljus och andra irritationskällor till exempel genom att stalla in djuren, minimera damm och blåst, bekämpaflugor och eventuellt sätta på ögonlapp. Vid listeriainfektion bör man undvika att utfodra ensilage på ett sätt som gör att djuren riskerar få ensilage i ögonen. Vissa anger att lokalbehandling med atropin (3) eller allmänbehandling med NSAID (3,25) kan användas som komplement vid vissa ögonsjukdomar, men inga vetenskapliga studier om behandlingseffekten finns tillgängliga.

Antibiotikabehandling – internationella rekommendationer och vetenskapliga studier

Nötkreatur

Rekommendationerna vid behandling av bakteriell ögoninfektion hos nötkreatur rör främst infektiös keratokonjunktivit (*Moraxella bovis*) och varierar beträffande val av antibiotika, administreringsätt (lokal [ytlig eller subkonjunktival injektion], allmän, kombination av lokal och allmän) och behandlingstidens längd (3,20,23,25). Flera källor anger att en kombination av lokal- och allmänbehandling är att föredra men praktiska svårigheter med lokalbehandling av ett större antal djur, speciellt i extensiv drift, innebär att detta inte alltid är möjligt. Enbart lokalbehandling eller ingen behandling alls anses av vissa vara tillräckligt i milda fall. Vid lokalbehandling bör båda ögonen behandlas oavsett symtom. Tillgången till godkända preparat varierar mellan länder vilket troligen påverkar rekommendationerna.

Vetenskapliga studier av terapieffekt rör nästan enbart keratokonjunktivit orsakad av *Moraxella bovis*. Behandlingar som undersökts är främst allmänbehandling med oxitetracyklin eller tulatromycin, men även behandling med florfenikol har undersökts. Intramuskulär (i.m.) injektion med långtidsverkande oxitetracyklin (20 mg/kg; oftast 2 gånger med 72 timmars mellanrum) har gett signifikant bättre tillfrisknande vid både experimentell och naturlig infektion jämfört med obehandlad kontroll (9,12,14,24). En subkutan (s.c.) injektion med tulatromycin gav signifikant förbättring jämfört med obehandlad kontroll både vid experimentell och vid naturlig infektion (5,19). Två behandlingar med florfenikol (20 mg/kg i.m.) med 48 timmars mellanrum gav snabbare avläkning än obehandlad kontroll (11).

Några vetenskapliga studier av lokalbehandling av bovin infektiös keratokonjunktivit finns publicerade. Eastman et al. (12) fann att subkonjunktival bulbar injektion med prokainpenicillin förbättrade tillfrisknandet jämfört med obehandlad kontroll vid naturlig infektion medan Allen et al. (4) inte fann någon effekt. Endast en studie av effekten av ytlig behandling med ögonsalva har identifierats. Enligt denna var ögonsalva innehållande benzatinkloxacillin (250–375 mg/öga/dag, 2 gånger med 48 timmars mellanrum) lika effektiv som allmänbehandling med långtidsverkande oxitetracyklin (2 gånger med 72 timmars mellanrum) och bättre än obehandlad kontroll vid tidig behandling av experimentell ögoninfektion (9).

Får

Rekommendationerna för behandling av ögoninfektioner hos får varierar i internationell litteratur (6,8,17,25). Enligt flera källor är lokalbehandling, till exempel med salva innehållande oxitetracyklin eller olika intramammarier, vanlig. I vissa länder finns även puder och spray men dessa anses irriterande för ögonen. Även subkonjunktival injektion med penicillin föreslås. Allmänbehandling med långtidsverkande oxitetracyklin rekommenderas när lokalbehandling inte är praktiskt genomförbar. Vissa anger att många infektioner går över av sig själva. Tillgång till godkända preparat påverkar rekommendationerna.

Det finns relativt få vetenskapliga studier som studerat behandlingseffekt vid ögoninfektion hos får. König (18) studerade effekten av fem olika behandlingar av infektiös keratokonjunktivit (oklart infektionsagens), bland annat allmänbehandling med oxitetracyklin (i.m. 5 eller 10 mg/kg) eller subkutan injektion av penicillin/dihydrostreptomycin i det undre ögonlocket. De fann att oxitetracyklin hade en klart positiv klinisk effekt. De rekommenderade dock att en högre dos oxitetracyklin (20 eller 30 mg/kg) används vilken vid behov upprepas två gånger med fem dagars mellanrum och att milda fall kan behandlas enbart med ögonsalva med oxitetracyklin. Enligt Hosie och Greig (16) resulterade allmänbehandling med oxitetracyklin i signifikant klinisk behandlingseffekt vid experimentell infektion med *Mycoplasma conjunctivae* men behandlingen eliminerade inte infektionen.

Antibiotikabehandling – vilka preparat finns tillgängliga i Sverige?

För allmänbehandling av nötkreatur finns ett preparat med indikationen ”pink eye” (Tetroxy prolongatum vet; långtidsverkande oxitetracyklin; i.m. 20 mg/kg; karens slakt 21 dagar, mjölk 7 dagar) och ett preparat med indikationen ”infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK) förorsakad av *Moraxella bovis*, känslig för tulatromycin” (Draxxin; tulatromycin; s.c. 2,5 mg/kg × 1; slakt 49 dagar, får inte ges till lakterande djur eller dräktiga djur med mindre än två månader till kalvning om mjölk produceras för humankonsumtion). Tetroxy prolongatum vet. är även godkänt för användning till får (i.m. 20 mg/kg; slakt 28 dagar, mjölk 7 dagar). Det finns också ett preparat innehållande korttidsverkande oxitetracyklin (Engemycin vet.; i.m. 20 mg/kg vartannat dygn; slakt 21 dagar, mjölk 7 dagar vid hög koncentration) som får användas till ”infektioner hos nötkreatur, får och svin orsakade av mikroorganismer känsliga för oxitetracyklin”.

För närvarande finns inga preparat registrerade för lokal ögonbehandling av nötkreatur och får i Sverige. Inom EU finns ögonsalva innehållande kloxacillinbenzatin (till exempel Orbenin ophthalmic ointment 16,67 % W/W) med indikation ögoninfektion hos nötkreatur och får (nötkreatur ¼–½ tub/öga, får ¼ tub per öga) och ögonsalva innehållande klortetracyklin (till exempel Aureomycin ophthalmic ointment 1 %) med indikation ögoninfektion hos nötkreatur (¼ tub/öga). Ansökan om licens kan göras till Läkemedelsverket. Enligt kaskadprincipen kan det också vara möjligt att använda humanmedicinskt läkemedel, men inga lämpliga substanser finns tillgängliga i Sverige idag.

Enligt kaskadprincipen får godkända läkemedel förskrivas till andra djurslag eller andra tillstånd än till dem som godkännandet omfattar under särskilda villkor. Enligt uppgift från internationell litteratur anges att intramammarier kan användas för behandling av ögoninfektioner och att dessa inte är irriterande för ögat (10,23), men vetenskapliga studier saknas. På den svenska marknaden finns idag ett intramammärt läkemedel innehållande bensylpenicillinprokain (Carepen vet.; slakt 3 dagar, mjölk 6 dagar) och ett intramammärt läkemedel innehållande dihydrostreptomycin och bensylpenicillinprokain (Streptocillin vet.; slakt 10 dagar, mjölk 6 dagar) godkänt för nötkreatur. Användning av dessa preparat kan alltså vara tillåten på veterinärens ansvar enligt kaskadprincipen. Lokal behandling med bensylpenicillin i paraffinlösning har i studier gett terapeutiska koncentrationer i tårsekret i minst 24 timmar (se nedan).

Farmakokinetik – lokalbehandling med antibiotika

Vid ytlig applicering i ögat distribueras läkemedlet till ögat genom transkorneal penetration, absorption av blodkärl i konjunktiva samt dränage och absorption genom nasolakrimala systemet (10). Den transkorneala vägen anses viktigast. Eftersom epitelium-stroma-epitelium hos kornea främst är en lipid-vatten-lipid-sandwich är det bara läkemedel som har både hydrofila och lipofila egenskaper som enkelt penetrerar intakt kornea. Men när en skada eller sjukdomsprocess förstör den normala korneaintegriteten kan de flesta antibiotika nå effektiva koncentrationer i infekterad vävnad (10). Oavsett

preparat medför lokal behandling mycket höga koncentrationer av tillfört antibiotikum. Detta innebär att koncentrationen även kan överstiga höga MIC-värden. Durationen av koncentrationen påverkas av administrationsätt (ytlig vs. subkonjunktival) och läkemedlets form (längre tid för salva än droppar) (10).

Studier av antibiotikakoncentration i tår- eller konjunktivalvätska efter ytlig applicering i ögat av bensylpenicillin och kloxacillin till friska nötkreatur finns publicerade. Ytlig behandling med en salva (5 % flytande paraffin och 95 % mjuk vit paraffin) med 5 000 IU natriumbensylpenicillin, bensylpenicillinprokain eller benetaminpenicillin gav terapeutiska koncentrationer i konjunktivalvätska i 39; 37 respektive 56 timmar (1). Durationen var kortare (13 timmar) om natriumbensylpenicillin i vattenlösning användes. Enligt Binkhorst (7) gav en behandling med en experimentell ”slow-release” beredningsform innehållande prokainbensylpenicillin och dihydrostreptomycin terapeutiska koncentrationer av penicillin i 48–92 timmar. Ytlig applicering av ögonsalva med kloxacillin gav terapeutiska koncentrationer av kloxacillin i 32–48 timmar (7). Som jämförelse fann Daigneault et al. (9) att tårvätskekonzentrationen av kloxacillin kvarstod över MIC-värdet (3,13 µg/mL; *Moraxella bovis*) i cirka 10 timmar (intervall 8–12 timmar) efter en ytlig applicering av 375 mg benzatinkloxacillin.

Farmakokinetik – allmänbehandling med antibiotika

Studier av antibiotikakonzentration i ögonvävnad eller tår/konjunktivalvätska efter allmänbehandling av friska nötkreatur och får finns publicerade (se nedan). Läkemedel som administreras systemiskt kan nå ögat via tårfilm eller via den perilibära eller intraokulära cirkulationen (20). Lipofila läkemedel ger vanligen högre intrakorneal och intraokulär koncentration och är bättre på att penetrera blod-ögonbarriären än hydrofila läkemedel. Vid inflammation störs dock barriären vilket underlättar penetration av läkemedel (10). De studier som redovisas nedan rörande farmakokinetik har gjorts på friska djur.

Oxitetracyklin är en molekyl som teoretiskt bör diffundera till tårar men parenteral administration av långtidsverkande oxitetracyklin gav relativt låg tårkoncentration (15). Medlets terapeutiska effekt är troligen kopplad till de höga vävnadsnivåerna. En betydande koncentration av oxitetracyklin kvarstår i konjunktiva i 20 timmar efter en i.m. injektion (20 mg/kg). Läkemedlet återfinns i tårkörtel, konjunktivans epitel och kornea men inte i tårfilm eller kammarvätska (15). Hos nötkreatur kan dock en antibiotikakonzentration som är bakteriostatisk för *Moraxella bovis* uppnås efter par-enteral administrering av oxitetracyklin (22). Hos får var den högsta koncentrationen 1,9 µg/mL i tårvätska efter i.m. behandling med oxitetracyklin och substansen kunde mätas 25–30 timmar efter injektion (21). Det finns inga studier av koncentrationen tulatromycin i tårvätska eller ögonvävnad efter parenteral injektion. Generellt gäller dock att tulatromycin absorberas snabbt, distribueras väl i vävnad och elimineras långsamt (19). Efter en subkutan injektion nås den högsta plasmakonzentrationen (414 ng/mL) inom 0,25 timmar och halveringstiden i plasma är 92 timmar. Tulatromycin når lungkoncentrationer som är

325 gånger högre än i serum och kvarstår i terapeutisk koncentration för lungpatogener i 10 dagar (19). Allmänbehandling av nötkreatur med prokainbensylpenicillin resulterade i låga (under MIC) koncentrationer i tårvätska (22).

Referenser

1. Abeynayake P, Cooper BS. The concentration of penicillin in bovine conjunctival sac fluid as it pertains to the treatment of *Moraxella bovis* infection. (II) Topical application. *J Vet Pharmacol Ther* 1989;12:31–6.
2. Akerstedt J, Hofshagen M. Bacteriological investigation of infectious keratoconjunctivitis in Norwegian sheep. *Acta Vet Scand* 2004;445:19–26.
3. Alexander D. Infectious bovine keratoconjunctivitis: A review of cases in clinical practice. *Vet Clin Food Anim* 2010;26:487–503.
4. Allen LJ, George LW, Willits NH. Effect of penicillin or penicillin and dexamethasone in cattle with infectious bovine keratoconjunctivitis. *JAVMA* 1995;206:1200–3.
5. Anonym. Draxxin (tulatromycin). Information från Läkemedelsverket 2007;18(4).
6. Anonym. Eye diseases in sheep. NADIS 2012; www.nadis.org.uk
7. Binkhorst GJ. Antibiotic levels in bovine lacrimal fluid after single application of ointments containing procaine benzyl penicillin plus dihydrostreptomycin and benzathine cloxacillin. *Vet Rec* 1987;121:124–5.
8. Boileau MJ, Gilmour MA. Diseases of the eye. In: Pugh DG, Baird AN, eds. *Sheep and Goat Medicine*. Second edition, Elsevier, Maryland Heights, MO, USA, 2012:406–41.
9. Daigneault J, George LW. Topically applied benzathine cloxacillin for treatment of experimentally induced infectious bovine keratoconjunctivitis. *Am J Vet Res* 1990;51:376–380.
10. Dowling PM. Infections of the eyes: Conjunctivitis, keratitis and endophthalmitis. In: Giguère S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM, eds. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Fourth Edition, Wiley-Blackwell, 2007:363–7.
11. Dueger EL, Angelos JA, Cosgrove S, et al. Efficacy of florfenicol in the treatment of experimentally induced infectious bovine keratoconjunctivitis. *Am J Vet Res* 1998;60:960–4.
12. Eastman TG, George LW, Hird DW, et al. Combined parenteral and oral administration of oxytetracycline for control of infectious bovine keratoconjunctivitis. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:560–3.
13. Erdogan HM. Listerial keratoconjunctivitis and uveitis (silage eye). *Vet Clin Food Anim* 2010;26:505–10.
14. George LW, Smith JA. Treatment of *Moraxella bovis* infections in calves using a long-acting oxytetracycline formulation. *J Vet Pharmacol Ther* 1985;8:55–61.
15. George LW, Smith JA, Kaswan R. Distribution of oxytetracycline into ocular tissues and tears of calves. *J Vet Pharmacol Ther* 1985;8:47–54.
16. Hsieh BD, Greig A. Role of oxytetracycline dihydrate in the treatment of Mycoplasma-associated ovine keratoconjunctivitis in lambs. *Br vet J* 1995;151:83–8.
17. Hsieh BD. Ocular diseases. In: Aitken ID, ed. *Diseases of Sheep*, Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2007:342–7.
18. König CD. ‘Pink eye’ or ‘zere oogies’ or keratoconjunctivitis infectiosa ovis (KIO). Clinical efficacy of a number of antimicrobial therapies. *Vet Q* 1983;5:122–7.
19. Lane VM, George LW, Cleaver DM. Efficacy of tulatromycin for treatment of cattle with acute ocular *Moraxella bovis* infections. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:557–61.
20. McConnel CS, Shum L, House JK. Infectious bovine keratoconjunctivitis antimicrobial therapy. *Austr Vet J* 2007;85:65–9.
21. Nows JF, König CD. Penetration of some antibiotics into the lacrimal fluid of sheep. *Vet Q* 1983;5:114–21.
22. Punch PI, Costa ND, Chambers ED, et al. Plasma and tear concentrations of antibiotics administered parenterally to cattle. *Res Vet Sci* 1985;39:179–87.
23. Riis R. Ocular diseases. In: Divers TJ, Peek SF, eds. *Rebhun’s Diseases of Dairy Cattle*. Second edition. Saunders Elsevier, St Louis, MO, USA, 2008:561–89.
24. Smith JA, George LW. Treatment of acute ocular *Moraxella bovis* infections in calves with a parenterally administered long-acting oxytetracycline formulation. *Am J Vet Res* 1985;46:804–7.
25. Townsend WM. Examination techniques and therapeutic regimens for the ruminant and camelid eye. *Vet Clin Food Anim* 2010;26:437–58.
26. Walker JK, Morgan JH. Ovine ophthalmitis associated with *Listeria monocytogenes*. *Vet Rec* 1993;132:636.

Aktinos hos nötkreatur och får

Madeleine Tråvén

Sammanfattning

Mjukdelsaktinos hos nöt och får orsakas av *Actinobacillus lignieresii* och ger upphov till ”knölar” eller mer diffus granulationsvävnad, framför allt i huvudets och halsens mjukdelar. Symtomen varierar med lokaliseringen och kan innefatta inappetenz, salivering, andningsproblem och avmagring, men ofta är djuren tämligen opåverkade av granulomen.

Sporadiska fall är det vanligaste och diagnosen ställs ofta kliniskt. För bakteriologisk diagnos krävs biopsi eller aspirat från aktiv granulationsvävnad. Histologi kan också ge en relativt säker diagnos. Systematiska jämförelser av olika behandlingsstrategier saknas. De få svenska kliniska isolat av *A. lignieresii* som undersökts var känsliga mot de antibiotika som vanligen används till nöt och får, med undantag för makrolider. Prognosen är god vid tidigt insatt behandling. I fall med längre duration och mer omfattande granulationsvävnad med bindvävskapsling är penetrationen av läkemedel sannolikt sämre. Behandlingsrekommendationerna varierar och innefattar ett antal olika antibiotika, ofta i kombination med jodbehandling, men vetenskapligt underlag saknas.

Benaktinos hos nötkreatur orsakas av *Actinomyces bovis*-infektion. En osteomyelit med breddning av under- eller överkäksbenet utvecklas långsamt och ger svårigheter med foderintag. Få studier av behandlingseffekt finns, men infektionen anses svårbehandlad.

Klinisk bild och epidemiologi

Mjukdelsaktinos hos nötkreatur är en bakteriell infektion som ger upphov till pyogranulomatösa förändringar med kraftig bindvävsbildning och, i typiska fall, ett flertal mindre varansamlingar som kan fistulera (1,2). I vissa fall kan granulationsvävnaden vara köttig och lättblödande, påminnande om ett hemangiom (3). *Actinobacillus lignieresii* har även påvisats från ”vanliga” bölder med en större böldhåla. Granulomen sitter framför allt i huvudets mjukvävnader, bland annat tungan (trätunga), och/eller i huvudets lymfknotor (4,5). Kutana/subkutana granulom på andra delar av kroppen och granulom i inre organ som lungor och förmagar förekommer (6,7). Vanligen drabbas vuxna nötkreatur och ungdjur, men även fall hos relativt unga kalvar förekommer (4,8).

Symtomen varierar med lokalisering och omfattning på granulomen. Aktinos i svalg eller näshåla kan ge andnings-svårigheter. Aktinos i tungan medför svårigheter med foderintag, salivering och feber i akut skede, avmagring i mer långvariga fall (1). Många djur med aktinosgranulom i lymfknotor och hud visar ingen direkt påverkan på allmänstillståndet.

Sjukdomen uppträder oftast som enstaka fall, men utbrott med hög morbiditet finns beskrivna (6,8,9). I Sverige har de flesta aktinosfallen rapporterats från begränsade geografiska områden, bland annat Uppland/Roslagen (10). Antalet rapporterade aktinosfall i Sverige sjönk från i medeltal 400 fall/år under perioden 1985–1990 (10) till i medeltal 240 fall/år 1999–2005 (4). Bovina och ovina *A. lignieresii*-stammar var genetiskt mycket lika (11), vilket antyder att smitta mellan nöt och får kan förekomma.

Hos får beskrivs mjukdelsaktinos framför allt lokaliserad till läppar (”leathery lips”), nos och huvudets lymfknotor (12–14). Aktinos misstänktes kliniskt som orsak till ett utbrott av ”cud-dropping” med granulom i tungor på får (15).

Benaktinos (”lumpy jaw”) hos nötkreatur är mer sällsynt än mjukdelsaktinos (2,4). Vid akut benaktinos ses en hård ömmande svullnad i under- eller överkäksbenet och angränsande vävnad, och ibland salivering. Granulomet växer långsamt utan att djuret visar allmänpåverkan, men i senare skede kan osteomyeliten medföra distorsion av käken, tandlossning, fistelbildning och avmagring (5). *Actinomyces bovis* uppges även kunna orsaka granulom i enbart mjukdelar, liknande dem vid *A. lignieresii*-infektion (5).

Får kan, som andra djurslag, drabbas av tandrotsabscesser, men om benaktinos förekommer hos får är oklart (1,12–14).

Etiologi

Mjukdelsaktinos hos nötkreatur och får orsakas av *A. lignieresii*, en gramnegativ stav, eventuellt i blandinfektion (1,16). *A. lignieresii* lever som kommensal i mun- och svalgfloran hos nöt och får och man anser att det behövs en skada i slemhinnan, till exempel av vassa foderpartiklar, eller i huden som inkörsport för infektion. Utanför djuret överlever bakterien några få dygn (1,5), varför bärardjur sannolikt är viktiga för smittspridningen. Virulensfaktorer hos *A. lignieresii* har inte undersökts (17).

Benaktinos hos nötkreatur orsakas av *A. bovis*, en anaerob grampositiv stav. *A. bovis* finns i nötkreaturens munflora och infektion anses uppkomma genom sår i munslemhinnan eller vid tandfällning/tandskador (1,5).

Kommentarer om antibiotikakänslighet

Publikationer innehållande MIC-värden för *A. lignieresii* har inte identifierats. Kliniska isolat rapporterades i en studie känsliga mot bland annat penicillin, streptomycin och tetracyklin (8). Ett fåtal svenska isolat av *A. lignieresii* har resistensbestämts under senare år (Tabell I). MIC-värdena är generellt låga och indikerar att stammarna är känsliga. Undantaget är spiramycin, vilket sannolikt beror på en naturligt låg känslighet mot den substansen. Samma fenomen ser man hos *Actinobacillus pleuropneumoniae* från grisar (18). Ett

Tabell I. Resistensbestämning av *Actinobacillus lignieresii* isolerade från olika vävnader från nötkreatur och får vid SVA 2007–2012 (MIC-värden i µg/mL).

		Ampicillin	Ceftiofur	Enrofloxacin	Florfenikol	Gentamicin	Neomycin	Penicillin	Spiramycin	Streptomycin	Tetracyklin	Trimetoprim/sulfa
Nöt	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,5	32	8	1	≤ 0,5/9,5
Nöt	Hel djurkropp	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	4	16	0,5	> 32	> 32	≤ 1	≤ 0,5/9,5
Får	Prov från hud	2	≤ 0,25	0,12	≤ 2	4	8	0,5	32	16	2	≤ 0,5/9,5
Nöt	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,5	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,5	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	≤ 2	4	0,12	8	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Fixerat och ofixerat material	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,25	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	4	0,5	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5

isolat har högt MIC-värde mot streptomycin, men det är inte säkert att det är en förvärvad resistens. De flesta isolaten har MIC-värde för penicillin på 0,5 µg/mL.

För *A. bovis* saknas uppgifter om antibiotikakänslighet. *A. bovis* uppges vara svår att odla i tillräcklig omfattning för resistensbestämning (5).

Diagnostik

Biopsimaterial från aktiv granulationsvävnad ger högre sannolikhet att påvisa *A. lignieresii* än enbart böldaspirat. *A. lignieresii* kan ofta inte påvisas i kroniska fall med ”typiska” kliniska förändringar (4). Biopsi för histologi kan ge en relativt säker diagnos, men även andra infektioner, som stafylokocker och *Pseudomonas* uppges kunna orsaka granulom med likartat utseende (1,5). Ett fåtal prover skickas in för bakteriologisk eller histologisk diagnostik. Serologisk diagnostik saknas. I praktiken behandlas de flesta fall på en klinisk sannolikhetsdiagnos mjukdelsaktinos, vilket medför en differentialdiagnostisk gråzon mot bölder och granulom orsakade av andra bakteriella infektioner.

Vid benaktinos kan *A. bovis* påvisas med anaerobodling från var eller biopsimaterial. Histologisk diagnos kan vara en möjlighet, framför allt vid obduktion (1,5).

Behandling – farmakokinetik

Studier av farmakokinetik specifikt vid behandling av aktinosgranulom saknas. Det kraftiga bindvävsinslaget i granulationsvävnaden och en sannolikt låg blodkärlsförörning innebär terapeutiska utmaningar i mer kroniska fall. Substansernas kemisk/fysikaliska egenskaper gör att β-laktamer och streptomycin kan förväntas penetrera bindvävsrik granulationsvävnad dåligt (25). Oxytetracyklin, kinoloner, florfenikol och makrolider visar generellt hög vävnadspene-

tration. Trimetoprim penetrerar också vävnad bra, men sulfonamider sämre.

Behandling – internationella rekommendationer och behandlingsstudier

Tolv artiklar om behandling av mjukdelsaktinos, varav en gäller får (3,4,6–10,14,15,19–21), och tre om benaktinos (22–24) identifierades. Flera av studierna är av äldre datum, vilket påverkat terapivalet. Behandlingsrekommendationer finns i veterinära handböcker, men underlaget för dessa rekommendationer redovisas bara delvis (1,2,5,13,25–27).

Förebyggande åtgärder

Luckor finns i kunskapen när det gäller epidemiologi och betydelsen av smittspridning från sjuka djur. Generellt rekommenderas dock att isolera djur med fistulerade granulom och att behandla infekterade djur i ett tidigt skede för att minska smittrycket. Man bör också överväga risken att få in ”smittan” via inköp av livdjur till tidigare aktinosfria besättningar.

Behandlingssvar

Vid akut trätunga svarar djuret ofta inom något dygn med minskad svullnad i tungan och kan börja äta och dricka (1,5). Prognosen är sämre om behandlingen initieras mer än två veckor efter symtomdebut (2,26). Akuta granulom bör minska i storlek under pågående behandling. Vid kroniska granulom är behandlingssvaret inte lika uppenbart, men vid uppföljning på längre sikt (månader) är frihet från recidiv och successivt minskad storlek på granulomen tecken på framgångsrik behandling.

Annan behandling än antibiotika

Vid mjukdelsaktinos rekommenderas fortfarande jodbehandling i de flesta veterinära handböcker, som enda behandling eller i kombination med antibiotika (1,2,5,12,14,26,27). Kaliumjodid ges p.o. 6–10 g/dag till vuxet nöt i 7–10 dagar eller till symtom på jodism (seröst tårflöde, hosta, anorexi, mjällbildning) (1). Natriumjodid ges i.v. 70–80 mg/kg i 10–20 % lösning. Upprepning av natriumjodidbehandlingen rekommenderas i intervall allt från 10–14 dagar upp till 2–3 dagar till symtom på jodism (1,5,14). Abort har rapporterats efter natriumjodidbehandling av högdräktiga djur, men detta har inte setts i experimentella studier (1).

Verkningsmekanismen för jod är inte helt känd, men antas påverka den granulomatösa inflammationen och minska bindvävsbildningen (28), och möjligen öka penetrationen i granulationsvävnad (5). Tillräckliga jodkoncentrationer för direkt antibakteriell effekt uppnås sannolikt inte i vävnaden (28). Kirurgiskt dränage och upprensning av lesioner rekommenderas om möjligt av vissa författare i kombination med medicinsk behandling (5).

Antibiotikabehandling

Vid mjukdelsaktinos rekommenderas behandling i ett tidigt skede, då behandling av kroniska granulom med kraftig bindvävsbildning ger betydligt sämre effekt (1,5). Långvarig behandling (2–4 veckor) rekommenderas i de flesta källor, men akut trätunga anses svara på en kortare behandling (1,25). När det gäller val av antibiotika till nötkreatur förekommer många olika förslag: Penicillin, streptomycin eller dihydrostreptomycin, eventuellt i kombination med penicillin, trimetoprim/sulfonamid, tetracyclin inklusive long-acting-preparat, amoxicillin, florfenikol, cefalosporiner med mera (1,2,5,12–14,25–27). Dosering anges oftast inte, varför man får anta att författarna avser godkänd ”normaldosering” för djurslaget (25).

Vid ett utbrott av submandibulära granulom hade man bättre behandlingseffekt med natriumjodid i.v. och lokal infiltration med streptomycin än med penicillinbehandling, men dos eller behandlingstid angavs inte (8). Dhand et al. rapporterade bra resultat vid behandling med penicillin och streptomycin i.m. (duration angavs inte), i kombination med kaliumjodid p.o. och kirurgiskt dränage i ett utbrott av granulom i huvudregionen (9). Milne et al. rapporterade god effekt med kombinerad behandling med penicillinprokain 8 mg/kg och dihydrostreptomycin 10 mg/kg i.m. i 14 dagar, eller kombinerad behandling med streptomycin 5 mg/kg och dihydrostreptomycin 5 mg/kg i.m. i 30 dagar till kroniska fall med utbredda kutana lesioner i huvudet (19). Rebhun et al. beskriver några fall där behandling med natriumjodid i.v. med eller utan kirurgisk reduktion av granulomen ledde till avläkning (3). Andersson (4) och Melin (10) rapporterar goda behandlingsresultat för 64 nötkreatur behandlade för mjukdelsaktinos vid idisslarkliniken, SLU, under tiden 1973–2005. Majoriteten av dessa behandlades med ett organiskt jodpreparat i.v. (Micoiodina, idag inte godkänt för behandling av livsmedelsproducerande djur), i vissa fall i kombination med antibiotika (penicillinprokain, oxytetracyclin eller enrofloxacin) och i vissa fall även kirurgi.

För behandling av mjukdelsaktinos hos får rekommenderas streptomycin eller dihydrostreptomycin 10–20 mg/kg i minst 7–10 dagar i kombination med natriumjodid i.v. eller s.c. (retande) 1 gång/vecka (12,13). Penicillin uppges av en författare ha dålig effekt (13), medan andra rekommenderar penicillinprokain 22–66 mg/kg i 7 dagar i kombination med natriumjodidbehandling och dränage till får med granulom i lymfknotor (14). En studie visade bra behandlingseffekt vid kliniskt diagnostiserad mjukdelsaktinos hos en grupp lamm med kombinerad streptomycin/dihydrostreptomycinbehandling, där tre i.m. injektioner gavs med två dagars intervall (15).

Vid behandling av benaktinos anges prognosen som dålig (1,5). I tidigt skede av infektionen kan långvarig behandling med penicillin eller annat antibiotikum i kombination med upprepade natriumjodid-behandlingar i.v. försökas, eventuellt i kombination med kirurgisk upprensning (1,5,25–27). I några fall har goda behandlingsresultat beskrivits vid behandling med streptomycin 10–15 mg/kg i.m. i 14–21 dagar i kombination med dränage och upprepad lokal behandling med till exempel jod (22,23). Behandlingseffekt har rapporterats med isoniazid p.o. (24), ett humanläkemedel som används för behandling av tuberkulos, men isoniazid är inte godkänt för behandling av livsmedelsproducerande djur.

Antibiotika tillgängliga för behandling av nöt och får

På den svenska marknaden finns inget preparat med specifik indikation aktinobacillos eller aktinomykos. Substanser listade nedan är registrerade med bred indikation mot mikroorganismer känsliga för respektive substans:

- Penicillinprokain, godkänt för nöt och får.
- Penicillinprokain/dihydrostreptomycin kombination, ett preparat (Streptocillin 250 mg/mL + 200 mg/mL) är även registrerat för får.
- Oxitetracyclin, preparaten Engemycin 100 mg/mL och Tetroxy prolongatum 200 mg/mL är registrerade för nöt och får.
- Enrofloxacin, godkänt för användning på nöt, kan användas till får enligt kaskadprincipen. Det äldre preparatet (Baytril 100 mg/mL) är registrerat med bred indikation.
- Trimetoprim/sulfonamid, ett preparat (Tribrissen, trimetoprim 80 mg/mL, sulfadiazin 400 mg/mL) är även registrerat för får.

Andra läkemedel tillgängliga för behandling av nöt och får

Natriumjodid (ex tempore injektionslösning 10–20 %) och kaliumjodid (pulver för p.o. giva). Natriumjodid och kaliumjodid är upptagna i MRL-förordningens bilaga 37/2010 och får därmed användas till livsmedelsproducerande djur, med de generella karenstiderna 28 dygn för slakt och 7 dygn för mjölk.

Antibiotika med hög vävnadspenetration registrerade för nöt, men med indikation mot andra sjukdomar, är danofloxacin, florfenikol, och makroliderna tylosin, tulatromycin och gamitromycin. Mer kunskap behövs om resistensgen-

skaper mot makrolider mot bakgrund av den höga frekvensen naturligt förekommande resistens mot spiramycin hos *A. lignieresii*. Flera av dessa substanser är inte godkända för behandling av mjölkande djur.

Referenser

1. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW et al. Veterinary Medicine, 10th Ed. Saunders/Elsevier. 2007, 1044-1048.
2. Eddy RG. In: Bovine Medicine: Diseases and Husbandry of Cattle, 2nd Ed. Andrews AH, Blowey RW, Boyd H et al. (Eds). Blackwell Science. 2004, 823-825.
3. Rebhun WC, King JM, Hillman RB. Atypical actinobacillosis granulomas in cattle. Cornell Vet 1988, 78, 125-130.
4. Andersson E. Aktinos – genomgång av aktinosproblematik hos nötkreatur. Examensarbete, SLU. 2007: 53.
5. Divers TJ, Van Metre DC, Riis R et al. In: Rebhun's Diseases of Dairy Cattle, 2nd Ed. Divers TJ, Peek SF (Eds). Saunders/Elsevier. 2008, 82-83, 240-244, 563.
6. Hebel HF, Linton AH, Osborne AD. Atypical actinobacillosis in a dairy herd. Vet Rec 1961, 73, 517-521.
7. Swarbrick O. Atypical actinobacillosis in three cows. Br vet J 1967, 123, 70-74.
8. Campbell SG, Whitlock RH, Timoney JF et al. An unusual epizootic of actinobacillosis in dairy heifers. J Am Vet Med Assoc 1975, 166, 604-606.
9. Dhand NK, Sandhu KS, Singh J et al. Outbreak of actinobacillosis in dairy cows. Vet Rec 2003, 153, 280.
10. Melin A. Aktinos hos nötkreatur I Sverige. Fördjupningsarbete, SLU. 1991.
11. Kokotovic B, Angen O, Bisgaard M. Genetic diversity of Actinobacillus lignieresii isolates from different hosts. Acta vet Scand 2011, 53:6.
12. Fubini SL, Campbell SG. External lumps on sheep and goats. The Veterinary Clinics of North America, Large Animal Practice. 1983, 5, 3, 457-476.
13. Duncanson GR. Veterinary Treatment of Sheep and Goats. CABI. 2012, 233.
14. Navarre CB, Lowder MQ, Anderson DE et al. In: Sheep and Goat Medicine. Pugh DG (Ed). WB Saunders. 2002, 65, 206.
15. Sproat JB. Cud-dropping in sheep. Vet Rec 1988, 123, 582.
16. de Kruif A, Mijten P, Haesebrouck F et al. Actinobacillosis in bovine caesarean sections. Vet Rec 1992, 131, 414-415.
17. Quinn PJ, Markey BK, Keonard FC et al. Veterinary Microbiology and Microbial Disease, 2nd Ed. Wiley-Blackwell. 2011, 293-299.
18. SVARM. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute, Uppsala, 2010.
19. Milne MH, Barrett DC, Mellor DJ et al. Clinical recognition and treatment of bovine cutaneous actinobacillosis. Vet Rec 2001, 148, 273-274.
20. Boileau MJ, Jann HW, Confer AW. Use of a chain écraseru for excision of a pharyngeal granuloma in a cow. J Am Vet Med Assoc 2009, 234, 935-937.
21. Angelo P, Alessandro S, Noemi R et al. An atypical case of respiratory actinobacillosis in a cow. J Vet Sci 2009, 10, 265-267.
22. Silva LA, Fioravanti MC, Oliveira KS et al. Local utilization of metacresolsulfonic acid combined with streptomycin in the treatment of actinomycosis. Ann NY Acad Sci 2004, 1026, 273-276.
23. Mohamed T, Al-Sobayil F, Kurwasawa T et al. Veterinarni Medicina 2011, 56, 255-259
24. Watts TC, Olson SM, Rhodes CS. Treatment of bovine actinomycosis with isoniazid. Can Vet J 1973, 14, 223-224.
25. Apley MD, Coetzee JF. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 4th Ed. Guiguère S, Prescott JF, Baggot JD et al (Eds). Blackwell Publishing. 2006, 485-506.
26. Smith BP. In: Large Animal Internal Medicine, 4th Ed. Smith BP (Ed). Mosby/Elsevier. 2009, 782-785.
27. Roussel AJ, Rings DM. In: Current Veterinary Therapy, Food Animal Practice, 5th Ed. Anderson DE, Rings DM (Eds). Saunders/Elsevier. 2009, 6-8, 200-201.
28. Plumb DC. Veterinary Drug Handbook, 7th Ed. Wiley-Blackwell. 2011, 539-540.