Det Biovidenskabelige Fakultet

Antibiotikabehandling, som intervention mod øresår i en besætning

DVHS Fredag d. 14 november 2008
Kristian Krogh Hansen

Vejledere:
Professor Jens Peter Nielsen
Lektor Helle Stege
Seniorprojektleder, dyrlæge Marie Erika Busch

Dansk Svineproduktion

Disposition

- Litteratur:
  - Mulige årsager til øresår
- Interventionsundersøgelse i en besætning med øresårsproblemer:
  - Formål
  - Materiale og metode
  - Væsentligste resultater
  - Diskussion
  - Konklusion

Hvad er øresår

Lokal dermatitis

Lokaliseret til den ventrale ørerand eller ørets spids

Varierende klinisk udtryk
•Rødme
•Skorpe
•Hævelse
•Nekrose
•Vævstab

Mulige årsager til øresår

Infektion med bakterier

Staphylococcus hyicus er bedst beskrevne (Richardson 1984, Haugegaard 2005)

Spirokæter er også nævnt (Harcourt 1973)

Adfærdsproblem, hvor grisene bider hinanden

Stressrelateret (Luescher 1989)

•Tilsvarende adfærd som halebid

Interventionsundersøgelse

Formål

Problemløsning i samarbejde med den praktiserende dyrlæge

Vurdere effekten af antibiotikabehandling af øresår
•Prævalens
•Karakter
•Tilvækst

Hypoteser

Der var effekt af antibiotikabehandling på
1. **prævalense**n af øresår ved smågrise
2. **ophelingen** af øresår ved smågrise
3. på **tilvæksten**

Design

Interventionen blev udført i **en** besætning med kliniske problemer

Halvdelen af grisene blev behandlet, ikke blindet

Klinisk opfølgning

Alle grise ved de behandlede grise blev antibiotikabehandlet, uafhængig af kliniske symptomer

Grisene gik blandet i stierne

Besætning

SPF besætning med højeste SPF sundhedsstatus

320 Yorkshire søer

Alle grise i besætningen er krydsninger
(Landrace x Yorkshire)

Klinisk status i besætning

Øresår har været et vedvarende problem i besætningen

Bortset fra øresår, høj sundhedstilstand i besætning

Generelt høj belægning i klima- og ungsvinestald

Klima- og ungsvinestalden

Fuldspalter plast og beton
Tørfoder i foderkasser og vådfodring

Antibiotikavalg før opstart

Aktivt stof	Antal følsomme	Antal middel følsomme	Antal resistente
Ciprofloxacin	10		
Erythromycin	10		
Penicillin			10
Spectinomycin	10		
Streptomycin	10		
Trimeth/Sulfameth	10		
Tetracyclin	9	1	
Tiamulin	1	1	8
Ceftiofur	10		

Resistensmønstre i 10 isolater af *S. hyicus* udtaget før opstart af forsøg

Antibiotikavalg

Borgal® vet (24%)

Dosis 2 ml pr. gris, ca. vægt 12,5 kg
(32 mg/kg Sulfa og 6,4 mg/kg TMP i 5 dage)

Begrundelse
- Resultat af resistensundersøgelse
- Kliniske erfaringer fra behandling af sodeksem
- Behandlingsvejledningen
- Høj dosis, svarende til oral behandling af hund

Tidspunkt for behandling

Behandling skulle udføres tidligt i udviklingsforløbet

Tidsforløb

- Før fravænning: Randomisering, kliniske undersøgelse og vejning
- 12 dage efter fravænning (dag 0): Behandling påbegyndes og udtagning af svab til BU
- Efterfølgende ugentlige kliniske undersøgelser
- 35 dage efter behandling: Sidste kliniske undersøgelse og vejning

Kliniske undersøgelser af ører

Følgende kliniske symptomer blev registeret

- Placering
- Udbredelse af hele øret
- Brøkdel af hele øreranden
- Ophelet øresår
- Rødme
- Skorpe
- Dyb læsion
- Vævstab
- Fortykkelse
- Pus
- Blødning

Omkodet til en femtrins skala fra 0 til 4

Kliniske undersøgelser og graduering

5% ørerand, 5% udbredelse, skorpe, rødme. (Grad 1)

10% ørerand, 10% udbredelse, skorpe, rødme, fortykkelse. (Grad 3)

Kliniske undersøgelser og graduering

20% ørerand, 10% udbredelse, skorpe, vævstab. (Grad 4)

30% ørerand, 30 % udbredelse, skorpe, rødme, fortykkelse, vævstab, dyb læsion. (Grad 4)

Resultater

1. Resultat af resistensunderøgelser før behandling
2. Resultat af kliniske undersøgelser

Resistensundersøgelse fra grise der blev behandlet

Præparat	Antal følsomme	Antal middel følsomme	Antal resistente
Ciprofloxacin	19	0	0
Erythromycin	18	0	1
Penicillin	5	0	14
Spectinomycin	18	0	1
Streptomycin	15	0	4
Trimeth/Sulfameth	**18**	**0**	**1**
Tetracyclin	11	0	8
Tiamulin	1	0	18
Ceftiofur	19	0	0

Sum af resistensundersøgelser udtaget fra hold 1 og 2 samme dag som behandlingsopstart.

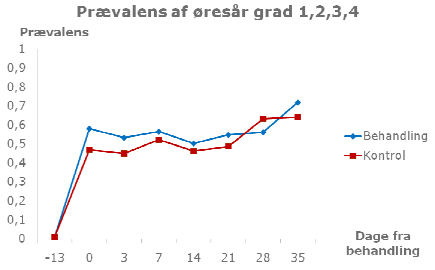
Antal grise

Grisene var fordelt på 2 ugehold

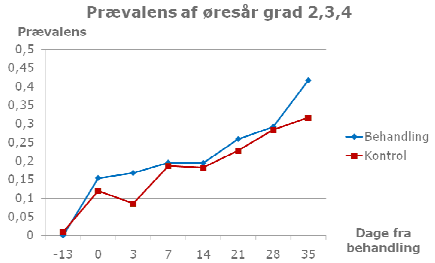
Kontrolgrise: 134

Behandlede grise: 139

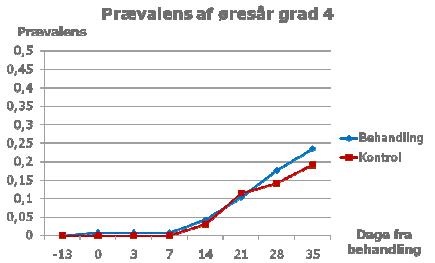
Resultat af kliniske undersøgelser
Grad 1 til 4



Resultat af kliniske undersøgelser
Grad 2 til 4



Resultat af kliniske undersøgelser
Grad 4



Resultat af statistisk bearbejdning
Kliniske undersøgelser

	Fischer exact test	Variansanalyse
Dag	Ørersår grad 2,3,4 et eller to ører	Ørersår grad 2,3,4 et eller to ører
	P-værdier	P-værdier
7	0,8784	0,8630
14	0,8768	0,8176
21	0,5656	0,5098
28	0,8898	0,7299
35	0,1172	0,0972

Behandlingseffekt

Diskussion

Hvorfor virker behandlingen ikke i den pågældende besætning?

Behandlingsdosis

Grise i denne undersøgelse

39 mg/kg Sulfa og 8 mg/kg TMP

Fra litteraturen

Producentens anbefaling
13 mg/kg Sulfa og 2,7 mg/kg TMP (systemisk)

Humant (Wolverton 2007)
21 mg/kg Sulfa og 10,5 mg/kg TMP (oral)

Hund (Kristensen og Aarup 1993)
25 mg/kg Sulfa og 5 mg/kg TMP (oral)

Behandlingstiden

Behandlingstid i denne undersøgelse

5 injektioner, svarende til 6 døgn

Fra litteraturen, behandling af dermatitis

Humant og veterinært
Angivet til 5 døgn og opefter.
(Daniel 1991, Wolverton 2007, Straw et al. 2006)

Behandlingstidspunkt, kliniske registreringer dag 0

		Venstre øre				
		Ingen læsioner	Skorpe, rødme eller blødning	Skorpe og rødme evt. med blødning	Skorpe, Rødme eller blødning med enten fortykkelse, dyb læsion eller pus	Hovedtotal
Højre øre	Ingen læsioner	129	**53**	5	2	189
	Skorpe, rødme eller blødning	**21**	**26**	11	8	66
	Skorpe og rødme evt. med blødning	3	2	3	1	9
	Skorpe, Rødme eller blødning med enten fortykkelse, dyb læsion eller pus		2	1	3	6
	Hovedtotal	153	83	20	14	270

Grise med læsion: 52%

Adfærd er skyld i øresår

For

Antibiotikabehandling virker ikke

Kraftig stieffekt

Imod

Udvikling af læsioner: starter med skorper og bliver mere alvorlige

Ses meget sjældent traumatiske skader som ved halebid

Diskussion: Hvad skyldes øresår?

Flere faktorer har betydning

Patogenese
- Traumatiske overfladiske læsioner
- Infektion

Risikofaktorer
- Smittepres
- Klima
- Belægning

Multifaktorielt sygdomskompleks

Mangler viden før patogenesen er fastlagt

Konklusion

Resistens
- 14 forskellige resistensmønstre ved undersøgelse af 29 isolater af *Staphylococcus hyicus*

Klinik
- Ingen ændring i prævalensen af øresår
- Ingen effekt på opheling af øresår
- Ingen forskel i karakteren/graduering imellem de behandlede og ubehandlede grise

Tilvækst
- Forøgelse af tilvækst på 30 gram, signifikant sikkert

Konklusion forsat

Undersøgelsen kan hverken bekræfte eller afkræfte at øresår skyldes en infektion

Behandling med Sulfa + TMP ved injektion, var ikke brugbar til problemløsning i den **pågældende** besætning

Muligvis, vil der være et andet resultat i andre besætning

Tak til

Mine vejledere:
Jens Peter Nielsen, Helle Stege og Erika Busch

Andre der har hjulpet mig
Personalet i værtsbesætningen, Claus Heisel, Inger Majbohm Jensen, Nils Toft, Birgitta Svensmark, Gerda Holm, Winie Larsen og Josef Szancer med flere

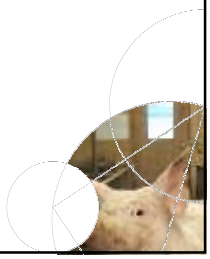
Alle de dyrlæger der hjalp mig med at finde problembesætninger

Medarbejderne ved Veterinær Forskning og Udvikling

Det Biovidenskabelige Fakultet

Tak for opmærksomheden

Spørgsmål



Dansk Svineproduktion

Antibiotikabehandling af dermatitis

Enkeldyr	**Population/besætning**
Lokal sår desinfektion	Lokal sår desinfektion • Nærmest umulig
Topical behandling	Topical behandling • Vanskelig
Systemisk behandling	Systemisk behandling • Mulig ved injektion eller oral
Overvågning/opfølgning	Overvågning/opfølgning

Farestalden

Kassestier med delvist spaltegulv
Våd fodring

Klimastalden

Fuldspalter
Tørfoder i foderkasser

Ungsvinestalden

Fuldspalter af beton
Vådfodring

Kliniske undersøgelser og graduering

5% ørerand, 5% udbredelse, skorpe, rødme. (Grad 1)

5% ørerand, 5% udbredelse, skorpe, rødme, lille rift. (Grad 1)

Kliniske undersøgelser og graduering

10% ørerand, 10% udbredelse, skorpe, rødme, fortykkelse. (Grad 3)

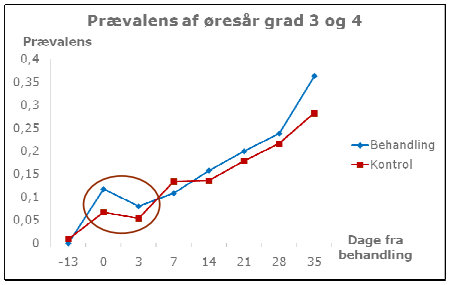
10% ørerand, 10% udbredelse, skorpe, rødme, vævstab, dyb læsion. (Grad 4)

Kliniske undersøgelser og graduering

20% ørerand, 10% udbredelse, skorpe, vævstab. (Grad 4)

30% ørerand, 30 % udbredelse, skorpe, rødme, fortykkelse, vævstab, dyb læsion. (Grad 4)

Resultat af kliniske undersøgelser
Grad 3 og 4



Resultat på tilvækst

Andre signifikant variable ved variansanalysen

	Estimeret daglig tilvækst (Gram/døgn)		P-værdi
Behandling	280,8	30,2	0,0084
Kontrol	250,6		
So grise	276,6	21,8	0,0568
Galt grise	254,7		
Indvejningsvægt (pr. kg.)	8,895		0,0248

Resistensundersøgelse fra forsøgsgrise

Præparat	Antal følsomme	Antal middel følsomme	Antal resistente
Chloramphenicol	10	0	0
Ciprofloxacin	19	0	0
Erythromycin	18	0	1
Florfenicol	10	0	0
Penicillin	5	0	14
Spectinomycin	18	0	1
Streptomycin	15	0	4
Trimeth/Sulfameth	**18**	**0**	**1**
Tetracyclin	11	0	8
Tiamulin	1	0	18
Ceftiofur	19	0	0
Sulfonamid	10	0	0
Trimethroprim	5	0	5

Sum af resistensundersøgelser udtaget fra hold 1 og 2 samme dag som behandlingsopstart.

Det Biovidenskabelige Fakultet

Antibiotisk behandling af øresår ved smågrise

Effekt i et randomiseret, kontrolleret forsøg i en problembesætning

Fredag d. 22 februar 2008
Kristian Krogh Hansen

Vejledere:
Professor Jens Peter Nielsen
Lektor Helle Stege
Seniorprojektleder, dyrlæge Marie Erika Busch

Dansk Svineproduktion

Disposition

- Hvad er øresår
- Mulige årsager til øresår
- Betydning af øresår i danske svinebesætninger
- Antibiotisk behandling af øresår/dermatitis
- Forsøgsarbejde og formål med forsøg
- Materiale og metode
- Væsentligste resultater
- Diskussion
- Konklusion
- Perspektivering

Hvad er øresår

Lokal dermatitis

Lokaliseret til den ventrale ørerand eller ørets spids

Varierende klinisk udtryk
- Rødme
- Skorpe
- Hævelse
- Nekrose
- Vævstab

Mulige årsager til øresår

Infektion med bakterier

Staphylococcus hyicus er bedst beskrevne (Richardson 1984, Haugegaard 2005)

Spirokæter er også nævnt (Harcourt 1973)

Adfærdsproblem, hvor grisene bider hinanden

Stressrelateret (Luescher 1989)

•Tilsvarende adfærd som halebid

Betydning af øresår i danske besætninger

12% blandt 30-40 kg grise i 98 besætninger (Busch & Nielsen 2002)

Betydning for afsætning af smågrise og polte

Transport af grise
•Der må ikke findes sår over 3 cm i diameter, der ikke er under opheling (Fødevarestyrelsen 2005)

Velfærd

Antibiotisk behandling af dermatitis/øresår

Sulfa/TMP
- Anvendt ved hund og svin, sjældent humant
- Førstevalg til behandling af sodeksem (Fødevarestyrelsen 2007)

Penciliner
- Anvendes ofte humant og til hund
- Nævnes til behandling af øresår (Straw *et al.* 2006, Maddox *et al.* 1973)

Makrolider
- Anvendes humant og til hund
- Findes ikke i behandlingsvejledningen (Fødevarestyrelsen 2007)

Tetracykliner
- Anvendes humant og til hund
- Nævnes til behandling af øresår (Straw *et al.* 2006)

Antibiotikabehandling af øresår

Forhold der skal tages i betragtning

Resistensforhold

Flere antibiotikaklasser mulige

Behandling minimum 5 dage

Høj dosis

Hvis mange grise skal behandles vil oral flokmedicinering ofte være påkrævet

Forsøgsarbejde

Formål

Vurdere effekten af antibiotikabehandling af øresår
•Prævalens
•Karakter
•Tilvækst

Hypoteser

Der var effekt af antibiotikabehandling på
1. **prævalense**n af øresår ved smågrise
2. **ophelingen** af øresår ved smågrise
3. på **tilvæksten**

Forsøgsdesign

Cohortestudie, med to randomiserede parallelle grupper

Klinisk opfølgning

Alle grise i behandlingsgruppe antibiotikabehandles, uafhængig af kliniske symptomer

Grisene gik blandet i stierne

Forsøget var ikke blindet

Forsøget blev udført i **en** besætning med kliniske problemer

Forsøgsbesætning

Rød SPF opformeringsbesætning med højeste SPF sundhedsstatus

320 Yorkshire søer

Alle grise i besætningen er krydsninger (Landrace x Yorkshire)

Klinisk status i besætning

Øresår har været et vedvarende problem i besætningen

Bortset fra øresår, høj sundhedstilstand i besætning

Generelt høj belægning i klima- og ungsvinestald

Klima- og ungsvinestalden

Fuldspalter plast og beton
Tørfoder i foderkasser og vådfodring

Antibiotikavalg før forsøgsopstart

Aktivt stof	Antal følsomme	Antal middel følsomme	Antal resistente
Ciprofloxacin	10		
Erythromycin	10		
Penicillin			10
Spectinomycin	10		
Streptomycin	10		
Trimeth/Sulfameth	10		
Tetracyclin	9	1	
Tiamulin	1	1	8
Ceftiofur	10		

Resistensmønstre i 10 isolater af *S. hyicus* udtaget før opstart af forsøg

Antibiotikavalg

Borgal® vet (24%)

Anslået dosis 32 mg/kg Sulfa og 6,4 mg/kg TMP i 5 dage

Begrundelse
- Resultat af resistensundersøgelse
- Kliniske erfaringer fra behandling af sodeksem
- Behandlingsvejledningen
- Høj dosis, svarende til oral behandling af hund

Tidspunkt for behandling

Behandling skulle udføres tidligt i udviklingsforløbet

Tidsforløb ved forsøget

- Før fravænning: Randomisering, kliniske undersøgelse og vejning
- 12 dage efter fravænning (dag 0): Behandling påbegyndes og udtagning af svab til BU
- Efterfølgende ugentlige kliniske undersøgelser
- 35 dage efter behandling: Sidste kliniske undersøgelse og vejning

Kliniske undersøgelser af ører

Følgende kliniske symptomer blev registeret

- Placering
- Udbredelse af hele øret
- Brøkdel af hele øreranden
- Ophelet øresår
- Rødme
- Skorpe
- Dyb læsion
- Vævstab
- Fortykkelse
- Pus
- Blødning

Omkodet til en femtrins skala fra 0 til 4

Kliniske undersøgelser og graduering

5% ørerand, 5% udbredelse, skorpe, rødme. (Grad 1)

10% ørerand, 10% udbredelse, skorpe, rødme, fortykkelse. (Grad 3)

Kliniske undersøgelser og graduering

20% ørerand, 10% udbredelse, skorpe, vævstab. (Grad 4)

30% ørerand, 30 % udbredelse, skorpe, rødme, fortykkelse, vævstab, dyb læsion. (Grad 4)

Resultater

1. Resultat af resistensunderøgelse fra forsøgsgrise
2. Resultat af kliniske undersøgelser
3. Resultat af tilvækst

Resistensundersøgelse fra forsøgsgrise

Præparat	Antal følsomme	Antal middel følsomme	Antal resistente
Ciprofloxacin	19	0	0
Erythromycin	18	0	1
Penicillin	5	0	14
Spectinomycin	18	0	1
Streptomycin	15	0	4
Trimeth/Sulfameth	**18**	**0**	**1**
Tetracyclin	11	0	8
Tiamulin	1	0	18
Ceftiofur	19	0	0

Sum af resistensundersøgelser udtaget fra hold 1 og 2 samme dag som behandlingsopstart.

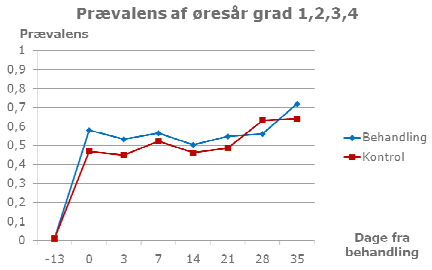
Antal grise i undersøgelsen

Grisene var fordelt på 2 ugehold

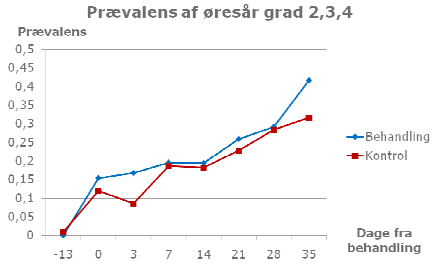
Kontrolgruppen: 134

Behandlingsgruppe: 139

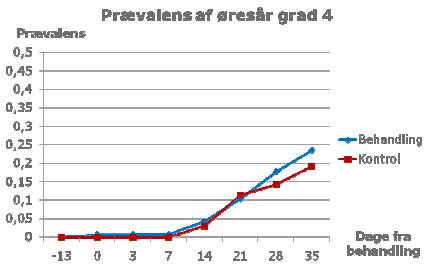
Resultat af kliniske undersøgelser Grad 1 til 4



Resultat af kliniske undersøgelser Grad 2 til 4



Resultat af kliniske undersøgelser Grad 4



Resultat af statistisk bearbejdning Kliniske undersøgelser

	Fischer exact test	Variansanalyse
Dag	Ørersår grad 2,3,4 et eller to ører	Ørersår grad 2,3,4 et eller to ører
	P-værdier	P-værdier
7	0,8784	0,8630
14	0,8768	0,8176
21	0,5656	0,5098
28	0,8898	0,7299
35	0,1172	0,0972

Behandlingseffekt

Tilvækst
Behandlingsgruppe versus Kontrolgruppe

	Gennemsnitlig daglig tilvækst gram/døgn (over 7 uger)
Behandlingsgruppe	281,8
Kontrolgruppe	251,5
Forskel	30,3

T-test: p = 0,009

Diskussion

Hvorfor virker behandlingen ikke?

Behandlingsdosis

Grise i denne undersøgelse

39 mg/kg Sulfa og 8 mg/kg TMP

Fra litteraturen

Producentens anbefaling
13 mg/kg Sulfa og 2,7 mg/kg TMP (systemisk)

Humant (Wolverton 2007)
21 mg/kg Sulfa og 10,5 mg/kg TMP (oral)

Hund (Kristensen og Aarup 1993)
25 mg/kg Sulfa og 5 mg/kg TMP (oral)

Behandlingstiden

Behandlingstid i denne undersøgelse

5 injektioner, svarende til 6 døgn

Fra litteraturen, behandling af dermatitis

Humant og veterinært
Angivet til 5 døgn og opefter.
(Daniel 1991, Wolverton 2007, Straw et al. 2006)

Behandlingstidspunkt, kliniske registreringer dag 0

		Venstre øre				
		Ingen læsioner	Skorpe, rødme eller blødning	Skorpe og rødme evt. med blødning	Skorpe, Rødme eller blødning med enten fortykkelse, dyb læsion eller pus	Hovedtotal
Højre øre	Ingen læsioner	129	**53**	5	2	189
	Skorpe, rødme eller blødning	**21**	**26**	11	8	66
	Skorpe og rødme evt. med blødning	3	2	3	1	9
	Skorpe, Rødme eller blødning med enten fortykkelse, dyb læsion eller pus		2	1	3	6
	Hovedtotal	153	83	20	14	270

Grise med læsion: 52%

Adfærd er skyld i øresår

For

Antibiotikabehandling virker ikke

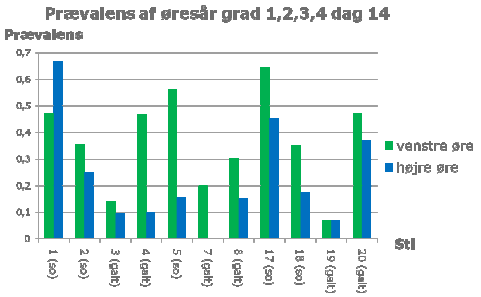
Kraftig stieffekt

Imod

Udvikling af læsioner: starter med skorper og bliver mere alvorlige

Ses meget sjældent traumatiske skader som ved halebid

Stieffekt



Diskussion: Hvad skyldes øresår?

Flere faktorer har betydning

Patogenese
- Traumatiske overfladiske læsioner
- Infektion

Risikofaktorer
- Smittepres
- Klima
- Belægning

Multifaktorielt sygdomskompleks

Mangler viden før patogenesen er fastlagt

Konklusion

Resistens
- 14 forskellige resistensmønstre ved undersøgelse af 29 isolater

Klinik
- Ingen ændring i prævalensen af øresår
- Ingen effekt på opheling af øresår
- Ingen forskel i karakteren/gradueringen imellem de to grupper

Tilvækst
- Forøgelse af tilvækst på 30 gram, signifikant sikkert

Konklusion forsat

Undersøgelsen kan hverken bekræfte eller afkræfte at øresår skyldes en infektion

Behandling med Sulfa + TMP ved injektion, var ikke brugbar til problemløsning i den pågældende besætning

Perspektivering: Interessante undersøgelser

Udførelse af blindet forsøg

Udførelse af undersøgelse i anden besætning evt. med andre lægemidler

Vaccinationsforsøg med vaccine mod *S. hyicus*

Udførelse af undersøgelse med oral medicinering

Adfærdsundersøgelser

Perspektivering til klinisk praksis

Forskellige resistensmønstre af *S. hyicus*

Uafklaret om antibiotikabehandling har effekt på øresår

Effekt af oral medicinering

Tak til

Mine vejledere:
Jens Peter Nielsen, Helle Stege og Erika Busch

Andre der har hjulpet mig
Personalet i værtsbesætningen, Claus Heisel, Nils Toft, Birgitta Svensmark, Gerda Holm, Winie Larsen og Josef Szancer med flere

Alle de dyrlæger der hjalp mig med at finde problembesætninger

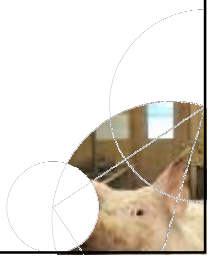
Medarbejderne ved Veterinær Forskning og Udvikling

Særlig tak

Inger Majbohm Jensen

Tak for opmærksomheden

Spørgsmål



Dansk Svineproduktion

Øl og vand i Zoologisamlingen

Alle er velkomne

Dansk Svineproduktion