

Endelig rapport

Test af intranasal vaccination med Bovilis RSP Live Vet i slagtekalvebesætninger

Denne rapport er udfærdiget i projektet Velfungerende vaccinationsstrategier (projektnr. 5071).

Testen er gennemført af SEGES Kvæg i 2020.

Det er ret begrænset, hvad der foreligger af videnskabelig dokumentation for vaccineres 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 MSD. MSD 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 vaccinen Bovilis RSP Live Vet. (mod BRSV og PI3).

Afprøvningen er et non-GCP klinisk forsøg til påvisning af mulige forskelle mellem grupper af slagtekalve, der ved indsættelse i slagtekalvestalden enten vaccineres med vaccinen Bovilis RSP Live Vet. eller forbliver uvaccinerede. De uvaccinerede kalve udgør en negativ kontrolgruppe. De to grupper sammenlignes med hensyn til forekomsten af behandlingskrævende luftvejsinfektioner, daglig tilvækst og dødelighed i de første ca. 10 uger efter indsættelse i slagtekalvestalden.

Baggrund

Effekten af vaccination ved indsættelse med vaccinen Bovilis RSP Live Vet. er afprøvet på cirka omkring 600 henholdsvis 120 kalve i to forskellige slagtekalvebesætninger. Kalvene er opstaldet i bokse med ca. 5-6 kalve i hver boks. Alle kalve i samme boks har fået samme behandling: enten vaccineret eller ikke-vaccineret, sådan at to bokse med hver sin behandling er parret i det, som vi i forsøget har kaldt en 'blok'. Fordeling af bokse til henh. vaccinations- og kontrolhold indenfor en given blok er afgjort ved lodtrækning.

Ud over info om besætning, boks, blok og behandling, har vi også info om dyret fra Kvægdatabasen: alder, vægt, køn, race, sygdomsregistreringer og evt. død/aflivning.

Konklusion på statistiske resultater

Der er foretaget statistiske analyser for at undersøge effekten af vaccinationsbehandlingen af kalve. Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabel. Som det fremgår, er der fundet en statistisk sikker forskel i daglig tilvækst på 34 gram i de vaccinerede kalves favør. Der er ikke fundet effekter på sygdomsforekomst eller dødelighed.

Respons-variable		Statistisk signifikans ift. vaccinationsbehandling
Ensartethed	Alder ved indgang	Ingen, dvs. alderen vurderes at være ensartet fordelt ift. vaccinationsbehandling
Ensartethed	Vægt ved indgang	Ingen, dvs. vægten vurderes at være ensartet fordelt ift. vaccinationsbehandling
Effekt	Daglig tilvækst	Signifikant (p-værdi = 1,7%). Estimeret effekt: 33,8 g/dag i favør af vaccinerede kalve
Effekt	Behandling for luftvejsinfektion (fuld periode)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Behandling for luftvejsinfektion (44 dage)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Behandling for øvrige sygdomme (fuld periode)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Behandling for øvrige sygdomme (44 dage)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Død (fuld periode)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Død (44 dage)	Ikke signifikant effekt af vaccination

Datagrundlag

Data indsamlet under forsøget blev registreret i en Excel-fil for hver af de to besætninger med oplysninger om CKR-dyrnr, boks, blok og behandling (vaccination eller ej, samt tidspunkt for vaccination).

Data i disse Excel-filer er indlæst og valideret ift. Kvægdata-basen for så vidt angår CKR-dyrnummer. Efter gennemgang af Excel-filerne sammen med koordinerende investigator er det valgt, hvilke kalve som skulle ekskluderes fra forsøget. Eksklusion af hele hold af kalve er vurderet at være nødvendigt i de situationer, hvor en eller flere ikke-vaccinerede kalve er blevet indsat i et hold af vaccinerede kalve. Det er vurderingen, at indsættelse af ikke-vaccinerede kalve ville kunne have afgørende negativ indflydelse på 'hold-immuniteten' i et hold af vaccinerede kalve. En ikke-vaccineret kalv vurderes samtidig at udgøre en større risiko for introduktion af smitte med luftvejspatogener. Det har gennem forsøgsperioden og specielt i forbindelse med datavalidering vist sig, at der i den ene forsøgsbesætning desværre har været et ikke ubetydeligt omfang af flytninger af kalve mellem bokse. Disse flytninger er blevet foretaget på trods af at landmanden forud for forsøget havde lovet at begrænse flytninger til helt særlige situationer. I alt har det været nødvendigt at ekskludere 7 bokke af kalve af denne årsag. Flytninger primært er foretaget af landmanden af managementmæssige årsager for bedre at kunne få det daglige arbejde til at hænge sammen. Flytning er især blevet foretaget, hvis kalve havde vanskeligt ved at lære at drikke af skål. Dette er ofte tilfældet, hvis kalvene i oprindelsesbesætningen er blevet mælkefodret med suttespand.

Efter eksklusion af kalve jf. ovenstående var der i alt 719 kalve tilbage i forsøget.

Følgende data er hentet fra Kvægdata-basen:

- Basisinfo, bl.a.
 - Fødselsdato
- Omsætninger, herunder bl.a.
 - Død, aflivning
- Vejninger, herunder bl.a.
 - Vægt ved indgang til slagtekalvebesætning og indsættelse i boks, og
 - Vægt ved flytning ud af boks
- Race
 - Andel af kødkvægsrace, angivelse om kødkvægsrace udgør mere end 20%

- Sygdomsregistreringer, herunder:
 - Behandling for luftvejslidelser, og
 - Behandling for øvrige sygdomme

I den aktuelle analyse er der ikke set på antallet af dage, kalvene har været i behandling.

Observationsperioder

Observationsperiodens begyndelse er sat til den dag, hvor vaccinationen forventes at have en beskyttende effekt på de vaccinerede kalve og frem til tidspunkt for første vejning efter indgangsvejningen.

Vaccinen angives af producenten til at have en vis beskyttende effekt fra 5 dage efter vaccinationen.

Startdag sættes derfor til 5 dage efter vaccination for de dyr, som er vaccineret.

I den ene besætning er vaccinationsdato typisk én dag efter den indsættelsesdato, i den anden besætning er kalvene blevet vaccineret på selve indsættelsesdatoen.

Der er anvendt samme observationsperiode for kontrolkalvene som for forsøgskalvene.

Slutdato for observationsperioden sættes til at være datoen for første vejning efter indgangsvægten, dog tidligst 48 dage efter indgangsvægt i den ene besætning og tidligst 90 dage efter indgangsvægt i den anden besætning. De valgte observationsperioder er fastsat, så de er i overensstemmelse med de perioder som kalvene har opholdt sig i 'indsætter-afsnit' i de to besætninger. Kalvene er vejet ifm. flytning til næste afsnit. Ved samme lejlighed er kalvene blevet blandet i nye hold. Derfor gav det ingen mening at fortsætte observationsperioden.

Kalvene i den ene besætning stod i 'indsætter-hold' imellem 50 og 105 dage. I den anden besætning stod kalvene i 'indsætter-hold' imellem 97 og 120 dage.

I alt 7 kalve havde kun en vægt ved indsættelse i besætningen. De seks af dem døde, inden de skulle flyttes videre i produktionssystemet. Den sidste af de syv kalve mangler vægt ifm. flytning fra 'indsætter-hold'. Her er anvendt samme observationsperiode som for de øvrige kalve, den er indsat samtidig med. Den indgår kun i opgørelsen af sygdomsbehandlinger, men ikke i opgørelsen over tilvækst.

En enkelt kalv har 161 dage mellem de to første vejninger og har blot kun disse to vejninger. For denne kalv er observationsperioden for sygdom fastsat til samme periode, som de kalve, den har delt hold med. Tilvækst er estimeret ud fra de to vejninger.

Når vi kigger på forekomst af sygdomme og død/aflivning er det på mange måder en fordel, at denne er den samme for de to involverede besætninger. Det gør vi ved at anvende en observationsperiode svarende til besætningen med den korteste periode (50 dage). Da dyrene i denne besætning er vaccineret 1 dag efter indgang, og observationsperioden begynder 5 dage efter vaccination, har vi således en observationsperiode på $(50 - 1 - 5 =) 44$ dage fra startdatoen. I tillæg er der dog også set på sygdomsbehandlinger i kalvenes fulde periode i 'indsætter-afsnit'.

Sygdomsbehandlinger registreret i observationsperioden

Sygdomme	LKSK_ID og sygdomsnavn i Kvægdatabasen
Luftvejslidelser	120041 Lungebetændelse

	120133 Mellemørebetændelse
Øvrige sygdomme	120131 Øjenbetændelse 120032 Klovbrandbyld 120052 Coccidiose 120038 Ledbetændelse 120028 Tarmbetændelse
Sygdomsregistreringer, som ikke indgår i analysen	120178 Ringorm

Variable i analysen

Vi har dermed følgende variable, som kan indgå i analysen

Respons-variable	
Ensartethed	Alder ved indgang*
Ensartethed	Vægt ved indgang*
Effekt	Daglig tilvækst
Effekt	Luftvejsinfektion (fuld periode)
Effekt	Luftvejsinfektion (44 dage)
Effekt	Øvrige sygdomme (fuld periode)
Effekt	Øvrige sygdomme (44 dage)
Effekt	Død (fuld periode)
Effekt	Død (44 dage)
Kovariate mv.	
Fokus variabel	Vaccination eller ej
Mulig kovariat	Besætning/CHRNR
Mulig kovariat	Kødrace
Mulig kovariat	Køn
Mulig kovariat	Længde af vækstperiode
-	Alder ved indgang*
Mulig kovariat	Vægt ved indgang*
Random effekt	Boks
Random effekt	Blok

* kan både være respons og kovariate, men ikke på samme tid

Et simpelt gennemsnit for disse ses i appendiks 2, hvor der er delt for hver besætning og om kalvene er vaccineret eller ej. I det følgende er blot en opdeling mellem vaccinerede og ikke-vaccinerede kalve.

Respons-variable	Begge besætninger	
	Kontrol	Vaccineret
Alder ved indgang (dage)	32,2 (358)	33,4 (361)
Vægt ved indgang (kg)	63,9 (358)	64,5 (361)
Daglig tilvækst i perioden (g/dag)	1.022 (354)	1.053 (358)
Procentandel med luftvejsinfektion (fuld periode)	52,0 (358)	53,2 (361)

Procentandel med luftvejsinfektion (44 dage)	47,5 (358)	47,9 (361)
Procentandel med øvrige sygdomme (fuld periode)	4,75 (358)	6,93 (361)
Procentandel med øvrige sygdomme (44 dage)	3,63 (358)	5,82 (361)
Procentandel døde (fuld periode)	1,40 (358)	0,28 (361)
Procentandel døde (44 dage)	1,12 (358)	0,00 (361)
Kovariate mv.		
Procentandel vaccineret	0,0 (358)	100,0 (361)
Procentandel med kødrace	26,0 (358)	28,5 (361)
Procentandel kvier	13,1 (358)	13,3 (361)
Længde af vækstperiode (dage)	78,3 (354)	78,5 (358)
Alder ved indgang (dage)	32,2 (358)	33,4 (361)
Vægt ved indgang (kg)	63,9 (358)	64,5 (361)
Blokke	-	-
Bokse	-	-

Der er analyseret på alder ved indgang og vægt ved indgang for at få en fornemmelse af, at disse to størrelser ikke er skævt fordelt mellem kalve, som er vaccineret hhv. ikke-vaccineret. Det var de ikke.

Statistiske analyser

Det ses, at visse responsvariable er kontinuerte (alder, vægt og tilvækst). Disse er analyseret i en model med normalfordelt respons (Gaussisk model). For de øvrige responsvariable er en procentandel – eller for den enkelte kalv: binære (sygdom: ja/nej; død: ja/nej). Disse responser er analyseret i en logistisk regression (Generaliseret lineær model).

Da kalve går sammen i bokse og bokse parvis er samlet i blokke, hvor én boks har vaccinerede kalve og den anden boks har ikke vaccinerede kalve, benytter vi os af en mixed-effects-model, dvs. en model hvor vi ud over en middelværdistruktur også har en tilfældig effekt (random effect) fra bokse indeholdt i blokke.

Vaccinationsbehandling * Besætning er interaktionen (vekselvirkningen) mellem vaccinationsbehandling og besætning. Men vi har kunnet 'teste den væk', sådan at vaccinationseffekten vurderes til at være ens i de to besætninger.

Den interessante virkning er dermed vaccinationsbehandlingen, og desuden tillader vi effekt af besætning, kødrace og køn. Kødrace er "ja" (andel af kødkvægsrace > 20) eller "nej".

Statistiske resultater

Nedenstående er kun en opsummering af de statistiske resultater:

Respons-variable		Statistisk signifikans ift. vaccinationsbehandling
Ensartethed	Alder ved indgang	Ingen, dvs. alderen vurderes at være ensartet fordelt ift. vaccinationsbehandling
Ensartethed	Vægt ved indgang	Ingen, dvs. vægten vurderes at være ensartet fordelt ift. vaccinationsbehandling
Effekt	Daglig tilvækst	Signifikant (p-værdi = 1,7%). Estimeret effekt: 33,8 g/dag i favør af vaccinerede kalve
Effekt	Luftvejsinfektion (fuld periode)	Ikke signifikant effekt af vaccination

Effekt	Luftvejsinfektion (44 dage)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Øvrige sygdomme (fuld periode)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Øvrige sygdomme (44 dage)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Død (fuld periode)	Ikke signifikant effekt af vaccination
Effekt	Død (44 dage)	Ikke signifikant effekt af vaccination

Diskussion i forhold til den statistiske analyse

Man kan altid diskutere, hvordan en statistisk analyse bør udføres. Både i forhold til om visse observationer bør udelades, hvilke variable, der bør indgå og ikke mindst hvilke modeller, som man skal anvende. Det er vores klare opfattelse, at de resultater, som er beskrevet i afsnittet ovenfor, er pålidelige og troværdige.

Medicinforbrug og slagtedata ikke er analyseret. Førstnævnte ville kunne give en mulighed for at graduere sygdomsforekomsten. Slagtedata var endnu ikke tilgængelige ved projektperiodens udløb.

Vi kunne have inddraget yderligere kovariate (længde på vækstperiode, alder ved indgang og vægt ved indgang) i nogle af de allerede udførte beregninger, men finder at den aktuelle tilskæring af analyserne er rimelig.

Vi kunne have foretaget yderligere modelkontroller - særligt for analyser af kontinuerte responser - herunder kigge nærmere på om enkelte kalve afviger så meget fra de øvrige kalve, at de er med til at (skæv-)vrider resultaterne af de statistiske analyser. Det er vores vurdering, at det i de aktuelle analyser ikke ville have gjort en væsentlig forskel.

Man kunne også overveje en alternativ analyse, som indeholdt data fra dyr fra de 7 blokke, som vi valgte at ekskludere fra forsøget.

Konklusion

I det gennemførte forsøg har vi fundet, at der var en statistisk sikker effekt på tilvæksten mellem kalve, der ved indsættelse i slagtekalvekalvebesætningen vaccineres med vaccinen Bovilis RSP Live Vet ift. kalve der forblev uvaccinerede. Forskellen i daglig tilvækst var på 34 gram i de vaccinerede kalves favør. Der blev ikke fundet effekter på sygdomsforekomst eller dødelighed.

Efterrationalisering

Begge de deltagende besætninger anvendte i forsøgsperioden systematisk behandling af kalve med antibiotika i de første dage efter indsættelse for at 'kontrollere' forekomsten af luftvejsinfektioner. Dette anses ikke som optimalt ift. vurdering af vaccinsens effekt. Det er muligt, at afprøvningen havde fået et andet udfald, hvis ikke kalvene var behandlet på denne måde. Fx kunne forekomsten af behandlinger mod luftvejsinfektioner have set anderledes ud mellem de to grupper af kalve. Vi havde ved forsøgets opstart ikke viden om, at landmænd og besætningsdyrlæger ville føle sig nødsaget til at anvende 'metafylaktisk' behandling i forsøgsperioden. Med denne viden havde vi haft mulighed for at udsætte forsøgsperioden eller finde alternative besætninger.