

Faculty of Health and Medical Sciences



Det rigtige behandlingstidspunkt og sokkeresistens

Nicolai Weber

Dyrlæge, PhD student,

LVK,

**Institut for Produktionsdyr og Heste,
Københavns Universitet**





Disposition

- Baggrund+design
- Kliniske fund
- Behandlingstidspunkt
- *E.coli* resultater
 - Toxin+Fibriae
 - Resistensprofiler



Dias 2

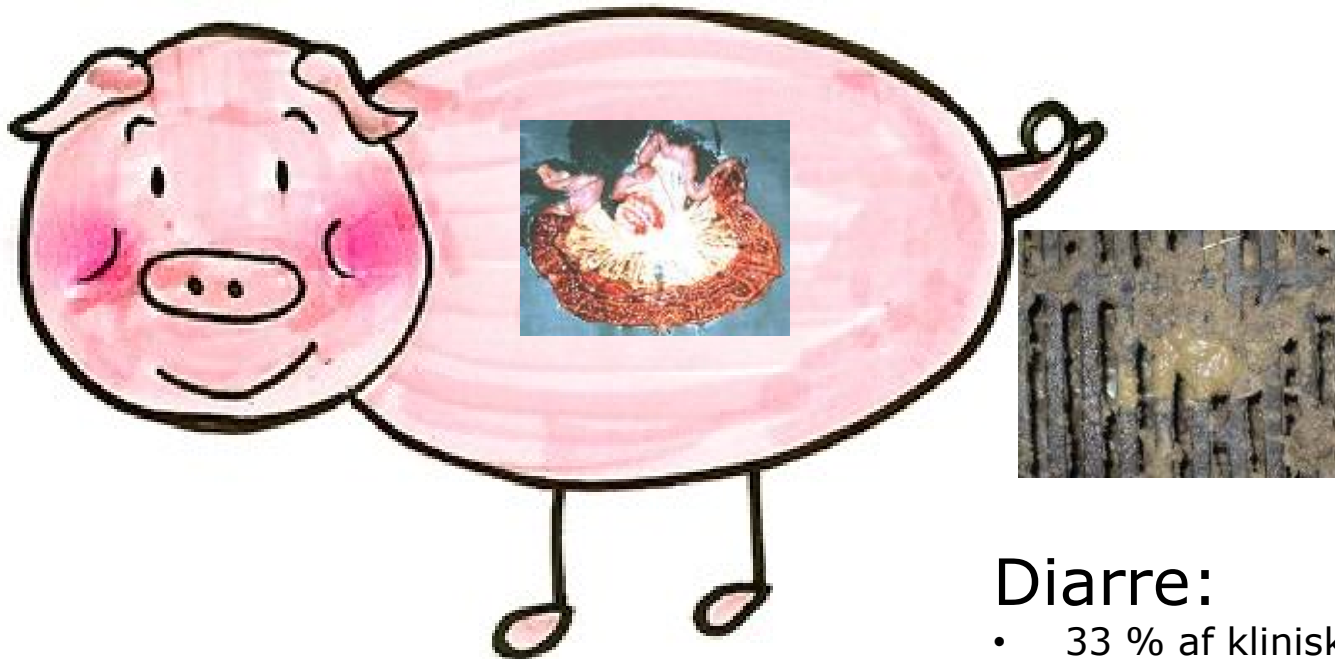


Baggrund

Enteritis:

- Grise med diarre
- Grise uden diarre
- Udskillelesniveau er vigtigt
- $> 4,8 \log_{10}$ L. Intracellularis = Fald i daglig tilvækst
- *E.coli* + *B. Pulosicoli*?

Grise niveau



Diarre:

- 33 % af klinisk normale grise
- Ingen forskel i bakterieniveau

Baggrund

Flokniveau



- Pooled fæces prøve = gennemsnitlig udskillelse af grise
- Pooled fæces prøve > 35.000 bakterier & 1,5 diarreklat per sti =
- > 15 % har enteritis

Hvornår er det rette behandlingstidspunkt af enteritis med 5 dages flokbehandling med antibiotika?

Hvilket antibiotikum skal anvendes?

Studie design

- 3 smågriseproduktioner på østlige øer
- Ingen sygdomme ud over behandlingskrævende diarre
- 10 sektioner
- 8 stier udvalgt 14 dage efter fravænning
- Fulgt med sokkeprøver i 3 uger

- ***E. coli* undersøgelse**
- Fæces prøver fra ubehandlede diarregrise og fra stier med en diarre prevalens >25 %

Studie design - tidslinie

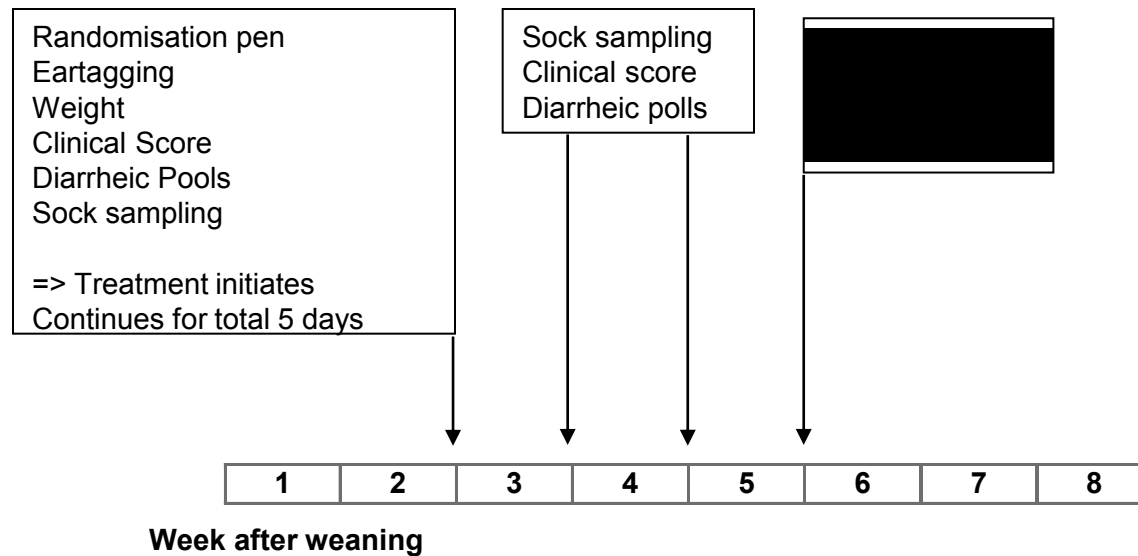


Figure 1. Illustration of sampling in one unit. The week the batch is included for treatment can vary from batch to batch.



Design

Besætning 1	Sektion 1
Sti 8 Kontrol-2	Sti 1 Dox-1
Sti 7 Kontrol-1	Sti 2 Tylosin-2
Sti 4 Tylosin-1	Sti 5 Dox-3
Sti 3 Dox-1	Sti 6 Tylosin-3
Gang	



Uge 3

Besætning 1	Sektion 1
Sti 8 Kontrol-2	Sti 1 Dox-1
Sti 7 Kontrol-1	Sti 2 Tylosin-1
Sti 4 Tylosin-2	Sti 5 Dox-3
Sti 3 Dox-2	Sti 6 Tylosin-3
Gang	



Uge 4

Besætning 1	Sektion 1
Sti 8 Kontrol-2	Sti 1 Dox-1
Sti 7 Kontrol-1	Sti 2 Tylosin-2
Sti 4 Tylosin-2	Sti 5 Dox-3
Sti 3 Dox-2	Sti 6 Tylosin-3
Gang	



Uge 5

Besætning 1	Sektion 1
Sti 8 Kontrol-2	Sti 1 Dox-1
Sti 7 Kontrol-1	Sti 2 Tylosin-2
Sti 4 Tylosin-2	Sti 5 Dox-3
Sti 3 Dox-2	Sti 6 Tylosin-3
Gang	



Uge 6

Besætning 1	Sektion 1
Sti 8 Kontrol-2	Sti 1 Dox-1
Sti 7 Kontrol-1	Sti 2 Tylosin-2
Sti 4 Tylosin-2	Sti 5 Dox-3
Sti 3 Dox-2	Sti 6 Tylosin-3
Gang	



Kliniske fund – ubehandlede grise

	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6
Huldscore(1-4)	1,02	1,17	1,13	1,13
Indfaldne flanker(%)	1,70	5,54	6,00	4,14
Langhåret(%)	0,72	3,91	6,00	1,79
Tilsmudset bagpart(%)	8,14	28,83	20,40	24,85
Diarre (% FS 3+4)	12,90	27,17	28,27	39,76
Antal grise	1118	614	500	169



Diarrediagnostik

		Diarre		Total
		-	+	
Tilsmudset bagpart	-	2386	315	2701
	+	137	369	506
	Total	2523	684	3207

$$\text{Sensitivitet} = 369/684 = 54 \%$$

$$\text{Specificitet} = 2386/2523 = 95 \%$$

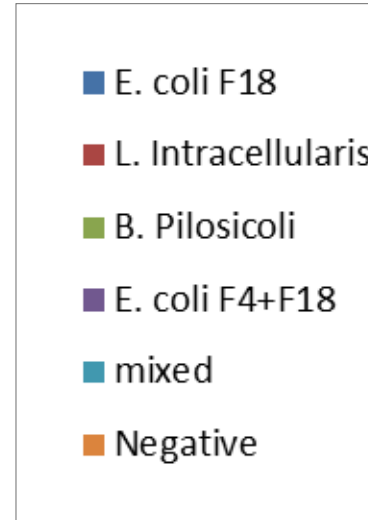
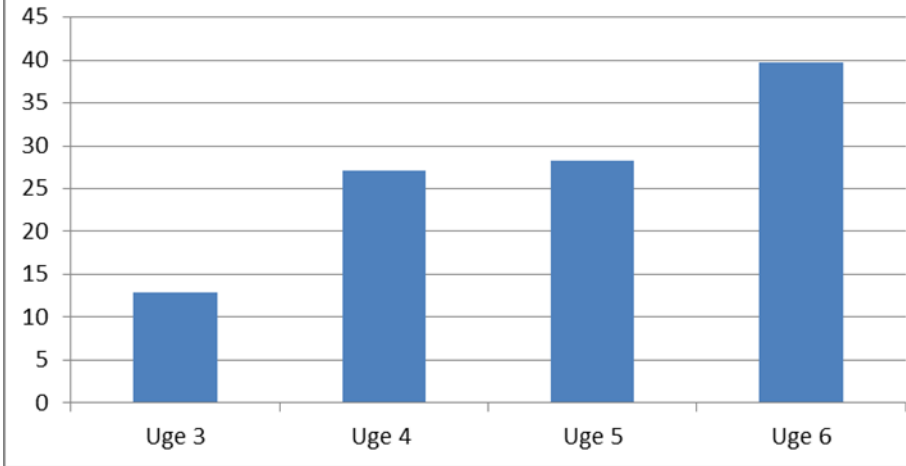
$$\text{PPV} = 369/506 = 73 \%$$

$$\text{NPV} = 2386/2701 = 88 \%$$

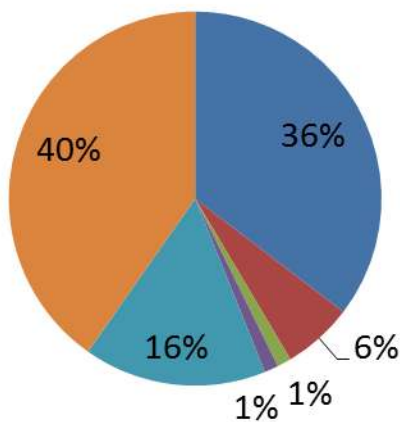




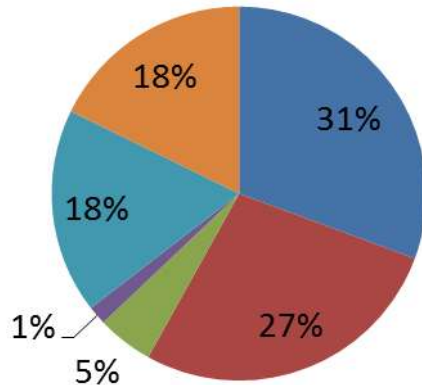
% grise med diarre(FC 3-4)



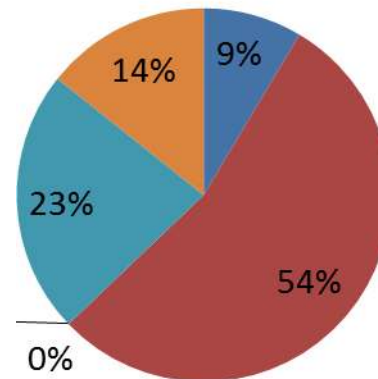
Week 3



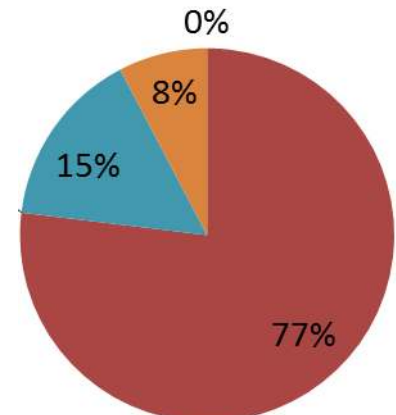
Week 4



Week 5

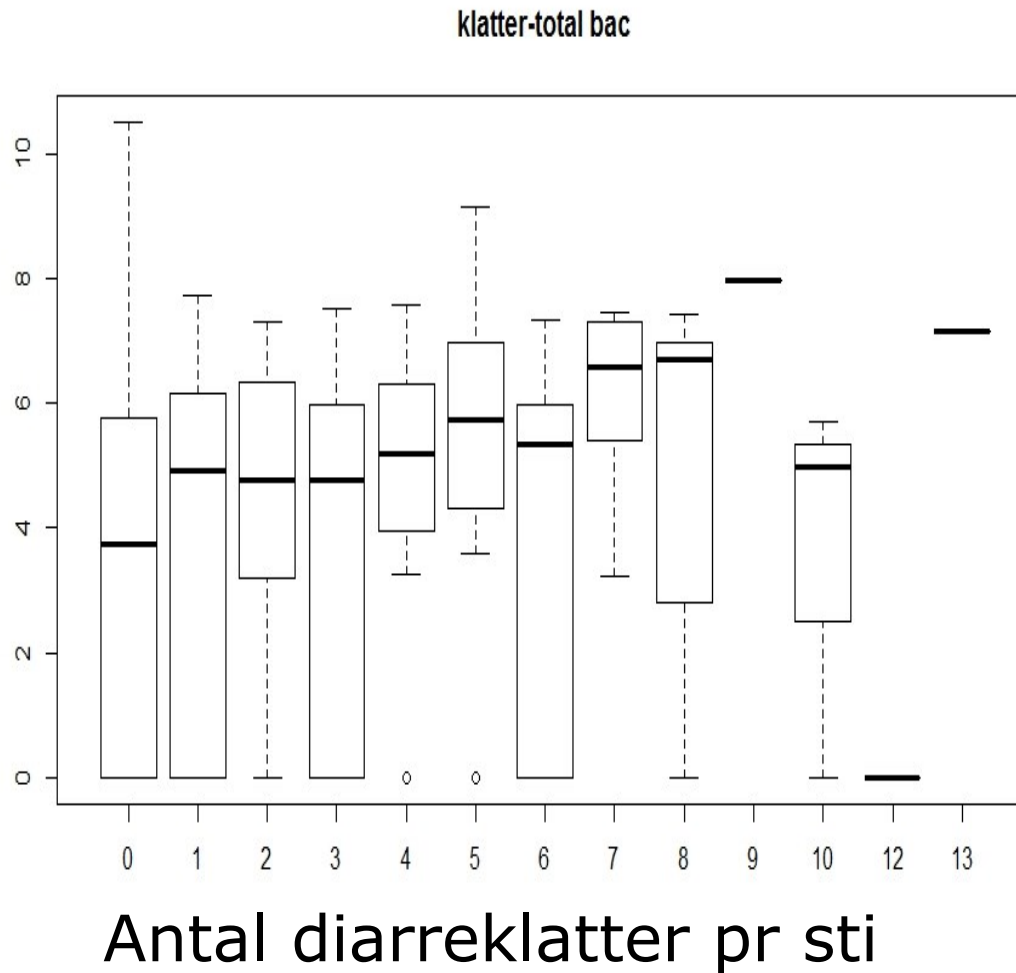


Week 6



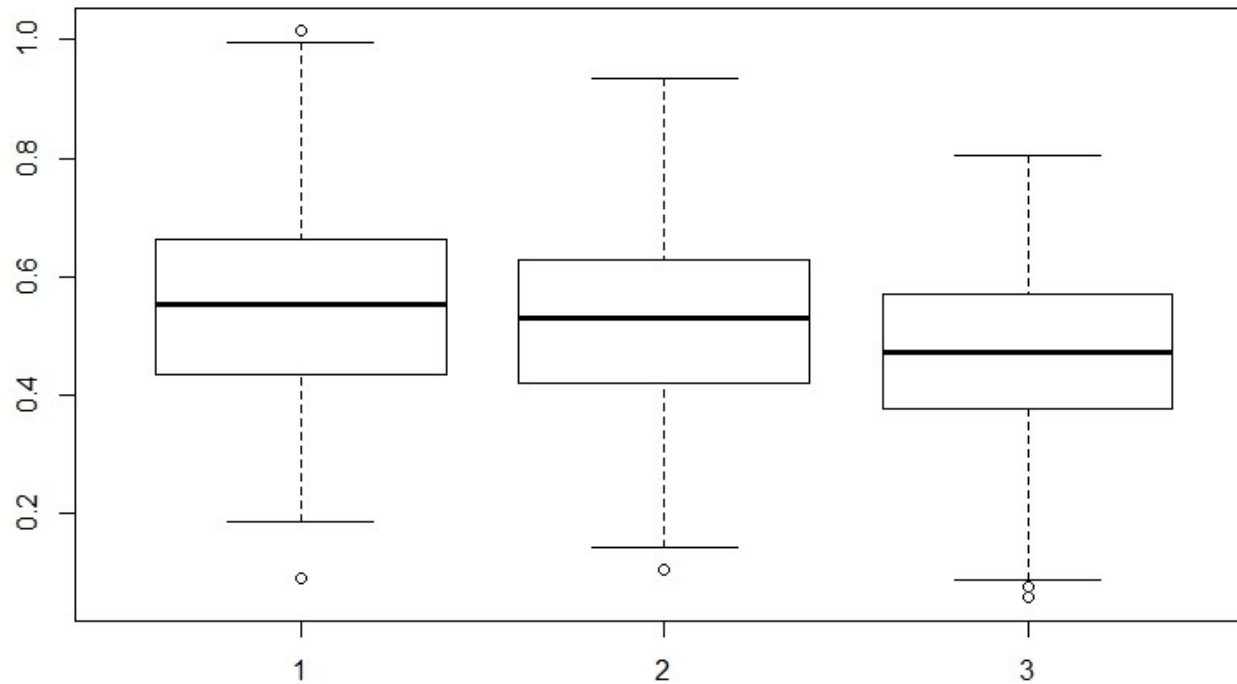
Klatter – Kan de bruges?

Total antal bakterier(Log10)



Tilvækst i forhold til tidspunkt for behandling

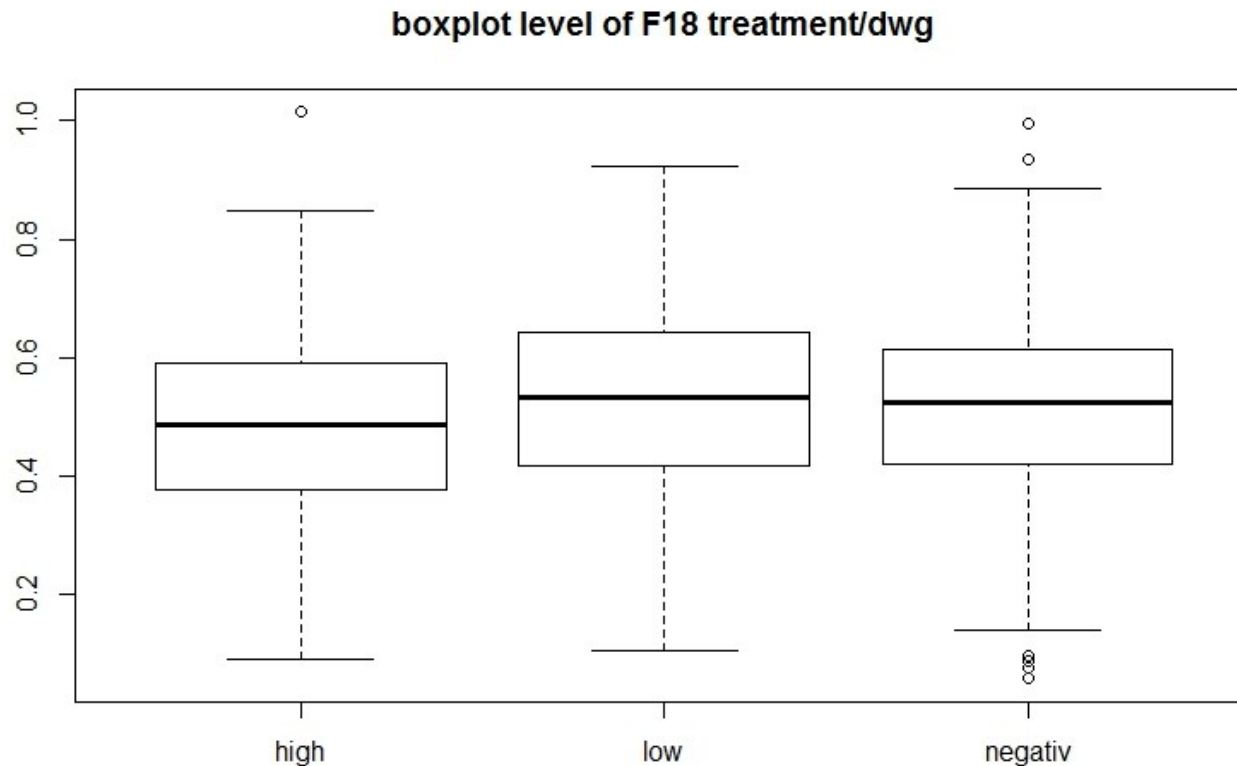
Tilvækst 21 dage(kg)



Behandlingstidspunkt

Tilvækst i forhold til niveau af F18 ved behandling

Tilvækst 21 dage(kg)



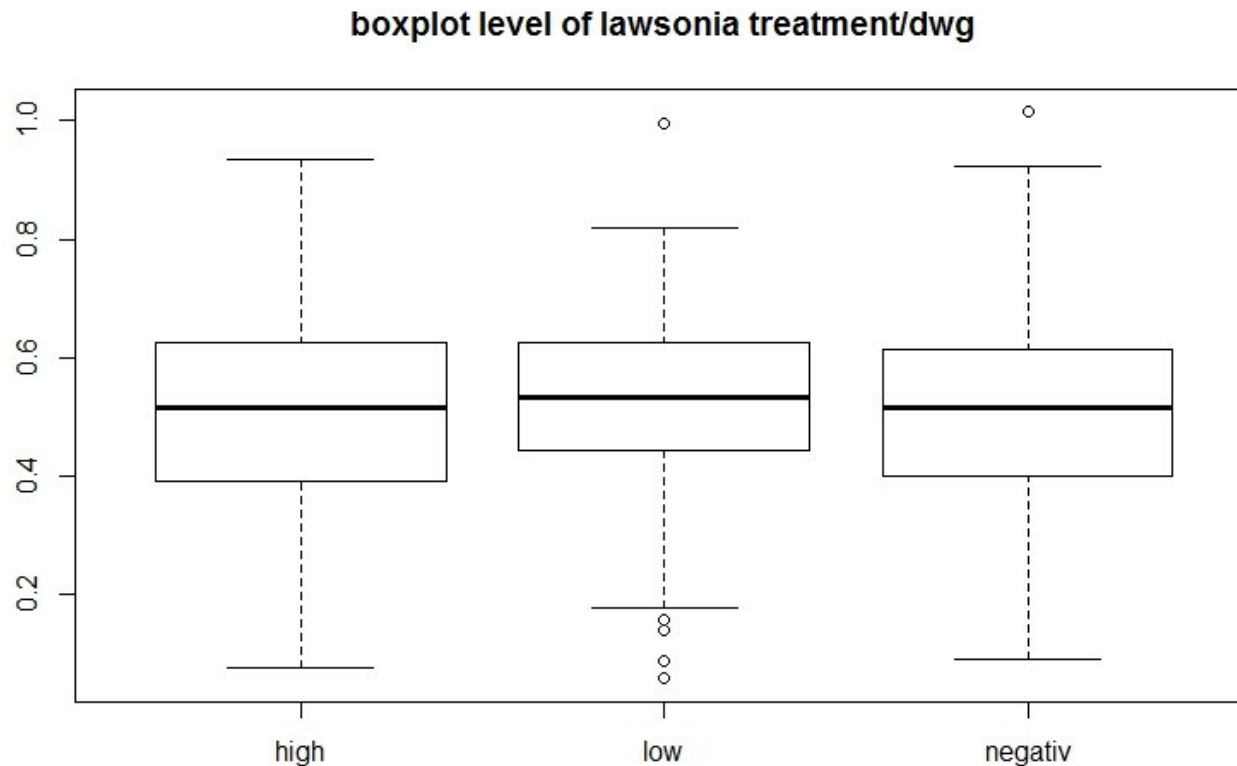
Niveau af *E.coli* F18 ved behandling

High = >6 LOG10
Low = <6 LOG10 $>3,2$ LOG10
Negativ = $<3,2$ LOG10



Tilvækst i forhold til niveau af lawsonia ved behandling

Tilvækst 21 dage(kg)

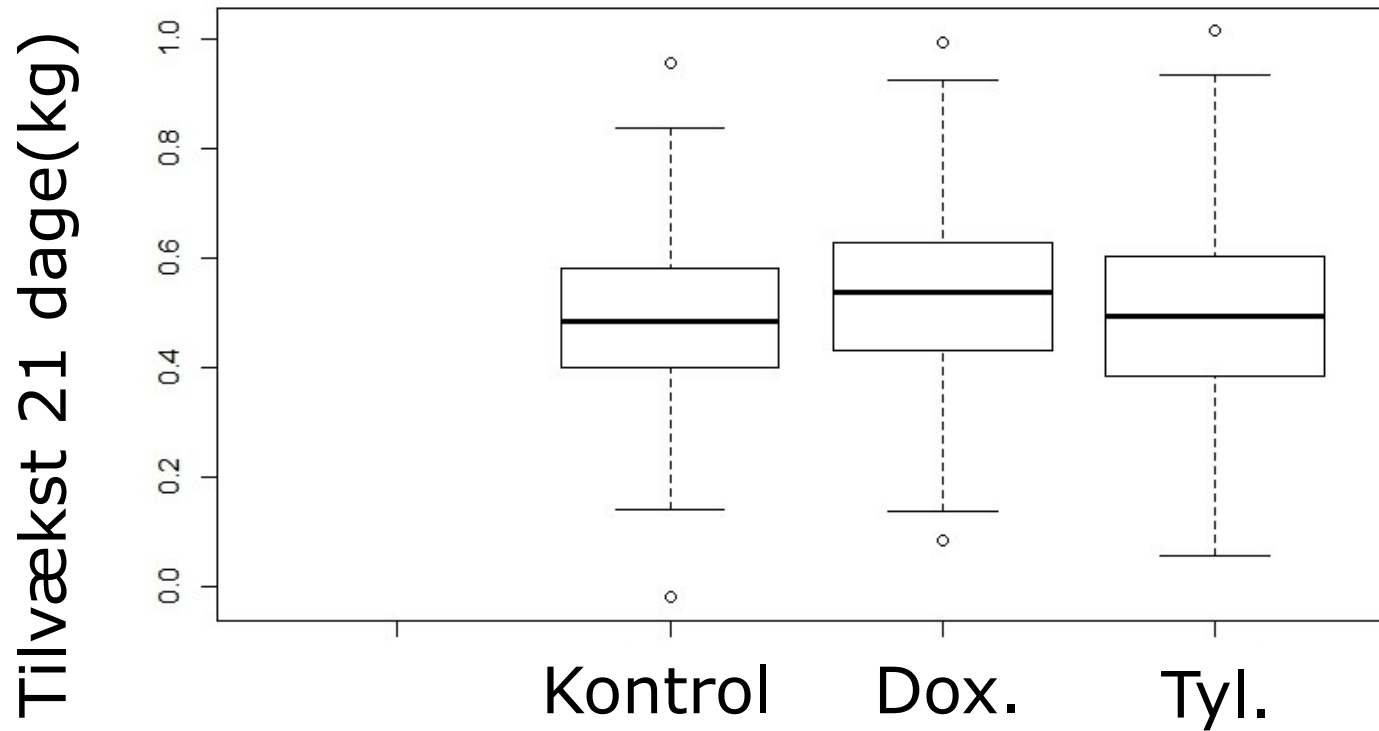


Niveau af *L. intracellularis* ved behandling

High = $>6 \text{ LOG}_{10}$
Low = $<6 \text{ LOG}_{10} >3,3 \text{ LOG}_{10}$
Negativ = $<3,3 \text{ LOG}_{10}$

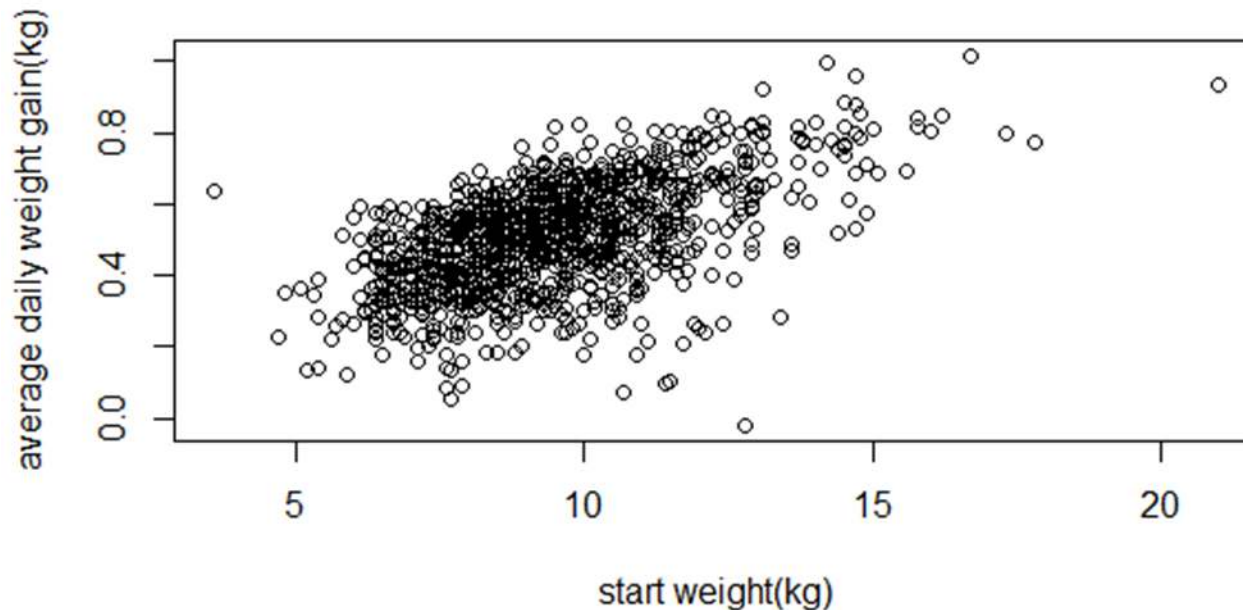


Tilvækst i forhold til antibiotikum

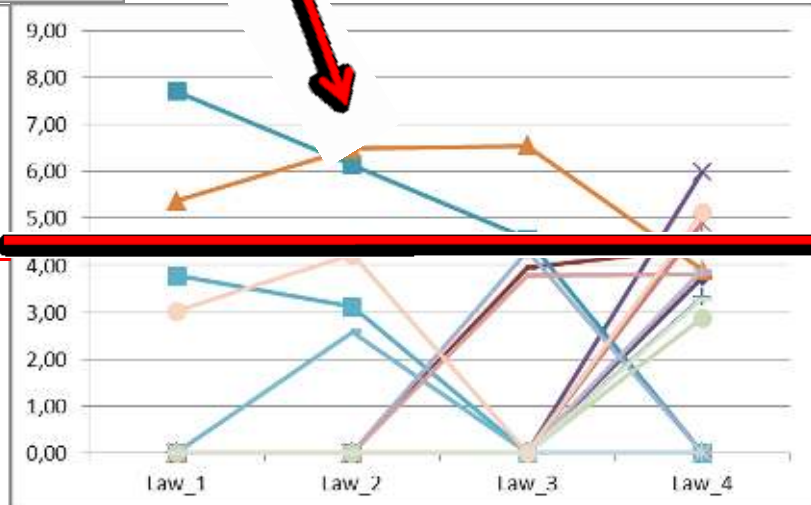
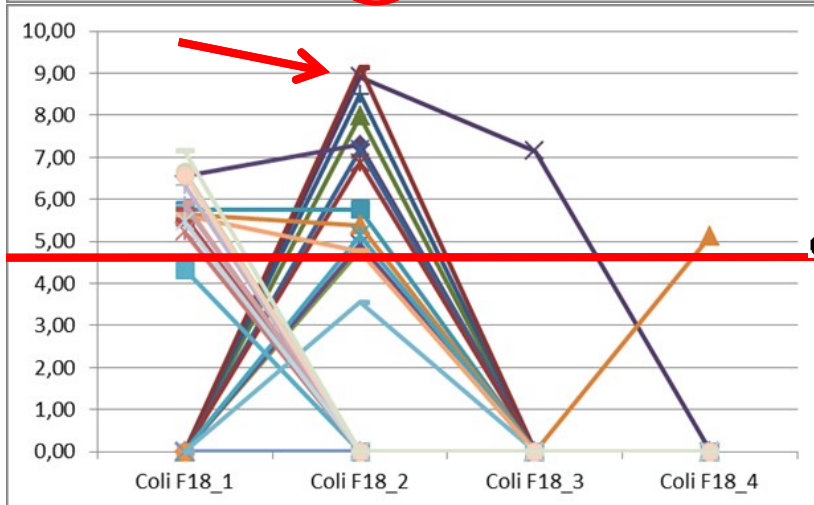
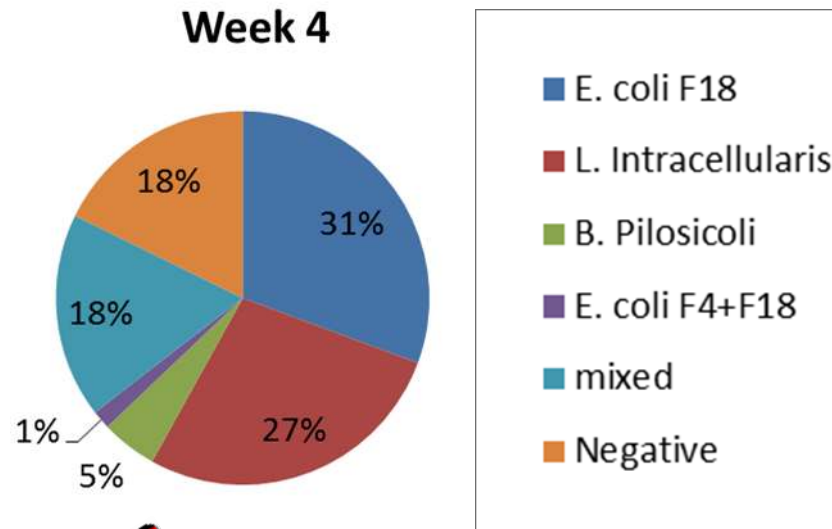
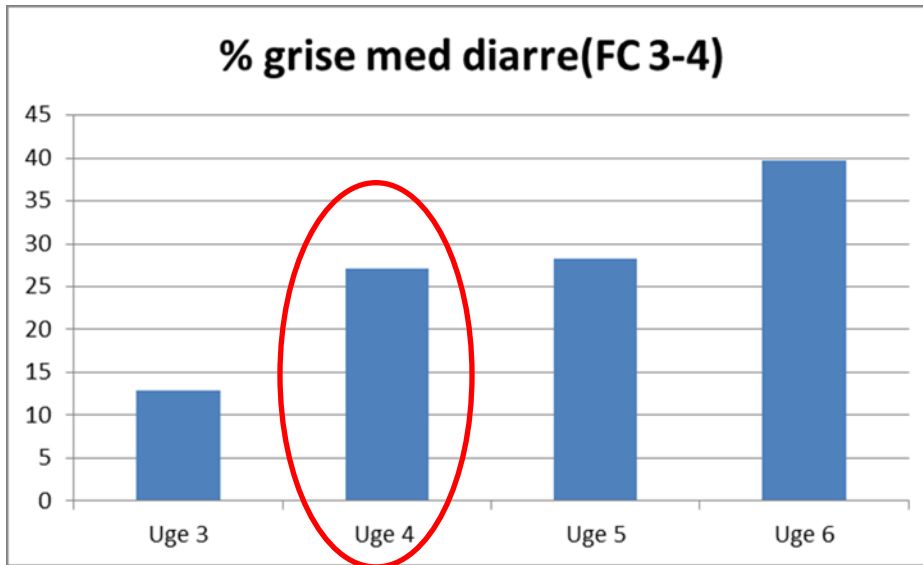


Problematik ved fastsættelse af behandlingstidspunkt

- Forsøg lavet i produktionsbesætninger
- Flere agens i spil
- Stor variation imellem stier
- Andre faktorer end bakterieniveau, antibiotika og behandlingstidspunkt påvirker tilvækst
- Fx startvægt:



Behandlingstidspunkt – Eksempel 21 dage post-fravænning



Konklusioner - behandlingstidspunkt

- Tidlig behandling ser ud til at give bedst effekt på tilvækst
 - Diarreudbrud koster tilvækst
- *E.coli* F18 findes oftest i starten
- *L.intercellularis* dominerer senere
- Svært at afgøre de enkelte bakteriers effekt på tilvækst
- Niveau af bakterier ved behandling umiddelbart uden effekt på tilvækst
- Doxycyklin nominalt bedste behandling på rå sammenligning
 - Skal tages med forbehold

- Jeg vil anbefale behandling ved positiv sok. Pas på med at vente for længe med behandling





E. Coli Undersøgelse

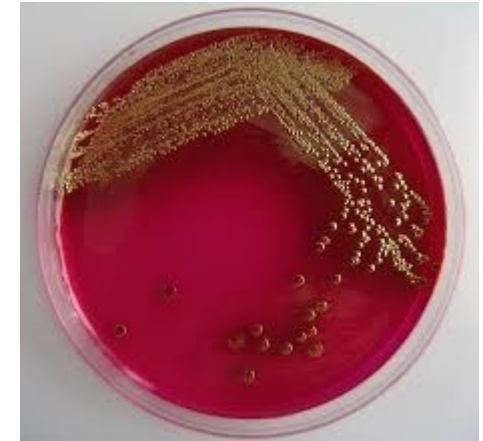
- Fæcesprøver fra 93 diarregrise
- Fæcesprøver fra 31 stier med diarreprævalens >25%
- Laboratoriarbejde:
 - Dyrkning(Hæmolyse)
 - Toxin and fimbriae undersøgelse med PCR
 - F4, F5, F6, F18, F41, STa, STb, LT, VT2e
 - Resistensundersøgelse(alm. *E.coli* panel)





Resultater

% <i>E. coli</i> vækst	Antal grise
0	3
1-40	13
40-80	24
81-100	53



- 430 stammer analyseret
- 25% (108/430) F18 positive stammer
- 94 % (101/108) F18 positive stammer med toxiner
- STb(99%), LT(50%), STa(22%)
- Ingen andre fimbriae typer fundet

Sammenhæng mellem sokkefund og F18+ toxin producerende stammer?

F18 sok/F18+tox	0	1	Total
0	63	4	67
1	61	44	105
Total	124	48	172

Se = $44/48 = 92\%$, Sp = $63/124 = 51\%$
 PPV = $44/105 = 42\%$, NPV = $63/67 = 94\%$

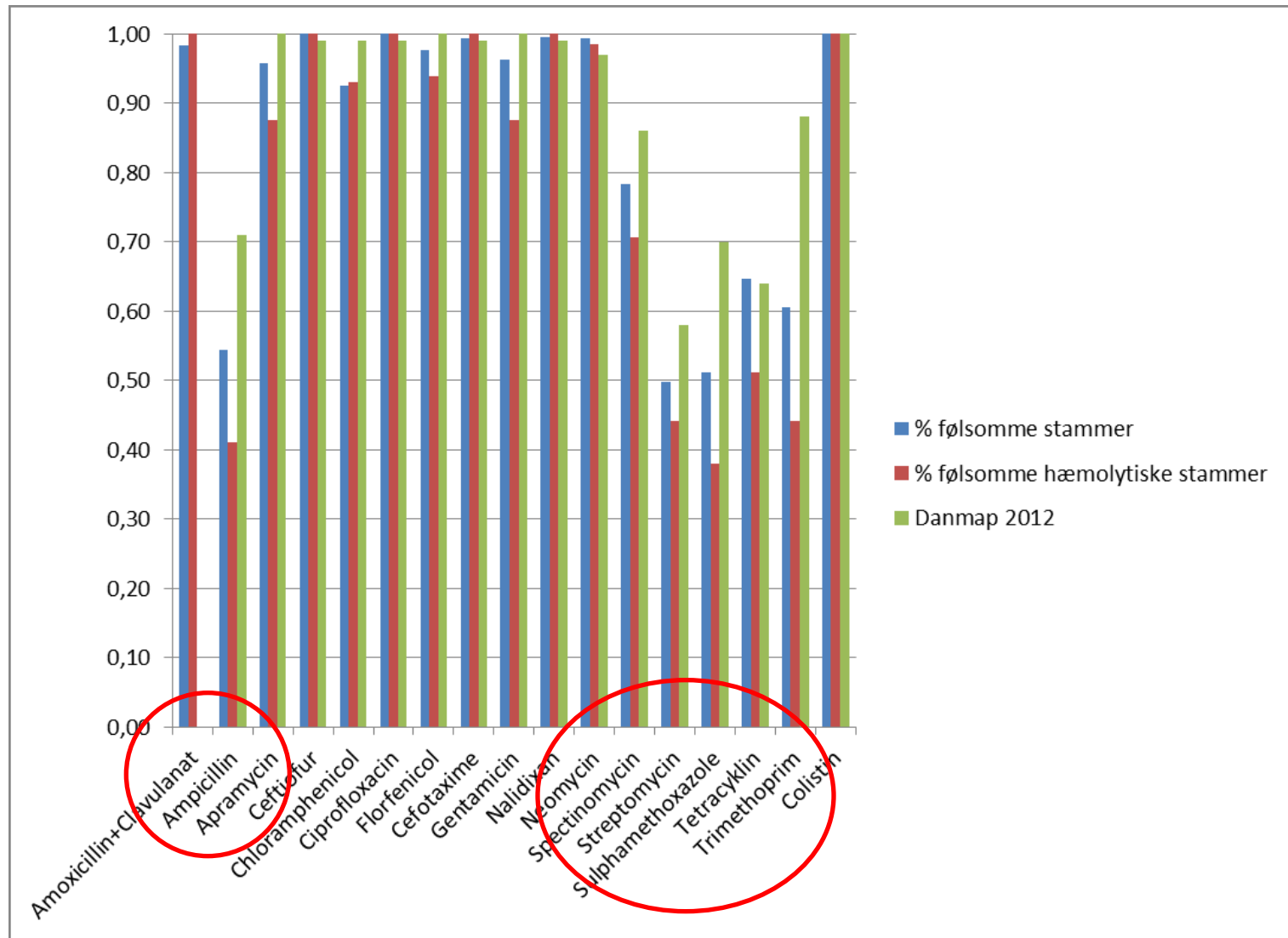
Sammenhæng mellem hæmolyse og F18+ toxin producerende stammer?

Hæmolyse/F18+tox	0	1	Total
0	299	2	301
1	30	99	129
Total	329	101	430

Se = $99/101 = 98\%$, Sp = $299/329 = 91\%$
 PPV = $99/129 = 77\%$, NPV = $299/301 = 99\%$



Resistens(430 stammer)



Sokkeprøve til resistensundersøgelse (Hæmolytiske stammer)?

	Tetracyclin			Sulphamethoxazole			Ampicillin		
	F	R	R(%)	F	R	R(%)	F	R	R(%)
Sektion 4									
gris	0	20	100,0%	1	19	95,0%	13	7	35,0%
sti	0	22	100,0%	0	22	100,0%	15	7	31,8%
Sektion 5									
gris	2	0	0,0%	2	0	0,0%	2	0	0,0%
sti	2	0	0,0%	1	1	50,0%	0	2	100,0%
Sektion 6									
gris	2	3	60,0%	2	3	60,0%	2	3	60,0%
sti	0	1	100,0%	1	0	0,0%	1	0	0,0%
Sektion 7									
gris	8	0	0,0%	6	2	25,0%	0	8	100,0%
sti	15	0	0,0%	14	1	6,7%	0	15	100,0%
Sektion 8									
gris	4	2	33,3%	6	0	0,0%	6	0	0,0%
sti	1	3	75,0%	3	1	25,0%	3	1	25,0%
Sektion 9									
gris	2	0	0,0%	2	0	0,0%	2	0	0,0%
sti	0	0	0,0%	0	0	0,0%	0	0	0,0%
Sektion 10									
gris	11	0	0,0%	2	9	81,8%	2	9	81,8%
sti	12	1	7,7%	0	13	100,0%	0	13	100,0%
Hovedtotal	59	52	46,8%	40	71	64,0%	46	65	58,6%



Konklusioner – *E.coli* undersøgelse

- F18 eneste fibriæ fundet
 - Ofte med toxiner
- Sokkeprøven finder F18 hvis den er i prøven
 - Mange falsk-positive
- Hæmolyse = 77% chance for F18+ toxin+

- Resistensmønstre ligner Danmap tal
- Mere resistens i hæmolytiske stammer
 - Ampicillin, Tetracyclin, Streptomycin, Sulpha, TMP

- Hvis mange hæmolytiske stammer god overensstemmelse mellem sokkeprøve og individuel griseprøve
 - Skal videreanalyseres



Spørgsmål?

