



# NY MYCOPLASMA HYOSYNOVIAE VACCINE FOREBYGGER IKKE HALTHED

MEDDELELSE 990

En ny vaccine mod mykoplasma-ledbetændelse (*Mycoplasma hyosynoviae*) er udviklet af Danmarks Tekniske Universitet. Vaccinen er testet i en besætning. Vaccination forebyggede ikke halthed hos slagtesvin.

---

INSTITUTION: VIDENCENTER FOR SVINEPRODUKTION

FORFATTER: ELISABETH OKHOLM NIELSEN

KLARA TØLBØLL LAURITSEN

GREGERS JUNGENSEN

DENNIS CHRISTENSEN

UDGIVET: 09. DECEMBER 2013

Dyregruppe: Smågrise og Slagtesvin

Fagområde: Sundhed/veterinært

## Sammendrag

Vaccination af smågrise mod Mykoplasma-ledbetændelse viste sig ikke at kunne forebygge halthed hos slagtesvin.

Smitte med *Mycoplasma hyosynoviae* (*M. hyosynoviae*) er ofte årsag til ledbetændelse hos slagtesvin. Der er ingen kommerciel vaccine til grise, der beskytter mod mykoplasma-ledbetændelse. I et forskningsprojekt har forskere på Danmarks Tekniske Universitet udviklet en vaccine mod *M. hyosynoviae*. Vaccinen indeholder et hjælpestof, der er udviklet af Statens Seruminstitut. Den nye vaccine er testet i en slagtesvinebesætning. I alt 399 smågrise blev vaccineret med enten vaccine eller placebo. Ved afslutning af forsøget kunne det opgøres at 19 % af vaccinerede grise og 22 % af placebo behandlede grise var blevet behandlet for ledbetændelse. Succeskriteriet for vaccinen var at der skulle opnås en statistisk sikker reduktion i antallet af haltheder med minimum 50 %. Det

konkluderes, at vaccinen ikke er i stand til at give tilstrækkelig immunitet mod ledbetændelse forårsaget af *M. hyosynoviae*.

#### TILSKUD

Projektet har fået tilskud fra Svineafgiftsfonden 75-7140-359690 samt NaturErhvervsstyrelsen journalnr.: 3412-05-1358.

## Baggrund

Infektion med *Mycoplasma hyosynoviae* (*M. hyosynoviae*) giver ledbetændelse hos grise i vækst. Mykoplasma-ledbetændelse er en velkendt årsag til halthed hos slagtesvin og gylte [1]. En hel del svinebesætninger i Danmark har en høj forekomst af mykoplasma-ledbetændelse. De fleste tilfælde af mykoplasma-ledbetændelse helbredes hurtigt efter behandling med korrekt antibiotika, men behandlingen er en ekstra udgift og den er tidskrævende for staldpersonalet, foruden at dyrenes velfærd lider under en halthedsperiode. Der er desværre ingen kommerciel vaccine til grise, der beskytter mod mykoplasma-ledbetændelse. Derfor blev der igangsat et forskningsprojekt med det formål at udvikle en vaccine mod *M. hyosynoviae*. Projektet var et samarbejde mellem Danmarks Tekniske Universitet og Videncenter for Svineproduktion. Der blev udviklet en vaccine mod *M. hyosynoviae*, der indeholder et hjælpestof, der er udviklet af Statens Serum Institut [2,3,4,5]. To vaccinekandidater blev afprøvet for deres evne til at reducere ledbetændelse i grise. Grisene blev vaccineret med F-CAF01 og derefter blev de udsat for smitte med *M. hyosynoviae*. Vi så kun et svagt sygdomsbillede med lavt niveau af ledbetændelse. Men det er en vanskelig infektionsmodel, som har svært ved at fremkalde samme omfang af ledbetændelse, som det ses under produktionsforhold.

Resultaterne med vaccine F-CAF01 var dog så lovende i form af kraftigt immunsvær og reduceret antal behandlingskrævende ledbetændelse, at det blev besluttet at fortsætte med en egentlig klinisk besætningsafprøvning. Efter godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen blev der gennemført en blindet afprøvning overfor placebo i en produktionsbesætning for slagtesvin med kliniske *M. hyosynoviae* problemer.

Formålet var at undersøge, om vaccination med den nye vaccine mod *M. hyosynoviae* reducerede forekomsten af behandlingskrævende haltheder hos slagtesvin.

## Materiale og metode

Den nye vaccine mod *M. hyosynoviae* er undersøgt i almindelige produktionsbesætninger. Grisene blev vaccineret som smågrise i en sobesætning. Da de vejede omkring 30-40 kg blev de flyttet til en slagtesvinebesætning, hvor de var opstaldet indtil afgang til slagtning. Smågrisene blev vaccineret

første gang omkring to uger efter fravæning. Grisene er vaccineret anden gang 21 dage efter første vaccination. Grisene blev observeret dagligt for tegn på halthed.

Vaccineforsøget var blindet. Det betød at flaskerne med vaccine og placebo var mærket med en farvekode, der var fastlagt på DTU og koden blev opbevaret på DTU. Koden blev først oplyst efter den statistiske behandling af data var afsluttet. Grisene blev mærket med øremærker i begge ører. Grise med ulige øremærkenumre fik forsøgs vaccine og grise med lige øremærker fik placebo. Placebo havde det samme indhold som vaccinen med undtagelse af *M. hyosynoviae* antigen.

Dosis på forsøgs vaccine og placebo fra 2 ml. Første injektion blev givet i venstre side af halsen, anden injektion blev givet i højre side af halsen. Det var medarbejdere fra Videncenter for Svineproduktion, der stod for tildeling af vaccine og placebo. Efter vaccination blev grisene observeret for tegn på bivirkninger. Der var 0 dages tilbageholdelsestid på vaccinen i forsøget.

Forsøgsgrisene blev vejet ved første vaccination og ved afgang til slagtning. Alle sygdomsbehandlinger blev registreret med angivelse af årsag, dato og øremærkenummer. Grise, der blev udtaget til sygesti blev noteret.

## Statistisk analyse

Den primære parameter for effekt af vaccinen var antal tilfælde af behandlingskrævende halthed. Sekundært blev det analyseret om der var effekt af vaccination på daglig tilvækst, flytning til sygesti og dødelighed. Data er analyseret med GENMOD proceduren i SAS.

## Resultater og diskussion

### Forsøgsbesætning

Der havde været en høj forekomst af haltheder hos slagtesvin i forsøgsbesætningen igennem flere år. Der var 1400 stipladser og der blev behandlet 5-10 grise for halthed på daglig basis. Der blev brugt 1,8 ADD per 100 slagtesvin til ledbetændelse, knapt halvdelen af det samlede forbrug på 4,4 ADD per 100 slagtesvin per dag. Medicinudgiften til behandling af halthed var 7 kr. per gris. Som dokumentation af mykoplasma-ledbetændelse i besætningen blev der aflivet fire akut halte ubehandlede grise forud for forsøget. Grisene blev undersøgt på Laboratorium for Svinesygdomme. Der blev dyrket *M. hyosynoviae* fra led med ledbetændelse hos tre af de fire akut halte grise.

Slagtesvinene blev opstaldet i stier med delvist fast gulv i et nyere staldsystem med gulvudsugning. Der blev foderet med restriktivt vådfoder på grundlag af en indkøbt foderblanding. Produktiviteten i besætningen er vist i tabel 1. Alle grise bliver flokmedicineret med et Tetracyclin-præparat i 3 dage efter modtagelse.

**Tabel 1.** Produktivitet i slagtesvineholdet i forsøgsbesætningen

Effektivitetskontrol	Antal producerede	Daglig tilvækst	FE <sub>sv</sub> /kg tilvækst	Dødelighed
1/1 – 31/12 2012	5012	866	2,81	3,7

## Grise i forsøg

Grisene blev vaccineret i foråret 2012. I alt 399 smågrise indgik i vaccine forsøget. Smågrisene blev vaccineret efter fravæning i sobesætningen. Grisene fra de to grupper er blevet opstaldet blandet med en ligelig fordeling i hver sti.

I alt 199 smågrise fik forsøgsvaccine, der er afgangsdato på i alt 196 af grisene i forsøgsgruppen. I alt 200 smågrise fik Placebo behandling, der er afgangsdato på 197 af grisene i placebogruppen. Der er således 3 grise i hver gruppe, hvor der ikke er oplysning om udvejning eller udtagning fra forsøg.

Årsagen til dette kan være, at grisene har tabt deres øremærker under opvæksten.

## Behandlingskrævende halthed

Der var ingen behandlinger for halthed i smågriseperioden. Alle behandlinger for halthed er gennemført i slagtesvinestalden. De halte grise er blevet behandlet med antibiotika (Lincosin®) og smertestillende (Finadyne®) samtidigt, typisk 3 dages behandling efter ordination af besætningsdyrlægen. Besætningsejeren forestod det daglige tilsyn og alle behandlinger (Figur 1). Effekten af vaccination er vurderet på antal behandlinger for halthed. Forskellen i antal grise, der er behandlet for halthed mellem de to behandlingsgrupper er analyseret med GENMOD proceduren i SAS, p-værdien = 0,157 (Tabel 2). Der er ikke forskel i antallet af grise, der er behandlet for halthed mellem grupperne med et 5 % signifikansniveau. Antal behandlinger er illustreret i Figur 2, enkelte dyr har fået flere behandlingsforløb, i gennemsnit fik forsøgsgrisene 6,1 behandlinger og placebogrisene fik 6,0 behandlinger.



Figur 1. Besætningsejeren i forsøgsbesætningen gennemførte det daglige tilsyn og gennemførte alle behandlinger af grisene i undersøgelsen.

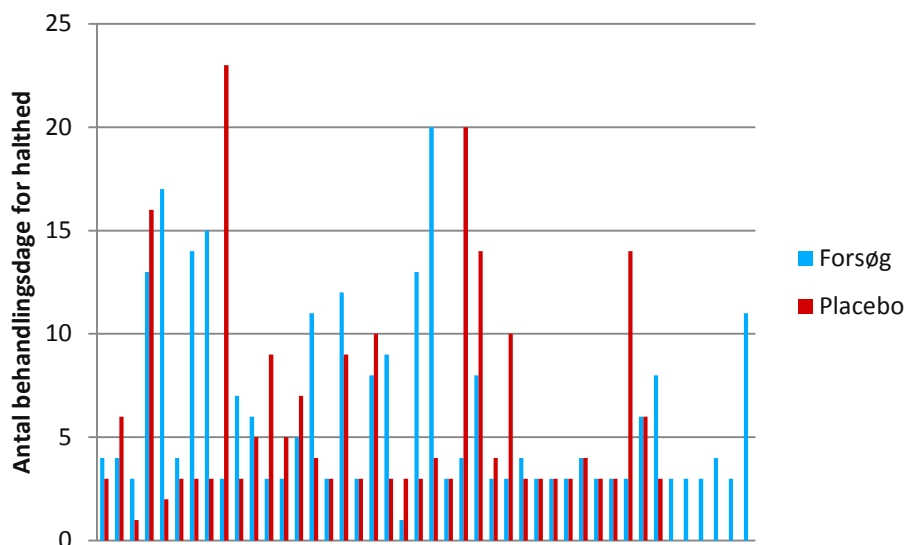
**Tabel 2.** Oversigt over behandlinger af halthed hos grisene i vacceneforsøget

	Forsøgs vaccine	Placebo*
Grise, der ikke har fået en behandling for halthed	160	154
Grise, der har fået en eller flere behandlinger for halthed*** (%)	36 (18,9 %)	43** (21,8 %)
Antal grise i alt	196	197

\*) Grisene i placebo gruppen, fik to injektioner med vaccinehjelpestof.

\*\*) Der er 4 grise i placebo gruppen, der er behandlet for en anden lidelse udover halthed.

\*\*\*) Der er ikke statistisk sikker forskel i antal grise i de to grupper, der er behandlet for halthed (P-værdi=0,157)



Figur 2. Det samlede antal behandlingsdage for halthed for hver gris i forsøget er illustreret ordnet efter ørmærkenummer (x-akse). I gennemsnit fik forsøgsgrisene 6,1 behandlinger og placebo grisene fik 6,0 behandlinger for halthed.

## Diagnostik af årsager til halthed hos slagtesvin

Efter forsøgsstart blev der aflivet 5 akut halte ubehandlede grise, der blev sendt til diagnostisk undersøgelse på Laboratorium for Svinesygdomme. Der var ledbetændelse i flere af de store led på alle fem grise. Der blev dyrket *M. hyosynoviae* fra to af fem akut halte grise. Der blev dyrket rødsyge bakterier (*E. rhusiopathrix*) fra en af de fem grise.

Alle halte grise med udtagelse af to dyr er blevet behandlet med et Lincomycin-præparat. Der var to grise, der er blevet behandlet med et Penicillin-præparat, det var en gris fra hver gruppe. Lincomycin har god klinisk effekt på mykoplasma-ledbetændelse, men der er ikke dokumenteret effekt på rødsyge-ledbetændelse [7]. Penicillin har derimod god effekt på rødsyge-ledbetændelse [7]. Det kan tænkes, at en mindre andel af de halte grise har haft rødsyge-ledbetændelse, og de har derfor ikke haft nytte af Lincomycin behandlingen. Det antages at de mulige tilfælde af rødsyge-ledbetændelse har været ligeligt fordelt i de to grupper.

## Grise flyttet til sygesti samt døde/aflivede grise

Der var 18 grise, der blev flyttet til sygesti, 9 grise i hver gruppe, der var dermed ikke forskel mellem grupperne ( $P=0,991$ )(Tabel 3). Dødeligheden i gruppen, der fik forsøgsvaccine var statistisk sikkert højere ( $P=0,047$ ), der var 7,1 % i forsøgsgruppen og 2,5 % i placebogruppen (Tabel 4).

**Tabel 3.** Antal grise, der er flyttet til sygesti i vaccineforsøget

	Forsøgsvaccine	Placebo
Antal grise, der er flyttet til sygesti*(%)	9 (4,6 %)	9 (4,6 %)
Griser, der ikke er flyttet til sygesti	187	188
Antal grise i alt	196	197

\*) Der er ikke forskel i frekvensen af grise, der er flyttet til sygesti mellem vaccinegruppe og placebogruppe,  $P=0,991$ .

**Tabel 4.** Dødelighed hos grisene i vaccineforsøget

	Forsøgsvaccine	Placebo
Døde eller aflivet i besætningen, antal*(%)	14 (7,1 %)	5 (2,5 %)
Udvejet til slagting, antal	182	192
Antal grise i alt	196	197

\*) Dødeligheden blandt grise, der har modtaget forsøgsvaccine var statistisk sikkert højere end blandt Placebo grisene,  $P=0,047$ .

## Daglig tilvækst

Grise, der fik forsøgsvaccine havde en daglig tilvækst på 845 gram. Placebo grisene havde en daglig tilvækst på 840 gram. Der var ikke statistisk sikker forskel mellem tilvæksten i de to grupper ( $P=0,613$ ) (Tabel 5). Den gennemsnitlige tilvækst i slagtesvinebesætningen var 866 gram per dag, fra indsættelse på 32,5 kg og til afgang til slagting ved 106 kg (Tabel 1). Der må forventes at den daglige tilvækst måle fra 13,0 kg til afgang ved 95,3 kg må ligge lidt under tilvæksten i slagtesvineperioden.

**Tabel 5.** Daglig tilvækst hos grisene i vaccineforsøget

	Forsøgsvaccine	Placebo
Vægt ved 1. vaccination, kg	13,0	13,0
Vægt ved afgang til slagting, kg	95,3	95,3
Daglig tilvækst i gram* (min-maks)	845 (416-1.076)	840 (555-1.136)
Antal grise i alt	182	194

\*) Der er ikke statistisk sikker forskel i den daglige tilvækst mellem de to grupper,  $P=0,613$  (Student's t-test)

## Konklusion

Undersøgelsen er gennemført i en besætning med en høj forekomst af behandlingskrævende halthed. Infektion med *M. hyosynoviae* blev påvist både før og under forsøget. Så en eventuel positiv effekt af vaccination ville kunne komme til udtryk. Der kunne ikke ses klinisk effekt af *M. hyosynoviae* vaccine mod forekomst af halthed hos slagtesvin i det gennemførte kliniske forsøg ( $p=0,157$ ). I gruppen af

grise, der havde fået forsøgs vaccinen udviklede 19 % en halthed, der krævede antibiotikabehandling. Til sammenligning udviklede 22 % af grisene i placebogruppen behandlingskrævende halthed. Der er blevet påvist infektion med *Mycoplasma hyosynoviae* hos 5 ud af 9 undersøgte akut halte grise.

Dette skuffende resultat af besætningsafprøvningen betyder, at der ikke er grundlag for at registrere vaccinen til brug i Danmark, ligesom det ikke vil være realistisk at sælge vaccinen til en kommerciel vaccineproducent.

## Referencer

- [1] Thacker, E.L and Minion, C.F. in Diseases of Swine 10th edition, eds Zimmerman, J.J. et al. ISBN 978-0-8138-2267-9. P 789-791.
- [2] Lauritsen, K.T., Riber, U., Nielsen, J., Jakobsen, J. T., Amtoft, U., Christensen, D., Foged, C., Agger, E. M., Jungersen, G. (2007) Testing immunogenicity of *Mycoplasma hyosynoviae* vaccine candidates; Induction of antibodies and IFN $\gamma$  response. 8th International Veterinary Immunology Symposium, August 15-19, 2007, Ouro Preto, Brazil.
- [3] Rasmussen, J.S., Riber, U., Lauritsen, K.T., Jakobsen, J.T., Ahmad, S., Jungersen, G. (2009) Characterisation of cell-mediated immune response in pigs in a clinical challenge experiment of a vaccine against *Mycoplasma hyosynoviae*. European Veterinary Immunology Workshop (EVIW) - 3rd, 2009, Berlin, Germany.
- [4] Lauritsen, K.T., Vinther A. H., Riber, U., Jakobsen, J.T., Kirkby, N., Jungersen, G. (2010) "Novel vaccine against *Mycoplasma hyosynoviae*: the immunogenic effect of ISCOM-based vaccines in swine" 21st International Pig Veterinary Society Congress (IPVS), 2010, Vancouver, Canada.
- [5] Lauritsen, K.T., Rasmussen, J.S., Jakobsen, J.T., Riber, U., Nielsen, E. O., Bækbo, P., Ahmad, S., Jungersen, G. (2009) Test of vaccine against *Mycoplasma hyosynoviae*; Induction of specific B-cell memory. Presented at European Veterinary Immunology Workshop (EVIW) - 3, 2009, Berlin, Germany.
- [6] Riber, U., Hansen, M.S., Lauritsen, K.T., Jungersen, G. (2010) IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  producing CD4+ T-cells in the blood after *Mycoplasma hyosynoviae* challenge of vaccinated pigs. International Veterinary Immunology Symposium (IVIS) - 9, 2010, Tokyo, Japan.
- [7] Anon. (2013) Fødevarestyrelsens behandlingsvejledning.

## Deltagere

**Teknikere:** Erik Bach, Videncenter for Svineproduktion

**Statistikere:** Mai Britt Friis Nielsen, Videncenter for Svineproduktion

Tak til besætningsejere og staldpersonale

**Afprøvning nr.:** 1177

//PB//

## VIDENCENTER FOR SVINEPRODUKTION

Tlf.: 33 39 40 00

Fax: 33 11 25 45

[vsp-info@lf.dk](mailto:vsp-info@lf.dk)



*en del af*

## Landbrug & Fødevarer

Ophavsretten tilhører Videncenter for Svineproduktion. Informationerne fra denne hjemmeside må anvendes i anden sammenhæng med kildeangivelse.

Ansvar: Informationerne på denne side er af generel karakter og søger ikke at løse individuelle eller konkrete rådgivningsbehov.

Videncenter for Svineproduktion er således i intet tilfælde ansvarlig for tab, direkte såvel som indirekte, som brugere måtte lide ved at anvende de indlagte informationer.