

Test af vaccinationsstrategi mod luftvejsinfektioner (NASYM, Hiprabovis Somni Lkt.)

Testen er gennemført af SEGES Kvæg i perioden 2019-2020 i regi af projektet *Velfungerende vaccinationsstrategier*.

Det er ret begrænset, hvad der foreligger af videnskabelig dokumentation for vaccinerne effekt under praktiske forhold. Test af vacciner er oftest foretaget under meget standardiserede og kontrollerede forhold. Når vaccinerne anvendes under praktiske forhold i en slagtekalvebesætning, så er smitteforholdene som regel langt mere komplekse. Ofte er der forskellige sygdomsfremkaldende mikroorganismer til stede på samme tid. Kalve blandes, flyttes, skifter foder og udsættes generelt for en række stressfaktorer. De resultater, som vaccinefirmaerne kan opnå i undersøgelser foretaget under laboratorielignende forhold, kan derfor ikke altid genskabes ude i det 'virkelige liv'.

SEGES har indenfor det sidste års tid forsøgt at skabe mere viden gennem en afprøvning af en vaccinationsstrategi i to større slagtekalvebesætninger. En aktuel afprøvning er foretaget i et samarbejde med medicinalfirmaet Hipra Nordic. Hipra har ifm. afprøvningen solgt vaccine til de involverede besætninger til en meget lav kostpris og har i øvrigt været bistået ved det praktiske arbejde med vaccination af kalve. Der er i afprøvningen anvendt vaccinerne NASYM (mod BRS-virus) og Hiprabovis Somni Lkt (mod bakterierne Histophilus somni og Mannheimia haemolytica). Den valgte vaccinationsstrategi er vist nedenfor:

Ved indsættelse:	NASYM - vaccination via næsen (intra-nasal)
7 uger efter indsættelse:	NASYM - revaccination i halsmuskel (intramuskulært) Hiprabovis Somni Lkt - vaccination under huden (subcutant)
10 uger efter indsættelse:	Hiprabovis Somni Lkt - revaccination

Dataanalyse, statistiske overvejelser, metoder m.v.

Forsøget blev dimensioneret til at kunne påvise en reduktion i andelen af kalve, der blev behandlet for luftvejsinfektioner fra 80 til 60% med en 'power' på 80%. Kalve er regnet for at have luftvejsinfektion, hvis de er registreret behandlet for enten lungebetændelse eller mellemørebetændelse.

For at opnå dette ønskes 476 forsøgskalve og 476 kontrolkalve

(Reelt er indgået 468 kalve i forsøgsgruppen og 474 kalve i kontrolgruppen efter datavalidering)

- Data blev dannet ved at kombinere data fra Kvægdatabase med oplysninger fra et regneark for hver af besætningerne over de kalve, der indgik i afprøvningen (i alt 976 stk.).
- Analyse af døde, udsatte og 'behandlet for sygdomme ja/nej', blev foretaget ved logistisk regression i proc glimmix i SAS.
- I grundmodellen indgik behandling og en vekselvirkning mellem behandling og besætning.
- Derudover indgik kovariaterne besætning, andel kødrace, køn og et andengradspolynomium af vægt ved indsættelse i modellerne, som systematiske effekter.
- Signifikansniveau er sat til 0,05 for hovedeffekter og 0,01 for vekselvirkninger.

- Modellerne er kontrolleret for afvigende observationer, der defineres som observationer, der afviger med mere end $\pm 3,3$ standardiserede residual-enheder. Ligeledes er der kontrolleret for indflydelsesrige observationer ved Cook's distance.
- På baggrund af dette er det vurderet, om de enkelte observationer skulle medregnes eller ikke.

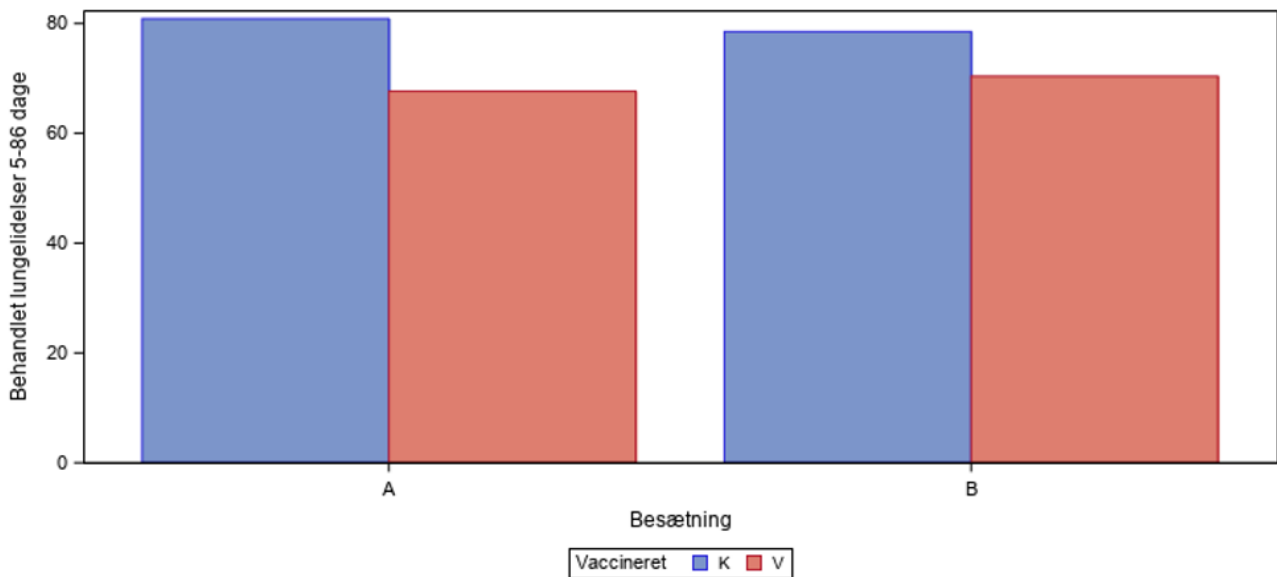
- Eksempler på frasortering af data: 21 kalve, der vejede mere end 110 kg eller som var mere end 80 dage gamle ved indsættelse.

I forsøget er indgået omkring 975 kalve. Kalvene var opstaldet i veladskilte hold på op til 12 kalve i hver gruppe. Kalvene blev inddelt i hold, så holdene to og to matchede hinanden bedst muligt mht. sammensætning af kalve (størrelse, race, køn). Ved lodtrækning blev afgjort, hvilket af de to hold, der skulle vaccineres henholdsvis indgå i kontrolgruppen. De involverede landmænd har ikke haft kendskab til, hvilke kalve der var vaccineret. Kalvene blev vejet ved indsættelse, efter ca. 7 uger og igen efter 14-18 uger, hvor de ved flytning fra 'indsætterstald' udgik af forsøget. Der er i forsøgsperioden udelukkende behandlet syge kalve (altså ingen 'indsætterbehandling'). Behandling af syge kalve blev foretaget af landmand / medhjælper i overensstemmelse med besætningernes eksisterende besætningsdiagnoser.

Afprøvningens hovedresultater er vist i skemaet nedenfor.

Parameter	Antal	P Behandling	Kontrol	Vaccineret	OR
Tilvækst første 7 uger	898	0,1176	815 gram	839 gram	
Tilvækst forsøg	868	0,5374	1051 gram	1059 gram	
Andel beh. for luftvejsinf. 5-49 dage	942	0,0004	0,67	0,50	2
Andel beh. for luftvejsinf. 5-86 dage	942	0,0008	0,72	0,57	1,9
Andel afgåede (død/sygeboks) inden 86 dage	942	0,0814	0,042	0,024	
Andel dage i behandling (døgndoser/foderdage)	942	0,0047	0,043	0,03	

Resultaterne af afprøvningen viste med stor statistisk sikkerhed, at andelen af kalve behandlet for luftvejsinfektion indenfor de første 7 uger efter indsættelse var 50 % i vaccinationsholdet, mens der i kontrolholdet var 67 %. Tilsvarende var andelen af kalve behandlet for luftvejsinfektion indenfor de første 12 uger 57 % i vaccinationsgruppen, mens det i kontrolgruppen var 72 % af kalvene, der var behandlet (illustreret i figuren nedenfor).



Også når vi så, hvor mange dage kalvene havde været i behandling i forhold til længden af forsøgsperioden, fandt vi med stor statistisk sikkerhed en markant forskel mellem grupperne til fordel for de vaccinerede kalve. Til vurdering af antal dage, som kalvene var i behandling, blev anvendt nedenstående model:

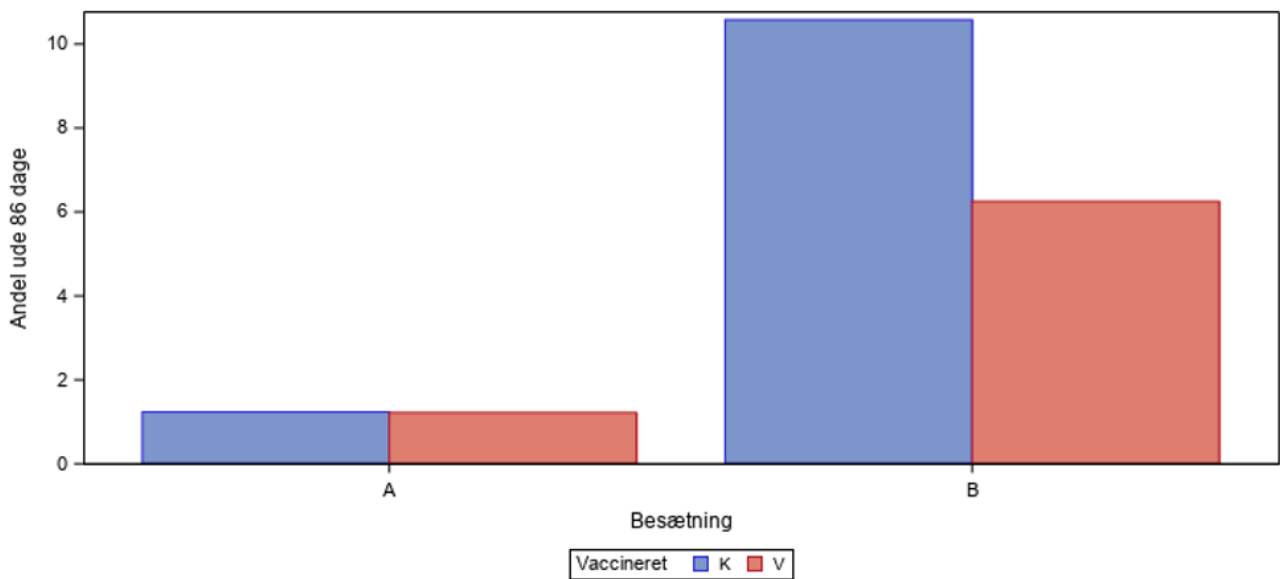
Antallet af dage i behandling blev fastsat ud fra VetStats vurdering af virkningstiden for de anvendte præparater.

Eksempler: 1 dag: AQUACYCLINE VET., ENGEMYCIN VET., ETHACILIN VET.,
 NORODINE VET., TYLOSIN VET., BORGAL VET.
 2 dage: FLORKEM, VETRIMOXIN L.A.
 5 dage: ZUPREVO, DRAXXIN

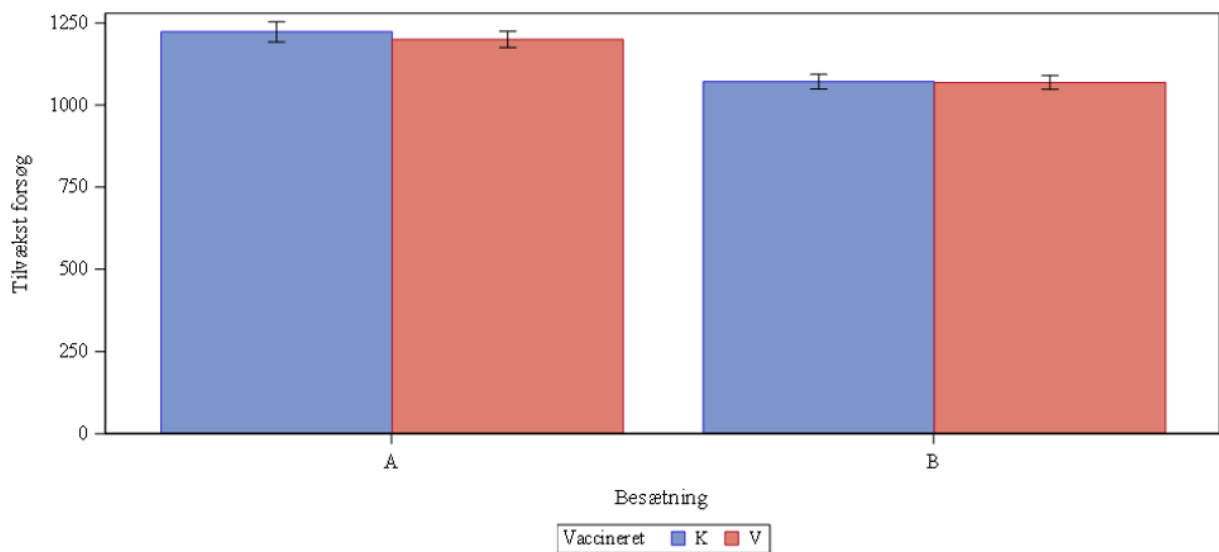
Den samlede antal 'virkningsdøgn' blev derefter sat i forhold til antal dage kalven indgik i forsøget.

Omfanget af behandlinger for andre lidelser end luftvejsinfektioner blev også undersøgt. Der blev ikke fundet forskelle mellem de to forskellige behandlingsgrupper.

Der var en tendens til, at flere kalve udgik af kontrolholdet som følge af død eller flytning til sygeboks, men denne forskel var ikke statistisk sikker (forskellen er illustreret i figuren nedenfor).



Der blev ikke fundet nogen forskel i tilvækst mellem de to grupper (illustreret i figuren nedenfor).



Figuren illustrerer, at der ikke var forskel i tilvæksten mellem de vaccinerede kalve og kalvene i kontrolgruppen. Figuren viser samtidig, at der var forskel i tilvæksten mellem de to besætninger. Denne forskel skyldes antageligt primært, at kalvene i besætning A var lidt ældre og større ved indsættelse. De var således på et mere 'fordelagtigt' sted på deres vækstkurve og havde dermed et større vækstpotentiale.

Efter gennemførelse af afprøvningen og analyse af resultaterne har vi samlet nedenstående kommentarer, som vi mener er væsentlige ift. vurdering af afprøvningen, men også ift. forbedring af resultaterne ved eventuelle fremtidige afprøvninger:

- I besætning A var kalvene på kontrolholdet i gennemsnit næsten 10 kg tungere end kalvene på forsøgsholdet

- Ikke alle kalve blev flyttet og udgik af forsøget på samme tidspunkt og der endda inden for hold/blok var variation i flyttetidspunkt. Variationen var stor nemlig fra 86-128 dage efter indsættelse (forventet 112-126).
- Det er en god ide at sigte efter at inkludere lidt flere end det anbefalede antal kalve i afprøvningen, fordi nogle altid vil gå ud.
- Pas på med at konkludere på tendenser. Den primære effektparameter er sygdomsbehandling eller ej.
- Kalve fra samme fødselsbesætninger ikke altid var jævnt fordelt på behandlinger
- Der var overvægt af kødkvægskrydsninger og kvier på kontrolhold i besætning B
- Observationsperiodernes længde var ikke optimale ift. at vurdere effekten af den samlede vaccinationsstrategi.

Det skal bemærkes, at forsøgets resultatet antageligt ikke afspejler effekten af det samlede vaccinationsprogram, men primært effekten af vaccination med vaccinen NASYM, da det foreløbigt kun har været muligt at følge kalvene nogle få uger efter den sidste vaccination. Vi håber på, at vi senere får mulighed for at se på effekten helt frem til slagting, da det er resultatet af den samlede produktionsperiode, der er afgørende for det endelige økonomiske resultat. Det skal også bemærkes, at der i forsøgsperioden ikke har været større sygdomsudbrud. Det er tænkeligt at forskellen mellem vaccinerede- og ikke-vaccinerede kalve kunne være større, hvis en eller begge besætninger i forsøgsperioden var blevet ramt af fx et udbrud af BRS-virus. Man kan betragte vaccination som en form for forsikring, - men kan ikke på forhånd vide, hvor meget man får ud af det. Under alle omstændigheder er det vigtigt at huske på, at vaccination kun er en del af 'løsningen'. Den bedste effekt får man kun, hvis du samtidig optimerer på andre forhold omkring besætningens smittebeskyttelse.

Henrik Læssøe Martin, december 2020