Kan man vaccinera kalvar mot hosta?

Thomas Manske, leg vet, vet Med Dr
Teknisk chef, Boehringer Ingelheim Animal Health
Högstena Lilla Stutagården, 521 62 Stenstorp, Sverige.

EN SKRÄCKUPPLEVELSE – OCH EN TREVLIG

Till den försöksbesättning som drivs av Mississippi State University inköptes nyligen 50 kalvar som skulle ingå i ett försök. Vid ankomst hade en av kalvarna nedsatt AT, hosta och >41° feber. Samtliga kalvar behandlades därför metafylaktiskt med tildipirosin, en långtidsverkande makrolid. Den drabbade kalven visades senare vara bärare av en Mannheimia hemolytica som var resistent mot tre olika klasser av antibiotika. Efter 14 dagar var inte mindre än 44 kalvar bärare av M. hemolytica med samma multiresistens. Ännu mer skrämmande var emellertid, att DNA-fingerprinting visade att det var olika bakteristammar hos de olika kalvarna! Med andra ord var det resistensen som var smittsam, inte bakterierna.

KALVAR OCH UNGDJUR (Figur 1) över hela världen hostar; i vilken utsträckning kan vaccin bidra till att motverka detta, och därmed bland annat leda till ett minskat bruk av antibiotika? I motsats till de veterinära kollegor som arbetar med gris, häst och sällskapsdjur, har ju vi i ”nötkreatursvärlden” av hävd (möjligen med undantag för ringorm) hittills haft ett tämligen svalt förhållningssätt till detta med vaccination. Detta motstånd har säkert delvis baserats på en ambition att hantera sjukdomar på annat sätt (antingen genom utrotning eller genom att använda vår veterinärmedicinska kompetens till att förebygga sjukdom på annat sätt än ”medicinskt”). De delvis tveksamma resultat av de få skandinaviska fältstudier som föreligger vid bruk av luftvägsvaccin (4) har heller inte ökat tilltron till dessa vacciners effekt.

DET VAR DÄRFÖR SYNNERLIGEN INTRESSANT att under några dagar få möjlighet att tala ostört med Amelia Woolums, professor i patologi och populationsmedicin vid Mississippi State University, och med ett brinnande intresse för just vaccination av kalvar mot luftvägslidanden (BRD, Bovine Respiratory Disease). Med min egen inlärda (och ingrodda) skepsis mot företeelsen BRD-vaccination blev diskussionen lång och tidvis intensiv. Nedan har jag fritt summerat vårt samtal under ett par specifika frågeställningar. Men först några konstateranden.

VARFÖR HOSTAR KALVAR?

Sjukdom uppstår som bekant (Figur 2) när balansen rubbas mellan djurets motståndskraft och olika patogener, påverkat av den aktuella miljön djuret vistas i. BRD är ett sjukdomskomplex; det finns ett stort antal kända riskfaktorer för BRD även om kanske endast en handfull är aktuella vid vart tillfälle, på var besättning. Vår uppgift som veterinärer är, utöver att behandla insjuknade djur, att ta reda på vilka de aktuella riskfaktorerna är, och korrigera dem, för att därmed förebygga att fler djur insjuknar; en grannlaga uppgift!

FOTO: KJELL CONRADSSON

Figur 1. Kalvar och ungdjur över hela världen hostar; i vilken utsträckning kan vaccin bidra till att motverka detta, och därmed bl.a. leda till ett minskat bruk av antibiotika?

SOM VETERINÄRER VILL VI OFTA gärna veta vilken patogen som orsakar eventuella hälsostörningar. Samtidigt utgör BRD en stor umaning när det gäller agensdiagnostiken: Ska man använda skölj- eller svabbprov – och ska det då vara korta eller långa/skyddade svabbar? Ska sköljningar göras transtrakealt eller bronkoalveolärt? Ska det uttagna materialet undersökas genom odling eller PCR? Vilken nytta har man av serologiska undersökningar? Och hur

Figur 2. Sjukdom uppstår som bekant när balansen rubbas mellan djurets motståndskraft och olika patogener, påverkat av den aktuella miljön djuret vistas i.

hanterar man det faktum, att de flesta patogener är opportunister som förekommer i varierande grad även på friska djur? Det senare har gjort att Amelia nedtonar betydelsen av agens och menar att det är viktigare att eliminera relevanta riskfaktorers inverkan och betydelse.

ÄVEN OM IMMUNFÖRSVARETS UTVECKLING påbörjas redan relativt tidigt i fosterlivet och redan under tredje trimestern kan reagera på olika infektioner, så är det inte fullt funktionellt förrän kalven är cirka ett halvår gammal. Även om ”alla” vet, att bristande råmjölksrutiner är en viktig riskfaktor för sjukdom hos unga kalvar, är otillräcklig passiv immunitet fortfarande ett stort problem för många kalvar på många gårdar. Idag forskas det på betydelsen av epigenetik och mikrobiota – och även om nya spännande möjligheter öppnas så är goda råmjölksrutiner fortfarande av avgörande vikt för kalvars start i livet.

BRISTER I KALVENS MILJÖ, inte minst avseende luftkvalitet, men även liggyta och skötsel (utfodring) har visats vara av central betydelse för risken att kalvar ska drabbas av luftvägslidanden. Att hålla kalvar enskilt kan förebygga smittspridning men påverkar å andra sidan utvecklingen av den kognitiva förmågan negativt och ökar risken för problem med stress och sjukdomsförekomst exempelvis i samband med avvänjning eller gruppering. Från ledande forskare rekommenderas idag socialt komplexa miljöer, vilket kan vara något så enkelt som parhållning redan från ung ålder, eventuellt tillsammans med en (något) äldre mentor. Just det, att blanda kalvar (särskilt om de kommer från olika besättningar och/eller olika åldersgrupper) är annars ett närmast klockrent sätt att inducera BRD, och gruppstorleken i sådana system är av avgörande betydelse för risken att utveckla BRD (detta framgick ju med stor tydlighet i det svenska Kvigprojektet). Företeelsen grupphållning av kalvar är emellertid här för att stanna; som veterinärer/rådgivare måste vi därför hjälpa producenterna att finna sätt att minska de risker för BRD som denna djurhållning ger upphov till. I vilken utsträckning kan alltså vaccin medverka till det?

EVIDENSBASERAD VETERINÄRMEDICIN VERSUS VACCINATION MOT KALVHOSTA

Det är relativt lätt att demonstrera effekt av vaccin i kontrollerade experiment – särskilt när man använder en proxy för det avsedda resultatet (såsom serologisk respons); det är sådana undersökningar som ligger till grund för marknadsföringstillåtelserna för de vaccin som finns på marknaden. Vilken relevans har dessa studier (som finansierats av läkemedelsföretag) för kalvarna i dina besättningar? Det är upp till dig att avgöra hur valida resultaten från sådana experiment är. Vill man bedriva evidensbaserad veterinärmedicin, väger systematiska reviewer och metaanalyser tyngst. I två relativt nyligen genomförda sådana poängteras bristen på väl genomförd forskning och därmed vetenskapliga evidens för vaccination mot såväl bakteriell (4) som virusorsakad (5) BRD...

MÅNGA VET SÄKERT ATT jag har en doktorsgrad, och därtill med inriktning på epidemiologi, så varför inte börja med

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

just detta, som stört mig (och flera andra ”akademiker”) mest med BRD-vaccination – den tydliga bristen på vetenskapliga evidens baserade på väl designade fältstudier till stöd för vaccination?

DET ÄR I SJÄLVA VERKET SVÅRT (och/eller extremt kostsamt) att designa studier för att studera effekten av luftvägsvaccin. Om man till exempel vaccinerar varannan kalv i en besättning, kommer vaccinerade kalvar att minska såväl smittryck på, som smittspridning till, icke-vaccinerade kalvar vilka därmed löper mindre risk att bli sjuka. I ett sådant försök kommer därmed skillnaderna mellan grupperna minskas, och man kan luras att tro, att vaccinet inte har någon effekt.

SAMTIDIGT BEHÖVER EN VISS andel djur vara vaccinerade för att man ska se en positiv effekt av vaccinationen, så kallad ”herd immunity” (ett begrepp som humansidan faktiskt lånat från veterinärmedicinen). Om ett tillräckligt antal djur vaccineras, kommer smittan som sagt att hindras från att spridas och/eller att orsaka sjukdom. Hur stor andel som måste vaccineras skiljer sig dock såväl från sjukdom till sjukdom som för smittspridning och sjukdomsorsakande. På humansidan rapporteras att för att stoppa spridning av mässling måste 93-95 procent av populationen vara vaccinerad. Studier på kalv har visat, att det krävs lägre grad av herd immunity för att hindra kliniska symptom på luftvägslidanden än för att stoppa smittspridning (RS-virus), så man får fundera på vad som är målsättningen med vaccinationen.

VAD MED ATT BÖRJA VACCINERA FÖR ATT ”se om det funkar”? Utöver kraven på herd immunity är det ett potentiellt problem, att många andra faktorer påverkar risken för och utvecklingen av sjukdom. Det är till exempel knappast vaccinets fel, om det inte har effekt mot agens som det inte innehåller antigen för. Eftersom det idag saknas effektiva vaccin mot vissa potentiellt relevanta agens såsom mykoplasma och Pasteurella multocida kan man se hosta hos vaccinerade kalvar som insjuknat på grund av infektion med dessa agens, trots att vaccinet haft effekt mot det som det avsågs skydda mot.

YTTERLIGARE EN VIKTIG ASPEKT ÄR, att en förebyggande vaccination måste ge effekt innan djuret exponeras för aktuella agens. Vid vilken tidpunkt sjukdom debuterar varierar från besättning till besättning. Terri Ollivett vid Ontario Veterinary College i Guelph har visat att förändringar på lungvävnaden som antyder inflammation kan upptäckas med ultraljud hos många mjölkkokalvar redan under den andra levnadsveckan – trots att man vid noggrann klinisk undersökning inte kunnat påvisa några kliniska symptom (1). (Har dessa förändringar någon betydelse? Kalvar med denna typ av lungförändringar mjölkade i vart fall 500 kg mindre under sin första laktation...) I amerikanska dikobesättningar debuterar hosta ofta i två faser, efter 2-3 veckor eller 3-4 månader, medan i kalvköpande besättningar är det vid sammansättning man ofta ser problem. Vaccinationsprogram måste således skräddarsys för att ge optimal effekt.

AMELIA KONKLUDERADE ANGÅENDE BRISTEN PÅ vetenskapligt stöd för vaccination, att det är ”way too easy to screw-up vaccination trials!” Vaccinförsök i fält bör utföras på minst grupp- men helst besättningsnivå, vilket är förknippat med stora svårigheter och kostnader (hur kan man vara säker på att djuren kommer att utsättas för aktuellt agens i tillräcklig mängd för att orsaka ohälsa?). Därför, menade Amelia, borde denna typ av forskning finansieras av andra än läkemedelsbolag...

OLIKA VACCIN FÖR SAMMA SJUKDOM

För många sjukdomar finns det olika vaccin mot samma agens, ofta från olika läkemedelsföretag. I vilken utsträckning kan man förvänta sig att dessa vaccin ger jämförbar effekt? Först och främst ska man förhöra sig om det aktuella antigenets relevans – är det till exempel tal om en aktuell uppdaterad stam av virus eller bakterier? Därpå är det relevant att fråga sig om det är ett dött eller levande vaccin, och hur det avses administreras, man ser nämligen olika effekt vid bruk av olika administrationsvägar.

NÄR DET GÄLLER LUFTVÄGSPATOGENER kan det kanske verka naturligt att vaccinera med levande intranasala (IN) vaccin (sådana finns ännu inte registrerade i Sverige, men i exempelvis Danmark). Intranasala vaccin har de (teoretiska) fördelarna att de kan användas tidigare i livet, eftersom de är ”resistenta” mot den negativa inverkan som maternala antikroppar kan ha mot avdödade vacciner som administreras parenteralt. Därtill kan de ge upphov till en snabbare och starkare lokal immunitet i slemhinnan i luftvägarna, vilken dock är av mer kortvarig duration. Det, att de intranasala vaccinerna potentiellt kan ge ett förbättrat skydd redan från 3 veckors ålder, har säkert bidragit till deras popularitet.

AVDÖDADE VACCINER ÄR GENERELLT MER RISKFRIA att använda. Å andra sidan kan inte ett avdödat vaccin inducera det cellmedierade immunförsvaret. För de avdödade vaccinerna kan det vara en idé att undersöka vilket/vilka adjuvans som använts. Adjuvans är, enligt Amelia, vaccintillverkarnas ”dirty little secret” – ”smutsig” därför att adjuvans är till för att skapa en (reglerad) inflammatorisk reaktion, ”hemlighet” därför att avdödade vaccins effekt till så stor del hänger på hur väl man lyckas med adjuvans, att tillverkarna inte gärna delar med sig av dessa...

MATERNALA ANTIKROPPAR VERSUS VACCINATION

Om man vaccinerar kalvar när det föreligger höga halter av maternala antikroppar mot aktuellt agens så blockeras antikroppssvaret. Betyder det att vaccination under passiv immunitet är meningslös? Enligt Amelia kan dock även kalvar som inte svarar med en titerstegring uppvisa ett minnessvar vid smitta månader efteråt; därtill kommer (vid bruk av levande vaccin) att det cellmedierade immunförsvaret inte i samma grad blockeras av maternala antikroppar.

VAD SOM MENAS MED ”höga halter” antikroppar är oklart, och då antikroppstitern hos kalvar varierar stort även inom besättningar, hur ska man veta vilka kalvar som har ett gott maternalt skydd, och vilka som skulle gagnas av att vaccineras? Det är intressant att notera, att tidiga holländska studier antyder, att det passiva skyddet (maternala antikroppar) mot RS-virus är begränsat (Kimman et al., 1988; 1989). Därmed skulle vaccination av dräktiga av moderdjur (med förhoppningen att de skulle kanske kunna ha en mindre god effekt än man kunde hoppas. Vid vaccination av kalvar gör den stora variationen i antikroppstitrar mellan individer därtill, att det som är en booster för vissa djur kan vara en primer för andra...

AMELIA HAR ÄGNAT MYCKET ENERGI åt att förklara, att även kalvar som vaccinerats med avdödade vaccin vid förekomst av maternala antikroppar kan vara kliniskt skyddade jämfört med ovaccinerade. (Den intresserade läsaren hänvisas till någon av de videor från Amelias föredrag som finns fritt tillgängliga på Internet, och som man lätt finner genom att söka på ”Woolums” och ”vaccination”.)

ÄVEN OM DET SAKNAS solida vetenskapliga evidens för detta, anser många idag enligt Amelia, att vaccination med levande virus IN ger ett bättre skydd vid förekomst av maternala antikroppar – även om detta skydd är mer kortvarigt. Detta har föranlett firmor som marknadsför såväl IN som IM vaccin, att rekommendera att man ska inleda med IN och sedan boostra med parenteralt vaccin. Faktiskt finns det de som hävdar att detta med att använda olika administrationsvägar för homologa vaccin ger ett bättre skydd.

DIAGNOSTISKA ANSTRÄNGNINGAR

När det kommer till diagnostik för att fastslå vilket agens som orsakar symptom, menade Amelia, att detta hade en underordnad betydelse. Först och främst ska man korrigera brister i skötsel, inhysning, etc. Om man inte lyckats förebygga sjukdom på detta vis kan det finnas anledning att ge sig i kast med diagnostiken. Denna hållning går stick i stäv med många veterinärers grundmurade önskan, att fokusera på agens, men ju mer jag sätter mig in i ämnet, desto större förståelse har jag fått för Amelias hållning.

I EGNA FÖRSÖK HAR AMELIA kunnat visa, att för undersökning av sjuka kalvar, fungerar svabb i näshåla eller svalg minst lika bra som transtrakeala eller bronkoalveolära sköljningar när det gäller bakterier och Mycoplasma bovis. (När det gäller mykoplasmaundersökning reser hon samtidigt ett varnande finger för att specificiteten kanske inte är den bästa; hälften av de mykoplasmor som identifieras på hennes lab är inte M. bovis utan M. dispar eller andra.) När det gäller virusundersökningar var svabbar bättre för corona, medan sköljprov var mer sensitivt för BRSV. Avseende sköljprov av individuella sjuka djur ger transtrakeala prov ett ”renare” svar än bronkoalveolära lavage, men de är samtidigt mer komplicerade att utföra. För provtagning på besättningsnivå vilket i allmänhet är mer givande, rekommenderar Amelia svabbar, eftersom de är mycket lättare och snabbare att använda, och att man därmed kan komma att undersöka flera djur.

HOSTAR BÄST SOM HOSTAR SIST

Den tidigare nämnde Lars-Erik Larsen, menade, när han framträdde på DKFs årsmöte i Danmark, att vacciner gör störst nytta i välskötta besättningar; vaccin medför inte ökat skydd mot dålig management. Min egen slutsats, efter dessa dagars samvaro med Amelia Woolums är, att om man beaktar att vaccin mot luftvägssjukdom ökar motståndskraften mot specifika agens snarare än förebygger sjukdom, och att Amelia har rätt när hon säger att ”bad management overrules the best vaccines”; så kan vaccin mot luftvägslidanden på kalvar mycket väl vara ett verktyg – inte minst i goda, välskötta besättningar som man vill bidra till att göra ännu bättre! Bruket av vaccin ska då anpassas till de aktuella förutsättningarna och behoven, så att man ger vaccinet en chans att fungera, annars är det slöseri med resurser. För att låta Amelia få sista ordet: ”vaccines are not a silver bullet, but vaccine failure is most often caused by vaccine misuse!”

REFERENSER

1. Dunn et al., 2018. The effect of lung consolidation, as determined by ultrasonography, on first-lactation milk production in Holstein dairy calves. J Dairy Sci. 101: 5404-10
2. Kimman et al., 1989. Priming for local and systemic antibody memory responses to bovine respiratory syncytial virus: Effect of amount of virus, virus replication, route of administration and maternal antibodies. Vet Imm Immunopath. 22: 145-60
3. Kimman et al., 1988. Epidemiological study of bovine respiratory syncytial virus infections in calves: Influence of maternal antibodies on the outcome of disease. Vet Rec. 124: 104-9
4. Larson et al., 2012. Evidence-based effectiveness of vaccination against Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, and Histophilus somni in feedlot cattle for mitigating the incidence and effect of bovine respiratory disease complex. Vet Clin Food Anim. 28: 97-106
5. Theurer et al., 2015. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhea virus, bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease com plex in cattle. J Am Vet Med Assoc. 246: 126-42

Fullständig referenslista kontakta författarna