

SANERING MED FLUOROQUINOLON KAN FJERNE ONDARTET LUNGESYGE

MEDDELELSE NR. 1079

Saneringsprogram med fluorquinolon i kombination med vaccination, faringsstop og stalddesinfektion kan fjerne ondartet lungesyge i kronisk smittede sobesætninger. En sådan sanering reducerer desuden dødelighed, antibiotikaforbrug og brysthindear.

INSTITUTION: VIDENCENTER FOR SVINEPRODUKTION

FORFATTER: BJØRN LORENZEN

POUL BÆKBO

MAI BRITT F. NIELSEN

PETER PANDURO DAMBORG, KØBENHAVNS UNIVERSITET

JOHN ELMERDAHL OLSEN, KØBENHAVNS UNIVERSITET

UDGIVET: 23. JUNI 2016

Dyregruppe: Søer og slagtesvin

Fagområde: Sundhed

Sammendrag og konklusion

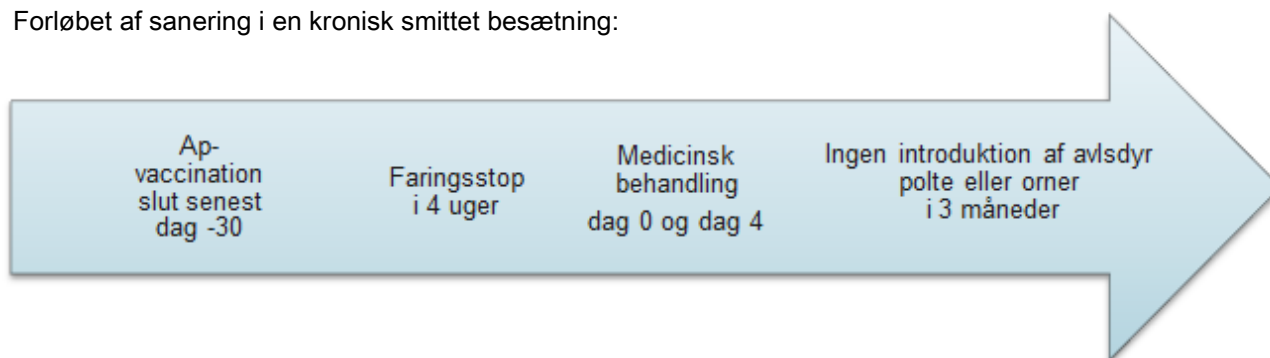
Besætningsejere og deres praktiserende dyrlæger har i samarbejde med SEGES Videncenter for Svineproduktion gennemført en undersøgelse med fluorquinolon til behandling af ondartet lungesyge i 9 kronisk smittede sobesætninger. Undersøgelsen viste, at det med rimelig sikkerhed er muligt at eliminere *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Ap) i en besætning med to dages fluoroquinolonbehandling af søer (5 mg/kg i.m. med fire dages mellemrum), når behandlingen kombineres med vaccination, faringsstop og udsætning af alle dyr under 10 måneder. Den succesfulde sanering for ondartet lungesyge gav desuden reduktioner i dødelighed, antibiotikaforbrug og brysthindear i de fleste besætninger.

Behandling med Fluoroquilon kan være en god løsning i visse besætninger, men Fødevarestyrelsen skal give tilladelse til behandlingen. VSP er i dialog med myndighederne om muligheden for at fremadrettet at kunne anvende fluoroquinoloner specifikt ved sanering af besætninger for ondartet lungesyge.

Forløbet

Alle de deltagende besætninger fulgte en generel protokol, der var godkendt af Sundhedsstyrelsen. Protokollen blev udarbejdet i samarbejde med Dyr lægeforeningen og forskere fra Københavns Universitet. For hver besætning blev der udarbejdet en besætnings-specifik plan for saneringen.

Forløbet af sanering i en kronisk smittet besætning:



I undersøgelsen indgik 9 besætninger, der var smittet med ondartet lungesyge forårsaget af Ap serotype 2, 5 eller 6. Fem sohold var kronisk smittede med Ap2 alene, heraf lykkedes sanering i fire sohold. To sohold var kronisk smittede med både Ap2 og Ap6. I det ene sohold lykkedes saneringen for begge serotyper, det andet sohold blev kun fri for Ap6. Et enkelt sohold havde kronisk smitte med Ap2, Ap5 og Ap6, og besætningen blev fri for alle tre serotyper.

Besætningerne blev fulgt i et år efter det medicinske saneringsprogram, og successen på eliminering af Ap blev vurderet efter dette år. En enkelt besætning med et akut udbrud efter nysmitte med Ap2 blev behandlet med fluoroquinolon uden faringsstop, men få uger efter behandling med fluoroquinolon kom der nye tilfælde af ondartet lungesyge i besætningen.

Udviklingen af antibiotikaresistens blev endvidere undersøgt i alle besætninger over en 12 måneders periode efter medicineren..

Baggrund

Actinobacillus pleuropneumoniae (Ap) er en bakterie, der forårsager ondartet lungesyge hos svin, og som foruden sygdom og dødsfald også medfører velfærdsproblemer og øget antibiotikaforbrug.

Sanering kan anvendes til at eliminere Ap fra svinebesætninger, og sanering for Ap har gennem tiden vist sig at medføre mindre sygdom, bedre dyrevelfærd, lavere antibiotikaanvendelse og bedre

økonomi i besætninger. Det har vist sig at være vanskeligt at gennemføre succesfulde saneringer med de tilgængelige antibiotika, selv om Ap-isolaterne har vist sig at være følsomme. Der foreligger ingen definitiv videnskabelig dokumentation for, at fluoroquinoloner skulle være de mest virksomme i saneringsøjemed. Saneringserfaringer fra undersøgelser gennemført i regi af VSP fra før brugen af fluoroquinoloner blev underlagt restriktioner, viser dog en væsentligt højere succesrate med disse stoffer sammenlignet med andre antibiotikatyper. En eksperimentel undersøgelse fra Sverige understøtter erfaringerne. Denne undersøgelse viste, at brug af fluoroquinolonet enrofloxacin (Baytril®) til grise, som var akut syge som følge af Ap-infektion, kunne rense grisene 100 % for Ap-bakterien. Derimod medførte brug af fire andre typer af antibiotika ikke, at grisene blev renset fuldstændigt [1].

Fødevederedirektoratet har siden 1998 anbefalet dyrlæger at begrænse brugen af fluoroquinoloner. Siden marts 2002 har fluoroquinolon-behandling af svin kun været tilladt, hvis en undersøgelse på et af Fødevestyrelsen godkendt laboratorium har vist, at ingen andre antibiotika vil være virksomme.

Begrænsningerne har medført et næsten fuldstændigt stop for brugen af fluoroquinoloner til svin.

Ondartet lungesyge kan elimineres ved en totalsanering, hvor alle stalde tømmes for dyr. Dette vil i en full-line besætning medføre et driftstab på op mod ét års produktion, hvilket kan undgås, hvis der kan gennemføres et medicinsk saneringsprogram, som kun omfatter avlsdyrene. På grundlag af registreringer i SPF-systemet er risiko for nysmitte vurderet. For 2009/2010 var den årlige incidens for Ap-reinfektion i avls- og opformeringsbesætninger 1,6 % og i produktionsbesætninger 3,5 %. Økonomiberegninger viser, at tilbagebetalingstiden for en totalsanering er op til fem år i kronisk Ap-inficerede produktionsbesætninger.

Hvis man ønsker at eliminere Ap i kronisk smittede besætninger, har man mulighed for planlægning af et faringsstop, således at der ikke er dyr under 10 måneder i soholdet i den periode, hvor alle avlsdyr behandles med fluoroquinolon. Hvis man ønsker at sanere en akut smittet besætning med medicinsk behandling, vil der være grise i alle aldersgrupper tilstede i besætningen. Sanering af kronisk smittede besætninger med et saneringsprogram med faringsstop anses for at være den metode, der vil give højest succesrate. Derfor blev hovedvægten af undersøgelsen lagt på kronisk smittede sohold.

Ap-bakterien kan kun overleve i kort tid uden for grisen. Overlevelsestiden forlænges, hvis bakterien er dækket af slim eller andet organisk materiale. I rent vand ved 4 °C kan bakterien overleve i op til 30 dage. Kulde og høj fugtighed øger overlevelsestiden. Dette er baggrunden for, at reinfektioner og opblussen af infektionen i smittede besætninger er mest almindelige i vinterhalvåret. En sanering for Ap kræver derfor en omhyggelig rengøring, udtørring og desinfektion af staldene.

Formålet med denne undersøgelse var at vurdere, om Ap kunne elimineres fra et sohold ved et medicinsk saneringsprogram med brug af fluoroquinolon og faringsstop. Det blev undersøgt, om

eliminering af ondartet lungesyge medførte en signifikant reduktion i besætningens antibiotikaforbrug og sygdomsregistreringer, herunder dødelighed. Herudover blev det undersøgt, om der udvikledes quinolonresistens i zoonotiske bakterier som følge af behandling med fluoroquinolon.

Materiale og metode

Ejere af kandidatbesætninger til sanering for ondartet lungesyge blev søgt via kontakt med praktiserende dyrlæger. En repræsentant for SEGES Videncenter for Svineproduktion gennemgik muligheder for sanering sammen med besætningsejer og den tilknyttede praktiserende dyrlæge. Besætningsejerne dækkede alle omkostninger i forbindelse med saneringsprogrammet inklusiv udgifter til behandling med fluoroquinolon (Baytril®).

Inklusionskriterier for kronisk Ap-inficeret besætning:

- Sobesætning, hvor Ap-serotyper Ap2, Ap5 eller Ap6 var diagnosticeret bakteriologisk (ungdyr) og serologisk (søer) inden for det seneste år efter SPF-sundhedsstyringens retningslinjer (www.spfsus.dk), eller en sobesætning med serologisk påvisning af Ap2, Ap5 eller Ap6.
- Forekomst eller fravær af andre luftvejspatogener var ikke afgørende for udvælgelsen.
- Besætningen skulle have kliniske tegn på ondartet lungesyge, herunder forøget sygelighed og dødelighed.
- Mindst 500 meter til nærmeste nabobesætning med Ap.
- Mindst 20 % af grisene skulle kunne følges som slagtesvin hos ejer eller hos aftager.
- Der skulle føres E-kontrol i slagtesvineholdet.

Inklusionskriterier for akut Ap-inficeret besætning:

- Sobesætning, hvor akut udbrud med Ap-serotype Ap2, Ap5 eller Ap6 var diagnosticeret (nysmittet).
- Forekomst eller fravær af andre luftvejspatogener var ikke afgørende for udvælgelsen.
- Besætningen skulle have kliniske tegn på ondartet lungesyge, herunder forøget sygelighed og dødelighed.
- Mindst 500 meter til nærmeste nabobesætning med Ap.
- Mindst 20 % af grisene skulle kunne følges som slagtesvin hos ejer eller hos aftager.
- Der skulle føres E-kontrol i slagtesvineholdet.

Alle saneringer fulgte en generel protokol, der var godkendt af Sundhedsstyrelsen. Protokollen blev udarbejdet i samarbejde med Dyrlægeforeningen og forskere fra Københavns Universitet. For hver besætning blev der udarbejdet en besætningsspecifik plan for saneringen. Forløbet af sanering i en kronisk smittet besætning er vist i figur 1.



Figur 1. Tidslinje for medicinsk sanering med fluoroquinolon i kronisk smittet besætning

Besætningsejeren gennemførte alle praktiske foranstaltninger og dækkede alle udgifter i forbindelse med saneringsprogrammet. SEGES Videncenter for Svineproduktion var ansvarlig for, at saneringen blev gennemført fagligt korrekt i henhold til den godkendte protokol. Efter saneringsprogrammet var det ligeledes SEGES Videncenter for Svineproduktion, der forestod prøveudtagning af serumprøver og gødningsprøver samt dataindsamling til belysning af effekten af eliminering af Ap. Quinolonresistens blev fulgt ved mikrobiologisk undersøgelse af gødningsprøver på Københavns Universitet.

Den første del af det medicinske saneringsprogram var vaccination imod ondartet lungesygge (Vaccine: Porcilis®, APP VET). Alle voksne dyr blev vaccineret mod Ap. Dyrene blev vaccineret i overensstemmelse med vaccine programmet. Anden og sidste vaccinationsrunde var afsluttet senest én måned før den medicinske behandling blev påbegyndt.

På tidspunktet for den medicinske sanering måtte der ikke være dyr under 10 måneder på ejendommen. I planlægningen blev en af følgende to muligheder valgt:

- Et 4-ugers faringsstop, hvor alle smågrise og slagtesvin blev flyttet fra besætningen efter tre uger. Derved blev der opnået en periode på syv dage uden ungdyr, hvor medicinering med fluoroquinolon fandt sted.
- Fire ugehold af drægtige søer blev flyttet til en anden besætning. På denne måde blev der opnået en periode på syv dage uden ungdyr, hvor medicinering med fluoroquinolon fandt sted.

Formålet med at fjerne unge dyr var at sænke smittetrykket i besætningen og på den måde sikre en højere chance for en succesfuld eliminering af Ap.

Introduktion af nye avlstdyr (polte og orner) til besætningen måtte ikke finde sted før 90 dage efter start på medicinering af hensyn til risikoen for smitte af disse nye, ikke-immune dyr via subklinisk inficerede tonsilbærere (sunde smittebærere).

Rengøring og desinfektion

Staldene, der blev tømt i forbindelse med saneringen (alle farestalde, klimastalde og slagtesvinestalde), blev gjort rent som ved en SPF-sanering:

- Iblødsætning efterfulgt af højtryksrensning til gødningsfrit niveau, eventuelt med brug af sæbe.
- Derefter desinfektion med glutaraldehyd.
- Drikkenipler blev rensede og drikkevandssystemet gennemskyllet og desinficeret, mens stalden stod tom.

Drægtighedsstalde, løbeafdelinger og poltestalde blev rengjort med skovl, kost og vandslange. Efterfølgende blev staldene udtørret og strøet med Stalosan®.

Behandling med fluoroquinolon

Alle dyr i besætningen blev behandlet to gange med fire dages mellemrum (dag 0 og dag 4) med et veterinært fluoroquinolonpræparat (Baytril®). En dosis på 5 mg/kg legemsvægt blev givet intramuskulært i nakken med maksimalt 10 ml Baytril® 10 % pr. injektionssted. Der var fokus på at anslå dyrets vægt så præcist som muligt, så der blev givet korrekt dosering. Udover de behandlinger, der blev givet på dag 0 og dag 4 i saneringsprogrammet, blev der ikke anvendt fluoroquinoloner i besætningen i det følgende år, idet undersøgelse af udvikling af resistens overfor fluoroquinolon var en del af målet med undersøgelsen. Anden medicin måtte anvendes på normal vis under hensyntagen til dansk lovgivning.

Udtagning af gødningsprøver til overvågning af resistens

I hver besætning blev der udtaget gødningsprøver fra 25 søer før sanering (0-2 dage før behandling med fluoroquinolon). Disse 25 søer blev prøvetaget igen dag 14, dag 30, dag 90, dag 150 og dag 365.

Desuden blev der udtaget prøver fra grise i kuld fra fem af de 25 søer (tre pr. kuld). Grisene fik udtaget gødningsprøve på dag 14, hvor de var 5-10 dage gamle, derefter på dag 30, dag 90 og dag 150 efter behandling med fluoroquinolon, hvor de havde nået slagtevægt.

Undersøgelse af resistensudvikling

Gødningsprøver blev inden for 24 timer efter udtagning dyrket kvantitativt på MacConkey og Abeyta-Hunt-Bark (AHB) agar med 2 µg/ml ciprofloxacin (et humant anvendt fluoroquinolon) for at bestemme antal af henholdsvis quinolonresistente coliforme og *Campylobacter*-bakterier. Principperne for denne metode er beskrevet i en undersøgelse fra 2015 [2], dog blev der udsået 20 µl fra hver 10-folds fortynding af gødning i stedet for 100 µl.

Koncentrationen af ciprofloxacin i agarpladerne blev fastlagt ud fra MIC-distributioner for *E. coli* og *Campylobacter* vildtypepopulationer, så kun resistente bakterier ville vokse [3]. Antal bakterier pr.

gram (CFU/g) gødning blev beregnet som et vægtet gennemsnit ifølge anbefalinger fra Nordisk Metodik-kommitté för Livsmedel [4].

Kontrol af om saneringen lykkedes

Alle deltagende besætninger blev besøgt dag 14, 30, 90 og 150 af enten en dyrlæge eller en tekniker i forbindelse med udtagning af gødningsprøver. Ved dyrlægebesøg foretoges også klinisk kontrol af besætningen for tegn på Ap.

Saneringen blev endeligt klassificeret som lykkedes eller ikke lykkedes ved en klinisk kontrol udført af en dyrlæge fra SEGES Videncenter for Svineproduktion dag 365. Samtidig blev der udtaget 20 blodprøver til undersøgelse for de relevante Ap-typer. Prøverne blev udtaget fra dyr født efter medicineringen eller indkøbte polte. Blodprøver blev undersøgt i ELISA-test på enten Laboratorium for Svinesygdomme i Kjellerup (Ap2 og 6) eller DTU Veterinærinstituttet (Ap5). Hvis flere besætninger var i samdrift, blev der udtaget 10 blodprøver pr. CHR-nummer, jvf. de gældende regler for SPF-sundhedskontrol.

Hvis der ikke var kliniske tegn på AP, og de undersøgte blodprøver var negative, blev saneringen klassificeret som lykkedes. I de besætninger, der sanerede for flere serotyper, men hvor der blev påvist mindst en Ap-type, blev frihed for andre Ap-typer klassificeret på baggrund af negative blodprøver for vedkommende serotype.

Registrering af dødelighed

Dødeligheden hos klimagrise og slagtesvin blev opgjort som et gennemsnit fra produktionsrapporterne op til et år før og efter gennemførelse af saneringsprogrammet. I praksis kunne der indhentes data for 3-12 måneder før den måned, hvor behandling med fluoroquinolon blev gennemført og 6-12 måneder efter behandlingen.

Registrering af antibiotikaforbrug

Data vedrørende antibiotikaforbrug blev hentet fra VetStat. Antibiotikaforbruget blev opgjort som ADD (animal daily dose, som beregnet af VetStat) til smågrise (15 kg standardvægt) og slagtesvin (50 kg standardvægt) for 12 måneder før den måned, hvor der blev behandlet med fluoroquinolon og 12 måneder efter.

Registrering af brysthindear ved slagtning

Brysthindear registreret ved den rutinemæssige kødkontrol ved slagtning blev opsamlet for 12 måneder før og 12 måneder efter den måned, hvor der blev behandlet med fluoroquinolon.

Statistisk opgørelse

Det blev undersøgt, om der blev udviklet resistens overfor fluoroquinolon som følge af behandling med fluoroquinolon. Forekomsten af resistente bakterier i gødningsprøver fra søer før sanering (dag 0) blev sammenlignet med forekomsten af resistente bakterier i de samme søer dag 150 og dag 365 efter sanering. Antallet af resistente bakterier blev angivet som \log_{10} (antal resistente bakterier/gram gødning). Desuden blev det undersøgt, om der kunne påvises resistens hos grise, der var født efter behandlingen. Her sammenlignedes forekomsten af resistente bakterier hos søer før sanering med resistens hos tre af deres grise (i alt 15 grise pr. besætning) seks måneder efter behandlingen med fluoroquinolon.

Den statistiske analyse for udvikling af resistente bakterier blev udført som logistisk lineær regression i Proc Mixed (SAS Interprise Guide 7.0). For alle parametre var detektionsgrænsen for bakterier i undersøgte prøver 500 CFU/g. Da der blev analyseret på \log_{10} -transformerede værdier, var mindste værdi derfor lig 2,7. Differencer i form af forskelle i antal bakterier fra dag 0 til senere prøvetagninger blev analyseret i en lineær model.

Sekundære parametre: Dødelighed, antibiotikaforbrug og forekomst af brysthindear blev opgjort for op til 12 måneder før og efter sanering for at tage hensyn til årstidsvariation. Der var dog for få besætninger i undersøgelsen til en statistisk sammenligning af disse resultater før og efter gennemførelse af saneringsprogrammet.

Resultater og diskussion

Der blev gennemført et medicinsk saneringsprogram for ondartet lungesygdom med brug af fluoroquinolon i ni kronisk inficerede sohold samt i en enkelt besætning (besætning 5) med nyt udbrud af ondartet lungesygdom (tabel 1).

Tabel 1. Besætninger der blev inkluderet

Besætning	Ap-serotyper	Antal søer	Antal grise 7-30 kg	Antal slagtesvin	Måned for sanering
1	Ap2, Ap6	440	2.525	1.078	Maj 2012
2	Ap6	699	2.400	Ingen dyr*	Juli 2012
3	Ap2	450	2.000	750	August 2012
4	Ap2, Ap 5 Ap 6	700	3.600	Ingen dyr*	December 2012
5	Ap2	500	4.000	2.290	November 2012
6	Ap 2	1.151	5.000	2.000	Maj 2013
7	Ap 2	692			Maj 2013
8	Ap 2	930	2.900	1.200	August 2013
9	Ap2, Ap6	601	3.000	Ingen dyr*	August 2013
10	Ap2	1.350	3.550	630	Januar 2014

*: Ingen eller under 300 slagtesvin. Data på slagtesvin er ikke medtaget

Seks af de ni kronisk smittede sohold var smittede med en enkelt af de tre Ap-serotyper, som undersøgelsen omfattede, to sohold havde to serotyper og et sohold alle tre serotyper. To sohold havde samme ejer og lå tæt på hinanden (445 meter) (besætning 6 og 7). Her blev smågrise og slagtesvin fra de to sohold opdrættet sammen. To andre sohold havde forskellige ejere, men lå med meget kort afstand (138 meter) (besætning 8 og 9). På grund af den korte afstand og samdrift kan de ni sohold betragtes som syv besætningsenheder. Et år efter saneringsprogrammet var seks ud af de syv kronisk smittede besætningsenheder fri for én eller flere serotyper Ap-bakterier. Sanering af et nyt udbrud af ondartet lungesygge lykkedes ikke.

Dødelighed, brysthindear og antibiotikaforbrug før og efter gennemførelse af saneringsprogrammet er vist i tabel 2 og 3. Et inklusionskriterium for deltagelse i saneringsprogrammet var, at mindst 20 % af grisene skulle kunne følges som slagtesvin hos ejer eller hos aftager, samt at der skulle gennemføres registrering af produktionsdata (e-kontrol). Der var alligevel tre besætninger, der ikke kunne opfylde kravet om, at 20 % af slagtesvinene skulle kunne følges. Herudover var der to besætninger, hvor der ikke kunne indhentes data, da der ikke blev ført en e-kontrol, eller besætningsejeren ønskede ikke at udlevere data.

Table 2. Resultat vedrørende eliminering af Ap samt udvikling i dødelighed og brysthindear. Besætninger, hvor eliminering af Ap ikke lykkedes, har mørk baggrund i tabellen

Besætning	Resultat af sanering 1 år efter		Dødelighed, smågrise (%)		Dødelighed, slagtesvin (%)		Total dødelighed	Brysthindear over 12 måneder	
	Fri for Ap-serotyper	Ikke elimineret for Ap-serotype	Før	Efter	Før	Efter	Ændring (%-point)	Før	Efter
1	Ap2 Ap6		3,4	3,0	8,0	4,2	÷4,2	45,0	19,1
2		Ap6	3,1	2,2	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr
3	Ap2		4,1	2,7	4,6	2,5	÷3,5	48,0	4,6
4	Ap2 Ap 5 Ap 6		Ikke data	Ikke data	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr
5*		Ap2	Ikke data	Ikke data	Ikke data	Ikke data	Ikke data	14,3	58,1
6**	Ap2		4,0	3,2	8,8	6,5	÷3,5	44,1	14,3
7**	Ap2								
8		Ap2	Ikke data	2,6	Ikke data	Ikke data	Ikke data	Ikke data	Ikke data
9	Ap6	Ap2	3,5	1,2	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr
10	Ap2		5,7	2,1	4,7	13,7	+5,4	31,7	17,2

*: Medicinsk sanering af akut udbrud af ondartet lungesygge.

** : Fælles smågrise og slagtesvineproduktion

Der er data for dødeligheden blandt smågrise i seks besætninger (1, 2, 3, (6+7), 9, 10) og der var en reduktion i dødeligheden i alle tilfælde, også i besætning 2, hvor eliminering af Ap6 ikke lykkedes. Der er data for den samlede dødelighed hos smågrise og slagtesvin i fire besætninger. Eliminering af kronisk Ap smitte lykkedes i disse fire besætninger. De tre besætninger (1, 3, (6+7)) havde en reduktion i dødeligheden på 3 til 4 procentpoint. I besætning 10 blev dødeligheden blandt slagtesvin forøget i perioden efter saneringsprogrammet. Besætningsejer oplyste, at der var høj sygelighed grundet smitte med PRRS-virus efter programmet, og derfor blev der aflivet en del grise.

Besætning 5 blev forsøgt elimineret for en nysmitte med Ap2, uden at der var faringsstop som i de øvrige besætnings saneringsprogram. Dette lykkedes ikke. Der har ikke kunnet indhentes data for dødelighed fra besætning 5. Forløbet i besætningen var, at der blev konstateret sygdom og dødsfald af søer og smågrise i besætningen i slutningen af november måned 2012. To dage efter, at dyrlægen havde stillet den kliniske diagnose, og der var dyrket Ap-lignende kolonier på det diagnostiske laboratorium, blev der udtaget dag -1 gødningsprøver. Dagen efter injektionsbehandlede 550 søer, 1.200 pattegrise og 1.800 smågrise med Baytril®. Den medicinske sanering blev gennemført i den sidste uge af november 2012 (tabel 1). Det var således i en vintermåned, hvor der kan forventes bedre overlevelse af bakterier i miljøet. Det er ikke blevet endeligt klarlagt, hvorledes besætningen var blevet smittet. Det kunne skyldes, at der var blevet flyttet dyr til soholdet fra en slagtesvinebesætning i oktober, hvor der blev observeret hoste, i samme periode. Det viste sig, at der var en stigning i antallet af slagtesvin med brysthindear fra denne besætning i november 2012. Det er dermed sandsynligt, at besætning 5 er blevet smittet med ondartet lungesyge en måned før, der blev set sygdomsudbrud. Med andre ord var udbruddet ikke så akut som forventet. Dette kan i givet fald have været medvirkende til det dårlige resultat for besætning 5, hvor der ikke var faringsstop og ikke blev foretaget vaccination.

En høj forekomst af brysthindear ved slagting er en god indikator for, at slagtesvin har haft et sygdomsforløb med ondartet lungesyge. Der kunne indhentes slagtedata fra fem slagtesvinehold (tabel 3). De fire slagtesvinehold blev fri for én eller flere Ap-serotyper, og dette er foreneligt med, at der sås meget store fald i fund af brysthindear ved slagtesvin (fra 32-48 %, ned til 5-19 %). Niveaulet af brysthindear efter sanering vil dog afhænge af, hvilke Ap-serotyper besætningen stadig er smittet med efter sanering.

Det samlede antibiotikaforbrug til smågrise og slagtesvin er vist i tabel 3. Der var et tydeligt fald i antibiotikaforbruget til smågrise i besætning 1, 3, 4, 6 + 7 og 10, der alle blev elimineret for én eller flere Ap-serotyper. Der var et stigende forbrug af antibiotika til smågrise i to af de tre sohold, hvor ondartet lungesyge ikke blev elimineret. Der er kun data for antibiotikaforbrug til slagtesvin i fem af de 10 besætninger. Der var store fald i antibiotikaforbruget i tre af de fire slagtesvinehold, der blev fri for Ap. Der var en stigning i antibiotikaforbruget til slagtesvin i besætning 5, hvor der var et nyt udbrud af ondartet lungesyge, og som det ikke lykkedes at eliminere.

Table 3. Resultat af saneringsprogram og udvikling i antibiotikaforbruget 12 måneder før og 12 måneder efter sanering. Besætninger, hvor eliminering af Ap ikke lykkedes, har mørk baggrund i tabellen

Besætning	Resultat af sanering for Ap2, Ap5, Ap6 1 år efter		ADD pr. 100 smågrise pr. dag			ADD pr. 100 slagtesvin pr. dag		
	Fri for Ap-serotyper	Ikke elimineret for Ap-serotype	Før	Efter	Ændring i %	Før	Efter	Ændring i %
1	Ap2 Ap6		16,0	0,8	+95 %	2,6	1,3	+50 %
2		Ap6	14,2	8,7	+39 %	Ingen Dyr	Ingen dyr	Ingen dyr
3	Ap2		26,3	6,6	+75 %	0,7	0,5	+35 %
4	Ap2 Ap 5 Ap 6		8,4	5,6	+33 %	Ingen Dyr	Ingen dyr	Ingen dyr
5*		Ap2	16,9	23,0	+36 %	0,6	0,9	+47 %
6**	Ap2		15,1	9,4	+37 %	3,95	1,34	+66 %
7**	Ap2							
8***		Ap2	7,1	16,1	+128 %	0,3	0,1	+56 %
9***	Ap6	Ap2	7,8	9,5	+22 %	Ingen dyr	Ingen dyr	Ingen dyr
10	Ap2		15,3	9,8	+36 %	2,9	3,5	+22 %

*: Besætning 5 blev forsøgt saneret i et akut udbrud, dette lykkedes ikke.

** : Besætning 6 og 7 havde samme ejer og lå tæt på hinanden (445 meter). Klimastald og slagtesvinestald var fælles for de to soejendomme. Soholdene blev saneret samtidigt.

***Besætning 8 og 9 lå meget tæt på hinanden (138 meter). Saneringsprogrammet blev gennemført i soholdene samtidigt. Det blev konstateret Ap2 i begge besætninger med få ugers mellemrum fire måneder efter saneringsprogrammet, Besætning 9 opretholdt frihed for Ap6

Fluoroquinolonresistens

Forekomst af fluoroquinolonresistente bakterier i gødning blev undersøgt på coliforme og *Campylobacter*, hvoraf sidstnævnte er zoonotisk, mens gruppen af coliforme indeholder en blanding af zoonotiske og ikke-zoonotiske typer. Resistens blev målt som logaritmen til antal ciprofloxacinresistente kolonier pr. gram gødning (Log CFU/g). Resultater for coliforme er vist i tabel 4, tabel 5 og figur 2. Resultater for *Campylobacter* er vist i tabel 6, tabel 7 og figur 3. Ved dyrkning af bakterier var detektionsgrænsen på 500 bakterier (CFU)/gram. Når 500 CFU/g logaritmetransformeres

bliver værdien 2,7 log CFU. Ved en log CFU på 2,7 var antallet af resistente bakterier under detektionsgrænsen.

Tabel 4. Sammenligning af gennemsnitlig forekomst (Log CFU/g) af ciprofloxacinresistente coliforme bakterier hos søer i gødning før og henholdsvis 150 og 365 dage efter behandling med fluoroquinolon. Logaritmen til modelestimer dag 0, dag 150 og dag 365-forskelle og p-værdi for statistisk forskel

Besætning	Ciprofloxacinresistente coliforme (Log CFU/g) hos søer, dag 0	Forskel i Log CFU/g for søer mellem dag 0 og 150	p-værdi	Forskel i Log CFU/g for søer mellem dag 0 og 365	p-værdi
1	2,70*	0,94	<0,0001	0,54	0,0079
2	2,70	1,02	<0,0001	0,56	0,0071
3	2,70	1,30	<0,0001	1,18	<0,0001
4	2,70	1,99	<0,0001	0,28	0,1607
5	2,70	1,66	<0,0001	0,71	0,0038
6	2,70	0,89	<0,0001	0,10	0,6361
7	2,95	0,73	<0,001	0,00	0,9861
8	2,93	1,30	<0,0001	0,64	0,0009
9	3,83	÷0,27	0,198	-0,32	0,1392
10	2,70	1,18	<0,0001	0,54	0,0077
Samlet	2,86±0,11	1,07±0,19	0,004	0,42±0,13	0,014

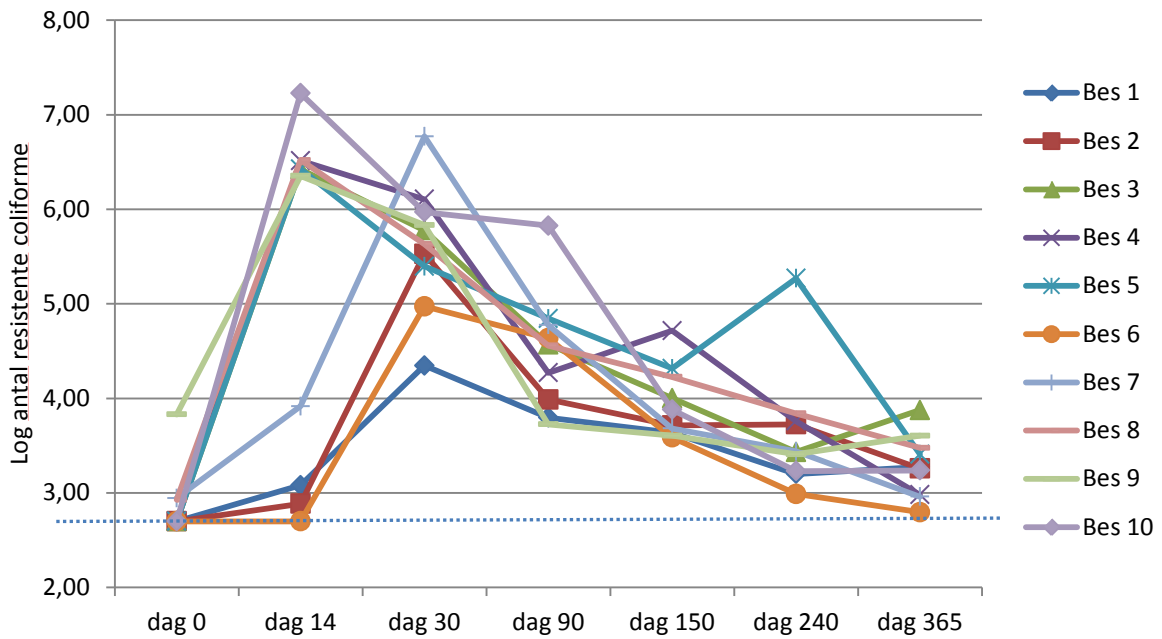
* Log 2,70 svarer til detektionsgrænsen på 500 CFU/g gødning, dvs. der ikke blev detekteret ciprofloxacinresistente coliforme

Tabel 5. Sammenligning af forekomst (CFU/g) af ciprofloxacinresistente coliforme bakterier i gødning hos søer før sanering og deres afkom 150 dage efter behandling med fluoroquinolon. Logaritmen til modelestimer dag 0, dag 150-forskelle og p-værdi for statistisk forskel

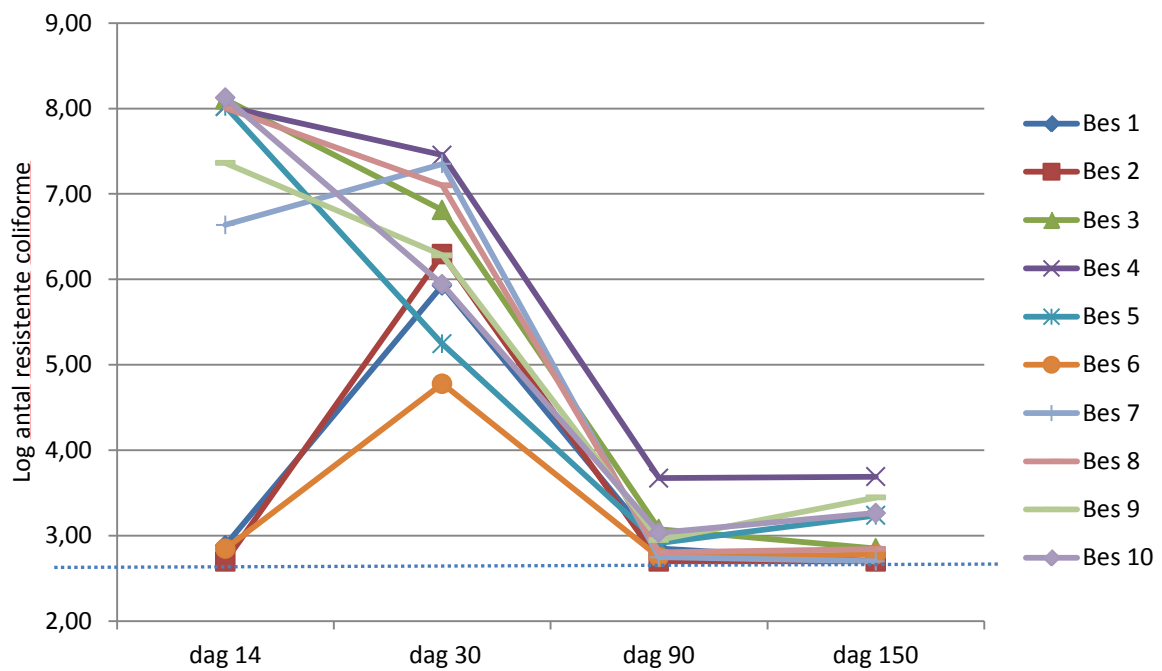
Besætning	Ciprofloxacinresistente coliforme (Log CFU/g) hos 5 søer, dag 0	Forskel i ciprofloxacinresistente coliforme (Log CFU/g) mellem 5 søer dag 0 og deres grise dag150	p-værdi
1	2,70	0,00	1,0000
2	2,70	0,00	1,0000
3	2,70	0,15	0,3623
4	2,70	0,99	<0,0001
5	2,70	0,59	0,0022
6	2,70	_*	_*
7	3,10	÷0,49	0,0051
8	3,72	÷0,94	<0,0001
9	2,70	0,70	0,0003
10	2,70	0,57	0,0020
Samlet	2,87±0,06	0,20±0,20	0,375

* Der mangler identifikation af relation mellem so og grise fra hendes kuld

Søer, dag 0 til dag 365



Grise, dag 14 til dag 150



Figur 2. Gennemsnit for hver besætning af ciprofloxacinresistente coliforme vist på log₁₀ skala. Tærskelværdi for påvisning er log₁₀ 2,7 svarende til, at der ikke påvises resistente coliforme

Tabel 6. Sammenligning af gennemsnitlig forekomst (Log CFU/g) af ciprofloxacinresistente *Campylobacter*-bakterier hos søer i gødning før og henholdsvis 150 og 365 dage efter behandling med fluoroquinolon.

Logaritmen til modelestimer dag 0, dag 150 og dag 365-forskelle og p-værdi for statistisk forskel

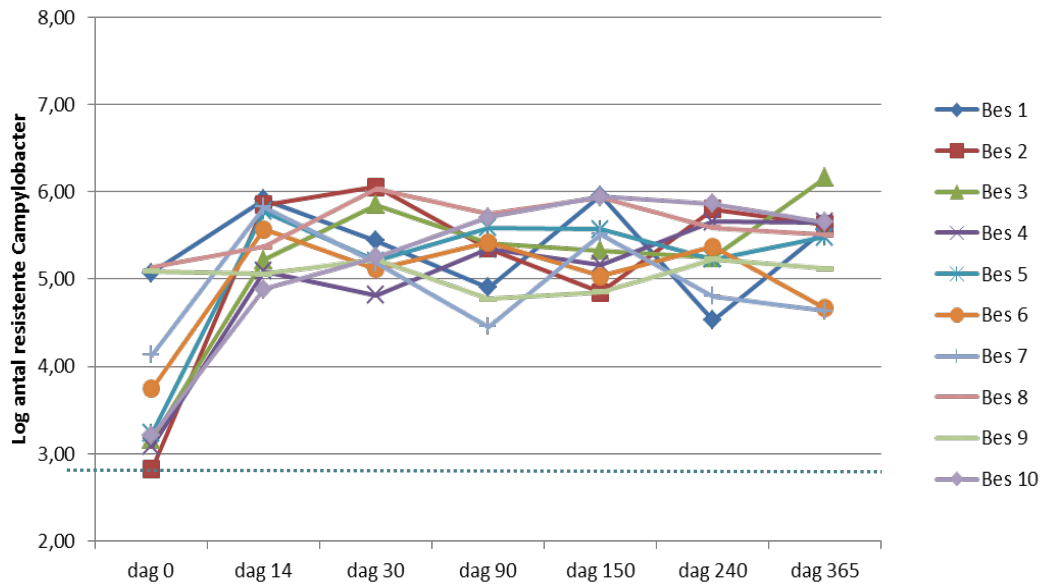
Besætning	Ciprofloxacinresistente <i>campylobacter</i> (Log CFU/g) hos søer, dag 0	Forskel i Log CFU/g for søer mellem dag 0 og 150	p-værdi	Forskel i Log CFU/g for søer mellem dag 0 og 365	p-værdi
1	5,07	0,87	0,0083	0,66	0,0578
2	2,82	2,01	<0,0001	2,93	<0,0001
3	3,16	2,33	<0,0001	3,16	<0,0001
4	3,08	2,04	<0,0001	2,55	<0,0001
5	3,23	2,25	<0,0001	2,37	<0,0001
6	3,74	1,50	<0,0001	1,09	0,0015
7	4,13	1,42	<0,0001	0,43	0,2010
8	5,13	0,80	0,0096	0,34	0,2948
9	5,09	-0,20	0,5491	÷0,08	0,8270
10	3,21	2,70	<0,0001	2,31	<0,0001
Samlet	3,87±0,29	1,57±0,28	0,0039	1,58±0,38	0,0039

Tabel 7. Sammenligning af forekomst (CFU/g) af ciprofloxacinresistente *Campylobacter*-bakterier i gødning hos søer før sanering og deres afkom 150 dage efter behandling med fluoroquinolon. Logaritmen til modelestimer dag 0, dag 150-forskelle og p-værdi for statistisk forskel

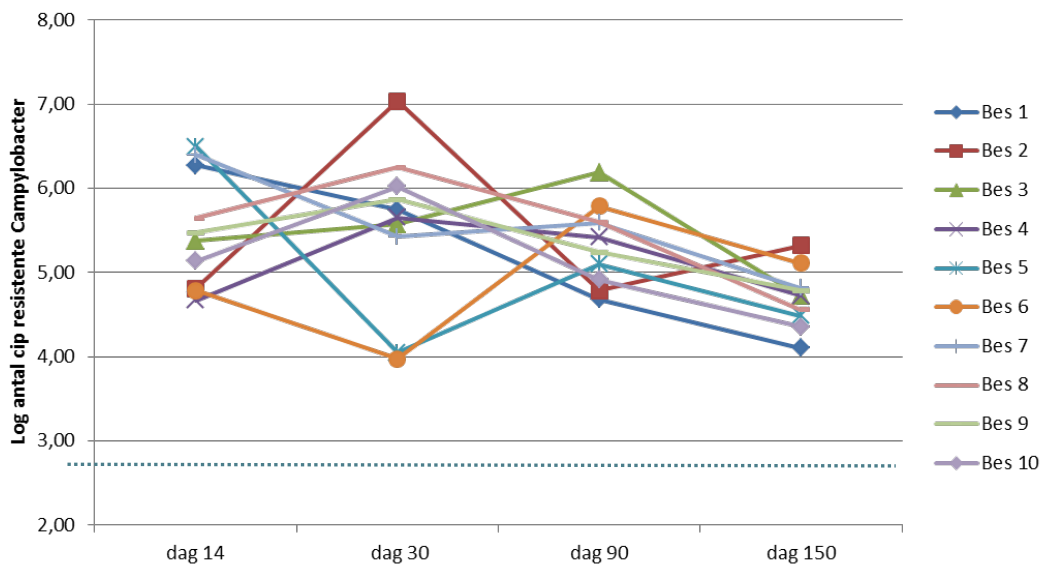
Besætning	Ciprofloxacinresistente <i>Campylobacter</i> (Log CFU/g) hos 5 søer, dag 0	Forskel i ciprofloxacinresistente <i>Campylobacter</i> (Log CFU/g) mellem 5 søer dag 0 og deres grise, dag 150	p-værdi
1	6,06	÷1,95	<0,0001
2	3,10	2,22	<0,0001
3	3,49	1,17	0,0002
4	2,70	2,03	<0,0001
5	2,70	1,83	<0,0001
6	3,74	_*	_*
7	3,89	0,83	0,0085
8	5,62	÷1,03	0,0008
9	5,21	÷0,26	0,4582
10	2,84	1,50	<0,0001
Samlet	3,96±0,44	0,70±0,50	0,2031

* Der mangler identifikation af relation mellem so og grise afkom

Søer, dag 0 til dag 365



Grise, dag 14 til dag 150



Figur 3. Gennemsnit for hver besætning af ciprofloxacinresistente *Campylobacter* vist på log₁₀ skala. Tærskelværdi for påvisning er log 2,7 svarende til, at der ikke påvises resistente *Campylobacter*

I syv af de 10 besætninger kunne ciprofloxacinresistente coliforme ikke detekteres i søer før behandlingen med fluoroquinolon (Baytril®). Kort efter behandlingen skete der en kraftig stigning i samtlige besætninger med de højeste niveauer (op til cirka 10⁷ CFU/g) målt på dag 14 eller 30 (figur 2). Derefter faldt mængden gradvist indtil et år efter behandling, hvor det gennemsnitlige niveau var mindre end en halv log₁₀ enhed højere end før behandlingen (tabel 4). Dette afspejler sig også i de

statistiske beregninger, som, ved sammenligning med dag 0, viser en signifikant højere mængde ciprofloxacinresistente coliforme i ni af 10 besætninger (stigning på $1,07 \log_{10}$) på dag 150 ($p < 0,004$).

På dag 365 gjaldt det dog kun i seks af 10 besætninger, men den samlede forskel ($0,42 \log_{10}$) var stadig signifikant forskellig fra startniveauet (tabel 4). Der tegnede sig et lignende billede for afkom, hvor niveauet af ciprofloxacinresistente coliforme toppede (op til cirka 10^8 CFU/g) på dag 14 eller 30. Herefter faldt niveauet endnu hurtigere end for søerne og nåede ned omkring detektionsgrænsen i samtlige besætninger allerede på dag 90, hvorefter der ikke skete nogen ændring frem til slagtetidspunktet på dag 150 (figur 2). Manglen på en dag 0-prøve for grisene bevirker, at der ikke kan laves samme statistik som for søerne. Samlet set er niveauet af ciprofloxacinresistente coliforme på dag 150 i grisene dog ikke signifikant forskelligt fra niveauet i deres mødre på dag 0, før sanering (tabel 5).

Ligesom for coliforme skete der en hurtig selektion af ciprofloxacinresistente *Campylobacter*, hvor et topniveau på op til cirka 10^6 CFU/g blev nået allerede på dag 14 (figur 3). Dog skete der ikke et tilsvarende fald efterfølgende, idet niveauet forblev stabilt højt frem til sidste prøvetagning et år efter saneringen. Dette kan også ses ved de statistiske beregninger, hvor der på dag 365 stadig var signifikant flere ciprofloxacinresistente *Campylobacter* i seks af 10 besætninger sammenlignet med dag 0, og hvor det gennemsnitlige antal for alle besætninger lå $1,57 \log_{10}$ bakterier over startniveauet (tabel 6). I afkom tegnede der sig det samme billede med en meget lille ændring over tid for disse bakterier (figur 3). I seks af ni besætninger var der et større antal ciprofloxacinresistente *Campylobacter* på dag 150 sammenlignet med dag 0 prøver for grisenes mødre, men set i helhed var der ikke signifikant forskel på søer dag 0 og grise efter disse søer dag 150 ($p = 0,20$) (tabel 7).

Diskussion af resultater

Medicinsk sanering af besætninger for kronisk smitte med ondartet lungesyge har vist sig at have en god og acceptabel succesrate ved gennemførelse af et saneringsprogram med vaccination, faringsstop, tømning af stalde for vækstdyr og to behandlinger med fluoroquinolon. Sanering mislykkedes dog i to af ni sohold, der var kronisk smittede. Besætning 2 blev ikke elimineret for Ap6. Besætning 8 blev ikke elimineret for Ap2. Besætning 9 havde både Ap2 og Ap6, kun Ap6 blev elimineret. De to sohold (besætning 8 og 9) lå med kort afstand imellem, der blev konstateret ondartet lungesyge Ap2 i begge besætninger med få ugers mellemrum. Ap-smitte blev påvist i forbindelse med klinisk udbrud fire måneder efter sanering. Det har ikke kunnet afklares, om smitten var blevet i besætningerne eller om Ap-smitten er kommet udefra.

Medicinsk eliminering af Ap2 i en enkelt besætning med akut udbrud af ondartet lungesyge lykkedes ikke. Der var kliniske tilfælde af ondartet lungesyge få uger efter behandling med fluoroquinolon.

Besætningen blev smittet om vinteren, hvor Ap-bakterierne har den bedste overlevelse i miljøet. På baggrund af dette studie kan det ikke konkluderes endegyldigt, om eliminering i akutte udbrud er mulig. Dette skyldes, at saneringsprogrammet kun blev gennemført i ét tilfælde med akut udbrud, og fordi udbruddet muligvis var på vej over i et kronisk stadie ved saneringens start.

Effekten af sanering er vurderet på dødelighed, antibiotikaforbrug og forekomst af brysthindear ved slagtning. Der var desværre kun data for slagtesvin fra halvdelen af besætningerne, da en besætning fik slagtet på et privat slagteri, og to besætningsejere opgav at have egen slagtesvineproduktion.

Udvikling i brysthindear er en god indikator for forekomsten af ondartet lungesygge. Undersøgelsen viste et generelt stort fald i forekomsten af brysthindear, dog ikke til et 0-niveau (selv i SPF-besætninger kan op til 10 % af slagtesvinene have brysthindear). Da der findes flere Ap-serotyper vil en sanering for en enkelt serotype ikke kunne sikre et stort fald i brysthindear, hvis besætningen fortsat er smittet med andre af de væsentlige serotyper.

Fra VetStat har der kunnet udtrækkes data for ordination af antibiotika til smågrise og slagtesvin. Der var en markant reduktion i det samlede antibiotikaforbrug efter sanering, både hos smågrise og slagtesvin. Reduktion i forbruget kunne ikke knyttes til bestemte præparatgrupper eller indikationer. I mange tilfælde anvendtes præparater med effekt på både tarminfektioner og luftvejslidelser.

Fluoroquinolonresistens i *Campylobacter* og coliforme opstår oftest ved mutationer, som nedarves vertikalt, det vil sige resistensen ikke spredes til andre bakteriearter. Fluorokinolonresistens i coliforme er en god indikator for det overordnede selektionspres, men er ikke af så stor klinisk vigtighed, da disse bakterier ofte er non-patogene for mennesker og i øvrigt typisk kan behandles med andre klasser af antibiotika. Baseret på en gennemsnitlig betragtning af udviklingen af fluoroquinolonresistente coliforme i besætningerne kan det vurderes, at saneringen vil resultere i søer med et moderat, men signifikant højere antal resistente bakterier, selv et år efter saneringen. I indeværende undersøgelse havde grise født af disse søer ikke signifikant flere resistente bakterier, end hvad der fandtes i besætningen før saneringen (målt som søernes startkoncentration). Dog skal det erindres, at søer med et antal bakterier under påvisningsgrænsen er tillagt en værdi på $\log_{10} = 2,70$. I modsætning til coliforme bakterier kan selv få *Campylobacter*-bakterier forårsage sygdom i mennesker, ofte i form af selvbegrænsende diarré. Ciprofloxacin er blandt de få antibiotika, som virker, når behandling af *Campylobacter*-infektioner hos mennesker er nødvendig.

Som ventet medførte behandlingen en hurtig selektion af ciprofloxacinresistente coliforme og *Campylobacter* i grisenes tarmkanal (gødningsprøverne). Normalt vil det efterfølgende fravær af et selektionstryk medføre, at resistente kloner udkonkurreres af følsomme kloner. Dette var også tilfældet for coliforme bakterier, hvor resistensniveauet næsten nåede ned på udgangspunktet indenfor et år i søerne. Det skete endnu hurtigere i afkom, så grisene ved slagtetidspunktet på dag 150 havde relativt få ciprofloxacinresistente coliforme. Et lignende fald blev dog ikke observeret for

Campylobacter, hvor niveauet af ciprofloxacinresistens forblev højt gennem hele prøvetagningsperioden især blandt søer, mens afkom på dag 150 (slagtetidspunkt) ikke havde signifikant højere antal end deres mødre før sanering. Manglende fald i antallet af resistente bakterier kan skyldes, at *Campylobacter*-bakterier, i modsætning til stort set alle andre bakterier, er kendt for ikke at tabe "fitness" (konkurrenceevne), når de bliver fluoroquinolonresistente, det vil sige de overlever mindst lige så godt som følsomme bakterier, når selektionstrykket aftager [5]. Dette er formentlig også årsagen til, at relativt høje prævalenser af ciprofloxacinresistens stadig ses i *Campylobacter* fra danske produktionsdyr trods lovmæssige restriktioner og et meget begrænset forbrug af fluoroquinoloner igennem de sidste 10 år. For eksempel var 12 % af *Campylobacter coli* isoleret fra svin resistente overfor ciprofloxacin i 2012 [6].

Selektionen af ciprofloxacinresistente *Campylobacter* i både søer og deres afkom kan ikke udelukkes at have sundhedsmæssige konsekvenser for mennesker. Risikoen er dog formentlig begrænset, idet et tidligere dansk studie viste, at der sker en betydelig reduktion af *Campylobacter* i svin under slagtning og efterfølgende køling af slagtekroppe [7]. I dette studie [7] var samtlige grise *Campylobacter*-positive før slagtning med samme koncentration af disse bakterier i gødningsprøver som påvist her (cirka 10^4 - 10^6 CFU/g) (Fig. 3). Efter slagtning kunne *Campylobacter* kun genfindes i 17 % af slagtekroppene, men der var for få bakterier til at de kunne kvantificeres. Studiet fulgte ikke op på *Campylobacter*-forekomst under den videre forarbejdning af slagtekroppe og i detailledet. Sammenlagt tyder dette studie dog på, at kontaminering af kød på svineslagterier er begrænset, og at mennesker eksponeres for relativt få *Campylobacter*-bakterier via svinekød. Det skal ligeledes erindres, at grise hovedsageligt huser *C. coli*, mens den almindelige årsag til campylobacteriose hos mennesker er *C. jejuni*.

Konklusion

Et medicinsk saneringsprogram med faringsstop eliminerede en eller flere serotyperne Ap2, Ap5 eller Ap6 i syv ud af ni kronisk smittede sohold. Frihed for ondartet lungesyge i de kronisk smittede besætninger gav reduktioner i dødelighed, antibiotikaforbrug og brysthindear i de fleste besætninger. Medicinsk sanering af et enkelt sohold, der var nyligt smittet med Ap2, lykkedes ikke. Det kan ikke konkluderes, om medicinsk sanering af en nysmittet besætning er mulig på dette grundlag.

Besætningsejere og deres praktiserende dyrlæger har hermed vist, at det med rimelig sikkerhed er muligt at eliminere ondartet lungesyge i en kronisk smittet besætning med to dages fluoroquinolonbehandling (Baytril® 5 mg/kg i.m. med fire dages mellemrum), når et saneringsprogram med faringsstop, vaccination af avlsdyr og desinfektion af stalde følges. Anvendelse af fluoroquinolon kræver godkendelse fra Fødevarestyrelsen.

Saneringen medførte en hurtig selektion af fluoroquinolonresistente bakterier. I løbet af de efterfølgende måneder faldt niveauet af disse resistente bakterier (især coliforme) dog markant. Faldet

skete hurtigst i afkom, hvor de gennemsnitlige antal fluoroquinolonresistente bakterier ved slagting ikke var signifikant forskelligt fra besætningsniveauet før behandling. Ud fra det nuværende datagrundlag er det ikke muligt præcist at vurdere risikoen for overførsel af fluoroquinolonresistente bakterier til mennesker via svinekød som følge af Ap-sanering med Baytril®. Det er uklart, hvilken betydning en eventuel overførsel af ciprofloxacinresistente coliforme bakterier og *Campylobacter* til mennesker vil have. Den overordnede sundhedsmæssige risiko for mennesker er dog formentlig lille, hvis maksimalt 15 besætninger saneres årligt. I betragtning af dette, den overvejende positive effekt på grises sundhed, samt den efterfølgende sænkning i antibiotikaforbrug, vurderer vi sammenlagt, at Baytril® (enrofloxacin) kan overvejes som et muligt præparat ved sanering for Ap i kronisk inficerede besætninger, men at en række forudsætninger bør stilles op forinden, for eksempel:

- Der skal være mindst 500 meter til eventuelle nabobesætninger.
- Der skal følges et godkendt saneringsprogram.
- Besætninger må ikke gentage sanering med Baytril®, hvis Ap genintroduceres efter sanering.
- Særlige hygiejnemæssige foranstaltninger bør træffes ved slagting, især af søer, for at undgå krydskontaminering.
- Årlig stillingtagen til om saneringsprogrammet bør fortsætte ud fra en samlet vurdering af antal sanerede besætninger, klinisk effekt i besætninger, efterfølgende antibiotikaforbrug, samt udvikling af ciprofloxacinresistens i *Campylobacter* isoleret fra grise og mennesker.

Epilog

Seks af de ni medicinsk sanerede sohold, der var kronisk smittede, er SPF-besætninger og bliver sundhedsovervåget af SPF-SuS.

Status i april 2016 er, at besætning 1 har fastholdt Ap2 og Ap6-fri status i fire år og besætning 10 har fastholdt Ap2-fri status i to år og tre måneder.

Besætningerne 6 + 7, der drives som en besætning, fik påvist Ap2 et år og ni måneder efter saneringsprogrammet.

Besætning 9 er siden projektets afslutning ophørt med svineproduktion, men besætningen er videresolgt til en anden svineproducent og den holder her fortsat Ap6-fri status efter to år og ni måneder.

SEGES Videncenter for Svineproduktion er i dialog med myndighederne om muligheden for fremadrettet at kunne anvende fluoroquinoloner specifikt ved sanering af besætninger for ondartet lungesygdom.

Referencer

[1]	Wallgreen, P, Segall, T., Pedersen Mörner, A., Gunnarsson A. (1999): Experimental infections with <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> in pigs – I. Comparison of five different parental antibiotic treatments. <i>J. Vet. Med. B.</i> 46, 249-260.
[2]	Katakweba AA, Møller KS, Muumba J, Muhairwa AP, Damborg P, Rosenkrantz JT, Minga UM, Mtambo MM, Olsen JE. (2015): Antimicrobial resistance in faecal samples from buffalo, wildebeest and zebra grazing together with and without cattle in Tanzania. <i>J Appl Microbiol.</i> 118: 966-75.
[3]	The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST www.EUCAST.org
[4]	Niemela, S. (1983): Statistical Evaluation of Results from Quantitative Microbiological Examinations, 2nd ed. Nordic Committee on Food Analysis. 1.
[5]	Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin J, Huang S, Michel L, Zhang Q. (2005): Enhanced <i>in vivo</i> fitness of fluoroquinolone-resistant <i>Campylobacter jejuni</i> in the absence of antibiotic selection pressure. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 102: 541-6.
[6]	DANMAP 2012 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark (www.danmap.org).
[7]	Boes, J., Nielsen, E.M., Sørensen; A.H., Baggesen, D.L. (2005): <i>Campylobacter</i> forekomst hos slagtesvin – fra besætning til slagtekrop. Meddelelse nr. 714. Landsudvalget for Svin.

Deltagere

Tekniker: Jens Ove Hansen

Statistikker: Mai Britt Friis Nielsen

Andre deltagere: svineproducenter og deres besætningsdyrlæger

Afprøvning nr. 1281

Aktivitetensnr.: 079-370040

LD Journalnr.: 3663-D-10-00459

// CSK //

VIDENCENTER FOR SVINEPRODUKTION

Tlf.: 33 39 45 00

Fax: 33 11 25 45

vsp-info@seges.dk



Ophavsretten tilhører Videncenter for Svineproduktion. Informationerne fra denne hjemmeside må anvendes i anden sammenhæng med kildeangivelse.

Ansvar: Informationerne på denne side er af generel karakter og søger ikke at løse individuelle eller konkrete rådgivningsbehov.

Videncenter for Svineproduktion er således i intet tilfælde ansvarlig for tab, direkte såvel som indirekte, som brugere måtte lide ved at anvende de indlagte informationer.