

# Antibiotikaterapi vid spädgrisdiarré

Magdalena Jacobson

## Bakgrund

I modern svensk svinproduktion dominerar två grupper av sjukdomar, luftvägssjukdomar och tarmsjukdomar. Grovt förenklat kan luftvägssjukdomarna sägas vara ett problem inom slaktsvinsuppfödningen, medan tarmsjukdomarna är den lilla grisens problem. Dessa diarrésjukdomar är vanligen relaterade till vissa, specifika perioder under uppfödningen. Som exempel kan nämnas ”spädgrisdiarré”, ”treveckorsdiarré” och ”avvänjningsdiarré” (1–3).

Spädgrisdiarré beskrevs redan på 1950-talet (2). I Sverige har sjukdomen vanligen förknippats med specifika stammar av bakterien *Escherichia (E.) coli*, så kallade ETEC (Enterotoxin-producerande *E. coli*). ETEC påverkar tarmcellernas signalsystem vilket medför en kraftig utsöndring av vätska till tarmen. Hos en spädgris, med mycket små kroppsreserver, kan detta bli fatalt och hela kullar kan dö av uttorkning inom loppet av några timmar (2,3,5,6). I vissa delar av landet är även smittsam tarmbrand, orsakad av bakterien *Clostridium (C.) perfringens* typ C, en känd orsak till spädgrisdiarré. I litteraturen anges dessutom ett antal andra agens med differentialdiagnostisk betydelse såsom rotavirus, coronavirus, *C. perfringens* typ A, coccidier, *C. difficile*, *Cryptosporidium parvum*-infektion, och *Strongyloides* spp. (3–15).

Från att ha varit ett stort problem i början av 1960-talet, har utvecklandet av effektiva vaccin mot ETEC lyckligtvis inneburit att spädgrisdiarré under en lång följd av år varit nästintill försvunnen inom svensk smågrisproduktion. På senare år har dock rapporter från fältet indikerat att spädgrisdiarré, trots väl fungerande skötsel- och vaccinationsrutiner, blivit ett allt vanligare problem. Orsaken till detta är okänd. Drabbade besättningar har ofta en hög och effektiv produktion, ett gott smittskydd och en god skötsel. Trots detta visar behandlingsjournalerna att en del besättningar rutinmässigt behandlar upp till 70 % av spädgrisarna med antibiotika (16). Vidare har traditionella behandlingar av denna nya form av sjukdomen ofta dåligt resultat. Många djurägare anger, att man fått ett oväntat gott behandlingsresultat av t.ex. penicillin, medan andra anger att enrofloxacin är den enda fungerande behandlingen. Några besättningar anger vidare, att problemen uppstått efter att de så kallade ”helcells-vaccinerna” mot *E. coli* ersatts med s.k. ”komponentvaccin”. Internationella rapporter visar, att liknande sjukdomsproblem även finns i t.ex. Danmark och Frankrike (17). Denna nya form av spädgrisdiarré går under benämningen NNPD, new neonatal porcine diarrhoea. Orsaken till problemen är inte klarlagd och spekulationerna varierar från land till land, t.ex. nya bakteriella infektioner som *C. difficile*, förekomst av vissa speciella s.k. toxintyper hos *C. perfringens*, eller förändringar i miljö eller skötselrutiner som kan öka smittrycket eller påverka spädgrisens möjligheter att få i sig en adekvat mängd råmjölk. Eftersom antikroppar inte passerar saggans placenta medför ett bristande råmjölksintag att den nyfödda grisen har ett mycket dåligt skydd mot olika agens i närmiljön.

## Klinik

Spädgrisar definieras som grisar i åldern 0–3 veckor och sjukdomen har beskrivits redan hos två till tre timmar gamla grisar, men kliniska symtom ses vanligast hos en till fyra dagar gamla grisar. Vid ETEC ses vanligen en vattentunn, gulaktig diarré. Den sekretoriska diarrén medför att djuren snabbt blir dehydrerade och förlust av natrium och bikarbonat till tarmlumen medför en metabolisk acidosis. Om inte behandling sätts in dör grisarna i hyperkalemi inom loppet av några timmar till ett dygn. Perakuta dödsfall utan föregående kliniska symtom förekommer. Vanligen insjuknar 50–100 % av kullen (7).

Smittsam tarmbrand kan kliniskt vara mycket lik en ETEC-infektion, men de toxiner som bakterien bildar ger ofta djupgående nekroser i tunntarmsslemhinnan vilket resulterar i en hemorragisk diarré. Perakuta dödsfall kan ses och mortaliteten bland insjuknade djur anges vara hög. Vanligen drabbas grisar vid två till tre dagars ålder men sjukdomen finns beskriven från tolv timmar till fyra veckors ålder (7).

NNPD ger i vissa fall något mildare symtom jämfört med ETEC eller smittsam tarmbrand. Den kliniska bilden varierar dock mellan besättningar och mortaliteten anges till 10–20 % om behandling sätts in i tidigt skede. I vissa besättningar anges att 75–100 % av spädgrisarna drabbas, medan andra anger, att enbart gyltkullar insjuknar (Jenny Larsson, personligt meddelande).



Den makroskopiska bilden vid NNPD.

Tarmen har dålig tonus och verkar slapp och dilaterad, och ödem kan ses i meso-colon.

Foto R. Grandon, SLU.

## Diagnostik

Vid diagnostik av ETEC tas prov med tops från ändtarmen från två drabbade spädgrisar. Efter primär odling sker analys med multiplex PCR för påvisande av specifika virulensfaktorer. Dessa omfattar adhesionsfaktorerna F4, F5, F6, F18 och F41, och enterotoxinerna LT, STa, STb, VT2e och EAST

(21). Om ETEC påvisas utförs resistensundersökning på upp till två isolat (18).

I framför allt de södra och sydvästra delarna av Sverige kan även smittsam tarmbrand misstänkas. Sjukdomen är anmälningspliktig. Senast rapporterade primärfall inträffade år 2008 (ett fall; 19). Denna sjukdom är ofta bunden till vissa besättningar och djurägaren har vanligen en god uppfattning om vilka infektionsämnen som föreligger i den egna besättningen. Denna sjukdom uppvisar oftast en mycket specifik patologianatomisk bild och om förhållandena på gården så medger kan en enklare obduktion utföras i fält och en preliminär diagnos erhållas. Prov kan även tas med tops från ändtarmen från två drabbade spädgrisar. Proven odlas anaerobt för att identifiera *Clostridium perfringens*, och representativa kolonier analyseras sedan med PCR för att identifiera toxintyp (A–E). Om *C. perfringens* typ A påvisas, kan en ytterligare PCR tillämpas för att påvisa förekomst av  $\beta$ 2- och/eller enterotoxin.

Då orsaken till NNPD inte klarlagts, finns inga specifika rekommendationer avseende denna sjukdom. Ofta begärs analys avseende ETEC och *C. perfringens* typ A med påvisande av toxiner, enligt ovan.

## Behandling

Spädgrisar behandlas alltid individuellt peroralt eller parenteralt. Vid spädgrisdarré skall i första hand ETEC misstänkas och diagnostik och behandling baseras primärt på detta antagande. Behandling av insjuknade grisar sätts in omgående men kan, beroende på resultaten av genomförd provtagning, modifieras vid senare sjukdomsfall. Som förstahandsval vid terapi rekommenderas kombinationspreparat av trimetoprim och sulfonamider för intramuskulär injektion. Substanserna har var för sig bakteriestatisk effekt men har sammantaget baktericid effekt genom att ingripa i två olika steg i folsyrasyntesen. Halveringstiderna i plasma anges i FASS vet. till 1,5 till 4,5 timmar avseende trimetoprim, till 6,5 timmar avseende sulfadoxin och till 3 till 4,5 timmar avseende sulfadiazin. Behandlingsintervall anges till 1–2 gånger per dygn och rekommenderad behandlingstid är 3 dygn. Resistens mot trimetoprim/sulfonamid monitoreras inom ramen för SVARM och år 2010 var 23 % av 94 isolat av *E. coli* resistenta (MIC för trimetoprim 8 mg/L) men det framgår inte av rapporten om dessa isolat härrörde från fall av spädgrisdarré (18).

Andrahandsval skall baseras på provtagning med resistensbestämning från kliniskt typiska fall.

Behandling av grisar som insjuknat i smittsam tarmbrand är oftast utsiktslös, eftersom förekomst av kliniska symtom innebär att grisen redan utvecklat toxininducerade tarmskador och dessa kvarstår även om bakterien elimineras. Vid primärfall rekommenderas att omedelbart påbörja vaccinering av suggorna i besättningen. Under en kort period kommer det emellertid att födas grisar efter suggor vars råmjölk saknar specifika antikroppar och dessa grisar löper en hög risk att insjukna. Därför rekommenderas behandling av alla nyfödda avkomor till ovaccinerade djur med penicillin intramuskulär injektion alternativt amoxicillin intramuskulär injektion. Eventuellt kan även ampicillintabletter lösta i vatten ges peroralt.

Eftersom orsaken till NNPD inte är klarlagd, finns för närvarande inga specifika behandlingsrekommendationer. Generellt rekommenderas att dessa grisar behandlas efter de principer som gäller vid ETEC-infektion. Om *Clostridium perfringens* typ A och  $\beta$ 2- och/eller enterotoxin kan påvisas, kan även behandling med bensylpenicillinprokain vara aktuellt.

## Profylax

Det finns flera vaccin registrerade för immunisering av sugor för att förebygga infektion med ETEC, vilka innehåller olika kombinationer av adhesinantigenen F4ab, F4ac, F4ad, F5, F6, F41, och LT-toxoid. Vidare finns ett kombinationsvaccin mot ETEC som innehåller F4ab, F4ac, F5, F6, och *Clostridium perfringens* typ B, C och D (toxoider).

Generella profylaktiska åtgärder innefattar god hygien och god miljö i grisningsboxen, vilket vanligen förutsätter omgångsuppfödning.

## Diskussion

Eftersom spädgrisars hela vätske- och näringsbehov fås via suggmjölken är inte gruppmedicinering via foder eller vatten aktuellt. All behandling sker individuellt parenteralt eller peroralt via mixtur som ges i munnen med pump. För närvarande finns inga sådana perorala preparat registrerade i Sverige. Enligt FASS vet. finns följande substanser för injektion att tillgå vid behandling av *E. coli*-infektioner hos spädgrisar: trimetoprim/sulfonamider, amoxicillin, fluorokinoloner, streptocillin, och oxytetracyclin. Trimetoprim/sulfonamid torde därför vara det korrekta förstahandsvalet vid en ETEC-inducerad spädgrisdarré. Övriga preparat skall enbart väljas på grundval av säkerställd bakteriologisk diagnos och utifrån resultaten av genomförd resistensundersökning.

Vid smittsam tarmbrand kan perorala preparat vara att föredra på grund av en snabb lokal effekt i tarmen. För närvarande finns endast ampicillintabletter godkända för djurslaget gris. Dessa är svåra att ge i fast form till en spädgris men kan lösas i känd mängd vätska varefter dosen beräknas. Bensylpenicillinprokain är ur resistenssynpunkt att föredra men det är oklart hur snabbt terapeutiska koncentrationer kan uppnås i tarmslemhinnan. Vid behandling av nyfödda spädgrisar finns också risk för överkänslighetsreaktioner och dödsfall på grund av prokain varför det är extra viktigt med noggrann dosering.

Vid NNPD saknas en säkerställd diagnos och därmed behandling. Ett vanligt förhållningssätt är att behandla med trimetoprim/sulfonamid i enlighet med en misstänkt ETEC-infektion och, om denna behandling inte ger önskvärd effekt, används ofta bensylpenicillinprokain som andrahandspreparat baserat på en misstanke om infektion med toxinbildande *Clostridium perfringens* typ A.

## Referenser

1. Nilsson O, Martinsson K, Persson E. Epidemiology of porcine neonatal steathorrhoea in Sweden. I. prevalence and clinical significance of coccidial and rotaviral infections. Nordisk Veterinär-Medicin 1984;36:103–10.
2. Richards WPC, Fraser CM. Coliform enteritis of weaned pigs. A description of the disease and its association with hemolytic *Escherichia coli*. *Escherichia coli*. Cornell Veterinarian 1961;51:245–57.

3. Holland RE. Some infectious causes of diarrhea in young farm animals. *Clinical Microbiology Reviews* 1990;3:345-75.
4. Lindsay DS, Current WL, Ernst JV. Sporogony of *Isospora suis* In: Biester, 1934, Diseases of swine. *Journal of Parasitology* 1982;68:861-5.
5. Guerrant RL, Brunton LL, Schnaitman TC, et al. Cyclic adenosine monophosphate and alteration of chinese hamster ovary cell morphology: a rapid, sensitive in vitro assay for the enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Infection and Immunity* 1974;10:320-7.
6. Gyles CL. Virulence factors of *Escherichia coli*. In *Escherichia coli in Domestic Animals and Humans*, ed. CL Gyles, Wallingford, UK: CAB International 1994;pp. 337-64.
7. In: Diseases of swine, 9th ed., Eds. BE Straw, JJ Zimmerman, SD Allaire, DJ Taylor. p. 45-51, 435-48, 613-25, 641-9, 861-6.
8. Gibbons RA, Sellwood R, Burrows M, et al. Inheritance of resistance to neonatal *E. coli* diarrhoea in the pig: Examination of the genetic system. *Theoretical and Applied Genetics* 1977;51:65-70.
9. Graham DY, Sackman JW, Estes MK. Pathogenesis of rotavirus-induced diarrhea. Preliminary studies in miniature swine piglet. *Digestive Diseases and Sciences* 1984;29:1028-35.
10. Yoo HS, Lee SU, Park KY, et al. Molecular typing and epidemiological survey of prevalence of *Clostridium perfringens* types by multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 1997;35:228-32.
11. Estrada Correa AE, Taylor DJ. Porcine *Clostridium perfringens* type A spores, enterotoxin and antibody to enterotoxin. *the Veterinary Record* 1989;124:606-10.
12. Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease II. the *New England Journal of Medicine* 1989;321:879-83.
13. Arbuckle JBR. 1972. The attachment of *Clostridium welchii* (*C. perfringens*) type C to intestinal villi of pigs. *the Journal of Pathology* 106: 65-72
14. Bergeland ME. Pathogenesis and immunity of *Clostridium perfringens* type C enteritis in swine. *Journal of Veterinary Medical Association* 1972;160:568-71.
15. Johannsen U, Menger S, Arnold P, et al. Untersuchungen zur Experimentellen *Clostridium-perfringens*-typ A-Enterotoxämie der Saugferkel. *Monatshfte für Veterinärmedizin* 1993;48:299-306.
16. Utdrag ur PigWin samt behandlingsjournaler, besättningsutredningar januari 2009; mars 2010. Sektionen för gris- och fjäderfäsjukdomar, Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU.
17. Svensmark, B. 2009. New neonatal diarrhoea syndrome in Denmark. Proc. 1st European College of Porcine Health management, Copenhagen, Denmark, p. 27.
18. SVARM 2010, National Veterinary Institute, Uppsala, <http://www.sva.se> .
19. <http://www.sjv.se/amnesomraden/djur/sjukdomarhosdjur/anmalningsplikt/sjukdomsstatistik/2008.4.4cf62786124a59a20bf80002439.html>

Samtliga läkemedelsrekommendationer finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

