

Udarbejdet af	Stig Milan Thamsborg
Øvrige deltagere	Helena Mejer, Henrik Vedel Nielsen
Kontaktperson i FVST	Anne Rath Petersen og Lisbet Licht-Larsen

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
05/05/2022	09/05/2022	10/05/2022	1

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2022-15-29-02738	061-0294/22-3680	22/02037

Besvarelse vedr.

- Profylaktisk behandling af protozосydomme i danske produktionsdyrsbesætninger

Bestilling

- Der ønskes notat, der besvarer følgende spørgsmål:
Hvilke protozосydomme, hvor profylakse er indiceret, forekommer almindeligt i besætninger med produktionsdyr i Danmark?
Kan sygdommene udryddes/kontrolleres på anden måde end ved hjælp af medicinsk behandling?
Kan sygdommene udryddes i besætningerne ved hjælp af medicinsk behandling?
Er der, efter at diagnosen er stillet indledningsvist, fagligt belæg for at kræve verifikation af diagnosen efter en periode med profylakse? Hvis ja, med hvilket interval?
Skal profylaktisk behandling seponeres med henblik på tilbagevenden af kliniske symptomer, for at agens kan påvises, eller er der andre metoder?

Svar

Baggrund, relevans og perspektiv

I svine- og kalvebesætninger behandles profylaktisk/rutinemæssigt mod coccidiose og cryptosporidiose, når diagnosen én gang er stillet. Notatet skal danne grundlag for beslutning om evt. udarbejdelse af nationale regler og vejledning om verifikation af diagnosen, herunder hyppighed og metode, ved forekomst af coccidiose, cryptosporidiose og evt. andre protozосydomme i danske produktionsdyrsbesætninger.

Efter aftale med FVST blev emnerne således afgrænset til:

Coccidiose i svin, kvæg (dvs Eimeria og Cystoisospora)

Cryptosporidiose i kvæg (evt. svin og fjerkræ)

Hvad angår fjerkræ, er det kun relevant at medtage fjerkræ, hvis der er tale om profylakse, dvs. anvendelse af lægemidler. Hvis der tænkes på coccidiostatika, dvs. fodertilsætningsstoffer, er det ikke relevant i denne sammenhæng. I notatet er fravalgt mindre produktionsgrene (får, ged) og produktion af fisk. Desuden er fravalgt parasitterne Toxoplasma, Sarcocystis, Babesia spp., Neospora og Giardia, da

forekomst er sporadisk og systematisk medicinsk forebyggelse ikke finder sted i nævneværdig grad i produktionsdyr.

Metode, data m.m.

Besvarelse er baseret på review af originallitteratur (primært peer-reviewed, men også andre kilder) og enkelte lærebøger.

Resultater

Det skønnes, at de protoz sygdomme hos danske produktionsdyr, hvor medicinsk forebyggelse hyppigst finder sted i større omfang, omfatter coccidiose i svin, coccidiose i kvæg og cryptosporidiose i kvæg. Vi har ikke tilgængelige oplysninger på konkret medicinforbrug til at underbygge dette, men meget tyder på at forbruget er betydeligt, især i svinebesætninger, hvor rutinemæssig behandling af smågrise angives at blive brugt i 95-99% af alle konventionelle besætninger (K. Steen Pedersen, 2022, personlig meddelelse; Langkjær og Roepstorff, 2008). I besætninger med malkekvæg (N=1505; Kvægdatabase, 2008-10) udgjorde coccidier og cryptosporidier henholdsvis 66% og 28% af de individuelle behandlinger mod parasitter blandt kalve (< 1 år), hvoraf hovedparten fandt sted i alderen henholdsvis 0-140 dage og 0-14 dage (Pena-Espinoza, 2011, upubl. data). Typisk rammer disse infektioner unge dyr, hvorefter der opbygges varig og beskyttende immunitet. En manglende tidlig immunisering vil således i et vist omfang flytte problemerne til ældre dyr.

Coccidiose i svin

Svin kan inficeres med *Cystoisospora suis* og flere arter af *Eimeria*, men kun *C. suis* har væsentlig økonomisk betydning i svineproduktionen. *Eimeria* spp. i svin anses almindeligvis for a- eller lavpatogene. *Eimeria* omfatter >12 svinespecifikke arter, hvoraf *E. deblickei*, *E. neodeblickei*, *E. penniuta*, *E. politica*, *E. scabra* og *E. spinosa* er beskrevet under danske forhold (Roepstorff et al., 1992). De forekomme i DK særligt hos ældre dyr - avlsdyr (3-7%) (Roepstorff et al., 1998) og næsten udelukkende i udendørs/ økologiske besætninger (Carstensen et al., 2002).

C. suis forårsager **neonatal coccidiose**, som er kendetegnet ved gullig, pastøs diarree, der typisk iagttages i pattegrise i 1-2 leveuge. Diarreen varer fra 3 til 7-9 dage og medfører forringet tilvækst (op til 20%) og uensartede vægte på grisene i kullet, men sjældent dødsfald. Samtidig infektion med virus kan forværre forløbet (Vitovec et al., 1991). Yngre grise er mest modtagelige og tidlige infektioner giver højest udskillelse (Sotiraki et al., 2008). Besætnings-prævalensen er angivet til 58-76% i andre europæiske lande (Hinney et al., 2018) og er, baseret på de ovenover nævnte forebyggende behandlinger, sandsynligvis højere i DK. På individniveau er prævalensen i DK bestemt til 19.5% i pattegrise, men undersøgelsen ligger 30 år tilbage (Roepstorff et al., 1998). Halvdelen eller flere af kuldene i en besætning rammes, men ikke alle pattegrise i et kuld afficeres. I 89 svenske besætninger fandtes fornyligt *C. suis* i de 85% (baseret på 3 prøver pr. besætning), og i inficerede besætninger var 21-24% af kuldene afficerede (Pettersson et al., 2019). Fjorten af disse besætninger (16%) behandlede forebyggende med toltrazuril. *C. suis* forekommer mindre hyppigt og mere sporadisk i alle aldersgrupper i udendørs/økologiske besætninger og også hos pattegrisene, og den karakteristiske kliniske sygdom blev ikke tidligere iagttaget (Roepstorff et al., 1992). Carstensen et al. (2002) fandt således ikke *C. suis* ved screening af 9 danske økologiske besætninger. Studierne er dog relativt gamle og der er behov for en opdateret undersøgelse, da flere landmænd i de senere år har set fund, der kunne tyde på neonatal coccidiose (H. Mejer, pers. medd., 2022).

Udviklingen af *C. suis* i værten tager 5-6 dage. De første grise med patent infektion i et kuld kan ses i netop denne alder (Sotiraki et al., 2008). Det formodes, at der er extraintestinale stadier, hvilket kan bidrage til en cyklisk udskillelse af oocyster (Sotiraki et al., 2008). Oocysterne, der udskilles med fæces, gennemløber en temperatur-afhængig udvikling (sporulering) i det eksterne miljø, som tager 1-3 dage,

omend hovedparten af oocysterne vil være infektive på under 24 timer ved $>20^{\circ}\text{C}$ (Langkjær og Roepstorff, 2008). Ved temperaturer på $20-30^{\circ}\text{C}$ er maksimal overlevelse 5 dage, også ved høj luftfugtighed (Langkjær og Roepstorff, 2008). Smitte fra soen til pattegrise har sandsynligvis lille betydning, da søer meget sjældent er inficerede (Sotiraki et al., 2004, 2007). Smitten overføres snarere til grisene i farestalden med fækale rester i revner og kroge i stien efter utilstrækkelig rengøring fra forrige kuld eller, mere sandsynligt, ved indslæbning med støvler eller remedier fra inficerede farestier i andre afsnit (gris til gris smitte) (Langkjær og Roepstorff, 2008). Den hurtige udvikling i vært og eksternt miljø sammen med høj reproduktionspotentiale betinger den hurtige og effektive spredning af neonatal coccidiose i en besætning.

C. suis kan diagnosticeres ved mikroskopi på tyndtarm efter obduktion eller i den patente fase, ved påvisning af de karakteristiske oocyster ($10-19 \times 20-23 \mu\text{m}$) i fæces ved flotation, evt. sedimentation (Pettersson et al., 2019). Oocysterne kan være svære at se pga. højt fedtindhold i fæces (steatorrhoea). **Fluorescens-mikroskopi ved flotation (eller smear) benyttes hyppigt, da oocysterne har autofluorescens**, og denne metode anses pt. for den mest sikre og praktiske (Joachim et al., 2018). Prøver bør tages 3 gange i hvert kuld (dag 7-14-21 eller 10-15-20) fra grise med/uden diarre, da høj udskillelse og symptomer ikke altid er sammenfaldende. Fæces fra op til 5 grise fra 10 kuld samles i et glas pr kuld (Joachim et al., 2018). Flere prøver øger betydeligt sandsynligheden for at en besætning bliver positiv, men diagnosen kan være vanskelig. Rutinemæssigt er PCR ikke i brug.

Tidlig medicinsk forebyggelse med toltrazuril (20 mg/kg po)(triazinon-derivat) udgør i praksis i dag den væsentligste kontrol af cystoisosporose i pattegrise. Toltrazuril er et blandt flere triazinon-derivater (diclazuril, ponazuril) med effekt på både ukønnede og kønnede stadier af coccidier og har en betydelig fytotoksicitet (LM-styrelse 2021). Midlet gives ofte sammen med jern og har bedst effekt ved forebyggende anvendelse allerede på levedag 3-4, inden der er oocyst-udskillelse i kuldet. Timingen er således altafgørende for effekten og kan variere mellem besætninger. Toltrazuril forhindrer ikke opbygning af immunitet, idet den initiale invasion af cellerne ikke forhindres, da effekten er på senere stadier i livscyklus (meronter og kønnede stadier). Effekten af toltrazuril er mere begrænset ved klinisk sygdom med diarre, idet skader allerede er opståede i tarmen. Af de 14 svenske besætninger med rutinemæssig toltrazuril-behandling blev *C. suis* påvist i 1 besætning i 2 uger gamle kuld; i 4 besætninger, da kuldene var 4 uger; og i 6 besætninger ved 6 uger (10-15% inficerede kuld)(Pettersson et al., 2019). Incidensen var signifikant lavere end i ubehandlede, inficerede besætninger uge 2 og 4. Et andet studie har konfirmeret, at toltrazuril undertrykker oocyst-udskillelsen i leveuger 2, 3 og 4 uger ved behandling dag 3, omend enkelte positive kuld blev detekteret hver gang (Scala et al., 2009). Det bemærkes, at toltrazuril ikke benyttes i svineproduktionen i f.eks. USA.

Toltrazuril resistens er verificeret i en *C. suis* stamme fra en hollandsk besætning (Shrestha et al., 2017), men er endnu ikke dokumenteret i Danmark. Der bør være stor fokus på korrekt dosering og tidspunkt for behandling, idet klager over manglende behandlingseffekt ikke er ualmindelige i Danmark (K. Steen Pedersen, 2022, personlig meddelelse).

Grundig rengøring af farestier er afgørende for at mindske transmission og nedsætte risiko for klinisk sygdom. Et dansk studie med reduceret rengøring medførte øget incidens af klinisk sygdom fra 65% til 100% indenfor kuld (Sotiraki et al., 2008). Det er samtidig klart, at medicinsk forebyggelse ikke fjerner infektionen helt og derfor er det væsentligt at kombinere med grundig rengøring, udtørring og desinfektion for at hæmme fortsat spredning i besætningen. Vask, opvarming ($>25^{\circ}\text{C}$) og især udtørring har været foreslået til at nedbringe smitten i farestien, eksempelvis ved flere dage mellem kuld (Langkjær og Roepstorff, 2008). Pettersson et al. (2019) fandt dog ingen indflydelse af flere dage mellem kuld på incidensen af *C. suis*. Oocysterne er generelt resistente overfor gængse desinfektionsmidler (iodoforer, organiske syrer og fenoler) og præparatet Oocide, der tidligere har været brugt, er ikke mere

tilgængeligt. Cresol-produkter (eks. Neoprednisan), der kun kan fås i udlandet, har vist god effekt (Straberg og Dauguschies, 2007). Brænding af boksens overflade eller behandling med læsket kalk (lime-washing) angives at have god drabseffekt på oocysterne.

Coccidiose i kvæg

Klinisk coccidiose rammer typisk kalve under 6 mdr. og opdeles traditionelt efter klinisk forekomst i **staldcoccidiose**, hyppigst forårsaget af *E. bovis* og *E. zurnii* og muligvis i mindre grad andre arter (Enemark et al., 2013), **udbindingscoccidiose** karakteristisk optrædende indenfor 1-2 uger efter udbinding (næsten udelukkende *E. alabamensis*) og **græsmarkscoccidiose**, som er mere sporadisk forekommende coccidiose under afgræsning, ofte 1-2 mdr. efter udbinding og med ætiologi som staldcoccidiose.

Prævalens af infektionerne på besætningsniveau er høj, praktisk taget alle kvægbesætninger er inficerede med *Eimeria* spp., hvoraf der forekommer 12 forskellige arter af hvilke, de fleste er apatogene. Indenfor besætninger vil der være stor variation i forekomst blandt kalvene, men i flere undersøgelser er påvist infektion blandt hovedparten af kalvene på stald (50-90%), uafhængig af sygdom (Autzen et al., 2002; Enemark et al., 2013). Langt de fleste infektioner er subkliniske og medfører blot tarvelige dyr. Klinisk sygdom opstår ofte 3-4 uger efter sammenbringning af kalve, f.eks. i fællesbokse, og behandling indsættes ofte efter 10-12 dage. Hvis dybstrøelse ligger fra et hold til det næste er der ofte et stort problem, især hvis de sidste kalve har være meget unge. Ved kalve over 6 mdr kan dybstrøelse ofte genbruges uden problemer. Også i stald med bokse på række, kan smitten løbe fra det ene dyr til andet. En række faktorer er fundet at disponere for høj oocyst-udskillelse, eks. fravær af høhæk, dårligt og fugtigt underlag samt ringe kolostrumtildeling (Autzen et al., 2002). Andre faktorer omfatter foderskift, indkøb af dyr, overbelægning (for få bokse), generelt dårlig hygiejne og samtidige virusinfektioner. Slagtekalve-besætninger udgør et særligt problem, idet der indkøbes dyr af varierende alder (eks. 2 uger til 1.5 mdr) fra forskellige besætninger og tilsvarende forskellig og ukendt infektionsbaggrund. Dyrene indsættes i fællesbokse med 40 kalve og ofte opleves problemer med coccidiose, hvis medicinsk forebyggelse ikke gennemføres. Generelt kan forbedret management i mange tilfælde løse problemerne, men ikke i alle besætninger.

Patente infektioner påvises ved **oocyst-udskillelse ved flotation (salt eller zinksulfat) og evt. efterfølgende morfologisk identifikation af art**. Klinisk diagnostik af staldcoccidiose foretages ved påvisning af høj oocyst-udskillelse (>1000 oocyster per g fæces, OPG)(Enemark et al., 2013) sammenholdt med anamnese og kliniske fund (ofte blodig diarre), og evt. foretages morfologisk identifikation af art, som typisk er *E. bovis* og *E. zurnii*. Disse har en præpatensperiode på 18-21 dage. Kliniske symptomer er fundet korreleret med udskillelse af oocyster (total, *E. bovis* og *E. subspherica*)(Autzen et al., 2002). Pt. er PCR-diagnostik på artsniveau ikke tilgængelig for kalve, men PCR er under udvikling på slægtsniveau (upubliceret data).

Forebyggelse er medicinsk eller gennem forbedret management og hygiejniske tiltag. Toltrazuril er registreret til forebyggelse af kliniske symptomer på coccidiose og til nedsættelse af coccidieudskillelse hos kalve i malkebesætninger, hvor coccidiose forårsaget af *E. bovis* eller *E. zuernii* er verificeret. En rutinemæssig, fastlagt behandling ved forventede tilbagevendende problemer er den mest anvendte (eks. bestemt antal dage efter flytning til fællesboks), alternativt indsættes behandling ved sygdom hos det første individ i en flok (metafylaktisk brug). Da der pt. ikke er andre medicinske alternativer, er der en betydelig risiko for udvikling af resistens. Dette er ikke påvist for bovine *Eimeria*-stammer, men toltrazuril-resistens er fornyligt rapporteret i får (Odden et al., 2018) og desuden i fjerkræ. Management tiltag omfatter sikker kolostrumtildeling, grundig rengøring af bokse og utensilier (eks. ved opvarmning, evt. flamme-brænding, vask, desinfektion og udtørring), undgå stress og sammenblanding, og passende belægning og fodring. Endvidere skal syge dyr isoleres.

Udbindingscoccidiose er beskrevet i Danmark (Svensson et al., 1997), men hyppigheden og omfanget af behandling er ukendt, sandsynligvis lavt. Det kliniske syndrom, karakteriseret ved vandig diarre begyndende 4-7 dage efter udbinding og vægttab, vil formentlig i flere tilfælde ikke diagnosticeres, idet disse fund ikke er ualmindelige inden for første uge på græs og ofte relateres til omstilling fra staldfodring (Andersen et al., 2003). Desuden skal diagnosen i givet fald verificeres ved prøvetagning i et ret snævert vindue (dag 8-12 efter udbinding) og påvisning af højt antal oocyster (>100.000 OPG) af netop *E. alabamensis*. Præpatenstiden er 8 dage. Prøver udtaget få dage før eller efter kan være negative på trods af et problem er tilstede. Derfor anbefales medicinsk profylakse før symptomer optræder, baseret på historik, og de aktive midler (toltrazuril eneste registrerede i DK) vil i så fald udskilles med fæces til miljøet (se restriktioner ovenfor). Egentlig behandling kommer oftest for sent i forløbet til at få effekt. Oocysterne overvintrer på marken og er den væsentligste smittekilde i forbindelse med udbinding på vedvarende græsgange. Infektionen ses ikke hos ammekalve. Den mest effektive forebyggelse er udbinding på mark, hvor kalve ikke har græsset året før.

Græsmarscoccidiose er sporadisk forekommende og systematisk, forebyggende behandling vil sjældent komme på tale. Desuden skal iagttages forbud om brug af toltrazuril til dyr over 80 kg, hvilket begrænser anvendelse senere i sæsonen. Betydningen under danske forhold er ikke klart belyst (Svensson et al., 1997), men også i tilfælde uden klinisk sygdom kan moderat oocyst-udskillelse relateres til ringe tilvækst (Nielsen et al., 2003). Forebyggelse kan opnås ved udbinding eller foldskift til marker, hvor kalve ikke har været samme år eller året før, og gennem supplerende fodring. Endvidere anbefales stabile dyregrupper uden unødigt blanding eller ny-introduktion senere i sæsonen.

Cryptosporidiose i kvæg

Cryptosporidiose hos kalve skyldes infektion med *Cryptosporidium parvum*, der har et bredt værtsspektrum inklusive mennesker, eller flere kvæg-specifikke arter (*C. bovis* og sjældnere *C. ryanae*). I Frankrig er derudover set primært asymptomatiske infektioner med *C. hominis*, der anses for human-specifik, i kalve i >25% undersøgte besætninger (Razakandrainibe et al., 2018). Baseret på påvisning af oocyster i fæces fra kalve <1 mdr. fandtes alle (100%) af 50 undersøgte besætninger inficerede med *Cryptosporidium* med en median prævalens på 70% inden for besætning i samme aldersgruppe (Maddox-Hyttel et al., 2006). Samme danske studie identificerede 82%, 14% og 3% af isolater som henholdsvis *C. parvum*, *C. bovis* og *C. ryanae* (endnu ikke navngivet) fra kalve <1 mdr, mens tilsvarende fordeling var 4%, 73% og 14% i kalve 3-6 mdr. (Langkjær et al., 2006). Tilsvarende undersøgelser i Sverige har derimod fundet, at *C. bovis* dominerer i kalve inden fravæning (<2 mdr.) og en betydelig mindre forekomst af *C. parvum* (Silverås og Blanco-Penedo, 2013). Dette er tilsyneladende anderledes end Danmark og de fleste andre lande. *C. andersoni* er desuden et problem hos ældre kalve og voksent kvæg (kronisk abomasitis) og har formodentlig en ikke kendt, lav forekomst i Danmark (Enemark et al., 2002).

***C. parvum* er årsag til den hyppigste og typiske diarre hos neonatale kalve**, der ses i 1. leveuge frem til dag 10. Klinisk iagttages profus vandig diarre, dehydrering og vægttab. Infektionen er selvbegrænsende, men kan have et alvorligere forløb ved ko-infektioner (eks. rota-coronavirus) eller nedsat immunitet. *C. bovis* ses oftest hos ældre kalve (max. prævalens 4-6 uger) og har et mildere/ikke-klinisk forløb. Åberg et al., (2019) fandt således ingen sammenhæng mellem diarre og oocyst-udskillelse for *C. bovis*.

Udviklingen af *C. parvum* i værten er kortvarig (2-7 dage) og i modsætning til coccidier er oocysterne sporulerede (dvs. umiddelbart infektive), når de forlader dyret. Oocysterne overlever i flere måneder i køligt, fugtigt vejr men er følsomme for udtørring. De er resistente over for de fleste desinfektionsmidler bortset fra ammoniak og brintoverilte. Kalve i økologiske besætninger, hvor kalven typisk er længere tid med moren, og kalve i besætninger med kortere hviletid til hytter/bokse havde højere udskillelse i undersøgelsen ovenfor (Maddox-Hyttel et al., 2006). Til forskel tyder en estisk undersøgelse på, at tidlig

fjernelse af kalve straks efter fødsel øger udskillelse af oocyster (Lassen et al., 2009). Senere undersøgelser (Silverås og Blanco-Penedo (2013) fandt ingen forskelle i prævalens mellem økologiske og konventionelle kalve eller køer, men samme pegede på, at landmænds holdning til biosecurity havde betydning for forekomst. Disponerende faktorer for infektioner er dårlig hygiejne (eks. manglende eller dårlig rengøring af kælvebokse), ringe kolostrum-tildeling, lav belægning, og desuden ses en vis sæsonvariation. Slagtekalve-besætninger udgør en særlig udfordring pga. sammenblanding af dyr. En ny systematisk gennemgang af 14 tidligere studier konkluderede, at hovedparten af de ovennævnte tiltag ikke har dokumenteret effekt, ofte pga. af for få dyr og clustering (Brainard et al 2020). Kontakt med flere andre kalve, store besætninger og økologisk produktion (og muligvis ko-infektioner) var tilsyneladende de eneste betydelige risikofaktorer på tværs af studier (Brainard et al 2020). Det skal bemærkes, at effekten af desinfektion er svær at vurdere, da den ofte ikke er udspecificeret tilstrækkeligt.

Kvantitativ påvisning af oocyster i fæces foretages ved immnofluorescens-mikroskopi (IFAT) på udstrygnings- eller dråbepræparat. Oocysterne kan farves med Ziehl-Neelsen, men dette er ikke særligt følsomt og anvendes ikke rutinemæssigt. Ellers benyttes rutinemæssigt PCR eller antigen-påvisning direkte på fæces ved forskellige ELISA eller kommercielle SNAP-tests. Artsbestemmelse og typning gennemføres ved PCR på 3-4 gener på oprensede oocyster. Det er vigtigt at være opmærksom på hvor bredt en given PCR-test dækker hvad angår arter (eksempelvis kun *C. parvum* eller flere arter). En god sammenhæng er fundet mellem bestemmelse af antal oocyster ved qPCR og IFAT og desuden også mellem oocyst-udskillelse og forekomst af diarre (Operarioa et al 2015).

Forekomst af cryptosporidiose i en besætning kan begrænses betydeligt ved forebyggende, hygiejniske tiltag (se risiko-faktorer) samt hurtig og passende indgriben ved diarre, der kan begrænse oocyst-udskillelsen. Ofte vil supplerende medicinsk forebyggelse eller behandling blive taget i anvendelse. Halofuginon (flere handelsnavne)(0,1 mg/kg lgv. dagligt i 7 dage) er eneste danske registrerede og anvendte middel mod cryptosporidiose, idet midlet primært er aktivt på de frie stadier (sporozoitter og merozoitter) af *C. parvum* og antageligt også andre arter. Effekten er cryptosporidostatisk. Midlet anvendes typisk til forebyggelse af diarré forårsaget af diagnosticeret *C. parvum*-infektion i besætninger, der har haft cryptosporidiose, og behandlingen påbegyndes inden for 1-2 døgn efter fødslen (Produktresumé for Cryptisel Vet, LM, 2022). Midlet bruges endvidere til reduktion af diarré forårsaget af *C. parvum*, og her påbegyndes behandlingen senest 1 døgn efter starten af diarréen. I begge tilfælde er det vist, at oocyst-udskillelsen reduceres. Når første kalv er behandlet, skal alle de kommende nyfødte kalve behandles systematisk, så længe risikoen for diarré forårsaget af *C. parvum* foreligger.

Referencer

- Andersen, H.R., Kristensen, T., Bligaard, H.B. & Thamsborg, S.M. (2002). Studeproduktion ved afgræsning af ferske enge. Effekt af belægningsgrad og slutfedningsstrategier på sundhed, tilvækst, foderbrug, slagte- og kødkvalitet samt produktionsøkonomi. DJF rapport, juni 2002 (40), 87pp.
- Autzen, S, Maddox-Hyttel, C, Monrad, J. (2002). Infektion med *Eimeria*-arter hos kalve. DVT, 85:18,6-10.
- Brainard, J., Hooper, L., McFarlane, S. et al. (2020) Systematic review of modifiable risk factors shows little evidential support for most current practices in *Cryptosporidium* management in bovine calves. Parasitol Res 119, 3571–3584. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06890-2>
- Enemark, H.L., Ahrens, P., Lowery, C.J., Thamsborg, S.M., Enemark, J.M., Bille-Hansen, V., Lind, P., 2002. *Cryptosporidium andersoni* from a Danish cattle herd: identification and preliminary characterisation. Vet. Parasitol. 107, 37–49.
- Enemark HL, Dahl J, Enemark, JMD. Eimeriosis in Danish dairy calves - Correlation between species, oocyst excretion and diarrhoea. Parasitol Res. 2013; 112: 169–176.
- Joachim A, Ruttkowski B, Sperling D. (2018). Detection of *Cystoisospora suis* in faeces of suckling piglets – when and how? A comparison of methods. Porcine Health Management. 2018;4(1):20

- Langkjær, R. B., Vigre, H., Enemark, H. L., & Maddox-Hyttel, C. (2007). Molecular and phylogenetic characterization of *Cryptosporidium* and *Giardia* from pigs and cattle in Denmark. *Parasitology*, 134(3), 339-350.
- Langkjaer M, Roepstorff A. Survival of *Isospora suis* oocysts under controlled environmental conditions. *Vet Parasitol*. 2008 Apr 15;152(3-4):186-93. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.01.006. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18289796.
- Maddox-Hyttel C, Langkjaer RB, Enemark HL, Vigre H. (2006). *Cryptosporidium* and *Giardia* in different age groups of Danish cattle and pigs--occurrence and management associated risk factors. *Vet Parasitol*. 2006 Oct 10;141(1-2):48-59. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.04.032
- Mundt, H. C., Joachim, A., Becka, M., & Dausgschies, A. (2006). *Isospora suis*: An experimental model for mammalian intestinal coccidiosis. *Parasitology Research*, 98(2), 167–175. doi:10.1007/s00436-005-0030-x
- Nielsen, B., Thamsborg, S.M. & Kristensen, T., 2003. Feed supplements for young dairy breed calves after turn-out to pasture: Effect on weight gain and subclinical coccidiosis in organic production systems. *Acta Agricultura Scandinavica, Section A, Animal Science*, 53:1-10.
- Odden, A., Enemark, H.L., Ruiz, A. *et al.* Controlled efficacy trial confirming toltrazuril resistance in a field isolate of ovine *Eimeria* spp.. *Parasites Vectors* **11**, 394 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2976-4>
- Operario DJ, Bristol LS, Liotta J, Nydam DV, Houpt ER. Correlation between diarrhea severity and oocyst count via quantitative PCR or fluorescence microscopy in experimental cryptosporidiosis in calves. *American J Trop Med Hyg*. 2015; 92: 45–49.
- Pettersson, E., Hestad, S., Möttus, I. *et al.* (2019). Rotavirus and *Cystoisospora suis* in piglets during the suckling and early post weaning period, in systems with solid floors and age segregated rearing. *Porc Health Manag* 5, 7. <https://doi.org/10.1186/s40813-019-0114-0>
- Razakandraine R, Diawara EHI, Costa D, Le Goff L, Lemeteil D, Ballet JJ, *et al.* (2018) Common occurrence of *Cryptosporidium hominis* in asymptomatic and symptomatic calves in France. *PLoS Negl Trop Dis* 12(3): e0006355. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006355>
- Roepstorff, A., Jørgensen, R.J., Nansen, P., Henriksen, S.A., Pedersen, J.S., Andreasen, M., 1992. Parasitter hos økologiske svin. Report paper from a project, financed by the Danish Ministry of Agriculture, 36 pp.
- Roepstorff, A., Nilsson, O., Oksanen, A., Gjerde, B., Richter, S. H., Ortenberg, E., Christensson, D., Martinsson, K. B., Bartlett, P. C., Nansen, P., Eriksen, L., Helle, O., Nikander, S. and Larsen, K. (1998). Intestinal parasites in swine in the Nordic countries: prevalence and geographical distribution. *Veterinary Parasitology* 76, 305–319.
- Scala, A., Demontis, F., Varcasia, A., Pipia, A. P., Poglayen, G., Ferrari, N., & Genchi, M. (2009). Toltrazuril and sulphonamide treatment against naturally *Isospora suis* infected suckling piglets: Is there an actual profit? *Veterinary Parasitology*, 163(4), 362–365. doi:10.1016/j.vetpar.2009.04.028
- Shrestha, A., Freudenschuss, B., Jansen, R., Hinney, B., Ruttkowski, B., & Joachim, A. (2017). Experimentally confirmed toltrazuril resistance in a field isolate of *Cystoisospora suis*. *Parasites & vectors*, 10(1), 317. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2257-7>
- Sotiraki, S., Roepstorff, A., Murrell, K.D., Nielsen, J.P., Maddox-Hyttel, C., Boes, J., Thamsborg, S.M., 2004. Reduced farrowing pen contamination level delays spread of *Isospora suis* and may prevent clinical coccidiosis. In: *Proceedings of the 18th IPVS congress, Hamburg*, p. 826.
- Sotiraki S, Roepstorff A, Nielsen JP, Maddox-Hyttel C, Enø E C, Boes J, *et al.* (2008). Population dynamics and intra-litter transmission patterns of *Isospora suis* in suckling piglets under on-farm conditions. *Parasitology*, 135(3):395–405.
- Straberg, E., Dausgschies, A. (2007). Control of piglet coccidiosis by chemical disinfection with a cresol-based product (Neopredisan 135-1®). *Parasitol Res* 101, 599–604 . <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0521-z>

- Svensson, C, Enemark, HL, Lauridsen, GH, Jensen, AM (1997). Græsmarkscoccidiose – årsag til diarre hos førstegangsgræssende kreaturer straks efter udbinding (1997). DVT, 80:10, 447-454.
- Vitovec J, Koudela B, Kudweis M, Stepanek J, Smid B, Dvorak R. Pathogenesis of experimental combined infections with *Isospora suis* and rotavirus in conventional and gnotobiotic piglets. J Veterinary Med Ser B. 1991;(3):215–26.
- Åberg, M., U. Emanuelson, K. Troell, C. Björkman (2019). Infection dynamics of *Cryptosporidium bovis* and *Cryptosporidium ryanae* in a Swedish dairy herd Vet. Parasitol. X., 1 (2019), p. 100010

Diskussion

1. Kan sygdommene udryddes/kontrolleres på anden måde end ved hjælp af medicinsk behandling?
2. Kan sygdommene udryddes i besætningerne ved hjælp af medicinsk behandling?
3. Er der, efter at diagnosen er stillet indledningsvist, fagligt belæg for at kræve verifikation af diagnosen efter en periode med profylakse? Hvis ja, med hvilket interval?
4. Skal profylaktisk behandling seponeres med henblik på tilbagevenden af kliniske symptomer, for at agens kan påvises, eller er der andre metoder?

Svar:

Coccidiose hos svin

1. Intensiveret hygiejne vil i høj grad mindske men ikke forhindre forekomst af kliniske infektioner, da vi ikke har de nødvendige effektive desinfektionsmidler. Da infektionen er værtsspecifik, er det måske muligt at udrydde infektionen gennem SPF-lignende tiltag, men det kræver nærmere undersøgelser. Reelt er det svært at komme ud af medicinsk forebyggelse.
2. Nej, dette anses ikke for sandsynligt. Trods forebyggende behandling med toltrazuril vil enkelte pattegrise udskille oocyster og forekomsten vil stige med alderen i kuldene. Det anses for urealistisk at udrydde infektionen ved medicinsk behandling.
3. Udvikling af resistens kunne være et argument for, at diagnosen skal verificeres mhp på seponering efter en periode. I praksis vil verifikation (påvisning af oocyster) være vanskelig, da kuldene ofte vil have udskillere kort tid efter behandling. En negativ test, der kunne indikere ophør af problemet, vil derfor sjældent findes.
4. Dette relaterer til sp. 3. Coccidiose er i høj grad en klinisk diagnose og seponering af profylaktisk behandling er nok nødvendig for at se om problemet kommer tilbage. Dette vil imidlertid medføre nedsat velfærd/lidelse for en række dyr. Påvisning af oocyster har begrænset værdi i denne sammenhæng, men muligvis vil kvantitativ bestemmelse i en række kuld kunne give information tidligere end forekomst af kliniske tilfælde.

Coccidiose hos kvæg (staldcoccidiose)

1. Ja, delvis: infektionsniveauet er stærkt afhængigt af management og vil derfor i mange tilfælde kunne kontrolleres ved passende ikke-medicinsk forebyggende tiltag. Imidlertid er der ikke pt. evidens for, hvordan dette gennemføres i praksis. Forholdene ved produktion af slagtekalve udgør et særligt problem. På trods af at infektionen er værtsspecifik, er det ikke realistisk at udrydde den gennem SPF-lignende tiltag.
2. Nej, udryddelse med baggrund i langvarig medicinsk behandling er ikke realistisk. Dette er heller ikke observeret i praksis. Den ensidige brug af toltrazuril vil ultimativt lede til resistensudvikling.
3. Da sygdommen er så afhængig af management, er der et fagligt belæg for at verificere diagnosen efter et stykke tid (6. mdr.?) og belyse behovet for fortsat medicinsk profylakse. Imidlertid er påvisning af oocyster pt. den eneste lab-test i diagnostikken. Da forebyggende behandling vil mindske udskillelse af oocyster, vil dette vanskeliggøre en verifikation af diagnosen efter en periode med profylakse. Udvikling af en kvantitativ PCR specifik for de mest patogene arter kunne måske benyttes i denne sammenhæng.
4. Forsøgsvis seponering med henblik på tilbagevenden af kliniske symptomer er pt. eneste realistiske mulighed. Dette kan medføre nedsat velfærd og lidelse for en række dyr.

Udbindings-/og græsmarkscoccidiose har sandsynligvis et begrænset omfang og tilsvarende lav anvendelse af lægemiddel, men her kan ikke-medicinsk forebyggelse ved systematisk brug af ikke-kontaminerende arealer med stor sandsynlighed kontrollere, men ikke udrydde infektionerne.

Cryptosporidiose hos kvæg

1. Ja, delvis: infektionsniveauet er stærkt afhængigt af management og vil derfor i mange tilfælde kunne kontrolleres ved passende ikke-medicinsk forebyggende tiltag. Som omtalt ovenfor er der ikke pt. evidens for, hvordan dette gennemføres i praksis. *C. parvum* er ikke værtsspecifik og det er ikke realistisk at udrydde den, om end Sverige har lav forekomst.
2. Nej, udryddelse med baggrund i langvarig medicinsk behandling er ikke realistisk. Dette er heller ikke observeret i praksis.
3. Der synes relevant at verificere diagnosen efter en periode, men det er vanskeligt at angive hvilke prøver, der i givet fald ville give mening, jf. sp. 4. Anvendelse af kvantitativ PCR specifik for *C. parvum* kunne måske finde anvendelse.
4. Igen er forsøgsvis seponering med henblik på tilbagevenden af kliniske symptomer nok eneste realistiske mulighed. Dette kan medføre nedsat velfærd og lidelse for en række dyr.

Konklusion og perspektivering

De omtalte infektioner har til fælles, at de er ubikvitære i danske besætninger og at de ofte kan påvises i både syge og ikke syge dyr. Diagnosen er derfor ikke altid lige let. En række besætningsforhold er afgørende om der optræder klinisk sygdom eller om besætningen har et egentligt problem. Sidstnævnte vil også afhænge af ejers sygdomsopfattelse og evne til at gennemføre relevante ændringer i driften. Samtidig er en vedvarende medicinsk forebyggelse uholdbar på grund af risiko for udvikling af resistens. Der er derfor et stort behov for

- bedre viden om dynamik og forekomst på arts-/stamme-niveau i danske besætninger
- bedre diagnostik – udvikling og implementering af rutinemæssig qPCR på arts-niveau
- detaljeret information om medicin-forbrug – typer og tidspunkter, eks. gennem VETSTAT eller kvægdatabasen
- identifikation og beskrivelse af evidens-baserede tiltag
- dokumentation af effekt af forebyggende tiltag omkring drift i udvalgte besætninger (Brainard et al., 2020).