

Lokal behandling med salicylsyra – ett alternativ till allmän antibiotika-behandling vid klövspaltsinflammation

Klövspaltsinflammation är en vanlig och kostsam sjukdom hos nötkreatur. Den orsakas av bakterier i klövspalten och behandlas oftast med intramuskulära injektioner med antibiotika. I den här studien kunde vi visa att en lokal behandling med ett salicylsyrebandage i klövspalten gav ett tillfredsställande behandlingsresultat. Behandling med salicylsyra har flera fördelar och är därför ett attraktivt behandlingsalternativ till antibiotika.

Författare:

Ylva Persson, leg. vet., VMD, biträdande statsveterinär. Avdelningen för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA, 751 89 Uppsala
Marie Jansson Mörk, epidemiolog, AgrDr. Avdelningen för djurhälsa och utveckling, Växa Sverige, Box 30204, 104 25 Stockholm
Märit Pringle, leg. vet., laborator. Avdelningen för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA, 751 89 Uppsala
Christer Bergsten, leg. vet., professor. Inst. biosystem och teknologi, SLU Alnarp/ Avdelningen för djurhälsa och utveckling, Växa Sverige, Box 30204, 104 25 Stockholm



Figur 1. Klövspaltsinflammation ger ofta hälta i ett ben. Foto Christer Bergsten.

Bakgrund

Vanlig sjukdom som orsakas av bakterier

Klövspaltsinflammation är en relativt vanlig, infektiös orsak till akut hälta hos nötkreatur (Figur 1). Sjukdomen förekommer främst hos lösgående mjölkkor på stall och på bete samt hos köttjur, särskilt i mellankalvsuppfödning. Ofta ses sjukdomsutbrott i samband med inköp och förflyttning av djur, som vid etablering av nya stallar. Vid besättningsutbrott kan upp till 36 procent av besättningen drabbas (3, 5). Incidensen för klövspaltsinflammation i Sverige är <1 per 100 ko-år (Jordbruksverket 2017, Marie Mörk, Växa Sverige 2017). Alla klövssjukdomar som veterinär kontaktas för registreras dock inte i djursjukdata och incidensen är därför sannolikt något högre (7).

Sjukdomen orsakas av bakterien *Fusobacterium necrophorum* som är en obligat anaerob bakterie, men ett antal andra bakterier förekommer vanligen samtidigt. Det är dock oklart om dessa bakterier i sig är sjukdomsframkallande eller en del av den bakterieflora som finns i klövspalten (13). *Fusobacterium necrophorum* är känslig för penicillin och inga tecken på resistensutveckling har iakttagits enligt den resistensövervakning som gjorts på isolat från djur med klövspaltsinflammation i Sverige (14). Samtliga prover undersökta vid SVA hade MIC (Minimal Inhibitory Concentration) för penicillin på



Figur 2. Bandagering med salicylsyra. Foto Christer Bergsten.

$\leq 0,06$ mg/L (11). Även tidigare undersökningar i andra delar av världen visar på samma typ av resistensmönster för *F. necrophorum* (2, 6).

Behandlas ofta med antibiotika

I riktlinjer från Sveriges veterinärmedicinska sällskap angående användning av antibiotika till produktionsdjur anges att förstahandsval för behandling av klövspaltsinflammation är allmänbehandling med penicillin i tre dagar (12), vilket visats ha god effekt i svenska studier (1, 3) och i praktiken. I rekommendationer från Läkemedelsverket (8) anges även att penicillin med förlängd duration kan ges som en engångsdos. Från fältet uppges att lokalbehandling med penicillinjuvertuber i klövspalten förekommer; det finns dock inga vetenskapliga studier som utvärderat denna effekt. Inte heller finns några regler för denna applikation eller fastställd karenstid varför den inte kan rekommenderas. Ur resistenssynpunkt är det både realistiskt och önskvärt att inga klövspaltsinflammationer ska behandlas med tetracyklin eller annan bredspektrumantibiotika.

Det förekommer att klövspaltsinflammation behandlas lokalt med salicylsyra direkt i klövspalten, med gott resultat. Utvärtes behandling med salicylsyra genererar ingen karenstid för kött eller mjölk varför det är en attraktiv alternativ behandlingsmetod för mjölkkor i laktation. Behandlingseffekten av salicylsyra för behandling av klövspaltsinflammation är emellertid inte vetenskapligt utvärderad.

Salicylsyra som alternativ till antibiotika

Salicylsyra är en substans med keratolytiska egenskaper. Med det menas att den luckrar upp hudens hornlager. Denna verkningsmekanism är anledning till att salicylsyra finns i en del hudvårdande produkter, även medicinska sådana. Salicylsyra är också en NSAID och har vissa antiinflammatoriska egenskaper (4). Växtextrakt innehållande salicylsyra, exempelvis älgört och vide, har historiskt använts som smärtstillande och febernedsättande läkemedel. Eventuellt har salicylsyra även antibakteriella egenskaper vilket skulle kunna förklaras med att den hämmar bakteriers kommunikation (*quorum sensing*), vilket är visat för *pseudomonas* (9). Detta

leder till att bakterien tappar sina virulensegenskaper som till exempel förmågan att bilda toxiner och biofilm. Idag används salicylsyra främst för utvärtes bruk eftersom den annars kan ge gastrointestinala biverkningar (4). För invärtes bruk används istället acetylsalicylsyra som är en närbesläktad substans med mer potent antiinflammatorisk effekt.

Vid en intramuskulär injektion behandlas hela kon, vilket leder till att större mängd antibiotika används och att risken för resistensutveckling ökar. Dessutom kan injektioner påverka djurvälfaerden negativt. Om lokalbehandling med salicylsyra har en kliniskt godtagbar behandlingseffekt skulle detta vara ett mer ekonomiskt och djurvänligt alternativ samt genom minskad antibiotikaanvändning ge mindre påverkan på resistensutveckling.

Syftet med denna studie var att utvärdera om behandling med salicylsyra lokalt i klövspalten med bandagering har terapeutiskt tillfredställande effekt vid klövspaltsinflammation.

Material och metoder

Behandling och uppföljning dag 0-5

Mjölkcor med okomplicerad klövspaltsinflammation utan misstanke på andra sjukdomar ingick i studien. Djurägaren ställde diagnos, provtog, behandlade samt fyllde i ett i förväg utskickat protokoll. Rektaltemperatur, allmäntillstånd (AT) och grad av hälta mättes och bedömdes samt noterades i protokollet. Kon immobiliserades i verkstol eller motsvarande och klövspalten rengjordes noga. Omkretsen runt kronranden mättes (mm) och noterades i protokollet. Prov, från de fem första korna med klövspaltsinflammation i varje besättning, togs från klövspalten med culturette i Amies medium med kol och skickades till SVA samma dag. Därefter administrerades 1-2 msk salicylsyra i pulverform i klövspalten och klöven bandagerades (Figur 2). Detta utfördes dag 0. Dag 1-2 kontrollerades temperatur, AT samt bedömdes grad av hälta. Dag 3-5 immobiliserades kon åter i verkstol eller motsvarande för att avlägsna bandaget. Temperatur, AT, hälta och omkrets bedömdes och mättes samt noterades i protokollet. Protokollet skickades sedan till SVA.

För varje symptom identifierades hur tillståndet utvecklades från dag 0 till dag 3-5. För temperatur räknades tillståndet som förbättrat om den från början var förhöjd ($> 38,5$) och därefter sjunkit. För

AT identifierades hur många kor som hade opåverkat AT båda dagarna, hur många som blev bättre respektive sämre samt hur många som hade påverkat AT båda dagarna. För häla identifierades hur många som var halta dag 0 och, hur många som förbättrades respektive försämrades samt hur många som hade oförändrad grad av häla dag 1–2 respektive dag 3–5. För omkrets runt kronranden räknades tillståndet som bättre om den minskat mer än 10 mm.

Statistisk bearbetning

Skillnaden i temperatur mellan dag 0 och dag 1–2 respektive dag 3–5 testades med parat t-test, och skillnaden i omkrets runt kronranden mellan dag 0 och dag 3–5 testades med Kolmogorov-Smirnov equality-of-distributions test (eftersom omkrets inte var normalfördelad). Hältbedömningarna klassades som 1 om måttlig häla eller blockhalt och 0 om ohalt eller lindrig häla. För förekomst av häla (1/0) och påverkat AT (1/0) beräknades 95 % konfidensintervall (KI). Skillnader jämfördes mellan dag 0 och dag 1–2 respektive dag 3–5 och endast på de fall som hade en uppföljande registrering dag 1–2 respektive dag 3–5, ej överlappande KI räknades som en statistiskt säkerställd skillnad. Kor där antibiotikabehandling sattes in uteslöts ur studien.

Det gjordes också en långtidsuppföljning av utslagning och uppföljande behandlingar 6 och 12 månader efter den inledande behandlingen. Dessa data hämtades från Kokontrollen.

Bakteriologisk odling och resistensbestämning

Proverna ströks på agarplattor med näringsrikt medium för anaeroba bakterier (fastidious anaerobe agar med 10 % hästblod, SVA) och inkuberades anaerobt i två dygn i 37 °C. Kolonier med utseende typiskt för *Fusobacterium* spp. analyserades med hjälp av MALDI-TOF MS (matrix-assisted-laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry).

Känslighetstesterna gjordes med mikrodilution (VetMIC, SVA) i katjonjusterad Mueller Hintonbuljong. Inokulatet bereddes med hjälp av direktspädning till en koncentration av cirka 106 CFU/ml. Varje brunn i mikrotiterplattan inokulerades med 100 µl. Efter två dagar i 37 °C lästes den lägsta koncentrationen av varje antibiotikum utan synlig växt som MIC.

Som kontrollstam användes *F. necrophorum* subsp. *necrophorum* CCUG 9994.

Resultat

Totalt inkom 109 fall från 24 besättningar. Djurägarna skickade in mellan 1 och 35 fall, median 3 fall. För två av fallen skickades inte protokollen in utan endast prov för odling. Sju kor behandlades både med salicylsyra lokalt och antibiotika allmänt.

Kulturetter från 60 kor skickades in för odling och av dem var 30 positiva för *F. necrophorum*. Resistensbestämning gjordes för 24 isolat och samtliga var känsliga för penicillin (se Tabell 1).

I 88 % av fallen satt klövspaltsinflammationen i någon av bakklövarna. Hältbedömning, påverkat AT, temperatur, samt omkrets runt kronranden visas i tabell 2, för alla fall som rapporterades in.

Häla

Förekomsten av häla var lägre dag 3–5 (8,4 %, 95 % KI 3,4–17,4) jämfört med dag 0 (74,7 %, 95 % KI 57,3–95,8) men det var ingen skillnad mellan dag 0 och dag 1–2. Av de 83 kor där häla bedömdes både dag 0 och dag 3–5 var det 20 (24,1 %) kor som var ohalt båda dagarna, 26 (31,3 %) som hade oförändrad hältstatus och hos 56 (67,5 %) hade hältan minskat.

Påverkat AT

Andelen kor med påverkat AT var lägre dag 3–5 (10,1 %, 95 % KI 4,6–19,2) än dag 0 (39,3 %, 95 % KI 27,4–54,7) men det var ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan dag 0 och dag 1–2. Av de 81 kor som hade registrerat AT både dag 0 och dag 3 var det 24 (29,6 %) som blivit bättre, 48 (59,3 %) som hade opåverkat AT vid båda tillfällena, 8 (9,9 %) som hade påverkat AT båda dagarna och 1 (1,2 %) som hade försämrat AT dag 3–5.

Temperatur

Även temperaturen var signifikant lägre dag 1–2 ($p=0,001$) och dag 3–5 ($p<0,001$) jämfört med dag 0. Av de 90 kor som hade uppgift om temperatur både dag 0 och dag 1–2 hade 85,6 % feber ($\geq 38,7$) dag 0 och 61 % hade feber dag 1–2. Av de 82 kor som hade uppgift dag 0 och dag 3–5 hade 84,2 respektive 48,8 % feber.

Klövrandsomkrets

Omkretsen var signifikant lägre dag 3–5 jämfört med dag 0 ($p=0,04$). Hos 50 (79,4 %) av de 63 kor som hade registrering av

omkrets både dag 0 och dag 3–5 hade kronrandens omkrets minskat med minst 10 mm medan omkretsen hade ökat med 10 mm eller mer hos 2 (3,2 %) kor.

Långtidsuppföljning

Av de 100 kor som behandlades med salicylsyra, slogs 7 ut inom 6 månader, varav en på grund av ben-/klövproblem. Vidare, slogs 20 av dessa 100 kor ut inom 12 månader, varav 4 på grund av ben-/klövproblem (bristande fertilitet var vanligaste utslagningssorsak). En av de 7 kor som blev behandlade med antibiotika slogs ut inom 12 månader (på grund av dålig juverhälsa). Av de 100 kor som behandlades med salicylsyra fick 3 en andra behandling för klövspaltsinflammation 26, 27 respektive 284 dagar därefter och en ko fick en tredje behandling registrerad 21 dagar efter den andra behandlingen.

Diskussion

Salicylsyra gav förbättring av alla parametrar

Behandling med salicylsyrebandage i klövspalten gav i denna studie temperatursänkning, förbättrat AT, minskad häla och minskad kronrandsomkrets. Emellertid var den initiala febern betydligt lägre än vad man normalt ser vid akut klövspaltsinflammation vilket tyder på en mer lindrig inflammation och då blir temperaturgradienten mindre. Bergsten och Carlsson (3) fick motsvarande temperatursänkning (0,6 °C–0,9 °C) men då var den initiala temperaturen betydligt högre i genomsnitt (40,2 °C). Kronrandsomkretsen avspeglar de lokala inflammationssymtomen och minskningen i denna studie visade också på en effekt av behandlingen liknande den hos Bergsten och Carlsson (3). Flera lantbrukare vittnar om att de är nöjda och att behandlingen fungerade bra, men en del tyckte att det var lite krångligt med bandaget och en djurägare rapporterade om komplikationer efter ett för hårt lindat bandage. Den här studien är den första i sitt slag där behandlingseffekten av salicylsyra studerats vid klövspaltsinflammation. Tidigare danska studier visade samma goda effekt vid salicylsyrebehandling av digital dermatit (10).

Några kor behandlades med antibiotika

Av 107 behandlade fall var det 7 (6 %) där antibiotika trots allt sattes in. Detta beslut fattades relativt snabbt eftersom

lantbrukaren bedömde att inflammationen var så kraftig att hen inte vågade avvakta eventuell effekt av lokalbehandlingen, vilket kan anses förnuftigt för att inte riskera djurets välfärd och att prognos för tillfrisknande försämrades. En förbättring av hältan är det tydligaste symtomet på att behandlingen har effekt. I denna studie sågs en minskning av hältan först efter 3–5 dagar, vilket kan ha påverkat lantbrukarna att sätta in antibiotikabehandling.

Fusobakterierna var känsliga för penicillin
Fusobacterium spp. är krävande anaeroba bakterier och man kan inte räkna med att isolera dem från varje prov även om klövspaltsinflammationen är både akut och typisk. Till exempel är transporten till labbet ett tillfälle när de kan gå förlorade. Det finns också mycket lite data publicerade när det gäller antibiotikakänslighet hos *F. necrophorum* och inga fastställda

brytpunkter för vare sig mikrobiologisk eller klinisk resistens. För betalaktamerna (penicillin och cefalotin) och tetracyklin var MIC mycket låga för alla 24 isolaten i den här studien. Sannolikt hade isolaten inte heller någon förvärvad resistens mot övriga testade substanser men MIC för fluorokinoloner, makrolider och trimetoprim var högre eller på gränsen till vad som brukar anses vara kategorin kliniskt känslig för andra bakterier. Resultaten stämmer väl överens med en tidigare svensk studie (11). Ur resistenssynpunkt är det både realistiskt och önskvärt att inga klövspaltsinflammationer ska behandlas med tetracyklin eller annan bredspektrumantibiotika.

Svagheter i studien

En svaghet i denna studie var att vi inte hade något jämförelsematerial med antibiotikabehandlade kor som tanken

var från början. Eftersom vi inte fick in kliniska fall fick studien designas om och enbart fokusera på behandling med salicylsyra utan någon kontrollgrupp. Vi hade därför inte möjlighet att se om denna alternativa behandling hade ett lika gott behandlingsresultat som allmän antibiotikabehandling skulle haft. En annan svaghet var att diagnosen inte ställdes av en veterinär. Det kan dock poängteras att gängse behandling av digital dermatit, limax och våra också är med salicylsyrebandage varför ett gott behandlingsresultat är att förvänta sig även vid en eventuell missbedömning av diagnosen klövspaltsinflammation.

Slutsats

Trots bristerna i studien bedömer vi att salicylsyrebandage i klövspalten är ett bra behandlingsalternativ vid okomplicerade, lindriga fall av klövspaltsinflammation

	Distribution (antal isolat) av MIC ^a (mg/L)											
Substans	0,016	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Cefalotin			6	18								
Ciprofloxacin					1	23						
Erytromycin								15	9			
Penicillin	1	18	5									
Tetracyklin					21	3						
Trimetoprim										1	7	16

^a Vita rutor motsvarar det intervall av koncentrationer som testats av varje substans. MIC som är högre än de testade koncentrationerna är angivna som den första koncentrationen över testintervall. MIC som är mindre än eller lika med den lägsta testade koncentrationen är angivna som den lägsta testade koncentrationen.

Tabell 1. Distribution (antal isolat) av MIC för 6 antibiotika för 24 isolat av *Fusobacterium necrophorum* från klövspaltsinflammation.

	Rörelser ^a , fördelning grader i %				Påverkat	Temp ^c	Svullnad ^d
Tidsförlopp från behandling	0	1	2	3-4	AT ^b %	°C	mm
Dag 0	1,0	27,6	53,1	18,4	38,1	39,2	318,4
Dag 1-2	7,8	46,7	37,8	7,8	16,7	38,8	-
Dag 3-5	39,3	52,4	6,0	2,4	11,0	38,6	291,2

Tabell 2. Andel kor per gradering av hälsa, med påverkat allmäntillstånd (AT) samt medelvärde för temperatur och omkrets kring kronranden, vid behandlingstillfället och uppföljning efter 1–2 respektive 3–5 dagar, för alla fall som rapporterades in (alla fall hade inte komplett uppföljning). Till hälsa räknades graderna 2, 3, 4 tillsammans.

^a Hältbedömning registrerades på 98, 90 och 84 kor dag 0, dag 1–2 respektive dag 3–5

^b Påverkat AT registrerades på 97, 90 och 82 kor dag 0, dag 1–2 respektive dag 3–5

^c Temperatur registrerades på 98, 90 och 82 kor dag 0, dag 1–2 respektive dag 3–5

^d Kronrandens omkrets registrerades på 72 och 66 kor dag 0 respektive dag 3–5

hos nötkreatur. Det är en förhållandevis billig behandling som djurägaren snabbt kan göra själv. Behandlingen förutsätter dock att kon kan hanteras i en verkstol eller motsvarande. En stor fördel är att djurägaren blir motiverad att sätta in behandling i ett tidigt skede då risken för komplikationer blir mindre. De tre målen med en fullgod behandling är att djuret blir friskt, att antibiotikaanvändning och karenstid inte behövs samt att kostnaden för sjukdomen blir så låg som möjligt, vilka alla får anses som uppfyllda i denna studie.

Sammanfattning

Behandling med salicylsyra lokalt i klövspalten av tidigt upptäckt okomplicerad klövspaltsinflammation gav ett tillfredsställande behandlingsresultat. Korna i denna studie hade inom tre till fem dagar efter behandling minskad hälta, lägre kroppstemperatur, minskad klövomkrets och

ett förbättrat allmäntillstånd jämfört med dagen då behandlingen inleddes. Salicylsyra är därmed ett attraktivt alternativ till antibiotika vid behandling av okomplicerad klövspaltsinflammation. Fördelarna med salicylsyran är att den är billig och lätt att använda; behandlingen kan utföras av djurägaren; den har ingen karenstid och den ger inga antibiotikaresistensproblem. Behandling kräver att kon kan hanteras i en verkstol eller motsvarande.

Summary

The Use of a Salicylic Acid Bandage as a Non-Antibiotic Treatment for Early Detected, Non-Complicated Interdigital Phlegmon in Dairy Cows

Treatment with salicylic acid locally in the interdigital space of early detected non-complicated foot rot, gave a satisfactory treatment result. Within three to five days, treated cows responded with

reduced lameness, lower body temperature, decreased coronary swelling, and an improved general condition compared with the day when the treatment started. Salicylic acid is therefore an attractive alternative to antibiotics for the treatment of mild, uncomplicated foot rot. The advantages of salicylic acid are that it is inexpensive and easy to use, treatment can be performed by the herds person, it has no withdrawal time and it gives no antibiotic resistance problem. The cow must be handled in a trimming chute or correspondingly. •



Referenser

- Andersson L. Differentialdiagnostik och terapi vid klövspaltflegmon. *Svensk veterinärtidning*, 1984, 36, 349.
- Berg JN & Scanlan CM. Studies of *Fusobacterium necrophorum* from bovine hepatic abscesses: biotypes, quantitation, virulence, and antibiotic susceptibility. *American Journal of Veterinary Research*, 1982, 43, 1580–1586.
- Bergsten C & Carlsson J. Behandlingsresultat av två olika preparat vid klövspaltflegmon hos ungtjur. *Svensk veterinärtidning*, 1996, 48, 389–393.
- EMA. Committee for veterinary medicinal products. Salicylic acid, sodium salicylate, aluminium salicylate, basic, and methyl salicylate. Summary report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines Evaluation Unit. EMEA/MRL/696/99-FINAL. November 1999
- Kontturi M, Kujala M, Junni R, Malinen E, Seuna E, Pelkonen S, Soveri T & Simojoki H. *Acta Vet Scand*, 2017, 59, 46. DOI 10.1186/s13028-017-0313-0
- Lechtenberg KF, Nagaraja TG & Chengappa MM. Antimicrobial susceptibility of *Fusobacterium necrophorum* isolated from bovine hepatic abscesses. *Am J Vet Res*, 1998, 59, 44–7.
- Lind A, Thomsen PT, Ersbøll AK, Espetvedt MN, Wolff C, Rintakoski S & Houe H. Validation of Nordic dairy cattle disease recording databases-completeness for locomotor disorders. *Prev Vet Med*, 2012, 1, 204–13.
- Läkemedelsverket. Dosering av antibiotika till nötkreatur och får - ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket supplement 2013
- Prithiviraj B, Bais HP, Weir T, Suresh B, Najarro EH, Dayakar BV, Schweizer HP & Vivanco JM. Down Regulation of Virulence Factors of *Pseudomonas aeruginosa* by Salicylic Acid Attenuates Its Virulence on *Arabidopsis thaliana* and *Caenorhabditis elegans*. *Infection and immunity*, 2005, 5319–5328.
- Schultz N & Capion N. Efficacy of salicylic acid in the treatment of digital dermatitis in dairy cattle. *The Veterinary Journal*, 2013, 198, 518–523.
- SVARM 2009, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden, 2010. www.sva.se, ISSN 1650-6332.
- Sveriges veterinärmedicinska sälls kaps riktlinjer för antibiotikaanvändning till nötkreatur och gris, 2015
- Van Metre DC. Pathogenesis and Treatment of Bovine Foot Rot. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2017, 33, 183–194. doi: 10.1016/j.cvefa.2017.02.003.
- Wahlström C. Klövspaltsinflammation; bakteriologi, terapival och möjliga anledningar till terapivikt. Examensarbete inom veterinärprogrammet, ISSN 1652-8697, Examensarbete 2011:2