



Infektiös keratokonjunktivit hos semidomesticerad ren (*Rangifer tarandus tarandus*)

Infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer (Rangifer tarandus tarandus)

Julia Bonevik

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2022



Infektiös keratokonjunktivit hos semidomesticerad ren (*Rangifer tarandus tarandus*)

Infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer (Rangifer tarandus tarandus)

Julia Bonevik

Handledare:	Lena Ström, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper, Enheten för stordjurskirurgi
Bitr. handledare:	Ylva Persson, Statens veterinärmedicinska anstalt, Avdelningen för djurhälsa och antibiotikafrågor/Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper, Avdelningen för reproduktion
Bitr. handledare:	Karin Wallin Philippot, Statens veterinärmedicinska anstalt, Avdelningen för djurhälsa och antibiotikafrågor/Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper, Avdelningen för idisslarmedicin och epidemiologi
Examinator:	Jonas Johansson Wensman, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper, Enheten för idisslarmedicin

Omfattning:	30 hp
Nivå och fördjupning:	A2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX0869
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2022
Omslagsbild:	Karin Wallin Philippot

Nyckelord:	Infektiös keratokonjunktivit, ren, CvHV2, klamydia, kornealödem, kornea-lulcer
-------------------	--

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

<https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

☒ JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

☐ NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Sammanfattning

Infektiös keratokonjunktivit, IKC, är en ögonsjukdom som drabbar flera arter, däribland ren. Sjukdomen rapporterades på ren för första gången för mer än 100 år sedan, men ännu är mycket okänt kring sjukdomsprevalens, sjukdomsframkallande agens och riskfaktorer för insjuknande.

I takt med ett allt varmare klimat får renar svårare att komma åt föda vintertid. En orsak till detta är omväxlande temperaturer som skapar en isskorpa på betet. Utfodring krävs därför allt oftare. Det finns indikationer på att stress i samband med utfodring, och andra åtgärder som kräver insamling av renarna på liten yta, bidrar till ökad förekomst av IKC. Både enstaka fall och utbrott där många djur drabbas förekommer. Sjukdomsutvecklingen inkluderar en rad olika ögonsymptom, däribland konjunktivit, kornealödem och kornealulcer i varierande allvarlighetsgrad. Inflammationen kan fortskrida och övergå i panoftalmit; en akut suppurativ inflammation i inre ögat med skleral, ibland korneal, nekros med spridning till ögonhålan. Slutstadiet är ruptur av ögongloben.

Syftet med studien var att undersöka möjliga sjukdomsframkallande agens hos renar med symptom på IKC. Möjliga primära sjukdomsorsakande agens är bland annat cervid herpesvirus 2, CvHV2, och klamydia. CvHV2 klassas som endemisk i renhjordar i Fennoskandinavien och tidigare studier har konstaterat att CvHV2 är en primärpatogen för IKC. Betydelsen av klamydia är mer osäker. Tidigare studier har inte kunnat konkludera klamydia som en primärpatogen. I studien analyserades förekomsten av CvHV2 och klamydia från konjunktivalsvabbar från sjuka och friska renar i den svenska delen av Sápmi. Svabbarna analyserades med diagnostisk PCR. Provresultaten visade att både CvHV2 och klamydia förekommer men aldrig samtidigt, varken på individ- eller gruppnivå (utom i ett fall). Huruvida påvisad klamydia föregåtts av CvHV2 förblir okänt.

Examensarbetet undersökte även vilka eventuella sekundära bakteriella ögoninfektioner som följde på de förmodade primärpatogenerna. Bland samtliga provtagna renar som påvisade *Pseudomonas aeruginosa* som sekundärbakterie var CvHV2 som primärpatogen signifikant vanligare ($p = 0,0001$) än klamydia. *Klebsiella pneumoniae* och *Moraxella bovoculi* påvisades endast efter positivt klamydiasvar. *Staphylococcus aureus* var vanligare bland de som testat positivt för klamydia än CvHV2 samt nollgruppen (de som testat negativt för både CvHV2 och klamydia) men inget signifikant samband påvisades.

Remiss tillhörande varje prov utvecklades av Projekt Renöga. Projektet är ett samarbete mellan SVA och SLU som syftar till att kartlägga förekomst och orsaker till infektionssjukdomar i ögon och mun hos svenska renar år 2020 till 2022. Remissen samlade information om fyra ämnesområden: provtagning, symptombild för majoriteten av sjuka renar, behandling med antibiotika samt händelser i renhjorden 0-4 veckor före symptomdebut. Från remissen sammanställdes data avseende ämnena. Vanligaste symptom bland majoriteten av sjuka renar var klart ögonflöde/blöt kind respektive gul/vitt sekret följt av röd slemhinna. Då sjukdomsprevalens inte kunde beräknas på grund av otillförlitliga data utgick detta samt vidare analyser av händelser i rengruppen av eventuell betydelse för sjukdomsutveckling. I dagsläget finns inga framtagna rekommendationer gällande behandling med antibiotika för produktionsdjuret ren, kaskadprincipen träder in. Analysen av behandlingsrekommendation tog därför avstamp i Läke-medelsverkets rekommendationer för behandling av ögoninflammation hos nöt och får. I första hand rekommenderar Läke-medelsverket topikal behandling med kloxacillin eller klortetracyklin, möjligen bencylpenicillin avsedd för intramammärt bruk. I andra

hand rekommenderas allmänbehandling med tetracyklin. Resultaten från detta examensarbete visade att allmänbehandling med tetracyklin var vanligast. Ingen veterinär behandlade med kloxacillin eller klortetracyklin. Topikal behandling med bensylpenicillin förekom i enstaka fall. Diskussionen i examensarbetet förordar tetracyklin som förstahandsval vid behandling av IKC hos ren på grund av de resultat som framkommit avseende förekomst av sekundära bakterier, MRL, karens samt rennäringens unika förutsättningar. Diskussionen argumenterar även för, utan vetenskapliga studier på ren, att atropin kan användas som kompletterande behandling utöver antimikrobiell behandling vid tecken på uveit, såsom kornealödem. Samma resonemang förs avseende behandling med allmän NSAID eller kortikosteroider vid tecken på smärta. Vid mycket allvarliga ögonskador, exempelvis djupgående ulcer eller perforation, förordas avlivning av djurskyddsskäl.

Nyckelord: Infektiös keratokonjunktivit, ren, CvHv2, klamydia, kornealödem, kornealulcer.

Abstract

Infectious keratoconjunctivitis, IKC is an eye disease that affects several species, including reindeer. The disease was first reported on reindeer more than 100 years ago, but much is still unknown about disease prevalence, pathogens and risk factors for disease.

In step with an increasingly warmer climate, reindeer find it more difficult to access food in winter. Feeding is therefore increasingly required. There are indications that stress associated with feeding, and other measures that require the collection of reindeer in a small area, contribute to an increased incidence of IKC. Both isolated cases and outbreaks occur. The development of the disease includes several different eye symptoms, including conjunctivitis, corneal edema, and corneal ulcers. The inflammation can progress and turn into panophthalmitis; an acute suppurative inflammation of the inner eye with spread to the eye socket. The final stage is rupture of the eyeball.

The purpose of the study was to investigate which potential pathogenic agents the reindeer with clinical signs of IKC carry. Potential primary pathogens agents include cervid herpesvirus 2, CvHV2, and chlamydia. CvHV2 is classified as an endemic pathogen in reindeer herds in Fennoscandia, and previous studies have found that CvHV2 is a primary pathogen for IKC. The significance of chlamydia is more uncertain. Previous studies have not been able to conclude chlamydia as a primary pathogen. The study analyzed the prevalence of CvHV2 and chlamydia from conjunctival eye swabs from sick and healthy reindeer in the Swedish part of Sápmi with diagnostic PCR. The test results showed that both CvHV2 and chlamydia occur but never simultaneously, neither at the individual nor group level (except in one case). Whether detected chlamydia was preceded by CvHV2 remains unknown. The thesis also examined which possible secondary bacterial eye infections followed the suspected primary pathogens. Among all samples that detected *Pseudomonas aeruginosa* as a secondary bacterium, CvHV2 as a primary pathogen was significantly more common than chlamydia ($p = 0,0001$). *Klebsiella pneumoniae* and *Moraxella bovoculi* were detected only after positive chlamydia response. *Staphylococcus aureus* was more common among those that tested positive for chlamydia than CvHV2 and the zero group (those who tested negative for both CvHV2 and chlamydia) but no significant association was detected.

The referral associated with each sample was developed by Projekt Renöga. The project is a collaboration between SVA and SLU that aims to map the incidence and causes of infectious diseases in the eyes and mouths of Swedish reindeer from 2020 to 2022. The referral gathered information on four subject topics: sampling, symptoms for the majority of sick reindeer treatment with antibiotics, and events in the reindeer herd 0-4 weeks before the onset of symptoms. From the referral, data regarding the topics were compiled. The most common symptoms among the majority of sick reindeer were clear eye flow/wet cheek and yellow/white secretion followed by red mucosa. Due to a lack of reliable data, the prevalence of the disease and events in the reindeer herd 0-4 weeks before the onset of symptoms of possible significance for disease development could not be calculated.

At present, there are no recommendations regarding treatment with antibiotics for reindeer. The analysis was therefore based on the Swedish Medical Products Agency's recommendations on ocular inflammation in cattle and sheep. In the first instance, the Medical Products Agency recommends topical treatment with cloxacillin or chlortetracycline, possibly benzylpenicillin intended for intramammary use. In the alternative, general treatment with tetracycline is recommended. The results

from this thesis showed that general treatment with tetracycline was most common. No veterinarian used cloxacillin or chlortetracycline. Topical treatment with benzylpenicillin occurred in isolated cases. The discussion in the thesis advocates tetracycline as first choice of treatment due to the results that have emerged regarding the presence of secondary bacteria, MRL, waiting period and the reindeer husbandry's unique conditions. The discussion also argues that, without scientific studies on reindeer, atropine as a possible adjunctive therapy in addition to antimicrobial therapy in case of signs of uveitis, such as corneal edema. The same reasoning is given regarding treatment with general NSAIDs or corticosteroids in case of signs of pain. In case of very serious eye injuries, such as deep corneal ulcers or perforation of the eye ball, euthanasia for animal welfare reasons is recommended.

Keywords: Infectious keratoconjunctivitis, reindeer, CvHV2, chlamydia, corneal edema, corneal ulcer.

Innehållsförteckning

1. Inledning.....	11
2. Litteraturöversikt	13
2.1. Miljö- och klimatförändringarnas konsekvenser	13
2.1.1. Miljöfaktorer som påverkar rennäringen	13
2.1.2. Konsekvenser för renens hälsa	14
2.1.3. Infektiös keratokonjunktivit hos ren.....	16
2.2. Sjukdomsutveckling av infektiös keratokonjunktivit hos ren.....	17
2.2.1. Konjunktivit.....	18
2.2.2. Kornealödem.....	19
2.2.3. Kornealulcer	21
2.2.4. Uveit	22
2.3. Etiologier till infektiös keratokonjunktivit hos ren	24
2.3.1. Cervid herpesvirus 2 (CvHV2)	24
2.3.2. Klamydia	27
2.3.3. Övriga bakteriefynd.....	28
2.4. Behandling av infektiös keratokonjunktivit.....	29
2.4.1. Läkemedelsverkets rekommendationer för nöt och får	30
2.4.2. Understödjande behandling och allmänna åtgärder	31
2.4.3. Förebyggande åtgärder specifika för ren.....	32
3. Material och metoder	33
3.1. Material	33
3.1.1. Studiepopulation, provhantering och provsvar	33
3.1.2. Djurägarremisser	33
3.2. Metod.....	37
3.2.1. Bearbetning av data.....	37
3.2.2. Statistiska analysmetoder	38
4. Resultat.....	40
4.1. PCR-analys av CvHV2 och klamydia	40
4.1.1. Grundanalys.....	40
4.1.2. Utökad analys	40
4.2. Bakteriekodning.....	41

4.2.1.	Grundanalys.....	41
4.2.2.	Utökad analys	42
4.3.	Djurägarremisser	43
4.3.1.	Ålder- och könsfördelning	43
4.3.2.	Prevalens av IKC	44
4.3.3.	Behandling	44
4.3.4.	Symptom på IKC.....	46
4.3.5.	Händelser i rengruppen	47
5.	Diskussion.....	48
5.1.	Förekomst av klamydia respektive CvHV2.....	48
5.2.	Förekomst av sekundära bakterier	49
5.3.	Behandling av IKC	50
5.3.1.	Val av antibiotika.....	50
5.3.2.	När ska veterinär sätta in behandling?	52
5.4.	Studiedesign och förslag på vidare studier	54
5.4.1.	Provinsamling	54
5.4.2.	Remiss	54
5.4.3.	Sjukdomsprevalens.....	55
6.	Slutsats.....	57
	Referenser.....	59
	Tack	65
	Populärvetenskaplig sammanfattning	66

1. Inledning

I Sverige är rätten att bedriva renskötsel förbehållen samer (SFS 1971:437). Renbetesrätt råder på närmare 50 % av Sveriges yta (Sametinget 2021a). Renen är ett livsmedelsproducerande och inkomstbringande djur i form av kött- och skinnprodukter till renägarna men även till dagligvaruhandel, restaurangbransch och turistnäring (Sametinget 2021c).

Utöver viktiga ekonomiska intressen är renskötseln förvaltare av stora natur- och kulturmiljövärden (Svenska samernas riksförbund 2021a). Näringen klassas som nationellt riksintresse vilket i korthet betyder att mark- och vattenområden så långt som möjligt skyddas från åtgärder som påtagligt kan försvåra rennäringens bedrivande (SFS 1998:808). Renskötsel liknar en form av nomadiserad djurhållning där renarna strövar över stora arealer i takt med årstidsväxlingarna, ofta på bestämda vandringsleder, samt drivs eller transporteras vid behov beroende på tid under renåret (Svenska samernas riksförbund 2021a).

Växtätande djur påverkar albedoeffekten, vilket innebär en ytas förmåga att reflektera inkommande ljus (Nationalencyklopedin u.a). Renbetet ökar albedo, vilket potentiellt bidrar till en minskning i klimatets uppvärmning (Te Beest *et al.* 2016). Renar kan även bidra till ökad biologisk mångfald, då frånvaro av renbete visat sig ge större artförluster i tundraområden (Kaarlejärvi *et al.* 2017).

I takt med ett allt varmare klimat får renarna svårare att komma åt föda vintertid. Omväxlande nederbörd bildar en isskorpa vilket gör att renarna får svårare att hitta och gräva fram markväxande lav (Tyler 2010). Utfodring krävs därför allt oftare för att klara djurens näringsförsörjning (Svenska samernas riksförbund 2021b). Det finns indikationer på att stress i samband med utfodring, och andra åtgärder som kräver att renarna samlas på liten yta, bidrar till utbrott av infektiös ögonsjukdom (Aschfalk *et al.* 2003).

Detta examensarbete är en del av Projekt Renöga. Projektet är ett samarbete mellan SVA och SLU som syftar till att kartlägga förekomst och orsaker till infektiösa sjukdomar i ögon och mun hos svenska renar. Projekt Renöga genomförs som ett doktorandprojekt och pågår år 2020-2022. Syftet med examensarbetet är att undersöka vilka agens renarna bär på vid utbrott av infektiös keratokonjunktivit. Möjliga

förmodade primära sjukdomsorsakande agens är bland annat cervid herpesvirus 2 (CvHV2) och klamydia.

Examensarbetet undersöker även vilka eventuella sekundära bakteriella ögoninfektioner som följer på primärpatogenerna. Antal djur och symptombild från ögonen i en drabbad rengrupp analyseras. Arbetet utvärderar även om det finns indikationer på om sjukdomsuppkomst kan relateras till specifika faktorer hos renhjorden och/eller händelser i renskötseln. Slutligen diskuteras val av behandling och åtgärd.

2. Litteraturöversikt

2.1. Miljö- och klimatförändringarnas konsekvenser

2.1.1. Miljöfaktorer som påverkar rennäringen

Miljöfaktorer har direkt inverkan på renskötsel och i förlängningen även sjukdomsutveckling. Den pastorala djurhållningen där renarna vandrar mellan olika betesområden i takt med årstiderna ställer stora krav på omgivande miljö. Ett stort antal djur förloras varje år (Tryland 2012). Sametinget bedömer att predatorer såsom lo, järv, björn och varg är den enskilt största orsaken till dessa förluster (Sametinget 2021b).

Infrastruktur påverkar också rennäringen. Renarnas vandringsleder och rensköttarnas möjligheter att flytta djuren (med exempelvis skoter, helikopter eller lastbil) påverkas kraftigt av bland annat vägbyggen, kraftledningar, vindkraftsparker, gruvbyggen, vattenkraftsmagasin, dikesutgrävningar och modernt skogsbruk (Kivinen *et al.* 2010).

Renarna äter främst markväxande lav, även om de kan tillgodogöra sig en mängd olika växter. Eftersom mindre mängd markväxande lav finns att tillgå vintertid har trädväxande lav avgörande betydelse för överlevnad under de kalla månaderna. Vinterbetet är dessutom beläget i barrskog på lägre höjder, vilket gör möjlig betesareal betydligt mindre till ytan än sommartid då renarna betar markväxter på fjället (Kivinen *et al.* 2010).

Mest trädväxande lav hittas i gammal skog, skog äldre än 100 år. Slutavverkning som bildar kalhyggen resulterar i lägre andel gammal skog. Ett sådant skogsbruk ger även ökad andel jämnåriga skogsbestånd (Kivinen *et al.* 2010). Studier på renar i Finland och Kanada har visat att renarna föredrar äldre skog samt undviker kalhyggen och unga bestånd (Kumpula *et al.* 2007; Apps *et al.* 2001). Dessa förändringar i skog och landskap resulterar i fragmentering av betesområden samt minskad mängd mark- och trädväxande lav, vilket påverkar födotillgången negativt (Kivinen *et al.* 2012).

Förändringar i sammansättningen av renarnas föda ses även som resultat av ett varmare klimat och extrema temperaturvariationer. Ett varmare klimat påverkar trädgränsen i fjällen. Senaste århundradet har trädgränsen förflyttats uppåt närmare 200 m på flera håll i Sverige (Kullman & Öberg 2009). Trädgränsens förflyttning och gradvis ökande ersättning av lavar med kärlväxter kan försämra renarnas möjlighet till en god näringsförsörjning. Varmare temperaturer och ökade nivåer av koldioxid i luften påverkar även innehållet i växterna. Produktiviteten antas öka men proteininnehållet bli lägre. Ökad UV-strålning kan även ge ökad koncentration av fenoler. Sammantaget bidrar dessa förändringar till en försämrad foderkvalité (Turunen, *et al.* 2009).

Extrema temperaturvariationer påverkar renarnas möjligheter att nå ätbara växter. När höstens nederbörd fryser eller när blött väder efterföljs av minusgrader bildas en isskorpa på betet vilket gör det svårt för renarna att gräva fram växterna. Hård och djup snö är en annan orsak till försvårat bete. Ett varmare klimat kan öka mängden hård och djup snö på grund av ökad nederbörd och mer frekventa perioder med mildt väder vintertid (Tyler 2010).

2.1.2. Konsekvenser för renens hälsa

En konsekvens av miljö- och klimatförändringarna är ökad risk av förlust av renar på grund av svält och ökad dödlighet. Renar i sämre kondition blir även könsmogna senare än normalt, vilket påverkar populationsnivån negativt på längre sikt (Heggerberg *et al.* 2002). Medelvikt och tillväxttakt har undersökts hos kalvar som utsätts för stora variationer i klimatet vintertid. Både en lägre vikt och sämre tillväxttakt sågs hos dessa kalvar. Resultaten associerades med nutritionell stress hos vajorna under dräktighet eller omedelbart efter förlossning (Weladji & Holand 2003). Även högre sommartemperaturer har observerats ge lägre medelvikt hos kalvar. Orsaksamband har då setts med mängden insekter vilka ökar i antal vid högre temperaturer. Insekternas bitande orsakar stress vilket ger ökad energiförbrukning, minskad betestid och lägre mjölkproduktion hos vajorna. Lägre medelvikt än normalt hos kalvarna uppmättes under hösten som en följd av detta (Weladji *et al.* 2003).

Varma somrar påskyndar även livscykeln hos renens hjärnmask (*Elaphostrongylus rangiferi*). Hjärnmask kan orsaka neurologiska symptom. Klassiska kliniska tecken är generell svaghet, bakbenspares, ataxi och cirkelgång. I förlängningen kan ökad mängd parasiter till följd av klimatförändringarna ge ökad mortalitet hos drabbade hjordar (Davidson *et al.* 2020).

Ett sätt att möta den förändrade födotillgången är att utfodra renarna, på betesområdet eller i hägn. Utfodring på en mindre yta kan skapa utmaningar i hygieniska förhållanden samt ökar djurtätheten, vilket sammantaget ökar exponering och risk

för spridning av potentiella smittämnen. Utfodring utsätter dem även för stress. Stress kan påverka immunologisk respons och bidra till att de lättare blir mottagliga för infektioner (Tryland *et al.* 2016). Exempel på smittsamma infektiösa agens som kan drabba ren är orf-virus, nekrobacillos och cervid herpesvirus 2 (Tryland *et al.* 2019). Orf kallas även kontagiös pustulär dermatit eller smittsamt muneksem och orsakas av ett parapoxvirus. Orf orsakar karaktäristiska blomkålslika lesioner på läppar, mule och i munhåla (SVA 2020).

Nekrobacillos orsakas av den gramnegativa och toxinproducerande bakterien *Fusobacterium necrophorum*. Sjukdomen uppträder i digital eller oral form med allvarliga lesioner på klövar respektive munhåla (Tryland *et al.* 2019). Höga temperaturer, fuktiga och leriga markförhållanden kontaminerat med gödsel har associerats med en ökad frekvens av utbrott (Tryland *et al.* 2019; Riseth *et al.* 2020). Tryland *et al.* 2019 skriver vidare att digital nekrobacillos sällan rapporteras från fennoskandinaviska renhjordar idag. Den orala formen har däremot blivit vanligare, vilket associeras med olika former av utfodring.

Hög djurtäthet har visat sig vara statistiskt korrelerad med en ökad seroprevalens av CvHV2 (das Neves *et al.* 2009c). Viruset kan ge upphov till övre luftvägsinfektion, orala lesioner, smitta *in utero* via placenta till foster (se kap 2.3.1) samt orsaka infektiös keratokonjunktivit, IKC, hos ren (Tryland *et al.* 2009). IKC definieras som en mycket smittsam ögoninfektion hos husdjur (se kap 2.1.3 och kap 2.2).

Lesioner i oral mukosa och ögon orsakad av CvHV2 kan bana väg för sekundära infektioner med opportunistiska patogener, såsom orf-virus och *Fusobacterium necrophorum*. *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Trueperella pyogenes*, *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* och *Listeria monocytogenes* är exempel på förmodade sekundära bakteriella agens som kan följa på en okulär infektion med CvHV2 (Tryland *et al.* 2009; Sánchez *et al.* 2018). Smittöverföring vid utfodring underlättas av ökad djur-till-djurkontakt, delat foder och vattentråg samt vid fall av dålig hygien på foder eller i hägn (Aschfalk *et al.* 2003). Ökat antal fall av IKC ses även i hägn som har kontakt med andra rengrupper där hägn och/eller bete eller transportfordon delas. IKC ses oftare i rengrupper som har kontakt med många (fler än 25) andra rengrupper (Tryland *et al.* 2016).

Andra stressorer, såsom insamling av djur inför slakt, märkning eller förflyttning är av betydelse för smittspridning av CvHV2, både till naiva djur och för reaktivering av virus hos vuxna (das Neves *et al.* 2009c). Kalvar (under 1 år) och ungdjur är mer benägna att utveckla sjukdom orsakad av CvHV2 eftersom de genomgår en primärinfektion (Smits *et al.* 2013). Sjukdomsdrabbade kalvar får lägre medelvikt än friska kalvar (Evans *et al.* 2008). Reaktivering och virusutsöndring kan även ske

vid immunosuppression (se kapitel 2.3.1) eller vid samtidig infektion av annan orsak (das Neves *et al.* 2009d).

Utöver primärt sjukdomsframkallande smittsamma agens som CvHV2 kan trauma mot kornea orsakade av till exempel kvistar och nässtygfluglarver ge upphov till IKC. Samling av många djur i torra förhållanden kan skapa dammpartiklar vilket också är en predisponerande faktor (Rehbinder & Nikander 1999). En äldre experimentell studie där friska renar inokulerats med bakterier (koagulasnegativa stafylokokker, alfahemolytiska streptokocker eller kombination av dessa) har även visat på betydelsen av UV-ljus. UV-strålning kan eskalera sjukdomsutveckling när kornea drabbas av erosioner och bakteriell infektion (Rehbinder 1978).

2.1.3. Infektiös keratokonjunktivit hos ren

Konjunktiva och kornea är huvudsakliga lokaliseringsområden för ögonsjukdom hos livsmedelsproducerande djur. En uppsjö av patologier finns beskrivna såsom olika former av kongenitala anomalier, genetiska korneadefekter, korneasjukdom sekundärt till annan systemisk sjukdom, fentiazin-inducerad korneasjukdom (profylaktisk anthelmintika) samt keratokonjunktivit av bakteriellt, viralt eller parasitärt ursprung (Townsend 2007). IKC är en allvarlig och smittsam ögoninfektion, sannolikt multifaktoriell. Smitta kan spridas snabbt inom och mellan populationer. Utbrott kan få betydande konsekvenser för djurägares ekonomi samt välfärd hos drabbade djur (Townsend 2007). Sjukdomsutgången varierar, från spontant tillfrisknande till hög mortalitet till följd av blindhet (Baptista 1979; Smits *et al.* 2013).

IKC hos ren rapporterades första gången för mer än 100 år sedan (Bergman 1912). I en rapport från Alaska år 1922 skriver författarna att inflammerade ögon inte var ovanligt förekommande. Ungefär en procent av djuren beräknades vara drabbade i en hjord på 3000 djur. Författarna skriver vidare att sjukdomen antogs vara infektiös och spridning kunde förekomma, varför sjuka djur bör slaktas. Behandling bedömdes värdefullt om det hade funnits en effektiv metod (Hadwen & Palmer 1922). I en publikation från University of Alaska år 1981 anges att ögoninfektion på renar förekom frekvent på forskningsbesättningar i Fairbanks, Alaska. Sjukdomen beskrivs som sannolikt bakteriellt orsakad, eftersom virus inte svarar på behandling med antibiotika (Dieterich 1981). En fallrapport från Evans *et al.* (2008), enligt författarna den första fallrapport som gjorts på renar i Alaska med IKC och den enda med begränsning till kalvar, observerades kliniska symptom på 26 av 660 djur (3,9 %).

Nyare studier på renar i Skandinavien visar även dessa att IKC är vanligt förekommande. 337 obducerade djur i Norge mellan år 1998-2011 visade att IKC tillsammans med septikemi och parasitangrepp orsakad av hjärnmask (*Elaphostrongylus*

rangiferi) var de vanligast förekommande infektionssjukdomarna hos ren (Josefsen *et al.* 2014). Prevalens av dessa infektionssjukdomar angavs inte.

En enkätbaserad undersökning från 2016 genomfördes i syfte att adressera norska och svenska renägares upplevelser av IKC (Tryland *et al.* 2016). 63 personer svarade och över hälften (55 %) uppgav att de hade observerat sjukdomen år 2010 och över en tredjedel (38 %) att de sett sjukdomen år 2009 eller tidigare. Majoriteten svarade att 1-5 djur var affekterade vid samma tillfälle. 7 % angav att fler än 30 djur varit sjuka vid samma tillfälle. Symptom på IKC sågs framför allt från september till november i samband med samling, transport och hantering av renarna. Dessa händelser i renskötseln innebär ökad stress samt att renarna observeras mer noggrant och på nära håll. Enkäten visade även att veterinär inte alltid var tillgänglig samt att veterinär sällan kontaktas för IKC. Ingen av renägarna isolerade sjuka djur från resten av gruppen när symptom från ögonen observerades (Tryland *et al.* 2016).

Studier på prevalens av IKC hos ren i Sverige saknas idag. Ett av Projekt Renögas syften är att kartlägga förekomst och riskfaktorer för IKC hos ren i Sverige. Studier på seroprevalens av CvHV2 har gjorts ibland annat i Sverige och Norge. En svensk studie undersökte 1158 renar och fann en relativt hög seroprevalens mot pestivirus (32 %) och CvHV2 (53 %) (Kautto *et al.* 2012). I Norge togs 3062 serumprover från 14 olika rendistrikt i Finnmark, Norge, i samband med vinterslakt mellan år 2004-2006. 49 % av proverna testade positivt för CvHV2 (das Neves *et al.* 2009c). Data stratifierades efter geografisk lokalisering, vikt och ålder. För att bedöma samband mellan ålder och slaktvikt samt verifiera att det inte fanns några större avvikelser klassificerades vikten i 10 kvantiler efter ålder och seroprevalens. Efter att ha extrapolerat resultat till hela populationen (111 350 djur, 66 % av Finnmarks totala renpopulation) menar författarna att seroprevalensen i populationen var 48 %.

2.2. Sjukdomsutveckling av infektiös keratokonjunktivit hos ren

IKC affekterar ett eller båda ögonen. Alltifrån utbrott bland många renar till symptom hos enstaka djur kan förekomma. Sjukdomsutvecklingen kan inkludera en rad olika kliniska symptom och vara alltifrån subkliniska till kraftiga (Sánchez *et al.* 2020). Sjukdomsförloppet startar ofta med konjunktivit som ackompanjeras av fotofobi och blefarospasm. Ganska snart ses kornealödem. Om inte ögat läker spontant i detta stadium progredierar förloppet med korneaulcer, blödningar och uveit (Tryland *et al.* 2017). Inflammationen kan fortskrida och övergå i panoftalmit; en akut suppurativ inflammation i inre ögat med skleral, ibland korneal, nekros med spridning till ögonhålan (Karolinska Institutet u.å). Slutstadiet är ruptur av ögon-

globen. Total destruktion av ögat och permanent blindhet ses. Dessa fall är bortom räddning och kräver oftast avlivning (Tryland *et al.* 2017).

2.2.1. Konjunktivit

Konjunktivit karaktäriseras av epifora (rinnande öga), hyperemisk konjunktiva (röd bindehinna) och chemos (svullen bindehinna). Blodiga inslag kan ses vid ulcerativ eller traumatisk konjunktivit (Maggs 2008a). Konjunktivit kan ha primär infektiös etiologi (bakterier, svamp, parasiter eller virus) eller uppstå sekundärt till många okulära eller periokulära sjukdomar (McMullen & Passler 2020).

Epifora observeras som en missfärgad våt fläck i pälsen nedanför mediala kantus hos renen (Tryland *et al.* 2009). Epifora tros vara sekundär till fotofobi och initieras av stimuli på nerver i kornea och ciliarkroppens muskler (Hendrix 2007). Infektiös etiologi ger ofta enkelsidigt flöde medan primär icke-infektiös etiologi, såsom starkt UV-ljus, damm, kyla och blåst ger dubbelsidigt flöde. Seröst tårflöde kan övergå i purulent med gulaktig färg, vilket orsakas av ackumulation av inflammatoriska celler och cellulärt debris (Figur 1). Neutrofiler ses ofta i akut skede, särskilt om etiologin är bakterier eller virus (Maggs 2008a). Lymfocyter och plasmaceller är mer typiska för kroniska och immunmedierade konjunktiviter. Dessa celler kan ibland organisera sig i folliklar, follikulär konjunktivit, synliga både kliniskt och histologiskt (Maggs 2008a).

Hyperemisk konjunktiva orsakas av frisättning av lokala inflammatoriska mediatorer i ögat (Figur 1). Hyperemi i konjunktivala kärl bör skiljas från hyperemi i episklerala kärl, där episklerala kärl indikerar mer allvarlig sjukdom som kan hota synen. Episklerala kärl kan ses vid exempelvis djup korneasjukdom, glaukom eller uveit (se kapitel 2.2.4). Dessa kärl är större, bredare, mörkröda och fixerade till skillnad mot hyperemi i konjunktivala kärl. Chemos ses ibland vilket liksom hyperemisk konjunktiva är ett resultat av inflammatoriskt stimuli (Maggs 2008a).



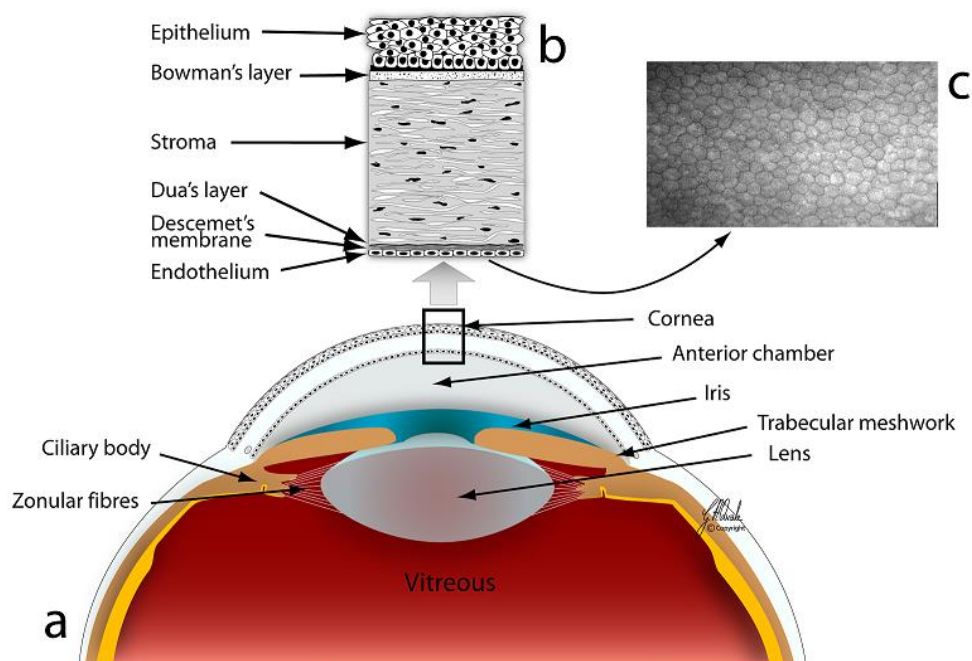
Figur 1. Konjunktivit på renkalv. Foto: Julia Bonevik.

En experimentell studie visade på omfattande skador i konjunktiva efter inokulering med CvHV2 i ögat på tidigare oexponerade renar (Sánchez *et al.* 2020). Symptomen uppkom inom två dygn efter inokulering. Konjunktivalt epitel var totalt eroderat. Subepitelial bindväv uppvisade fokal eller generell kraftig inflammation med infiltration av neutrofiler, monocyter och lymfocyter. Vaskulit och vaskulär nekros som lett till blödningar observerades. Även ögonlockens hud var drabbad. Nekros sågs i epidermis och dermis samt infiltration av monocyter och lymfocyter i dermis och de meibomska körtlarnas interstitie (Sánchez *et al.* 2020).

Ett utbrott i en grupp på 28 renar i Norge uppvisade liknande skador i konjunktiva. Chemos och infiltration av monocyter och lymfocyter observerades samt degeneration och nekros av epitelceller. Neutrofila granulocyter påträffades i tredje ögonlockets tårkörtel i interstitet och lumen (Tryland *et al.* 2009).

2.2.2. Kornealödem

Liksom konjunktivit har kornealödem setts tidigt i sjukdomsutvecklingen hos ren som utvecklat IKC (Tryland *et al.* 2009). Ödemet kan orsakas av skada på korneas endotel. Endotelet är det innersta lagret av kornea. Det är ett cellager tjockt och ligger mittemellan descemets membran och främre ögonkammaren (Figur 2). Dess uppgift är pumpa joner (och därmed vatten) från stromat till kammarvätskan. Jonerna pumpas mot den intraokulära tryckgradienten som tvingar vatten in till kornea. Det gör att stromat förblir relativt dehydrerat. Funktionen bidrar starkt till korneas transparens, vilket är viktigt för att kunna se klart.



Figur 2. Korneas anatomi (Navaratnam et al. 2015). a) Tvärsnitt av den främre delen av ögat. b) Illustration av korneas sex lager. c) Mikroskopisk bild av korneas endotel, öga från människa. Publicerad i enlighet med MDPI:s regelverk.

Skada på endotelet av någon orsak, exempelvis glaukom, uveit, trauma eller linsluxation, resulterar i överskott av kammarvätska som ackumuleras i stromat. Kollagenlamellerna tvingas isär vilket gör att transparens förloras. Ögat får då ett opakt utseende, inledningsvis blåaktig färg och ibland med gråvita inslag (Figur 3). De gråvita stråken är ärrvävnad och resultat av att kollagenbuntarna hamnat i oordning. Detta ses oftast i senare skede (Maggs 2008b). IKC upptäcks oftast av renskötarna när ögat är blått men före ärrbildning hunnit ske (Tryland *et al.* 2017).



Figur 3. Kornealödem på ren (Tryland et al. 2017). Publicerad i enlighet med Springer Natures regelverk.

Ödem kan även komma från skada på korneas epitelceller, eller av annan orsak som resulterat i kärlinväxt, där vätska läcker från kärlväggarna. Epitelet hindrar i normalfallet tårvätska från att nå stromat. Om det ändå sker, exempelvis vid trauma på epitelet, läcker vatten från tårfilmen in i stromat och kraftig svullnad och missfärgning ses. Skadan läker genom att ett nytt lager epitel täcker skadan och vätskebalansen återställs. Skada på endotelet tenderar dock att ge kraftigare och mer diffust ödem (Maggs 2008b).

2.2.3. Kornealulcer

Kornea skyddas normalt av ögonlocken samt ögats tårfilm. Normal blinkning och uttorkning mellan blinkningarna gör att regeneration av epitelceller sker kontinuerligt. Kornealulcer uppstår om balansen mellan nedbrytning och uppbyggnad rubbas. Huvudorsakerna till detta är minskat skydd av epitelet eller ökad nötning av epitelet. Otillräcklig produktion, retention eller spridning av tårfilm samt dysfunktioner i ögonlock (exempelvis lagoftalmus, ektropion eller skada på *N. trigeminus* eller *N. facialis*) är exempel på orsaker till minskat epitelialt skydd. Ökad nötning av epitelet kan orsakas av trauma, exempelvis vid entropion, distichiasis, ektopiska cilier, främmande kropp eller av infektiösa agens (Maggs 2008b).

De enda infektiösa agens som kan orsaka primära kornealulcer hos djur är *Moraxella bovis* och herpesvirus enligt Maggs 2008b. Andra bakterier och/eller virus som påträffas i ett kornealulcer är mest troligt sekundära till annan primär orsak.

McMullen & Passler 2020 anger att även *Chlamydophila* spp. kan orsaka primära kornealulcer hos får och get, men att det är ovanligt. Författarna anger vidare att det inte är klarlagt huruvida *Chlamydophila* spp. kan orsaka primära kornealulcer hos ren.

Kornealulcer har setts några dagar in i förloppet vid experimentella studier på ren efter inokulering med CvHV2. Även förhöjd kroppstemperatur (över 40 grader) sågs i samband med upptäckt av ulcer (Tryland *et al.* 2017). *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Trueperella pyogenes*, *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*, *Moraxella* spp. och *Listeria monocytogenes* är exempel på förmodade sekundära bakterier som hittats i renögon med kornealulcer (Tryland *et al.* 2009; Sánchez *et al.* 2018). En sekundär bakterieinfektion kan snabbt försämra ett pågående ulcer (Sánchez *et al.* 2018).

2.2.4. Uveit

Samtidig uveit har observerats hos ren med IKC (Sánchez *et al.* 2018). Uveit definieras som inflammation i ögats druvhinna (uvea) (Miller 2008). Den inflammatoriska reaktionen vid uveit består av samma huvudsakliga tre komponenter som inflammation i vilken del av kroppen som helst; ökad blodförsörjning, ökad kärlpermeabilitet och migration av försvarsceller till platsen för skada (Hendrix 2007).

Uveit kan uppstå oberoende av sjukdom i andra okulära strukturer, sekundärt till trauma, infektion eller sekundärt till sjukdom i lins, kornea och sklera. Sjukdomen initieras alltid av vävnadsskada eller immun-medierad reaktion (Hendrix 2007). Kliniska symptom innefattar mer allmänna symptom på smärta såsom fotofobi, blefarospasm och anorexi samt mer specifika symptom såsom ljusväg, keratitiska precipitat, hypopyon, kornealödem, mios och sänkt intraokulärt tryck. Främre och bakre synekier (sammanväxningar mellan vävnader intraokulärt) kan observeras (Miller 2008).

Ljusväg ses på grund av nedbruten blod-kammarvätskebarriär (främre uveit). Brytningen beror på ökad kärlpermeabilitet i iris och ciliarkropp, vilket resulterar i utfällning av keratitiska precipitat. Keratitiska precipitat är proteiner och inflammatoriska celler i främre kammarvinkeln. Neutrofiler, lymfocyter och makrofager är exempel på celltyper som kan ses (Miller 2008). Om stort antal celler bildas kan dessa forma ett ”lager” i främre ögonkammaren; hypopyon. Hypopyon har påvisats hos ren med IKC (Rehbinder & Nilsson 1995). Konstriktion av pupillen, mios, utvecklas på grund av irisödem och spasmer i iris sfinktermuskulatur. Spasmerna är ett resultat av prostaglandinfrisättning och andra inflammatoriska mediatorer som verkar direkt på sfinktermuskulaturen. När inflammationen avtar kan främre och bakre synekier bildas; adherenser mellan iris och kornea respektive iris och främre delen av linsen (Miller 2008). Histopatologiska fynd har påvisat främre synekier

vid utbrott av CvHV2 hos ren (Tryland *et al.* 2009). Synekier kan orsaka en oregelbundet formad pupill med pigmentrester på främre linskapseln och därigenom också orsaka synnedsättning (Miller 2008).

Bakre uveit ger nedbruten blod-näthinnebarriär. Glaskroppen blir dimmig. Ödem i näthinnan kan även observeras. Exsudat och cellulär infiltration från koroidea kan leda till näthinneavlossning, vilket är en allvarlig komplikation som ger akut blindhet på affekterat öga (Miller 2008).

Andra komplikationer till uveit är akut glaukom och katarakt. Glaukom finns beskrivet för de flesta djurslag, dock inte alla. Mycket lite information om förekomst finns tillgänglig i litteraturen för hjortdjur, såsom ren (McMullen & Passler 2020). Glaukom kan misstänkas vid högt intraokulärt tryck, något som normalt inte presenteras vid uveit. Det låga trycket som normalt ses vid uveit orsakas av minskad produktion av kammarvätska från ciliarkroppen, nedbruten blod-kammarvätskebarriär och ökat uveoskleralt flöde på grund av prostaglandinfrisättning (Hendrix 2007). Smärtsam akut tryckstegring kan dock uppstå till följd av blockering av kammarvätska vilket orsakas av celler, debris och formation av fibrovaskulära membran på iris i samband med uveit. Främre och bakre synekier kan också orsaka glaukom (Hendrix 2007). Katarakt tros orsakas av inflammatoriska mediatorer i kammarvätskan som stör linsens normala metabolism (Hendrix 2007). Katarakt är den vanligast förekommande abnormaliteten i linsen hos får och get och finns även beskriven hos vitsvanshjort (Hendrix 2007).

Utbrott av CvHV2 bland renar har observerats fortskrida till panoftalmit (akut varbildande inflammation i inre ögat) med efterföljande blindhet (Figur 4) (Tryland *et al.* 2017). I detta skede föreligger risk för ruptur av ögongloben (Tryland *et al.* 2009). Renar experimentellt inokulerade med CvHV2 avlivades av djurskyddsskäl innan infektionen progredierat till detta stadie, dag tre till sju efter inokulering (Tryland *et al.* 2017).



Figur 4. Vaja med panoftalmit. Foto: Karin Wallin Philippot.

2.3. Etiologier till infektiös keratokonjunktivit hos ren

2.3.1. Cervid herpesvirus 2 (CvHV2)

CvHV2 tillhör familjen *Herpesviridae* och subfamiljen *Alphaherpesvirinae*. Herpesvirus är stora, dubbelsträngade, höljeförsedda DNA-virus. Nukleinsyran hos herpesvirus ligger inkapslad i en ikosahedral kapsid. Virus tar sig in i celler genom att fusera med plasmamembran och replikation sker i cellkärnan (Quinn 2011). Höljeförsedda virioner frisätts från värdcellen genom exocytos. Virioner från herpesvirus är instabila i miljön och känsliga för desinfektions- och lipidinnehållande lösningsmedel. Herpesvirus mest kända egenskap är dock förmågan att utveckla latensfas hos drabbade individer. Virus etablerar en livslång infektion vilken kan reaktiveras vid stress eller sjukdom och ge kliniska symptom. Utsöndring av virus kan ske periodvis eller kontinuerligt (Quinn 2011).

Riseth, Tømmervik & Tryland 2020 skriver att CvHV2 kan klassificeras som en klimatkänslig infektion, CSI. CSI definieras av Omazic *et al.* 2019 som infektioner eller sjukdomar som påverkas av klimatinducerade förändringar i miljön som förändrar epidemiologi, geografisk spridning eller uthållighet av ett smittämne över tid. Riseth, Tømmervik & Tryland 2020 skriver vidare att CSI representerar en ny potentiellt relevant utmaning för rennäringen, vilket kommer kräva anpassningar i renskötseln.

CvHV2 är nära besläktat med bovint herpesvirus 1 (BoHV1). BoHV1 tillhör liksom CvHV2 subfamiljen alfaherpesvirus. BoHV1 orsakar bland annat respiratorisk sjukdom hos nötkreatur; infektiös bovin rhinotracheit (IBR). Sverige är fritt från BoHV1. Tidiga serologiska studier på ren, där enzymkopplad immunadsorberande analys (ELISA) använts, har främst gjorts i syfte att bedöma om ren kan fungera som reservoar för sjukdomar hos nötkreatur. ELISAs kan inte skilja mellan olika alfaherpesvirus besläktade med BoHV1 eftersom korsreaktion kan förekomma. De flesta tidiga studier har därför inte kunnat identifiera sjukdomsframkallande agens som cirkulerar i olika renpopulationer (das Neves *et al.* 2010; Ek-Kommonen *et al.* 1982). För att bestämma vilket specifikt alfaherpesvirus som antikroppssvaret matchar med används neutraliseringstester (das Neves *et al.* 2010). På renar i Norge har Das Neves *et al.* (2009c) och (2009e) visat antikroppssvar från infektioner med CvHV2.

Experimentella studier har visat att antikroppar kan detekteras och skjuter kraftigt i höjden runt dag 10 efter infektionens början, oavsett hur inokulering skett. Det har också påvisats att utsöndring av virus sker före betacellssvar men upphör nästan direkt efter ökning av antikroppstitrar (das Neves *et al.* 2010). Hög seroprevalens mot CvHV2 har gjort att man bedömt CvHV2 som endemisk i renpopulationer i Skandinavien, Alaska och på Grönland (Kautto *et al.* 2012; Evans *et al.* 2012; das Neves *et al.* 2009a; das Neves *et al.* 2009c).

Tryland *et al.* (2009) genomförde den första studien som påvisade CvHV2 som primärt sjukdomsframkallande agens. Detta hade tidigare inte kunnat fastställas. Påvisade bakterier (se kapitel 2.2.3) hos renar med symptom på IKC har ansetts vara sekundära till annan primär orsak (Tryland *et al.* 2009). Okulära, nasala och genitila svabbar för PCR-analys togs i ett utbrott i en grupp på 40 djur. 28 av dessa uppvisade kliniska symptom på IKC. DNA från CvHV2 kunde påvisas i alla utom ett djur med kliniska symptom. Virus påvisades även i en del djur som ännu inte utvecklade kliniska symptom. Sjukdomen förvärrades av sekundära bakteriella infektioner (Tryland *et al.* 2009).

Fler studier som indikerar betydelsen av CvHV2 har därefter publicerats. År 2017 gjordes en experimentell studie på 18 renar som inokulerades med CvHV2, *Moraxella bovoculi* eller CvHV2 och *M. bovoculi*. Renarna hade tidigare inte exponerats för CvHV2. Alla djur som inokulerades med CvHV2, ensamt eller i kombination med *M. bovoculi*, uppvisade kliniska symptom på IKC. Symptomen ökade i allvarlighetsgrad från dag två efter inokulering. Renar som inokulerades med *M. bovoculi* uppvisade inga kliniska symptom på IKC (Tryland *et al.* 2017).

I en avhandling av Sánchez (2018) genomfördes en bredare mikrobiologisk studie som innefattade serologi och PCR-analys för CvHV2 på renar i Norge, Sverige och

Finland. Prover från utbrott bland totalt 341 djur analyserades mellan år 2010 och 2014. Prov togs från samtliga renar. 108 av dessa uppvisade kliniska symptom från ögonen, 113 hade inga kliniska symptom och 120 djur saknade klinisk information om symptom från ögonen. Serologi (ELISA) påvisade en positiv korrelation mellan förekomst av antikroppar mot alfaherpesvirus och kliniska symptom på IKC hos kalvar ($p < 0.001$). Resultat från PCR-analys bekräftade hypotesen att CvHV2 var signifikant associerad med IKC hos ren ($p < 0.001$). Författaren menar att sammanlagda resultat från serologi och PCR stödjer att CvHV2 är ett primärt sjukdomsframkallande agens på renar i Norge, Finland, Sverige och delar av Ryssland (Fennoskandinavien) (Sánchez 2018).

Patogenes för CvHV2

Alfaherpesvirus som infekterar idisslare smittar vanligen direkt via aerosoler, veneriskt eller genom nära kontakt mellan djur (Engels & Ackermann 1996). Indirekt smitta kan ske via exempelvis kontaminerat vatten, sperma för artificiell insemination eller mjölkmaskiner. Möjliga infektiionsportar är mukosa i respirationsorgan (nos och orofarynx) och genitalia, epitel i ögon (konjunktiva och kornea) eller via lesioner på huden. Efter att virus adhererat sker den första replikationen oftast i epitelcellerna vid platsen för infektiionsporten (Engels & Ackermann 1996).

Spridning kan sedan ske via axoner till lokala nervceller. Därefter, via intra-axonal transport, kan viruset nå neuron i regionala ganglion där latens kan utvecklas (Quinn 2011). Exempelvis har alfaherpesvirus kort transportsträcka till *n. trigeminus*, *n. ophthalmicus*, *n. maxillaris* och *n. mandibularis* vid nasala och okulära infektioner (das Neves *et al.* 2010). Liknande förlopp verkar gälla för CvHV2 där viruset initialt verkar anta en lytisk replikationscykel, vilken destruerar epitelet vid platsen för infektiionsport (se kapitel 2.2) och därefter etablerar latent infektion (das Neves *et al.* 2010).

I en studie från das Neves *et al.* (2009b) visas CvHV2:s potential att orsaka lytiska cellskador, reaktivera latens samt virusets förmåga till systemisk spridning. Två seropositiva renar, där en av dem var dräktig, administrerades dexametason intramuskulärt för att reaktivera latent infektion med CvHV2. Den dräktiga renen uppvisade lesioner på läppar tio dagar efter dexametasongiva och CvHV2 isolerades från både läppar, nasala och vaginala svabbar. Vajan aborterade dag 13 och CvHV2 isolerades även från fostret. Vid obduktion av fostret återfanns virus i flertalet visceral organ; lungor, lever, mjälte, njurar, mediastinallymfknutor, uterus och fosterhinnor.

Liknande resultat har observerats från seronegativa djur där virus inokulerats intratrakealt och intravaginalt. Hemorragisk nekrotisk bronchopneumoni samt seröst flöde från vagina och nos observerades. CvHV2 kunde liksom för de seropositiva renarna isoleras med PCR och immunhistokemi (das Neves *et al.* 2009a).

DNA från CvHV2 från sjuka djur har utöver ovan även detekterats i trigeminus-ganglion. das Neves *et al.* (2009d) påvisade DNA från CvHV2 i trigeminus-ganglion i 27 av 143 prover (DNA återfanns även i denna studie i nasala svabbar och fetala vävnader). Enligt författarna visar studierna på att viruset kan orsaka systemisk spridning, smitta horisontellt via respirationsorganen, etablera latens i trigeminus-ganglion samt infektera foster *in utero* via placenta.

2.3.2. Klamydia

Klamydia är en obligat intracellulär bakterie. Familjen *Chlamydiaceae* är indelad i två genus, *Chlamydia* och *Chlamydophila*. Ett stort antal djurarter inklusive människa är mottagliga för infektioner med klamydia. Klamydiaarterna är oftast värd-specifika men vissa är potentiella zoonoser (Quinn 2011). Bakterien infekterar främst mukösa slemhinnor hos både människor och djur (Cheong *et al.* 2019). Replication sker i cytoplasmiska vakuoler i eukaryota celler (Quinn 2011).

Sjukdomar associerade med klamydiainfektioner inkluderar konjunktivit, artrit, abort, uretrit, enterit, pneumoni och encefalomyelit (Quinn 2011). Kliniska tecken och svårighetsgrad påverkas av faktorer relaterade till både värd och patogen. En hel del infektioner kan vara asymptomatiska. Infektion kan också bestå under en lång period utan att inducera skyddande immunitet. En typ av klinisk presentation dominerar vanligtvis vid sjukdomsutbrott (Quinn 2011).

IKC orsakat av klamydia hos livsmedelsproducerande djur är främst förknippat med sjukdom hos får och get. *Chlamydophila abortus* har affinitet för reproduktionsorganen och utgör en viktig orsak till abort hos små idisslare. *Chlamydophila pecorum* isoleras vanligen från idisslares magtarmkanal och är vanlig orsak till utbrott av IKC och polyartrit, främst bland fårfloccar (McMullen & Passler 2020). Smittspridning sker genom direktkontakt, särskilt bland djur som står nära varandra, samt indirekt av insekter. Djur som genomgått infektion kan utsöndra *C. pecorum* från ögon- och nässekret i flera månader efter genomgången infektion. En viss resistens har setts hos åtta till tio månader gamla lamm (McMullen & Passler 2020).

Cirkulerande infektioner med klamydia har också rapporterats hos flertalet hjortdjur, men dess roll som patogen är inte klarlagd (McMullen & Passler 2020). Få studier har gjorts som beskriver förekomst och patogenes för *Chlamydiaceae* hos ren. Evans *et al.* (2008) studerade IKC på 660 renar i Alaska år 2005. Samtliga djur var negativa för *Chlamydophila* med ELISA. Författarnas slutsats var att *Chlamydophila* inte är involverad i etiologin till IKC hos ren i Alaska. *C. pecorum* identifierades första gången i ett utbrott av IKC hos renar i Sverige vintern 2016-2017 (Sánchez *et al.* 2019). 98 % av de totalt 60 renarna testade positivt för *C. pecorum* med PCR-analys. Dock var seroprevalensen för CvHV2 relativt hög, strax över 50 %. CvHV2 detekterades även med PCR hos fyra av renarna med symptom. CvHV2

som ursprunglig orsak till utbrottet gick därför inte att utesluta. Författarna anger vidare att den signifikant högre seroprevalensen av viruset hos kalvarna (31,8 %) än som tidigare rapporterats hos renkalv styrker att en aktiv infektion med CvHV2 pågick i renhjorden (Sánchez *et al.* 2019). I en studie gjord av Sánchez *et al.* (2018) mellan år 2010 och 2014 togs ögonsvabbar från totalt 341 renar med och utan symptom på IKC i Norge, Finland och Sverige. I drygt 11 % av renarna detekterades DNA från *Chlamydiaceae* med PCR. Endast hälften av de positiva renarna uppvisade kliniska symptom på IKC. Ingen statistisk signifikant korrelation påvisades mellan förekomst av kliniska symptom och *Chlamydiaceae*.

2.3.3. Övriga bakteriefynd

Moraxella spp.

Moraxella spp. är aeroba, gramnegativa stavar eller, ibland, kocker som vanligtvis förekommer i par. *M. bovis* är den huvudsakliga patogenen i släktet, men även *M. bovoculi*, *M. ovis* och *M. equi* är associerade med sjukdom hos djur. *M. bovis* orsakar infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK), även kallad ”pink-eye”, hos nöt. IBK ses vanligen under betesperioden (Quinn 2011). Symptombilden för IBK hos nöt är mycket lik IKC hos ren. *Moraxella* spp., och däribland *M. ovis*, har även påvisats hos små idisslare med IKC. McMullen & Passler (2020) skriver däremot att *Moraxella* spp. ofta påvisas i ögon på små idisslare utan kliniska symptom på IKC. Experimentella infektioner med *M. ovis* orsakade inte kliniska symptom på IKC hos får, även efter föregående experimentellt inducerade erosioner på kornea. McMullen & Passler (2020) skriver vidare att det är möjligt att andra faktorer såsom stamspecifik virulens eller saminfektion med andra patogener ökar patogeniciteten hos *M. ovis*. *C. pecorum* eller *Mycoplasma conjunctivae* anges som exempel på sådana patogener som kan öka sjukdomens svårighetsgrad.

I en studie med 341 renar från Sverige, Norge och Finland påvisades *Moraxella* spp. i 11 av 51 prover (drygt 20 %) med symptom från ögonen och fem av 84 renar (strax över 5 %) utan kliniska symptom på IKC. Sju av de 11 isolaten identifierades som *Moraxella bovoculi*. Alla utom ett av dessa sju isolat kom från två hjordar med aktiva utbrott av IKC. Statistisk signifikans mellan förekomst av *M. bovoculi* och kliniska symptom på IKC kunde inte fastställas (Sánchez *et al.* 2018). En experimentell studie på 18 renar som inokulerades med CvHV2 och *M. bovoculi* enbart eller i kombination (se kap 2.3.1) kunde inte fastställa att *M. bovoculi* orsakade IKC hos ren (Tryland *et al.* 2017). *M. bovoculi* har associerats med IBK hos nöt men liksom för *M. bovoculi* hos ren verkar klinisk signifikans oklar (Josefsen *et al.* 2018).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa är en obligat aerob gramnegativ stav. Bakterien kännetecknas av att den producerar pyocyanin, en vattenlöslig substans med blågrön färg. Bakterien orsakar en mängd olika opportunistiska infektioner hos en uppsjö av olika djurarter inklusive människa. *P. aeruginosa* finns i miljön såsom i vatten, jord och på växter. Den förekommer även på huden, i slemhinnor och i avföring. Mastit hos nöt orsakad av *P. aeruginosa* kan ofta associeras med kontaminerat vatten som använts för tvättning av juver eller användning av kontaminerade intramammära tuber (juvertuber) (Quinn 2011). Det är okänt hur vanlig *P. aeruginosa* är i ögoninfektioner på svenska får och nöt.

En studie som undersökte konjunktivalsvabbar från 270 vilda svartsvanshjortar, även kallad åsnehjort, i Wyoming och Utah i USA, påvisade en rad olika grampositiva och gramnegativa bakterier. *Pseudomonas* spp. var tillsammans med *Escherichia coli* och *Enterobacter* spp. vanligaste förekommande gramnegativa bakterien. Samma studie identifierade även *M. bovis* och *M. ovis* utan kliniska tecken på IKC (Dubay *et al.* 2000). *Pseudomonas* spp. har även påvisats på ren i Norge, Sverige och Finland, både med och utan kliniska symptom på IKC (Sánchez *et al.* 2018).

Klebsiella spp. och *Staphylococcus* spp.

Andra exempel på bakterier som påvisats hos ren med IKC är *Klebsiella* spp. och *Staphylococcus* spp. *Klebsiella* spp. är en opportunistisk koliform miljöbakterie som ofta förknippas med akuta kliniska mastiter hos mjölkkor (Quinn 2011). En fallstudie från 1995 påvisade *Klebsiella* spp. bland renkalvar i hägn som utfodrats. Författarna slutsats var att morfologiska och mikrobiologiska fynd från ögonen starkt indikerade att utbrottet kunde associeras med skötselfaktorer. Växtpartiklar från otillräckligt pelleterat foder orsakade konjunktivit som sedan efterföljdes av sekundär bakteriell infektion (Rehbinder & Nilsson 1995). *Staphylococcus* spp. förekommer som kommensaler på hud och slemhinnor. Vissa arter kan verka som opportunistiska patogener vilket orsakar pyogena infektioner. *Staphylococcus* spp., däribland *S. aureus*, har påvisats i flera studier på ren med IKC (Tryland *et al.* 2009; Sánchez *et al.* 2018).

2.4. Behandling av infektiös keratokonjunktivit

Det saknas effektiv behandling av IKC orsakad av CvHV2 (Sánchez 2018). Sekundära bakteriella infektioner kan behandlas med antibiotika. Ett fåtal studier anger att lokalbehandling med ögonsalva innehållande antibiotika är vanligast förekommande (Tryland *et al.* 2016; Tryland *et al.* 2009). Tryland *et al.* 2009 skriver att

symptomatisk behandling med bredspektrumantibiotika kan användas framgångsrikt för att uppnå återhämtning och kontroll av sekundära bakterieinfektioner och begränsa smittspridning i drabbad rengrupp. Ett stort bekymmer är dock att de vanligaste och mest tillgängliga antimikrobiella läkemedlen för ögon i Norge inte är tillåtna på produktionsdjur, inklusive ren. Detta beror på brist på data om så kallat MRL, vilket är gränsvärden för resthalter av djurläkemedel i animaliska livsmedel. Det är i viss utsträckning möjligt att använda läkemedel off-label, men med förlängd karenstid (Tryland *et al.* 2009). I fallrapporten från Tryland *et al.* 2009 behandlades sjuka djur med rengöring av ögonen med pappersdukar, spolning med steril fysiologisk koksaltlösning samt antibiotikasalva innehållande fusidinsyra med gott resultat. Fusidinsyra är i dagsläget inte ett godkänt läkemedel att använda till livsmedelsproducerande djur i Norge och Sverige (Statens legemiddelverk 2012; Läkemedelsverket 2013).

2.4.1. Läkemedelsverkets rekommendationer för nöt och får

Situationen i Sverige liknar den i Norge. För närvarande finns inget registrerat antibiotikum för lokalbehandling av ögoninfektion hos nöt och får (samt ren). Användning sker genom licensföreskrivning eller off-label (Läkemedelsverket 2013). Enligt kaskadprincipen kan godkända läkemedel för nöt och får användas på ren (SJVFS 2019:32). Enligt Läkemedelsverkets bakgrundsdocumentation till nuvarande behandlingsrekommendation för ögoninfektion på nöt och får varierar behandlingsrekommendationerna mellan länder. Relativt få vetenskapliga studier finns gällande behandlingseffekt (Läkemedelsverket 2013). De få studier som publicerats rör nästan enbart IKC orsakad av *Moraxella bovis* hos nöt (Persson Waller 2013). Nedan rekommendationer avser behandling av ögoninfektion hos nöt och får och extrapoleras till ren på grund av att det i dagsläget inte finns specifika behandlingsrekommendationer för IKC hos ren.

Lokalbehandling rekommenderas i de fall symptomen är begränsade till ögat och dess ytliga strukturer då lokalbehandling innebär att djuret exponeras för mindre antibiotika (Läkemedelsverket 2013). Vid misstanke om infektion med *Moraxella* spp. eller annan penicillinkänslig bakterie rekommenderas i första hand lokalbehandling med ögonsalva innehållande kloxacillin. Cirka 250 mg administreras i vardera ögat två gånger med 48 timmars mellanrum. Rekommendationen är att alltid behandla båda ögonen även om kliniska symptom bara ses i ett öga, eftersom risken att båda ögonen infekteras är stor. Alternativt kan ögonsalva med klortetracyklin användas. 10 mg klortetracyklin administreras i vardera ögat en gång per dag i tre dagar. Möjligen kan bensylpenicillinprokainberedning användas avsedd för behandling av juver hos nöt och får. En dos om 40 mg per öga rekommenderas en gång per dag i tre dagar. Vid användning av bensylpenicillinprokainberedning måste karenstiden anpassas (28 dygn för kött och sju dygn för mjölk) eftersom

ögonbehandling inte är en godkänd administreringsväg för läkemedlet och bensylpenicillinprokainberedning inte finns registrerat för ren. Det anges vidare att beredningsformer för intramammärt bruk ska användas med försiktighet då de kan innehålla ämnen som retar konjunktivalslemhinnan.

McMullen & Passler (2020) skriver att läkemedel avsedda för behandling av mastit ska undvikas då dessa har en bärartyp som har surt eller alkaliskt pH, vilket orsakar mycket irritation för ögat. Persson Waller (2013) anger att vetenskapliga studier saknas för användning av intramammariar i ögon, men att beprövad nationell erfarenhet stödjer god behandlingseffekt. Maggs 2008c skriver att elektrolyter och vattenlösliga läkemedel, såsom bensylpenicillin, har svårt att penetrera intakt kornea vid topikal administration, då både korneas epitel och endotel är hydrofoba och utgör en barriär för hydrofila läkemedel. Stromat är däremot relativt hydrofilt. Läkemedel som har både lipofila och hydrofila egenskaper kan därför lättast penetrera intakt kornea, såsom kloramfenikol (vilket inte är ett tillåtet preparat till nöt och får i Sverige). Persson Waller (2013) påpekar däremot att när en skada eller sjukdomsprocess förstör korneas normala skyddsbarriär kan de flesta antibiotika ändå nå effektiv koncentration i infekterad vävnad i det främre segmentet.

I andra hand rekommenderar Läkemedelverket (2013) allmänbehandling med oxitetacyklin för behandling av ögoninfektion hos nöt och får (och därmed ren). Både långtids- och korttidsverkande oxitetacyklin finns godkända. Korttidsverkande oxitetacyklin ges i dosen 10 mg/kg kroppsvikt dagligen i tre till fem dagar alternativt 20 mg/kg kroppsvikt med eventuell upprepning efter 48 timmar. Allmänbehandling med långtidsverkande oxitetacyklin ges i dosen 20 mg/kg kroppsvikt. Behandlingen kan eventuellt upprepas efter 72 timmar. Enligt Townsend 2007 är allmänbehandling med oxitetacyklin förstahandsval, åtminstone i USA, vid större utbrott av IBK. Skäl för detta anges inte. Oxitetacyklin föredras framför allmänbehandling med bensylpenicillin, då kalvar behandlade med oxitetacyklin hade färre återfall och utsöndrade lägre koncentrationer *M. bovis* än vid behandling med bensylpenicillin.

2.4.2. Understödjande behandling och allmänna åtgärder

Allmänbehandling med NSAID och/eller atropin lokalt kan komplettera antibiotikabehandling, men vetenskapligt stöd för detta saknas (Persson Waller 2013). Townsend 2007 nämner NSAID och atropin som möjlig understödjande behandling för att minska smärta och minska incidensen av inflammatoriskt inducerade sekundära lesioner, såsom synekier, glaukom och katarakt. Författaren anger vidare att det finns studier som visar på att användning av topikal NSAID inte är förenat med några negativa effekter, men att dessa läkemedel kan potentiera kollagenaser och förlänga läkningstid. Topikala NSAIDs bör därför undvikas enligt Townsend 2007

vid behandling av ögoninfektion hos nöt orsakad av *Moraxella bovis*. Försiktig rengöring av drabbade ögon bör göras med exempelvis fysiologisk koksaltlösning enligt Läkemedelsverket (2013).

Både svensk och amerikansk litteratur är samstämmig om vikten av allmänna skyddsåtgärder för att få kontroll över ett utbrott av infektiös ögonsjukdom för att minska smittspridning och eventuella ekonomiska förluster. En kritisk faktor är isolering av drabbade djur när smittsam infektion misstänks (gäller samtliga djurslag). Djur med symptom från ögonen bör även skyddas mot solljus, damm och andra irriterande faktorer. Personer som hanterar djuren ska undvika att sprida smitta genom självdesinficering mellan varje djur. I de fall smitta sprids med vektorer, såsom *M. bovis* hos nöt, bör åtgärder vidtas för att skydda djuren, exempelvis i form av insekticider (Townsend 2007; Läkemedelsverket 2013; Maggs 2008b).

2.4.3. Förebyggande åtgärder specifika för ren

Vad gäller utbrott av IKC hos ren med CvHV2 som primärpatogen, som ofta banar väg för sekundära bakteriella infektioner, bör stort fokus ligga på att förebygga utbrott (Tryland *et al.* 2009). På grund av virusets endemiska status och dess förmåga att etablera latens och livslång infektion så är det enligt Tryland *et al.* 2009 en omöjlighet att utrota viruset från renpopulationen. Utöver de allmänna åtgärderna för att begränsa smittspridning som diskuterats ovan kan en rad förebyggande åtgärder vidtas för att minska risken för sjukdomsutbrott. Stress bör undvikas, exempelvis i samband med foderbrist. Om renarna utfodras bör foder ges av god näringsmässig och hygienisk kvalité samt i tillräcklig mängd. Tillräckligt med plats bör ges för varje ren att äta ostört. Ansträngande förflyttningar över långa avstånd med motorfordon bör undvikas. Om renarna hägnas bör det vara tillräckligt stort för att undvika bristande hygien. Onödig insamling och hantering av renar bör undvikas när så är möjligt. Kontakt mellan olika rengrupper bör undvikas (Tryland *et al.* 2009; Rehbinder & Nilsson 1995; Tryland *et al.* 2019).

3. Material och metoder

3.1. Material

3.1.1. Studiepopulation, provhantering och provsvar

Totalt 228 ögonsvabbar insamlades och analyserades inom ramen för Projekt Renöga år 2019 till 2021. Proverna togs av djurägare, renskötare eller veterinär på levande djur i rengrupper från ungefär 25 olika samebyar. Då information saknades kunde exakta antalet samebyar inte fastställas. Instruktion om hygien och hur ett korrekt prov tas medföljde provutrustningen. Rengruppernas storlek varierade mellan 50 och cirka 6500 renar. Samebyarna var spridda utmed hela svenska delen av Sápmi. Prov togs från konjunktivalslemhinnan med e-svabb. Prov togs från ett öga per ren på fem renar utan symptom och fem renar med symptom. De friska djuren gick i samma grupp som sjuka djur. Svabbarna analyserades på SVA för de förmodade primärpatogenerna CvHV2 och klamydia (*Chlamydiaceae*) med PCR-teknik. Allmän aerob bakterieodling genomfördes på SVA på samtliga svabbar (Ackreditering enligt SVA42280). Bakterieodlingarna visade på vilka sekundära bakterier som följde på de förmodade primärpatogenerna.

3.1.2. Djurägarremisser

Samebyarna fick information om remiss från SVA och anmodan att skicka in prov tillsammans med remiss vid påtaglig ökning av antalet renar med tecken på ögonsjukdom över en tidsperiod. Tidsperioden kunde vara över en säsong, ett par veckor eller dagar. Urval av stickprov har skett av djurägaren själv, ansvarig renskötare eller behandlande veterinär. Totalt 38 remisser har behandlats i examensarbetet.

Remissen angav att uppföljande provtagning med ny remiss kunde göras om möjligt två till sju dagar senare på provtagna renar med symptom samt på friska provtagna renar om de insjuknat. Under Projekt Renögas gång har remissen modifierats några gånger. Remissen för den pilotstudie som föregick Projekt Renöga hade inte valbara alternativ för symptombild utan insändare fick själv fritt formulera observerade symptom. Se nuvarande remiss (Figur 5).

Remissen delades in i fyra ämnesområden:

- Provtagning
- Symptombild för majoriteten av renar med ögoninfektion
- Antibiotikabehandling
- Händelser i gruppen inom fyra veckor från att symptom först observerades

Provtagning

I remisserna fanns data om kontaktuppgifter till insändare och provtagare, provmaterial (ögonsvabb), undersökningstyp (PCR-analys och allmän aerob bakterieodling), ålder och kön på provtagna djur.

Symptombild

Information om symptom för majoriteten av de sjuka renarna: klart ögonflöde/blöt kind, gul/vitt sekret, röd slemhinna, kniper med ögat, skimmer vit/blå/grå hinna över ögat, vita fläckar på ögat, såriga ögonlock, annat (t.ex. svullet öga eller skadad hornhinna) och/eller annat övrigt (t. ex. påverkat allmäntillstånd, avmagring, hosta, kastning/livmoderframfall). Datum när symptom observerades första gången fylldes i samt antal drabbade djur av totalt antal djur i gruppen.

Antibiotikabehandling

Information om behandling med antibiotika av sjuka renar. Preparat, lokalisation (öga eller muskel), dos, intervall och behandlingstid samt uppgifter om användning av övriga läkemedel (preparatnamn).

Händelser i rengruppen

Information om händelser i gruppen inom fyra veckor från att symptom först observerades: utfodring på fribete och i så fall fodertyp, hägn, transport med lastbil, samling, ökat rovdjurstryck, påfrestande väderförhållanden (t.ex. ökad nederbörd/stora temperaturvariationer) och/eller annat.

Projekt: Renöga

Överordnat uppdrag	UppdragID
Ö20-013	

Projektet kan max motta ca 10 prov/utbrott, prov tas från ett öga per ren.

Vid återfall eller nytt utbrott, kan nya prover skickas in.

Vid frågor kontakta veterinär Karin Wallin Philippot, via telefon 018-67 52 39 eller e-post karin.wallin@sva.se.

KUNDUPPGIFTER

Insändare/djurägare (svarsmottagare)		Provtagare om annan än insändare (svarsmottagare)
Adress		E-postadress
Postnr	Postadress	Annan svarsmottagare (endast e-post)
Telefonnr		Extra svarskopia till (e-post) karin.wallin@sva.se
E-postadress		Fakturmottagare 16292 SVA, DOA/LD (4523/592149)

UPPGIFTER OM PROVATERIAL

Provtagningsdatum	Material ☒ Ögonsvabb ☐ Uppföljande prover	Undersökning ☒ Renögonpaket, PCR (RENÖ) ☒ Bakterieodling (A1Odl-B)
Sameby:		

Friska djur i gruppen (ej vid uppföljande provtagning) Djurets namn/IDnr/Märkning	Renens ålder (Okänd ålder, ange vuxen (>1år) eller kalv)	Kön (Hona eller hane)	MaterialID (labets etikett)
1			
2			
3			
4			
5			

Djur med symtom/sjuka Djurets namn/IDnr/Märkning	Renens ålder (Okänd ålder, ange vuxen (>1år) eller kalv)	Kön (Hona eller hane)	MaterialID (labets etikett)
1			
2			
3			
4			
5			

☐ Behandling med antibiotika är insatt i ☐ Öga ☐ Muskel med preparat: _____
 Dos: _____ Intervall: _____ Behandlingstid: _____

☐ Övriga läkemedel, preparat: _____

Fortsättning på sidan 2

Figur 5a. Nuvarande djurägarremiss i Projekt Renöga.

Symtom för majoriteten av de sjuka renarna med ögoninfektion i gruppen (prov tas från ett öga per ren), välj alla alternativ som stämmer:

☐ Klart ögonflöde/blöt kind ☐ Röd slemhinna ☐ Skimmer/vit/blå-grå hinna över ögat ☐ Såriga ögonlock ☐ Gul/vitt sekret

☐ Vita fläckar på ögat ☐ Kniper med ögat ☐ Vanligtvis är ett öga drabbat ☐ Vanligtvis är båda ögonen drabbade

☐ Annat, ögon, beskriv (ex. svullet öga, skadad hornhinna) _____

☐ Annat, övrigt, beskriv (ex. påverkat allmäntillstånd, avmaging, hosta, kastning/livmoderframfall) _____

Datum när du först såg symtom på dina renar: _____ Antal drabbade djur i gruppen: _____ av totala antalet djur i gruppen: _____

Händelser i gruppen 0–4 veckor från att symtomen först observerades, välj ett eller flera alternativ som stämmer:

☐ Utfodring på fribete ☐ Utfodring i hägn Vid utfodring ange fodertyp (ex. pellets/ensilage/hö/lav): _____

☐ Transport med lastbil ☐ Samling ☐ Skiljning av kalv från vaja ☐ Ökat rovdjurstryck, ange art: _____

☐ Påfrestande väderförhållanden (ex. ökad nederbörd/stora temperaturvariationer), ange vad: _____

☐ Annat: _____

PROVTAGNINGSSINSTRUKTIONER

Viktigt att provtagning av friska renar utförs **först** för att minska risken för smittspridning, prov tas från ett öga per ren. Då vi önskar undersöka sjukdomsförloppet bör både renar med mindre och mer symtom väljas ut för provtagning.

1. Provtä 5 symtomlösa (friska) renar som varit i samma grupp som de sjuka renarna.
2. Provtä **därefter** 5 sjuka renar, både med mindre symtom **och** med mer/allvarligare symtom.
3. Märk alla provtagna renar med öronbricka, halsband eller färg i samband med provtagningen, märk sedan provtagningsröret med samma nummer och dagens datum.
4. Ta två foton av varje provtaget öga, ett översiktligt där renens huvud kommer med och en närbild där det nedre ögonlocket är neddraget så att slemhinnan är synlig. Märk foton med datum, renens id och sameby. Exempel på foton nedan.
5. Fotografierna skickas till Karin Wallin Philippot via SMS 0730-52 38 96 eller e-post karin.wallin@sva.se.
6. Fyll i remissen så noga ni kan.
7. Om möjligt tas uppföljande prover en gång inom 2–7 dagar på de redan provtagna renarna med symtom samt på de friska redan provtagna renarna om de insjuknat, görs i samband med annan hantering (exempelvis vid eventuell behandling). Använd en ny remiss och kryssa i ”uppföljande prover” och ange provtagningsdatum.

Så här tar du provet:

8. Ta på handskar. OBS! Byt handskar mellan varje ren!
9. Dra ner det nedre ögonlocket genom att hålla ett finger på bepälsad hud strax under ögat (vidrör inte ögonslemhinna med fingrarna), film på provtagning kan skickas efter förfrågan.
10. Ta prov genom att rulla provtagningsspinnen fem gånger fram och tillbaka över slemhinnan, undvik att få med var eller smuts. **Förvara provet i kylskåp tills postning**, provet får inte frysas.
11. Skicka in märkt prov och remiss i vadderat SVA-kuvert i början av veckan (måndag-onsdag), kryssa i rutan för PCR (alla material) och märk gärna kuvertet med ”Renprojekt” på den streckade linjen längst ner. Om eget vadderat kuvert används skicka till: SVA, 751 89 Uppsala, märkt med ”Renprojekt”.

Vid frågor, kontakta Karin Wallin Philippot, SVA, direktnummer 018-67 52 39.

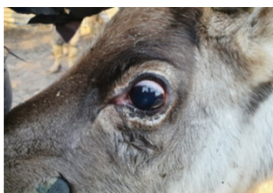


Foto 1:
Översiktlig bild
där renens
huvud och kind
kommer med.

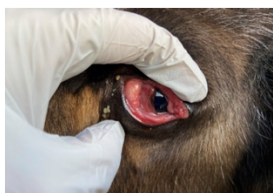


Foto 2:
Närbild där det
nedre ögonlocket
är neddraget så att
slemhinnan är synlig.



Behandling av personuppgifter

SVA behandlar personuppgifter i enlighet med dataskyddsförordningen, GDPR. De personuppgifter som samlas in är nödvändiga för att vi ska kunna fullgöra våra skyldigheter enligt avtal eller uppgift av allmänt intresse. Uppgifterna kan komma att vidarebehandlas för att till exempel utreda smittsamma djursjukdomars uppkomst, orsak och spridnings sätt samt för forsknings- och utvecklingsarbete.

Du har rätt att begära

- information om de personuppgifter som finns om dig (registerutdrag)
- rättelse av de personuppgifter som inte stämmer eller radering av personuppgifter
- begränsning av behandling eller invända mot behandling.

Kontaktuppgifter till personuppgiftsansvarig och dataskyddsombud, exempelvis för begäran om registerutdrag, skriv till Statens veterinärmedicinska anstalt, 751 89 Uppsala.

Du har rätt att lämna klagomål till Integritetsskyddsmyndigheten på hur dina uppgifter behandlas.

Mer om detta finner du på vår webbplats <https://www.sva.se/vi-erbjuder/kop-och-leveransvillkor/>

Figur 5b. Fortsättning på nuvarande remiss i Projekt Renöga.

3.2. Metod

3.2.1. Bearbetning av data

För att kunna genomföra statistisk analys av ingående data krävdes viss bearbetning av provsvar och remisser. Likartade svar från remisserna ensades och i förekommande fall klassades. Excel användes för sammanställning av data och statistisk analys. Data från PCR-analysen och bakterieodlingen delades in i två huvudgrupper kallade grundanalys och utökad analys.

PCR-analys

Grundanalys

Grundanalysen omfattar prover från renar som bedömts ha kliniska symptom från ögonen och inkluderar prover som testats för både CvHV2 och klamydia.

Med hjälp av Excel sammanställdes således andel prover som testat positivt för klamydia men negativt för CvHV2, positivt för CvHV2 men negativt för klamydia, positivt för båda dessa agens samt antal prover som testat negativt för båda (nollgrupp).

Utökad analys

Den utökade analysen omfattar samtliga prover som testats för endera primäragens och oberoende av kliniska symptom från ögonen. Detta gjordes av följande skäl.

- För att få tillgång till ett större urval av prover och därmed förbättrad statistisk signifikans.
- Att inkludera samtliga prover gav en översiktsbild av vad renarna bar på i populationen som helhet.
- Det visade sig att inget prov var positivt för både CvHV2 och klamydia i grundanalysen. Med grundantagandet om att detta gällde samtliga prover, även de som bara testats för ett primäragens, motiverade det att inkludera samtliga prover i en utökad analys, det vill säga även de som endast testats för en av de förmodade primärpatogenerna. Detta för att inte behöva bortse från en hel del prover eftersom många prover inte hade testats för båda primäragens.

Den utökade analysen omfattar således prover som testat positivt för klamydia oavsett provtagning eller provresultat för CvHV2, positivt för CvHV2 oavsett provtagning eller provresultat för klamydia samt andel prover som testat negativt för båda från renar med och utan symptom från ögonen.

Bakterieodling

Grundanalys

Data från bakterieodlingen sammanställdes i Excel för att visa på fördelningen av sekundära bakterier. Bland proverna från renar med symptom från ögonen sammanställdes andel prover som testat positivt för klamydia och negativt för CvHV2, prover som testat positivt för CvHV2 men negativt för klamydia samt de prover som testat negativt för både klamydia och CvHV2 (nollgrupp).

Utökad analys

Likt för PCR-analysen sammanställdes samtliga prover som testats för endera primäragens och oberoende av kliniska symptom från ögonen; positiva prover för klamydia oavsett provtagning eller provresultat för CvHV2, positiva prover för CvHV2 oavsett provtagning eller provresultat för klamydia samt antal prover som testat negativt för båda i Excel. Analys av dessa data resulterade i andel sekundära bakterier inom respektive primärpatogen.

Remisser

Data från remisser extraherades och kategoriserades i Excel. Om insändare inte fyllt i ett ämnesområde alls i något av de fyra ämnesområden beskrivna i kap 3.1.2 tolkades det som att uppgift saknades. Djur >1 år klassificerades som vuxet djur och djur <1 år som kalv. I pilotstudien fanns inte valbara alternativ för symptom och provtagaren fick själv beskriva symptombild. "Rinnigt öga" har då tolkats som "Klart ögonflöde/blöt kind" enligt nuvarande remiss. Då information om sameby saknades i en del fall tolkades prover från insändare som att de kom från en enskild sameby. Samma metod tillämpades där insändare skickat in upprepade prover, det vill säga upprepade prover från samma insändare tolkades som att de kommer från samma sameby som vid första provtagningen.

3.2.2. Statistiska analysmetoder

Deskriptiv statistik

Förekomst av klamydia, CvHV2 samt sekundära bakterier i respektive prov redovisades i form av antal och/eller andel av respektive agens.

Från remissen redovisades fördelning av ålder, kön, symptom på majoriteten av sjuka djur i respektive rengrupp samt händelser i rengruppen noll till fyra veckor före symptomdebut i form av antal och/eller andel. Fördelningen av ålder och kön från provtagna djur analyserades i syfte att studera förekomst hos kalv respektive vuxet djur och könsfördelning bland dessa. Antal sjuka djur i förhållande till resten av gruppen analyserades i syfte att studera prevalens av infektiös ögonsjukdom. Eventuell behandling med antibiotika eller andra läkemedel i den sjuka gruppen

analyserades med fördelning över på vilket sätt antibiotika administrerats, preparat, dos och behandlingslängd. Detta gjordes i syfte att ta reda på hur många djur som behandlats och med vilken behandlingsregim inför diskussion om behandling av infektiös ögonsjukdom hos svenska renar. Till sist analyserades händelser i rengruppen noll till fyra veckor före symptomdebut för att se om det fanns specifika riskfaktorer i miljön för utbrott av infektiös ögonsjukdom hos ren.

Analytisk statistik

Ett 95 % konfidensintervall för respektive påvisad bakterie i grundanalys och utökad analys som följde på de förmodade primärpatogenerna analyserades med hjälp av binomialfördelning i Excel. I de fall positiva prover för herpes, klamydia och nollgruppen inte hade överlappande konfidensintervall testades statistisk signifikans med hjälp av Fishers exakta test. För beräkningar med hjälp av Fishers exakta test användes webbsidan Graphpad.

4. Resultat

4.1. PCR-analys av CvHV2 och klamydia

4.1.1. Grundanalys

183 av svabbproverna kom från renar som bedömts ha symptom från ögonen. Prover som testats för båda primäragens inkluderades. I 19 prover i denna grupp påvisades varken klamydia eller CvHV2. I 25 av proverna i denna grupp påvisades klamydia men inte CvHV2. I 25 av proverna i denna grupp påvisades CvHV2 men inte klamydia. Inget prov testade positivt för både CvHV2 och klamydia (Tabell 1). Samma mönster sågs på gruppnivå; samtliga renar från samma sameby testade positivt för samma förmodade primärpatogen, det vill säga klamydia eller CvHV2.

Tabell 1. Fördelning av antal positiva och negativa prover för de förmodade primärpatogenerna i 183 prover från renar med kliniska symptom från ögonen.

	CvHV2			Totalt
	Påvisad	Ej påvisad	Ej testad	
Klamydia	Påvisad	0	25	50
	Ej påvisad	25	19	116
	Ej testad	9	0	17
	Totalt	34	44	105

Fyra insändare hade skickat in upprepade prover, det vill säga provtagning även vid en senare tidpunkt. Eftersom information om sameby saknades i vissa fall antogs varje insändare representera en sameby, samma sameby som vid första provtagningen. I alla utom ett fall påvisades samma förmodade primärpatogen som vid första provtagningsanalysen, där påvisades först klamydia för att vid en senare provtagning påvisa CvHV2.

4.1.2. Utökad analys

228 svabbprover från renar med och utan kliniska symptom från ögonen analyserades. Samtliga prover som testats för endera primäragens inkluderades, det vill säga även proverna från grundanalysen. 19 prover påvisade varken klamydia eller

CvHV2. 61 prover påvisade klamydia. 34 prover påvisade CvHV2. Inget prov testade positivt för både CvHV2 och klamydia (Tabell 2).

Tabell 2. Fördelning av antal positiva och negativa prover för de förmodade primärpatogenerna i 228 prover från renar med och utan kliniska symptom från ögonen.

	CvHV2			Totalt
	Påvisad	Ej påvisad	Ej testad	
Klamydia	Påvisad	0	25	36
	Ej påvisad	25	19	146
	Ej testad	9	0	21
	Totalt	34	44	228

Proverna från grundanalysen och den utökade analysen sammanställdes i en tabell med avseende på förekomst av kliniska symptom. 11 prover testade positivt för klamydia trots att dessa kom från renar som inte bedömts uppvisa kliniska symptom, det vill säga renar som klassats som friska (Tabell 3) (61 prover från renar med/utan kliniska symptom minus 50 prover från renar med kliniska symptom är lika med 11 stycken prover utan kliniska symptom). Detta förekom inte i prover som testat positivt för CvHV2 eller nollgrupp. Av alla klamydiaprover, totalt 207 stycken, var 29,5 % positiva för klamydia. Av alla CvHV2-prover, totalt 78 stycken, var 43,6 % positiva för CvHV2. För de prov som testades för både klamydia och CvHV2, totalt 69 prover, var 27,5 % negativa för både klamydia och CvHV2 (nollgrupp).

Tabell 3. Skillnaden mellan renar som testat positivt för endera av primärpatogenerna bland provtagna renar med symptom från ögonen (grundanalys) och renar med/utan kliniska symptom från ögonen (utökad analys, totalen i diagrammet).

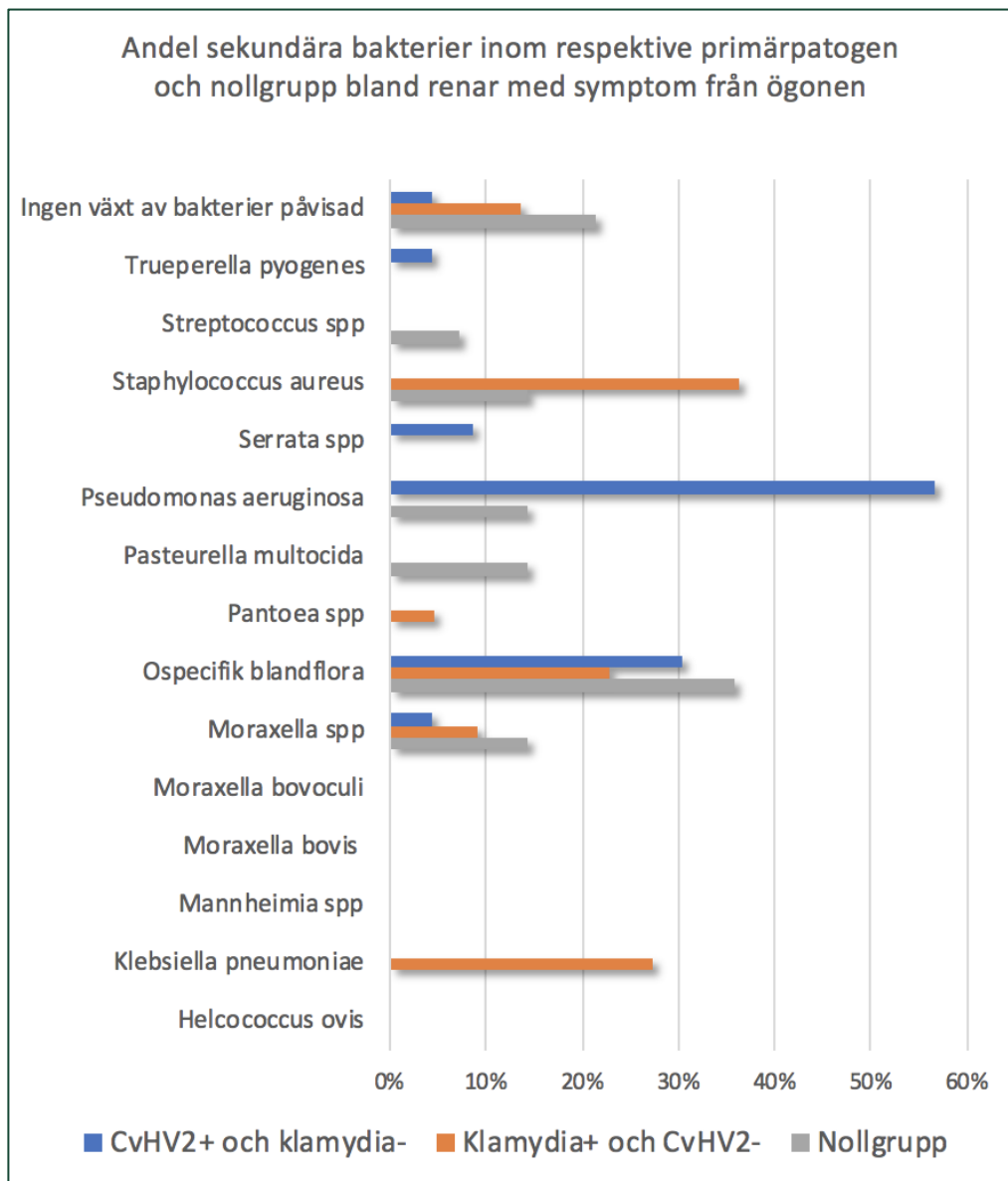
	Klamydia	CvHV2	Nollgrupp
Kliniska symptom	50	34	19
Ej kliniska symptom	11	0	0
Totalt	61	34	19

4.2. Bakterieodling

4.2.1. Grundanalys

Diagrammet visar fördelningen av förmodade sekundära bakterier bland de 183 prover från renar som bedömts ha symptom från ögonen och testat positivt för klamydia men negativt för CvHV2, positivt för CvHV2 men negativt för klamydia samt de som testat negativt för både klamydia och CvHV2 (nollgrupp) (Figur 6). *Klebsiella pneumoniae* och *Pantoea* spp. påvisades endast efter positivt klamydia-svar. *S. aureus* var vanligare bland de som testat positivt för klamydia än i nollgruppen men inget signifikant samband kunde ses. *Serrata* spp. och *P. aeruginosa* påvisades endast efter positivt svar för CvHV2. Bland de renar som haft *P. aeruginosa*

som sekundärbakterie så var CvHV2 (95 % KI 66-100 %) som primärpatogen signifikant ($p = 0,0048$) vanligare än i nollgruppen (95 % KI 0,0-26,7 %).

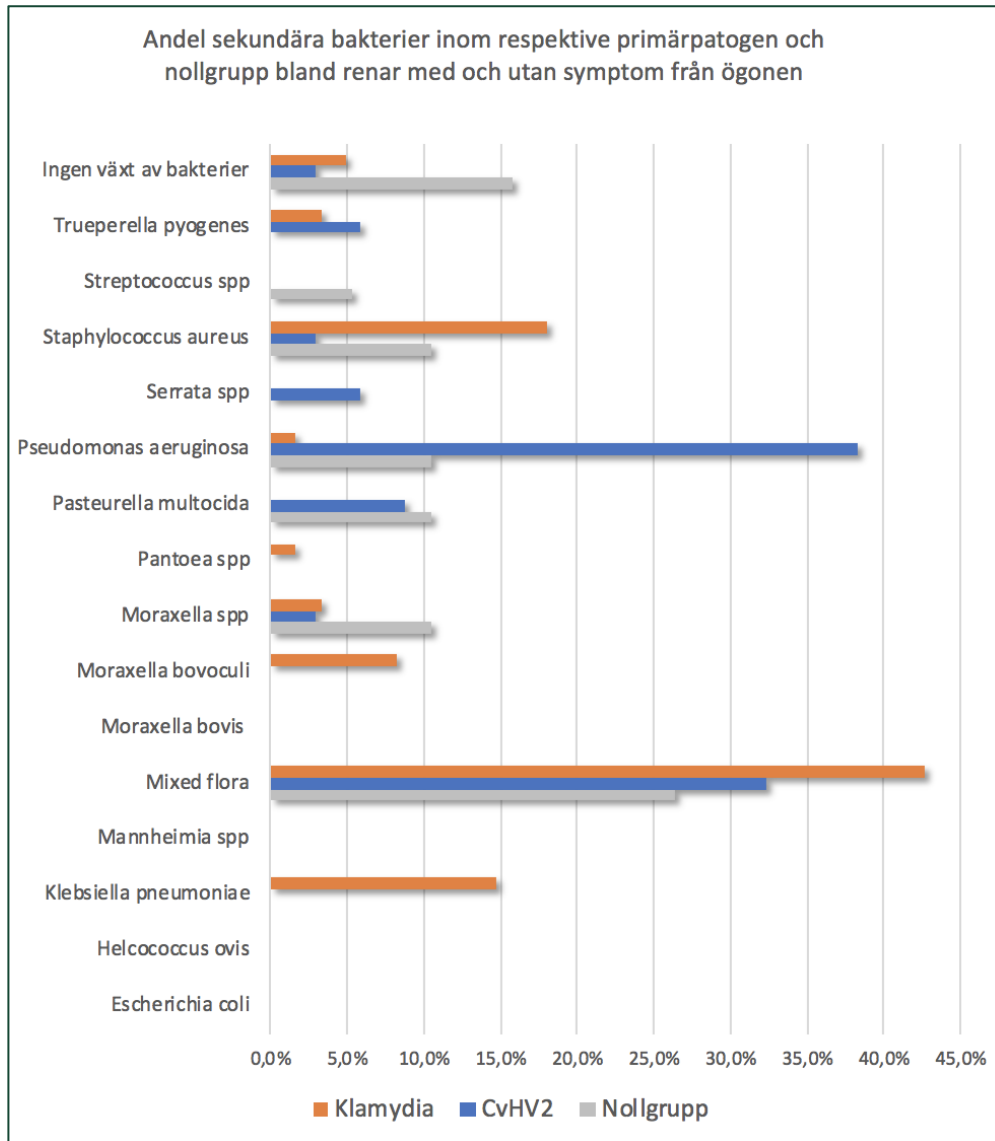


Figur 6. Fördelningen av förmodade sekundära bakterier från renar som bedömts ha symptom från ögonen.

4.2.2. Utökad analys

Fördelningen av förmodade sekundära bakterier bland de 228 prover från renar med och utan symptom från ögonen som testat positivt för klamydia, positivt för CvHV2 samt negativt för både klamydia och CvHV2 (nollgrupp) (Figur 7). *Klebsiella pneumoniae* och *M. bovoculi* påvisades endast efter positivt klamydiasvar. *S. aureus* var vanligare bland de som testat positivt för klamydia än CvHV2 och i nollgruppen men inget signifikant samband kunde ses. Bland de renar som haft *P. aeruginosa*

som sekundärbakterie så var CvHV2 (95 % KI 62,5-93,8 %) som primärpatogen signifikant vanligare ($p = 0,0001$) än klamydia (95 % KI 0,0-18,8 %) men inte jämfört med nollgruppen (95 % KI 0,0-25,0 %, $p = 0,055$).

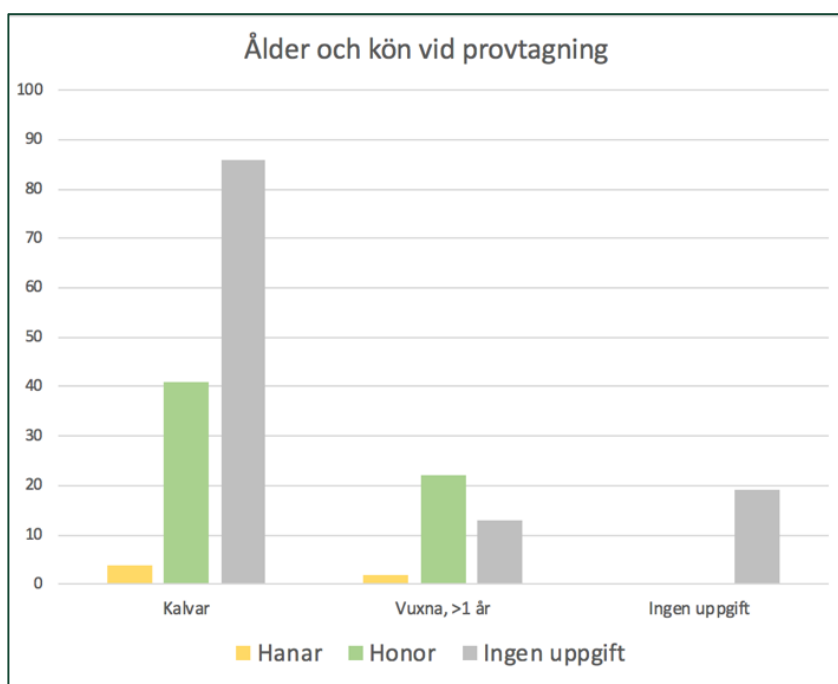


Figur 7. Fördelningen av förmodade sekundära bakterier från samtliga provtagna renar med och utan kliniska symptom från ögonen.

4.3. Djurägarremisser

4.3.1. Ålder- och könsfördelning

Av de som lämnat uppgift om kön på remissen var en majoritet av provtagna renar honkalvar (Figur 8).



Figur 8. Ålder- och könsfördelning i andelar bland provtagna renar.

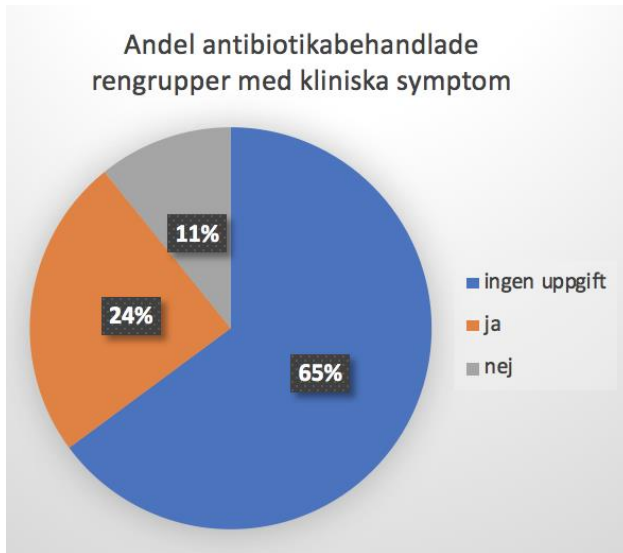
4.3.2. Prevalens av IKC

I remissen ombads insändare ange hur många renar som var drabbade i gruppen i förhållande till totala antalet renar i gruppen. Då mycket stor spridning sågs bland svaren av totala antalet djur i gruppen sågs stora skillnader i andelen drabbade djur. I de fall totala antalet renar i gruppen översteg 200 bedömdes det som orimligt att insändare observerat alla renarna. Resultatet blev därför inte relevant och prevalens av sjuka djur i studien utgick.

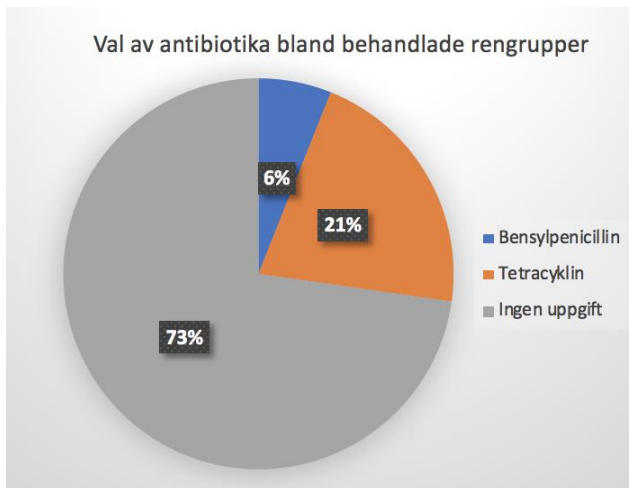
4.3.3. Behandling

Uppgifterna i majoriteten av remisserna uppgav att de flesta renar inte behandlats eller så behandlades inte renarna (Figur 9). Tetracyklin var vanligaste läkemedel för antibiotikabehandling (Figur 10). Intramuskulär injektion var vanligaste administrationsväg bland behandlade djur. Ingen rengrupp behandlades endast topikalt i ögat. Två rengrupper fick kombinationsbehandling med bensylpenicillin intramuskulärt och topikalt (Figur 11). Bland renar behandlade med tetracyklin, samtliga med Engemycin vet., varierade dosen mellan 2 ml/10 kg och 4 ml (ml per kilo uppgavs inte) i en till fem dagar. Styrka angavs inte. De grupper som behandlades mer än en dag (totalt fyra grupper) varav en med bensylpenicillin intramuskulärt och topikalt och resterande med tetracyklin intramuskulärt, hade ett behandlingsintervall på varannan dag i tre till fem dagar. De rengrupper som behandlades en dag

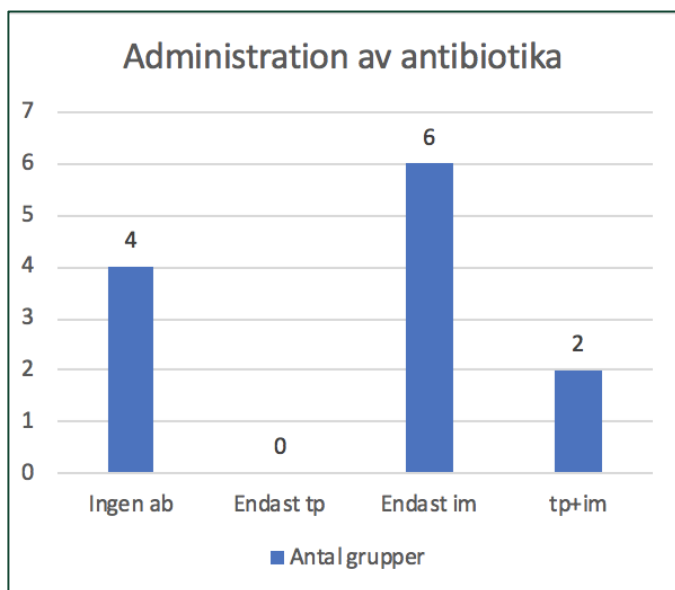
(totalt tre grupper) varav två med tetracyklin och en med bensylpenicillin, behandlades en gång. Dosen för de rengupper som behandlades med bensylpenicillin var 7 ml/100 kg. Utöver antibiotika behandlades de två grupper som fått bensylpenicillin intramuskulärt och topiskt även med meloxicam intramuskulärt. Den ena med styrkan 20mg/ml. I övrigt saknades uppgifter om dos, intervall och behandlingstid.



Figur 9. Andel antibiotikabehandlade rengupper med kliniska symptom från ögonen.



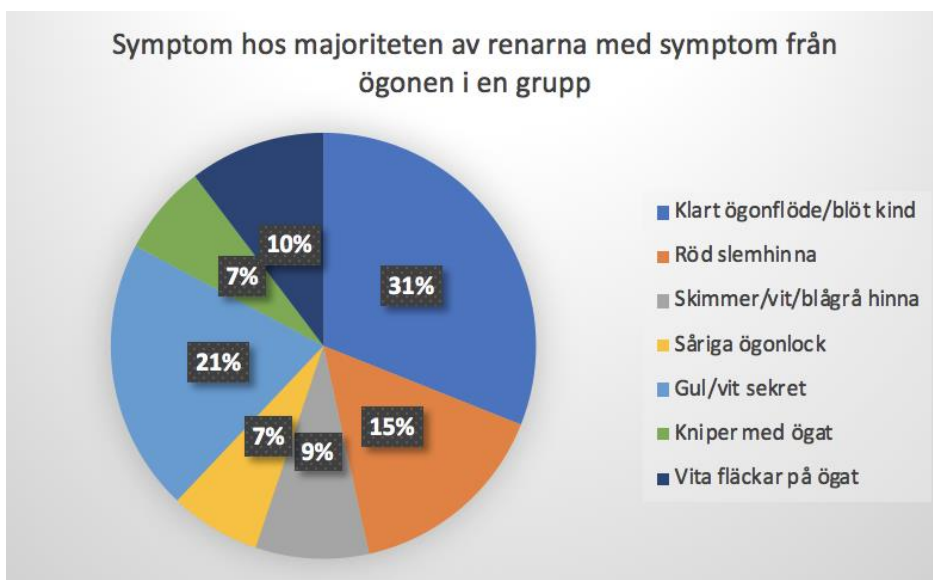
Figur 10. Fördelning av antibiotikapreparat bland behandlade rengupper.



Figur 11. Antal rengrupper som inte behandlats med antibiotika (ab), endast topikalt (tp) i ögat, endast intramuskulärt (im) eller både topikalt och intramuskulärt (tp+im).

4.3.4. Symptom på IKC

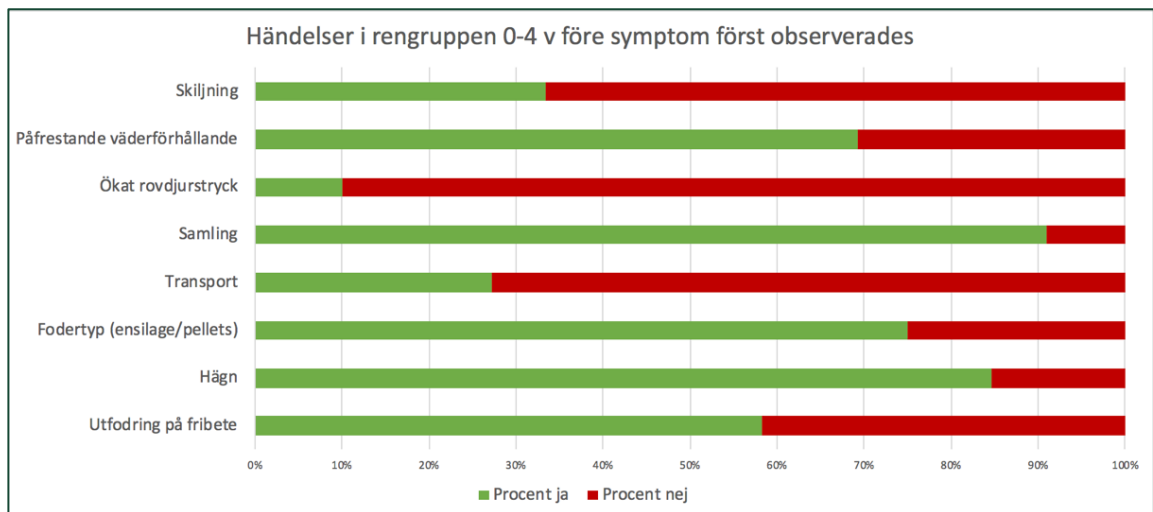
Från de 38 remisserna uppgavs att vanligaste symptom bland majoriteten av sjuka renar var klart ögonflöde/blöt kind respektive gul/vitt sekret följt av röd slemhinna (Figur 12).



Figur 12. Fördelningen av observerade symptom på majoriteten av sjuka djur i en rengrupp.

4.3.5. Händelser i rengruppen

Fördelningen av händelser i rengruppen noll till fyra veckor före symptomdebut (Figur 13). Eftersom prevalens av IKC utgick ur studien (se kap 4.3.2) kunde inte händelser i rengruppen användas i vidare analytisk statistik. Indikationer på om sjukdomsuppkomst kan relateras till specifika faktorer hos renhjorden och/eller händelser i renskötseln analyserades därför inte vidare.



Figur 13. Fördelningen av händelser i rengruppen 0-4 veckor före symptomdebut.

5. Diskussion

5.1. Förekomst av klamydia respektive CvHV2

Inget prov uppvisade positivt resultat för klamydia och CvHV2 samtidigt och samma mönster sågs på gruppnivå utom i ett fall. Resultatet kan delvis förklaras av att IKC är en smittsam sjukdom, det är inte förvånande att samma agens förekommer bland många djur i en grupp. Resultatet kan även tolkas som att både klamydia och CvHV2 är potentiella primärpatogener för IKC hos ren och verkar oberoende av varandra. I det här examensarbetet kom 82 % av de positiva klamydiaproverna från renar med kliniska symptom, vilket får en att tro att klamydia är en primärpatogen. Dock har de tidigare få studier som finns på ämnet aldrig påvisat att så är fallet. Evans *et al.* (2008) konkluderade att *Chlamydophila* inte är involverad i etiologin till IKC hos ren i Alaska. Sánchez *et al.* (2018) påvisade *Chlamydiaceae* på renar i Norge, Finland och Sverige men kunde inte påvisa en statistiskt signifikant korrelation mellan förekomst av kliniska symptom och *Chlamydiaceae*, där endast hälften av de positiva renarna uppvisade kliniska symptom på IKC. *C. pecorum* identifierades första gången i ett utbrott av IKC hos renar i Sverige för fem år sedan (Sánchez *et al.* 2019). I den studien konkluderades att CvHV2 som ursprunglig orsak till utbrottet inte gick att utesluta, på grund av den höga seroprevalensen av CvHV2. I det här fallet har vi ingen information om seroprevalens av CvHV2, vilket kanske hade bidragit till mer underlag för slutsats. Men med tanke på att tidigare studier har visat att CvHV2 är endemisk i Fennoskandinavien så är det inte omöjligt att utfallet varit detsamma även i detta examensarbete (Kautto *et al.* 2012; Evans *et al.* 2012; das Neves *et al.* 2009a; das Neves *et al.* 2009c). Att klamydia föregåtts av CvHV2 på provtagna renar går därför inte att utesluta. På grund av ovanstående kan klamydias betydelse som primärpatogen och sjukdomsframkallande agens förefalla mindre betydelsefull än CvHV2.

Däremot talar examensarbetet för att symptomfria smittbärare av klamydia kan förekomma. 18 % (11 stycken) av renarna som testat positivt för klamydia hade klassats som friska i remisserna. Studier på andra djurslag, såsom nöt och får, har i likhet med detta visat att de kan bära på klamydia utan att uppvisa kliniska symptom

(Walker *et al.* 2015). Risk kan också finnas att observationsbias förelegat (sjuka renar klassas som friska). Detta särskilt eftersom bedömning av symptom i många fall skett av djurägare och inte djurhälsopersonal. Bland renar som testat positivt för CvHV2 sågs inga renar som klassats som symptomfria. Det talar emot att observationsbias förelegat vad gäller förekomst av klamydia.

Förekomsten av positiva PCR-prover för CvHV2 får anses som förväntade med tanke på att viruset enligt tidigare studier (Tryland *et al.* 2009; Tryland *et al.* 2017) konstaterats kunna orsaka IKC hos ren. Ytterligare studier behövs för att förstå hur CvHV2 och klamydia eventuellt korrelerar med varandra.

5.2. Förekomst av sekundära bakterier

En relativt stor spridning sågs i förekomsten av förmodade sekundära bakterier. *P. aeruginosa* påvisades efter endast vid positivt prov för CvHV2 i grundanalysen och signifikant samband ($p = 0,0001$) påvisades mellan *P. aeruginosa* och CvHV2 i den utökade analysen. Signifikant samband sågs nästan mellan *S. aureus* och klamydia jämfört med CvHV2 ($p = 0,0505$) i den utökade analysen. Fler prover hade eventuellt påvisat signifikans. Huruvida det föreligger en sann ökad risk hos renar som bär på CvHV2 att drabbas av *P. aeruginosa* i målpopulationen är svårt att uttala sig om. Detta på grund av avsaknad av normalisering i provinsamlingen (se kap 5.4.1). Det är även liksom för primärpatogenerna inte förvånande att flera renar i en grupp bär på samma smittsamma agens. I vidare studier skulle ett prov kunna tas från varje grupp av sjuka djur i ett flertal grupper för att säkrare kunna uttala sig om förekomst i målpopulationen (om det är det som är målet). Trots detta väcker resultaten tankar om det finns något i mekanismerna för CvHV2 respektive klamydia som predisponerar för infektion med respektive sekundärt agens. Är det epitelskadorna som orsakas av CvHV2 som banar väg för just *P. aeruginosa*? Varför inte exempelvis *S. aureus*? Vidare studier som inriktas på sjukdomsförlopp kanske kommer att kunna svara på dessa frågor.

En bakterie som tidigare förekommit i både norska och finska studier som associerats med IKC hos ren är *Listeria monocytogenes* (Sánchez *et al.* 2018). Bakterien är även vanlig på andra djurslag. Insamling av ögonprover från SVA år 2007-2012 visade att *Listeria* spp. tillsammans med *Moraxella* spp. var vanligast förekommande agens vid ögoninfektion på svenska nöt och får (Persson Waller 2013). Bakterien har ofta associerats till utfodring med grovfoder, särskilt ensilage (Quinn 2011). Intressant är att inga prover i denna studie påvisade *Listeria monocytogenes*, trots att över hälften av de svarande angett att de utfodrat sina renar med pellets och/eller ensilage noll till fyra veckor före symptomdebut (se kap 4.3.5).

5.3. Behandling av IKC

5.3.1. Val av antibiotika

Läkemedelsverket rekommenderar inte kombinationsbehandling med bensylpenicillin intramuskulärt (Penovet vet.) och topikalt (Carepen vet.) vid ögoninfektion på nöt och får men detta förekom i två rengupper. Resterande fem rengupper behandlades med tetracyklin intramuskulärt (Engemycin vet.). Vanligaste behandlingsintervall var varannan dag och behandlingstid varierade från en till fem dagar för både bensylpenicillin och tetracyklin. Läkemedelsverket 2013 rekommenderar behandling i tre till fem dagar. Behandling med topikal kloxacillin och klortetracyklin sågs inte i studien trots att dessa är förstahandsval i Läkemedelsverket rekommendation, möjligen på grund av bristande tillgänglighet. Nedan diskussion avser inledande behandling med antibiotika mot förmodade sekundära bakterier före odling och resistensbestämning av ögonprover från renar med symptom på IKC.

Fördelar med topikal behandling med bensylpenicillin kan vara att det verkar mot ett smalare spektrum än tetracyklin samt att topikal behandling generellt bidrar till en lägre antibiotikaförbrukning (lägre volym) än intramuskulär behandling. Svagheter med topikal behandling kan vara svårigheter att applicera rätt dos med rätt teknik på rätt plats; renen är ett semidomesticerat djur där det kan tänkas att hantering nära huvudet och fångsling skapar stark stress. I jämförelse med allmänbehandling med tetracyklin måste topikal bensylpenicillin även upprepas oftare för att komma upp i terapeutiska nivåer (över MIC) tillräckligt länge för att ha effekt. Den topikala behandlingen som finns tillgänglig i dagsläget (Carepen vet.) är inte en beredning avsedd för ögon. Även om behandlingseffekten uppges vara god enligt beprövad nationell erfarenhet enligt Persson Waller 2013, kan det inte med säkerhet sägas att beredningen inte skapar irritation och obehag i ögat. Carepen vet. verkar mot grampositiva bakterier och har ingen effekt på de flesta gramnegativa bakterier (Läkemedelsverket 2019). Det innebär mycket sannolikt risk för behandlingssvikt mot vissa bakterier som påvisades i denna studie, såsom *Klebsiella pneumoniae* och klamydia.

Relevant antibiotikum för *P. aeruginosa* är aminoglykosider (Lena Ström, SLU, pers. medd., 2021-11-29). Gentamicin har MRL-värde och får användas till livsmedelsproducerande djur enligt Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010. I dagsläget finns inget registrerat läkemedel godkänt för nöt och får i Sverige men däremot för häst (Gentaject vet.). Vid användning av Gentaject vet. till ren måste karenstiden anpassas eftersom Gentaject vet. inte finns registrerat för ren.

P. aeruginosa är ofta även känslig för fluorokinoloner (Lena Ström, SLU, pers. medd., 2021-11-29). Fluorokinoloner (exempelvis Baytril vet.) får dock endast användas om odling och resistensbestämning eller beprövad erfarenhet visar att verkligt alternativ saknas (SJVFS 2019:32). Dessutom verkar fluorokinoloner mot ett brett spektrum av bakterier (många grampositiver och gramnegativer). Det är även ett kritiskt viktigt antibiotikum inom humansjukvården, stabilt i miljön och användning ska motiveras i journalen. Fluorokinoloner rekommenderas därför inte i något fall till nötkreatur och får enligt Läkemedelsverket 2013. Sveriges Veterinärförbund 2019 anger att fluorokinoloner kan användas vid mastit orsakad av *Klebsiella* spp. om ovan nämnda villkor är uppfyllda. På grund av samtliga nämnda skäl kan behandling med fluorokinoloner till ren med IKC inte anses som ett alternativ.

Fördelar med intramuskulär behandling med tetracyklin kan vara att det är relativt enkelt att administrera och därmed minskar risken att full dos inte erhålls. Tetracyklin verkar även mot ett bredare spektrum av bakterier än bensylpenicillin, såsom flertalet gramnegativer samt klamydia (Läkemedelsverket 2015). Långtidsverkande tetracyklin behöver inte upprepas lika många gånger som topikal behandling med bensylpenicillin. Detta minskar antal tillfällen renen måste fångas på ett eller annat sätt. En svårighet kan vara att ge rätt dos efter vikt. Tetracyklin är även sämre ur resistenssynpunkt än bensylpenicillin då substansen är aktiv mot ett bredare spektrum av agens. Både vid topikal behandling och vid allmänbehandling krävs god handhygien, särskilt vid topikal behandling. Oavsett val av läkemedel bör sjuka renar märkas och isoleras för att inte sprida smitta. Förebyggande åtgärder upptagna i kap 2.4.2 och 2.4.3 bör beaktas för att undvika utbrott och behov av antimikrobiell behandling.

Ett alternativ till antimikrobiell behandling är slakt. En fördel med slakt kan vara att smittrycket minskas i besättningen och risken minskar även att smitta överförs via renägare, renskötare eller föremål till friska djur. En annan fördel är att inga antibiotika används och därmed finns ingen risk att bidra till ökad resistensutveckling. Ingen hänsyn behöver tas till karenstider. Slakt kräver heller ingen isolering av sjuka djur om det sker omgående och renen behöver inte utsättas för stressande hantering som behandling innebär. En nackdel är att renägaren inte får någon information om vilka agens som cirkulerar i besättningen. Det kan också finnas en osäkerhet kring om renar med allvarlig ögonskada får transporteras till slakteri. Om många djur måste slaktas hemma kan ekonomin bli lidande på grund av förlust av rekryteringsdjur samt förlorad inkomst från kött, animaliska biprodukter och framställda produkter som skulle gått till försäljning.

5.3.2. När ska veterinär sätta in behandling?

Det saknas riktlinjer för när behandling ska sättas in vid IKC hos ren. Klinisk undersökning, bedömning av smärta och behandling av renar kan även generellt tänkas medföra fler svårigheter än hos andra livsmedelsproducerande djur, såsom nöt och får. Renen är ett semidomesticerat djurslag som kan röra sig i grupper om flera tusen. De vistas inte någon form av inhägnad/stall utom vid specifika händelser såsom skiljning, slakt eller utfodring. Delar av året har de relativt lite mänsklig kontakt eftersom de rör sig fritt i fjäll och/eller skog. Renen ett utpräglat flockdjur som stressas av att skiljas från gruppen och bli hanterad av människor (Säkkinen *et al.* 2004). Det ligger då nära till hands att tänka sig att renen kommer uppvisa ett annat beteende i närheten av människor, exempelvis försöka dölja tecken på smärta eller sjukdom. Det saknas även kunskap om hur många fall av lindriga symptom på IKC (exempelvis konjunktivit) som leder till mer allvarlig sjukdom, exempelvis kornealulcer eller kornealödem. Tillgången till oftalmologiska hjälpmedel är begränsade, exempelvis finns inget MRL-värde för fluoresceinfärgning. Således kan ögat inte färgas för att närmare undersöka förekomst av ulcer utan livslång slaktarens (Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010). Samtliga angivna skäl kan därför göra det svårt att upptäcka sjukdom och följa sjukdomsutveckling över tid.

Djur ska skyddas från onödigt lidande och sjukdom (SFS 2018:1192). En utgångspunkt i valet att sätta in behandling eller inte, med bakgrund av ovan, skulle kunna vara tecken på smärta (med insikt om att renen kan dölja mer smärtecken än vad som observeras). Detta skulle framför allt kunna tillämpas vid lindriga symptom (lindrig konjunktivit). I jämförelse med andra djurslag finns det i dagsläget mycket lite beteendestudier hur ren uppvisar tecken på smärta (för häst finns exempelvis ett ”Equine pain face”-etogram [Torcivia & McDonnell 2021]). Tre rengrupper av elva i denna studie uppgavs ha renar som knep med det sjuka ögat/ögonen. Med bakgrund av vad som är allmänt känt kring blefarospasm från studier på andra djurslag är det definitivt ett tillräckligt skäl att påbörja behandling, oavsett fynd eller avsaknad av andra fynd i övrigt.

Kraftigare symptom än konjunktivit, exempelvis kornealödem, är tecken på starkare indikation att behandla. De inflammatoriska processerna har då med stor sannolikhet progredierat till bulben (Lena Ström, SLU, pers. medd., 2021-11-29). Kornealödem har setts tidigt i sjukdomsutvecklingen hos ren som utvecklat IKC (Tryland *et al.* 2009). Ett kraftigt kornealödem med ett genomgående blått öga involverar med stor sannolikhet endotelet, vilket är smärtsamt och ger en stark misstanke om att uveit föreligger (Lena Ström, SLU, pers. medd., 2021-11-29). Histopatologiska fynd har påvisat främre synekier vid utbrott av CvHV2 hos ren, vilket är en komplikation till uveit (Tryland *et al.* 2009).

Topikal atropin föreslås som kompletterande behandling vid uveit på flera djurslag. Hästar behandlas ofta med atropin vid uveit. Läkemedlet används även som kompletterande behandling till nöt vid IBK trots att vetenskapliga studier på topikal behandling saknas (O'Connor & Kneipp 2021; Mueller 2014). Atropin kräver inget MRL och är godkänt för livsmedelsproducerande djur (Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010). Läkemedlet är en muskarinantagonist med pupilldilaterande och smärtstillande effekt som även minskar risken för sekundära synekier (Rang *et al.* 2016). Mueller 2014 rekommenderar topikal behandling med 1 % atropinsulfat två gånger per dag till nöt för att förebygga synekier vid uveit. McMullen & Passler 2020 skriver att en dos 1 % topikal atropinsulfat kan inducera pupilldilatation i flera dagar vid mild uveit. I svåra fall kan upprepad behandling krävas var sjätte timme för bibehållen pupilldilatation. Studier på friska får som gavs topikal behandling resulterade i pupilldilatation upp till 96 timmar efter behandling och peristaltiken i våm och tarm minskade inom de första 30 minuterna efter giva. Den gastrointestinala motiliteten återgick till samma nivåer som före behandling 13 timmar efter behandling (Ribeiro *et al.* 2014). Likartade studieresultat har setts på nöt som behandlades intravenöst, men då vid betydligt högre doser än vad som uppnås vid topikal behandling (Steiner 2003). Behandling, särskilt vid topikal administration, medför sannolikt stark stress vid fångsling. Trots detta kan det ändå anses motiverat på grund av risken för sekundära förändringar vid utebliven behandling, såsom synekier (Tryland *et al.* 2009). Djur med symptom från ögonen ska skyddas från solljus, damm och andra irriterande faktorer (Maggs 2008b). Skydd mot stark sol gäller särskilt vid behandling med atropin eftersom pupillen då inte längre kan reglera mängden ljus som släpps in i ögat (Maggs 2008b). Renar utsätts dessutom för reflekterande solljus från snö vintertid, vilket gör att detta bör beaktas än mer.

Med bakgrund av de fynd som observerats på ren avseende tecken på uveit, studier och beprövad erfarenhet från andra djurslag finns det skäl att använda atropin även på ren vid tecken på uveit. Samma resonemang kan föras även vad gäller smärtstillande och antiinflammatoriska läkemedel; vetenskapliga studier tycks saknas men bör inte hindra användning av allmän NSAID eller kortikosteroider vid tecken på smärta. Topikal NSAID är omdiskuterat (se kap 2.4.1) och inga godkända NSAIDs för topikal användning finns godkända för nöt, gris, får och get i Sverige i dagsläget (Läkemedelsverket 2009). Vid mer allvarliga skador än kornealödem, såsom djupgående ulcer (stromal involvering) eller perforation rekommenderas intensivvårdsbehandling (bland annat med antikollagenas) på andra djurslag enligt Maggs 2008b. Detta får anses praktiskt omöjligt på ren, varför avlivning av djurskyddsskäl bör övervägas i dessa fall.

5.4. Studiedesign och förslag på vidare studier

5.4.1. Provinsamling

En osäkerhetsfaktor i detta examensarbete är huruvida upprepade prover tagits på samma djur eftersom renarna inte är individmärkta. Inskickat prov kan inte kopplas till ett enskilt djur. Prover kan även ha tagits av olika provtagare. Många olika provtagare, i denna studie sannolikt även en stor del ovana provtagare, ökar även risken för spridning i resultat. Individmärkning krävs om målet skulle vara att undersöka om symptombild kan kopplas ihop med påvisat agens. Sådana resultat skulle kunna vara värdefull information vid inledande behandling med antibiotika före provsvar från odling och resistensbestämning. Viktigt att nämna är även att insändare (tolkat som olika samebyar i denna studie) skickat in olika många prover. En normalisering i provinsamlingen hade resulterat i ett mer tillförlitligt resultat i fördelningen av klamydia, CvHV2 och sekundära bakterier.

Majoriteten av provtagna renar är honkalvar. Tidigare studier har konstaterat att ålder är en predisponerande faktor för utveckling av IKC orsakad av CvHV2 (Smits *et al.* 2013). Tidigare studier har inte visat någon predisposition vad gäller kön. Överrepresentationen av hondjur i examensarbetet kan bero på att dessa väljs ut för provtagning då de betingar ett högre värde i rekrytering eller försäljning. För att pröva hypotesen att kön inte har betydelse avseende IKC krävs större urval av provtagna kalvar och ett slumpmässigt obundet urval av dessa djur. Alternativt skulle ett systematiskt urval kunna användas, eftersom det kan vara svårt att definiera renpopulationen exakt; det finns sannolikt inte en lista över alla observationsenheter (renar) i populationen, individmärkning saknas samt att en population kan vara flera tusen djur. Efter valt urvalsintervall (exempelvis var tionde kalv) räknas antal tills önskat antal kalvar uppnåtts.

5.4.2. Remiss

Information om vilken sameby prover kommer ifrån saknades i en del fall. På grund av detta tolkades en enskild insändare som en sameby. Upprepade provtagningar från samma insändare tolkades som att proven kommer från samma sameby. Information om sameby är viktigare än insändaruppgifter och behövs för att kunna dra slutsatser om påvisade agens i en grupp, jämföra skillnader mellan samebyar samt i förekommande fall jämföra distribution av agens (och/eller sjukdom) geografiskt. Detta gäller särskilt vid upprepade provtagningar. En möjlig justering för att tydliggöra skulle kunna vara att placera uppgifter om sameby högre upp i remissen.

I de fall insändare inte fyllt i en enda uppgift under något av ämnesområdena behandling med antibiotika, symptom för majoritet av de sjuka djuren samt händelser

i rengruppen tolkades detta som att uppgift saknas. Men det kan också betyda att renarna, exempelvis, inte behandlades med antibiotika. Förslagsvis kunde remissens valbara alternativ utformas enligt en nominalskala. Svartalternativen skulle kunna vara ”ja”, ”nej” eller ”vet inte” om ett påstående för att få en mer korrekt information och underlätta tolkning av ifyllda uppgifter.

5.4.3. Sjukdomsprevalens

Kunskap om antal sjuka djur och antal djur i gruppen (samt definition om vad som avses med ”grupp”) behövs för att mäta sjukdomsprevalens. Denna data utgick ur studien på grund av stor spridning i svaren om antal drabbade djur och antal djur i gruppen. Förslag på urvalsmetod för att mäta prevalens av sjukdom skulle exempelvis kunna vara, liksom nämnt ovan, ett systematiskt urval (se kap 5.4.1.).

Kunskap om antal sjuka djur och antal djur i gruppen krävs även för att kunna undersöka om händelser i renhjorden, exempelvis hägn, har betydelse för sjukdomsutbrott/ökad förekomst av IKC. Det behövs även en jämförande grupp som inte gått i hägn för att testa om hägn har betydelse för sjukdomsutbrott. Förslag på jämförande studie för att mäta förekomst av IKC kan vara en kohortstudie av hägnade och icke hägnade renar. Nackdelar är att en sådan studie är både kostsam och tidskrävande. Fördelar är att incidens kan beräknas vilket ger högre bevisvärde än prevalens, goda bevis erhålls för orsak och verkan och den är användbar för att studera många utfall (fler typer av studier kan inkluderas i en sådan studiedesign, exempelvis beteendestudier). I dagsläget finns lite kunskap om tidsförloppet för IKC hos ren. Hur många insjuknar och hur många blir friska? Hur många av de som uppvisar relativt lindriga symptom från ögonen, exempelvis rinnande och röda ögon, progredierar till mer allvarliga symptom såsom kornealödem? En kohortstudie ger möjlighet att studera sjukdomsförlopp och kan ge mer stöd än vad som finns idag för när behandling ska sättas in.

En relativt billig och effektiv studie som kan ge tillförlitliga resultat ifråga om klimatets påverkan på förekomsten av IKC är insamlande av registrering av ögonsymptom från slaktskadestatistik. Upprepad insamling under och över flera säsonger skulle kunna göras för att se förändringar över tid vilket kan sammankopplas med klimatet vid tiden för slakt. Exempelvis skulle gradtal och snödjup kunna mätas. Självfallet måste eventuella förväxlingsfaktorer (confounders) beaktas, såsom hägn. En fördel med en sådan studie är att registreringen sker av officiell veterinär vilken är van att se och bedöma patologiska förändringar. En försvårande omständighet är förstås att utseendet på ögonen kan förändras *post mortem*. En potentiell selektionsbias är även att renen kan ha skickats till slakt på grund av ögonförändringar.

En annan studieform i syfte att koppla förekomst av IKC till klimatförändringar skulle kunna vara en deltagande studie (participatory research), exempelvis i intervjuformat. En fördel med en sådan typ av studie kan vara att de som resultatet berör, det vill säga renägarna, inkluderas. En sådan studiedesign kan tänkas bidra till mindre bortfall och därmed mer kvalitativa resultat. På sikt kan det även skapa möjligheter att arbeta efter en gemensam vision och stärka förtroendet mellan veterinär, forskare och renägare.

6. Slutsats

Syftet med examensarbetet var att undersöka vilka agens renarna bär på i besättningar drabbade av utbrott av infektiös keratokonjunktivit. De förmodade primärpatogenerna som analyserades var cervid herpesvirus 2 (CvHV2) och klamydia. Av alla klamydiaprover var ungefär en tredjedel (29,5 %) positiva för klamydia. Av alla CvHV2-prover var drygt 40 % (43,6 %) positiva för CvHV2. För de prov som testades för både klamydia och CvHV2 var knappt en tredjedel (27,5 %) negativa för både klamydia och CvHV2 (nollgrupp). Inget prov testade positivt för både klamydia och CvHV2 på individ- eller grupp-nivå. Huruvida positiva prover för klamydia föregåtts av CvHV2 förblir okänt. Komplettering med serologi hade potentiellt kunnat ge mer information. Bland positiva klamydiaprover påträffades symptomlösa smittbärare eller möjligen falskt friska (observationsbias). Samma mönster sågs inte bland positiva prover för CvHV2 och nollprover; positiva prov kom endast från renar som klassats som sjuka. Ytterligare studier behövs för att förstå hur CvHV2 och klamydia eventuellt korrelerar med varandra.

Examensarbetet undersökte även vilka eventuella sekundära bakteriella ögoninfektioner som följde på primärpatogenerna. Statistisk signifikans förelåg mellan *P. aeruginosa* och CvHV2. *Klebsiella pneumoniae* och *M. bovoculi* påvisades endast efter positivt klamydiasvar. *S. aureus* var vanligare bland de som testat positivt för klamydia än CvHV2 och nollgruppen. *Listeria monocytogenes* påvisades inte i något fall. Vidare studier behövs för att förstå hur dessa (eller andra) sekundära bakterier förhåller sig till de förmodade primärpatogenerna, samt om respektive bakterie och primärpatogen kan kopplas ihop med kliniska symptom på en enskild ren.

I valet av eventuell antimikrobiell behandling förordas tetracyklin då det är det antibiotikum som bäst uppfyller krav vad gäller MRL, karenstid, antimikrobiellt spektrum samt renägarnas unika förutsättningar vid behandling av ett semidomesticerat djurslag. Atropin och NSAID eller kortikosteroider bör kunna användas som kompletterande behandling i högre utsträckning än vad som framkommit i resultaten i detta examensarbete. Övriga åtgärder som bör vidtas är isolering av drabbade renar samt självdesinficering mellan varje djur vid hantering för att undvika smittspridning. Renar med symptom från ögonen bör skyddas mot solljus, damm och andra

irriterande faktorer. Vid mer allvarliga ögonskador än kornealödem, såsom djupgående ulcer (stromal involvering) eller perforation bör avlivning av djurskyddsskäl övervägas.

Referenser

- Apps, C.D., McLellan, B.N., Kinley, T.A. & Flaa, J.P. (2001). Scale-dependent habitat selection by mountain caribou, Columbia Mountains, British Columbia. *The Journal of Wildlife Management*, ss. 65-77.
- Aschfalk, A., Josefsen, T. D., Steingass, H., Müller, W. & Goethe, R. (2003). Crowding and winter emergency feeding as predisposing factors for kerato-conjunctivitis in semi-domesticated reindeer in Norway. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 110(7), ss. 295-298.
- Baptista, P.J.H. (1979). Infectious bovine keratoconjunctivitis a review. *British Veterinary Journal*, 135(3), ss. 225–242.
- Cheong, H.C., Lee, C.Y.Q., Cheok, Y.Y., Tan, G.M.Y., Looi, C.Y. & Wong, W.F. (2019). Chlamydiaceae: diseases in primary hosts and zoonosis. *Microorganisms*, 7(5), ss. 146.
- das Neves, C.G., Mørk, T., Godfroid, J., Sørensen, K.K., Breines, E., Hareide, E., Thiry, J., Rimstad, E., Thiry, E. & Tryland, M. (2009a). Experimental infection of reindeer with cervid herpesvirus 2. *Clinical and Vaccine Immunology*, 16(12), ss. 1758–1765.
- das Neves, C.G., Mørk, T., Thiry, J., Godfroid, J., Rimstad, E., Thiry, E. & Tryland, M. (2009b). Cervid herpesvirus 2 experimentally reactivated in reindeer can produce generalized viremia and abortion. *Virus Research*, 145(2), ss. 321–328.
- das Neves, C.G., Thiry, J., Skjerve, E., Yoccoz, N.G., Rimstad, E., Thiry, E. & Tryland, M. (2009c). Alphaherpesvirus infections in semidomesticated reindeer: a cross-sectional serological study. *Veterinary Microbiology*, 139(3-4), ss. 262-269.
- das Neves, C.G., Rimstad, E. & Tryland, M. (2009d). Cervid herpesvirus 2 causes respiratory and fetal infections in semidomesticated reindeer. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(5), ss. 1309-1313.
- das Neves, C.G., Roger, M., Yoccoz, N.G., Rimstad, E. & Tryland, M. (2009e). Evaluation of three commercial bovine ELISA kits for detection of antibodies against Alphaherpesviruses in reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51(1), ss. 1-10.
- das Neves, C.G., Roth, S., Rimstad, E., Thiry, E. & Tryland, M. (2010). Cervid herpesvirus 2 infection in reindeer: a review. *Veterinary Microbiology*, 143(1), ss. 70-80.
- das Neves, C.G., Sacristán, C., Madslien, K. & Tryland, M. (2020). Gammaherpesvirus in cervid species from Norway: Characterization of a new virus in wild and semidomesticated Eurasian tundra reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). *Viruses*, 12(8), s. 876.

- Davidson, R.K., Mørk, T., Holmgren, K.E. & Oksanen, A. (2020). Infection with brain-worm (*Elaphostrongylus rangiferi*) in reindeer (*Rangifer tarandus* ssp.) in Fennoscandia. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 62, ss. 1-15.
- Dieterich, R.A (1981). Keratitis. I: Dieterich, R.A. (red.) *Alaskan Wild Life Diseases*. Fairbanks, Alaska, s. 246.
- Dubay, S.A., Williams, E.S., Mills, K. & Boerger-Fields, A.M. (2000). Bacteria and nematodes in the conjunctiva of mule deer from Wyoming and Utah. *Journal of Wildlife Diseases*, 36(4), ss. 783-787.
- Ek-Kommonen, C., Veijalainen, P., Rantala, M. & Neuvonen, E. (1982). Neutralizing antibodies to bovine herpesvirus 1 in reindeer. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 23(4), ss. 565-569.
- Engels, M. & Ackermann, M. (1996). Pathogenesis of ruminant herpesvirus infections. *Veterinary Microbiology*, 53(1-2), ss. 3-15.
- Evans, A.L., Bey, R.F., Schoster, J.V., Gaarder, J.E. & Finstad, G.L. (2008). Preliminary studies on the etiology of keratoconjunctivitis in reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) calves in Alaska. *Journal of Wildlife Diseases*, 44(4), ss. 1051–1055.
- Evans, A.L., das Neves, C.G., Finstad, G.F., Beckmen, K.B., Skjerve, E., Nymo, I.H. & Tryland, M. (2012). Evidence of alphaherpesvirus infections in Alaskan caribou and reindeer. *BMC Veterinary Research*, 8(1), ss. 1-9.
- Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010 av den 22 december 2009 om farmakologiskt aktiva substanser och deras klassificering med avseende på MRL-värden i animaliska livsmedel.
- Hadwen, S. & Palmer, L.J. (1922). *Reindeer in Alaska* (No. 1089). US Department of Agriculture, s. 56.
- Heggberget, T.M., Gaare, E. & Ball, J.P. (2002). Reindeer (*Rangifer tarandus*) and climate change: importance of winter forage. *Rangifer*, 22(1), ss. 13-31.
- Hendrix, D.V.H (2007). Diseases and surgery of the canine anterior uvea. I: Gelatt, K.N (red.) *Veterinary Ophthalmology*. vol. 2. 4e uppl., Ames, Iowa: Blackwell. ss. 812-849.
- Josefsen, T.D., Mørk, T., Sørensen, K. K., Knudsen, S. K., Hasvold, H. J. & Olsen, L. (2014). Findings at necropsy or by examination of organs from reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) in Norway 1998-2011. *Norsk veterinærtidsskrift*, 126(2), ss. 174-183.
- Josefsen, T.D., Mørk, T. & Nymo, I.H. (2018). Bacterial infections and diseases. I: Tryland, M., & Kutz, S. J. (red.). *Reindeer and Caribou: Health and Disease*. CRC Press. s. 261.
- Kaarlejärvi, E., Eskelinen, A. & Olofsson, J. (2017). Herbivores rescue diversity in warming tundra by modulating trait-dependent species losses and gains. *Nature Communications*, 8(1), ss. 1-8.
- Karolinska Institutet (u.å). *Panophthalmitis*. <https://mesh.kib.ki.se/term/D010202/panophthalmitis> [2021-09-17]

- Kautto, A.H., Alenius, S., Mossing, T., Becher, P., Belák, S. & Larska, M. (2012). Pestivirus and alphaherpesvirus infections in Swedish reindeer (*Rangifer tarandus tarandus* L.). *Veterinary Microbiology*, 156(1-2), ss. 64-71.
- Kivinen, S., Moen, J., Berg, A. & Eriksson, Å. (2010). Effects of modern forest management on winter grazing resources for reindeer in Sweden. *Ambio*, 39(4), ss. 269-278.
- Kivinen, S., Berg, A., Moen, J., Östlund, L. & Olofsson, J. (2012). Forest fragmentation and landscape transformation in a reindeer husbandry area in Sweden. *Environmental Management*, 49(2), ss. 295-304.
- Kullman, L. & Öberg, L. (2009). Post-Little Ice Age tree line rise and climate warming in the Swedish Scandes: a landscape ecological perspective. *Journal of Ecology*, 97(3), ss. 415-429.
- Kumpula, J., Colpaert, A. & Anttonen, M. (2007). Does forest harvesting and linear infrastructure change the usability value of pastureland for semi-domesticated reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*)? In *Annales Zoologici Fennici*. ss. 161-178.
- Läkemedelsverket (2009). *Behandling med NSAID till nötkreatur, får, get och gris*. Information från Läkemedelsverket. 2009;29, (september-oktober/supplement), ss. 4-12. Uppsala: Läkemedelsverket
- Läkemedelsverket (2013). *Dosering av antibiotika till nötkreatur och får - ny rekommendation*. Information från Läkemedelsverket 2013;24, (supplement 1), Uppsala: Läkemedelsverket. ss. 4-14.
- Läkemedelsverket (2015). *Produktresumé veterinärmedicinska läkemedel*. Uppsala: Läkemedelsverket. https://docetp.mpa.se/LMF/Engemycin%20vet,%20solution%20for%20injection%20SmPC_09001bee807a16d3.pdf
- [2021-12-04]
Läkemedelsverket (2019). *Produktresumé veterinärmedicinska läkemedel*. Uppsala: Läkemedelsverket. https://docetp.mpa.se/LMF/Carepen%20vet.%20intramammary%20suspension%20SmPC_09001bee807a15cd.pdf
- [2021-12-04]
McMullen R.J. Jr. & Passler, T. (2020). Diseases of the eye. I: Pugh, D.G., Baird, N.N., Edmondson, M., & Passler, T. (red.) *Sheep, Goat, and Cervid Medicine-E-Book*. 3e uppl., Elsevier Health Sciences. ss. 349-384.
- Maggs, D.J. (2008a). Conjunctiva. I: Maggs, D., Miller, P.D. & Ofri, R. (red.) *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. ss. 135-150. 4e uppl., Saint Louis: Elsevier.
- Maggs, D.J. (2008b). Cornea and Sclera. I: Maggs, D., Miller, P.D. & Ofri, R. (red.) *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4e uppl., Saint Louis: Elsevier. ss. 175-202.
- Maggs, D.J. (2008c). Ocular pharmacology and therapeutics. I: Maggs, D., Miller, P.D. & Ofri, R. (red.) *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4e uppl., Saint Louis: Elsevier. ss. 33-61.
- Miller, P.E. (2008). Uvea. I: Maggs, D., Miller, P.D. & Ofri, R. (red.) *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. 4e uppl., Saint Louis: Elsevier. ss. 203-229.
- Mueller, K. (2014). Ocular disease in cattle. *Livestock*, 19(6), ss. 337-343.

- Nationalencyklopedin (u.å). *Albedo*. <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/albedo> [2021-09-24]
- Navaratnam, J., Utheim, T.P., Rajasekhar, V.K. & Shahdadfar, A. (2015). Substrates for expansion of corneal endothelial cells towards bioengineering of human corneal endothelium. *Journal of Functional Biomaterials*, 6(3), ss. 917-945.
- O'Connor, A.M. & Kneipp, M. (2021). Evidence base for treatment of infectious bovine keratoconjunctivitis. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 37(2), ss. 329-339.
- Omazic, A., Bylund, H., Boqvist, S., Högberg, A., Björkman, C., Tryland, M., Evengård, B., Koch, A., Berggren, C., Malogolovkin, A., Kolbasov, D. Pavelko, N., Thierfelder, T. & Albiñ, A. (2019). Identifying climate-sensitive infectious diseases in animals and humans in Northern regions. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61(1), ss. 1-12.
- Persson Waller, K. (2013). *Dosering av antibiotika till nötkreatur och får - bakgrunds-dokumentation*. Information från Läkemedelsverket 2013;24, (supplement 1), ss. 41-44.
- Quinn, P.J. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2a uppl., Chichester: Wiley-Blackwell.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. & Henderson, G. (2016). *Rang and Dale's Pharmacology*. 8e uppl., London: Churchill Livingstone.
- Rehbinder, C., Glatthard, V., Moell, F. & Ottosson, A. (1978). Studies on keratitis in reindeer: 3. Experimentally induced keratitis in reindeer. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 25(2), ss. 110-128
- Rehbinder, C. & Nilsson, A. (1995). An outbreak of kerato-conjunctivitis among corralled, supplementary fed, semi-domestic reindeer calves. *Rangifer*, 15(1), ss. 9-14.
- Rehbinder C. & Nikander, S. (1999). *Ren och rensjukdomar*. Lund: Studentlitteratur.
- Ribeiro, A.P., Crivelaro, R.M., Teixeira, P.P.M., Trujillo, D.Y., Guimarães, P.J., Vicente, W.R.R., Martins, B. da C. & Laus, J.L. (2014). Effects of different mydriatics on intraocular pressure, pupil diameter, and ruminal and intestinal motility in healthy sheep. *Veterinary Ophthalmology*, 17(6), ss. 397-402.
- Riseth, J.Å., Tømmervik, H. & Tryland, M. (2020). Spreading or gathering? Can traditional knowledge be a resource to tackle reindeer diseases associated with climate change?. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), s. 6002.
- Sametinget (2021a). *Rennäringen i Sverige*. https://www.sametinget.se/rennaring_sverige [2021-09-02]
- Sametinget (2021b). *Rovdjursersättning*. <https://www.sametinget.se/rovdjur> [2021-09-10]
- Sametinget (2021c). *Så påverkas renköttensbranschen av coronapandemin*. <https://www.sametinget.se/150167> [2021-09-24]
- Sánchez Romano, J. (2018). *Infectious keratoconjunctivitis in reindeer. The Role of the Reindeer Alpha herpesvirus*. Diss. Tromsø: Arctic University of Norway.

- Sánchez Romano, J., Mørk, T., Laaksonen, S., Ågren, E., Nymo, I.H., Sunde, M. & Tryland, M. (2018). Infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated Eurasian tundra reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*): microbiological study of clinically affected and unaffected animals with special reference to cervid herpesvirus 2. *BMC Veterinary Research*, 14 (1), 15.
- Sánchez Romano, J., Leijon, M., Hagström, Å., Jinnerot, T., Rockström, U.K. & Tryland, M. (2019). Chlamydia pecorum Associated with an outbreak of infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer in Sweden. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 14.
- Sánchez Romano, J., Sorensen, K.K., Larsen, A.K., Mørk, T. & Tryland, M. (2020). Ocular histopathological findings in semi-domesticated Eurasian tundra reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) with infectious keratoconjunctivitis after experimental inoculation with cervid herpesvirus 2. *Viruses*, 12(9), s. 1007.
- SFS 2018:1192. *Djurskyddslag*. Stockholm: Näringsdepartementet.
- SFS 1998:808. *Miljöbalken*. Stockholm: Miljödepartementet
- SFS 1971:437. *Rennäringslag*. Stockholm: Näringsdepartementet
- SJVFS 2019:32. *Statens jordbruksverks föreskrifter om läkemedel och läkemedelsanvändning*. Jönköping: Jordbruksverket.
- Smits, S., Schapendonk, C., Leeuwen, M., Kuiken, T., Bodewes, R., Stalin Raj, V., Haagmans, B., das Neves, C., Tryland, M. & Osterhaus, A. (2013). Identification and characterization of two novel viruses in ocular infections in reindeer. *PloS One*, 8(7), e69711.
- Statens legemiddelverk (2012). *Terapibefaling: Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr*. Oslo: Statens legemiddelverk. https://legemiddelverket.no/Documents/Veterin%C3%A6rmedisin/Terapianbefalinger/Terapianbefaling_bruk%20av%20antibakteriell%20midler%20til%20produks.pdf [2021-11-28]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) (2020). *Insamling av material från blåsa eller krusta vid misstanke om orf för metodutveckling av diagnostik på SVA*. <https://www.sva.se/amnesomraden/smittlage/insamlingar/insamling-av-material-fran-blasa-eller-krusta-vid-misstanke-om-orf-for-metodutveckling-av-diagnostik-pa-sva/> [2021-10-20]
- Steiner, A. (2003). Modifiers of gastrointestinal motility of cattle. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 19 (3), ss. 647–660.
- Svenska samernas riksförbund (SSR) (2021a). *Om renskötelsen*. <https://www.sapmi.se/vart-arbete/renskotsel/> [2021-09-02]
- Svenska samernas riksförbund (SSR) (2021b). *Nödutfodring*. <https://www.sapmi.se/klimatanpassning/utfodring/> [2021-09-02]
- Sveriges veterinärförbund (2019). *Svenska veterinärförbundets riktlinjer för antibiotikaanvändning till nötkreatur och gris*. <https://www.svf.se/media/segp21ok/abriktlinjer-no-tkreatur-och-gris-rev2019.pdf> [2022-01-04]

- Säkkinen, H., Tornbeg, J., Goddard, P.J., Eloranta, E., Ropstad, E. & Saarela, S. (2004). The effect of blood sampling method on indicators of physiological stress in reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). *Domestic Animal Endocrinology*, 26(2), ss. 87-98.
- Te Beest, M., Sitters, J., Ménard, C.B. & Olofsson, J. (2016). Reindeer grazing increases summer albedo by reducing shrub abundance in Arctic tundra. *Environmental Research Letters*, 11(12), 125013.
- Townsend, W.M. (2007). Food and fiber-producing animal opthalmology. I: Gelatt, K.N (red.) *Veterinary Ophthalmology*. vol. 2. 4e uppl, Ames, Iowa: Blackwell. ss. 1280-1287.
- Torcivia, C. & McDonnell, S. (2021). Equine discomfort ethogram. *Animals*, 11(2), ss. 580.
- Tryland, M., das Neves, C.G., Sunde, M. & Mørk, T. (2009). Cervid herpesvirus 2, the primary agent in an outbreak of infectious keratoconjunctivitis in semidomesticated reindeer. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(11), ss. 3707–3713
- Tryland, M. (2012). Are we facing new health challenges and diseases in reindeer in Fennoscandia? *Rangifer*, 2(1-App), s. 35.
- Tryland, M., Stubbsjøen, S.M., Ågren, E., Johansen, B. & Kielland, C. (2016). Herding conditions related to infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer: a questionnaire-based survey among reindeer herders. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58(1), ss. 1–10.
- Tryland, M., Romano, J.S., Marcin, N., Nymo, I.H., Josefsen, T.D., Sørensen, K.K. & Mørk, T. (2017). Cervid herpesvirus 2 and not *Moraxella bovoculi* caused keratoconjunctivitis in experimentally inoculated semi-domesticated Eurasian tundra reindeer. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1), ss. 23–23.
- Tryland, M., Nymo, I.H., Sánchez Romano, J., Mørk, T., Klein, J. & Rockström, U. (2019). Infectious disease outbreak associated with supplementary feeding of semi-domesticated reindeer. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, s. 126.
- Turunen, M., Soppela, P., Kinnunen, H., Sutinen, M.L. & Martz, F. (2009). Does climate change influence the availability and quality of reindeer forage plants?. *Polar Biology*, 32(6), ss. 813-832.
- Tyler, N.J. (2010). Climate, snow, ice, crashes, and declines in populations of reindeer and caribou (*Rangifer tarandus* L.). *Ecological Monographs*, 80(2), ss. 197-219.
- Walker, E., Lee, E.J., Timms, P. & Polkinghorne, A. (2015). Chlamydia pecorum infections in sheep and cattle: a common and under-recognised infectious disease with significant impact on animal health. *The Veterinary Journal*, 206(3), ss. 252-260.
- Weladji, R.B. & Holand, Ø. (2003). Global climate change and reindeer: effects of winter weather on the autumn weight and growth of calves. *Oecologia*, 136(2), ss. 317-323.
- Weladji, R.B., Holand, Ø. & Almøy, T. (2003). Use of climatic data to assess the effect of insect harassment on the autumn weight of reindeer (*Rangifer tarandus*) calves. *Journal of Zoology*, 260(1), ss. 79–85

Tack

Stort tack till handledare Ylva Persson, Karin Wallin Philipipot och Lena Ström samt epidemiolog Ann Nyman. Ylva för värdefullt stöd genom projektet och möjlighet att få presentera examensarbetet på en internationell konferens. Karin för löpande stöd, intressanta diskussioner, en resa till fjällen för möte med renar och renägare samt som tågsällskap till Kiruna. Tack till sambo Johan Öhrmalm för mycket kärlek och tålamod i arbetet med Excel. Tack även till mormor och morfar. Ni lade grunden för inspirationen till det här ämnesvalet. Slutligen tack till Formas som finansierar Projekt Renöga och därmed möjligheten till detta examensarbete.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Infektiös keratokonjunktivit, IKC, är en ögonsjukdom som drabbar flera arter, däribland ren. Sjukdomen rapporterades på ren för första gången för mer än 100 år sedan, men ännu är mycket okänt kring hur vanlig sjukdomen är, vad som orsakar den och riskfaktorer för insjuknande.

I takt med ett allt varmare klimat får renar svårare att komma åt föda vintertid. En orsak till detta är omväxlande temperaturer som skapar en isskorpa på betet. Utfodring krävs därför allt oftare. Det finns indikationer på att stress i samband med utfodring, och andra åtgärder som kräver insamling av renarna på liten yta, bidrar till ökad förekomst av IKC. Både enstaka fall och utbrott där många djur drabbas förekommer. Sjukdomsutvecklingen inkluderar en rad olika ögonsymptom, däribland rinnande och röda ögon, ödem i hornhinnan och sår i ögat i varierande allvarlighetsgrad. Inflammationen kan fortskrida och övergå i så kallad panoftalmit; en akut varig inflammation i inre ögat med spridning till ögonhålan. Slutstadiet är att hela ögat spricker.

Syftet med studien var att undersöka vilka möjliga sjukdomsframkallande bakterier eller virus renarna med symptom på IKC bär på. Ett av renens virus, så kallat cervid herpesvirus 2, CvHV2, och bakterien klamydia undersöktes för att se om de har en koppling till sjukdomen. Tidigare studier har konstaterat att CvHV2 är allmänt spridd i renpopulationen i Fennoskandinavien och att enbart CvHV2 kan orsaka symptom på IKC. Betydelsen av klamydia är mer osäker. Tidigare studier har inte kunnat fastslå klamydia som en primär orsak till sjukdom. I studien analyserades förekomsten av CvHV2 och klamydia från ögonprover från sjuka och friska renar i den svenska delen av Sápmi. Proverna analyserades med en teknik som heter PCR. Provresultaten visade att både CvHV2 och klamydia förekommer men aldrig samtidigt, varken på individ- eller gruppnivå (utom i ett fall). Huruvida påvisad klamydia föregåtts av CvHV2 förblir okänt.

Examensarbetet undersökte även vilka eventuella bakteriella ögoninfektioner som följde på CvHV2 och klamydia, så kallade sekundära bakterieinfektioner. Bland samtliga provtagna kunde ett signifikant samband påvisas mellan förekomst av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* och CvHV2. Bakterierna *Klebsiella pneumoniae* och *Moraxella bovoculi* påvisades endast efter positivt klamydiasvar.

Staphylococcus aureus var vanligare bland de som testat positivt för klamydia jämfört med CvHV2 samt nollgruppen (de som testat negativt för både CvHV2 och klamydia) men inget signifikant samband kunde påvisas.

Ett frågeformulär tillhörande varje prov utvecklades av Projekt Renöga. Frågeformuläret samlade information om fyra ämnesområden: provtagning, symptombild för majoriteten av sjuka renar, behandling med antibiotika samt händelser i renhjorden 0 till 4 veckor före symptomdebut. Från frågeformuläret sammanställdes information avseende ämnena. Vanligaste symptom bland majoriteten av sjuka renar var klart ögonflöde/blöt kind respektive gul/vitt sekret följt av röd slemhinna. Då andel sjuka renar inte kunde beräknas på grund av otillförlitlig information utgick den samt vidare analyser av händelser i rengruppen av eventuell betydelse för sjukdomsutveckling.

I dagsläget finns inga framtagna rekommendationer gällande behandling med antibiotika för produktionsdjuret ren; kaskadprincipen träder in. Analysen tog därför avstamp i Läkemedelsverkets rekommendationer för behandling av ögoninflammation hos nöt och får. I första hand rekommenderar Läkemedelsverket lokal behandling i ögat med kloxacillin eller klortetracyklin, möjligen bensylpenicillin avsedd för juver. I andra hand rekommenderas allmänbehandling med tetracyklin. Resultaten från studien visade att intramuskulär behandling med tetracyklin var vanligast och ingen veterinär behandlade med kloxacillin eller klortetracyklin. Lokal behandling med bensylpenicillin i ögat förekom i enstaka fall. Diskussionen i examensarbetet förordar tetracyklin som förstahandsval vid behandling av IKC hos ren på grund av de resultat som framkommit avseende förekomst av sekundära bakterier, MRL, karens samt rennäringens unika förutsättningar. Diskussionen argumenterar även för, utan vetenskapliga studier på ren, att det pupillvidgande och smärtstillande läkemedlet atropin kan användas som komplement utöver antimikrobiell behandling vid tecken på uveit, såsom ödem i ögats hornhinna. Samma resonemang förs avseende behandling med smärtstillande och antiinflammatoriska läkemedel, så kallade NSAID eller kortikosteroider, vid tecken på smärta. Vid mycket allvarliga ögonskador, exempelvis djupgående hornhinnescår eller perforation av ögat, förordas avlivning av djurskyddsskäl.