

Case: Kalve med hoste – 10 min

1

I en større malkebesætning (350 årskøer) flyttes kalvene fra enkeltbokse efter 2-3 uger og sættes i fællesbokse 6-8 kalve sammen. Kalvene fravænnenes, når de er 13 uger, og kviekalvene overflyttes til større bokse med 25-30 kalve i en gammel kostald på nabogården indtil de skal kælte første gang. Flere kalve begynder at hoste allerede i de små fællesbokse, men især 7-14 dage efter fravænning udvikler 15-20% behandlingskrævende lungeproblemer. Problemet er specielt udtalt hos kalve fra kvier. Tyrekalvene sælges fra til en specialiseret fedekalveproducent inden overflytning til fællesboksene.

- Overvej mulige agens, der kan have betydning for den observerede sygdom hos kalvene
- Angiv forslag til relevant diagnostiske undersøgelser – analyse, prøvemateriale, fra hvilke kalve, hvor mange
- Der blev udtaget prøver fra 5 kalve: resultatet var at i 1 kalv fandt man Coronavirus, i 2 kalve *Pasteurella multocida*, i 3 kalve *Mycoplasma dispar*
- Hvilke konklusioner kan drages af resultatet af laboratorie analyserne vedr. årsag?
- Overvej mulige faktorer i drift/pasning, der kan være årsag til problemerne
- Hvilke forebyggende tiltag kan der tages i besætningen for at afhjælpe problemet

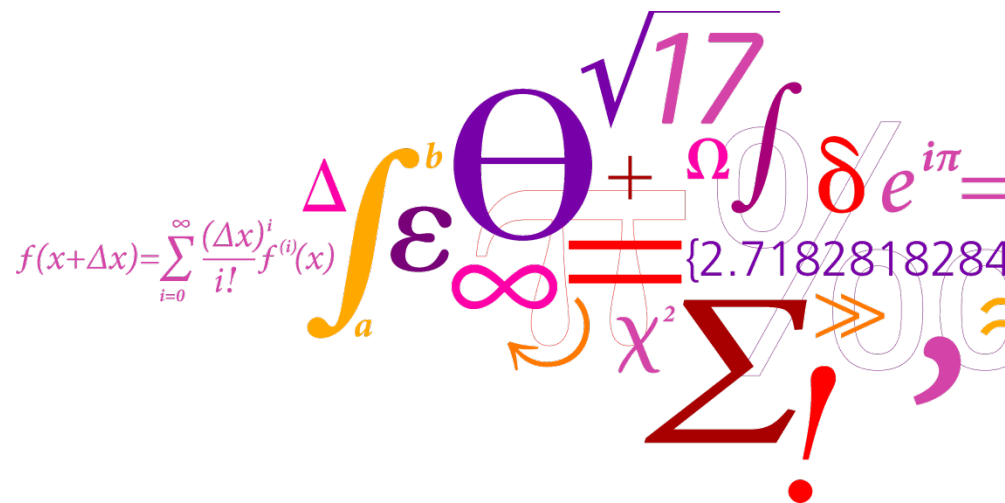
STØTTET AF

kvægafgiftsfonden

Immunitetsstyring i kvægbesætninger

Kvægkursus 22-23. oktober 2015

Professor Lars Erik Larsen
Veterinærinstituttet-DTU
Danmark



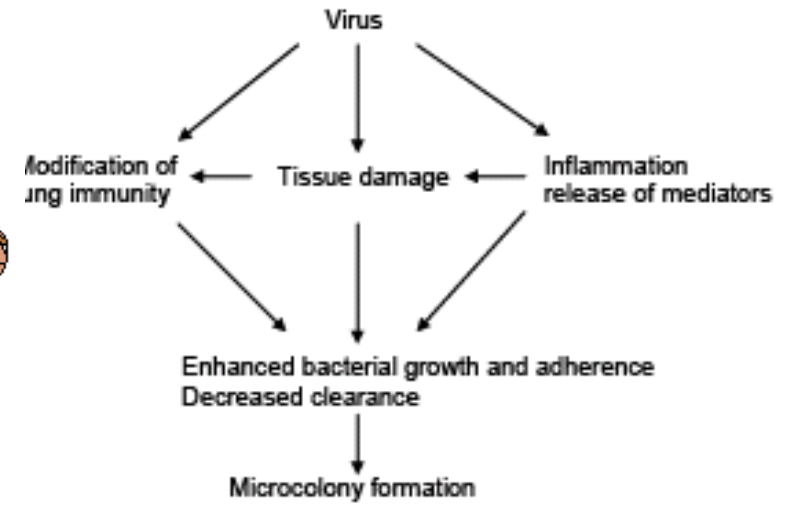
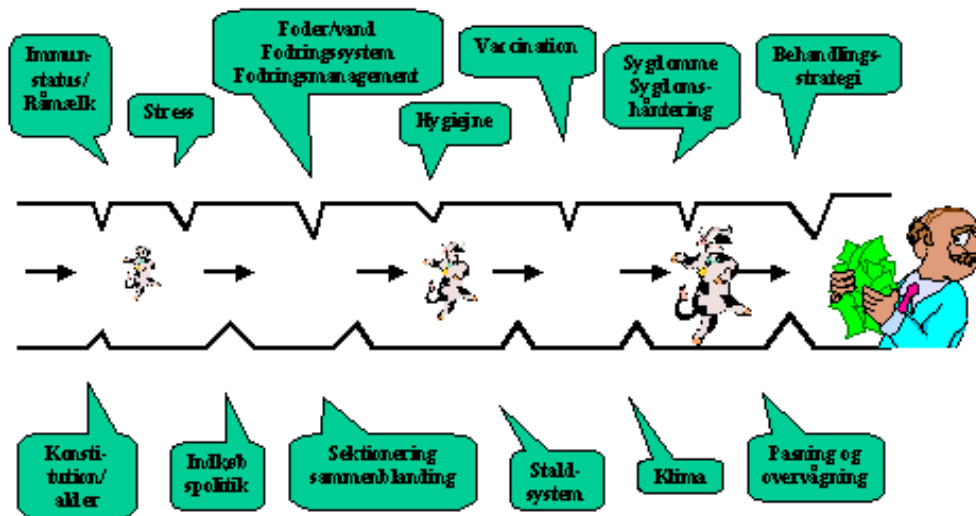
Hvad er sundhed?



- Fravær af sygdom?
- Hvor stort er problemet?
 - Den samlede kalvedødelighed er 14%
 - Lungebetændelse årsag til 15% af samtlige dødsfald de første 6 mdr. af kalvens liv
 - Diarre' angives at være årsag til 75% af samtlige kalve dødsfald under 3 uger
- Infektiøse årsager er centrale

En kalv er som en liniedanser

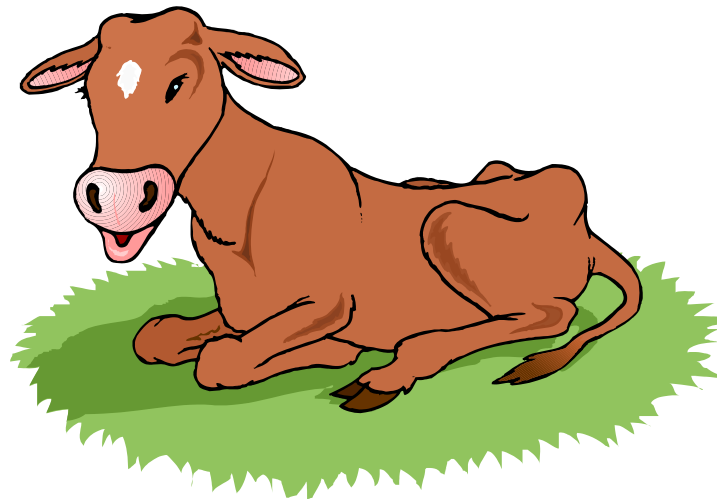
"Flaskehalsproblemer" i slagtekalveproduktionen.



Kenneth Krogh design©

Faktorer af betydning for sundheden - kalven

- Immunforsvar
 - Råmælksantistoffer (**kvalitet** og kvantitet)
 - Vitamin E
 - Stress
- General kondition, foderstand, god barndom! etc.



Faktorer af betydning for sundheden - management

- IGEN - Råmælk – til tiden og i rigelige mængder og **kvalitet**
 - Dokumenteret i en række undersøgelser i ind og udland
- Luft – udskiftning, fugtighed og temperatur
 - Dokumenteret specielt for luftvejsinfektioner, nedbringe smittepres, forhindre irritation af slimhinden



Faktorer af betydning for sundheden - management

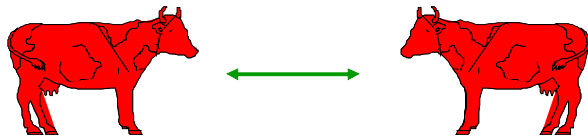
- Rengøring – udmugning
 - Forhindre øget overlevelse, akkumulering, tilgængelighed
- Udfodringssystem – mælk
 - I flere undersøgelser er vist at spandfodring giver højere diarre forekomst frem for drikkenipler
- Observation – sygeafsnit
 - Hurtig fjerne/behandle "smittefabrikker"



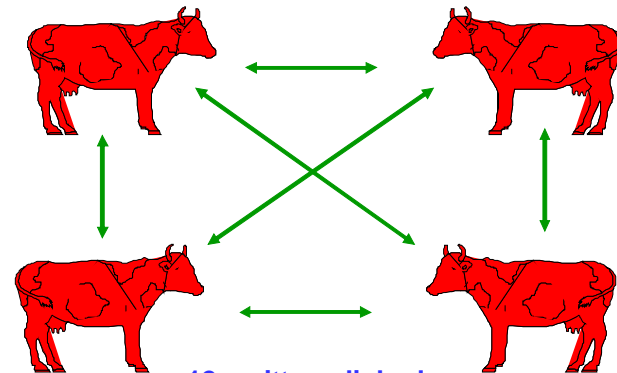
Faktorer af betydning for sundheden - opstaldning



- Kalve opstaldet i grupper har højere sygelighed end enkeltopstaldede kalve i de fleste undersøgelser (Svensson et al., 2006)
- Større grupper generelt mere syge end små grupper
- Dobbelt så stor sygelighed i dynamiske grupper ift. stabile grupper (Engelbrecht 2006) – undgå sammenblanding i det hele taget



2 smitemuligheder



12 smitemuligheder

Venligst udlånt af Prof. Hans Houe; LIFE

Faktorer af betydning for sundheden - opstaldning

- Enkelboks med eller uden fysisk kontakt – få undersøgelser, men en vis tendens til at kalve med kontakt havde mere diarree' (ikke signifikant). Vi mangler data!!!!
- Ude contra inde (Farmtest no. 18 2005; Landscentret, DK)
 - 71 % af inde kalvene havde luftvejsproblemer mod 30 % af ude kalvene (signifikant)
 - Der var flere medicinske behandlinger mod diarree hos inde kalve (15 %) end hos ude kalve (8 %) (signifikant)



Immunitets styring og smittespredning

- Med fokus på store besætninger og besætninger med multisite lignende struktur



Små besætninger små problemer - store besætninger - store problemer?

(som far til 2 teenager ved jeg hvad jeg snakker om☺)



Immunitetsstyring i store besætninger

- Større besætninger giver nye udfordringer
 - Sammenblanding af dyr med forskellig immunitetsstatus
 - Store løsdriftsstalde giver nye smitteforhold
 - Anvendelse af kviehoteller giver forskellig immunitet
 - Multisite lignende besætninger ditto
 - Kan føre til øget mængde infektionssygdomme
- Behov for øget monitorering og immunitetsstyring

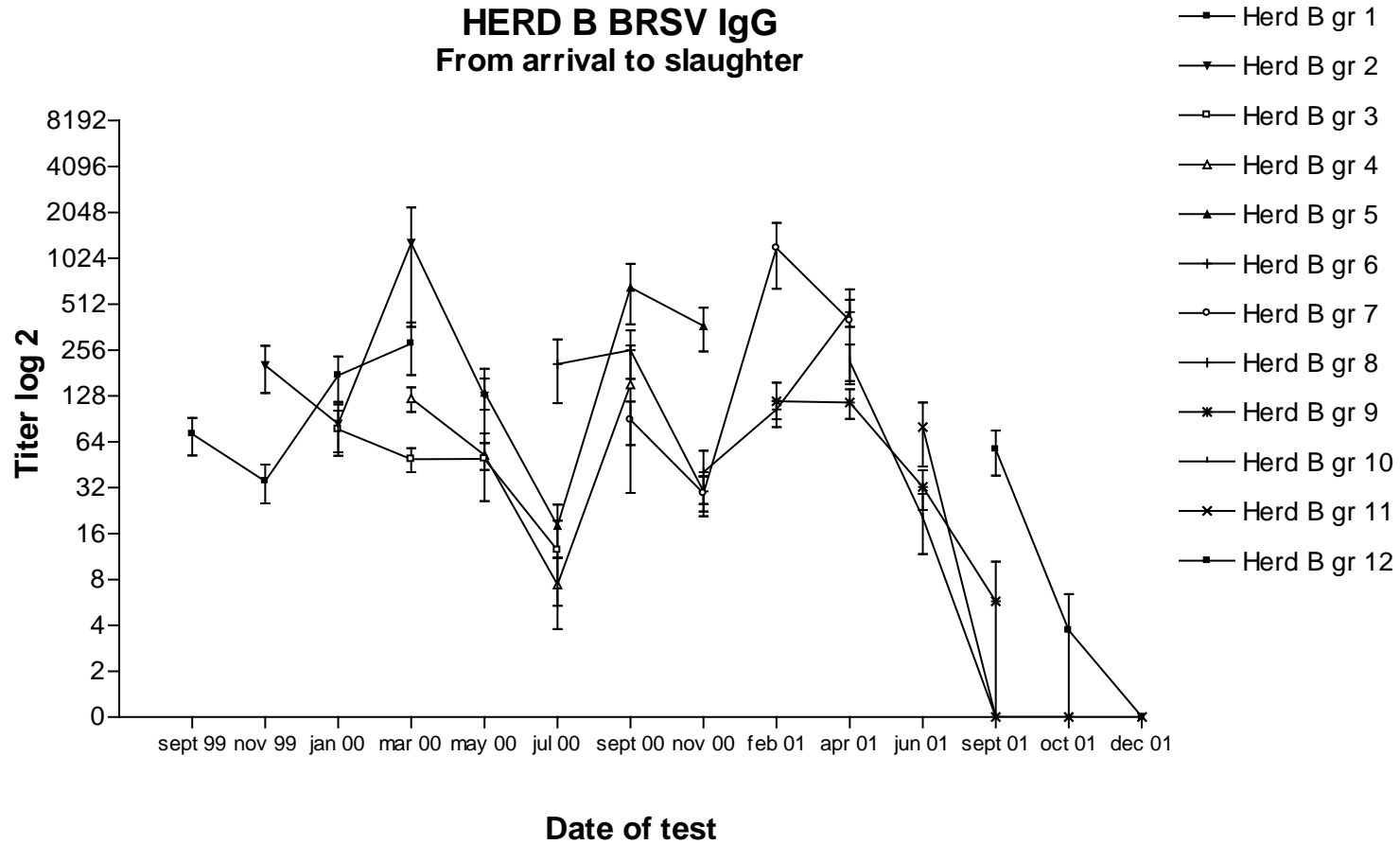
Kviehoteller og andre former for sektionering

- Kviernes immunitet vil afspejle smittepresset på “hotellet”
- Når kvierne flyttes tilbage til besætningen kan man risikere:
 - At kvierne får diarree eller lungeproblemer pga. patogener der er i besætningen og ikke på hotellet
 - At kvierne medbringer patogener, som ikke er i besætningen – medfører sygdom hos de ældre køer
 - At kviernes råmælk ikke indeholder specifikke antistoffer mod de patogener der er i hovedbesætningen – kalvene bliver syge
 - De seneste par år har vi faktisk set både diarree og lungebetændelse hos aldersgrupper vi tidligere ikke så disse ”børnesygdomme” hos!
 - Hvornår skal man flytte kvierne tilbage til hovedbesætningen?
 - Hvad kan man gøre diagnostisk/profylaksis?

Immunitetsstyring – hvad kan vi gøre bedre

- **Den biologiske/farmakologiske øsning**
- Vaccination af kvier og måske køer med Rota vet Corona for at sikre antistoffer mod E.Coli, rotavirus, coronavirus mod diarre
- Bovipast mod BRSV, PI-3 og Mannheimia - mod lungebetændelse
- Regelmæssig test af råmælkskvalitet – kvantitet og kvalitativt (dvs. sammensætning af specifikke antistoffer)
- Vit E tilskud
- Passiv immunisering med råmælk/kommercielle produkter?

Immuniteten variere!



Vaccinations strategier – luftvejspatogener

- Hvad er målet i en aktuelle besætning
- Vaccinationsstrategier
 - Alle kalve beskyttet hele året
 - Alle kalve beskyttet i vinterperioden
 - Kalve beskyttet fra 3/4 mdr til 6/7 mdr alderen
 - Kun de yngste kalve er beskyttet

I. Alle kalve, hele året

- Ved indsættelse (1-2 uger efter ankomst)
- Boost 2 - 3 uger senere, **OG** ved 3 mdr alder
- Optimalt: revacc. før kritiske perioder (nov)
- Boost minimum hver 6. mdr (helst hver 3)
- Fordele: Optimal dækning
- Ulemper: Dyrt, besværligt, og endnu ingen garanti for succes

II. Alle kalve i vinterperioden

- Alle kalve vaccineres 2x i oktober
- I vinterperioden: alle kalve ved indsættelse samt 2-3 uger senere
- Optimalt: Alle re-vaccineres medio januar
- Fordele: Optimalt beskyttelse i højsæson, billigere end strategi I.
- Ulemper: Hvad sker der i maj-aug når 6-7 mdr. gamle kalve er naive?

III. Kun ældre kalve

- Vaccinerer kalve ved 3/4 mdr alderen
- Boost 2-3 uger senere
- Fordele: Let og billigt
- Ulemper: Mange "huller"

IV. Kun Yngre Kalve

- Vaccinerer kalve 1-2 uger efter indsættelse
- Boost 2-3 uger senere
- Ingen revaccination
- Fordele: Billigt, alle har antistoffer de første 3-4 måneder
- Ulemper: Hvad sker efter 4 mdr alderen?

Vaccination af køer – test af serum

Antal	Prøve mærke	% inhibition opnået ved rotavirus antistof ELISA
1	vaccineret	96,44
2	vaccineret	90,24
3	vaccineret	80,37
4	vaccineret	95,49
5	vaccineret	87,80
6	vaccineret	94,92
7	vaccineret	92,60
8	vaccineret	95,17
9	vaccineret	95,70
10	vaccineret	88,40
11	Ikke vaccineret	96,26
12	Ikke vaccineret	95,88
13	Ikke vaccineret	46,07
14	Ikke vaccineret	92,07
15	Ikke vaccineret	48,22
16	Ikke vaccineret	92,99
17	Ikke vaccineret	66,34
18	Ikke vaccineret	71,17
19	Ikke vaccineret	69,93
20	Ikke vaccineret	88,40
21	Positiv kontrol serum	96,26
22	Negativ kontrol serum	0,00

Alle køer > 80%

5 køer < 70%

2 køer < 40%

Konklusioner

- Vacciner` kun i besætninger med styr på management
- Gør målet, og ikke mindst begrænsningerne, klart for dig selv og producent inden start
- Alle kalve i en given målgruppe bør være dækket ind.
- Undgå panik vaccinationer under et akut udbrud!!
- Hav` tålmodighed - fasthold strategien

Passiv immunisering

- **Fordele**

- Virker med det samme
- Råmælks antistoffer interferer ikke
- Alle bringes på samme niveau / op på niveau
- Tillader udvikling af immunitet i kalven

- **Ukendte faktorer ved passiv immunisering**

- Hvilken dosis er nødvendig?
- Hvor mange doser – hvor stabile er antistofferne i tarmkanalsen
- Virker antistofferne i det hele taget?
- Er der antistoffer mod de relevante patogener?

Erfaringer fra udlandet og produkter

- **Generelt**

- Stor forskel på produkterne
- Effekt afhængig af en række faktorer ved fremstilling
- Dosis/koncentrationen af IgG vigtigste faktor
- Ønskes systemisk effekt så minimum 100 g IgG som råmælks supplement og det dobbelte ved råmælks erstatning
- Produktions lokalisation har betydning!

- **Dagligt tilskud af 10-20 g IgG (lactogen immunitet)**

- Få studier men effekt på tilvækst og mindre diarre

DTU Veterinærinstituttet

**KVALITATIV SAMMENSÆTNING AF ANTISTOFFER
I RÅMÆLK**

VETERINÆRT SPECIALE

30 ECTS POINT



I samarbejde med og støttet økonomisk af
MSD Animal Health

STUD. MED. VET.

SARAH ELISABETH DAHL KORNDROP HENRIKSEN

VMK09156

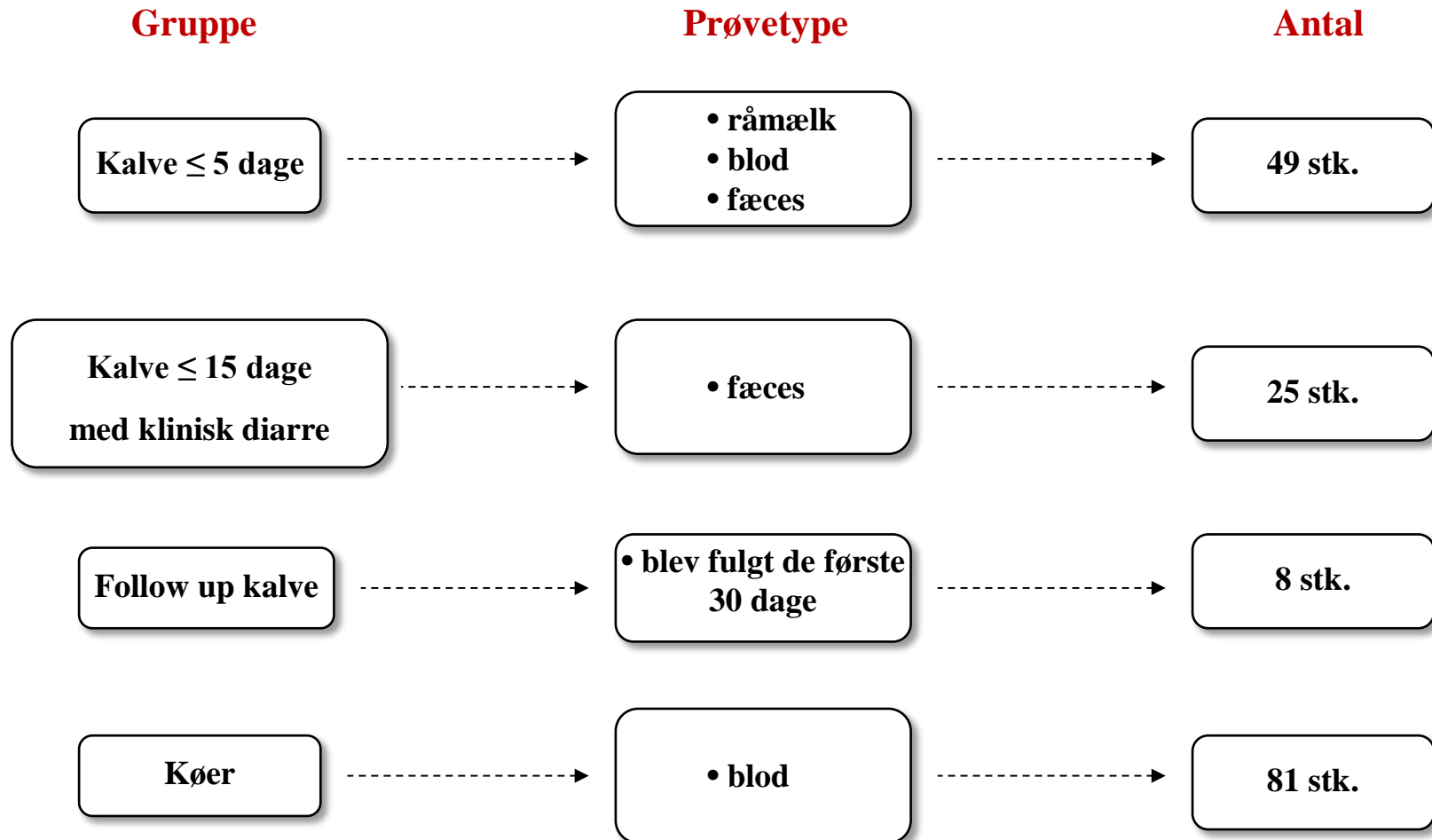
VEJLEDER: PROFESSOR LARS ERIK LARSEN, DTU VETERINÆRINSTITUTTET

Besætningerne

Tabel 1 Oversigtskema for besætningsbeskrivelse.

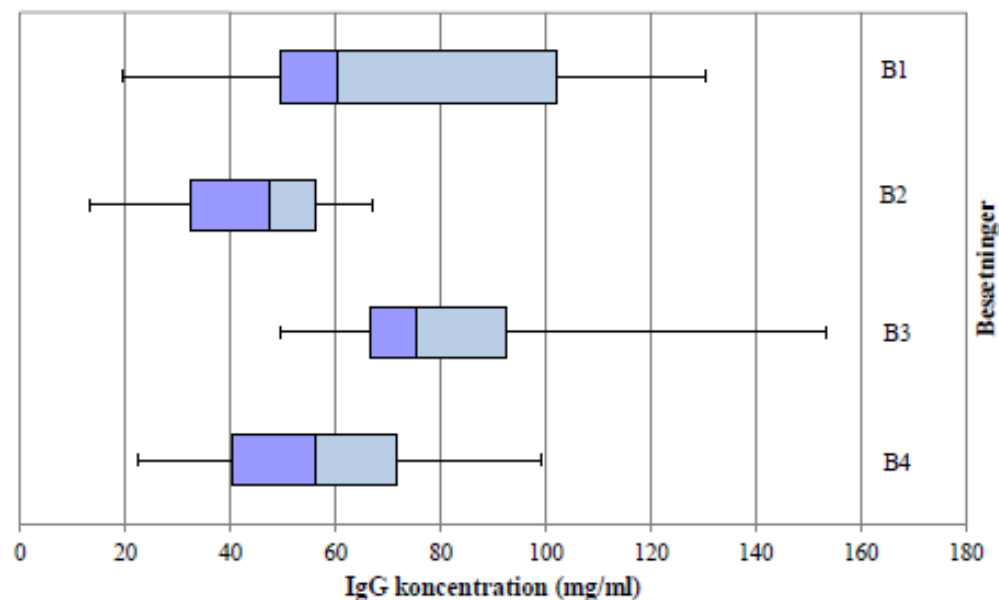
Besætning	1	2	3	4
Produktionstype	løsdrift	løsdrift	løsdrift	løsdrift
Besætningsstørrelse (årskoer)	400	230	1360	630
Race	SDM	SDM	SDM/RDM	SDM/RDM
Benytter kviehotel - sammenblanding med andre besætninger	+		+	+
Vaccinerer (Rotavec. Corona Vet.)				+
Kælvningsforhold	enkelboks	enkelboks	fællesboks	fællesboks
Råmælkshåndtering - blander råmælken	+		+	+
- tester råmælks kvaliteten (colostrometer)	+			+
- benytter råmælksbank	+	+		+
- opbevaringsform	frost	frost	kol	kol
- pasteuriserer råmælken	+			
- tildelingsform	sonde	sonde	sonde	sonde
- mængde (L)	4	4	4	4
- antal fodringer med råmælk	1	1	2	2
Opstaldningsforhold for kalve - type	enkel ude/inde	enkel inde	enkel ude	enkel ude
- placering				
Rengøringsstrategi for kalvebokse - højtryksrensning		+	+	+
- kalk	+		+	
Diarre - alder (dage)	1-14	1-14	6-30	1-30
- udseende	tynd/vandig	varierer	tynd/vandig	vandig/gullig
- incidensen (%)	100	90	80	80
- mortalitet (%)	0	0	6-7	7-8

Prøver



Råmælkens indhold af IgG

Figur 3 viser fordelingen i råmælkens IgG koncentration, både indbyrdes og mellem de fire besætninger.



Tabel 6 Oversigt over middelværdier \pm SD for IgG koncentrationen (mg/ml) målt i råmælken. Antallet af prøver fra hver besætning er angivet (n).

Råmælk	Besætning 1	Besætning 2	Besætning 3	Besætning 4	Samlet
n	13	10	20	6	49
Total IgG					
- middelværdi	80,8	48,6	92,8	64,2	77,0
- SD	35,9	20,1	27,5	30,6	33,1

Kalvenes indhold af IgG i serum

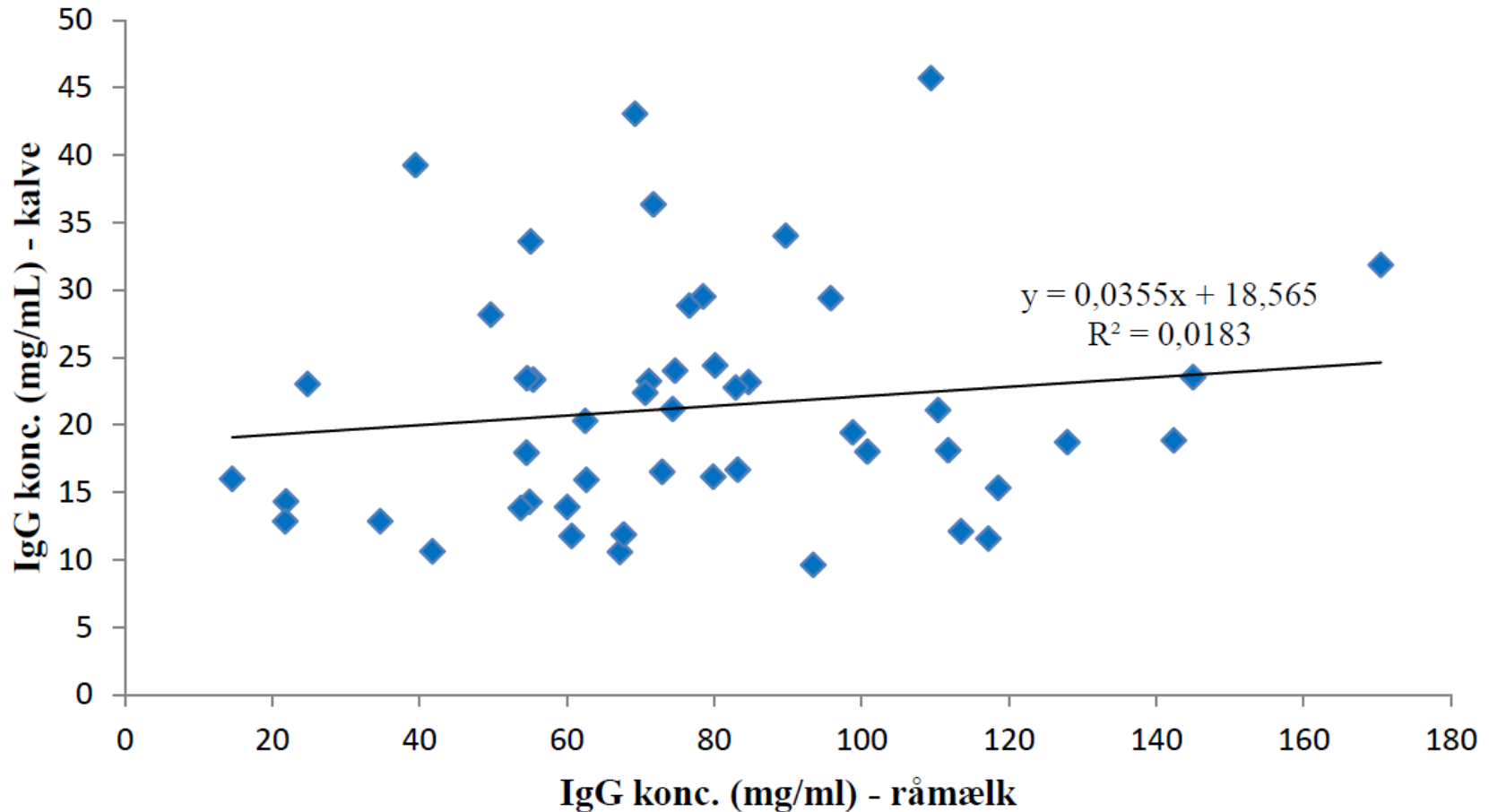
Tabel 7 Oversigt over middelværdier \pm SD for IgG koncentrationen (mg/ml) målt i serum fra kalvene. Antallet af prøver fra hver besætning er angivet (n).

Kalve	Besætning 1	Besætning 2	Besætning 3	Besætning 4	Samlet
n	13	10	20	6	49
Total IgG					
- middelværdi	14,5	20,2	26,5	20,6	22,3
- SD	3,8	8,5	8,9	4,9	8,67

Tabel 6 Oversigt over middelværdier \pm SD for IgG koncentrationen (mg/ml) målt i råmælken. Antallet af prøver fra hver besætning er angivet (n).

Råmælk	Besætning 1	Besætning 2	Besætning 3	Besætning 4	Samlet
n	13	10	20	6	49
Total IgG					
- middelværdi	80,8	48,6	92,8	64,2	77,0
- SD	35,9	20,1	27,5	30,6	33,1

Ingen sammenhæng mellem råmælk og kalve serum IgG niveau!



Figur 9 Scatterplot, viser den estimerede regressionslinje (sorte linje) for relationen mellem koncentrationen af IgG i de 49 råmælksprøver og kalvene. Den estimerede regressionslinje var: $\text{IgG konc.}_{\text{kalve}}, \text{ mg/mL} = 0,04[\text{IgG konc.}_{\text{råmælk}}, \text{ mg/ml}] + 18,56, R^2 = 0,02$.

Udenlandske data

Tabel 2 Oversigt over middelværdier \pm SD for total IgG koncentrationer (mg/ml) målt i råmælk.

x	\pm SD	Reference
41	-	Muller & Ellinger (1981)
48	22	Pritchett <i>et al.</i> (1991)
59	-	Erhard <i>et al.</i> (1999)
58-81	-	Blum & Hammon (2000)
118	44	Foster <i>et al.</i> (2006)
41	-	Kehoe <i>et al.</i> (2007)
38*	30	Baumrucker <i>et al.</i> (2010)
96	38	Kehoe <i>et al.</i> (2011)

*Koncentrationen for IgG₁

Tabel 3 Oversigt over middelværdier \pm SD for total IgG koncentrationer (mg/ml) målt i serum fra kalve.

Dage efter fødsel (døgn)	x	\pm SD	Reference
1-4	5-18	-	Husband <i>et al.</i> (1972)
2	18-27*	-	Murphy <i>et al.</i> (2005)
1	27	10	Foster <i>et al.</i> (2006)
2-8	30	14	Waldner & Rosengren (2009)
≤ 7	26	15	Jezek <i>et al.</i> (2009)

*Koncentrationen for IgG₁

Kontrol af råmælks kvalitet

- Total protein ved colostrometer (massefylde)
- Snap-kits
- ELISA – på laboratoriet
- Diverse andre metoder (refractometer med diverse tungmetaller)
- Indhold af specifikke antistoffer!!!!!!!!!!

Kontrol af råmælks kvalitet

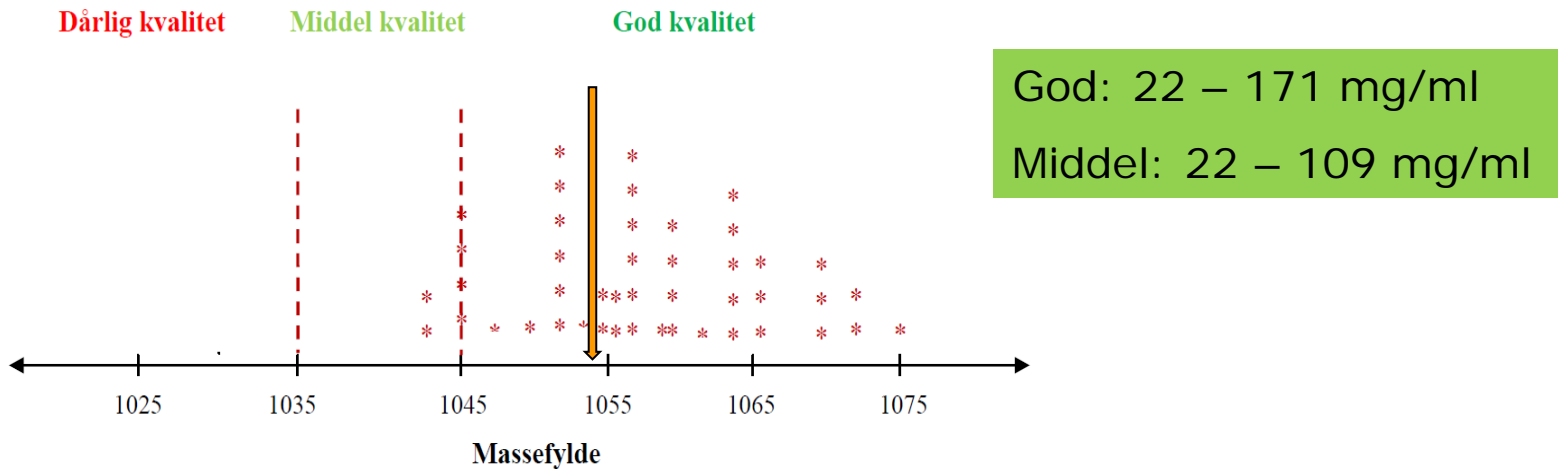
- Midland quick test havde en specificitet på 89% og en sensitivitet på 72 % i.f.t. ELISA

		ELISA		
		< 10 mg/ml	> 10 mg/ml	TOTAL
MIDLAND	< 10 mg/ml	8	9	17
	> 10 mg/ml	3	73	76
	TOTAL	11	82	93

Kontrol af råmælks kvalitet (Sarahs speciale)

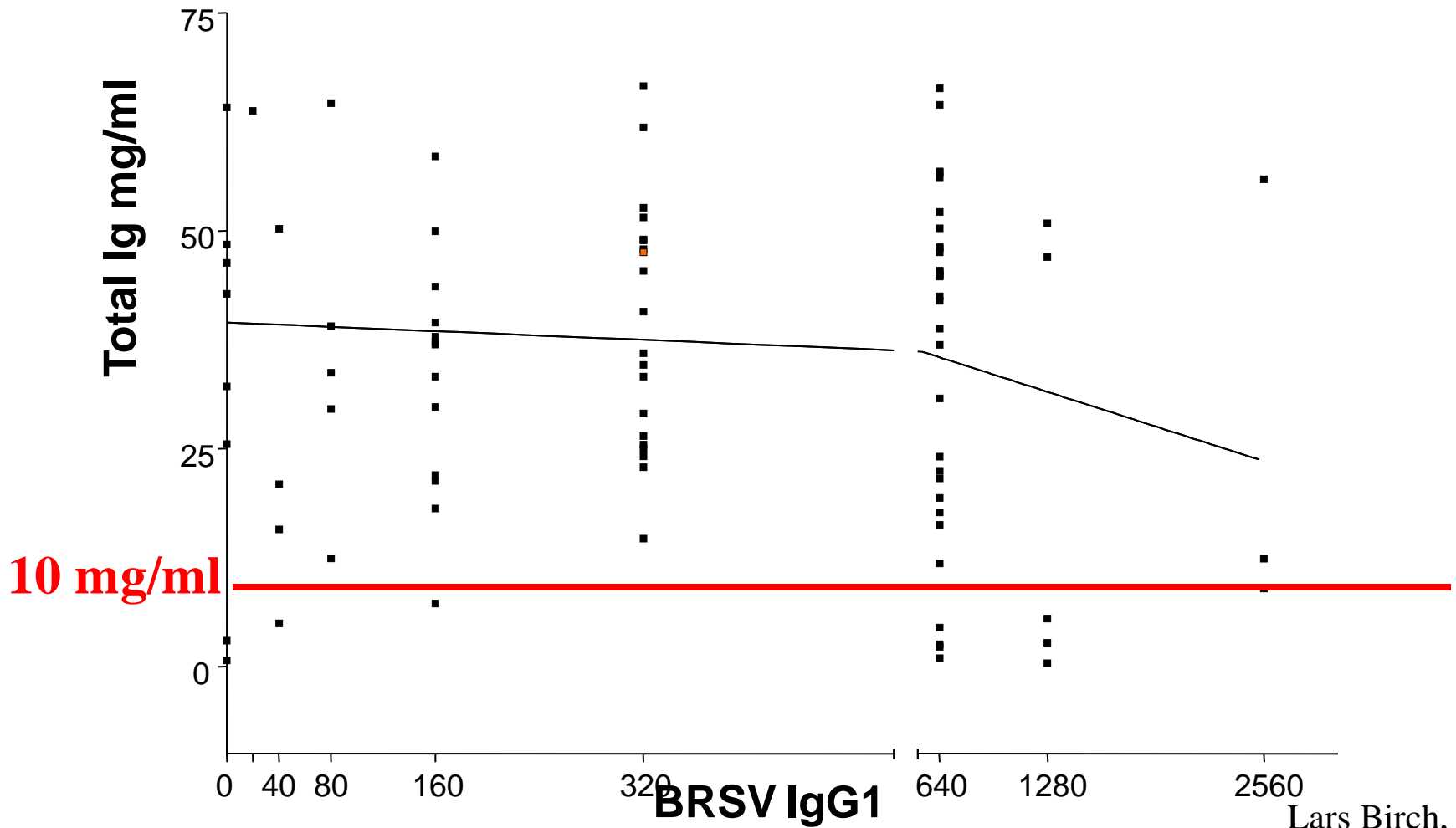
Tabel 3 Viser hvordan målinger med colostrometer blev fortolket (Fleenor & Stott, 1980).

Farve	Råmælkskvalitet	Massefylde	Total Ig koncentration (mg/ml)
Rød	Dårlig	< 1035	<22
Lysegrøn	Middel	1035-1045	22-50
Mørkegrøn	God	> 1045	>50

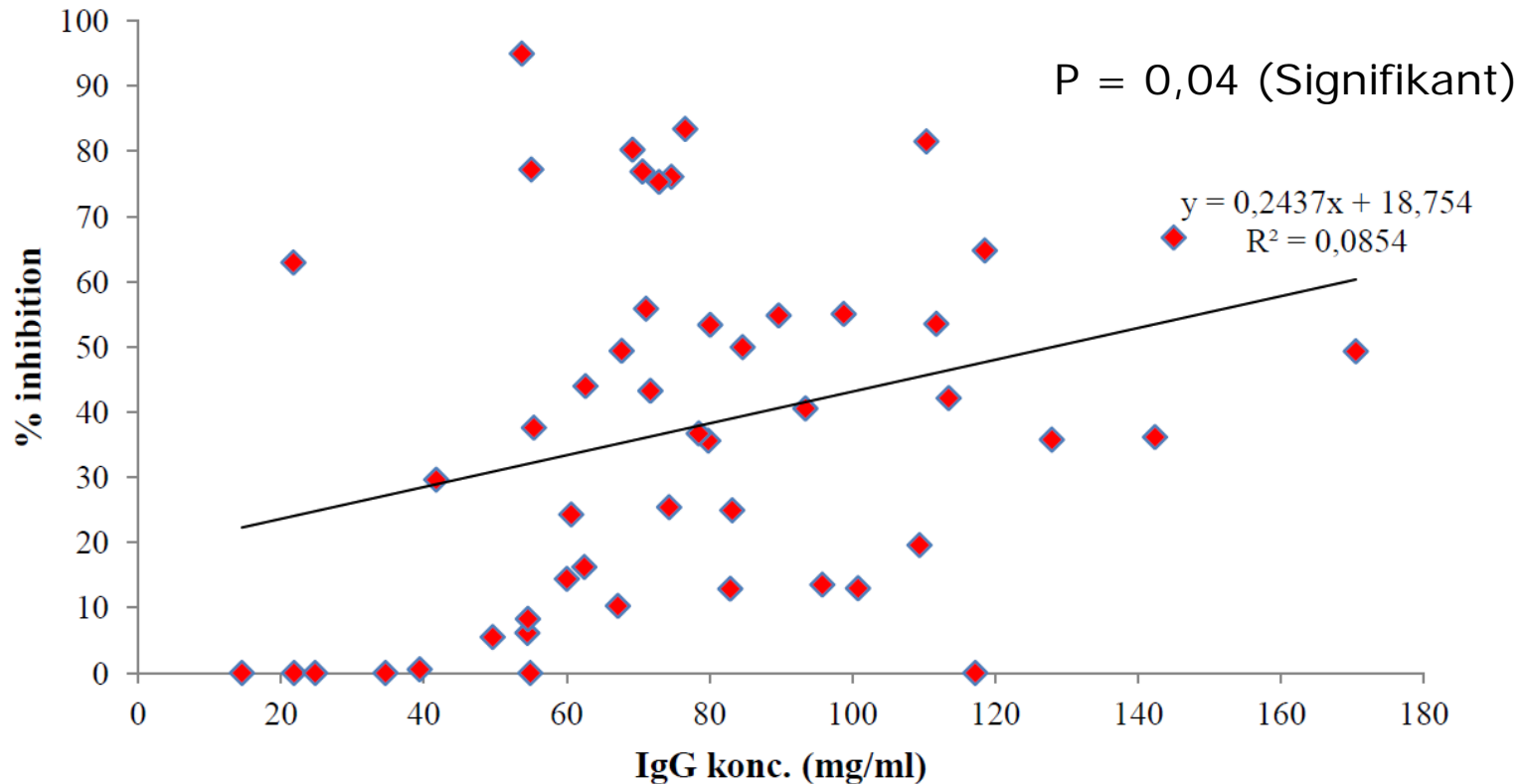


Figur 4 Viser fordelingen af 45 målinger med colostrometer (*). De vertikale stiplede røde linjer angiver grænserne mellem de tre kategorier for råmælk: dårlig kvalitet <1035, middel kvalitet 1035-1045 og god kvalitet >1045.

Hvilke antistoffer er i råmælken?

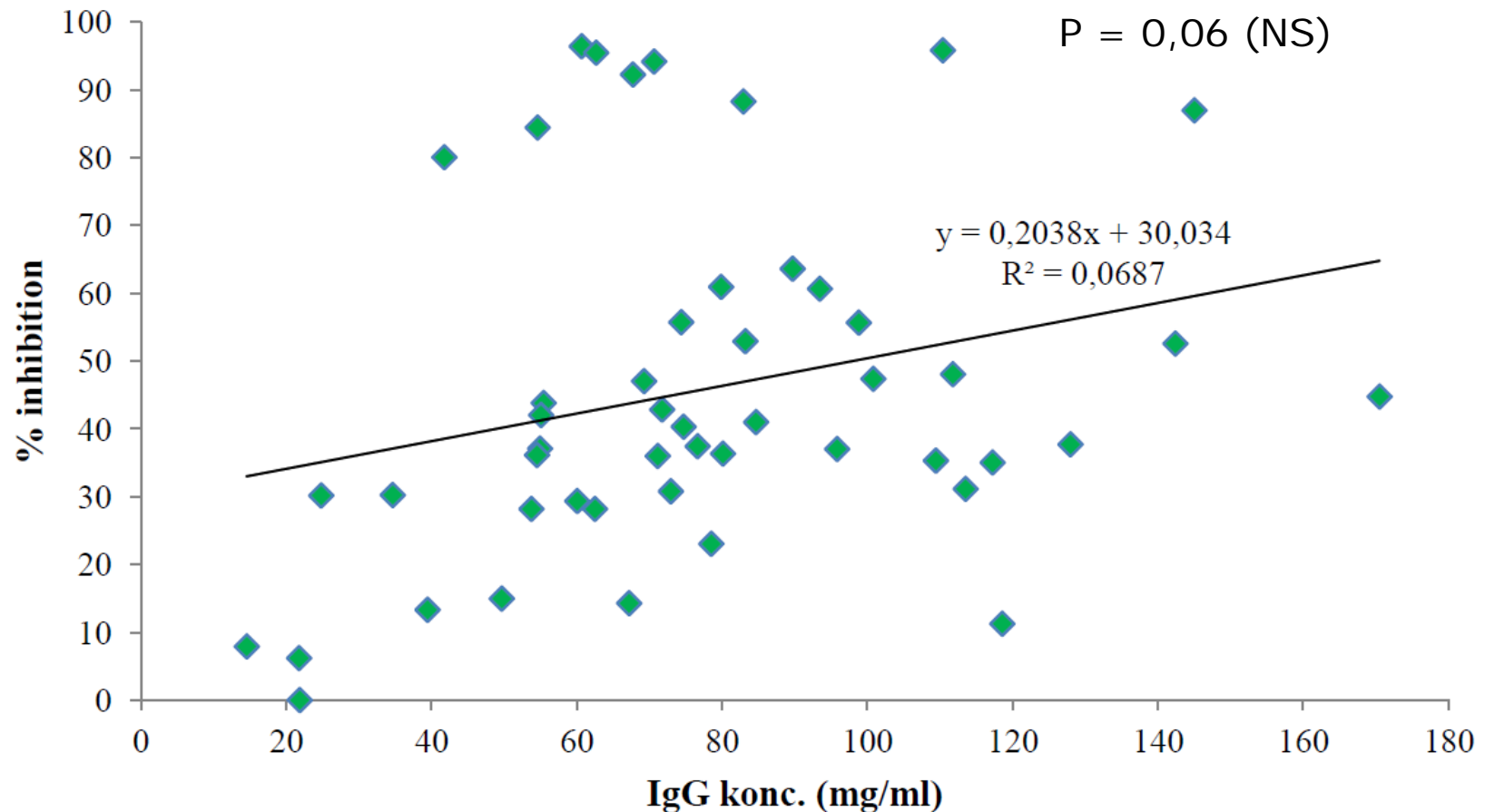


Hvilke antistoffer er i råmælken – rotavirus Ab



Figur 5 Scatterplot, viser den estimerede regressionslinje (sorte linje) for relationen mellem koncentrationen af IgG og niveauet af specifikke antistoffer mod BRV (%inh.) for de 49 råmælksprøver. Den estimerede regressionslinje var: %inh. = 0,24[IgG konc., mg/ml] + 18,8, $R^2 = 0,09$.

Hvilke antistoffer er i råmælken?



Figur 6 Scatterplot, viser den estimerede regressionslinje (sorte linje) for relationen mellem koncentrationen af IgG og niveauet af specifikke antistoffer mod BCV (%inh.) for de 49 råmælksprøver. Den estimerede regressionslinje var: $\%inh. = 0,20[\text{IgG konc.}, \text{mg/ml}] + 30,03$, $R^2 = 0,07$.

Immunitetsstyring – hvad kan vi gøre bedre?

- **De praktiske løsnings muligheder!**
- Højere grad af bio-safety
 - Begrænset adgang til staldene – krav til dyrlæger, inseminører, klovbeskærer
 - Aftale arbejdsflow for personalet
 - Karantæneperiode ved indslusning af nye dyr (7/30 også internt)
 - Hvis der er sektioneret drift skal tidspunktet for flytning af dyr gennemtænkes og evt. vaccination overvejes
 - Øget kendskab til leverandørbesætninger
 - Høj hygiejne
- Små og stabile grupper af ungdyr
- Undgå sammenblanding/flytning i kritiske perioder (kælvning mm)

Immunitetsstyring – hvad kan vi gøre bedre

- Den dyre (og visionære?) mulighed/perspektiv.....men den kommer/pålægges nok i en eller anden form i en ikke al for fjern fremtid (jvf Veterinærforlig II)☺
- Objektiv/systematisk sundhedsovervågning
- Inspireret af E.Behymer et al., Can J Vet res vol 52, 10, 1991 1699-1705

Objektiv sundhedsovervågning

- Prøver fra f.eks. 20 dyr i hver aldersgruppe/sektion
- Test for antistoffer og/eller agens
 - Køer: coronavirus, salmonella, ParaTb, Nesporea (ikke kvier), Camphylobacter fetus
 - Kalve < 1 uge: Total immunoglobulin, parasitter, Coli, rota, Vit E
 - Kalve > 1 uge: rotavirus, coronavirus, BRSV, PI-3, parasitter, Salmonella, *E. Coli*, *Pateurella Multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *H. somnus*, *Mycoplasma (Bovis)*

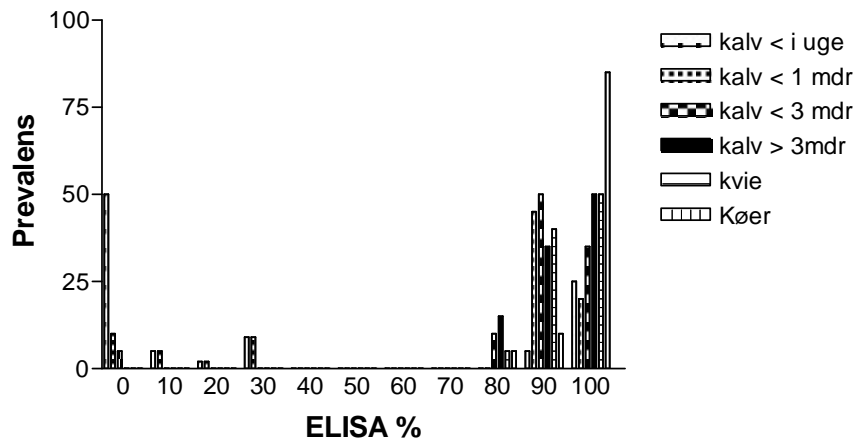
Resultater (konstrueret)

OD værdier omregnet som OD% ved division med gennem af pos kontrol (P)

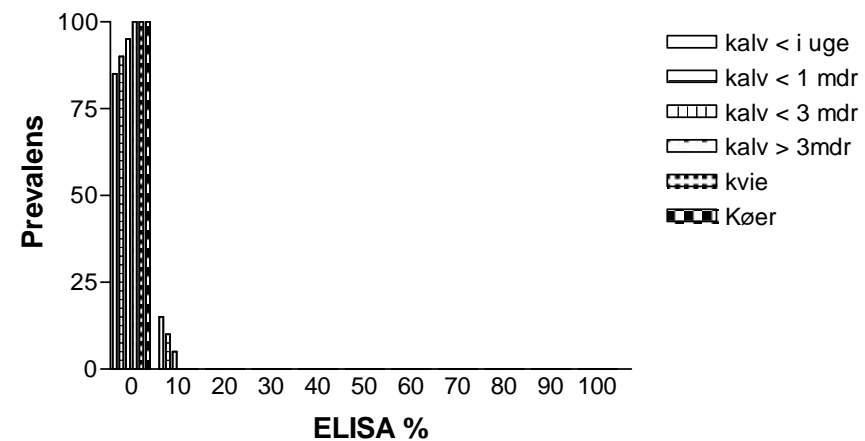
OD værdier (coronavirus antistoffer) Besætning XX												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0,013	0,452	0,030	0,110	0,063	0,013	0,452	0,030	0,110	0,063	0,110	0,063
B	0,022	0,486	0,021	0,104	0,052	0,022	0,486	0,021	0,104	0,052	0,104	0,052
C	0,000	0,369	0,030	0,032	0,085	0,000	0,369	0,030	0,032	0,085	0,032	0,085
D	0,004	0,366	0,037	0,038	0,076	0,004	0,366	0,037	0,038	0,076	0,038	0,076
E	0,003	0,024	0,057	0,030	0,065	0,003	0,024	0,057	0,030	0,065	0,030	0,065
F	0,008	0,029	0,080	0,039	0,055	0,008	0,029	0,080	0,039	0,055	0,039	0,055
G	0,005	0,041	0,031	0,093	0,176	0,005	0,041	0,031	0,093	0,176	0,093	0,176
H	0,001	0,053	0,034	0,078	0,231	0,001	0,053	0,034	0,078	0,231	0,078	0,231
OD%												
A	3	96 (P)	5	22	12	3	96 (P)	5	22	12	22	12
B	0	104 (P)	0	0	0	0	104 (P)	0	0	0	0	0
C	0	78	7	7	17	0	78	7	7	17	7	17
D	0	78	0	0	0	0	78	0	0	0	0	0
E	1	5 (N)	14	7	12	1	5 (N)	14	7	12	7	12
F	0	6 (N)	0,01	0	0	0	6 (N)	0,01	0	0	0	0
G	0	8	6	18	43	0	8	6	18	43	18	43
H	0	11	0	0,01	0,03	0	11	0	0,01	0,03	0,01	0,03

Resultater (konstrueret)

Coronavirus antistoffer



Salmonella antistoffer



Resultater (konstrueret)

Enkel dyrs resultater

Dyre ID	BCV	Rota	BRSV	PI-3	Salmo	ParaTB	Past.	H.som	Neospo
0401	+	+	+	+	-	-	+	-	-
0412	+	+	+	+	-	-	+	-	-
0405	+	-	+	-	-	-	-	-	-
0416	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0589	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0892	+	-	+	-	-	-	-	-	-
1289	+	+	+	+	-	-	+	-	-
3695	+	+	+	+	-	-	+	-	-
2568	+	-	+	-	-	+	-	-	+
Prevalens	78%	44%	78%	44%	0%	11%	44%	0%	11%

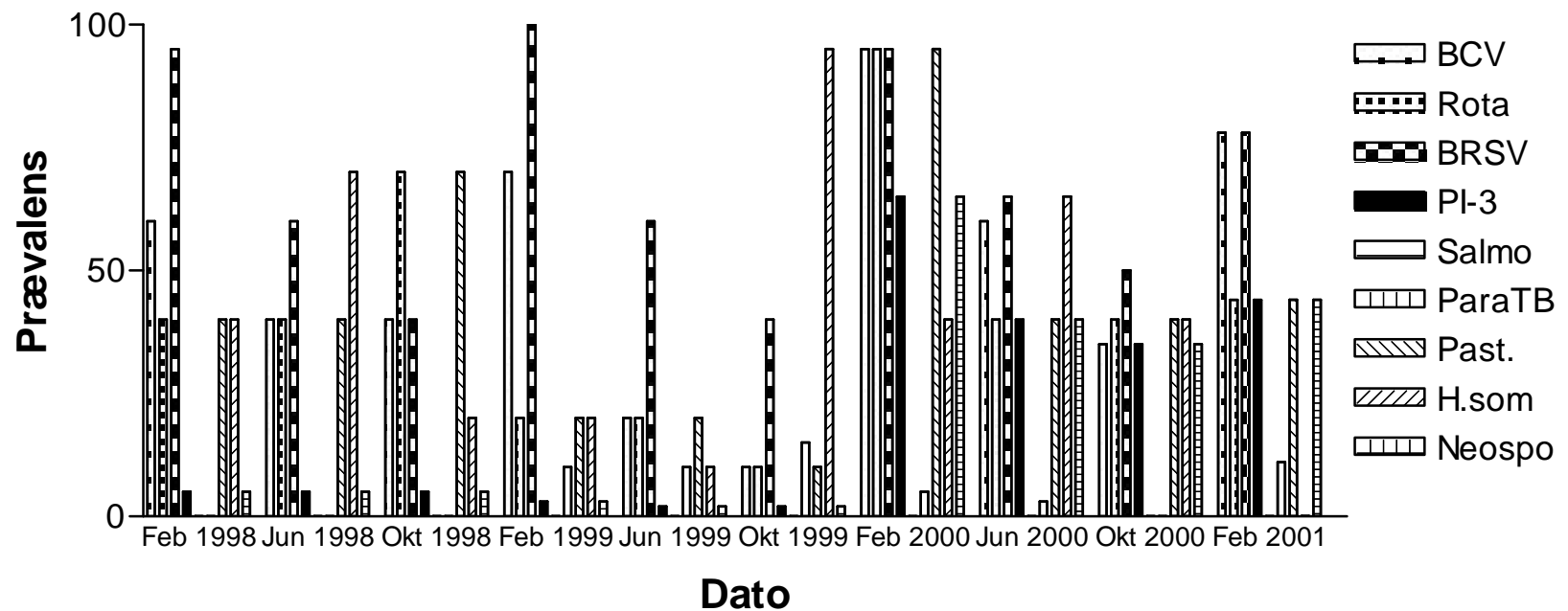
Resultater (konstrueret)

Tabel 3. Udvikling i prævalens på agensniveau

Dato	BCV	Rota	BRSV	PI-3	Salmo	ParaTB	Past.	H.som	Neospo
Feb 1998	60%	40%	95%	5%	0%	0%	40%	40%	5%
Jun 1998	40%	40%	60%	5%	0%	0%	40%	70%	5%
Okt 1998	40%	70%	40%	5%	0%	0%	70%	20%	5%
Feb 1999	70%	20%	100%	3%	0%	10%	20%	20%	3%
Jun 1999	20%	20%	60%	2%	0%	10%	20%	10%	2%
Okt 1999	10%	10%	40%	2%	0%	15%	10%	95%	2%
Feb 2000	95%	95%	95%	65%	0%	5%	95%	40%	65%
Jun 2000	60%	40%	65%	40%	0%	3%	40%	65%	40%
Okt 2000	35%	40%	50%	35%	0%	0%	40%	40%	35%
Feb 2001	78%	44%	78%	44%	0%	11%	44%	0%	44%

Resultater (konstrueret)

Udvikling i prævalens

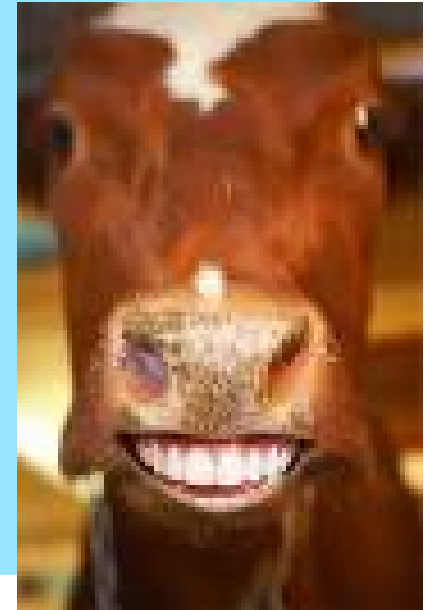


Objektiv sundhedsovervågning

- Værktøj i den daglige rådgivning – sammenholde profilerne med antibiotika forbrug, ydelse, dødelighed mm
- It løsninger bør udvikles til visualisering, benchmarking af resultater og let overskuelig tilgang til data (mobil APPs mm)
- Billigere serologiske og agens analyser med nye high-throughput platforme – kræver en FoU indsats indsats med teknologien er der
- Kend dine patogener – early warning – overvågning generelt
- Teste at indkøbte dyr har samme profil
- Teste at der ikke er immunitets forskelle mellem forskellige sites i bedriften

Afslutning

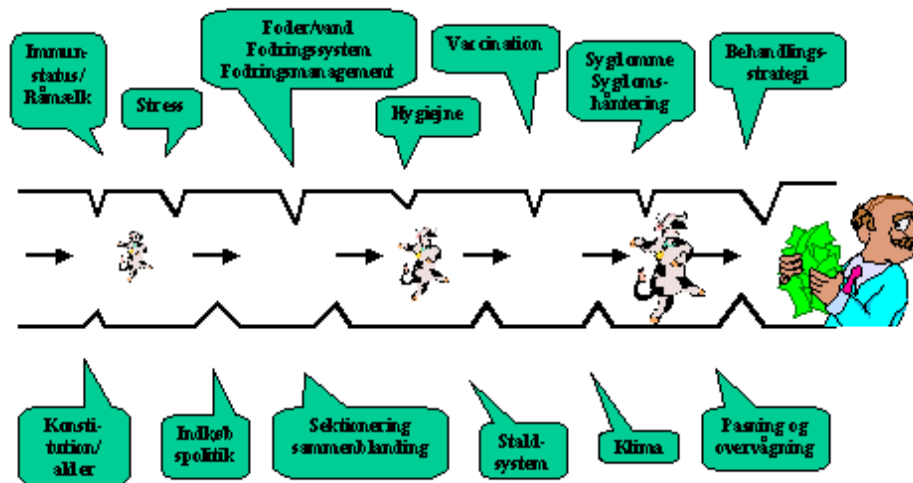
- Der har hidtil ikke været fokuseret på immunitetsstyring i kvægbrug
- Med større besætninger bliver dette nødvendigt
- LAV EN PLAN! Indsatsen skal koncentreres om følgende tre hovedområder
 - Øget biosecurity
 - Profylakse med vacciner og indslusning
 - Objektiv overvågning og kendskab til smittepres



Afslutning

- Rom blev ikke bygget på en dag.....
- Identificer flaskehalsene og lav prioriteringer
- Spørgsmål til jer: Hvad må diagnostik koste???????

"Flaskehalsproblemer" i slagtekalveproduktionen.



Tak for opmærksomheden - spørgsmål!!!