

# Produktionssjukdomar, antibiotika, vaccin, biverkningar

---

Charlotte Axén, Hampus Hällbom, Øystein Evensen

2023-11-22



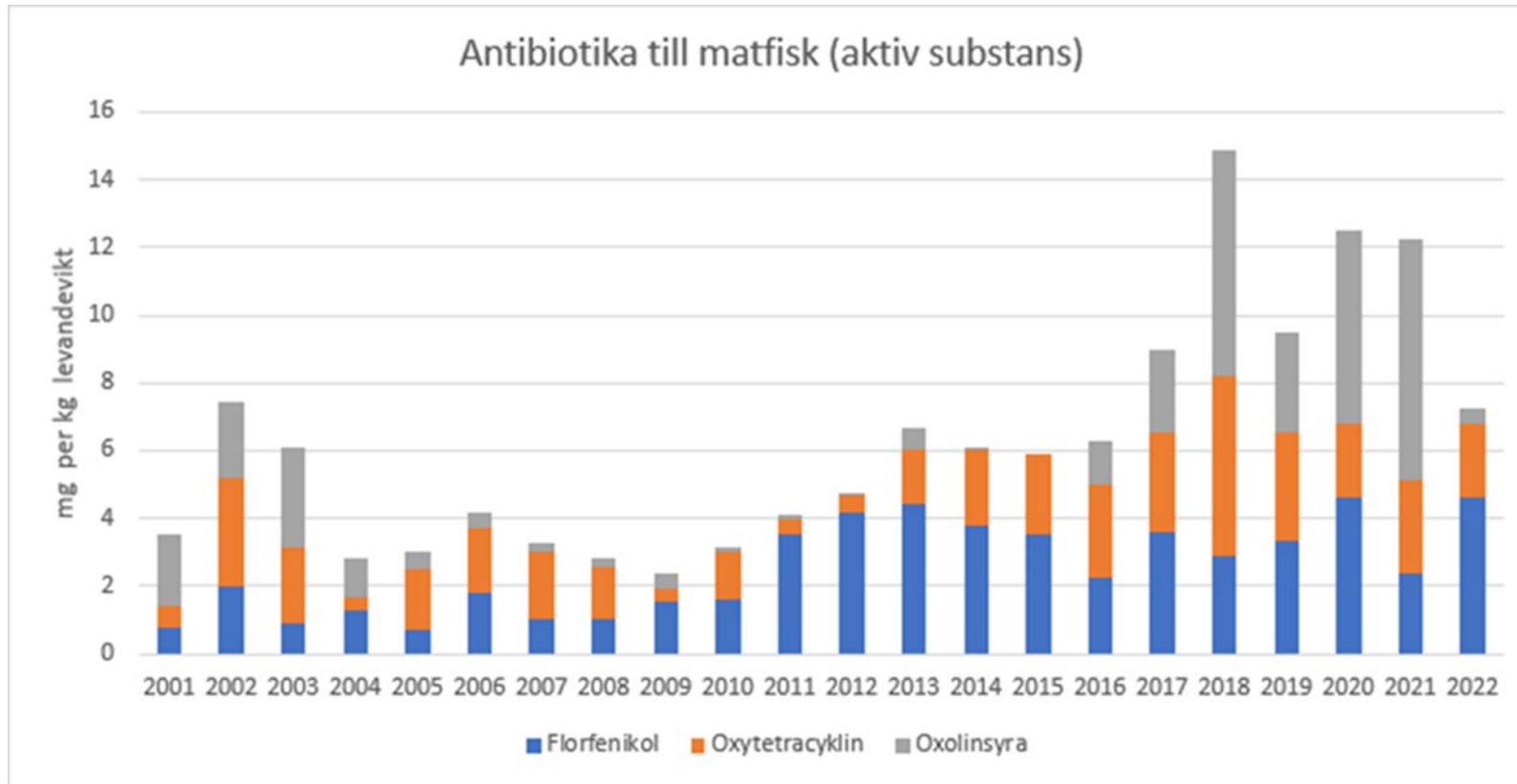
Foto: Åke Forssén, Vattenfall vattenkraft AB, Norrfors laxtrappa



# Behandla och förebygga



# Antibiotika





# Antibiotika



- Oxolinsyra → trim-sulfa
- Oxolinsyra en kinolon
- Hårdare lagstiftning mot kinoloner, B-listade
- Krav på att begränsa användningen
- Foder med trim-sulfa finns åter på marknaden
- Pågår fastställning av resistenspunkter, ser ut att fungera bra utom mot *F. psychrophilum*

Kategori B

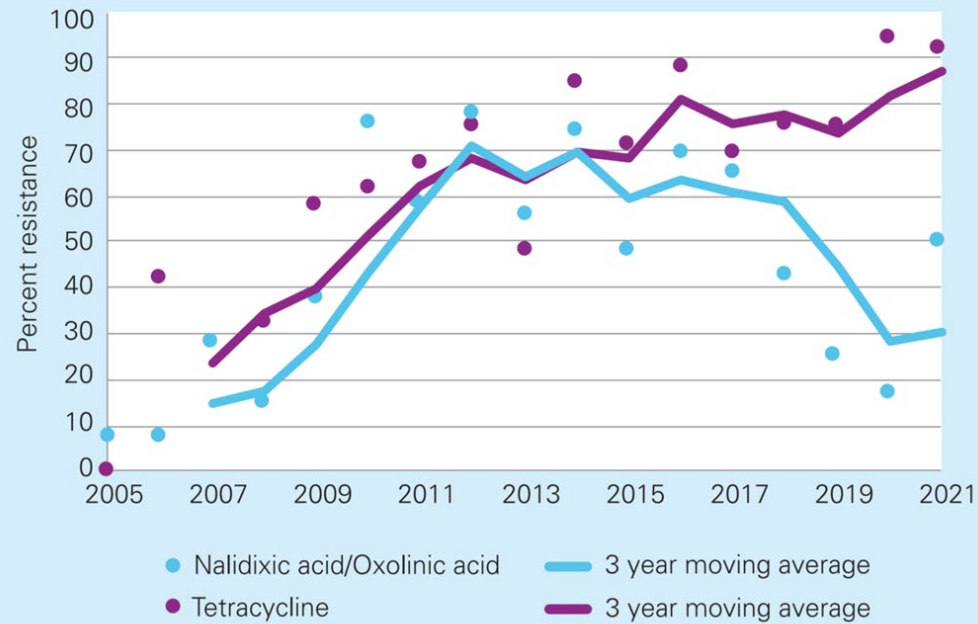
## Begränsa

- antibiotika i denna kategori är av avgörande betydelse för humanmedicinen och användning till djur ska begränsas för att minska risken för folkhälsan
- ska endast övervägas när det inte finns några antibiotika i kategori C eller D som skulle kunna ha klinisk effekt
- användningen ska alltid baseras på resistensbestämning, när så är möjligt

# Antibiotika



**Figure 4.7.** Resistance (%) in *Flavobacterium psychrophilum* from farmed fish 2005-2021 with a three-year moving average. The number of isolates each year varies (n=8-31, 2021 n=12).



Flavobacterium psychrophilum  
 Flavobacterium columnare  
 ASS  
 (Aeromonas övriga)

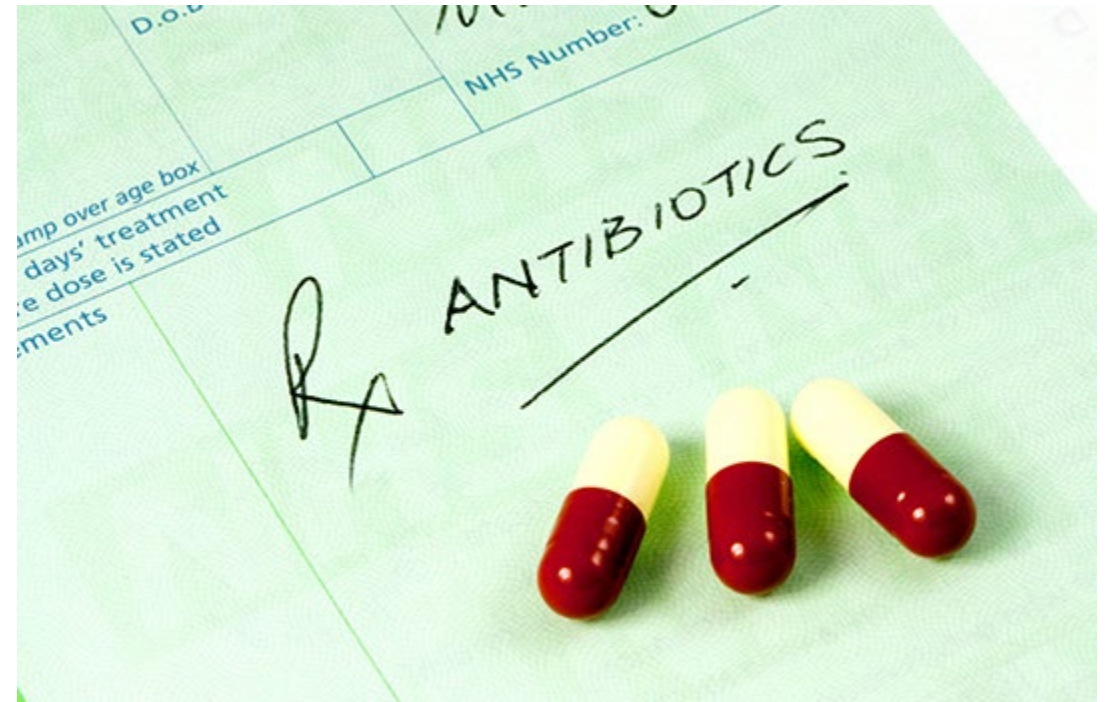
Resistens florfenikol	Resistens oxolinsyra	Resistens oxytetracyclin
0	44	88
0	0	11%
0	0	0
0	20%	0



# Antibiotika

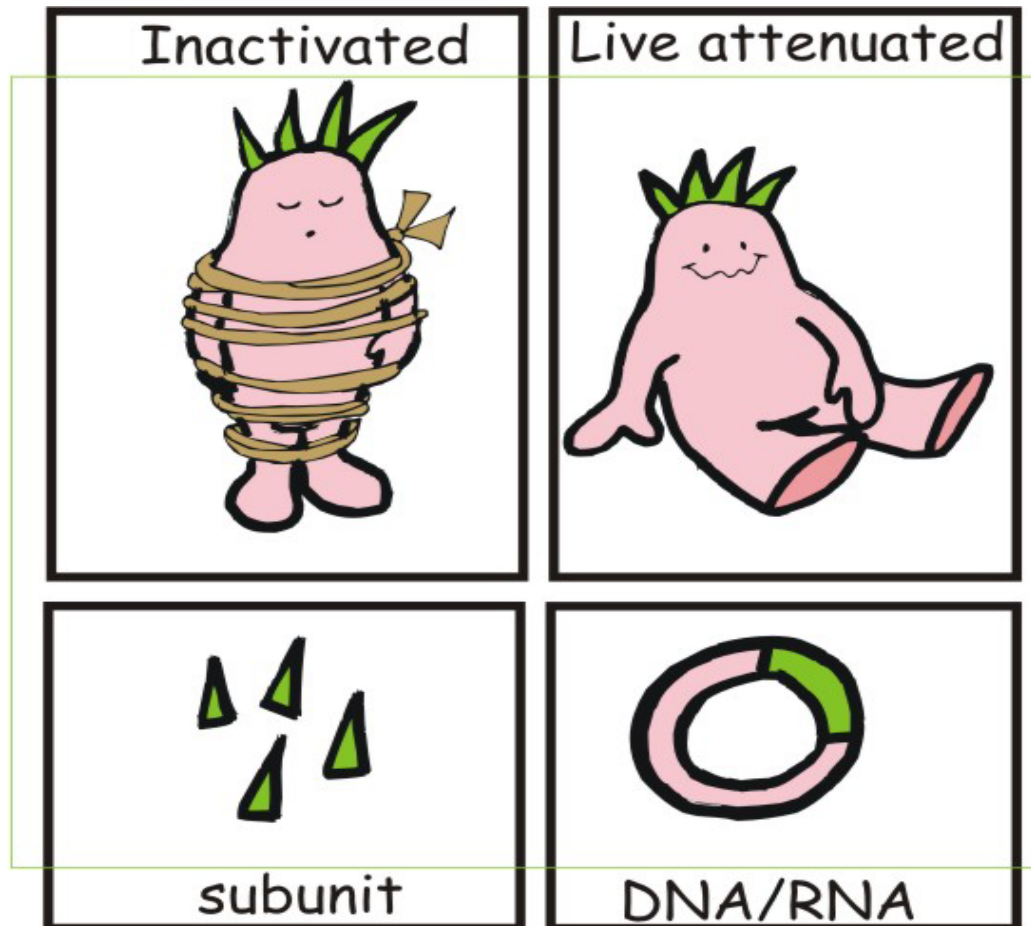


- Förhållandevis gott resistensläge
- Florfenikol fungerar i de flesta fall
- Oxytetracyclin fungerar i de flesta fall där FF ej är effektivt
- Oxolinsyra bör undvikas!
- Trim-sulfa "nytt" alternativ



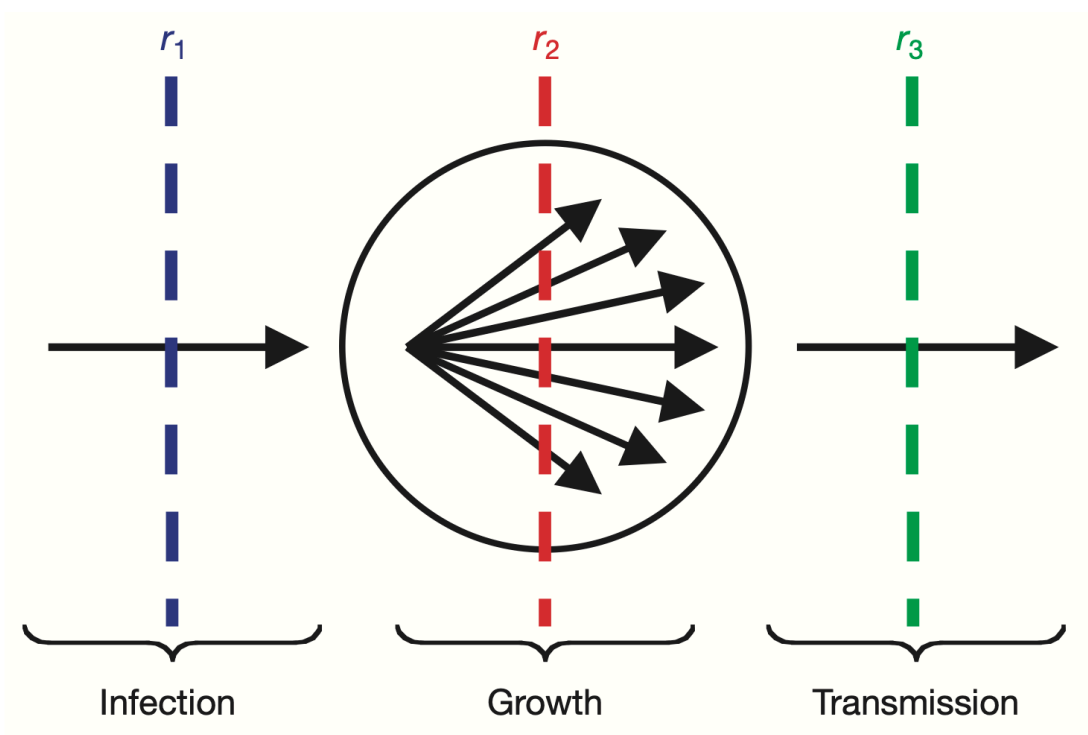
Det här fotot av Okänd författare licensieras enligt [CC BY](#)

# Vaccination – fyra olika typer av vaccin





# Vaccinets effekt på patogenen varierar



**Figure 1** Schematic representation of the action of different types of host resistance at different stages of the pathogen's life cycle.  $r_1$ , anti-infection resistance;  $r_2$ , anti-growth-rate resistance;  $r_3$ , transmission-blocking resistance. A fourth type of resistance—anti-toxin resistance,  $r_4$ —is not shown because it only acts upon host death rates.

## Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence

Sylvain Gandon\*†, Margaret J. Mackinnon\*†, Sean Nee\* & Andrew F. Read\*

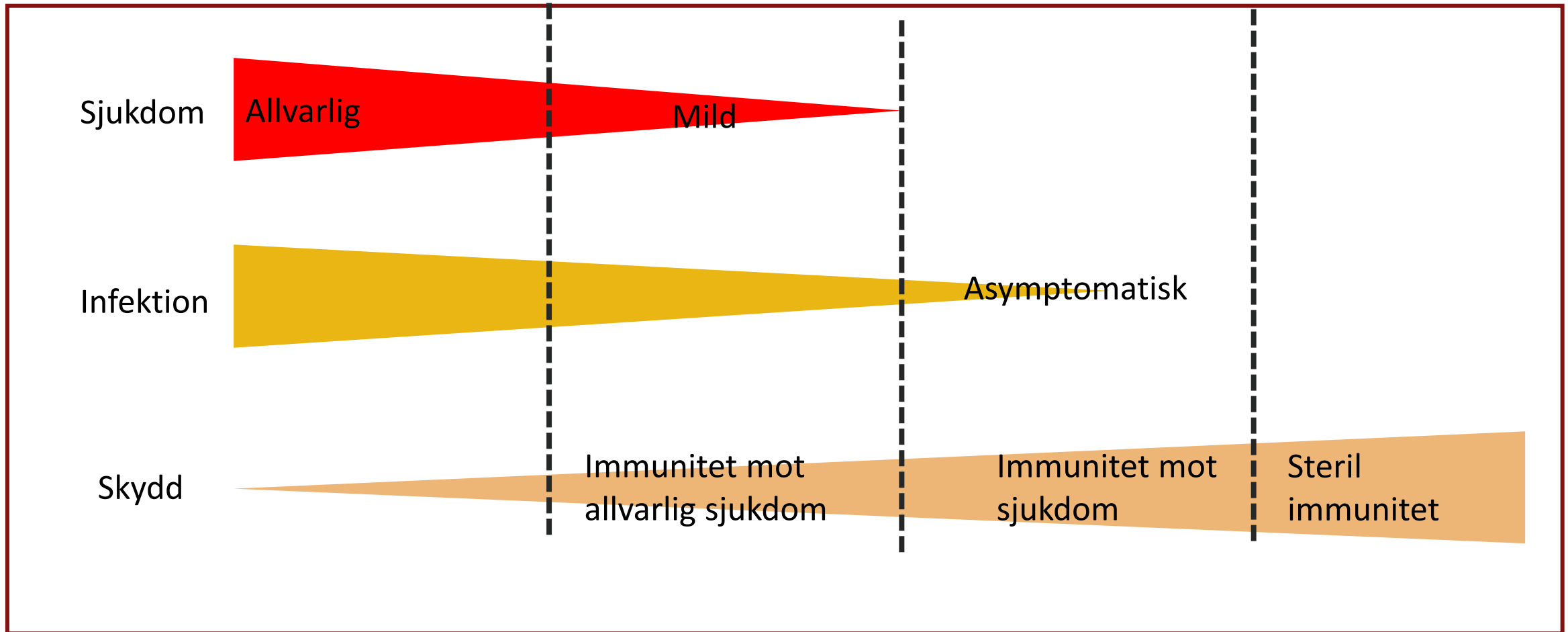
\* Institute of Cell, Animal and Population Biology, The University of Edinburgh, Edinburgh EH9 3JT, UK

† These authors contributed equally to this work

Nature 414:751, 2001



# Olika typer av immunitet efter vaccination



"läckande" vacciner

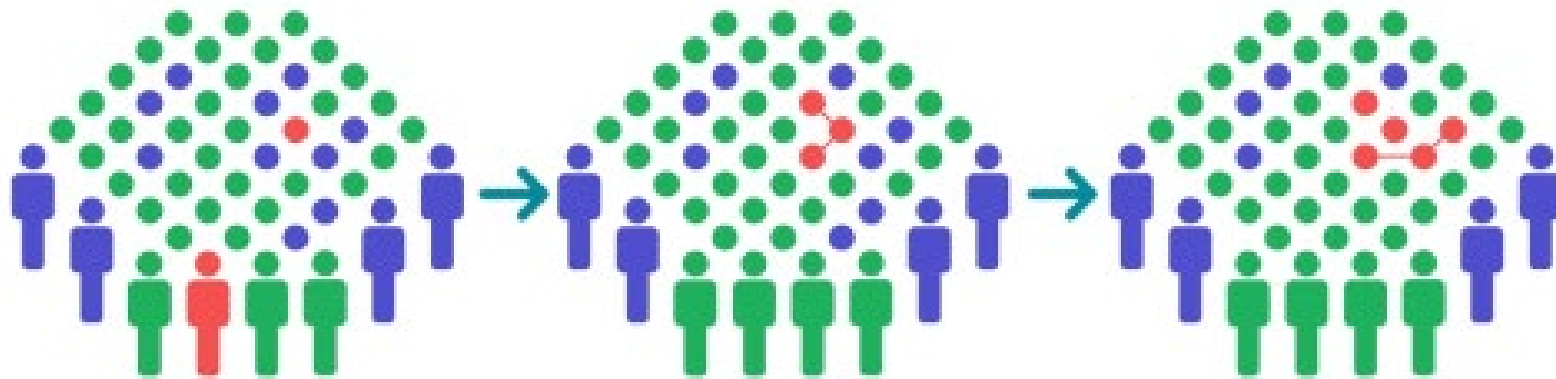
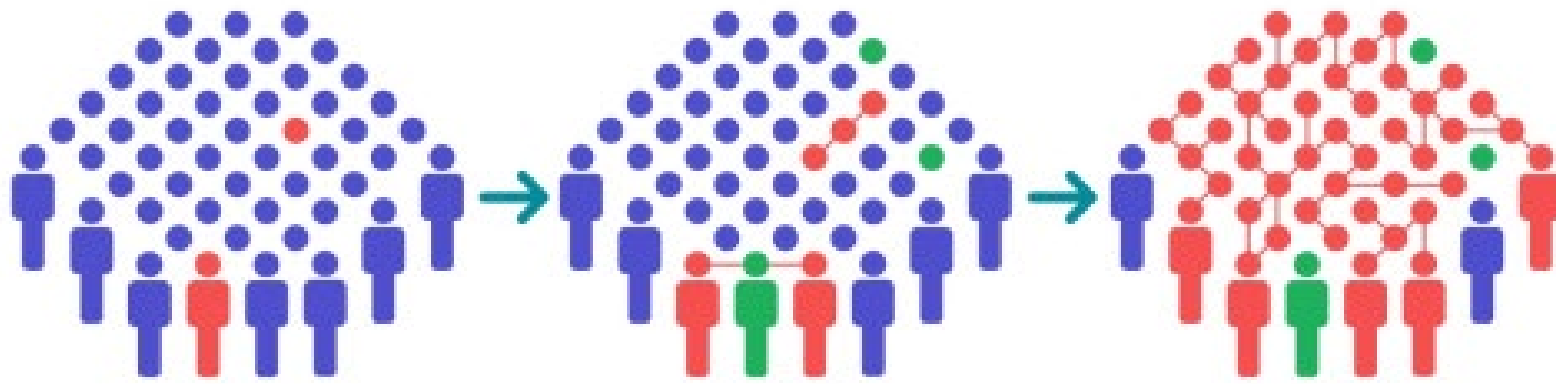
Steriliserande  
vacciner



# Flockimmunitet

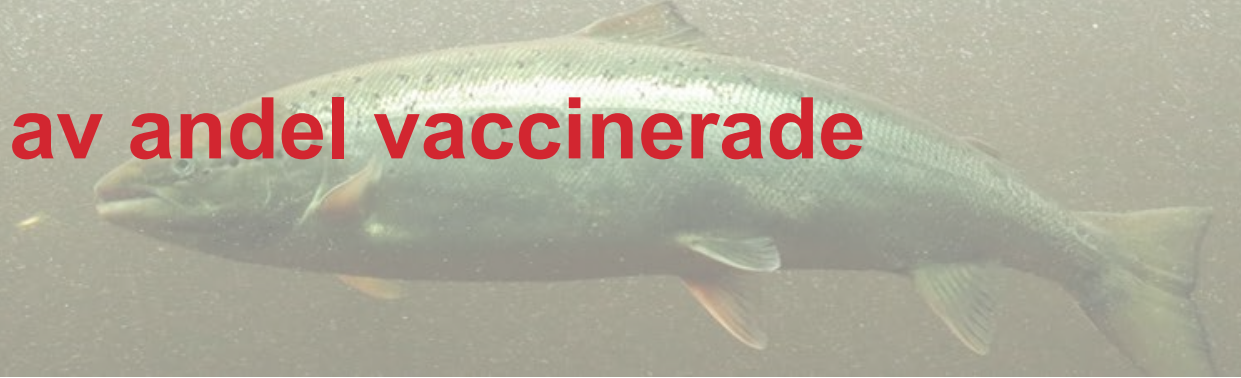


● Susceptible    ● Infectious    ● Immune

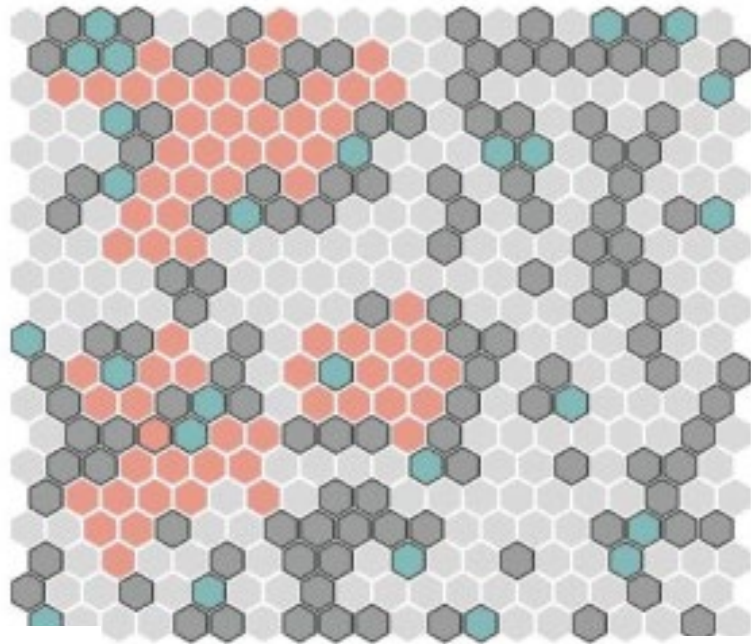




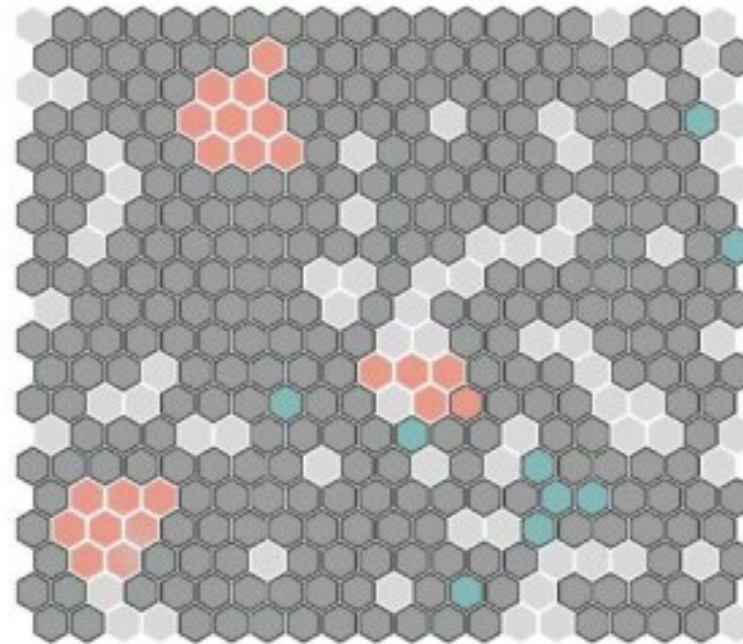
# Flockimmunitet – effekt av andel vaccinerade







30% vaccinerade



75% vaccinerade



-  mottaglig (oinfekterad)
-  vaccinerad (oinfekterad)
-  infekterad
-  naturligt immun (genomgången infektion)

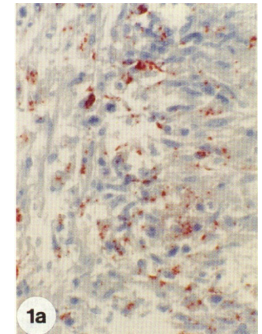
# Vaccination



- Generellt - god effekt av vacciner mot bakterieinfektioner som ASS, vibrios, yersinios, sämre effekt mot virusinfektioner
- Långtidseffekt är beroende av oljebaserade vacciner (jmf biverkningar senare)
- Några undantag: dålig effekt vid vaccination mot *Renibacterium salmoninarum*-infektioner (BKD)
- Vaccinerad (inaktiverat vaccin) och därefter infekterad fisk har högre nivå av proteinet p57 än ovaccinerad fisk
  - vaccination **främjar** infektion
- Vaccination med ett levande bakterievaccin (*Arthrobacter* sp.) som är nära besläktad med *R. salmoninarum* har gett reducerad dödlighet under fältstudier (Chile) och vid smittförsök i laboratorium.



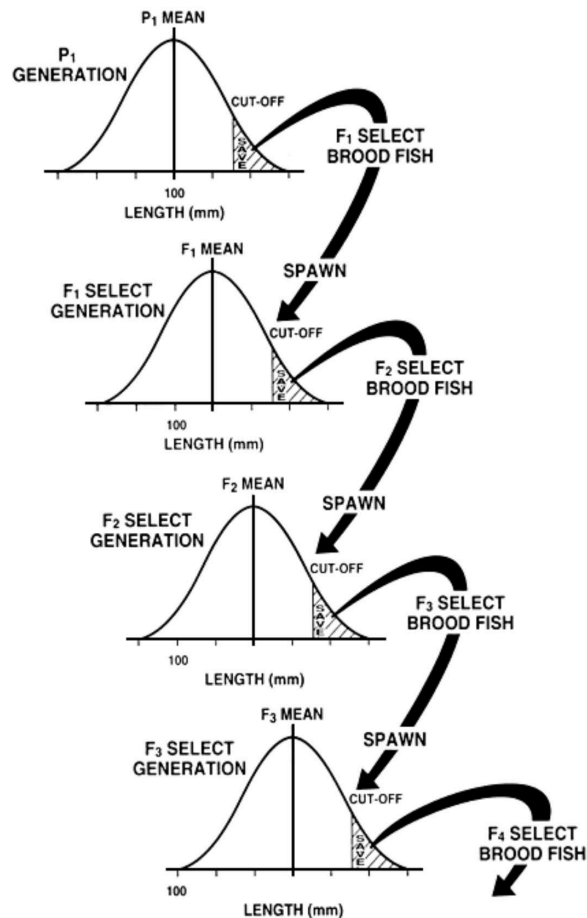
Oljebaserade vacciner för ip injektion



*Rs* / p57 påvisat med immunhistokemi (Evensen et al. 1994)



# Resistensavel – fenotypbaserad selektion

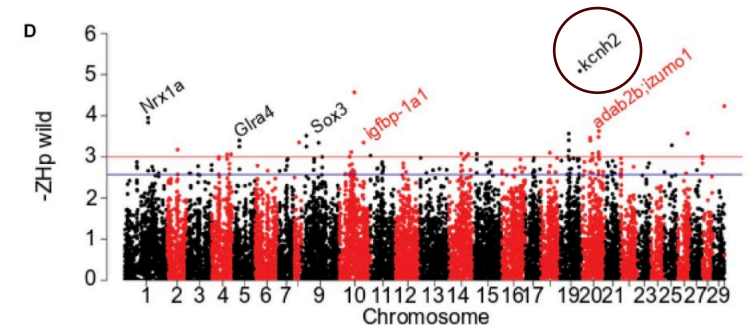
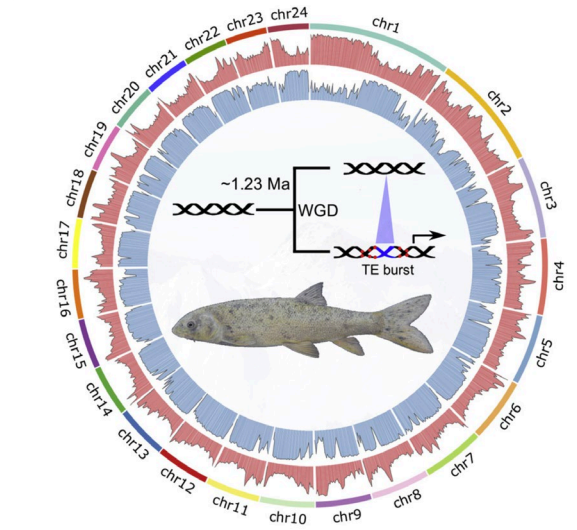


- Kriterier för val av nästa generation baseras på definierade mätbara egenskaper (ex tillväxt, färg, sjukdomsresistens) = fenotyp
- Traditionellt baserad på familjeselektion (test av hel- och halvsyskon) – de bästa individerna får bidra till nästa generation

# Resistensavel – genombaserad selektion



- Genomisk selektion – SNP-baserad selektion
  - Baseras på information om hela fiskens genomsekvens
  - Variation/skillnad på nukleotid-nivå (single nucleotid polymorphism)
    - Ger grund för att jämföra skillnader i fenotypa egenskaper direkt mot genotypen, dvs. man selekterar på individens egenskaper, inte på avkommans förmodade egenskaper
- QTL (quantitative trait loci/kvantitativa egenskaper beroende av en given sekvens i ett avgränsat område i genomet)
  - Markörer (gener) som kan associeras med en definierad (fenotypisk) egenskap
  - Ex: IPN QTL – en markör som definierar resistens mot IPN-virusinfektion hos lax





# Biverkningar





# Biverkningar badning och antibiotikabehandling



- Ökad dödlighet pga badning
  - en dosrekommendation
  - känsligare art
  - vattenförhållanden
  - för lång behandlingstid
- Undvik genom testbadning
- Terapisvikt antibiotika
  - resistens
  - för hög metabolism (vattentemp)
  - fisken äter inte ordentligt

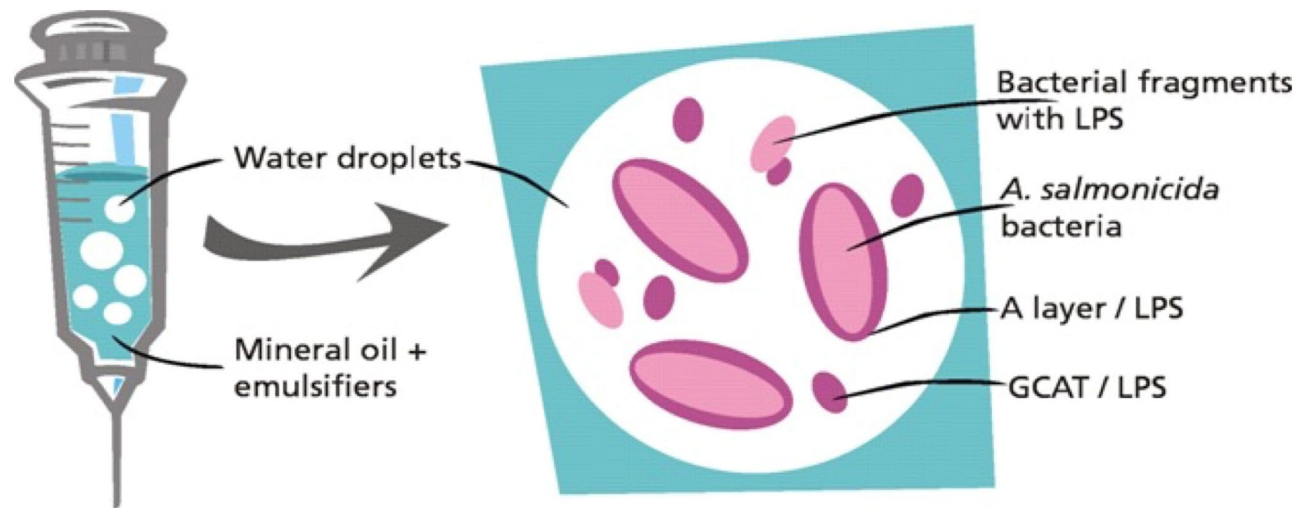




# Biverkningar vid vaccination



- Biverkningar efter vaccination är knutna till hur vaccinet är designat:
- Oljeadjuvans används för att förstärka och förlänga effekten av vacciner
- Oljeadjuvans ger irritation på injektionsstället, dvs. i bukhålan

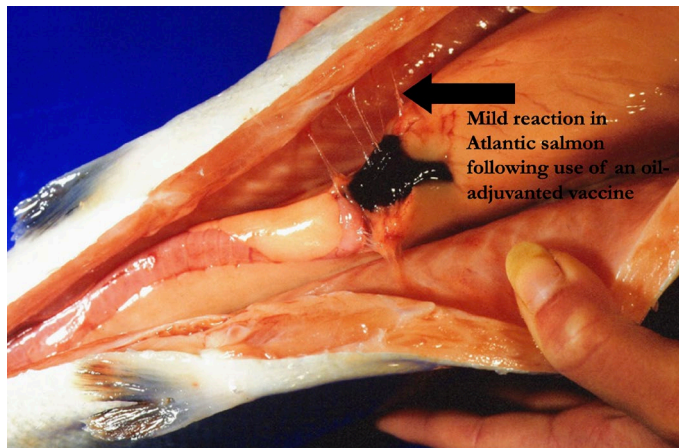


Vatten-i-olja-formula: vaccin-antigenerna finns i vattenfasen

# Biverkningar vid vaccination

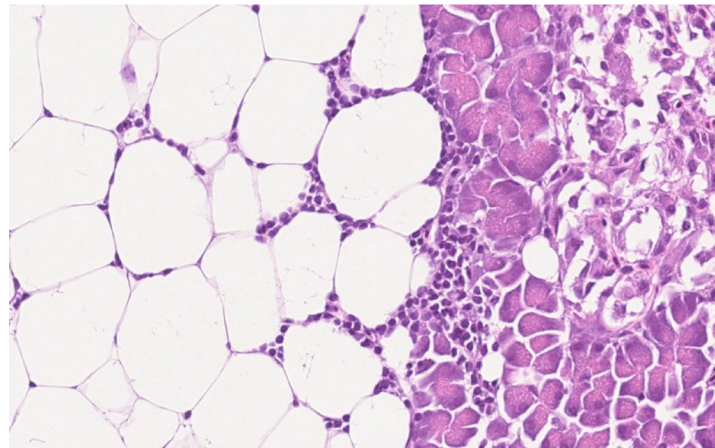


- Reaktionerna i bukhålan är en inflammation
- Kronisk och beständig på grund av långvarig retention av antigener i bukhålan
  - Adherenser och melanininlagring
- Ger viss minskning i tillväxt jämfört med ovaccinerade individer

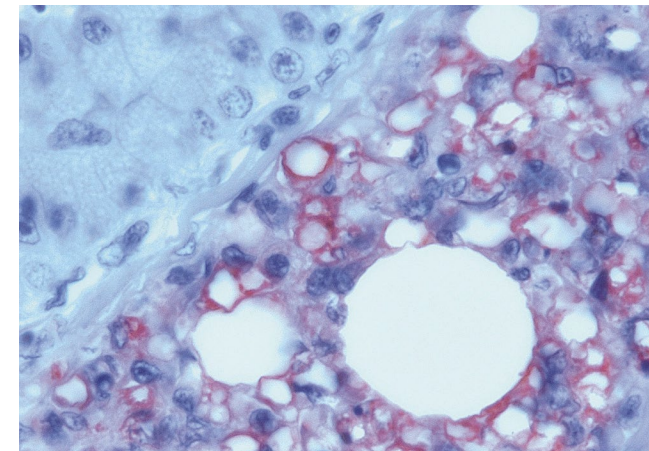


Adherenser mellan organ och bukvägg

Mild reaction in Atlantic salmon following use of an oil-adjuvanted vaccine



Inflammation på injektionsstället - i närheten av pankreas



Vaccinantigener i bukens fettväv - droppar är oljeadjuvans och röd färg är LPS-antigener från *A. salmonicida*



# Vad räknas som en biverkning och vad ska rapporteras?

Genom EU-lagstiftningen (nya förordningen 2019/6) har definitionen breddats och omfattar:

- **Alla ogynnsamma och oavsedda reaktioner hos djur** av ett **veterinärmedicinskt läkemedel** liksom av ett **humant läkemedel**



## Rapportera **misstänkt** biverkning

- även om sambandet till läkemedlet inte är klart!

- **Alla skadliga reaktioner hos människa** efter exponering av veterinärmedicinskt läkemedel
- Överstigande av **resthalter**
- Misstänkt **överföring av ett smittämne**
- **Felaktig användning/hantering** som skett av misstag



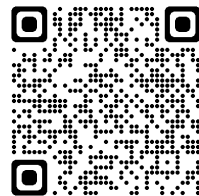
# Vem ska rapportera biverkningar?



- Alla får rapportera!
- **Veterinärer (och djursjukskötare) har en skyldighet att rapportera**

## LVFS 2012: 15, § 13

LVFS 2012: 15, § 13: ”**Veterinärer ska snarast rapportera till Läkemedelsverket samtliga** allvarliga biverkningar hos djur, samtliga oförutsedda biverkningar hos djur, sådana biverkningar som synes öka i frekvens hos djur samt samtliga biverkningar hos människor. Rapporteringsskyldigheten gäller även misstänkta biverkningar samt biverkningar vid icke avsedd användning av ett veterinärmedicinskt läkemedel. Veterinären ska rapportera motsvarande biverkningar som anges i första stycket avseende humanläkemedel i veterinärmedicinsk användning.”

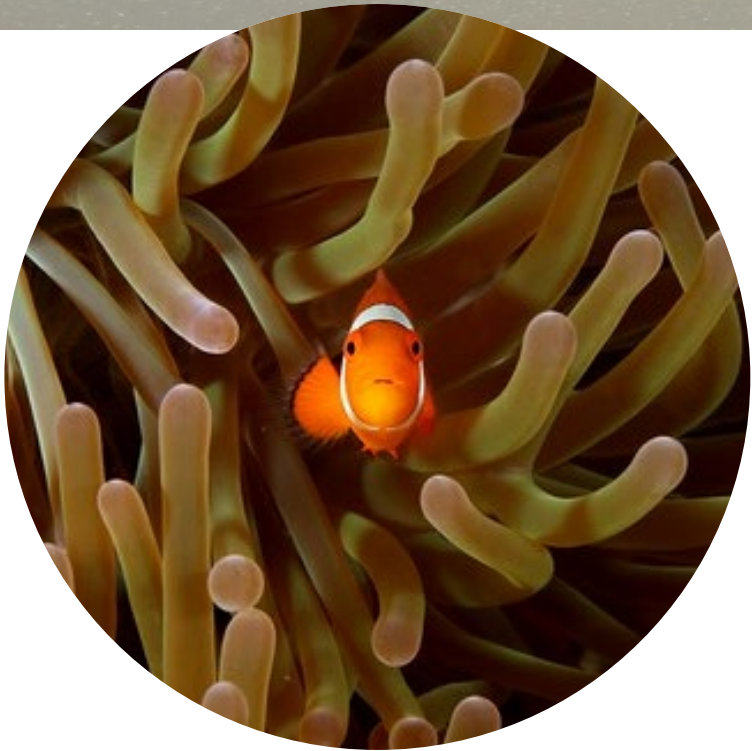


<https://lakemedelsverket.se/>

- Rapportering av misstänkta biverkningar
- Läkemedelsfakta
- Nyhetsbrevet

Mail: [registrator@lakemedelsverket.se](mailto:registrator@lakemedelsverket.se); [central.biv@lakemedelsverket.se](mailto:central.biv@lakemedelsverket.se)





## So long and thanks for the fish!

---

Kontakt:

epost: [charlotte.axen@sva.se](mailto:charlotte.axen@sva.se)

telefon: 018-67 43 76