



FAREFEBER – EFFEKT AF BEHANDLING MED MELOXICAM OG AMOXICILLIN, ALENE ELLER I KOMBINATION

MEDDELELSE NR. 954

Behandling med antibiotika eller/og smertestillende medicin i 2 dage havde minimal effekt på, om søer blev kureret for farefeber. Der var ingen entydig effekt på søernes produktivitet. Resultaterne indikerede, at behandling i 2 dage kan være for kortvarig.

INSTITUTION: VIDENCENTER FOR SVINEPRODUKTION, VETERINÆR FORSKNING & UDVIKLING

FORFATTER: MARGIT ANDREASEN
CHARLOTTE SONNE KRISTENSEN

UDGIVET: 7. NOVEMBER 2012

Dyregruppe: Søer og pattegrise
Fagområde: Veterinær Forskning og Udvikling

Sammendrag

Farefeber er et kompleks af symptomer, og kan derfor være meget vanskeligt at diagnosticere. Med den definition på farefeber, som blev anvendt under denne afprøvning, havde to-dages behandling med antibiotika (amoxicillin) eller/og smertestillende medicin (meloxicam) minimal effekt på, om søerne var fri for symptomer på farefeber i dagene efter endt behandling. Der var heller ikke nogen entydig effekt på søernes produktivitet (pattegrisedødelighed, sygelighed og tilvækst).

Helbredelsesprocenten blandt søerne i alle behandlingsgrupper var meget lav, og på dag 4 var kun ca. 50 % af søerne fri for farefeber. De to første dage efter endt behandling var der et stigende antal raske søer i alle 4 behandlingsgrupper (inkl. kontrolgruppen), hvilket antydede, at søerne gradvist blev raske af sig selv. En del søer, som var raske på dagen efter endt behandling (dag 3), var på dag 4 syge igen. Dette kan indikere, at behandling med antibiotika og NSAID i 2 dage var for kort tid, og at

behandlingseffekten formentlig kunne være slået igennem ved længere tids behandling, eks. 3-4 dage.

Formålet med dette dobbeltblindede kliniske forsøg var at undersøge effekten af behandling af farefeber, enten med NSAID'et meloxicam (Metacam) alene, med antibiotika'et amoxicillin (Curamox) alene eller med en kombination af NSAID og antibiotika. Hensigten med undersøgelsen var primært at undersøge om NSAID behandling kan erstatte eller potensere antibiotika som behandling af farefeber. I alt indgik 3 danske besætninger i afprøvningen. Der indgik fire behandlingsgrupper inklusiv en kontrolgruppe (placebo). En gruppe blev behandlet med NSAID, en gruppe med antibiotika, en gruppe med både NSAID og antibiotika og den sidste gruppe med et placebopræparat uden aktive indholdsstoffer. Søerne blev behandlet på dag 1 og 2 efter inklusion. Der indgik hhv. 142, 138 og 128 søer i afprøvningen fra de tre besætninger.

For at en so kunne inkluderes i forsøget skulle den vise to eller flere af følgende symptomer på dag 0-2 efter faring: nedsat ædelyst, hævelse og/eller rødme af yverkirtler, rektal temperatur på mindst 39,6 og unormalt børflåd vurderet på farve, lugt og konsistens.

Fra dag 1 til 4 blev følgende registreret for hver so: Nedsat ædelyst, røde og/eller hævede yverkirtler og/eller soen lå på yveret, unormal konsistens, lugt eller farve af børsekretet samt rektal temperaturen. Ligeledes blev det registreret, om det var nødvendigt at behandle soen med anden medicin end forsøgsmedicinen, samt om den døde. Soens ædelyst blev også vurderet på dag 1-5.

På dag 1, når soen fik stillet diagnosen farefeber, blev de 3 mellemste pattegrise fra kuldet øremærket.

De 3 øremærkede pattegrise blev fulgt med vejninger på dag 1 og dag 21. Behandlinger af øremærkede pattegrise med antibiotika blev også registreret. I alt indgik 1225 øremærkede pattegrise i afprøvningen.

Behandlinger, fraflytninger og dødelighed blev registreret for øvrige pattegrise, uden øremærker, fra dag 1-5.

Analysen af enkeltsymptomer viste at signifikant flere antibiotika- og NSAID behandlede søer havde normal ædelyst på dag 3 og 4 sammenlignet med kontrol søer, mens ædelysten på dag 5 kun var signifikant bedret hos de antibiotikabehandlede søer. Signifikant færre antibiotikabehandlede søer havde feber og børbetændelse frem til dag 4, hvorpå der ingen forskel var mellem behandlingsgrupperne. Der var ingen entydig effekt at behandlingerne på soens produktivitet (pattegrise tilvækst, dødelighed og sygelighed).

I løbet af afprøvningen faldt antallet af søer behandlet for farefeber drastisk i de tre besætninger, hvilket formentlig skyldtes opstramningen omkring landmændenes diagnosticering. Den procentvise andel af farende søer der blev behandlet for farefeber, faldt således fra 100 % til 9 % i besætning 1; fra 70 % til 10 % i besætning 3, mens besætning 2 behandlede 15-20 % af de farende søer både ved start og slut af afprøvningen.

TILSKUD

"Projektet har fået tilskud fra Svineafgiftsfonden og Fødevareministeriets Landdistriktprogram og har Projekt ID: 75 VSP 2009/10 samt journalnr.: 3663-D-10-00460"

Boehringer Ingelheim har bidraget med forsøgsmedicin til afprøvningen.

Baggrund

Farefeber er en diagnose, der hyppigt stilles i soholdet. Farefeber er ikke en veldefineret sygdom, men består nærmere af et kompleks af kliniske symptomer, som opstår hos søer lige omkring faringstidspunktet. Sygdomsbilledet kan variere fra besætning til besætning.

Diagnosen farefeber stilles som oftest på grundlag af forekomsten af følgende symptomer, når disse opstår 1-3 dage efter faring: nedsat ædelyst, nedstemthed, mælkekangel, hævelse og rødme af yverkirtler, feber og unormalt børflåd.

Farefeber kan give økonomiske tab som følge af nedsat tilvækst og øget dødelighed hos pattegrisene. Farefeber bliver ofte behandlet med antibiotika. Imidlertid er effekten af antibiotika til behandling af farefeber ikke videnskabeligt påvist, og muligvis ville mange søer spontant blive raske, selvom de ikke blev behandlet med antibiotika.

Et NSAID, som meloxicam, er et lægemiddel som virker både smertestillende, febernedsættende og betændelseshæmmende.

Undersøgelser har vist, at behandling af farefeber med NSAID-midler kan medføre et bedre almenbefindende hos søerne og en bedre tilvækst hos smågrisene (eks. Cantin et al, 2000). Det skyldes sandsynligvis en bedre vand- og foderoptagelse og dermed en hurtigere helbredelse og bedre mælkeproduktion hos den behandlede so.

Formålet med afprøvningen var at vurdere effekten af NSAID alene eller i kombination med et antibiotika på sundhed og produktivitet hos søer med farefeber. For at påvise om antibiotika og NSAID overhovedet har en effekt, indgik der også en gruppe af søer, som slet ikke blev behandlet (placebo). Behandlingerne blev givet 2 dage i træk ved den almindeligt godkendte dosering.

Materiale og metode

Besætninger

Undersøgelsen blev foretaget i 3 danske besætninger, som alle havde en høj forekomst af farefeber. Beskrivelsen af besætningerne fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Beskrivelse af besætninger

	Besætning 1	Besætning 2	Besætning 3
Antal søer	500	750	600
Levendefødte pr. kuld	14,6	14,8	14,0
% dødfødte	1,3	1,9	1,4
Fravænnede pr. kuld	12,5	12,9	11,8
Dødelighed i farestald, %	14,0	12,7	15,0
Vægt ved fravæning, kg	7,9	6,6	7,5
Antal diegivningsdage	27	27	31
Faringer	50 søer hver 2. uge	30 søer hver uge	65 søer hver anden/tredje uge
% søer der behandles for farefeber inden undersøgelsen igangsættes	100	15	70

Besætningerne havde almindeligt anvendte staldsystemer samt fodrede og vandede efter almindeligt anerkendte principper. Søerne var fikserede i farestalden.

Forsøgsdesign

Forsøget var en dobbelt-blindet klinisk afprøvning, som inkluderede 4 behandlings-grupper af søer med farefeber:

1. Behandling kun med antibiotika (Curamox®Vet, injektionsvæske 150 mg amoxicillin/ml)
2. Behandling med antibiotika og NSAID (Curamox®Vet, injektionsvæske 150 mg amoxicillin/ml og Metacam®Vet, injektionsvæske, 20 mg meloxicam/ml)
3. Behandling kun med NSAID (Metacam®Vet, injektionsvæske, 20 mg meloxicam/ml)
4. Kontrolgruppe behandlet med placebo.

Lægemidlerne var blevet blindet, så man ikke kunne se, hvilke flasker der indeholdt aktivt stof, og hvilke der kun indeholdt placebo. Ved placebo forstås lægemidlet uden aktivt stof (amoxicillin eller meloxicam), dvs. alle andre indholdsstoffer end det aktive stof er tilstede i et placebo.

Afprøvningen var planlagt til at omfatte 35 søer pr. behandling pr. besætning (i alt 105 søer pr. behandling og 140 søer pr. besætning). Disse søer blev fulgt klinisk, for at se om der var forskel på behandlingernes helbredende effekt på farefeber. Desuden blev 3 grise fra hvert kuld fulgt, for at følge effekten på kuldets tilvækst, sygelighed og dødelighed.



Foto 1. Blindingen af medicinen gjorde at man ikke kunne se hvad flaskerne indeholdt

Inklusion af søer med farefeber

Personalet i besætningen undersøgte alle søer for farefeber de første 2 dage efter faring.

En so fik diagnosen farefeber, hvis den havde 2 eller flere af de følgende symptomer indenfor de første 2 døgn efter faring:

1. Nedsat ædelyst
2. Røde og/eller hævede yverkirtler og/eller soen lå på yveret (=yverbetændelse)
3. Rektal temperaturen var over 39,5°C (=feber)
4. Unormalt vaginalflåd (ildelugtende, forkert farve eller unormal konsistens) (= Børbetændelse)

Hvis en so fik stillet diagnosen farefeber, blev den inkluderet i afprøvningen. Dog blev den ikke inkluderet, hvis den led af anden sygdom end farefeber, som krævede behandling med antibiotika de første 3 dage efter faring.

Fordelingen af søer med farefeber på behandlingsgrupper foregik ved at følge en udtræksliste. Alle søer i afprøvningen blev behandlet i 2 dage med afprøvningens medicin. De måtte ikke behandles med anden medicin de første 4 dage.

På dag 1 (første behandlingsdag) til dag 4 vurderedes effekten af behandlingen. Herefter måtte søerne behandles med antibiotika efter de normale procedurer i besætningen, hvis det blev vurderet nødvendigt.

Hvis ejeren vurderede, at forsøgsbehandlingen havde så dårlig en effekt, at han ikke kunne forsvare det af hensyn til soens velfærd, kunne han behandle soen før tid (dag 3 eller 4) med den medicin, der normalt blev anvendt i besætningen.

Behandling af søer

Søerne blev behandlet den dag, de blev inkluderet (dag 1) og den følgende dag (dag 2).

"NSAID" blev givet intramuskulært på venstre side af halsen, i nakkemusklens en håndsbredde bag øret. Doseringen var 2 ml per 100 kg.

"Antibiotika" blev givet intramuskulært i højre side af halsen, i nakkemusklens en håndsbredde bag øret. Doseringen var 1 ml/10 kg.

Der blev brugt separat kanyler og sprøjte til smertebehandling og antibiotika og skiftet kanyler mellem hver injektion.

Registreringer på søer

Fra dag 1 til 4 blev følgende registreret for hver sø:

- Nedsat ædelyst (ja/nej)
- Antal røde kirtler
- Antal hævede kirtler
- Børsekret – abnorm konsistens (ja/nej), lugt (ja/nej) eller farve (ja/nej)
- Om hun lå på yveret og ikke lod grisene komme til (ja/nej)
- Rektal temperatur

Soens ædelyst blev yderligere vurderet på dag 5.

Behandlinger og dødsfald blandt de inkluderede søer blev registreret fra dag 1 – 21.

Pattegrise, inklusion og registreringer

På dag 1, når soen fik stillet diagnosen farefeber, blev de 3 vægtnæssigt mellemste pattegrise fra kullet øremærket. Disse 3 pattegrise skulle blive hos soen indtil dag 21. Kulddudjævning var i øvrigt tilladt.

De 3 øremærkede pattegrise blev fulgt med vejninger på dag 1 og dag 21.

Behandlinger, fraflytninger og dødelighed blev registreret for pattegrise med øremærker fra dag 1-21.

De øvrige pattegrise i kullet fik registreret behandling og dødelighed på dagene 1-5.

Statistisk analyse

Den primære responsparameter var andelen af søer, som udviste tegn på farefeber inden for de første to dage efter, at forsøgsbehandlingen var afsluttet (dag 3 og 4). Derudover blev effekten målt på følgende parametre:

- Daglig tilvækst af øremærkede pattegrise i diegivningsperioden (dag 1-21)
- Fodertildeling til soen på dag 5 efter inklusion i forsøget
- Individuelle kliniske symptomer hos soen registreret på dag 2-4
- Medicinske behandlinger af søer (dag 1-21)
- Medicinske behandlinger og dødelighed af øremærkede pattegrise (dag 1-21) og hele kullet (dag 1-5)
- Procent pattegrise tilbage ved soen på dag 21

Stikprøvestørrelse

Primærhypotesen var, at andelen af søer med farefeber på dag 3 og 4 var større i kontrolgruppen end i de tre andre behandlingsgrupper. Det blev antaget at besætningsvariabiliteten for placebogruppen ville være 20-50 %, og 10-25% for de andre 3 behandlingsgrupper. Med et signifikansniveau på 5% og en styrke på 80% og baseret på en antagelse om binomialfordelte data var stikprøvestørrelsen 100 søer pr. behandlingsgruppe (35 søer pr. behandling pr. besætning).

Generelt for alle anvendte statistiske modeller

Behandlingen var en to-faktoranalyse. En to-faktoranalyse har dobbelt så meget styrke sammenlignet med en analyse, hvor de fire behandlingsgrupper indgår som selvstændige variable. I denne to-faktoranalyse bliver antibiotikabehandling sammenlignet med NSAID-behandling.

Interaktionsvariablen mellem antibiotikabehandling og NSAID-behandling fortæller om disse to lægemidlers effekt potentielt af hinanden.

I alle startmodeller indgik besætning og lægnummer (kategoriseret som <3 læg og større eller lig med 3 læg) som systematiske variable. I modeller for pattegrise blev soen desuden medtaget som tilfældig variabel.

Til de statistiske analyser blev anvendt SAS vers. 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Et signifikansniveau på 0,05 blev anvendt.

Eksklusion

Følgende eksklusionsregler blev fulgt ved analysen af data:

1. Soen udgik hvis der var mangelfulde sygdomsregistreringer på dag 1, 2 eller 3. Mangelfulde registreringer kunne eksempelvis være manglende registrering af rektal temperaturen.
2. Soen udgik, hvis hun var behandlet medicinsk på dag 1 eller 2 med andet end forsøgsbehandling
3. Hvis soen var behandlet på dag 3 el. 4 med anden medicin end forsøgsmedicinen; så blev det kategoriseret som at forsøgsbehandlingen ikke havde virket på dag 3 og 4. Dvs. disse søer indgik i opgørelsen som syge på dag 3 og 4. Pattegrisene fra disse søers kuld udgik fra opgørelserne. Der blev heller ikke analyseret på registreringer på soen på dag 5 (ædelyst)

4. Hvis soen udgik af forsøget, inden de øremærkede pattegrise blev udvejet, så udgik disse pattegrise fra forsøget

Søer

Vurdering af startdata

Det blev undersøgt om fordelingen af lægnummer (yngre (1-2 læg) og ældre (3-5 læg)) var ens mellem behandlingsgrupperne inden for besætning ved en Chi2 test.

Der blev foretaget en beskrivelse af fordelingen af inklusionskriterierne for farefeber (yverbetændelse, feber, børbetændelse, nedsat ædelyst) pr. besætning ved Chi2 test.

Analyse af effektparametre

Soen blev erklæret "Rask" hvis den ikke havde nogen af de beskrevne symptomer (yverbetændelse, feber, børbetændelse, nedsat ædelyst). Forskelle mellem de forskellige behandlings effekt på om søerne var raske på dag 3, eller på dag 4 eller både på dag 3 og 4, blev analyseret ved hjælp af logistisk regression.

Forskelle mellem behandlingsgrupper i forekomsten af de fire elementer af farefeber (yverbetændelse, børbetændelse, feber og nedsat ædelyst) blev analyseret ved logistisk regression med gentagne målinger på so.

Øremærkede pattegrise

Sammenhængen mellem daglig tilvækst for øremærkede pattegrise, der blev vejet ud dag 18-21 og behandlingsgruppe, blev undersøgt ved en generaliseret lineær regression, hvor lægnummer og besætning var kovariat, og hvor der blev korrigeret for pattegrisens startvægt, antal totalfødte og vekselvirkninger med behandling.

Behandlede øremærkede pattegrise dag 1-21 blev opgjort som summen af behandlinger over de 21 dage delt med antal pattegrise i risiko de enkelte dage. Forskellen mellem behandlingsgrupper blev undersøgt ved en logistisk regression.

Ved analysen af pattegrisedødelighed blev fraflyttede grise medtaget i beregningen, idet det blev antaget at grisene blev flyttet fra soen, da de ellers ville dø. Døde og fraflyttede øremærkede pattegrise dag 1- 21 blev opgjort som det samlede antal grise døde og fraflyttede dag 21 delt med samlede antal øremærkede pattegrise dag 1. Forskellen mellem behandlingsgrupper blev undersøgt ved en logistisk regression.

I alle modeller blev målinger på grise fra samme so betraget som afhængige variable.

Hele kullet

Behandlede pattegrise dag 1-5 blev opgjort som summen af behandlinger over de 5 dage delt med antal pattegrise i risiko de enkelte dage. Forskellen mellem behandlingsgrupper blev undersøgt ved en logistisk regression.

Procent grise tilbage ved soen på dag 21 blev beregnet som antal pattegrise ved soen på dag 21 divideret med det maximale antal pattegrise, som var ved soen på de to første dage efter inklusion i afprøvningen. Sammenhæng mellem "Procent pattegrise tilbage ved soen på dag 21" og den behandling soen havde fået, blev undersøgt ved en lineær regression.

Resultater og diskussion

Afprøvningen forløb fra april 2010 til november 2011. I løbet af denne periode faldt antallet af søer behandlet for farefeber drastisk i to af de tre besætninger, hvilket formentlig skyldtes opstramningen omkring landmændenes diagnosticering. Den procentvise andel af farende søer, der blev behandlet for farefeber, faldt således fra 100 % til 9 % i besætning 1; fra 70 % til 10 % i besætning 3, mens besætning 2 behandlede 15-20 % af de farende søer både ved start og slut af afprøvningen.

Søer, kuld og pattegrise inkluderet i forsøget

Der indgik hhv. 142, 138 og 128 kuld i afprøvningen fra de tre besætninger. I alt indgik 22 søer 2 gange og 1 so 3 gange, fordelt på forskellige behandlingsgrupper. Der var en ligelig fordeling af unge og gamle søer mellem behandlingsgrupper for alle tre besætninger ($p=0,89$ besætning 1, $p=0,32$ besætning 2, $p=0,20$ besætning 3). Fordi det var ganske få søer, som indgik flere gange i afprøvningen, blev der ikke taget hensyn til dette i den statistiske analyse. Ved analysen blev det antaget, at hver af disse søers faringer var uafhængige.

Fordelingen af kuld på behandlingsgrupper fremgår af tabel 2.

Tabel 2. Fordelingen af kuld indenfor behandlingsgrupper

Behandling	Antal kuld
1. Antibiotika	104
2. Antibiotika og NSAID	103
3. NSAID	101
4. Placebo	100

I tabel 3 er angivet hvor mange symptomer (yverbetændelse, børbetændelse, nedsat ædelyst eller feber), der lå til grund for, at en so blev diagnosticeret med farefeber. Af denne tabel fremgår det at de fleste søer havde enten 2 eller 3 symptomer. I besætning 3 havde 72 % af de inkluderede søer 2 symptomer, og ingen havde alle 4 symptomer. Dette kan skyldes, at landmanden i Besætning 3 var nervøs for at tage de mest syge søer med i forsøget. Dette kan have påvirket forsøgsresultaterne fra

denne besætning, da både effekten af antibiotika og NSAID-behandling kan afhænge af, hvor syge dyrene er.

Tabel 3. Procentvis fordeling af antallet af symptomer besætningerne anvendte, når de bedømte om en so havde farefeber

Antal symptomer	Besætning		
	1	2	3
1	0	0	0
2	39	55	72
3	49	33	28
4	13	12	0

I Tabel 4 er angivet, hvilke symptomer søerne havde, når landmanden inkluderede dem i studiet. Af denne opgørelse fremgår det, at der var nogen forskel mellem besætningerne. For eksempel var der relativt få søer i besætning 3, der havde yverbetændelse (21%), og i besætning 1 havde en meget stor andel af søerne feber (84%).

Tabel 4. Procentvis fordeling af de symptomer soen havde, når landmanden inkluderede hende i studiet

Symptomer (%)	Besætning		
	1	2	3
Børbetændelse	78	66	69
Yverbetændelse	43	58	21
Nedsat ædelyst	68	62	72
Feber	84	70	66

Effekt af behandlinger på søernes helbred

Effekt på helbredelse af farefeber ("Rask")

Tabel 5. Procent søer der var "Raske" henholdsvis dag 3 og 4.

Behandling	Dag 3	Dag 4
1. Antibiotika	35 %	50 %
2. Antibiotika og NSAID	28 %	40 %
3. NSAID	30 %	44 %
4. Placebo	24 %	44 %

Søer, som var raske på dag 3 var som oftest også raske på dag 4, ligesom søer der var syge på dag 3 oftest også var syge på dag 4. I alt blev 25 søer, der var raske dag 3, registreret som syge på dag 4.

Disse 25 søer var ligeligt fordelt på søer behandlet med antibiotika, NSAID eller en kombination af disse.

Statistisk blev der ikke fundet effekt af behandling med antibiotika, NSAID, eller en kombination af antibiotika og NSAID på, om søen var rask på dag 3 ($p=0,22$) eller rask på dag 4 ($p=0,98$).

Sammenlignede man de fire behandlingers effekt på, om søer var raske både dag 3 og 4, mod søer der var syge på en eller begge af disse 2 dage, var der heller ikke nogen signifikant forskel mellem behandlingerne.

Der var dobbelt så mange med farefeber i behandlingsgrupperne 1, 2 og 3, som forventet da stikprøvestørrelsen blev beregnet. På dag 3 var der færrest raske søer i placebogruppen, men denne forskel udjævnedes på dag 4 (Tabel 5), så der på dag 4 var omtrent lige mange søer med farefeber i alle behandlingsgrupper. Var søerne blevet behandlet i mere end 2 dage, kunne det være at der fortsat ville have været flere søer med farefeber blandt de placebobehandlede søer. Dvs. at det kan være at behandling i 2 dage er for kort, og at behandlingseffekten kunne være slået bedre igennem ved længere tids behandling, eks. 3-4 dage. Dette underbygges også af de 25 søer, der var raske på dag 3, men fik tilbagefald på dag 4. Det stigende antal raske søer efter endt behandling i alle 4 behandlingsgrupper (inkl. placebogruppen) indikerer, at søerne uafhængigt af behandling gradvist blev raske af sig selv.

Behandling med andet end forsøgsmedicin

Ud af de 408 inkluderede søer blev 44 behandlet før tid (dag 2, 3 eller 4) med den medicin, der normalt blev anvendt i besætningen fordi landmanden vurderede at effekten af forsøgsbehandling var for dårlig (Tabel 6).

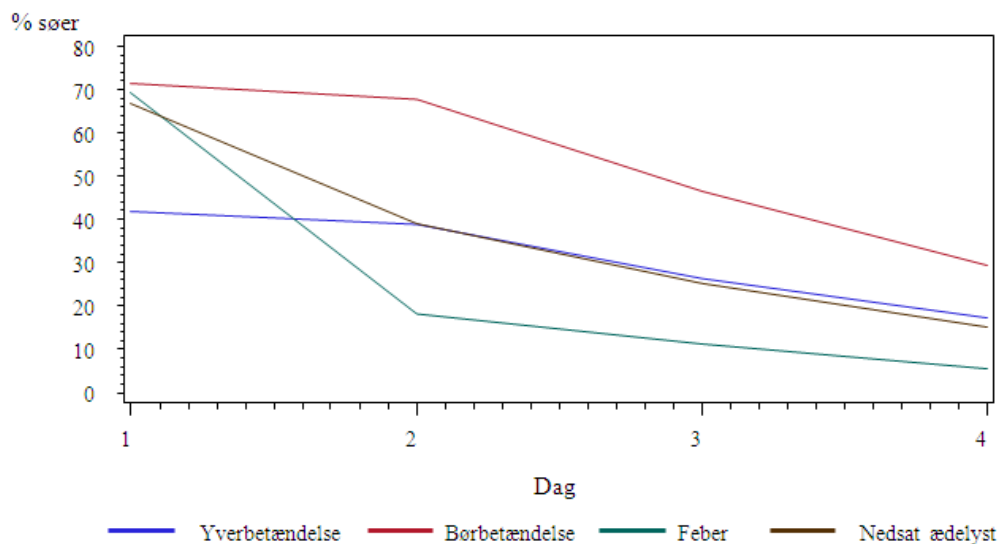
Tabel 6. Fordelingen af antallet af søer der fik anden behandling end forsøgsmedicin på dag 2 til 4.

Behandlingsgruppe	Dag			Efter dag 4
	2	3	4	
1. Antibiotika	2	3	2	10
2. Antibiotika og NSAID	2	3	3	8
3. NSAID	2	4	5	15
4. Placebo	2	6	10	8

På dag 4 behandlede signifikant ($p=0,02$) færre "antibiotika-behandlede" forsøgssøer for sygdom med besætningens egen medicin. På de øvrige dage var der ingen signifikante forskelle mellem behandlingsgrupperne.

Yverbetændelse, børbetændelse, feber og nedsat ædelyst dag 2-4

Forekomsten af alle fire elementer af farefeber (yverbetændelse, børbetændelse, feber og nedsat ædelyst) faldt over de fire første dage, se Figur 1.



Figur 1. Gennemsnitlig procent søer med henholdsvis børbetændelse, yverbetændelse, feber og nedsat ædelyst på dag 1 til 4.

Der var ingen signifikant forskel på behandlingernes effekt på forekomsten af yverbetændelse (antibiotika, $p=0,30$; NSAID, $p=0,28$; antibiotika+NSAID, $p=0,87$; NSAID el. antibiotika mod placebo, $p=0,9$).

For børbetændelse var der en signifikant vekselvirkning mellem antibiotikabehandling og NSAID-behandling ($p=0,02$). Den gennemsnitlige forekomst af børbetændelse over de 3 dage, var signifikant lavere ($p=0,02$) i gruppen der fik antibiotika (34 %), sammenlignet med søer behandlet med både NSAID og antibiotika (49 %), NSAID (40 %) og placebo (43 %). Forekomsten af børbetændelse var signifikant højere i gruppen af søer, der fik kombinationsbehandling ($p=0,02$), sammenlignet med de 3 andre behandlingsgrupper.

Det vil sige, at det kunne se ud til at behandlingen med antibiotika havde den bedste effekt på behandling af børbetændelse, mens en kombineret behandling med NSAID var ringest. Dette giver ikke biologisk mening og kan skyldes, at diagnosen børbetændelse er vanskelig at stille. Den er baseret på forekomsten af en eller flere af følgende fund: afvigende lugt, farve eller konsistens af børflåddet. Alle tre fund er subjektive og meget vanskelige at skelne fra det normale. Børflåd flyder ikke konstant fra søer med børbetændelse, hvilket kan gøre diagnosen vanskelig. Sammenlagt kan dette være årsagen til, at resultaterne fra analysen af behandlingernes effekt ikke er entydige og derfor vanskelige at overføre til noget praktisk relevant.

Den gennemsnitlige forekomst af søer med feber over de 3 dage, var signifikant lavere ($p=0,049$) blandt de søer, der var behandlet med antibiotika (prævalens 5,5 %) sammenlignet med søer der ikke var behandlet med antibiotika (præv. 8%). Der var ingen signifikant effekt af NSAID på forekomsten af feber hos søer over de 3 dage ($p=0,88$), og på dag 4 var der ikke længere signifikant forskel mellem grupperne. Generelt var forekomsten af feber blandt søerne meget lav i løbet af disse dage (Figur 1).

I løbet af de 3 dage, var der signifikant flere søer med nedsat ædelyst i placebogruppen (18 %; $p=0,05$) sammenlignet med søer behandlet med NSAID (12 %), antibiotika (11 %) eller en kombination af disse (13 %). Indbyrdes var der ingen signifikant forskel mellem de 3 behandlingsgruppers effekt.

Ædelyst dag 5

Dag 5 var der 255 søer, der blev vurderet til at have normal ædelyst og 144 søer, som blev vurderet til at æde for lidt (Tabel 7).

Søer behandlet med antibiotika havde en større chance for at have normal ædelyst dag 5 end søer, der ikke havde fået antibiotika ($p=0,053$). Der var ikke nogen signifikant effekt af NSAID behandling på søernes ædelyst dag 5.

Tabel 7. Procent søer med nedsat ædelyst på dag 5.

Behandlingsgruppe	% søer med nedsat ædelyst
1. Antibiotika	30
2. Antibiotika og NSAID	33
3. NSAID	42
4. Placebo	40

Diskussion

Det var overraskende, at hverken antibiotika eller NSAID havde nogen sikker statistisk effekt på, om søerne overordnet blev kureret for farefeber i dagene efter endt behandling. Analysen på enkelt diagnoserne antydede, at de antibiotika-behandlede forsøgssøer klarede sig lidt bedre i dagene efter endt medicinering, idet forekomsten af søer med børbetændelse og feber var signifikant lavere i denne behandlingsgruppe. Både behandling med NSAID og antibiotika forbedrede ædelysten de to første dage efter endt behandling, men på dag 5 havde kun antibiotika effekt. Det kan undre, at NSAID ikke havde en bedre effekt, da tidligere undersøgelser har vist et hurtigere temperaturfald hos meloxicam-behandlede søer med farefeber sammenlignet med kontroller (Hoy et al, 2005). Dette skyldes blandt andet, at meloxicam reducerer effekten af endotoxiner, som menes at være en central årsag til farefeber (Friton et al, 2006).

Andre undersøgelser, som har undersøgt effekten af NSAID på forekomsten af farefeber, er ofte karakteriseret af at være sammenligninger af forskellige NSAID uden, at der er inkluderet ubehandlede kontroller (eks. Hirsch et al. 2003). Dette medfører, at man kan se om lægemidlerne er lige gode, men ikke om de reelt har bedre effekt end slet ingen behandling.

Diagnosticering af farefeber er meget vanskelig, og definitionen for, hvornår en so har farefeber er ikke veldefineret. Flere af diagnoserne baserer sig på subjektive vurderinger og er derfor behæftet med stor usikkerhed. Selvom vurderingen af rektal temperaturen er objektiv, er den også behæftet med stor usikkerhed, da fagfolk er meget uenige om niveauet for normaltemperaturen for en so omkring faring. Havde man under denne afprøvning havde sat en anden grænse for, hvornår soen havde feber (eks. 39,8 grader i stedet for 39,6 grader), kunne udfaldet af afprøvningen være blevet anderledes.

Den manglende effekt af NSAID og minimale effekt af antibiotika behandling kan også skyldes, at behandling i 2 dage måske er for kort. Denne teori underbygges af, at 25 søer, som var raske dagen efter ophørt behandling fik tilbagefald, samt at der var flere dyr, som ikke var raske på dag 4. Havde behandlingen strakt sig over 3 til 4 dage, havde effekten af behandling med NSAID og antibiotika haft en bedre mulighed for at slå igennem.

Som det fremgår af Figur 1 samt Tabel 5, reduceredes forekomsten af søer med henholdsvis børbetændelse, yverbetændelse og feber hen til dag 4, uafhængigt af om de var behandlet med NSAID, antibiotika eller placebo. Dette betyder, at mange af søerne blev spontant helbredt, hvilket vil sige at disse dyr blev raske uden behandling.

Den manglende effekt af både behandling med NSAID og antibiotika kan også forklares med at farefeber kan skyldes faktorer som disse to lægemidler ikke har effekt på, eksempelvis stress og uhensigtsmæssig fodring (Papadopoulus et al, 2009).

To af de tre besætninger oplevede under afprøvningen en væsentlig reduktion i deres behandlinger for farefeber. Den generelle opfattelse var, at afprøvningen havde medført en opstramning i diagnosticeringen af farefeber, og at der forud for afprøvningens start var behandlet unødvendigt mange dyr for farefeber.

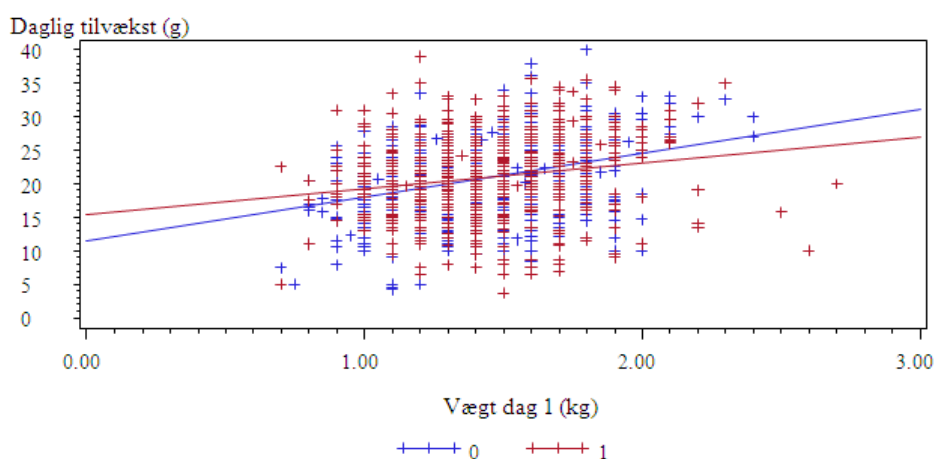
Øremærkede pattegrise

Der blev øremærket i alt 1225 pattegrise. Af disse døde 70 pattegrise før dag 21 og 126 pattegrise måtte flyttes til en anden so før dag 21 (Tabel 8).

Tilvækst

De statistiske resultater på de øremærkede pattegrises tilvækst skal fortolkes med forsigtighed, idet der var forskel i dødeligheden mellem behandlingsgrupper 1 og 2, sammenholdt med behandlingsgrupper 3 og 4 (se næste afsnit "Dødelighed (Dag 1-21)", Tabel 8). Forskellen mellem grupperne i antal dyr at beregne tilvækst på, kan have påvirket resultaterne.

Analysen af tilvækstdata viste kun, at de mindste øremærkede pattegrise (<1,5 kg) på dag 1 fra antibiotikabehandlede søer havde signifikant bedre tilvækst end de mindste øremærkede pattegrise fra søer, der ikke var behandlet med antibiotika (vekselvirkning indgangsvægt*antibiotikabehandling; $p=0,02$). Det modsatte var tilfældet for de største pattegrise (>1,5 kg) (se Figur 2). Ingen andre signifikante fund blev gjort. Se også Tabel 8.



Figur 2. Illustration af hvordan antibiotikabehandling af soen havde en positiv effekt på de mindste pattegrises tilvækst (rød streg: behandling indeholdt antibiotika, blå streg: behandling indeholdt ikke antibiotika).

Der var en svag tendens til at antibiotika-behandlede forsøgssøer klarede sig lidt bedre i dagene efter endt medicinering, idet de hurtigere blev feberfri og fik normaliseret deres ædelyst. Dette kan have medført, at de var i stand til at sørge for, at især de mindste pattegrise fik en bedre start. Men resultaterne er ikke entydige, idet de pattegrise som var størst ved inklusion, havde en bedre tilvækst når deres mor, ikke var behandlet for farefeber med antibiotika.

Dødelighed (dag 1-21)

Opgørelserne på dødelighed blev gjort på antal døde, samt på antal døde + fraflyttede, idet fraflyttede pattegrise formentlig ville dø, hvis de var blevet hos soen. Antallet af fraflyttede+døde øremærkede pattegrise var signifikant lavere blandt de antibiotikabehandlede søer ($p=0,005$). Der var ingen signifikant effekt af NSAID behandling ($p=0,67$). For antal døde pattegrise fandtes ingen signifikante forskelle mellem de 4 behandlingsgrupper (antibiotika $p=0,15$; NSAID $p=0,21$; antibiotika og NSAID $p=0,94$; placebo $p=0,87$). Fordelingen af døde og fraflyttede øremærkede pattegrise fremgår af Tabel 8.

Tabel 8. Øremærkede pattegrise. Dødelighed, fraflyttede samt daglig tilvækst.

Behandlings-gruppe	Antal øremærkede pattegrise	Antal døde og fraflyttede øremærkede pattegrise (dag 1-21)	% døde (dag 1-21)	% døde og fraflyttede (dag 1-21)	Daglig tilvækst, øremærkede pattegrise (g/dag) (SD)
1. Antibiotika	312	34	4	11	213 (59)
2. Antibiotika og NSAID	310	41	6	14	208 (63)
3. NSAID	303	62	8	20	212 (60)
4. Placebo	300	59	6	20	206 (60)

Behandlinger (dag 1-21)

Forekomst af behandling for sygdom hos de øremærkede pattegrise fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Behandling for sygdom hos øremærkede pattegrise

Behandlingsgruppe	Dage i sti pr. dyr (I alt)	Antal behandlinger	Antal behandlede dyr	Behandlinger pr. dyr	Behandlinger pr. dyr pr. dag
1. Antibiotika	19 (5994)	148	67	0,47	0,030
2. Antibiotika og NSAID	19 (5916)	147	76	0,47	0,035
3. NSAID	18 (5527)	140	75	0,46	0,031
4. Placebo	18 (5412)	124	69	0,41	0,048

Selvom tallene i tabel 9 antyder en forskel i antal sygdomsbehandlinger mellem behandlingsgrupperne, var denne forskel ikke signifikant ($p > 0,05$).

Hele kullet

Døde og behandlinger dag 1-5 og procent pattegrise ved soen på dag 21

Der var ingen signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne på

- % døde i kullet fra dag 1-5
- Antallet af pattegrise der blev behandlet indenfor kullet i dagene 1-5
- Procent pattegrise som var tilbage ved soen på dag 21.

Fordelingen af døde og behandlede pattegrise og procent pattegrise tilbage ved soen på dag 21 fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Hele kullet. Dødelighed, behandling for sygdom samt procent grise tilbage ved soen på dag 21.

Behandlings-gruppe	Antal kuld	% døde pattegrise i kullet (dag 1-5)	Antal individ behandlinger pr kuld (dag 1-5)	Antal flokbehandlinger pr so	Antal fravænnede kuld	Procent pattegrise tilbage ved soen på dag 21*
1. Antibiotika	104	6,8	1,0	0.4	100	89
2. Antibiotika og NSAID	103	6,4	1,1	0.4	102	85
3. NSAID	101	6,5	1,9	0.4	94	86
4. Placebo	100	9,7	1,6	0.4	89	85

*Antal pattegrise ved soen på dag 21 * 100/max. antal pattegrise ved soen på dag 1 og 2

Beregningerne af procent pattegrise tilbage ved soen på dag 21 er kun foretaget på de kuld, som stadig var inkluderet på dag 21. Dvs. kuld som var udgået, eks. fordi soen var død eller behandlet med andet end forsøgsmedicin på dag 1 eller 2, var ikke medregnet i denne variabel.

Hverken NSAID eller antibiotisk behandling havde effekt på dødeligheden eller sygelighed hos pattegrisene.

Dette er i modstrid med tidligere undersøgelser, der viste, at tilvæksten hos pattegrisene er signifikant bedre, når søer med farefeber behandles med både NSAID og antibiotika, sammenlignet med antibiotika alene (Hoy et al., 2005).

Cantin et al. (2000) fandt også, at NSAID- behandling af søer med farefeber medførte en bedre tilvækst hos pattegrisene sammenlignet med pattegrise fra søer med farefeber, der var ubehandlede. Andre undersøgelser har vist, at systematisk NSAID-behandling af søer ved faring har en reducerende effekt på dødeligheden hos pattegrisene (Keller et al., 2012) og en forbedring af pattegrisenes tilvækst (Cantin et al, 2000). Keller et al. (2012) mener, at effekten af den systematiske behandling med NSAID skyldes, at mange søer har store smerter (efterveer) omkring faring, og at behandling med det smertestillende NSAID medfører, at soen er i stand til at passe sine grise bedre.

Konklusion

Farefeber består af et kompleks af symptomer, og kan derfor være meget vanskelig at diagnosticere. Diagnosticeringen af børbetændelse og yverbetændelse samt vurderingen af, om en so's ædelyst er nedsat, er alle baseret på en subjektiv vurdering og derfor behæftet med stor usikkerhed. Dette kan være medvirkende til, at resultaterne fra denne afprøvning er vanskelige at fortolke.

Med den definition på farefeber, som blev anvendt under denne afprøvning, havde to-dages behandling med amoxicillin eller/og meloxicam minimal effekt på, om søerne var kureret for farefeber i

dagene efter endt behandling. Helbredelsesprocenten var i alle behandlingsgrupper meget lav og på dag 4 var kun ca. 50 % af søerne fri for farefeber. Det stigende antal raske søer efter endt behandling i alle 4 behandlingsgrupper viste, at søerne gradvist blev raske af sig selv. Resultaterne indikerede, at behandling med antibiotika og NSAID i 2 dage var for kort tid, og at behandlingseffekten formentlig kunne være slået igennem ved længere tids behandling, eks. 3-4 dage.

Når der blev set mere detaljeret på de enkelte symptomer for farefeber, fandtes at signifikant flere antibiotika- og NSAID behandlede søer havde normal ædelyst på dag 3 og 4 sammenlignet med placebobehandlede søer, mens ædelysten på dag 5 kun var signifikant bedret hos de antibiotikabehandlede søer. Signifikant færre antibiotikabehandlede søer havde feber og børbetændelse frem til dag 4, hvorpå der ingen forskel var mellem behandlingsgrupperne. På dag 4 behandlede signifikant færre antibiotika-behandlede forsøgssøer for sygdom, mens ingen signifikante forskelle var tilstede på de øvrige dage.

De mindste pattegrises tilvækst var bedre hos de antibiotika behandlede søer, hvilket kan skyldes, at disse søer hurtigere blev feberfri og syntes at klare sig bedre på dag 4 og 5 (normal ædelyst, færre sygdomsbehandlinger), hvilket kan have medført at de bedre kunne passe de mindste grise. På kuldniveau havde hverken antibiotika eller NSAID effekt på pattegrisenes dødelighed eller sygelighed.

Selvom NSAID i denne afprøvning havde en meget begrænset effekt, må NSAIDs almene effekt på den farende og diegivende sos velfærd og ydeevne ikke underkendes. Flere undersøgelser har vist, at NSAID generelt kan medføre et bedre almenbefindende hos søerne efter faring og derfor en bedre tilvækst hos pattegrisene.

Deltagere

Dyrlæge Jane Rasmussen, Lise-Lotte Brøckner, Kirsten Pihl, Videncenter for Svineproduktion
Statistikker Mai Britt Friis Nielsen, Videncenter for Svineproduktion

Afprøvning nr.: 320300

Referencer

- Cantin, C, Oliva, J. E., Fillola, T., Luengo, A., Perez Guzman, I. (2000). Systematic peripartum application of flunixin meglumine and its effects on litter performance at weaning. Results from three studies in Spain. Proceedings of the 16th IPVS Congress, Melbourne, Australia, p. 113.
- Papadoupoulus, GA, Vanderhaeghe, C, Janssens, GP, Dewulf, J, Maes, DG. (2009). Risk factors associated with postpartum dysgalactiae syndrome in sows. Vet J, 184 (2), 167-71.
- Hirsch, AC, Philipp, H, Kleemann, R. (2003). Investiagation on the efficacy of meloxicam with mastitis-metritis-agalactiae syndrome. J. vet. Pharmacol. Therap., 26. 355-60.
- Hoy, ST, Friton, GM. (2005). Untersuchungen zu den Auswirkungen einer Behandlung mit Meloxicam auf die Leistung von Sauen mit Puerperalstörungen. Tierarzt, 86, 568-76
- Friton, G.M., Schmidt, H., Schrödl, W. (2006). Clinical and anti-inflammatory effects of treating endotoxin-challenged pigs with meloxicam. Vet. Rec., 159, 552-557
- Keller, F. (2012). Improved early piglet survival after Metacam treatment of sows post farrowing. Proceedings of the 22nd IPVS Congress, Jeju, Korea, p. 249.