



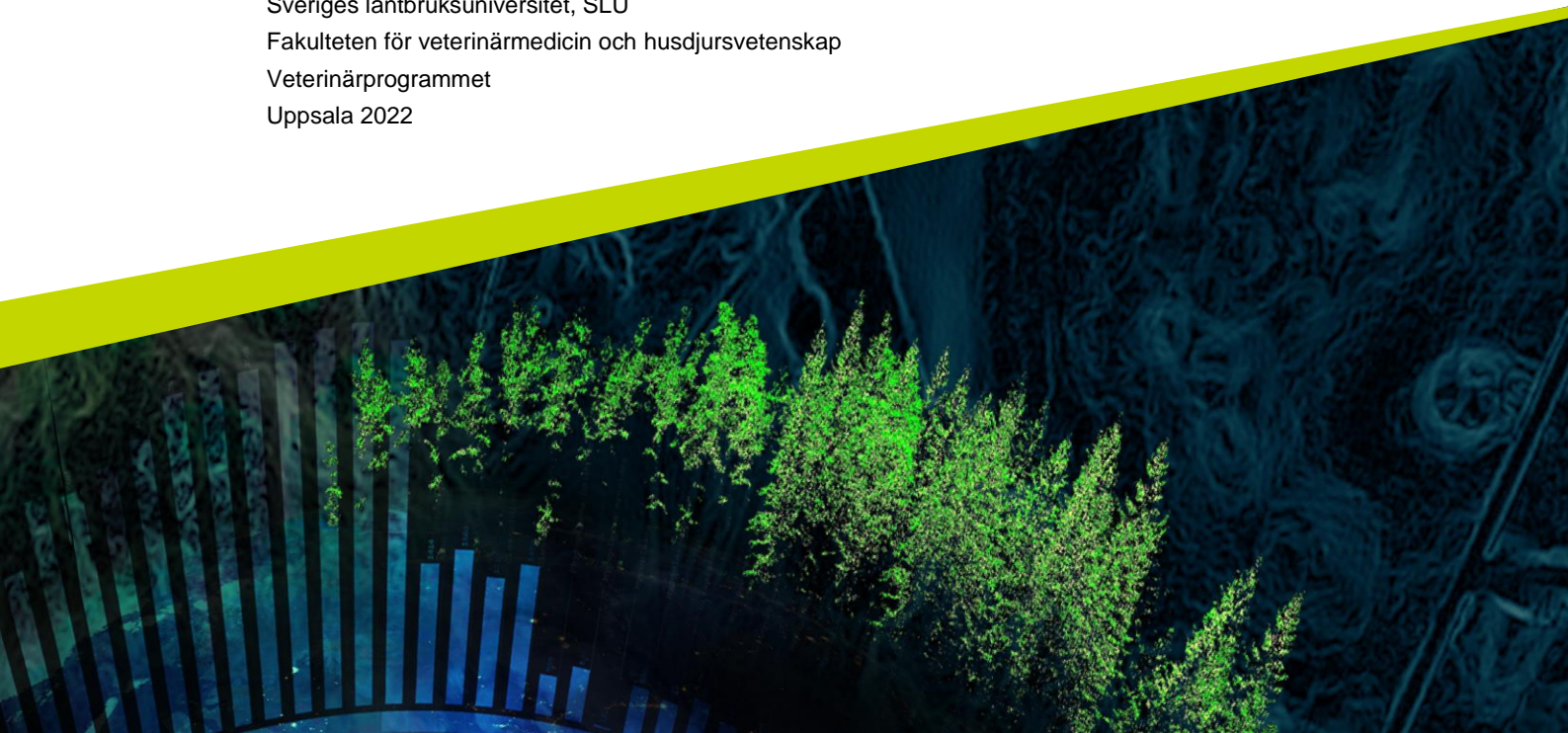
Luftvägsinfektion hos kalv

– En utvärdering av kriterier för insättande av
behandling samt behandlingseffekt vid
luftvägsinfektion hos kalv

*Bovine respiratory disease in calves – An evaluation of criteria for
treatment and effect of treatment of bovine respiratory disease in calves*

Josefin Sandelius

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



Luftvägsinfektion hos kalv – En utvärdering av kriterier för insättande av behandling samt behandlingseffekt vid luftvägsinfektion hos kalv

Bovine respiratory disease in calves – An evaluation of criteria for treatment and effect of treatment of bovine respiratory disease in calves

Josefin Sandelius

Handledare: Madeleine Tråvén, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Bitr. handledare: Erika Geijer, Gård & Djurhälsan

Examinator: Catarina Svensson, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

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

Nyckelord: Nötkreatur, kalv, luftvägsinfektion, lunginflammation, ultraljud

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

Enheten för idisslarmedicin

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

Luftvägsinfektion är ett vanligt förekommande problem hos kalvar. Sjukdomen drabbar kalvar i alla åldrar och kan på sikt leda till nedsatt tillväxt och bestående förändringar i lungorna.

Behandling mot luftvägsinfektion bör enligt Läke­medelsverkets rekommendationer sättas in vid påvisande av feber, nedsatt allmäntillstånd och dyspné. Förstahandsvalet är penicillin och behovet av NSAID och annan understöd­jande behandling bör utvärderas i varje enskilt fall. Man har sett att tidigt insatt antibiotikabehandling är associerat med begränsad utveckling av konsolidering i lungorna samt minskad risk för ombehandling. Därför är det av intresse att fånga upp och behandla luftvägsinfektion hos kalv så tidigt som möjligt.

Det finns flera standardiserade poängsystem för att diagnosticera luftvägsinfektion hos kalv där kliniska parametrar bedöms och poängsätts. Poängen summeras och kalvar med en poängsumma över ett förutbestämt gränsvärde klassificeras som positiva för klinisk luftvägsinfektion. En annan metod för diagnosticering är ultraljud av lungorna. Med ultraljud kan förändringar som konsolidering, atelektas, vätska i och kring lungorna samt lungbölder upptäckas. Ultraljudsundersökning möjliggör upptäckt av subklinisk sjukdom dagar till veckor innan kliniska tecken ses.

Målet med studien var att utvärdera kriterierna för insättande av behandling samt behandlingseffekt vid luftvägsinfektion hos kalv. Studien utfördes på 61 kalvar i en besättning som köper in kalvar via mellangårdsavtal. Alla kalvar bedömdes kliniskt och med ultraljud av lungorna vid tio tillfällen från cirka tre till fem veckors ålder. Kalvarna följdes sedan upp med klinisk bedömning och ultraljudsundersökning i samband med avvänjning vid cirka åtta veckors ålder. I försöksgruppen behandlades kalvar vid påvisande av konsolidering av lungvävnad ≥ 2 cm. I kontrollgruppen sattes behandling in av djurägaren enligt gårdens ViLA-instruktioner, alltså vid påvisande av feber, nedsatt allmäntillstånd och andningssvårighet. Tillväxt, ultraljuds- och kliniska bedömningar samt utveckling av ultraljudsförändringar över tid jämfördes mellan de två grupperna.

Under studien insjuknade 16 kalvar i klinisk luftvägsinfektion och 2 kalvar i subklinisk luftvägsinfektion. Totalt behandlades 4 kalvar inom ett dygn efter påvisande av lungförändringar ≥ 2 cm och 3 kalvar behandlades av djurägaren enligt gårdens ViLA-instruktioner. Elva kalvar med luftvägsinfektion fick inte behandling då de inte diagnosticerades av djurägaren enligt ViLA-instruktionerna.

Studien påvisade ingen skillnad i behandlingseffekt hos kalvar som behandlades enligt ViLA-instruktionerna jämfört med kalvar som behandlades inom ett dygn efter ultraljudsfynd ≥ 2 cm. Ingen statistiskt signifikant skillnad i tillväxt mellan kontroll- och försöksgrupp eller mellan kalvarna som behandlades inom ett dygn och kalvarna som behandlades av djurägaren kunde påvisas. Studien har stött på utmaningar i form av confounders och ett lågt antal behandlade kalvar, vilket gör det svårt att dra säkra slutsatser. Detta är något man bör ha i åtanke vid framtida studier inom ämnet.

Nyckelord: Nötkreatur, kalv, luftvägsinfektion, lunginflammation, ultraljud

Abstract

Bovine respiratory disease (BRD) is a common disease among calves of all ages. The disease can affect growth performance and result in long-lasting changes in the lungs.

Treatment against BRD should be given to calves showing signs of depression, dyspnea, and fever. The first choice of treatment in Sweden is penicillin according to the Swedish Medical Products Agency. The need for additional treatment such as NSAIDs, fluids, and/or extra nutrition should be evaluated individually for each case. Early antibiotic treatment has been shown to be associated with limited development of consolidation of the lungs as well as a smaller risk of needing a second treatment within a week. Therefore, it is of great interest to identify and treat calves with BRD as early as possible.

There are several standardized scoring systems for diagnosing BRD in calves. These are based on assessment and scoring of a number of clinical signs including fever, coughing, eye discharge, nasal discharge, and attitude. Calves with a total score above a predetermined cut-off value are classified as positive for BRD. Another diagnostic method for BRD is thoracic ultrasound. This method can detect changes such as consolidation, atelectasis, fluid in or around the lungs, and lung abscesses. When performing an ultrasonographic examination it is possible to detect changes in the lungs days to weeks prior to clinical signs.

The aim of this study was to evaluate criteria for treatment and effect of treatment of BRD in calves. A total of 61 calves were submitted to daily clinical and ultrasonographic examination at the age of approximately three to five weeks. The calves were once again examined at weaning at the age of eight weeks. Calves in the experimental group received treatment once their ultrasound showed lung consolidation ≥ 2 cm, and the control group received treatment from the farmer according to the farm's medical instructions. The instructions given were that calves exhibiting fever, depression, and dyspnea should receive treatment. Growth performance, clinical and ultrasound scores, and development of ultrasound scores over time were compared between the two groups.

During the study period, 16 calves were diagnosed with clinical BRD and 2 calves with subclinical BRD. A total of 4 calves were treated within 24 hours of detection of lung consolidation ≥ 2 cm and 3 calves were treated by the owner according to the medical instructions on the farm. The remaining 11 calves received no treatment due to not being recognized by the farmer/not fulfilling the criteria for treatment in the farm's medical instructions.

No difference in treatment effect could be shown between calves treated by the farmer and calves treated within 24 hours of detection of lung consolidation ≥ 2 cm. No statistically significant differences in growth could be shown between the control and the trial group, as well as between calves treated within 24 hours of diagnosis and calves treated by the farmer. The study encountered challenges such as confounders and a smaller study group than expected, which made it hard to draw firm conclusions. This should be considered when performing future studies.

Keywords: Cattle, calves, bovine respiratory disease, BRD, thoracic ultrasound

Innehållsförteckning

Förkortningar	9
1. Inledning.....	11
2. Litteraturoversikt	12
2.1. Anatomi och fysiologi.....	12
2.2. Luftvägsinfektion.....	13
2.2.1. Klinisk bild	13
2.2.2. Etiologi	14
2.2.3. Patologi.....	15
2.2.4. Behandling	15
2.2.5. Profylax	17
2.3. Diagnostiska verktyg	18
2.3.1. Allmäntillstånd och feber.....	19
Standardiserade poängsystem för klinisk bedömning.....	20
2.3.2.....	20
2.3.3. Ultraljud.....	21
2.3.4. Provtagning.....	25
2.3.5. Obduktion.....	26
3. Material och metoder	27
3.1. Urval	27
3.1.1. Indelning av kalvar	28
3.2. Datainsamling.....	29
3.2.1. Bedömningar.....	29
3.2.2. Behandling	31
3.2.3. Registrering av vikt	31
3.3. Statistiska analyser.....	32
3.4. Gården och kalvarna	32
3.4.1. Kartläggning av patogener i besättningen	33
4. Resultat.....	35
4.1. Undersökningsresultat.....	35
4.1.1. Prevalens och poängbedömning	35
4.1.2. Tillväxt.....	36

4.1.3.	Uppföljning i samband med avvänjning	36
4.1.4.	Behandlingsresultat	37
4.1.5.	Obduktion av den avlidna kalven	39
4.1.6.	Jämförelsetal baserat på ursprungsbesättning	40
4.1.7.	Jämförelsetal baserat på grupp	40
4.2.	Kartläggning av patogener i besättningen	41
5.	Diskussion.....	42
5.1.	Studieresultat.....	42
5.1.1.	Behandlingsresultat	42
5.1.2.	Prevalens och poängbedömning	44
5.1.3.	Jämförelse av kalvar från olika ursprungsbesättningar	45
5.2.	Studiedesign	46
5.3.	Konklusion	47
	Referenser.....	48
	Tack	52
	Populärvetenskaplig sammanfattning	53
	Bilaga 1.....	55
	Bilaga 2.....	56
	Bilaga 3.....	57
	Bilaga 4.....	58

Förkortningar

BAL	Bronkoalveolärt lavage
BPIV-3	Bovint parainfluensavirus 3
BRD	Bovine respiratory disease, bovin luftvägssjukdom
BRSV	Bovint respiratoriskt syncytialt virus
SLU	Sveriges lantbruksuniversitet
SVA	Statens veterinärmedicinska anstalt
ViLA	Villkorad läkemedelsanvändning

1. Inledning

Luftvägsinfektion är en av de vanligaste sjukdomarna hos kalvar (Lundborg 2004). Mortaliteten är vanligen låg vid luftvägsinfektioner, men morbiditeten är ofta hög (Dubrovsky 2019) och sjukdomen kan ge långsiktiga konsekvenser i form av nedsatt tillväxt och kvarstående lungförändringar (Friton *et al.* 2005). Detta gör att det finns såväl ekonomiska som djurvälståndsmässiga skäl att arbeta för att minska prevalensen och optimera behandling vid påvisad luftvägsinfektion.

Det finns flera metoder för att diagnosticera luftvägsinfektion hos kalvar. I denna studie har standardiserat poängsystem för klinisk bedömning samt ultraljud använts. Det finns olika standardiserade poängsystem för klinisk bedömning, som alla baseras på ett antal kliniska parametrar som kan bedömas av såväl djurägaren som utbildad djurhälsopersonal. Parametrar som vanligen används är kroppstemperatur, allmäntillstånd, andningsfrekvens, ögon- och näsflöde, öronposition med flera. Parametrarna bedöms och poängsätts enligt en förutbestämd skala och för varje system finns sedan ett gränsvärde för när kalven klassas som klinisk sjuk med luftvägsinfektion (Maier *et al.* 2019). Ultraljud kan användas för att upptäcka förändringar i lungorna som är associerade med luftvägsinfektion hos kalv, som konsolidering av lungvävnad (Jung & Bostedt 2004). Metoden har en hög sensitivitet och specificitet, och kan upptäcka även små förändringar i lungorna (Ollivett *et al.* 2015; Berman *et al.* 2019) dagar till veckor innan kliniska tecken ses (Cuevas-Gómez *et al.* 2021).

Läkemedelsverkets expertgrupp rekommenderar att behandling mot luftvägsinfektion hos kalv sätts in vid påvisande av feber, nedsatt allmäntillstånd och dyspné (Läkemedelsverket 2013).

Syftet med denna studie var att jämföra behandlingsresultat mellan kalvar som behandlats av djurägaren enligt gårdens VILA-instruktioner (påvisande av feber, nedsatt allmäntillstånd och andningssvårighet) och kalvar som behandlats vid påvisande av konsolidering av lungorna som uppmäts till ≥ 2 cm. Ses någon skillnad i tillväxt till avvänjning eller behandlingsresultat? Bör behandlingskriterierna för luftvägsinfektion omvärderas?

Studien utfördes i samarbete med Gård & Djurhälsan.

2. Litteraturöversikt

2.1. Anatomi och fysiologi

Luftvägarna kan delas in i de övre luftvägarna bestående av näshåla, bihålor och den övre delen av svalget samt de nedre luftvägarna bestående av struphuvudet, luftstrupen och lungorna (König & Liebich 2014). Ibland räknas även struphuvudet och luftstrupen till de övre luftvägarna (Constable *et al.* 2017). Så är ofta fallet när man talar om nedre och övre luftvägsinfektion.

Lungorna är placerade i brösthålan. I brösthålan finns även hjärtat, matstrupen samt större och mindre blodkärl, vilka alla är placerade i mediastinum. Kranialt i brösthålan finns brässen hos unga djur. Brösthålan begränsas lateralt av bröstväggen med revben och kaudalt av diafragman (König & Liebich 2014).

Men undantag från munhåla och svalg linjeras luftvägarna av respiratoriskt epitel med cilier och slemproducerande celler, så kallade goblet cells. Slemmet fångar upp mikrober och små partiklar som andats in, och cilierna hjälper till att transportera dessa till svalget där det sedan sväljs eller hostas upp. Detta utgör en viktig försvarsmekanism i luftvägarna (Sjaastad *et al.* 2016).

Lungorna består av så kallat parenkym och interstitium. Parenkymet består av bronkioler och dess förgreningar som sedan slutar i alveoler, där gasutbytet sker. Interstitiet består av bland annat elastisk vävnad, brosk, körtlar, muskelfibrer, nerver, blodkärl och lymfkärl. Lungorna täcks av pleurans visceralblad, och dess parietalblad täcker brösthåleväggens insida. Mellan de två bladen finns en mindre mängd vätska, som bidrar till minskad friktion mellan lungorna och brösthåleväggen vid andning (König & Liebich 2014).

Lungan är uppdelad i lobar efter hur luftstrupen förgrenar sig i bronker och bronkioler. Lunglobernas anatomi varierar mellan olika djurslag. Hos nötkreatur består lungan av åtta lobar – kraniala och kaudala vänster kraniallob, vänster kaudallob, kraniala och kaudala höger kraniallob, höger mellanlob, höger kaudallob samt den accessoriska loben (König & Liebich 2014). Varje lob är sedan uppdelade i mindre

så kallade lobuli, som skiljs åt av bindväv. Nötkreatur har en tydlig indelning av lungorna i lobarer och lobuli jämfört med andra djurslag som häst, hund och katt. Den tjocka bindväven mellan lobuli hos nötkreatur gör att luftpassagen mellan olika lobuli (kollateral ventilation) är mycket begränsad (Constable *et al.* 2017). Det finns en teori om att begränsad kollateral ventilation i kombination med relativt mycket *dead space* i lungorna, alltså utrymme i luftvägarna där gasutbyte inte sker, gör nötkreatur mer benägna att drabbas av luftvägssjukdom (Moiser 2014).

Gasutbytet i alveolerna sker genom diffusion av gas över alveolens vägg till det omgivande nätverket av kapillärer. Både alveolerna och kapillärernas väggar består av enkelskiktat plattepitel, vilket minimerar avståndet som gasen behöver färdas. Venöst blod från hjärtats högra kammare transporteras ut i kapillärerna, där syrgas diffunderar in i blodet samtidigt som koldioxid diffunderar ut till alveolerna för att sedan andas ut. Det syresatta blodet transporteras sedan tillbaka till hjärtat och pumpas därifrån vidare ut i kroppen (Sjaastad *et al.* 2016).

2.2. Luftvägsinfektion

Luftvägsinfektioner är ett vanligt förekommande problem i svenska mjölkko-besättningar som framför allt drabbar unga djur (Svensson *et al.* 2006). I en omfattande studie utförd på mjölkgårdar i södra Sverige observerades att cirka 7 % av kalvar i åldern 0-90 dagar insjuknade i luftvägssjukdom. Detta var den näst vanligaste sjukdomen hos kalvarna, efter enterit som drabbade 9,8 % (Lundborg 2004). Kalvportalen å andra sidan uppger att förekomsten är högre i kalvinköpande besättningar. De anger att behandlingsfrekvensen för hosta hos mellankalv år 2009 var cirka 26 % och slaktanmärkningar för lunginflammation cirka 20 % (Kalvportalen 2019c). Luftvägssjukdom har även visats vara den vanligaste dödsorsaken för rekryteringsdjur inom mjölkproduktion upp till första kalvningen enligt en svensk studie (Svensson *et al.* 2006).

2.2.1. Klinisk bild

Luftvägsinfektion ses framför allt hos unga kalvar som hålls inomhus, ofta inom de första levnadsveckorna eller -månaderna. Utbrott kan ske när som helst på året, men är något vanligare under hösten och vintern (Bryson 1985).

Vid akuta utbrott av luftvägsinfektion kan många kalvar i en grupp insjukna inom loppet av ett till två dygn. Kliniska tecken som kan observeras är frekvent hosta, ökad andningsfrekvens, seröst till purulent näsflöde, feber, nedsatt allmäntillstånd och inappetens. Vid auskultation av lungorna hörs vanligen ökade lungljud, framför allt kranioventralt (Bryson 1985). Det går inte att skilja infektion med olika agens från varandra baserat på endast klinisk undersökning och de kliniska tecknens

allvarlighetsgrad kan variera kraftigt mellan olika individer under samma utbrott (Statens veterinärmedicinska anstalt 2021a).

Mortaliteten för luftvägsinfektion hos kalvar varierar beroende på flera faktorer. I en omfattande amerikansk studie följdes över 11 000 mjölkkraskalvar, och författarna observerade då en genomsnittlig mortalitet på 2,37 % för luftvägsinfektion hos kalv fram till avvänjning. Mortaliteten i de olika besättningarna varierade mellan 0,0-10,26 % (Dubrovsky 2019). Eftersom luftvägsinfektion är vanligare i kalvinköpande besättningar (Kalvportalen 2019c), är det tänkbart att även mortaliteten är det. Kalvportalen uppger en mortalitet på cirka 3 % på grund av luftvägsinfektion hos mellankalv år 2009.

2.2.2. Etiologi

Primärpatogener vid smittsam lunginfektion hos kalvar är ofta virus, och bakteriella sekundärinfektioner är vanligt. Undantaget från detta är bakterien *Mycoplasma spp.* som av många anses kunna vara såväl primär- som sekundärpatogen (Bryson 1985; Arcangioli 2007; Caswell *et al.* 2010). Dess roll som primärpatogen är dock svår att fullständigt utvärdera då *Mycoplasma bovis* är ett vanligt fynd i lungorna även hos friska kalvar (Caswell *et al.* 2010).

Bovint respiratoriskt syncytialt virus (BRSV), bovint parainfluensovirus-3 (BPIV-3) samt bovint coronavirus är de vanligast förekommande virala luftvägsinfektionerna hos unga nötkreatur i Sverige (Hägglund *et al.* 2006). Sedan oktober 2020 har bovint coronavirus påvisats i 44 % av proverna som analyserats inom SVA:s luftvägspaket för nöt. BRSV påvisades i 19 % av proverna och BPIV-3 i 10 % av proverna (Statens veterinärmedicinska anstalt 2021b).

I en svensk studie från 2012 som sammanställt data från luftvägsprover som inkommit till SVA under 2005-2010 var *Pasteurella multocida* den vanligast påvisade bakterien och sågs i 71 % av proverna som testade positivt för luftvägsbakterier (Hertel 2012). Sedan 2020 analyseras nässvabbprover från SVAs luftvägspaket för nöt med hjälp av PCR och även då har andelen varit nästan samma – cirka 75 % av proverna var positiva för *Pasteurella multocida*. Andra bakterier som påvisats vid SVA sedan oktober 2020 är *Mannheimia haemolytica* (42 %), *Histophilus somni* (37 %) och *Mycoplasma bovis* (15 %) (Statens veterinärmedicinska anstalt 2021b). Detta stärker slutsatser som flera tidigare studier har dragit om att bakterierna vid sekundärinfektion oftast är kommensaler som finns i djurens omgivning (Bryson 1985; Moiser 1997).

2.2.3. Patologi

Luftvägsinfektion hos kalvar kan beskrivas som ett multifaktoriellt komplex, där den kliniska bilden och patologin beror på bland annat agens, den enskilda kalvens immunförsvar samt miljön som kalven hålls i (Zachary 2016).

Stress och ogynnsamma miljöförhållanden som exempelvis kyla, exponering för patogener, transport och undermålig foderkvalitet predisponerar för infektion i luftvägarna (Moiser 2014). Primärinfektionen utgörs ofta av virus, men även olika *Mykoplasma spp.* har beskrivits kunna vara primärpatogener vid luftvägsinfektion hos kalvar (Bryson 1985; Arcangioli 2007; Caswell *et al.* 2010). Infektionen leder till skada på mukosan i luftvägarna samt nedsatt immunstatus hos individen, vilket möjliggör för sekundära bakteriella infektioner, ofta av kommensaler (Zachary 2016).

Luftvägsinfektioner kan ge upphov till förändringar av olika storlek och utseende beroende på agens och duration (Zachary 2016). Olika agens uttrycker olika virulensfaktorer, och vid samtidig infektion av flera olika agens kan synergistisk effekt av olika virulensfaktorer uppstå (Moiser 2014).

I den akuta fasen ger virala luftvägsinfektioner ofta upphov till lindrig bronko-interstitiell lunginflammation. Detta kan ibland, men inte alltid, ses makroskopiskt vid obduktion. Vid bakteriell sekundärinfektion får lungorna ett suppurativt utseende. Vid anskärning kan man då se muköst till purulent exsudat i bronkiolerna. Andra makroskopiska fynd som kan ses vid bakteriell sekundärinfektion är bölder och bronkiektasier (kroniska förändringar där bronkerna blir dilaterade och saknar normal mukosa) (Zachary 2016).

Mikroskopiskt ses nekrotiska förändringar i bronkioler och typ I pneumocyter, hyperplasi av typ II pneumocyter samt lindriga ödem i interstitiet och alveolerna. Primärinfektioner med *Mykoplasma spp.* kan ha liknande utseende, men har ofta mer kronisk karaktär med peribronkiell lymfoid hyperplasi. Vid infektion med BPIV-3 och BRSV ses ibland även inklusionskroppar i pneumocyternas cytoplasma (Zachary 2016).

2.2.4. Behandling

Antibiotikabehandling

Enligt läkemedelsverkets behandlingsriktlinjer för antibiotikabehandling till nötkreatur och får är förstahandsvalet av antibiotika vid luftvägsinfektion penicillin. För att uppnå tillräcklig koncentration under tillräckligt lång tid rekommenderas 40 mg/kg kroppsvikt en gång per dag, alternativt 20 mg/kg kroppsvikt två gånger per dag i fem dagar till kalvar <100 kg. Detta är dubbelt så hög dos som den som anges

i godkända preparats produktresuméer. Andrahandsvalet är tetracykliner, utom vid påvisad infektion med *Mycoplasma bovis* då det är förstahandsval. Rekommenderad dos oxytetracyklin är 10 mg/kg kroppsvikt i fem dagar alternativt 20 mg/kg kroppsvikt två gånger med 48 timmars intervall. Samtliga antibiotika bör ges i injektionsform och tidigt insatt behandling är av stor vikt för bästa prognos. Läke-medelsverkets expertgrupp avråder från användning av andra antibiotika för behandling av luftvägsinfektion hos nötkreatur (Läkemedelsverket 2013).

Läkemedelsverket rekommenderar att behandlingen är individuell och endast sätts in vid påvisande av kliniska tecken som feber, dyspné och nedsatt allmäntillstånd. Gruppbehandling rekommenderas endast då en stor andel av gruppen har insjuknat under en kort tid och veterinären har bedömt att individuell behandling är otillräckligt för att bryta smittspridningen (Läkemedelsverket 2013).

I utländsk litteratur rekommenderas antibiotika med bredare spektrum, eftersom resistensläget hos bakterierna är annorlunda jämfört med det under svenska förhållanden (Holmquist 2006). I Sverige har penicillinresistens påvisats hos enstaka fall av *Pasteurella multocida* (Statens veterinärmedicinska anstalt 2021a). Penicillinresistens finns även naturligt hos *Mycoplasma* spp. då de saknar cellvägg, vilket är den struktur som penicillin utövar sin funktion mot (Caswell 2010). SVA rekommenderar att fall av terapivikt vid penicillinbehandling bör provtas för odling och resistensbestämning (Statens veterinärmedicinska anstalt 2021a).

Behandlingsresultatet påverkas av tidpunkten för insatt behandling samt dosen (Lhermie *et al.* 2016). I en experimentell studie där kalvar inokulerades med *Mannheimia haemolytica* intratrakealt jämfördes tidig behandling med låg dos, sen behandling med låg dos samt sen behandling med hög dos (den av tillverkaren rekommenderade dosen) marbofloxacin. Författarna mätte bakteriemängden i luftvägarna genom upprepade bronkoalveolärt lavage (BAL), utförde klinisk bedömning två gånger dagligen samt obducerade samtliga kalvar vid studiens slut. Författarna såg att kalvarna som fick tidigt insatt behandling (2 mg marbofloxacin/kg kroppsvikt 6-10 timmar efter inokulering) hade minst mängd bakterier i uppföljande BAL samt minst utspridda och allvarliga lungförändringar. Kalvarna som fick sent insatt behandling med hög dos (10 mg marbofloxacin/kg kroppsvikt 43-48 timmar efter inokulering) visade bättre resultat än kalvarna som fick sent insatt behandling med låg dos (2 mg marbofloxacin/kg kroppsvikt 43-48 timmar efter inokulering), men inte riktigt lika goda resultat som den tidiga gruppen. Resultaten indikerar att tidigt insatt behandling är viktigt för goda behandlingsresultat samt ger möjlighet att uppnå goda behandlingsresultat även vid lägre doser än tidigare rekommenderat (Lhermie *et al.* 2016).

Övrig medicinsk behandling

Enligt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för antibiotika till nötkreatur och gris bör behovet av understödjande behandling och NSAID alltid övervägas vid luftvägsinfektion hos kalvar (Läkemedelsverket 2013). Det råder stundtals delade meningar om vilken långsiktig effekt NSAID har som komplement till antibiotika vid behandling av luftvägsinfektion av kalv. I en studie som undersökte skillnaden mellan kalvar som behandlades med enbart antibiotika med kalvar som även fick en dos flunixin mot BRD sågs ingen skillnad i daglig tillväxt mellan grupperna från födsel till avvänjning (Mahendran 2020). I en annan studie som jämförde behandling med endast antibiotika med om kalvarna även fick en engångsdos meloxicam mot BRD sågs en ökad daglig tillväxt, ökad slaktvikt samt generellt mindre lungförändringar vid slakt hos kalvar som även fick meloxicam. Skillnaden i tillväxt sågs först 70 dagar efter att BRD upptäckts och behandlats. Dessa kalvar var dock något äldre än kalvarna som undersöktes av Mahendran, då de i genomsnitt vägde 232 kg vid studiens början (Friton *et al.* 2005).

I en studie sågs att kalvar som endast behandlas med flunixin mot BRD hade cirka 3,1 gånger högre risk att behöva ny behandling inom 14 dagar jämfört med kalvar som behandlades med endast antibiotika eller antibiotika i kombination med flunixin. Denna studie har dock inte kunnat visa på statistisk signifikans ($P=0,83$), vilket författarna förklarar sannolikt beror på för lågt antal kalvar i studien (Friton *et al.* 2005).

2.2.5. Profylax

Profylaktiska åtgärder är mycket viktiga för att förebygga luftvägsinfektioner hos kalv och innefattar åtgärder inom bland annat miljö, skötsel, hygien och utfodring (Gorden & Plummer 2010).

Immunförsvar och råmjölksrutiner

En av grundpelarna i arbetet för friska djur är ett gott immunförsvar. Nyfödda kalvar har ett fungerande, men naivt, immunsystem och är därför beroende av att de får i sig antikroppar från råmjölken inom 24 timmar efter födseln (Sjaastad *et al.* 2016). Kalvportalen rekommenderar att 3-4 liter råmjölk ges inom en timme efter kalvning, och sedan ytterligare 2-4 liter 6 respektive 12 timmar efter kalvning (2019b). Hur mycket råmjölk kalven behöver få i sig beror på råmjölkens kvalitet. Detta kan mätas med en så kallad BRIX refraktometer, vilket ger ett brytningsindex som korrelerar till antikroppsinnehållet i mjölken. Brytningsindex bör vara $>22\%$. Råmjölk med brytningsindex $<18\%$ bör inte användas och $18-22\%$ kan användas om man ger en större volym. Om råmjölken inte innehåller tillräckligt mycket antikroppar, om kon har mastit eller om kon inte ger råmjölk bör sparad råmjölk från en annan ko ges (Kalvportalen 2019b). Kalvar med lägre serumkoncentration anti-

kroppar har visats ha högre risk att drabbas av luftvägsinfektion. Man har även sett en ökad risk för luftvägsinfektion hos kalvar som utfodrats med råmjölk från kor med pågående mastit (Virtala *et al.* 1999).

Inhysning och miljö

Riskfaktorer kopplade till luftvägssjukdom hos kalvar är bland annat att hållas tillsammans med eller i samma luftrum som äldre djur, ökad djurtäthet, dålig luftkvalitet samt hög relativ luftfuktighet (Lago *et al.* 2006). Stress i sig är även generellt sett en riskfaktor för sjukdom då det leder till nedsatt immunförsvar. Stressande faktorer i kalvens miljö kan vara stora grupper, flytt till ny gård, blandning med andra kalvar, foderbyte med mera.

Skyddande faktorer som har observerats är låga uppmätta bakteriemängder i kalvboxen, täta avskiljare mellan boxar samt möjlighet att bädda ner sig i djupströbädd så pass att kalvarnas ben inte syns när de ligger ner (eng. nesting score) (Lago *et al.* 2006). Sannolikt skyddar täta avskiljare mot luftvägssjukdom genom att minska utbytet av luftburna patogener mellan grupperna samt omöjliggöra direktkontakt mellan djur i olika grupper, vilket är de två främsta smittvägarna för luftvägs patogener. En djupströbädd som kalvarna kan bädda ner benen i möjliggör inte bara en renare och torrare miljö för kalvarna, utan bidrar även till att skydda kalvarna från kyla och drag (Lago *et al.* 2006).

För den som köper in kalvar från andra besättningar rekommenderar Kalvportalen (2019a) att samtliga kalvar som köps in bör väga minst 50 kg om de är mjölkdrickande eller 80 kg om de är avvanda, samt vara friska och välutvecklade. Kalvar bör köpas in från så få gårdar som möjligt samt hållas i ett mottagningsstall med omgångsuppfödning där det är möjligt att städa, desinfektera och låta torka mellan olika omgångar (Kalvportalen 2019a). För gårdar som årligen tar emot >50 kalvar yngre än fyra månader från fler än en besättning finns krav på mottagningsstall. Om kalvarna kommer från fler än fem besättningar finns krav på omgångsuppfödning (SJVFS 2019:18).

2.3. Diagnostiska verktyg

Det finns ett antal olika test för att diagnosticera sjukdom hos djur, och dessa kan jämföras med varandra med hjälp av beräknad sensitivitet och specificitet.

Sensitivitet är förmågan att korrekt identifiera sjuka individer, det vill säga andelen testpositiva av antalet sjuka (*Nationalencyklopedin* u.å.a). När man talar om sensitivitet kan man skilja på screenings sensitivitet och diagnostisk sensitivitet beroende på om testet används för screening eller diagnostik (Love *et al.* 2016). Ett

screeningtest används för att mäta prevalensen av en sjukdom i en grupp eller för att hitta individer att vidare undersöka, medan ett diagnostisk test används för att diagnosticera sjukdom hos ett misstänkt sjukt djur (Love *et al.* 2016). När man talar om sensitivitet utan att specificera om det är screening- eller diagnostisk sensitivitet, är det vanligen den diagnostiska sensitiviteten som menas.

Specificitet är förmågan att korrekt identifiera friska individer, det vill säga andelen testnegativa av antalet friska (*Nationalencyklopedin* u.å.b).

2.3.1. Allmäntillstånd och feber

I en amerikansk studie (Cramer *et al.* 2019) studerades förändringar i beteende hos kalvar med bovin luftvägssjukdom (BRD) genom att 280 kalvar undersöktes två gånger per vecka från cirka 21 (+/- 6) dagars ålder till avvänjning vid cirka 50 dagars ålder. Kalvarna bedömdes enligt *Wisconsin clinical respiratory score (CRS)* (se rubrik *Wisconsin-poängsystemet för klinisk bedömning av BRD*), ultraljud av lungorna samt bedömning av allmäntillstånd enligt *Wisconsin Calf Health Score* (McGuirk & Peek 2014). Allmäntillståndet bedömdes enligt nedan (Cramer *et al.* 2019):

0. Pigg, alert och responsiv
1. Dämpad, men svarar på stimuli
2. Dämpad, motvillig att resa sig eller att lägga sig
3. Icke responsiv, reagerar inte på stimuli (komatös)

Kliniskt sjuka kalvar definierades som positiv vid klinisk bedömning (CRS+) med eller utan konsolidering av lungvävnad vid ultraljudsundersökning medan subkliniskt sjuka kalvar definierades som negativ vid klinisk bedömning (CRS-) med konsolidering $\geq 1 \text{ cm}^2$ vid ultraljudsundersökning av lungorna (Cramer *et al.* 2019).

Författarna observerade 5,2 och 4,5 gånger högre risk för de kliniskt sjuka kalvarna att ha nedsatt allmäntillstånd jämfört med kalvarna som inte diagnosticerades med BRD respektive subklinisk BRD (Cramer *et al.* 2019).

I studien sågs även ett samband mellan feber och att ha nedsatt allmäntillstånd, där kalvar med feber hade cirka 6,2 gånger högre risk att ha nedsatt allmäntillstånd än kalvar utan feber. En teori bakom detta som presenteras av författarna är att cytokiner som IL-1, IL-6 och TNF- α som inducerar feber vid inflammation, även påverkar metabolismen i muskelceller och därför direkt och indirekt kan påverka kalvens benägenhet att interagera med miljön, vilket kan tolkas som att kalven har nedsatt allmäntillstånd. Författarna menar således att resultaten indikerar att kalvar med klinisk BRD får ett större systemiskt inflammationssvar och att kalvar med subklinisk BRD tycks ha ungefär lika stort systemiskt inflammationssvar som kalvar utan BRD (Cramer *et al.* 2019).

Studiens beräknade sensitivitet och specificitet för bedömning av allmäntillstånd som en diagnostisk metod för BRD var 23 % respektive 95 % (Cramer *et al.* 2019). Denna studie beräknade inte sensitivitet och specificitet för feber som diagnostisk metod, men feber har i andra studier visats ha låg specificitet (Mahendran 2020).

2.3.2. Standardiserade poängsystem för klinisk bedömning

Det finns ett antal olika poängsystem för standardiserad klinisk bedömning av luftvägsinfektion hos kalvar (Maier *et al.* 2019).

California-poängsystemet för klinisk bedömning av BRD

Ett system som tagits fram vid University of California baseras på åtta kliniska tecken – hosta, näsflöde, ögonflöde, rektaltemperatur, huvud- och öronposition samt andningsmönster och -frekvens. Avvikelse från något av de kliniska tecknen klassificeras enligt en förutbestämd skala från 2-5 poäng. Gränsvärdet för misstänkt luftvägssjukdom är satt till ≥ 5 poäng (Love *et al.* 2014). I en studie beräknades screenings sensitiviteten till 46,8 %, diagnostiska sensitiviteten till 72,6 % och specificiteten till 87,4 % (Love *et al.* 2016).

I en annan fall-kontrollstudie utförd vid University of California testades flera olika modeller för standardiserad klinisk poängbedömning av bovin luftvägssjukdom. Den säkraste modellen baserades på följande variabler: hosta (2 poäng), avvikande andning (1 poäng), lågt hull (5 poäng), insjunkna ögon (4 poäng) samt en fluktuation i omgivningstemperatur på $>15^{\circ}\text{C}$ under de senaste 24 timmarna. Gränsvärdet för misstänkt luftvägssjukdom drogs vid 2 poäng. Modellen visade en screenings sensitivitet på 77 %, diagnostisk sensitivitet på 100 % samt specificitet på 61,9 %. När även feber ($>39,2^{\circ}\text{C}$) lades till som parameter ökade specificiteten till 76,7 % medan screenings sensitiviteten och diagnostiska sensitiviteten minskade till 64,8 % respektive 76,9 % (Maier *et al.* 2019).

I de fall där omgivningstemperaturen under de senaste 24 timmarna är okänd har författarna i stället räknat på ett gränsvärde på 1 poäng. Den beräknade screenings sensitiviteten var då 84,2 %, diagnostiska sensitiviteten 100 % samt specificiteten 47,5 % (Maier *et al.* 2019). Om även feber ($>39,2^{\circ}\text{C}$) lades till som parameter ökade specificiteten till 62,6 % medan screenings sensitiviteten och den diagnostiska sensitiviteten minskade till 70,5 % respektive 76,9 %. Genom att öka testets specificitet genom att lägga till feber som parameter menar författarna att man kan minska risken för onödiga behandlingar och på så vis minska användningen av antibiotika. Dock ökar risken för att sjuka kalvar missas och får gå obehandlade eftersom kroppstemperaturen endast stiger under en viss period i sjukdomsstadiet och sedan normaliseras igen.

Wisconsin-poängsystemet för klinisk bedömning av BRD

En annan poängskala för klinisk bedömning av kalvar är framtagen vid Wisconsin universitet och baseras på fem kliniska tecken – rektaltemperatur, hosta, nosflöde, öronposition och ögonflöde (McGuirk & Peek 2014). Dessa tecken poängsätts 0-3 där 0 är utan anmärkning, 1 motsvarar lindrig avvikelse, 2 måttlig avvikelse och 3 kraftig avvikelse från det normala. Kalvar anses vara positiva för bovin luftvägssjukdom vid ≥ 5 poäng, alternativt minst 2 poäng på två eller fler kliniska parametrar.

Wisconsin-poängsystemet har beräknats ha en screenings sensitivitet på 46,0 %, diagnostisk sensitivitet på 71,1 % och en specificitet på 91,2 % i en fall-kontroll studie av 536 kalvar (Love *et al.* 2016).

2.3.3. Ultraljud

Ultraljud av lungorna som diagnostisk metod för luftvägssjukdom hos kalvar är något som uppmärksammas under senare år (Maier *et al.* 2019). Med hjälp av ultraljud kan förändringar upptäckas innan kliniska tecken ses. I en studie upptäcktes förändringar på ultraljud 3-29 (median 10,5) dagar innan förekomst av kliniska tecken (Cuevas-Gómez *et al.* 2021). Ultraljud av lungorna på kalvar med luftvägssjukdom har en sensitivitet på 89 % och specificitet på 95 % när gränsvärden för positivt fynd dras vid konsolidering ≥ 3 cm (Berman *et al.* 2019). När gränsvärdet drogs vid konsolidering ≥ 0 cm samt ≥ 1 cm sågs en indikation på något lägre sensitivitet och högre specificitet, men detta är endast estimeringar och författarna har inte gjort någon vidare analys på sensitivitet och specificitet för dessa värden (Berman *et al.* 2019). I en annan studie beräknades ultraljud av lungorna ha en sensitivitet på 94 % och specificitet på 100 % hos kalvar med subklinisk luftvägssjukdom när gränsvärdet sattes till konsolidering > 0 cm (Ollivett *et al.* 2015).

Hos friska kalvar har huden ett homogent utseende och pleuran ses som en jämn, hyperekoisk linje som rör sig i takt med att kalven andas. Eftersom lungorna är luftförande går lungparenkymet inte att utvärdera i sig, utan i stället används resonansartefakter (A-linjer) som ett tecken på frisk lungvävnad. Dessa ses som multipla hyperekoiska linjer som löper parallellt med pleuran (se figur 1 & 3). När proben placeras över revben ger dessa upphov till en svart skugga, där resonansartefakter inte kan ses (figur 2) (Jung & Bostedt 2004).

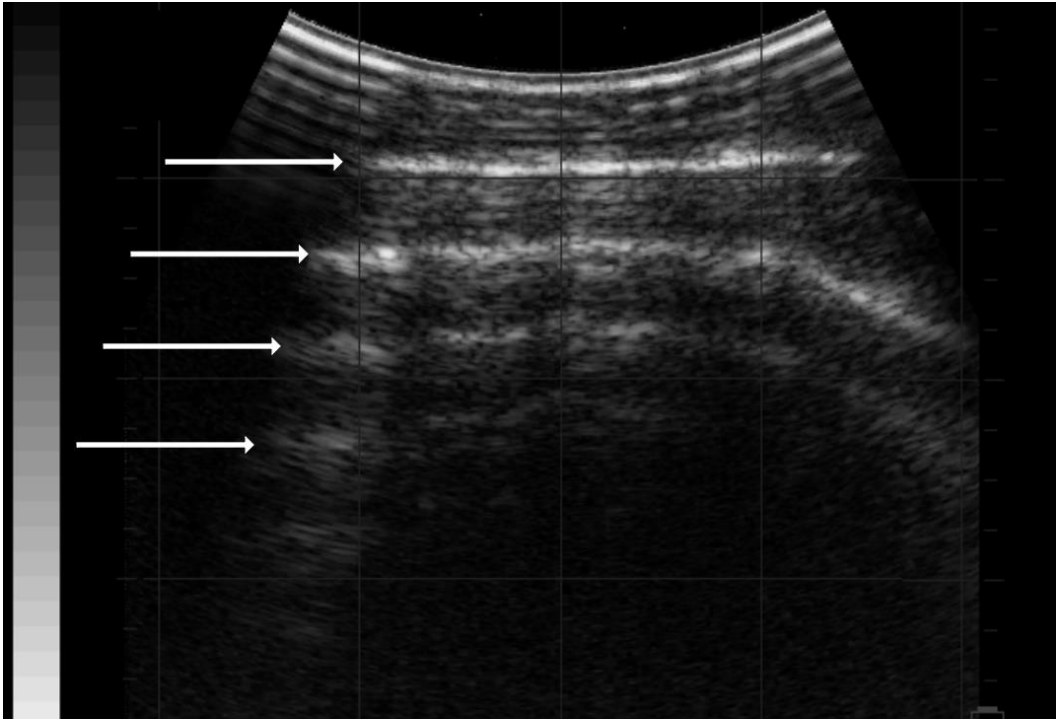
Tecken på lungförändringar som kan ses vid ultraljud av lungorna är minskad luftföring i lungorna samt patologiska förändringar nära pleuran. Förändringar längre in i lungorna kan inte utvärderas med ultraljud, eftersom luftförande lungvävnad mer parietalt bryter ljudvågorna. Exempel på förändringar som kan ses och utvärderas är förekomst av vätska i lungsäcken (pleural effusion), konsolide-

ring av lungorna, atelektas och bölder i de parietala delarna av lungorna (Jung & Bostedt 2004).

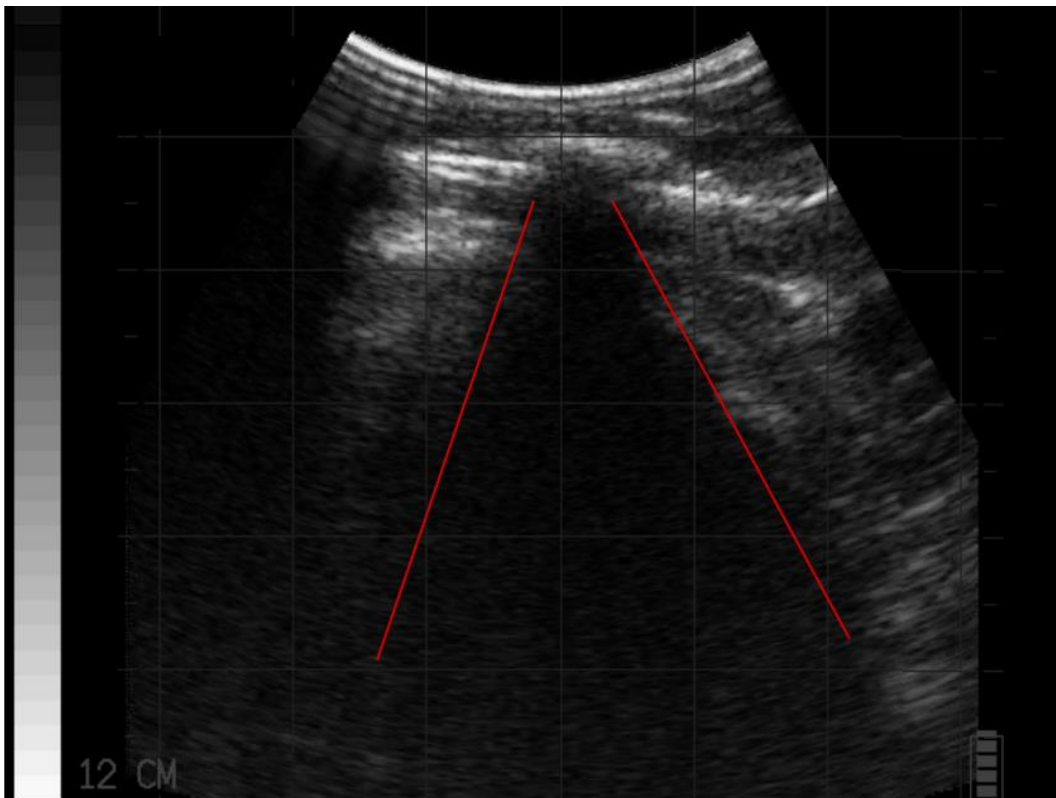
I ett tidigt skede av lunginflammation blir resonansartefakterna otydligare och förekommer med längre intervall. Ibland ses även kometsvansartefakter (comet tails) utgående från pleuran (se figur 4). Om detta förvärras kan lungans luftförande förmåga minska, vilket leder till minskad förekomst av och svagare resonansartefakter samt stundtals leverlik struktur mellan dem (Jung & Bostedt 2004).

Lungvävnad som inte är luftförande får en leverlik struktur vid ultraljud på grund av att dessa områden har ökad vävnadstäthet. Detta kan ses som ett generellt hypoekoiskt område med något heterogent utseende på grund av förekomst av enstaka luftförande alveoler som ses som hyperekoiska områden (se figur 5). Ju större område som är konsoliderat och ju längre det har pågått, desto färre hyperekoiska områden med luftförande lungblåsor ses. I grava fall ses knappt några luftförande lungblåsor alls (atelektas), vilket leder till att området får ett homogent utseende. I lungvävnaden som inte är luftförande ses inga resonansartefakter (Jung & Bostedt 2004).

Bölder i lungorna kan endast ses om de ligger nära pleuran. Dessa ger upphov till väl avgränsade hypoekoiska områden, vilka framför allt kan ses om de förekommer i konsoliderad lungvävnad. Böldernas kapsel kan anas som en tunn, hyperekoisk utlinjering av de hypoekoiska områdena (Jung & Bostedt 2004).



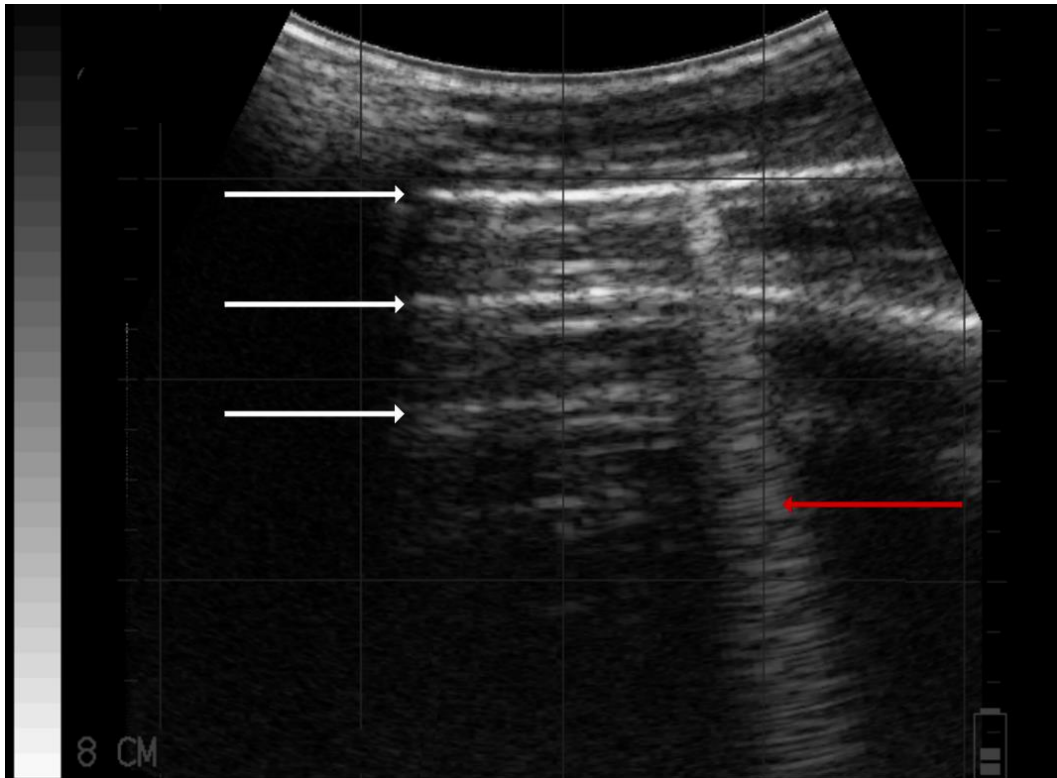
Figur 1: Ultraljudsbild av frisk lunga. Pilarna markerar resonansartefakter (A-linjer). Bild: Erika Geijer, Gård & Djurhälsan



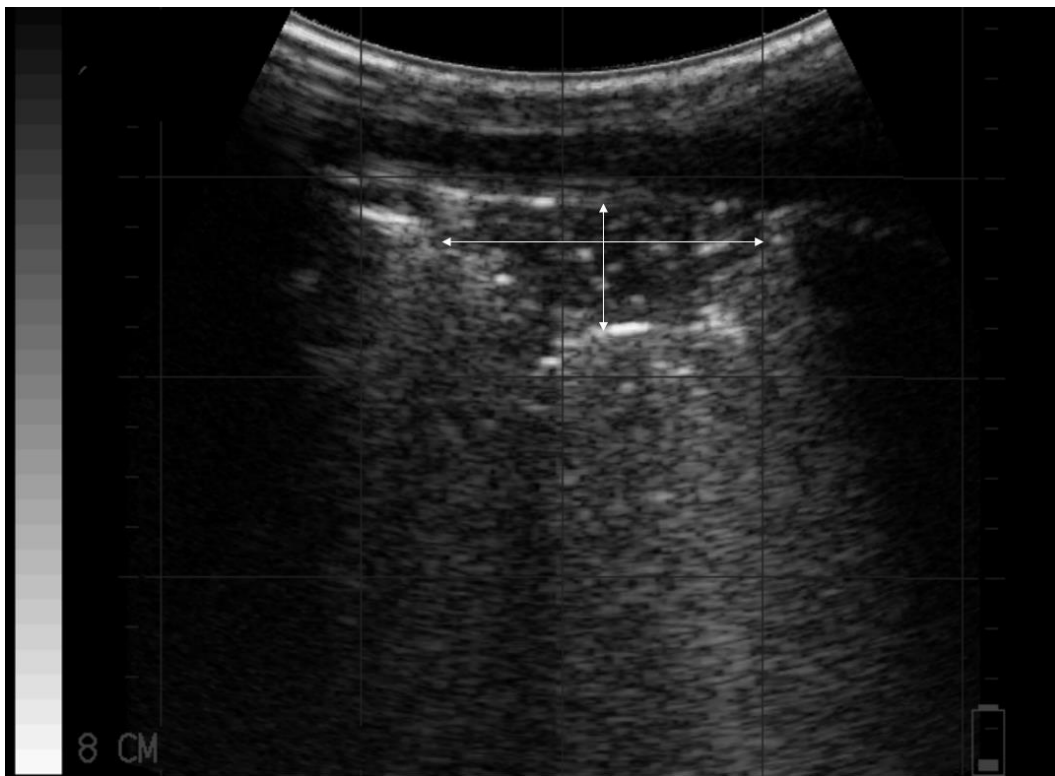
Figur 2: Ultraljud av lungor. Figuren visar svart skugga av ett revben vars gränser är markerade med röda streck. Bild: Erika Geijer, Gård & Djurhälsan



Figur 3: Figuren visar en ultraljudsbild av frisk lunga med resonansartefakter till vänster och lever till höger. Bild: Erika Geijer, Gård & Djurhälsan



Figur 4: Ultraljudsbild av lunga. De vita linjerna pekar på resonansartefakter (A-linjer). Den röda pilen pekar på en kometsvansartefakt. Bild: Erika Geijer, Gård & Djurhälsan



Figur 5: Ultraljudsbild av lunga med ett cirka 3x1,8 cm stort konsoliderat område. Området är markerat med vita pilar. Bild: Erika Geijer, Gård & Djurhälsan

2.3.4. Provtagning

Prover för bakteriologisk odling eller PCR för detektion av patogener kan tas från näshålan, bronkialaspirat eller lungvävnad i samband med obduktion.

SVAs laboratorium erbjuder så kallat ”Luftvägspaket nöt” där PCR-metod används för att detektera förekomst av BRSV, bovin coronavirus, BPIV-3, *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis* samt *Pasteurella multocida* i nässvabbprover. I oktober 2021 kostade en sådan analys 1062:50 kr inklusive moms och normal svarstid anges vara cirka 3 dagar (Statens veterinärmedicinska anstalt u.å.). En svårighet med nässvabb som diagnostisk metod för luftvägsinfektion är att risken för falska positiva svar är stor vad gäller bakteriella infektioner, eftersom en del bakteriella agens även förekommer hos friska individer (Love *et al.* 2016). Detta sammantaget gör att provtagning från näshåla i praktiken lämpar sig bättre för att undersöka vilka patogener som förekommer hos en individ eller i en besättning snarare än för att diagnosticera luftvägssjukdom.

I en studie beräknades screenings sensitivitet på 43,4 %, diagnostisk sensitivitet på 52,6 % och en specificitet på 71,3 % för aerob bakterieodling från näshålan där förekomst av *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* eller *Bibersteinia trehalosi* räknades som positivt svar. I samma studie undersöktes även odling av

Mycoplasma spp från nässvabb, för vilket man kom fram till en screenings sensitivitet på 57,5 %, diagnostisk sensitivitet på 68,9 % samt specificitet på 48,7 %. När dessa tolkades parallellt (alltså som positivt om någon av odlingarna är positiva) ökade screenings sensitiviteten till 65,6 % och diagnostiska sensitiviteten till 77,8 %, medan specificiteten minskade till 48,7 % (Love *et al.* 2016).

2.3.5. Obduktion

Obduktion av kalvar som dött är ett viktigt verktyg i besättningsdiagnostik, särskilt i besättningar där en eller flera kalvar dött av okänd anledning. Vid obduktion kan såväl makroskopiska som mikroskopiska förändringar påvisas, se rubrik ”2.2.3 Patologi”. Det är även möjligt att provta för mikrobiologisk analys från lungvävnad.

3. Material och metoder

3.1. Urval

Initialt planerades undersökningarna på två olika gårdar, men på grund av ändrade förutsättningar uteslöts en av gårdarna och det fanns då inte tid att söka en ny gård inom tidsramen för studien. Gårdarna matchades efter följande kriterier:

1. Anslutna till Gård & Djurhälsan
2. Lokaliserade i Västra Götaland eller Västmanland
3. Djurägare som är villig att delta i studien
4. Ej känd förekomst av *Mycoplasma* spp
5. Behandlar luftvägsinfektioner med penicillin i första hand
6. 30-50% behandlingsfrekvens för luftvägsinfektioner
7. Mellangårdsavtal/förmedling av kalvar
8. Matchande behandlingskriterier avseende luftvägsinfektion: Feber, nedsatt allmäntillstånd och andningssvårighet
- 9.Utfodringsystem: Möjlighet att kontrollera hur mycket kalvarna dricker
10. Antal omgångar i mottagningsstallet
11. Jämförbar sjukdomsförekomst, dödlighet och behandlingsfrekvens för luftvägsinfektion på båda gårdarna

Eftersom data behövde samlas in i september och början på oktober för att hinna bearbetas och analyseras i tid för inlämning av det skriftliga arbetet, valdes gårdens två första kalvomgångar i september ut att studeras – den första anlände den 1/9-2021 och den andra den 15/9-2021. Alla kalvar i dessa kalvomgångar ingick i studien, utom två som uteslöts. Den ena uteslöts då den behandlats för luftvägsinfektion strax innan studiens start. Den andra uteslöts då den vid studiens start var

kliniskt sjuk och hade stora förändringar på lungorna. Med dessa två kalvar exkluderade, återstod 61 kalvar.

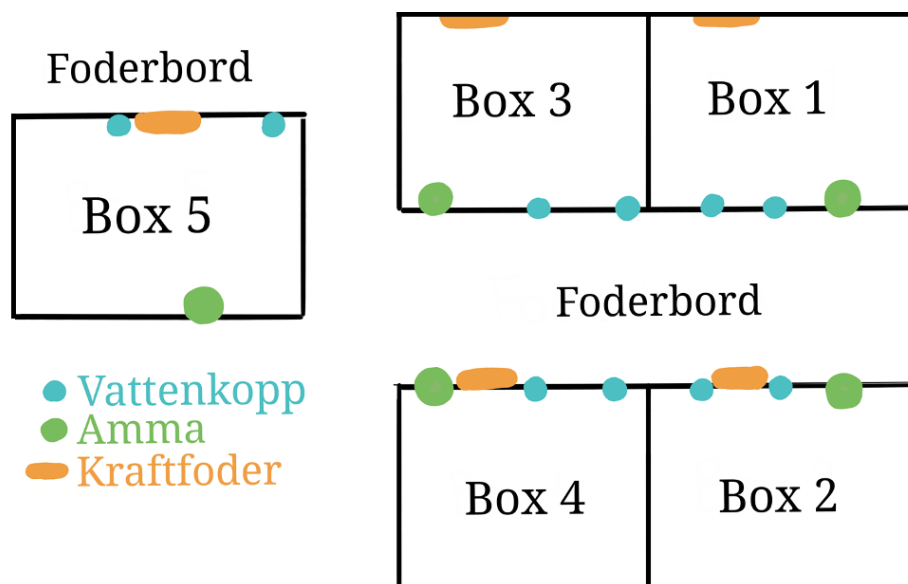
3.1.1. Indelning av kalvar

Kalvarna i den första kalvomgången, de som anlände till gården den 1/9-2021, gick i box 3 och 4 (se figur 6). Kalvarna hade vid ankomst till gården delats upp i boxarna av djurägaren. Kalvarna i box 3 valdes till försöksgrupp (grupp 3) och kalvarna i box 4 valdes till kontrollgrupp (grupp 4) vid studiens start.

Kalvarna i den andra kalvomgången, de som anlände till gården den 15/9-2021, gick alla i box 5. Dessa kalvar delades därför in i grupper baserat på kalvarnas ID-nummer där varannan kalv tilldelades försöksgrupp och varannan kontrollgrupp i fallande ordning. Försöksgruppen döptes till Grupp 5.1 och kontrollgruppen till Grupp 5.2.

Indelning av grupperna var alltså enligt följande:

- Kalvomgång 1:
 - o Grupp 3: Försöksgrupp bestående av 18 kalvar. Inhyestes i box 3.
 - o Grupp 4: Kontrollgrupp bestående av 15 kalvar. Inhyestes i box 4.
- Kalvomgång 2:
 - o Grupp 5.1: Försöksgrupp bestående av 13 kalvar. Inhyestes i box 5.
 - o Grupp 5.2: Kontrollgrupp bestående av 15 kalvar. Inhyestes i box 5.



Figur 6: Schematisk ritning av ladugården och dess boxar. I box 1 och 2 gick äldre kalvar. I box 3 och 4 inhystes den första kalvomgången. I box 5 inhystes den andra kalvomgången. Bild: Josefin Sandelius

3.2. Datainsamling

3.2.1. Bedömningar

Alla 61 kalvar bedömdes under tio dagar. Bedömningarna utfördes på vardagar och alltså inte tio på varandra följande dagar, se bilaga 1 för schema över vilka dagar som undersökningar utfördes. Bedömningarna bestod av klinisk poängskala (tabell 1) samt ultraljud av lungorna (tabell 2). Efter insättande av behandling utfördes klinisk bedömning av kalvarna enligt poängskalan fortsatt varje dag medan ultraljudsundersökning utfördes var tredje dag under resterande tid som gruppen undersöktes. Kalvar som dog under studietiden obducerades på plats.

Kalvar klassades som kliniskt sjuka med luftvägsinfektion om de hade ≥ 5 poäng vid klinisk bedömning, oavsett vilken ultraljudsbedömning som gjordes. Kalvar med ≥ 5 poäng, vars kliniska tecken kunde förklaras av annan sjukdom klassades inte som kliniskt sjuka i luftvägsinfektion.

Kalvar som hade ≥ 2 poäng vid ultraljudsundersökning klassades som sjuka i luftvägsinfektion. Om kalvarna dessutom hade ≥ 5 poäng vid klinisk bedömning klassades de som kliniskt sjuka, och om de hade < 5 poäng vid klinisk bedömning klassades de som subkliniskt sjuka.

Tabell 1: Poängskalan för klinisk bedömning av kalvar som använts i studien. Skalan är modifierad efter Wisconsin-systemet. Eftersom fokus för studien har varit på bakteriell luftvägsinfektion har diarré uteslutits som parameter.

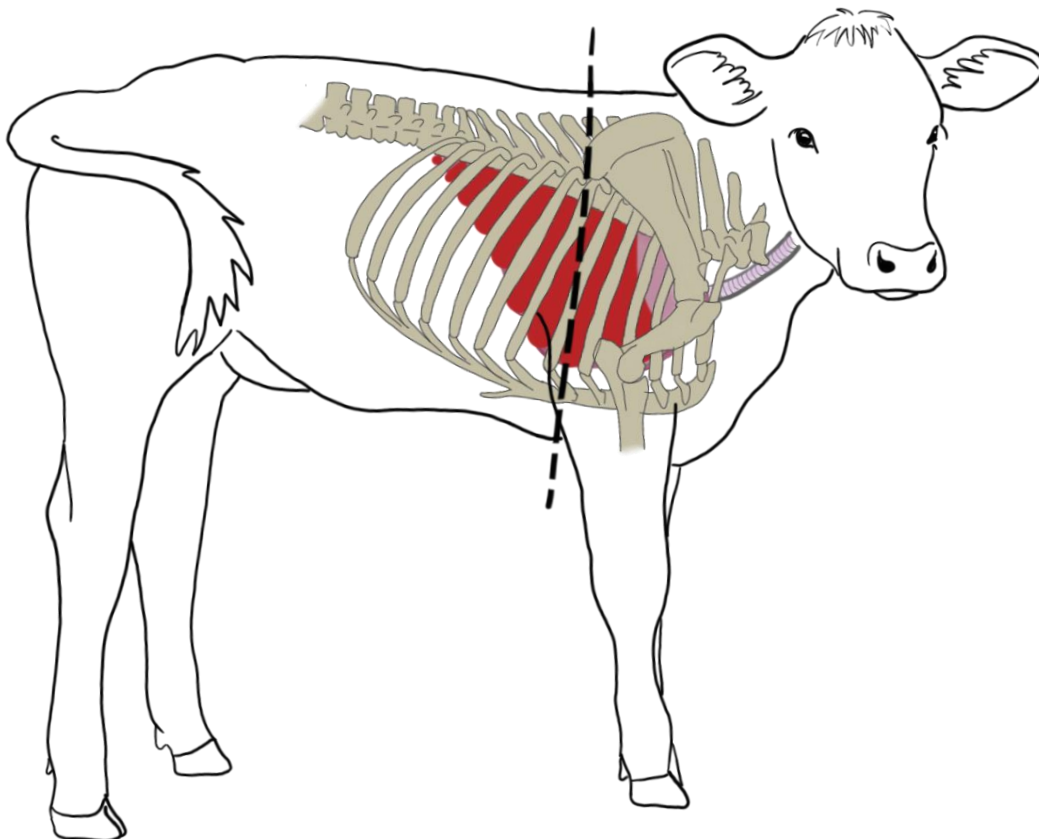
	0	1	2	3
<i>Kroppstemperatur</i>	$<39,5^{\circ}\text{C}$	$39,5\text{-}39,9^{\circ}\text{C}$	$40,9\text{-}40,4^{\circ}\text{C}$	$\geq 40,5^{\circ}\text{C}$
<i>Hosta</i>	Nej	Enstaka	Upprepad	Fuktig, rosslande hosta
<i>Andningsfrekvens</i>	$<50/\text{min}$	$50\text{-}59/\text{min}$	$60\text{-}69/\text{min}$	$\geq 70/\text{min}$
<i>Dyspné</i>	Nej	Lindrig	Måttlig	Kraftig
<i>Allmäntillstånd</i>	Utan anmärkning	Lite hängig, öronpåverkan	Tydligt hängig, ointresserad, ostadig, reser sig när drivs på	Reser sig inte
<i>Aptit</i>	Utan anmärkning	Lämnat $<0,5$ L	Lämnat $\geq 0,5$ L	
<i>Nosflöde</i>	Nej	Ja		
<i>Ögonflöde</i>	Nej	Ja		
<i>Öronposition</i>	Normal	Unilateralt hängande	Bilateralt hängande, headtilt	

Tabell 2: Poängskala för fynd vid ultraljudsundersökning av lungorna.

	0	0,5	1	1,5	2	3
Fynd vid ultraljud	Inga fynd	Förekomst av komet-svans-artefakter	En förändring <2 cm	Flera förändringar <2 cm	En förändring ≥2 cm	Flera förändringar ≥2 cm

Ultraljudsundersökningen utfördes med hjälp av mobilt ultraljud av modellen Easi-Scan Curve (IMV Imaging). Proben som användes var 60 mm lång och konvex. Ultraljudet hade en frekvens på 3-7 MHz och inställt djup på 8-12 cm. Samtliga åtkomliga intercostalrum på båda sidorna undersöktes, det vill säga intercostalrum tio till cirka fyra på vänster sida och tio till tre på höger sida (se figur 7). Alkohol användes för att få bra kontakt mellan proben och huden, kalvarna rakades inte.

Ultraljudsundersökningarna utfördes av samma bedömare under hela studien, medan de kliniska bedömningarna gjordes av två olika bedömare. För att få en så jämn bedömning som möjligt utfördes bedömningarna tillsammans den första dagen. Vid gränsfall eller osäkerhet diskuterade bedömarna fyndet sinsemellan.



Figur 7: Figuren visar en schematisk bild över lungfältet på kalv. Det röda fältet markerar de delar av lungorna som har undersökts. Den streckade linjen markerar gränsdragningen mellan de kraniala och kaudala delarna av lungorna. Bild: Josefín Sandelius

I samband med avvänjning 40 dagar efter ankomst gjordes en uppföljande bedömning av kalvarna, vilken inkluderade klinisk bedömning enligt poängskalan (tabell 1), ultraljud av lungorna (tabell 2) samt mätning av kalvarna med viktmåttband. Aptit registrerades inte vid uppföljningen av praktiska skäl, då kalvarna inte längre drack mjölk ur amman. Alla behandlingar från studiens inledning (5-6 dagar efter insättning för respektive grupp) till avvänjning noterades.

3.2.2. Behandling

I försöksgruppen ordinerades behandling vid påvisande av konsolidering av ≥ 2 cm lungvävnad, alltså vid ≥ 2 poäng vid ultraljudsundersökning. Kalvarnas kliniska poäng påverkade inte om behandling ordinerades eller inte i försöksgruppen. Alla behandlingar utfördes av djurägaren under morgonen, varför behandlingar som ordinerades under förmiddagen sattes in redan samma dag medan behandlingar som ordinerades under eftermiddagen sattes in morgonen efter.

Utöver detta behandlade djurägaren samtliga kalvar enligt gårdens VILA-instruktioner. Detta innebar att kalvar som uppvisade feber, nedsatt allmäntillstånd och andningssvårigheter behandlades mot luftvägsinfektion. Bedömarna ordinerade inte dessa behandlingar, utan djurägarna själva fick fånga upp och besluta om behandlingarna.

Behandlingen utgjordes i båda grupperna av 40 mg penicillin per kg kroppsvikt intramuskulärt en gång per dag i fem dagar samt 0,5 mg meloxicam per kg kroppsvikt subcutant som engångsdos.

Enstaka fall av annan sjukdom sågs under studietiden, exempelvis sårinfektion och öronböld. I dessa fall informerade bedömarna djurägarna om de sjuka djuren.

3.2.3. Registrering av vikt

Kalvarna vägdes av djurägaren vid ankomst till gården. Tre kalvar var inte vägda vid ankomst. Anledningen till att de inte vägdes var att de såldes till fast pris, varför djurägaren inte hade behov av att väga kalvarna. Dessa tre kalvar mättes med måttband sju dagar efter studiens start och deras insättningsvikt uppskattades med hjälp av den beräknade genomsnittliga dagliga viktökningen från mättillfället till avvänjning.

I samband med uppföljning mättes alla kalvar med viktmåttbandet, då det inte fanns tillgång till våg. Måttbandet som användes var av varumärket Willab och kan enligt tillverkaren mäta vikt på kalvar från 35 kg kroppsvikt. Samma bedömare mätte alla kalvar för att minska risken för systematiska fel.

3.3. Statistiska analyser

För analys av tillväxten i försöks- respektive kontrollgrupp beräknades först den genomsnittliga tillväxten för varje kalv från ankomst till avvänjning mätt i g/dag. Sedan plottades alla kalvars vikt i ett stapeldiagram för att se om normalfördelning förelåg, vilket det gjorde. Efter det utfördes ett F-test för att avgöra om varianserna var lika mellan grupperna. Därpå utfördes ett tvåsidigt T-test med olika varians för att testa om det förelåg statistiskt signifikant skillnad i genomsnittlig tillväxt (g/dag) mellan de två grupperna.

För analys av poäng för klinisk bedömning och ultraljud i försöks- respektive kontrollgrupp beräknades den genomsnittliga dagliga poängen för respektive kalv. Detta plottades sedan i två separata stapeldiagram för att se om de var normalfördelade, vilket var fallet med de kliniska poängen men inte med ultraljudspoängen. För de kliniska poängen utfördes ett F-test för att avgöra om varianserna var lika. Därpå utfördes ett tvåsidigt T-test med olika varians för att testa om det förelåg statistiskt signifikant skillnad i genomsnittlig poäng för klinisk bedömning mellan de två grupperna. För ultraljudspoängen utfördes ett Mann-Whitneytest för att undersöka om det förelåg statistiskt signifikant skillnad i genomsnittlig ultraljudspoäng mellan kontroll- och försöksgruppen.

Mann-Whitneytest utfördes på Social Science Statistics hemsida (Social Science Statistics u.å.). Samtliga F-test, T-test och beräkningar av medeltal, median, standardavvikelse och konfidensintervall utfördes i Microsoft Excel.

För jämförelse av tillväxt mellan kalvar som behandlas inom ett dygn efter att diagnos ställs med hjälp av ultraljud och kalvar som behandlas av djurägaren enligt gårdens ViLA-anvisningar beräknades genomsnittlig tillväxt för respektive kalv. Tillväxterna jämfördes med Mann-Whitneytest som utfördes på Social Science Statistics hemsida (Social Science Statistics u.å.). Ultraljudspoängen för de sju behandlade kalvarna presenterades i två spridningsdiagram med ultraljudsfynden för respektive kalv för alla dagar.

3.4. Gården och kalvarna

Gården köper in kalvar från tre olika mjölkproducerande gårdar varannan vecka. Gården har flera byggnader för inhysning av kalvarna, vilket möjliggör att boxarna kan rengöras och tillåtas stå tomma och torka mellan grupperna. I ladugården där studien utfördes fanns fem boxar som skildes av med hjälp av gallergrindar (se figur 6).

Kalvarna anländer till gården vid cirka två-tre veckors ålder. Djurägaren hämtar kalvarna själv och väger kalvarna i samband med hämtning. Kalvarna delas in i grupper efter vilken gård de kommer från i den mån det går. I varje box går cirka 15-30 kalvar. Kalvarna har transponder runt halsen eller i örat, vilket gör att deras mjölkintag kan följas och styras. Mjölkgivan är initialt 8 L per dag, och minskas sedan succesivt när kalvarna blir äldre. Varje box är ströad med halm och har en amma, en foderränna med fri tillgång till pelleterat kraftfoder, foderbord med fri tillgång på hösilage samt två vattenkoppar. Kalvarna har tillsyn minst två gånger per dag.

Gården har villkorad läkemedelsanvändning (ViLA). Samtliga kalvar som väger <50 kg behandlas med engångsdos meloxicam (Melovem) vid ankomst. Kalvar som djurägaren upplever dämpade eller som inte dricker som förväntat behandlas också med engångsdos meloxicam (Melovem). Kalvar som dricker dåligt får även elektrolytlösning i form av Effydral®. Lunginflammation, klövspaltsinflammation och ledinflammation behandlas med penicillin (Ethacillin vet) och meloxicam (Melovem). Diarré hos kalvar <4 veckors ålder och som upplevs ha ”svullen mage” behandlas med dihydrostreptomycin och diarré hos kalvar med nedsatt allmäntillstånd och feber behandlas med oxytetracyklin (Vetroxy vet). Kalvarna vaccineras mot BRSV, BPIV-3 samt *Mannheimia haemolytica*.

Besättningens behandlingsfrekvens var 33,5 % under perioden 29/6-2020 till 29/6-2021. Behandlingsfrekvensen för luftvägsinfektion under samma period var 20 %. Dödligheten under perioden var 3,2 % för kalvar <100 kg, 0,8 % för kalvar 100-300 kg och 0 % för kalvar >300 kg.

Avvänjning av kalvarna sker 40 dagar efter insättning, alltså vid cirka 8-9 veckors ålder.

3.4.1. Kartläggning av patogener i besättningen

En kartläggning av patogenerna i de studerade grupperna gjordes. Informationen har inte vidare bearbetats inom studien men är överlämnad till djurägaren, då det är värdefull information i deras arbete med djurhälsan på gården.

Svabbprov togs från näshålan för bakteriologisk odling, resistensbestämning och PCR från 15 av kalvarna. I den första omgången provtogs tre kalvar i försöksgruppen och fyra kalvar i kontrollgruppen sju dagar efter insättning. I den andra omgången provtogs tre kalvar i försöksgruppen och fem kalvar i kontrollgruppen dagen efter insättning. Valet av kalvar gjordes av bedömarna själva, som såg till att kalvar från alla tre ursprungsbesättningar provtogs i båda omgångarna. Utöver detta försökte bedömarna provta kalvar av olika raser samt blandat liggande och stående

kalvar vid provtagningstillfället för att minska förekomsten av bias. Samtliga prover analyserades individuellt hos SVA.

Träckprov togs även från fyra kalvar i den andra omgången. Träckproverna var inte en del av den ursprungliga studieplanen utan togs med anledning av hög förekomst av diarré bland kalvarna. Syftet med träckprovtagningen var framför allt att kunna lämna lämpliga råd till djurägaren för att minska förekomsten av diarré i besättningen. Samtliga prover analyserades individuellt, utom rotavirus i träck som poolades. Proverna analyserades vid SVA.

4. Resultat

4.1. Undersökningsresultat

4.1.1. Prevalens och poängbedömning

Totalt insjuknade 16 kalvar i klinisk luftvägsinfektion och 2 kalvar i subklinisk luftvägsinfektion under studieperioden. En kalv avled. Av kalvarna som insjuknade i klinisk luftvägsinfektion tillhörde 11 kalvar kontrollgrupperna och 5 kalvar försöksgrupperna. Båda kalvarna som insjuknade i subklinisk luftvägsinfektion tillhörde försöksgrupperna. Se tabell 3 för fördelning av sjukdom mellan boxarna.

Tabell 3: Prevalens för klinisk och subklinisk luftvägsinfektion samt dödsfall i de olika grupperna.

	Grupp 3	Grupp 4	Grupp 5.1	Grupp 5.2	Totalt
	Försöksgrupp	Kontrollgrupp	Försöksgrupp	Kontrollgrupp	
<i>Frisk</i>	13	7	10	12	42
<i>Kliniskt sjuk</i>	2	8	3	3	16
<i>Subkliniskt sjuk</i>	2	0	0	0	2
<i>Död</i>	1	0	0	0	1
Totalt	18	15	13	15	61

Den genomsnittliga poängen för klinisk bedömning enligt tabell 1 var 2,31 poäng (95 % CI: 1,99-2,63) för kontrollgrupperna och 2,00 poäng (95 % CI: 1,78-2,22) för försöksgrupperna. P-värdet vid tvåsidigt t-test var 0,128 vilket innebär att studien inte påvisade någon statistiskt säkerställd skillnad i genomsnittlig klinisk poäng mellan försöks- och kontrollgruppen.

Den genomsnittliga poängen för ultraljudsfynd enligt tabell 2 var 0,56 poäng (95 % CI: 0,34-0,78) för kontrollgrupperna och 0,42 poäng (95 % CI: 0,30-0,54) för försöksgrupperna. P-värdet vid tvåsidigt Mann-Whitneytest var 0,841 vilket innebär att studien inte påvisade någon statistiskt säkerställd skillnad i genomsnittlig ultraljudspoäng mellan försöks- och kontrollgruppen.

Under studieperioden utfördes 594 ultraljudsundersökningar. Flest förändringar hittades kranialt på höger sida, följt av kranialt på vänster sida. Samtliga fynd ut-

gjordes av konsolidering, inga bölder eller pleuriter påvisades. Se tabell 4 för fördelning av fynd mellan kranialt och kaudalt på respektive sida.

Tabell 4: Fördelning av ultraljudsfynd mellan höger och vänster sida samt kranialt och kaudalt.

Poäng vid ultraljudsbedömning	Vänster kaudalt	Vänster kranialt	Höger kaudalt	Höger kranialt	Totalt
0	574	431	584	380	1969
0,5	15	123	8	139	285
1	2	18	2	44	66
1,5	1	3	0	7	11
2	2	13	0	21	36
3	0	6	0	3	9
Totalt	594	594	594	594	2376

Totalt påvisades vattentunn diarré hos 42 (69 %) av kalvarna och lös avföring hos 18 (30 %) av kalvarna. En kalv hade normal avföring under hela studieperioden.

4.1.2. Tillväxt

Den genomsnittliga insättningsvikten i försöksgruppen var $58,6 \pm 7,1$ kg och i kontrollgruppen $55,7 \pm 9,2$ kg. Den genomsnittliga tillväxten från ankomst vid cirka två veckors ålder till avvänjning vid cirka åtta veckors ålder var 1270 g/dag (95 % CI: 1175-1371) i försöksgruppen och 1180 g/dag (95 % CI: 1031-1329) i kontrollgruppen. T-test för jämförelse av den genomsnittliga dagliga tillväxten i de två grupperna gav P-värde på 0,31 och alltså kunde ingen statistiskt signifikant skillnad i tillväxt påvisas.

4.1.3. Uppföljning i samband med avvänjning

I samband med avvänjning påvisades klinisk luftvägsinfektion hos två kalvar och subklinisk luftvägsinfektion hos elva kalvar, se tabell 5 för fördelning mellan grupperna. Inga ytterligare kalvar hade dött eller avlivats.

Tabell 5: Prevalens för klinisk och subklinisk luftvägsinfektion samt i de olika grupperna i samband med avvänjning.

	Grupp 3 Försöksgrupp	Grupp 4 Kontrollgrupp	Grupp 5.1 Försöksgrupp	Grupp 5.2 Kontrollgrupp	Totalt
Frisk	14	11	11	11	47
Kliniskt sjuk	0	2	0	0	2
Subkliniskt sjuk	3	2	2	4	11
Totalt	17	15	13	15	60

Den genomsnittliga poängen för klinisk bedömning enligt tabell 1 vid avvänjning var 1,37 poäng (95 % CI: 0,75-1,99) för kontrollgrupperna och 0,77 poäng (95 % CI: 0,43-1,10) för försöksgrupperna. P-värdet vid tvåsidigt Mann-Whitneytest var 0,22 vilket innebär att det inte förelåg någon statistiskt signifikant skillnad i poäng för klinisk bedömning mellan de två grupperna vid avvänjning.

Den genomsnittliga poängen för ultraljudsfynd enligt tabell 2 vid avvänjning var 1,23 poäng (95 % CI: 0,73-1,74) för kontrollgrupperna och 0,82 poäng (95 % CI: 0,46-1,17) för försöksgrupperna. P-värdet vid tvåsidigt Mann-Whitneytest var 0,337 vilket innebär att det inte förelåg någon statistiskt signifikant skillnad i poäng för ultraljudsfynd mellan de två grupperna vid avvänjning.

4.1.4. Behandlingsresultat

Totalt diagnosticerades 18 kalvar med luftvägsinfektion vid de dagliga undersökningarna. Två av dessa hade subklinisk luftvägsinfektion och övriga hade klinisk luftvägsinfektion.

Fyra kalvar behandlades inom ett dygn efter att diagnosen ställts med hjälp av ultraljud (≥ 2 poäng). Alla dessa tillhörde försöksgruppen. Tre kalvar behandlades av djurägaren vid upptäckt av sjukdom, vilket inföll 0, 6 respektive 13 dagar efter att diagnosen ställts med hjälp av ultraljud eller klinisk bedömning. En av dessa kalvar tillhörde försöksgruppen och övriga två tillhörde kontrollgruppen. Ursprungsbesättning, insättningsålder, insättningsvikt, ras och kön för dessa kalvar presenteras i bilaga 2. Kalvarnas dagliga poäng vid klinisk bedömning respektive ultraljudsbedömning presenteras i bilaga 3 respektive 4.

Övriga elva kalvar behandlades inte under studieperioden då de inte diagnosticerats av djurägaren enligt gårdens ViLA-anvisningar. Endast en kalv ombehandlades innan avvänjning, vilket var den kalv som uteslöts då den var sjuk vid studiens start.

Den genomsnittliga dagliga tillväxten för de fyra kalvarna som behandlades inom ett dygn efter att diagnos ställts med ultraljud var 880, 1240, 1730 respektive 1320 g/dag, vilket ger ett medelvärde på 1292,5 g/dag. Den genomsnittliga dagliga tillväxten för de tre kalvarna som behandlades av djurägaren var 1290, 1150 respektive 1020 g/dag, vilket ger ett medelvärde på 1153,3 g/dag. Eftersom antalet kalvar var så pass lågt beräknades inte standardavvikelse eller konfidensintervall. Vid jämförelse av tillväxten mellan kalvar som behandlades inom ett dygn och kalvar som behandlades av djurägare med hjälp av Mann-Whitneys test beräknades P-värdet till 0,3429 och alltså kunde ingen statistisk signifikant skillnad i tillväxt visas.

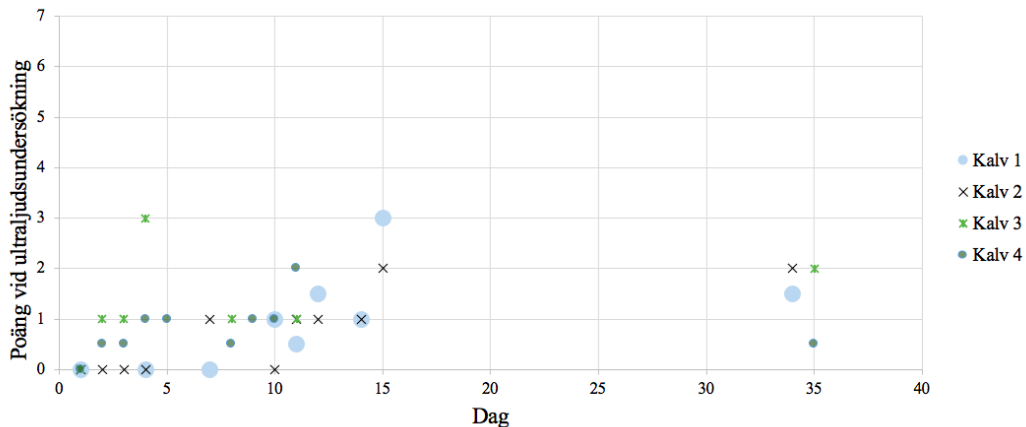
Ultraljudspoäng och klinisk poäng vid uppföljning, den högsta uppmätta ultraljudspoängen respektive kliniska poängen samt sjukdomsstatus vid uppföljning för de sju behandlade kalvarna presenteras i tabell 6.

Tabell 3: Tabellen visar ultraljudspoäng och klinisk poäng vid uppföljning samt högsta uppmätta dagliga ultraljudspoäng och kliniska poäng för respektive av de sju behandlade kalvarna. Kalv 1-4 behandlades inom ett dygn efter att diagnosen luftvägsinfektion ställts med hjälp av ultraljud (≥ 2 poäng enligt tabell 2) och kalv 5-7 behandlades av djurägaren.

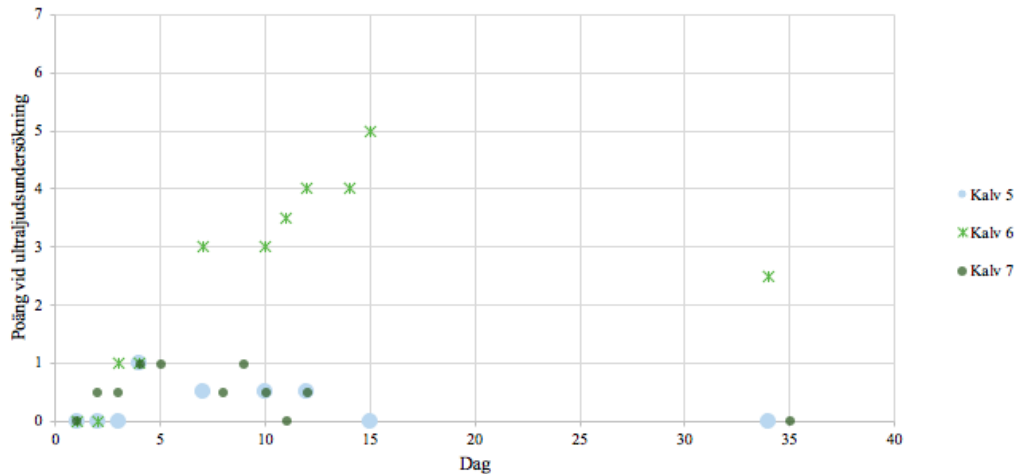
	Ultraljudspoäng vid uppföljning	Högsta uppmätta ultraljudspoängen	Klinisk poäng vid uppföljning	Högsta uppmätta kliniska poäng	Sjukdomsstatus vid uppföljning
Kalv 1	1,5	3	0	3	Nej
Kalv 2	2	2	1	4	Subkliniskt sjuk
Kalv 3	2	3	1	5	Subkliniskt sjuk
Kalv 4	0,5	2	0	6	Nej
Kalv 5	0	1	1	5	Nej
Kalv 6	2,5*	5	0	7	Nej
Kalv 7	0	1	1	5	Nej

*1,5 poäng kaudalt på vänster sida + 1 poäng kaudalt på höger sida, varför kalv 6 klassificeras som frisk

I figur 8 och 9 presenteras ultraljudspoängen för varje undersökningsdag inklusive dagen för uppföljning hos kalvarna i gruppen som behandlades inom ett dygn efter diagnos respektive kalvarna som behandlades av djurägaren.



Figur 8: Ultraljudspoäng vid daglig undersökning inklusive vid uppföljningen dag 34-35 för kalvarna som behandlades inom ett dygn efter diagnos med hjälp av ultraljud (fynd ≥ 2 cm). Behandling sattes in dag 15 för kalv 1 och 2, dag 4 för kalv 3 och dag 11 för kalv 4.



Figur 9: Ultraljudspoäng vid daglig undersökning inklusive vid uppföljningen dag 34-35 för kalvarna som behandlades av djurägaren. Behandling sattes in dag 9 för kalv 5 (samma dag som diagnos enligt klinisk poängskala), dag 19 för kalv 6 (13 dagar efter diagnos enligt ultraljud) och dag 14 för kalv 7 (6 dagar efter diagnos enligt klinisk poängskala).

4.1.5. Obduktion av den avlidna kalven

En kalv avled under studieperioden. Kalven tillhörde försöksgruppen i den första omgången (grupp 3) och var 38 dagar gammal. Den uppvisade enligt uppgift från djurägaren inga avvikelser på kvällen, och hittades sedan död i boxen morgonen därpå. Kalven uppvisade seröst ögonflöde två respektive sex dagar innan den dog, samt lös avföring sju dagar innan den dog. Utöver detta noterades inga avvikelser vid de dagliga undersökningarna under veckan innan dödsfallet.

Vid yttre inspektion var kalven mycket svullen om buken, men inga andra avvikelser sågs.

I bukhålan fanns riklig mängd hemoserös vätska med lindrigt fibrinnehåll. Tunntarmarna var hyperemiska och hade löst/blodigt innehåll. Lymfknutorna i tarmkröset var måttligt förstörade och hade flertalet blödningar. Njurarna var normala i form och storlek, men uppvisade multifokala små (cirka 1-2 mm) blödningar i barken och mären. Inga avvikande fynd gjordes i förmagar, löpmage, grovtarm, lever, mjälte, urinblåsa och könsorgan.

Hjärtat bedömdes vara utan anmärkningar, men i hjärtsäcken fanns en lindrig mängd serös vätska. I lungorna sågs flera mindre (<0,5 cm i diameter) områden med konsolidering kranioventralt, övriga områden i lungorna var makroskopiskt utan anmärkning. Thymus var utan anmärkning.

Inga mikrobiologiska eller histologiska prover togs.

4.1.6. Jämförelsetal baserat på ursprungsbesättning

I tabell 7 presenteras jämförelsetal för kalvarna från de tre olika ursprungsbesättningarna som gården köper in kalvar från. Alla uppgifter är baserade på insamlade data om de 61 kalvarna som ingick i studien samt uppgifter från djurägaren om ålder och insättningsvikt. En majoritet av kalvarna köptes in från ursprungsbesättning 1, och dessa kalvar var i genomsnitt både äldre och större än kalvarna från de andra besättningarna. Kalvarna från ursprungsbesättning 2 var i sin tur genomsnittligt äldre än kalvarna från ursprungsbesättning 3. Det framgår även att andelen sjuka kalvar var lägre från ursprungsbesättning 1 än i övriga två. Försöksgrupperna utgjordes till stor del (94 %) av kalvar från ursprungsbesättning 1, medan kontrollgrupperna var mer jämnt fördelade.

Tabell 4: Tabellen visar en sammanställning av antal kalvar från respektive ursprungsbesättning samt deras insättningsålder, insättningsvikt, tillväxt, antal och andel kliniskt respektive subkliniskt sjuka kalvar samt fördelningen av kalvarna mellan försök- och kontrollgrupp.

	Ursprungsbesättning 1	Ursprungsbesättning 2	Ursprungsbesättning 3
Antal kalvar	43	15	3
Genomsnittlig insättningsålder (dagar)	21,3	20,3	14,3
Median insättningsålder (dagar)	21	17	15
Genomsnittlig insättningsvikt (kg)	58,2	54,9	54
Median insättningsvikt (kg)	59	55	60
Genomsnittlig tillväxt (g/dag)	1250	1210	880
Median tillväxt (g/dag)	1240	1120	1070
Antal (andel) klinisk sjuka kalvar	7 (16 %)	7 (47 %)	2 (67 %)
Antal (andel) subklinisk sjuka kalvar	2 (5 %)	0	0
Antal kalvar i försöksgrupp	30	2	0
Antal kalvar i kontrollgrupp	13	13	3

4.1.7. Jämförelsetal baserat på grupp

I tabell 8 presenteras jämförelsetal från kalvarna baserat på grupptillhörighet. Kalvarna var i genomsnitt äldre i grupp 3 och 4, medan medianåldern var högst i grupp 3 och 5.1. Insättningsvikten var i genomsnitt något högre i försöksgrupperna. Antalet sjuka kalvar var betydligt högst i grupp 4 (53 %), och sedan relativt jämnt fördelat mellan övriga boxar. I försöksgrupperna kom en övervägande del av kalvar från ursprungsbesättning 1, medan kontrollgrupperna hade en mer representativ fördelning av kalvar från olika ursprungsbesättningar.

Tabell 5: Tabellen visar en sammanställning av jämförelsetal för de olika boxarna innehållande antal kalvar, insättningsålder och -vikt, tillväxt, prevalens av sjukdom samt fördelning från de tre olika ursprungsbesättningarna i respektive box.

	Grupp 3 Försök	Grupp 4 Kontroll	Grupp 5.1 Försök	Grupp 5.2 Kontroll
Antal kalvar	18	15	13	15
Genomsnittlig insättningsålder (dagar)	20,6	22,1	19,7	19,7
Median insättningsålder (dagar)	21	17	20	18,5
Genomsnittlig insättningsvikt (kg)	57,4	55	60	56,4
Median insättningsvikt (kg)	59	55	60	56
Genomsnittlig tillväxt (g/dag)	1300	1110	1210	1250
Median tillväxt (g/dag)	1240	1070	1270	1270
Antal kliniskt sjuka kalvar	2	8	3	3
Antal subkliniskt sjuka kalvar	2	0	0	0
Antal kalvar från ursprungsbesättning 1/2/3	18/0/0	3/10/2	11/2/0	11/3/1

4.2. Kartläggning av patogener i besättningen

Svabbprover från näshålan på 15 kalvar analyserades med PCR för *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, bovint coronavirus, BRSV, *Mycoplasma bovis* samt BPIV-3. Ingen dessa bakterier påvisades med hjälp av PCR.

Aerob bakteriologisk odling från näshåla visade på riklig växt av ospecificerad blandflora hos elva av kalvarna och måttlig växt av ospecificerad blandflora hos tre av kalvarna. Riklig växt av *Mannheimia* species i riklig blandflora sågs hos en kalv. Resistensbestämning av den sistnämnda visade på intermediär känslighet mot tultatromycin och sensibel mot övriga testade antibiotika.

Svabbproverna visade även på förekomst av BRSV hos tre kalvar samt BPIV-3 hos tio kalvar. Se tabell 9 för sammanställning av provsvaren från nässvabbproverna.

Tabell 9: Förekomst och fördelning av påvisade luftvägspatogener från svabbprover ur näshåla. Analysen för virus är gjord med hjälp av PCR och bakterieresultaten från odling. Inga bakterier påvisades med hjälp av PCR.

	Box 3	Box 4	Box 5	Totalt
BRSV	0	2	1	3
BPIV- 3	3	4	3	10
Riklig växt av ospecificerad blandflora	2	4	5	11
Måttlig växt av ospecificerad blandflora	0	0	3	3
<i>Mannheimia</i> spp.	1	0	0	1

Träckprov togs från fyra kalvar med diarré i grupp 5. Dessa visade på förekomst av *Cryptosporidium* hos två av kalvarna. Samtliga prover var negativa för parasitägg, coccidier och rotavirus typ A.

5. Diskussion

5.1. Studieresultat

5.1.1. Behandlingsresultat

Ingen statistiskt signifikant skillnad i tillväxt till avvänjning visades mellan försöks- och kontrollgrupp i studien. Med tanke på att antalet kalvar var relativt låg och att det var stor spridning på kalvarnas tillväxt går det inte att dra några säkra slutsatser om tillväxt utifrån resultatet. Tidigare studier har påvisat större tillväxt hos kalvar som behandlas mot luftvägsinfektion i tidigt skede än hos kalvar som behandlas senare (Binversie *et al.* 2020; Friton *et al.* 2005). Binversie *et al.* (2020) påvisade skillnad i tillväxt redan innan avvänjning, medan Friton *et al.* (2005) påvisade skillnad i tillväxt först 70 dagar efter insjuknande.

Kalvarna som behandlades inom ett dygn efter att diagnosen luftvägsinfektion ställdes hade en genomsnittlig tillväxt på cirka 1290 g/dag jämfört med kalvarna som behandlades av djurägaren som hade en genomsnittlig tillväxt på cirka 1150 g/dag. På 5 % signifikansnivå kunde ingen skillnad mellan grupperna säkerställas med hjälp av Mann-Whitneys test. En faktor som kan tänkas påverka den statistiska analysen är att de jämförda grupperna var mycket små (endast fyra individer per grupp), vilket gör att skillnaden mellan grupperna måste vara mycket stor för att statistiskt kunna säkerställas. För säkrare resultat är det önskvärt med ett större urval av kalvar att studera. Det vore även intressant att följa dessa kalvars tillväxt över längre tid för att undersöka förekomsten av långsiktiga skillnader i tillväxt.

Av de sju behandlade kalvarna hade två kalvar subklinisk luftvägsinfektion vid uppföljningen. Båda dessa kalvar var behandlade inom ett dygn efter att diagnos ställts med hjälp av ultraljud. Båda kalvarna visade konsolidering av lungvävnad som uppmättes till ≥ 2 cm kranialt på höger sida, och hade inte uppvisat konsolidering av lungvävnad i någon annan del av lungorna vid något tillfälle. För kalv 2 sattes behandling in under den sista av de tio undersökningstillfällena, så det är okänt hur förändringarna ändrades på kort sikt. Kalv 3 behandlades dag fyra och hade vid de resterande undersökningarna konsolidering som uppmättes till < 2 cm,

vilket alltså tyder på att förändringarna i lungorna initialt minskade men att kalven trots det hade konsolidering >2 cm vid avvänjning. Övriga kalvar diagnosticerades inte med luftvägsinfektion vid uppföljning.

Eftersom antalet behandlade kalvar var så pass lågt saknar studien *power* att påvisa statistiskt signifikanta skillnader i behandlingseffekt sett till utbredning av konsolidering av lungorna. Av de tre kalvar som behandlades av djurägaren stack kalv 6 ut med både högst ultraljudspoäng och klinisk poäng vid såväl uppföljning som under de dagliga undersökningarna. De övriga två djurägarbehandlade kalvarna fick som högst ett poäng vid ultraljudsbedömning och uppvisade inga förändringar på lungorna vid uppföljning. De fyra kalvarna som behandlades inom ett dygn efter diagnos hade en jämnare spridning sett till både ultraljudspoäng och klinisk poäng. Kalv 2 uppvisade samma ultraljudspoäng vid uppföljning (två poäng) som sin högsta uppmätta ultraljudspoäng vid de dagliga undersökningarna. Utöver detta hade alla andra kalvar lägre ultraljudspoäng och klinisk poäng vid uppföljningarna jämfört med sin högsta uppmätta poäng under de dagliga undersökningarna.

I en studie från 2020 (Binversie *et al.*) påvisades en mer begränsad konsolidering av lungorna hos kalvar som fick antibiotikabehandling mot luftvägsinfektion tidigt. Författarnas resultat är svåra jämföra med resultaten i denna studie då den begränsas av det låga antalet kalvar, och för att kunna dra säkrare slutsatser behövs ett större urval av kalvar att studera.

Hur tidigt luftvägsinfektion upptäcktes och behandlades av djurägaren varierade från 0 till 13 dagar efter att diagnosen luftvägsinfektion ställts med hjälp av ultraljud eller klinisk bedömning. Svårighet att upptäcka luftvägsinfektion på kalv i tidigt skede är ett känt problem, och SVA uppskattar att endast 45 % av fallen inkluderas i djursjukdata (Statens veterinärmedicinska anstalt 2021b). Faktorer som kan tänkas försvåra upptäckten av luftvägsinfektioner är bland annat infrekventa hostningar, att inappetens inte upptäcks på gårdar där man använder amma, att kalvarna slickar bort eventuellt nosflöde och att djurskötare/djurägare endast ser till kalvarna några gånger per dag och därför kan missa kliniska tecken som kalvarna visar däremellan. Ytterligare en faktor att ha i åtanke i detta fall är att ViLA-instruktionerna och Läkemiddelsverkets antibiotikariktlinjer anger ”andningssvårighet” som kriterium för insättande av behandling i stället för ”ökad andningsfrekvens”. Dyspné ses oftast först när sjukdomen är långt gånge, medan ökad andningsfrekvens ses tidigare i sjukdomsförloppet. Under studieperioden registrerades dyspné vid ett tillfälle, medan ökad andningsfrekvens registrerades 35 gånger hos 22 olika kalvar. Detta kan erbjuda en förklaring till att djurägarbehandlingarna sattes in senare. För att vidare utreda kriterierna för insättande av behandling mot luftvägsinfektion skulle det vara intressant att jämföra kalvar som behandlas redan vid ökad andningsfrekvens med kalvar som behandlas vid andningssvårighet.

En utmaning som stöttes på under studiens gång var också att endast en mindre andel av kalvarna som diagnosticerats med luftvägsinfektion enligt klinisk poäng i kontrollgrupperna upptäcktes av djurägaren och behandlades. Av 14 kalvar sattes behandling in på tre (21 %) av djurägaren. Även detta kan tänkas bero på de försvårande faktorerna som diskuteras i stycket ovan.

5.1.2. Prevalens och poängbedömning

Prevalensen för kliniskt sjuka djur varierade mellan grupperna. Under den andra kalvomgången då kalvarna gick i samma box insjuknade tre kalvar vardera i försöksgruppen (23 %) respektive kontrollgruppen (20 %). Under den första kalvomgången då kalvarna i de två grupperna gick i olika boxar sågs däremot en stor skillnad i prevalens för klinisk sjukdom där åtta (53 %) av kalvarna i kontrollgruppen och två (13 %) av kalvarna i försöksgruppen insjuknade. Att den låga prevalensen i den första omgångens försöksgrupp (grupp 3) skulle bero på minskad smittspridning till följd av tidigt insatt behandling är inte sannolikt med tanke på att de två behandlingarna som sattes in i gruppen inleddes under studieperiodens sista dag (dag 15).

Det är mer troligt att skillnaden beror på *confounders*. Möjliga *confounders* är bland annat ursprungsbesättning, antal ursprungsbesättningar blandade i boxen, insättningsvikt och annan pågående sjukdom. Grupp 3 var den enda gruppen där alla kalvar kom från en och samma ursprungsbesättning, medan det i övriga boxar inhystes kalvar från alla tre ursprungsbesättningarna. Detta är en känd riskfaktor för sjukdom (Statens veterinärmedicinska anstalt 2021c; Gård & Djurhälsan 2022) och bör tas i beaktande vid tolkning av sjukdomsprevalensen i grupperna. I en artikel på sin hemsida rekommenderar Gård & Djurhälsan (2022) att lantbrukare som köper in mjölkdrickande kalvar från olika besättningar grupperar dessa efter ursprungsbesättning och dess smittstatus för att minska smittryck och sjukdomsförekomst. En annan skillnad mellan boxarna är att den genomsnittliga insättningsvikten och medianinsättningsvikten var högre i försöksgrupperna än i kontrollgrupperna, samt att medianinsättningsåldern var högre i försöksgrupperna. Den genomsnittliga insättningsåldern är mer jämfördelad mellan grupperna, och som högst i grupp 4. Tre kalvar sticker ut med betydligt högre insättningsålder än övriga (39, 40 respektive 58 dagar) varav två av dessa är i grupp 4 och den tredje i grupp 5.2. Detta ger en förklaring till att medianvärdet för insättningsålder är lägre i kontrollgrupperna, medan den genomsnittliga insättningsåldern inte är det.

En numerisk, men inte statistiskt signifikant skillnad i genomsnittlig poäng för klinisk bedömning och ultraljudsbedömning mellan försöksgrupp och kontrollgrupp kunde påvisas. Man har sett i tidigare studier att tidigt insatt antibiotikabehandling är associerat med begränsad utveckling av konsolidering av lungorna

och minskad risk för ombehandling inom en vecka efter behandling (Binversie *et al.* 2020; Lhermie *et al.* 2016). Dock är tre av de fyra behandlingarna i försöksgruppen insatta så pass sent under studieperioden (dag 11, 15 och 15) att det är osannolikt att detta skulle ha någon större inverkan på poängen för klinisk bedömning och ultraljudsbedömning. Man skulle sannolikt behöva följa grupperna under en längre tid än så efter insatt behandling för att kunna påvisa eventuella skillnader mellan grupperna.

En övervägande majoritet av ultraljudsfynden gjordes i de kraniala delarna av lungorna. Det är sedan tidigare beskrivet att bronkopneumonier oftast ses kranio-ventralt. Zachary (2019) presenterar möjliga förklaringar till detta; bland annat att gravitationen gör att slem och infektiösa agens tenderar att hamna i de främre loberna, minskad perfusion av vävnaden samt sämre försvarsmekanismer i området.

5.1.3. Jämförelse av kalvar från olika ursprungsbesättningar

Vid jämförelse av kalvar från de olika ursprungsbesättningarna sågs en relativt stor skillnad i flera jämförelsetal. Kalvarna som kom från ursprungsbesättning 1 var i genomsnitt äldre, större och friskare än kalvar från de övriga ursprungsbesättningarna. I två kanadensiska studier där man undersökt tjurkalvar av mjölkkras som sålts för köttuppfödning sågs en ökad risk för dödsfall inom de tre första veckorna efter inköp (Winder *et al.* 2016) samt minskad tillväxt (Scott *et al.* 2020) hos kalvar med lägre insättningsvikt. På grund av praktiska skäl uppger Winder *et al.* (2016) att det inte var möjligt att samla in data om ålder på kalvar som säljs för köttuppfödning i Kanada, utan insättningsvikt används som en sammanvägning av födelsevikt, ålder och hull/näringsstatus. Detta är en indikation på att större kalvar klarar av flytt till annan besättning bättre än mindre kalvar, vilket också speglas av resultatet i denna studie.

Det är möjligt att det finns andra skyddande faktorer hos dessa kalvar jämfört med kalvarna från ursprungsbesättning 2 och 3. En faktor som sedan tidigare är känd som skyddande mot sjukdom är god immunstatus, vilket uppnås genom bland annat goda råmjölksrutiner. Det är först vid cirka sex veckors ålder som kalven själv bildat tillräcklig med antikroppar för att hålla sig frisk och innan dess är den helt beroende av att ha fått i sig råmjölk för att kunna upprätthålla ett gott immunförsvar (Kalvportalen 2019b). Maternala antikroppar mot luftvägspatogener har visats kunna ge ett visst skydd mot luftvägsinfektion (Valarcher & Hägglund 2006). Detta innebär att förekomst av luftvägsinfektion i ursprungsbesättningarna kan ha påverkat kalvarnas mottaglighet för luftvägsinfektioner i besättningen som studerades. Antikropps-förekomst är inte undersökt hos kalvarna i denna studie, och inte heller ursprungsbesättningarnas rutiner kring kalvning och råmjölk eller deras

sjukdata och därför går det inte att dra slutsatser kring kalvarnas immunstatus och om denna skiljer mellan kalvar från olika ursprungsbesättningar.

För att minska denna typ av *confounder* skulle man exempelvis kunna studera en besättning som endast inhyser kalvar från en och samma ursprungsbesättning, provta för antikroppsforekomst alternativt dela in grupperna helt randomiserat så att de blir mer jämförbara. I denna studie hade det senare varit mest önskvärt med tanke på att den studerade gruppen då blir så representativ för studiepopulationen (specialiserad kalvuppfödning av kalvar från olika ursprungsbesättningar) som möjligt. I denna studie kom 94 % av kalvarna i försöksgruppen från samma ursprungsbesättning, vilket inte kan anses vara en jämn fördelning relaterat till hur många kalvar som kom från respektive ursprungsbesättning totalt sett. Detta är något man bör ha i åtanke vid framtida studier av samma karaktär.

5.2. Studiedesign

Några av studiens svagheter som bör poängteras är kopplade till att studien är utförd i en kommersiell besättning och inte i en försöksdjursbesättning. Detta innebar att studien fick anpassas efter förutsättningarna i besättningen. I praktiken innebar detta bland annat att kalvarna fortsatt behandlades av djurägarna enligt deras ViLA-instruktioner - de flesta kalvarna behandlades någon gång med en engångsdos meloxicam (Melovem) och fyra kalvar behandlades med antibiotika mot sjukdomar som inte var relaterade till luftvägarna. I en studie där man behandlade bovin luftvägsinfektion hos kalv med endast NSAID observerades en ombehandlingsfrekvens på 11/24 (46 %) (Mahendran 2020). Resultaten indikerar att luftvägsinfektion hos kalv i vissa fall kan läka av med endast NSAID-behandling, vilket ger anledning att misstänka att behandlingarna med meloxicam under studietiden kan ha påverkat studieresultaten. Dessutom kan behandling med NSAID dölja eventuell feber och nedsatt allmäntillstånd hos kalvarna, vilket skulle kunna leda till att sjukdomsfall inte upptäcks.

En annan faktor som påverkats av förutsättningarna på gården var kalvarnas indelning. För att kunna jämföra smittspridningen mellan grupperna delades försöks- och kontrollgruppen i den första omgången in efter boxarna de tilldelades vid ankomst. Detta innebar att samtliga kalvar i försöksgruppen (grupp 3) kom från en och samma gård, medan kontrollgruppen (grupp 4) utgjordes av kalvar från tre olika gårdar (inklusive gården som kalvarna i grupp 3 kom från). Detta är en möjlig *confounder* för skillnader i prevalens och bedömningar mellan grupperna eftersom kalvar från olika gårdar för med sig olika patogener och smittryck samt kan ha olika förutsättningar från studiens start, som exempelvis skillnader i immunstatus och hull, se avsnitt 5.1.3. *Jämförelse av kalvar från olika ursprungsbesättningar.*

Ytterligare en utmaning inom studien var avsaknaden av våg i samband med avvänjning, vilket innebar att kalvarna i stället mättes med ett måttband runt bröstet, vilket sedan omvandlades till kg kroppsvikt med hjälp av en tabell utformad av tillverkaren av måttbandet. Med en beräknad genomsnittlig tillväxt från insättning till avvänjning på cirka 1200 g/dag, finns anledning att tro att vikterna som är beräknade utifrån måttbandet kan vara överskattade, inte minst med tanke på den relativt höga förekomsten av luftvägsinfektion och diarré. Sannolikt kan det ändå ge en indikation på vilka kalvar som ökat mer eller mindre i vikt i förhållande till varandra. För säkrare resultat hade den mest optimala metoden varit att väga kalvarna på våg både vid insättning och avvänjning.

5.3. Konklusion

På grund av så pass lågt antal behandlade kalvar kunde inga statistiskt signifikanta skillnader i behandlingseffekt mellan kalvar som behandlades av djurägaren enligt gårdens ViLA-anvisningar och kalvar som behandlades inom ett dygn efter påvisande av ultraljudsförändringar ≥ 2 cm påvisas. Ingen statistiskt signifikant skillnad i tillväxt mellan försöksgrupp och kontrollgrupp eller mellan kalvar som behandlades inom ett dygn efter ultraljudsfynd ≥ 2 cm och kalvar som behandlades av djurägaren enligt gårdens ViLA-anvisningar påvisades.

Studien har stött på utmaningar i form av *confounders* och ett lägre antal kalvar att studera än planerat. För att vidare undersöka behandlingseffekt och utvärdera behandlingskriterierna för bovin luftvägsinfektion är det önskvärt med fler studier inom ämnet där man undersöker ett större antal kalvar i mer jämförbara grupper samt följer dem under en längre tid för att utvärdera långsiktiga effekter.

Referenser

- Arcangioli, M-A., Duet, A., Meyer, G., Dernburg, A., Bézille, P., Poumarat, F. & Le Grand, D. (2007). The role of *Mycoplasma bovis* in bovine respiratory disease outbreaks in veal calf feedlots. *The Veterinary Journal* 177:89-93.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.03.008>
- Berman, J., Fransoz, D., Dufour, S. & Buczinski, S. (2019). Bayesian estimation of sensitivity and specificity of systematic thoracic ultrasound exam for diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned calves. *Preventive Veterinary Medicine* 162:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.10.025>
- Binversie, E.S., Ruegg, P.L., Combs, D.K. & Ollivett T.L. (2020). Randomized clinical trial to assess the effect of antibiotic therapy on health and growth of preweaned dairy calves diagnosed with respiratory disease using respiratory scoring and lung ultrasound. *Journal of Dairy Science* 103(12)11723-11735.
<https://doi.org/10.3168/jds.2019-18044>
- Bryson, D.G. (1985). Calf pneumonia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1(2):237-257. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)31326-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)31326-8)
- Caswell, J.L., Bateman, K.G., Cai, H.Y. & Castillo-Alcala, F. (2010). *Mycoplasma bovis* in Respiratory Disease of Feedlot Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 26(2):365-379. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.03.003>
- Constable, P.D., Hinchcliff, K.W., Done, S.H. & Grünberg, W. (2017). *Veterinary Medicine – A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats*. 11 uppl., vol 1. Missouri: Elsevier. 846-1090.
- Cramer, M.C., Proudfoot, K.L. & Ollivett, T.L. (2019). Short communication: Behavioral attitude scores associated with bovine respiratory disease identified using calf lung ultrasound and clinical respiratory scoring. *Journal of Dairy Science* 102(7):6540-6544. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15550>
- Cuevas-Gómez, I., McGee, M., Sánchez, J.M., O'Riordan, E., Byrne, N., McDanel, T. & Earley, B. (2021). Association between clinical respiratory signs, lung lesions detected by thoracic ultrasonography and growth performance in pre-weaned dairy calves. *Irish Veterinary Journal* 72(7). <https://doi.org/10.1186/s13620-021-00187-1>
- Dubrovsky, S.A., Van Eenennaam, A.L., Karle, B.M., Rossitto, P.V., Lehenbauer, T.W. & Aly, S.S. (2019). Bovine respiratory disease (BRD) cause-specific and overall

- mortality in preweaned calves in Californian dairies: The BRD 10k study. *Journal of Dairy Science* 108(8):7320-7328. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15463>
- Gorden, P.J. & Plummer, P. (2010). Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 26(2):243-259. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.03.004>
- Gård- & Djurhälsan (2022). *Gruppera mjölkdrickande kalvar efter besättning och smittstatus hos säljande besättning*. <https://www.gardochdjurhalsan.se/gruppera-mjolkdrickande-kalvar-efter-besattning-och-smittstatus-hos-saljande-besattning/> [2022-01-17]
- Hertel, J. (2012). *Trender inom kalvhälsan baserat på information från kalvpaketet*. (Examensarbete 2012:56) Sveriges lantbruksuniversitet. Kliniska vetenskaper/Veterinärprogrammet. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:slu:epsilon-s-2168>
- Holmquist, J. (2006). *Terapival vid behandling av lunginflammation hos kalv*. (Examensarbete 2006:41) Sveriges lantbruksuniversitet. Kliniska vetenskaper/Veterinärprogrammet. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:slu:epsilon-s-7804>
- Hägglund, S., Svensson, C., Emanuelson, U., Valarcher, J.F. & Alenius, S. (2006). Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex in Swedish dairy herds. *The Veterinary Journal* 172(2):320-328. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.04.029>
- Jung, C. & Bostedt, H. (2004). Thoracic ultrasonography technique in newborn calves and description of normal and pathological findings. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45(4):331-335. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2004.04063.x>
- Kalvportalen (2019a). *Luftvägsinfektioner*. <https://kalvportalen.se/sjukdomar/olika-sjukdomar/luftvaegsinfektioner/> [2019-09-15]
- Kalvportalen (2019b). *Råmjölk*. <https://www.kalvportalen.se/raamjoelk/> [2019-04-01]
- Kalvportalen (2019c). *Statistik: Sjukdomar*. <https://www.kalvportalen.se/statistik/sjukdomar/>. [2019-03-03]
- König, H.E. & Liebich, H.G. (2014). *Veterinary Anatomy of Domestic Animal*. 6 uppl., Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Lago, A., McGuirk, S.M., Bennett, T.B., Cook, N.B. & Nordlund, K.V. (2006). Calf respiratory disease and pen microenvironments in naturally ventilated calf barns in winter. *Journal of Dairy Science* 89(10):4014-4025. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72445-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72445-6)
- Lhermie, G., Ferran, A.A., Assié, S., Cassars, H., El Garch, F., Schneider, M., Woerhlé, F., Pacalin, D., Delverdier, M., Bousquet-Mélou, A. & Meyer, G. (2016). Impact of timing and dosage of a fluoroquinolone treatment on the microbiological, pathological, and clinical outcomes of calves challenged with *Mannheimia*

haemolytica. *Frontiers in Microbiology*, 7(237)
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00237>

- Love, W.J., Lechenbauser, T.W., Kass, P.H., Van Eenennaam, A.L. & Aly, S.S. (2014). Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves. *PeerJ* 2:e238.
<https://doi.org/10.7717/peerj.238>
- Love, W.J., Lechenbauser, T.W., Van Eenennaam, A.L., Drake, C.M., Kass, P.H., Farver, T.B. & Aly, S.S. (2016). Sensitivity and specificity of on-farm scoring systems and nasal culture to detect bovine respiratory disease complex in preweaned dairy calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 28(2):119-128.
<https://doi.org/10.1177/1040638715626204>
- Lundborg, K. (2004). *Housing, Management and Health in Swedish Dairy Calves*. Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet.
<http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:slu:epsilon-132>
- Läkemedelsverket (2013). *Dosering av antibiotika till nötkreatur och får – ny rekommendation*. Information från Läkemedelsverket, 2013;24(supplement 1):4-14.
- Mahendran, S. (2020). Use of fever detection in combination with thoracic ultrasonography to identify respiratory disease, and compare treatments of antimicrobials and NSAID: a randomized study in dairy calves. *Veterinary Records Open* 7(1): e000415. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2020-000415>
- Maier, G.U., Rowe, J.D., Lehenbauer, T.W., Karle, B.M., Williams, D.R., Champagne, J.D. & Aly, S.S. (2019). Development of a clinical scoring system for bovine respiratory disease in weaned dairy calves. *Journal of Dairy Science* 102(8):7329-7344. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15474>
- McGuirk, S.M. & Peek, S.F. (2014). Timely diagnosis of dairy calf respiratory disease using standardized scoring system. *Animal Health Research Reviews* 15(2):145-147.
<https://doi.org/10.1017/S1466252314000267>
- Mosier, D.A. (1997). Bacterial pneumonia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 13(3):483-493. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30310-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30310-8)
- Mosier, D.A. (2014). Review of BRD pathogenesis: the old and the new. *Animal Health Research Reviews* 15(2):166-168. <https://doi.org/10.1017/S1466252314000176>
- Nationalencyklopedin (u.å.a). *Sensitivitet*.
<https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/sensitivitet> [2021-10-23]
- Nationalencyklopedin (u.å.b). *Specificitet*.
<https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/specificitet> [2021-10-23]
- Ollivett, T.L., Caswell, J.L., Nedam, D.V., Duffield, T., Leslie, K.E., Hewson, J. & Kelton, D. (2015). Thoracic ultrasonography and bronchoalveolar lavage fluid analysis in holstein calves with subclinical lung lesions. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29(6):1728-1734. <https://doi.org/10.1111/jvim.13605>

- Scott, K., Kelton, D.F., Duffield, T.F. & Renaud, D.L. (2020). Short communication: Risk factors identified at arrival associated with average daily gain at grain-fed veal facility: A prospective single cohort study. *Journal of Dairy Science* 103(1):858-863. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17220>
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3 uppl., Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- SJVFS 2019:18. *Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd om nötkreaturshållning inom lanthuset m.m.* Jönköping: Statens jordbruksverk.
- Statens veterinärmedicinska anstalt (2021a). *Bakteriella luftvägsinfektioner hos kalv*. <https://www.sva.se/amnesomraden/djursjukdomar-a-o/bakteriella-luftvagsinfektioner-hos-kalv/> [2021-10-07]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (2021b). *Luftvägsinfektioner hos kalvar och ungdjur*. <https://www.sva.se/amnesomraden/djursjukdomar-a-o/luftvagsinfektioner-hos-kalvar-och-ungdjur/> [2021-11-26]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (u.å.). *Luftvägs paketet nöt (PCR)*. [https://www.sva.se/vi-erbjuder/analyser/luftvaegspaket-noet-\(pcr\)/c-28/c-76/p-1281](https://www.sva.se/vi-erbjuder/analyser/luftvaegspaket-noet-(pcr)/c-28/c-76/p-1281) [2021-10-23]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (2022). *Förebygg smitta i nötköttproduktion*. <https://www.sva.se/produktionsdjur/notkreatur/smittskydd-for-notkreatur/forebygg-smitta-i-notkottsproduktion/> [2022-01-14]
- Social Science Statistics (u.å.). *Mann-Whitney U Test Calculator*. <https://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney/default2.aspx> [2021-12-08]
- Svensson, C., Linder, A. & Olsson S-O (2006). Mortality in Swedish dairy calves and replacement heifers. *Journal of Dairy Science* 89(12):4769-4777. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72526-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72526-7)
- Valarcher, J.F. & Hägglund, S. (2006). Viral respiratory infections in cattle. *Proceedings of the XXIV World buiatrics congress. Nice, Frankrike*. DOI:10.13140/2.1.1473.1524
- Virtala, A.-M.K., Gröhn, Y.T., Mechor, G.D. & Erb, H.N. (1999). The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. *Preventive Veterinary Medicine* 39(1):25-37. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(98\)00140-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(98)00140-8)
- Winder, C.B., Kelton, D.F. & Duffield, T.F. (2016). Mortality risk factors for calves entering a multi-location white veal farm in Ontario, Canada. *Journal of Dairy Science* 99(12):10174-10181. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2016-11345>
- Zachary, J.F., (2016). *Pathologic Basis of Veterinary Disease Expert Consult*. 6 uppl., Missouri: Elsevier.

Tack

Jag vill rikta ett varmt tack till min handledare Madeleine Tråvén och biträdande handledare Erika Geijer från Gård & Djurhälsan. Tack för ert stöd och engagemang genom hela arbetsprocessen. Jag vill även tacka medverkande producenter för att vi har fått vara hos er och undersöka era kalvar.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Luftvägsinfektion hos kalv är ett vanligt förekommande problem. Sjukdomen ger kliniska tecken som bland annat nedsatt allmäntillstånd, ökad andningsfrekvens, andningssvårigheter, feber, ögon- och nosflöde samt nedsatt aptit. Eftersom sjukdomen är smittsam drabbas ofta flera kalvar i samma grupp. Störst problem med luftvägsinfektion ses generellt sett i besättningar som köper in kalvar från flera olika gårdar. Detta beror på att man då blandar olika smittor från olika gårdar under en tid som är känslig för kalvarna, inte minst med tanke på att stressen som det innebär att flyttas till en ny gård och blandas med andra kalvar kan innebära en tillfällig nedsättning av immunförsvaret.

Det finns flera smittsamma agens (bakterier och virus) som kan orsaka luftvägsinfektion hos kalvar. Vanligen sker initialt en infektion med virus som bryter skyddsbarriärerna i luftvägarna och sänker kalvens immunförvar. Detta möjliggör för bakterier att sedan också infektera luftvägarna, vilket kan leda till en försämring av sjukdomen. Vanliga virus associerade med luftvägsinfektion hos kalv är bovint respiratoriskt syncytialt virus (BRSV), bovint parainfluensovirus-3 (BPIV-3) och bovint coronavirus. Bakterierna som infekterar luftvägarna sekundärt till virusinfektion är vanligen kommensaler, det vill säga bakterier som normalt finns i kalvens närmiljö. De vanligaste bakterierna vid luftvägsinfektion är *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis*.

Läkemedelsverkets rekommendationer är att behandling mot luftvägsinfektion på kalv ska sättas in vid påvisande av feber, andningssvårighet och nedsatt allmäntillstånd. Behandlingen utgörs i första hand av penicillin. Detta kan även kombineras med annan understödande behandling i form av antiinflammatorisk och febernedsättande medicin (NSAID), vätska och extra näring. Behandlingen bör sättas in så tidigt som möjligt för att lindra kliniska tecken och påskynda tillfriskning. Allvarlig lunginflammation kan ge långvariga förändringar på lungorna och nedsatt tillväxt. Det är därför kritiskt för såväl djurvälärden som ekonomiskt för djurägaren att luftvägsinfektion upptäcks och behandlas i tid.

Det har tagits fram flera metoder för att diagnosticera lunginflammation på kalvar. Några av dessa är kliniska poängbedömningar som baseras på kliniska tecken som poängsätts enligt en förutbestämd skala. En totalpoäng över ett visst gränsvärde

innebär att kalven anses vara positiv för luftvägsinfektion. De kliniska tecknen som bedöms varierar mellan olika skalor och utgörs vanligen av bland annat feber, allmäntillstånd, andningsfrekvens, andningssvårighet samt ögon- och nosflöde. Fördelen med dessa tester är att de kan utföras av såväl djurhälsopersonal som djurägare/djurskötare, ingen avancerad utrustning krävs och det går relativt snabbt att utföra. Nackdelen däremot är att testet är subjektivt och förutsätter att bedömaren kan fånga upp och korrekt bedöma kalvarna efter skalan. Dessutom missas subkliniskt sjuka kalvar, alltså kalvar med luftvägsinfektion som inte uppvisar synliga kliniska tecken.

En annan diagnostisk metod är ultraljud av lungorna. Ultraljud av lungorna kan visa förändringar som nedsatt luftföring i lungorna, vätska i eller runt lungorna samt lungbölder, vilka alla är förändringar som kan ses i samband med luftvägsinfektion. Detta kräver mer avancerad utrustning och utbildning hos bedömaren än klinisk poängbedömning och är därför mindre vanligt utanför forskningssammanhang. Med hjälp av ultraljud kan förändringar upptäckas i lungorna dagar till veckor innan kliniska tecken utvecklas.

I denna studie jämfördes kliniska tecken och behandlingsresultat vid luftvägsinfektion mellan två grupper – en kontrollgrupp där behandling sattes in enligt gårdens behandlingsriktlinjer (feber, andningssvårigheter och nedsatt allmäntillstånd) och en försöksgrupp där behandling sattes in vid ultraljudsfynd som uppmättes till minst 2 cm. Totalt 61 kalvar ultraljudades och bedömdes enligt en klinisk poängskala under tio dagar från cirka tre veckors ålder.

Totalt behandlades fyra kalvar inom ett dygn efter att diagnos ställts med hjälp av ultraljud och tre kalvar behandlades av djurägaren enligt gårdens ViLA-anvisningar. De sistnämnda kalvarna behandlades 0, 6 respektive 13 dagar efter att diagnosen klinisk luftvägsinfektion ställts. Jämförelse mellan dessa grupper visade ingen statistisk signifikant skillnad i behandlingseffekt eller tillväxt. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde heller påvisas mellan kontroll- och försöksgruppen.

Studien stötte på utmaningar i form av *confounders*. En *confounder* är en faktor som samvarierar med den studerade faktorn, och som kan påverka utfallet av en studie. I detta fall är en möjlig *confounder* att de studerade grupperna hade olika fördelning av kalvar från olika ursprungsbesättningar, där kalvar från en av ursprungsbesättningarna var överrepresenterade i försöksgrupperna. Andra möjliga *confounders* är olika antal ursprungsbesättningar i grupperna, olika insättningsvikt- och ålder, samtidig förekomst av annan sjukdom med mera. Förekomsten av *confounders*, i kombination med ett lågt antal studerade kalvar gör det svårt att dra säkra slutsatser utifrån studien.

Bilaga 1

Tabell 6: Tabellen visar vilka dagar bedömning av kalvarna gjordes. De grå fälten markerar dagar som bedömningar (klinisk och ultraljud) utfördes på kalvarna i respektive grupp, och de vita fälten markerar dagar med uppehåll. Uppehåll gjordes under helger båda omgångarna samt två vardagar (dag 8-9) under den första omgången på grund av yttre omständigheter som gjorde att bedömarna inte kunde vara på plats. Dag 1 inföll 6 dagar efter insättning för den första omgången, och 5 dagar efter insättning för den andra omgången. Observera att ultraljudsbedömning endast gjordes var tredje dag på kalvar där behandling satts in.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	34	35
Omgång 1	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Vita	Vita	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå
Omgång 2	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå	Grå

Bilaga 2

Tabell 7: Tabellen visar jämförelsetal och mer information om de sju kalvarna som jämförts i del "4.2.6. Behandlingsresultat". Kalv 1-4 behandlades inom ett dygn efter påvisade av konsolidering av lungvävnad ≥ 2 cm och kalv 5-7 behandlades av djurägaren enligt gårdens ViLA-instruktioner. En majoritet av kalvarna kommer från ursprungsbesättning 1 och samtliga är tjurar, vilket även är representativt för hela den studerade gruppen av 61 kalvar. Insättningsålder och -vikt varierar något.

	Grupp	Ursprungsbesättning	Ras	Kön	Insättningsålder (dagar)	Insättningsvikt (kg)	Genomsnittlig tillväxt (g/dag)
Kalv 1	3	1	SRB	Tjur	21	53	880
Kalv 2	3	1	SLB	Tjur	24	47	1240
Kalv 3	5.1	1	SRB	Tjur	22	68	1730
Kalv 4	5.1	2	SRB/MON	Tjur	20	60	1320
Kalv 5	3	1	SLB	Tjur	22	66	1290
Kalv 6	4	2	SLB/MON	Tjur	16	47	1150
Kalv 7	5.1	1	SRB	Tjur	18	49	1020

Bilaga 3

Tabell 8: Tabellen visar den dagliga poängen vid klinisk bedömning (se tabell 1) för respektive kalv av de sju kalvarna som jämförts i del "4.2.6. Behandlingsresultat". Kalv 1-4 behandlades inom ett dygn efter påvisade av konsolidering av lungvävnad ≥ 2 cm och kalv 5-7 behandlades av djurägaren enligt gårdens ViLA-instruktioner. Bedömningarna gjordes inte tio på varandra följande dagar, utan uppehåll gjordes under helgdag samt dag 8-9 för omgång 1 av praktiska skäl. Alla kalvar bedömdes kliniskt vid varje tillfälle, oavsett insatt behandling. Uppföljning gjordes dag 34 för omgång 1 och dag 35 för omgång 2.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	34	35
Kalv 1	2	3	3	2			3			1	0	1		2	0	0	
Kalv 2	2	3	3	3			2			2	2	1		4	4	1	
Kalv 3	1	2	2	5	5			1	0	0	1	0					1
Kalv 4	1	0	4	2	2			3	6	3	3	3					0
Kalv 5	3	3	3	4			5			4	1	1		3	1	1	
Kalv 6	2	2	4	4			4			2	6	6		7	5	0	
Kalv 7	2	2	4	3	3			5	2	3	0	0					1

Bilaga 4

Tabell 9: Tabellen visar den totala dagliga poängen vid ultraljudsbedömning (se tabell 2) för respektive kalv av de sju kalvarna som jämförts i del "4.2.6. Behandlingsresultat". Kalv 1-4 behandlades inom ett dygn efter påvisade av konsolidering av lungvävnad ≥ 2 cm och kalv 5-7 behandlades av djurägaren enligt gårdens ViLA-instruktioner. Bedömningarna gjordes inte tio på varandra följande dagar, utan uppehåll gjordes under helgdag samt dag 8-9 för omgång 1 av praktiska skäl. Efter insättande av behandling utfördes bedömningarna var tredje dag, varför kalvarna är undersökta varierande antal gånger. Uppföljning gjordes dag 34 för omgång 1 och dag 35 för omgång 2.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	34	35
Kalv 1	0		0				0			1	0,5	1,5		1	3	1,5	
Kalv 2	0	0	0	0			1			0	1	1		1	2	2	
Kalv 3	0	1	1	3				1			1						2
Kalv 4	0	0,5	0,5	1	1			0,5	1	1	2						0,5
Kalv 5	0	0	0	1				0,5		0,5		0,5			0	0	
Kalv 6	0	0	1	1				3		3	3,5	4		4	5	2,5	
Kalv 7	0	0,5	0,5	1	1			0,5	1	0,5	0	0,5					0