

Aktinos hos nötkreatur och får

Madeleine Tråvén

Sammanfattning

Mjukdelsaktinos hos nöt och får orsakas av *Actinobacillus lignieresii* och ger upphov till ”knölar” eller mer diffus granulovävnad, framför allt i huvudets och halsens mjukdelar. Symtomen varierar med lokaliseringen och kan innefatta inappetenz, salivering, andningsproblem och avmagring, men ofta är djuren tämligen opåverkade av granulomen.

Sporadiska fall är det vanligaste och diagnosen ställs ofta kliniskt. För bakteriologisk diagnos krävs biopsi eller aspirat från aktiv granulovävnad. Histologi kan också ge en relativt säker diagnos. Systematiska jämförelser av olika behandlingsstrategier saknas. De få svenska kliniska isolat av *A. lignieresii* som undersökts var känsliga mot de antibiotika som vanligen används till nöt och får, med undantag för makrolider. Prognosen är god vid tidigt insatt behandling. I fall med längre duration och mer omfattande granulovävnad med bindvävskapsling är penetrationen av läkemedel sannolikt sämre. Behandlingsrekommendationerna varierar och innefattar ett antal olika antibiotika, ofta i kombination med jodbehandling, men vetenskapligt underlag saknas.

Benaktinos hos nötkreatur orsakas av *Actinomyces bovis*-infektion. En osteomyelit med breddning av under- eller överkäksbenet utvecklas långsamt och ger svårigheter med foderintag. Få studier av behandlingseffekt finns, men infektionen anses svårbehandlad.

Klinisk bild och epidemiologi

Mjukdelsaktinos hos nötkreatur är en bakteriell infektion som ger upphov till pyogranulomatösa förändringar med kraftig bindvävsbildning och, i typiska fall, ett flertal mindre varansamlingar som kan fistulera (1,2). I vissa fall kan granulovävnaden vara köttig och lättblödande, påminnande om ett hemangiom (3). *Actinobacillus lignieresii* har även påvisats från ”vanliga” bölder med en större böldhåla. Granulomen sitter framför allt i huvudets mjukvävnader, bland annat tungan (trätunga), och/eller i huvudets lymfknotor (4,5). Kutana/subkutana granulom på andra delar av kroppen och granulom i inre organ som lungor och förmagar förekommer (6,7). Vanligen drabbas vuxna nötkreatur och ungdjur, men även fall hos relativt unga kalvar förekommer (4,8).

Symtomen varierar med lokalisering och omfattning på granulomen. Aktinos i svalg eller näshåla kan ge andnings-svårigheter. Aktinos i tungan medför svårigheter med foderintag, salivering och feber i akut skede, avmagring i mer långvariga fall (1). Många djur med aktinosgranulom i lymfknotor och hud visar ingen direkt påverkan på allmänstillståndet.

Sjukdomen uppträder oftast som enstaka fall, men utbrott med hög morbiditet finns beskrivna (6,8,9). I Sverige har de flesta aktinosfallen rapporterats från begränsade geografiska områden, bland annat Uppland/Roslagen (10). Antalet rapporterade aktinosfall i Sverige sjönk från i medeltal 400 fall/år under perioden 1985–1990 (10) till i medeltal 240 fall/år 1999–2005 (4). Bovina och ovina *A. lignieresii*-stammar var genetiskt mycket lika (11), vilket antyder att smitta mellan nöt och får kan förekomma.

Hos får beskrivs mjukdelsaktinos framför allt lokaliserad till läppar (”leathery lips”), nos och huvudets lymfknotor (12–14). Aktinos misstänktes kliniskt som orsak till ett utbrott av ”cud-dropping” med granulom i tungor på får (15).

Benaktinos (”lumpy jaw”) hos nötkreatur är mer sällsynt än mjukdelsaktinos (2,4). Vid akut benaktinos ses en hård ömmande svullnad i under- eller överkäksbenet och angränsande vävnad, och ibland salivering. Granulomet växer långsamt utan att djuret visar allmänpåverkan, men i senare skede kan osteomyeliten medföra distorsion av käken, tandlossning, fistelbildning och avmagring (5). *Actinomyces bovis* uppges även kunna orsaka granulom i enbart mjukdelar, liknande dem vid *A. lignieresii*-infektion (5).

Får kan, som andra djurslag, drabbas av tandrotsabscesser, men om benaktinos förekommer hos får är oklart (1,12–14).

Etiologi

Mjukdelsaktinos hos nötkreatur och får orsakas av *A. lignieresii*, en gramnegativ stav, eventuellt i blandinfektion (1,16). *A. lignieresii* lever som kommensal i mun- och svalgfloran hos nöt och får och man anser att det behövs en skada i slemhinnan, till exempel av vassa foderpartiklar, eller i huden som inkörsport för infektion. Utanför djuret överlever bakterien några få dygn (1,5), varför bärardjur sannolikt är viktiga för smittspridningen. Virulensfaktorer hos *A. lignieresii* har inte undersökts (17).

Benaktinos hos nötkreatur orsakas av *A. bovis*, en anaerob grampositiv stav. *A. bovis* finns i nötkreaturens munflora och infektion anses uppkomma genom sår i munslemhinnan eller vid tandfällning/tandskador (1,5).

Kommentarer om antibiotikakänslighet

Publikationer innehållande MIC-värden för *A. lignieresii* har inte identifierats. Kliniska isolat rapporterades i en studie känsliga mot bland annat penicillin, streptomycin och tetracyklin (8). Ett fåtal svenska isolat av *A. lignieresii* har resistensbestämts under senare år (Tabell I). MIC-värdena är generellt låga och indikerar att stammarna är känsliga. Undantaget är spiramycin, vilket sannolikt beror på en naturligt låg känslighet mot den substansen. Samma fenomen ser man hos *Actinobacillus pleuropneumoniae* från grisar (18). Ett

Tabell I. Resistensbestämning av *Actinobacillus lignieresii* isolerade från olika vävnader från nötkreatur och får vid SVA 2007–2012 (MIC-värden i µg/mL).

		Ampicillin	Ceftiofur	Enrofloxacin	Florfenikol	Gentamicin	Neomycin	Penicillin	Spiramycin	Streptomycin	Tetracyklin	Trimetoprim/sulfa
Nöt	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,5	32	8	1	≤ 0,5/9,5
Nöt	Hel djurkropp	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	4	16	0,5	> 32	> 32	≤ 1	≤ 0,5/9,5
Får	Prov från hud	2	≤ 0,25	0,12	≤ 2	4	8	0,5	32	16	2	≤ 0,5/9,5
Nöt	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,5	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,5	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	≤ 2	4	0,12	8	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Fixerat och ofixerat material	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	8	0,25	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5
Får	Böld	≤ 1	≤ 0,25	≤ 0,12	≤ 2	2	4	0,5	> 32	8	1	≤ 0,5/9,5

isolat har högt MIC-värde mot streptomycin, men det är inte säkert att det är en förvärvad resistens. De flesta isolaten har MIC-värde för penicillin på 0,5 µg/mL.

För *A. bovis* saknas uppgifter om antibiotikakänslighet. *A. bovis* uppges vara svår att odla i tillräcklig omfattning för resistensbestämning (5).

Diagnostik

Biopsimaterial från aktiv granulationsvävnad ger högre sannolikhet att påvisa *A. lignieresii* än enbart böldaspirat. *A. lignieresii* kan ofta inte påvisas i kroniska fall med ”typiska” kliniska förändringar (4). Biopsi för histologi kan ge en relativt säker diagnos, men även andra infektioner, som stafylokocker och *Pseudomonas* uppges kunna orsaka granulom med likartat utseende (1,5). Ett fåtal prover skickas in för bakteriologisk eller histologisk diagnostik. Serologisk diagnostik saknas. I praktiken behandlas de flesta fall på en klinisk sannolikhetsdiagnos mjukdelsaktinos, vilket medför en differentialdiagnostisk gråzon mot bölder och granulom orsakade av andra bakteriella infektioner.

Vid benaktinos kan *A. bovis* påvisas med anaerobodling från var eller biopsimaterial. Histologisk diagnos kan vara en möjlighet, framför allt vid obduktion (1,5).

Behandling – farmakokinetik

Studier av farmakokinetik specifikt vid behandling av aktinosgranulom saknas. Det kraftiga bindvävsinslaget i granulationsvävnaden och en sannolikt låg blodkärlsförörjning innebär terapeutiska utmaningar i mer kroniska fall. Substansernas kemisk/fysikaliska egenskaper gör att β-laktamer och streptomycin kan förväntas penetrera bindvävsrik granulationsvävnad dåligt (25). Oxytetracyklin, kinoloner, florfenikol och makrolider visar generellt hög vävnadspene-

tration. Trimetoprim penetrerar också vävnad bra, men sulfonamider sämre.

Behandling – internationella rekommendationer och behandlingsstudier

Tolv artiklar om behandling av mjukdelsaktinos, varav en gäller får (3,4,6–10,14,15,19–21), och tre om benaktinos (22–24) identifierades. Flera av studierna är av äldre datum, vilket påverkat terapivalet. Behandlingsrekommendationer finns i veterinära handböcker, men underlaget för dessa rekommendationer redovisas bara delvis (1,2,5,13,25–27).

Förebyggande åtgärder

Luckor finns i kunskapen när det gäller epidemiologi och betydelsen av smittspridning från sjuka djur. Generellt rekommenderas dock att isolera djur med fistulerade granulom och att behandla infekterade djur i ett tidigt skede för att minska smittrycket. Man bör också överväga risken att få in ”smittan” via inköp av livdjur till tidigare aktinosfria besättningar.

Behandlingssvar

Vid akut trätunga svarar djuret ofta inom något dygn med minskad svullnad i tungan och kan börja äta och dricka (1,5). Prognosen är sämre om behandlingen initieras mer än två veckor efter symtomdebut (2,26). Akuta granulom bör minska i storlek under pågående behandling. Vid kroniska granulom är behandlingssvaret inte lika uppenbart, men vid uppföljning på längre sikt (månader) är frihet från recidiv och successivt minskad storlek på granulomen tecken på framgångsrik behandling.

Annan behandling än antibiotika

Vid mjukdelsaktinos rekommenderas fortfarande jodbehandling i de flesta veterinära handböcker, som enda behandling eller i kombination med antibiotika (1,2,5,12,14,26,27). Kaliumjodid ges p.o. 6–10 g/dag till vuxet nöt i 7–10 dagar eller till symtom på jodism (seröst tårflöde, hosta, anorexi, mjällbildning) (1). Natriumjodid ges i.v. 70–80 mg/kg i 10–20 % lösning. Uppreppning av natriumjodidbehandlingen rekommenderas i intervall allt från 10–14 dagar upp till 2–3 dagar till symtom på jodism (1,5,14). Abort har rapporterats efter natriumjodidbehandling av högdräktiga djur, men detta har inte setts i experimentella studier (1).

Verkningsmekanismen för jod är inte helt känd, men antas påverka den granulomatösa inflammationen och minska bindvävsbildningen (28), och möjligen öka penetrationen i granulationsvävnad (5). Tillräckliga jodkoncentrationer för direkt antibakteriell effekt uppnås sannolikt inte i vävnaden (28). Kirurgiskt dränage och upprensning av lesioner rekommenderas om möjligt av vissa författare i kombination med medicinsk behandling (5).

Antibiotikabehandling

Vid mjukdelsaktinos rekommenderas behandling i ett tidigt skede, då behandling av kroniska granulom med kraftig bindvävsbildning ger betydligt sämre effekt (1,5). Långvarig behandling (2–4 veckor) rekommenderas i de flesta källor, men akut trätunga anses svara på en kortare behandling (1,25). När det gäller val av antibiotika till nötkreatur förekommer många olika förslag: Penicillin, streptomycin eller dihydrostreptomycin, eventuellt i kombination med penicillin, trimetoprim/sulfonamid, tetracyclin inklusive long-acting-preparat, amoxicillin, florfenikol, cefalosporiner med mera (1,2,5,12–14,25–27). Dosering anges oftast inte, varför man får anta att författarna avser godkänd ”normaldosering” för djurslaget (25).

Vid ett utbrott av submandibulära granulom hade man bättre behandlingseffekt med natriumjodid i.v. och lokal infiltration med streptomycin än med penicillinbehandling, men dos eller behandlingstid angavs inte (8). Dhand et al. rapporterade bra resultat vid behandling med penicillin och streptomycin i.m. (duration angavs inte), i kombination med kaliumjodid p.o. och kirurgiskt dränage i ett utbrott av granulom i huvudregionen (9). Milne et al. rapporterade god effekt med kombinerad behandling med penicillinprokain 8 mg/kg och dihydrostreptomycin 10 mg/kg i.m. i 14 dagar, eller kombinerad behandling med streptomycin 5 mg/kg och dihydrostreptomycin 5 mg/kg i.m. i 30 dagar till kroniska fall med utbredda kutana lesioner i huvudet (19). Rebhun et al. beskriver några fall där behandling med natriumjodid i.v. med eller utan kirurgisk reduktion av granulomen ledde till avläkning (3). Andersson (4) och Melin (10) rapporterar goda behandlingsresultat för 64 nötkreatur behandlade för mjukdelsaktinos vid idisslarkliniken, SLU, under tiden 1973–2005. Majoriteten av dessa behandlades med ett organiskt jodpreparat i.v. (Micoiodina, idag inte godkänt för behandling av livsmedelsproducerande djur), i vissa fall i kombination med antibiotika (penicillinprokain, oxytetracyclin eller enrofloxacin) och i vissa fall även kirurgi.

För behandling av mjukdelsaktinos hos får rekommenderas streptomycin eller dihydrostreptomycin 10–20 mg/kg i minst 7–10 dagar i kombination med natriumjodid i.v. eller s.c. (retande) 1 gång/vecka (12,13). Penicillin uppges av en författare ha dålig effekt (13), medan andra rekommenderar penicillinprokain 22–66 mg/kg i 7 dagar i kombination med natriumjodidbehandling och dränage till får med granulom i lymfknotor (14). En studie visade bra behandlingseffekt vid kliniskt diagnostiserad mjukdelsaktinos hos en grupp lamm med kombinerad streptomycin/dihydrostreptomycinbehandling, där tre i.m. injektioner gavs med två dagars intervall (15).

Vid behandling av benaktinos anges prognosen som dålig (1,5). I tidigt skede av infektionen kan långvarig behandling med penicillin eller annat antibiotikum i kombination med upprepade natriumjodid-behandlingar i.v. försökas, eventuellt i kombination med kirurgisk upprensning (1,5,25–27). I några fall har goda behandlingsresultat beskrivits vid behandling med streptomycin 10–15 mg/kg i.m. i 14–21 dagar i kombination med dränage och upprepad lokal behandling med till exempel jod (22,23). Behandlingseffekt har rapporterats med isoniazid p.o. (24), ett humanläkemedel som används för behandling av tuberkulos, men isoniazid är inte godkänt för behandling av livsmedelsproducerande djur.

Antibiotika tillgängliga för behandling av nöt och får

På den svenska marknaden finns inget preparat med specifik indikation aktinobacillos eller aktinomykos. Substanser listade nedan är registrerade med bred indikation mot mikroorganismer känsliga för respektive substans:

- Penicillinprokain, godkänt för nöt och får.
- Penicillinprokain/dihydrostreptomycin kombination, ett preparat (Streptocillin 250 mg/mL + 200 mg/mL) är även registrerat för får.
- Oxitetracyclin, preparaten Engemycin 100 mg/mL och Tetroxy prolongatum 200 mg/mL är registrerade för nöt och får.
- Enrofloxacin, godkänt för användning på nöt, kan användas till får enligt kaskadprincipen. Det äldre preparatet (Baytril 100 mg/mL) är registrerat med bred indikation.
- Trimetoprim/sulfonamid, ett preparat (Tribrissen, trimetoprim 80 mg/mL, sulfadiazin 400 mg/mL) är även registrerat för får.

Andra läkemedel tillgängliga för behandling av nöt och får

Natriumjodid (ex tempore injektionslösning 10–20 %) och kaliumjodid (pulver för p.o. giva). Natriumjodid och kaliumjodid är upptagna i MRL-förordningens bilaga 37/2010 och får därmed användas till livsmedelsproducerande djur, med de generella karenstiderna 28 dygn för slakt och 7 dygn för mjölk.

Antibiotika med hög vävnadspenetration registrerade för nöt, men med indikation mot andra sjukdomar, är danofloxacin, florfenikol, och makroliderna tylosin, tulatromycin och gamitromycin. Mer kunskap behövs om resistensgen-

skaper mot makrolider mot bakgrund av den höga frekvensen naturligt förekommande resistens mot spiramycin hos *A. lignieresii*. Flera av dessa substanser är inte godkända för behandling av mjölkande djur.

Referenser

1. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW et al. Veterinary Medicine, 10th Ed. Saunders/Elsevier. 2007, 1044-1048.
2. Eddy RG. In: Bovine Medicine: Diseases and Husbandry of Cattle, 2nd Ed. Andrews AH, Blowey RW, Boyd H et al. (Eds). Blackwell Science. 2004, 823-825.
3. Rebhun WC, King JM, Hillman RB. Atypical actinobacillosis granulomas in cattle. Cornell Vet 1988, 78, 125-130.
4. Andersson E. Aktinos – genomgång av aktinosproblematik hos nötkreatur. Examensarbete, SLU. 2007: 53.
5. Divers TJ, Van Metre DC, Riis R et al. In: Rebhun's Diseases of Dairy Cattle, 2nd Ed. Divers TJ, Peek SF (Eds). Saunders/Elsevier. 2008, 82-83, 240-244, 563.
6. Hebel HF, Linton AH, Osborne AD. Atypical actinobacillosis in a dairy herd. Vet Rec 1961, 73, 517-521.
7. Swarbrick O. Atypical actinobacillosis in three cows. Br vet J 1967, 123, 70-74.
8. Campbell SG, Whitlock RH, Timoney JF et al. An unusual epizootic of actinobacillosis in dairy heifers. J Am Vet Med Assoc 1975, 166, 604-606.
9. Dhand NK, Sandhu KS, Singh J et al. Outbreak of actinobacillosis in dairy cows. Vet Rec 2003, 153, 280.
10. Melin A. Aktinos hos nötkreatur I Sverige. Fördjupningsarbete, SLU. 1991.
11. Kokotovic B, Angen O, Bisgaard M. Genetic diversity of Actinobacillus lignieresii isolates from different hosts. Acta vet Scand 2011, 53:6.
12. Fubini SL, Campbell SG. External lumps on sheep and goats. The Veterinary Clinics of North America, Large Animal Practice. 1983, 5, 3, 457-476.
13. Duncanson GR. Veterinary Treatment of Sheep and Goats. CABI. 2012, 233.
14. Navarre CB, Lowder MQ, Anderson DE et al. In: Sheep and Goat Medicine. Pugh DG (Ed). WB Saunders. 2002, 65, 206.
15. Sproat JB. Cud-dropping in sheep. Vet Rec 1988, 123, 582.
16. de Kruif A, Mijten P, Haesebrouck F et al. Actinobacillosis in bovine caesarean sections. Vet Rec 1992, 131, 414-415.
17. Quinn PJ, Markey BK, Keonard FC et al. Veterinary Microbiology and Microbial Disease, 2nd Ed. Wiley-Blackwell. 2011, 293-299.
18. SVARM. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute, Uppsala, 2010.
19. Milne MH, Barrett DC, Mellor DJ et al. Clinical recognition and treatment of bovine cutaneous actinobacillosis. Vet Rec 2001, 148, 273-274.
20. Boileau MJ, Jann HW, Confer AW. Use of a chain écraseru for excision of a pharyngeal granuloma in a cow. J Am Vet Med Assoc 2009, 234, 935-937.
21. Angelo P, Alessandro S, Noemi R et al. An atypical case of respiratory actinobacillosis in a cow. J Vet Sci 2009, 10, 265-267.
22. Silva LA, Fioravanti MC, Oliveira KS et al. Local utilization of metacresolsulfonic acid combined with streptomycin in the treatment of actinomycosis. Ann NY Acad Sci 2004, 1026, 273-276.
23. Mohamed T, Al-Sobayil F, Kurwasawa T et al. Veterinarni Medicina 2011, 56, 255-259
24. Watts TC, Olson SM, Rhodes CS. Treatment of bovine actinomycosis with isoniazid. Can Vet J 1973, 14, 223-224.
25. Apley MD, Coetzee JF. In: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, 4th Ed. Guiguère S, Prescott JF, Baggot JD et al (Eds). Blackwell Publishing. 2006, 485-506.
26. Smith BP. In: Large Animal Internal Medicine, 4th Ed. Smith BP (Ed). Mosby/Elsevier. 2009, 782-785.
27. Roussel AJ, Rings DM. In: Current Veterinary Therapy, Food Animal Practice, 5th Ed. Anderson DE, Rings DM (Eds). Saunders/Elsevier. 2009, 6-8, 200-201.
28. Plumb DC. Veterinary Drug Handbook, 7th Ed. Wiley-Blackwell. 2011, 539-540.