

////////////////////////////////////

ADEMHALINGS-
PROBLEMEN BIJ
VLEESVEE

16.05.2017

////////////////////////////////////

Colofon

Samenstelling
Departement Landbouw en Visserij

Auteurs
Laurence Hubrecht, Walter Willems

Lectoren
Koen De Bleecker en Jozefien Callens (Dierengezondheidszorg Vlaanderen)
Geert Hoflack (MSD Animal Health)

Verantwoordelijke uitgever
Jules Van Liefveringe, secretaris-generaal



Artikel op basis van de presentaties (studieavonden 'Praktijk informatie voor de vleesveehouder' in Sint-Niklaas (15/11/2016) en Rumbeke (22/11/2016)):

'Griep bij jongvee, een aangepaste aanpak' – Dr. Koen De Bleecker/Drs. Jozefien Callens (Dierengezondheidszorg Vlaanderen)

'Voorkomen en bestrijden van *Mycoplasma bovis* geassocieerde ziekten' – Dr. Geert Hoflack (MSD Animal Health)

1 GRIEP BIJ JONGVEE

Griep of ook wel 'Boviene Respiratoir Disease complex' (BRD) genaamd is een ontsteking van de bovenste luchtwegen en de longen als gevolg van een besmetting met een ziektekiem. Het is een multifactoriële aandoening waarbij er allerhande factoren een rol spelen. Deze factoren kunnen ingedeeld worden in 3 groepen:

- ▶ Diergebonden: rastype, biest, onderdrukte immuniteit, Seleniumstatus, vaccinaties, stressgevoeligheid, genetica, ...
- ▶ Omgevingsgebonden: bezettingsdichtheid, individuele huisvesting, hygiëne, bedrijfsmanagement, ventilatie, ...
- ▶ Kiemgebonden: virussen bv. BRSV, PI3, coronavirus, ... en bacteriën bv. *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis*, *Histophilus somni*, ...

1.1 GRIEPBAROMETER

Gezien griep tot heel wat schade zoals groeivertraging, minderwaardige karkaskwaliteit of sterfte kan leiden, heeft Dierengezondheidszorg Vlaanderen (DGZ) in samenwerking met de faculteit Diergeneeskunde van UGent en met financiering van het Sanitair Fonds (Veepeiler Rund) in december 2015 het project 'Griepbarometer' opgestart. De voornaamste doelstellingen van het project zijn:

- ▶ Monitoren van de ziektekiemen die aanwezig zijn op rundveebedrijven in Vlaanderen;
- ▶ Opstellen van een online platform waar veehouders en dierenartsen de griepsituatie in gans Vlaanderen kunnen opvolgen;
- ▶ Ondersteunen van betere preventieve en curatieve griepaanpak-protocols.

Wanneer er dieren op uw bedrijf griepsymptomen vertonen, is het belangrijk om de verantwoordelijke ziekteverwekkers te achterhalen zodat een correcte behandeling kan ingezet worden en preventieve maatregelen kunnen genomen worden om erger te voorkomen. Om een correcte diagnose te kunnen

stellen, is de staalname van groot belang. In het beste geval neemt men een longspoelsel (bij voorkeur) of een neusswab bij een acuut ziek, onbehandeld dier. Ook een gestorven kalf kan ingestuurd worden voor autopsie. Wanneer het dood kalf niet onmiddellijk kan ingestuurd worden bv. bij sterfte in het weekend, kan het long-hartpakket door de dierenarts uitgesneden worden en nog enkele dagen in een frigo bewaard worden.

In het kader van het Veepeiler-project 'Griepbarometer' konden praktijkdierenartsen longspoelsels of neusswabs bij DGZ binnenbrengen. De stalen waren afkomstig van maximum 5 dieren per bedrijf en van maximum 3 bedrijven per dierenarts. Bovendien bevond de griepuitbraak zich in een vroeg en onbehandeld stadium (dus geen slepende problematiek).

Bij DGZ werden de stalen gepoold en via PCR onderzocht op 7 ademhalingspathogenen (parainfluenza (PI3), respiratoir syncytieel virus (RSV), boviene coronavirus (BCV), *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* en *Histophilus somni*). De PCR-analyses werden door Veepeiler bekostigd. De 'Griepbarometer' loopt nog steeds maar is niet langer een Veepeilerproject. Het is intussen gewijzigd naar een project tussen DGZ, de faculteit Diergeneeskunde van UGent en partners uit de farmaceutische industrie. De PCR-analyses worden nu door de partners uit de farmaceutische industrie gedragen.

Uit de resultaten van het project 'Griepbarometer' blijkt dat naast BRSV ook het Coronavirus zeer veel voorkomt. Beide virussen komen bijna bij 1 op 3 onderzochte stalen voor. Er werd een stijging van het aantal positieve stalen voor het Coronavirus vastgesteld op het einde van de winter, terwijl bij BRSV dit gelijk bleef doorheen de winter. Het Para-influenza 3 virus komt maar in 9,1% van de onderzochte stalen voor.

Voor wat de bacteriën betreft komt *Pasteurella multocida* het meest voor (87,9%). Deze hoge prevalentie is te verklaren doordat deze bacterie van nature aanwezig is in de bovenste luchtwegen van een gezond kalf. In 44% van de onderzochte stalen is *M. haemolytica* aanwezig en in 31% *M. bovis*. Tenslotte werd *Histophilus somni* in 41% van de gevallen teruggevonden, dit is duidelijk hoger dan het verwachte percentage (< 10%). Om de resultaten correct te kunnen interpreteren, is bij het terugvinden van een bacterie een bacteriologisch onderzoek (cultuur) aangewezen. Dit is zeker het geval bij *Pasteurella multocida* omdat deze bacterie ook bij gezonde kalveren voorkomt en de PCR-test zeer gevoelig is waarbij de kleinste hoeveelheden gedetecteerd worden en detectie niet systematisch de betrokkenheid van een kiem in de longontsteking bevestigt. Een cultuur biedt ook het voordeel dat onmiddellijk een antibiogram kan aangelegd worden om een correcte behandeling in te zetten. Daarentegen is bij *Mycoplasma bovis* en *Histophilus somnus* een cultuur minder zinvol omdat deze bacteriën moeilijk groeien. De interpretatie door de dierenarts dient steeds te gebeuren in het kader van de problematiek op het bedrijf.

Op 31% van alle onderzochte beslagen werden enkel virale pathogenen teruggevonden, op 30% enkel bacteriële pathogenen en op 33% zowel virale als bacteriële pathogenen. In bijna de helft van de bacteriële infecties werd *Mycoplasma bovis* teruggevonden.



1.2 AUTOPSIE

Ook op basis van de autopsie van gestorven kalveren kunnen de ziekteverwekkers achterhaald worden. Dit gebeurt aan de hand van het opsporen van letsels en het nemen van aangepaste stalen voor verder onderzoek (histopathologie¹, bacteriologie, PCR, ...). Om een correcte diagnose te kunnen stellen is het belangrijk rekening te houden met de anamnese (medische voorgeschiedenis) van het zieke, gestorven dier. De onderzoeker wenst hierbij een antwoord op de vragen 'ging het om een acuut ziek dier?' of 'was het dier allang ziek?' en 'werd het reeds behandeld?'.

Een macroscopisch beeld van de longen (zie Foto 1) kunnen reeds een indicatie geven over de mogelijke aanwezigheid van specifieke pathogenen. *Mycoplasma bovis* geeft dikwijls een beeld van een necrotiserende longontsteking met abscesvorming, *Mannheimia haemolytica* geeft dikwijls pleuritis (ontsteking van de slijmvliezen, vergelijkbaar bij *Histophilus somni*), BRSV grote blazen en *Pasteurella multocida* gelokaliseerde catarrhale longontsteking in de voorste longkwabben.

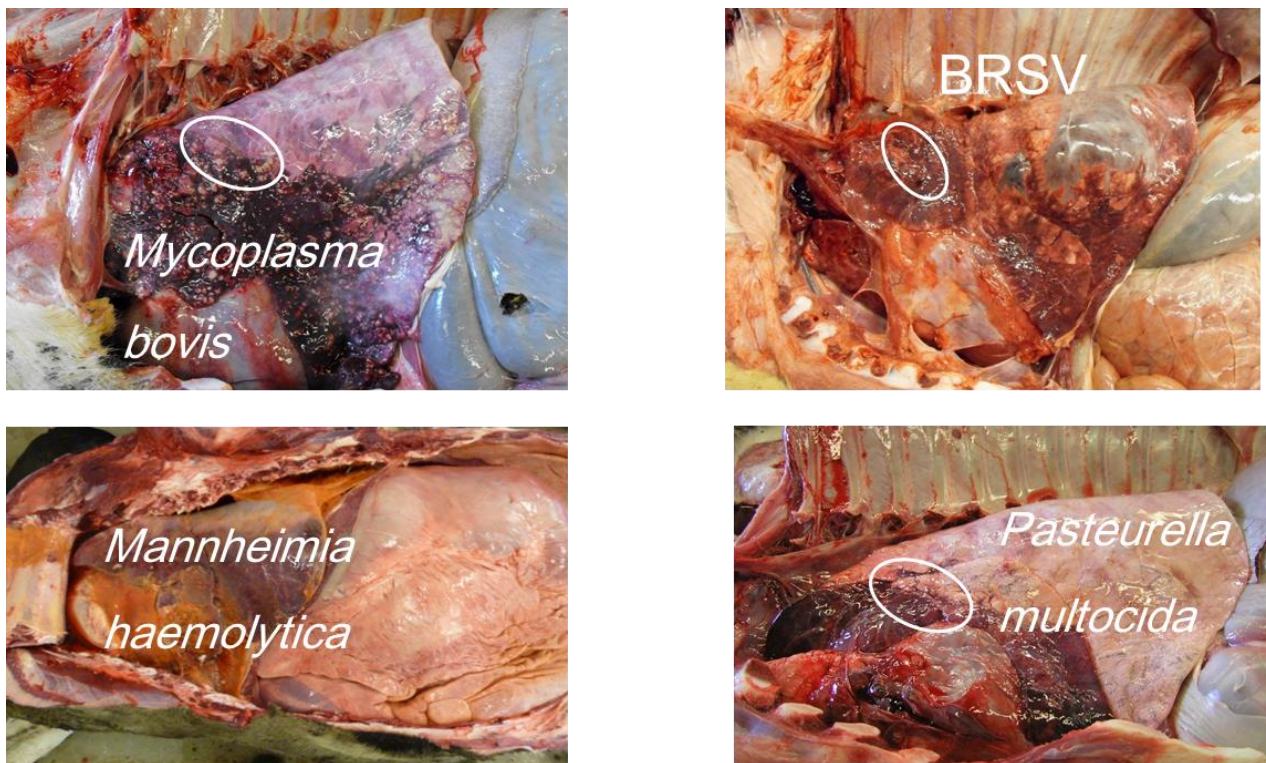


Foto 1 Macroscopisch beeld van longen van met Boviene respiratoir disease complex geïnfecteerde kalveren (bron: DGZ)

Uit de autopsieverslagen van 2013 tot 2015 blijkt dat de voornaamste doodsoorzaken bij jonge kalveren diarree (enteritis), longontsteking (pneumonie) en bloedvergiftiging (sepsis) zijn. Bij kalveren jonger dan 1 maand is diarree in bijna de helft van de gevallen de doodsoorzaak, longontsteking is dit in 13% van de gevallen. Bij kalveren tussen 1 en 6 of meer maanden oud is longontsteking de voornaamste doodsoorzaak.

¹ Histopathologie: microscopisch onderzoek van ziekteprocessen in biologische weefsels

deze cyclus herhaalt zich. Dit mechanisme verklaart het fenomeen van chroniciteit waarbij zieke dieren die na behandeling schijnbaar herstellen, doch na enige tijd hervallen. Op deze manier blijven een aantal dieren gemakkelijk lang drager van deze bacterie, mogelijk zelfs levenslang.

Daarnaast treedt er een daling van het aantal lymfocyten² en een verlaagde efficiëntie van de werking van de neutrofielen³ op. De aangetaste orgaanstelsels worden uiteindelijk overspoeld door neutrofielen, die gaan degenereren met ettervorming tot gevolg. Omwille van deze bijzondere eigenschappen van de bacterie waardoor die erin slaagt om aan de immuunreactie van het dier te ontsnappen spreekt men van een immuno-evasieve kiem.

Mycoplasma bovis is bovendien ook in staat om een biofilm⁴ te vormen. Hierdoor weerstaan de Mycoplasma-bacteriën goed fysische en chemische invloeden en kan de kolonie zich gemakkelijk uitbreiden en handhaven, en dit zowel in het dier als in de omgeving.

2.2 SYMPTOMEN

Mycoplasma bovis veroorzaakt in de eerste plaats ademhalingsstoornissen bij kalveren. Aanvankelijk vertoont het besmette dier milde symptomen zoals een beetje hoesten, een beetje snot en een beetje koorts (). Door het immuno-evasieve karakter van de bacterie kent het ziektebeeld echter een chronisch verloop. Ondanks het herhaald behandelen met verschillende antibiotica wordt het dier op lange termijn niet echt beter. Veel antibiotica zijn daarenboven onvoldoende werkzaam omdat ze inwerken op de celwand, terwijl deze bij *Mycoplasma bovis* ontbreekt. Bovendien treedt resistentieontwikkeling snel op. Het besmette kalf is langdurig ziek en bijgevolg treedt er uiteindelijk toch zware longschade op. Het zieke kalf wordt gevoelig voor andere ziektekiemen die de symptomatologie verergeren en veelal de directe oorzaak zijn van sterfte.

Andere mogelijke symptomen zijn gewrichtsontstekingen, middenoorontstekingen, seroma's⁵, mastitis en baarmoederontsteking (metritis). Gewrichtsontstekingen ten gevolge van *Mycoplasma bovis* worden in België minder frequent waargenomen. Middenoorontstekingen komen daarentegen zeer vaak voor. Ze zijn gemakkelijk te herkennen doordat het kalf zijn kop schuin houdt (Foto 3) ten gevolge van de ontsteking in het middenoor met aantasting van het evenwichtsorgaan. Wanneer veel koeien na de keizersnede te kampen krijgen met seroma's, kan ook dit wijzen op een infectie met *Mycoplasma bovis*. Ook bij melkvee worden steeds frequenter infecties met *Mycoplasma bovis* vastgesteld (7% van de tankmelkstalen bleek positief bij een prevalentiestudie in 2016). Bij mastitis veroorzaakt door *M. bovis* kan veel ettervorming optreden.

Kenmerkend voor een *Mycoplasma bovis* besmetting bij kalveren is een chronische caseonecrotische bronchopneumonie (Foto 4). Dit is een chronische longontsteking waarbij het longweefsel deels afsterft (necrose) en er vaste, kaasvormige etter (caseo-) ontstaat.

² Lymfocyten en neutrofielen zijn witte bloedcellen (leukocyten). Lymfocyten spelen een specifieke rol bij de immuunrespons.

³ Neutrofielen vormen de grootste groep witte bloedcellen. Ze zorgen voor de eerste afweer tegen een infectie met bacteriën en andere ontstekingsreacties.

Neutrofielen nemen de schadelijke stoffen op en vernietigen die. Wanneer neutrofielen de strijd verliezen, sterven ze af en er ontstaat vorming van etter of pus.

⁴ Biofilm: een laag micro-organismen omgeven door zelfgeproduceerd slijm vastgehecht aan een oppervlak.

⁵ Seroma: Een seroma of seroom is de ophoping van helder lichaamsvocht of serum in een holte dieper gelegen tussen de spierlagen. Deze vochtophoping kan zich ontwikkelen na een operatieve ingreep zoals een keizersnede.



Foto 2 Mild symptoom van ademhalingsstoornis (bron: Dr. Geert Hoflack – MSD)



Foto 3 Schuine kop a.g.v. middenoorontsteking (bron: Dr. Geert Hoflack – MSD)



Foto 4 Sterk aangetaste long (caseonecrotische bronchopneumonie) door de bacterie *Mycoplasma bovis* (bron: Dr. Hans Van Loo – DGZ)



2.3 DIAGNOSE

Mycoplasma bovis kan voorkomen in de longen, de bronchiën, de neus en de keel. Om een diagnose te kunnen stellen kan een longspoeling (BAL = Bronchoaveolaire lavage) of meerdere neusswabs genomen worden. Dit gebeurt best bij acuut zieke, niet behandelde dieren. Bloedonderzoek (serologie) is minder betrouwbaar want dit resulteert soms in vals positieve of vals negatieve resultaten. Past men het toch toe, dan zijn gepaarde sera aan te raden. Een spectaculaire stijging van antistoffen bij de 2^e serologie wijst op de aanwezigheid van de bacterie *Mycoplasma bovis*.

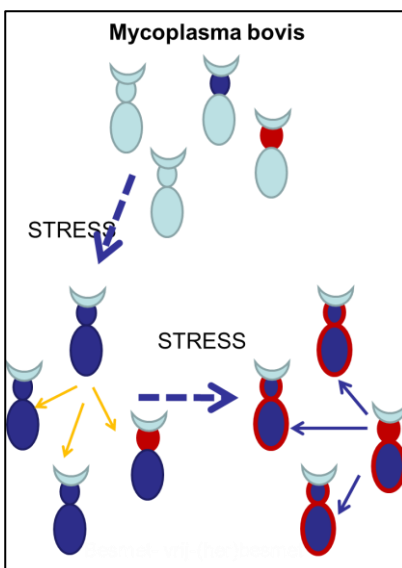
De aanwezigheid van *M. bovis* in de genomen stalen kan aangetoond worden via cultuur of de PCR-techniek. Een cultuur van *M. bovis* maken is niet evident omdat de kiem slechts in zeer specifieke omstandigheden groeit. *M. bovis* komt meestal voor in combinatie met andere ziektekiemen en is door zijn minder goede groei moeilijk of niet te isoleren. Via PCR kan zijn aanwezigheid gemakkelijker aangetoond worden. Sinds kort biedt DGZ een PCR aan waarbij 7 verschillende pathogenen kunnen aangetoond worden: *Histophilus somni*, *Manheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis*, *Pasteurella multocida*, Bovine Respiratory Syncytial Virus, Coronavirus en het Parainfluenza 3 virus.

2.4 EPIDEMIOLOGIE

'Met *Mycoplasma bovis* geassocieerde ziekten' komen wereldwijd voor, met uitzondering van Nieuw-Zeeland en Noorwegen. Hoewel er meerdere infectiewegen zijn, verspreidt de ziekte zich voornamelijk door nauw en herhaaldelijk neus aan neus contact. Bij het groeperen van kalveren of het samenhouden van een groot aantal dieren zoals in feedlots en kalverhouderijen is een snelle verspreiding mogelijk.

De verschillende stammen van *Mycoplasma bovis* komen zowel bij gezonde als zieke dieren voor. De bacterie is zelden als enige ziektekiem bij een ziek dier. *M. bovis* verzwakt de weerstand van de gastheer (door immunomodulatie⁶) waardoor deze gevoeliger wordt voor infectie door andere ziektekiemen. Bijgevolg is het zeer nuttig om te vaccineren tegen de andere ziektekiemen.

Bij een infectie op een rundveebedrijf zijn dikwijls verschillende stammen van *Mycoplasma bovis* terug te vinden. Dit is te verklaren door de aanwezigheid van meerdere dragers van elk een verschillende stam. Onder invloed van stress kunnen deze dragers de ziektekiem gaan uitscheiden. Op deze manier kunnen de verschillende stammen zich zeer snel onder de veestapel verspreiden. Dit wordt schematisch voorgesteld in Figuur 1.



Figuur 1 Schematische voorstelling van verspreiding ziektekiemen bij infectie

⁶ Immunomodulatie: verandering in het immuunsysteem door factoren die de functie ervan activeren of onderdrukken. Ingeval van *M. bovis* gaat het om een verzwakking van het immuunsysteem van de gastheer.

2.5 INSLEEP

Insleep van *Mycoplasma bovis* op het bedrijf gebeurt meestal via aankoop van dieren. Vandaar dat een uitbreiding van het aankoopprotocol met een serologisch onderzoek op de aanwezigheid van *M. bovis* antistoffen aan te raden is. Hoewel serologie niet 100% sluitend is, neem je best het zekere voor het onzekere. Koop dus geen dieren aan met antistoffen tegen *Mycoplasma bovis*.

Uit recent onderzoek blijkt dat insleep via sperma ook mogelijk zou zijn. Op een Fins bedrijf dat vrij was van *Mycoplasma bovis*, werden koeien zwaar ziek (mastitis) nadat ze geïnsemineerd werden met sperma van een besmette fokstier.

Streven naar een hoge mate van bioveiligheid⁷ is aangewezen. Uit onderzoek van de Faculteit Diergeneeskunde van UGent blijkt dat de bioveiligheid op rundveebedrijven ondermaats is. Zo is er in de meeste gevallen wel een ontsmettingsbak en bedrijfskledij aanwezig maar worden ze te weinig gebruikt.

2.6 PLAN VAN AANPAK

De behandeling van zieke dieren is zeer frustrerend. Er wordt aangeraden om met de behandeling te starten zodra de eerste symptomen zichtbaar worden. In het geval van een middenoorontsteking dient men reeds te behandelen van zodra het kalf met zijn kop schudt. Bij gebruik van antibiotica is langdurig toedienen aangewezen, en hierbij is het advies om 2 à 3 weken lang te behandelen. Gezien de bacterie *Mycoplasma bovis* geen celwand heeft, is de kiem ongevoelig voor vele courant gebruikte antibiotica. Zo heeft het geen zin om β lactam antibiotica of Sulfamiden/trimetoprim te gebruiken. De werking van antibiotica is zeer wisselvallig en het resultaat varieert sterk van bedrijf tot bedrijf.

Behandel de dieren ook steeds met ontstekingsremmers (NSAID of non-steroidal anti-inflammatory drugs), aangezien de immuniteitsreactie na infectie waarschijnlijk bijdraagt aan de ernst van de symptomen (bv. ettervorming). In Europa zijn geen vaccins tegen *M. bovis* beschikbaar. Omwille van de specifieke eigenschappen van de *M. bovis* bacterie is het onmogelijk om een vaccin te ontwikkelen die aan de erkenningsvoorwaarden van de EU kan voldoen. Vaccineren tegen andere ziektekiemen is wel zeer nuttig, aangezien die meestal samen voorkomen met *M. bovis*.

Voorkomen is beter dan genezen! Via managementmaatregelen kan men de besmetting van het kalf met *M. bovis* trachten te voorkomen. Besmetting van het kalf gebeurt vaak via de koe, via andere kalveren en/of vanuit de omgeving.

2.6.1 Koe

Een besmette koe kan intermitterend de bacterie uitscheiden in de biest en de melk. Via de opname van deze biest of verse koemelk kan het kalf dan besmet geraken. Daarom is het een absolute must om enkel biestmelk van 'gezonde' koeien te gebruiken. Bij gebrek aan biest kan gestandaardiseerde biest van ECI (European Colostrum Industry) uit Marloie aangekocht worden. Dierengezondheidszorg Vlaanderen (DGZ) fungeert als verdeelpunt voor Vlaanderen.

⁷ Bioveiligheid: het geheel van maatregelen die op een bedrijf genomen kunnen worden om de risico op insleep en verspreiding van ziektekiemen te minimaliseren

Biest pasteuriseren (verwarmen op 60°C gedurende 30 minuten) is ook een mogelijkheid. Meerdere kiemen in de biestmelk worden dan afgedood, maar de antistoffen blijven bij deze temperatuur intact.

Geef ook nooit melk afkomstig van koeien met een uierontsteking (mastitis) aan je kalveren. Mogelijks kunnen deze koeien geïnfecteerd zijn met *M. bovis*. Bij het Melkcontrolecentrum (MCC) Vlaanderen kan men een abonnement nemen om de tankmelk driemaal per jaar te controleren op aanwezigheid van *Mycoplasma bovis*. Driemaal een negatief resultaat geeft geen absolute garantie dat de koeien volledig vrij zijn van *M. bovis*, maar tankmelkonderzoek is wel een hulpmiddel om de mogelijke besmettingsbron te helpen opsporen. Wil men helemaal geen (infectie)risico nemen, dan schakelt men best over op kunstmelk.

2.6.2 Andere kalveren

Zoals eerder beschreven is nauw en herhaaldelijk neus aan neus contact tussen besmette en gezonde kalveren absoluut te vermijden. Individuele opfok is daarom ten sterkste aan te raden op besmette bedrijven. Verwijder het kalf onmiddellijk na de geboorte van de koe en plaats het in een iglo of kalverhut tot bij voorkeur 8 weken ouderdom. Een infectie met *M. bovis* gebeurt meestal in de eerste 2 levensweken en de symptomen treden meestal op tussen 2 en 6 weken ouderdom. Respecteer een afstand van meer dan 50 cm tussen de iglo's.

Pas bij het groeperen van de kalveren het 'all-in all-out systeem' toe. Groepeer enerzijds de kalveren die nooit ziek geweest zijn en anderzijds de kalveren die wel reeds ziek zijn geweest tijdens de individuele huisvesting. Deze beide groepen dienen strikt van elkaar gescheiden te worden via een sluitende compartimentatie. Minimaal laat men één box leeg tussen deze 2 groepen dieren. Chronisch zieke dieren die regelmatig hervallen en dus continu ziektekiemen uitscheiden, huisvest je in een geïsoleerde ziekenboeg en mest je beter af.

2.6.3 Omgeving

Mycoplasma bovis is zeer resistent aan koude en vochtige (weers)omstandigheden. Reinigen en ontsmetten is daarom aangewezen. Hierbij dient echter opgepast te worden wanneer men reinigt met een hoge drukreiniger. De aerosols in de nevel die hierbij ontstaan, kunnen *M. bovis* bevatten en de kalveren kunnen bij het opsnuiven van deze nevel besmet geraken. Doordat *Mycoplasma bovis* geen celwand heeft, is de bacterie wel gevoelig voor ontsmettingsmiddelen.

2.6.4 Andere preventiemaatregelen

Zeer belangrijk ter voorkoming van met *M. bovis* geassocieerde ziekten is het optimaliseren van de weerstand. Een brede 'griep' vaccinatie is hierbij zeer relevant. Hoewel er geen vaccins tegen *M. bovis* beschikbaar zijn, kan het zeer nuttig zijn om de dieren te vaccineren tegen andere ademhalingspathogenen zoals RSV, PI3, *Mannheimia*, *Pasteurella*, ...

Gezien de weerstandsdeling ten gevolge van BVD circulatie een trigger kan vormen voor een *Mycoplasma bovis* uitbraak, is het screenen op de aanwezigheid van BVD op het bedrijf van zeer groot belang. Naast het gebruik van eartnotchen is zeker ook een halfjaarlijks BVD jongveevenster aan te bevelen, aangezien BVD circulatie hiermee snel opgespoord kan worden. Wanneer het virus circuleert bij drachtige dieren, worden de eartnotchen slechts 5 à 8 maanden later positief aangezien een IPI ontstaat

