

A field study to assess the effectiveness of tylvalosin in drinking water for the treatment of respiratory disease associated with *Mycoplasma hyopneumoniae* in fattening pigs

I. Filipsz¹

E. Albert²

I. Biksi^{2,3}

D. Földi^{4,5}

M. Gyuranecz^{4,5}

Zs. György⁶

J. Földi^{7*}

1. Dunavet-B Zrt.

H-7020 Dunaföldvár, Ady Endre u. 5.

2. Állatorvostudományi Egyetem

Patológiai Tanszék,

Budapest

3. SCG Diagnosztika Kft.,

Üllő, Dóra major

4. Állatorvostudományi Kutatóintézet,

Budapest

5. Fertőző Állatbetegségek,

Antimikrobiális Rezisztencia,

Állatorvosi Közegészségügy és

Élelmiszerlánc-biztonság

Nemzeti Laboratóriuma,

Állatorvostudományi Egyetem,

Budapest

6. Pet Centrum Kft.,

Alsótold

7. Euvet Állategészségügyi

Szolgáltató Bt.,

Gödöllő

*e-mail: euvet.bt@gmail.com

Ivóvízben adagolt tilvalozin hatékonyságának vizsgálata *Mycoplasma hyopneumoniae* okozta légzőszervi betegség kezelésére hízósertésekben

Filipsz István¹, Albert Ervin², Biksi Imre^{2,3}, Földi Dorottya^{4,5}, Gyuranecz Miklós^{4,5}, György Zsolt⁶, Földi József^{7*}

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők hízósertéseken, nagyüzemi körülmények között vizsgálták 10 mg/ttkg, ivóvízben, 5 napon át adagolt tilvalozin (TVN) hatékonyságát *Mycoplasma hyopneumoniae* okozta légzőszervi betegség gyógy- és metafilitikus kezelésére. A gyógyulási arány 91,7% volt a TVN, 86,7% a referens kontrollcsoportban, ami szignifikáns egyenértékűséget jelent. Az új megbetegedés aránya szignifikánsan kisebb volt (0,9% szemben a 4,5%-kal), valamint a légzőszervi tünetek enyhébb formában jelentek meg a TVN (átlag pontszám: 0,09, ill. 0,26), mint a kezeletlen kontrollcsoportban. Az eredmények alátámasztják a tilvalozin hatékonyságát a sertések *Mycoplasma*-pneumóniájának gyógy- és metafilitikus kezelésére.

SUMMARY

The objective of this field trial was to investigate the efficacy of tilvalozin (TVN) administered via drinking water at a dose of 10 mg/kg bw for 5 days for the treatment and metaphylaxis of respiratory disease caused by *Mycoplasma hyopneumoniae* (hereafter: *M. hyopneumoniae*) for fattening pigs under farm conditions. The primary parameters were the cure rate of clinically ill pigs and the new incidence rate among in contact pen mates. The two groups consisted of mixed sex fattening pigs of the same age (16 weeks) housed in the same fattening barn in 11-11 pens (average 22 pigs per pen). In addition to *M. hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Glässerella parasuis* and *Mycoplasma hyorhinis* were detected in bronchoalveolar fluid taken before the first treatment and *Actinobacillus pleuropneumoniae* was isolated from the lung of a dead pig. The TVN group received Aivlosin® 625 mg/g granules for use in drinking water for pigs (ECO Animal Health), while the clinically ill animals in the control group were treated with tylosin injection (Pharmasin 200 mg/ml inj. Huvepharma NV) at a dose of 10 mg/kg bw for 3 days. Clinically healthy pigs in the control group were not treated. Thus, the study was a positive (reference) controlled (non-inferiority) from curative treatment and a negative (untreated) controlled from metaphylaxis point of view.

The cure rate was 91.7% in the TVN group vs 86.7% in the positive control group, which was statistically significant equivalence. The incidence of new cases as well as the severity of the respiratory signs proved to be significantly lower in the TVN (0.9%, mean respiratory score 0.09) than in the negative (untreated) control group (4.5% and mean score of 0.26).

The results support the efficacy of tylvalosin in a dose of 10 mg/kg bw via drinking water for the treatment and metaphylaxis of respiratory disease associated with *M. hyopneumoniae* under field conditions.

SERTÉS

A *M. hyopneumoniae* a sertések Mycoplasma-pneumoniájának (régábban: enzootiás pneumonia, a továbbiakban a tradicionális EP rövidítés megtartva) elsődleges kórokozója [1, 2]. Az EP azonban, gyakorta más baktériumok okozta szövődményekkel együtt, a sertés légzőszervi betegségkomplex (porcine respiratory disease complex, PRDC) részeként fordul elő. Ebben, a másodlagos vagy társfertőzést okozó baktériumok közül, a *Pasteurella multocida*, a *Bordetella bronchiseptica* és a *Glässerella* (korábban *Haemophilus*) *parasuis* fordul elő [1, 2]. A PRDC – ezen belül az EP – a sertéshizlalás első számú állategészségügyi veszteségforrása. Főként légzőszervi tünetekben nyilvánul meg (krónikus köhögés, nehezített légzés), amelyhez a társfertőzések következtében gyakran általános tünetek (láz, levertség) is társulnak. Az idült tüdőgyulladás kisebb-nagyobb légzőfelület-csökkenéssel, jellegzetes tüdőelváltozásokkal jár. Következmenyesen csökken a növekedési erély és romlik a takarmányhasznosítás, amelyek a légzőszervi komplex megbetegedés okozta gazdasági veszteségek fő tényezői [1, 2].

A PRDC és ezen belül a *Mycoplasma pneumoniae* a sertéshizlalás első számú veszteségforrása

Az EP elleni védekezésben a preventív módszerek tekintendők elsődlegesnek

Számos korábbi vizsgálat bizonyította a makrolidok csoportjába tartozó antibiotikumok hatékonyságát *M. hyopneumoniae* ellen

Természetesen, mint minden nagyüzemi termelési betegség, a EP súlyosságát is jelentősen befolyásolják, mondhatni meghatározzák olyan tartási, takarmányozási körülmények, mint pl. a telepítési sűrűség, a hizlalda mikroklimatikus viszonyai, vagy éppen a takarmány mikotoxin-szennyezettsége és még számos egyéb tényező. Az EP elleni védekezésben a preventív módszerek tekintendők elsődlegesnek, vagyis a tartási, takarmányozási körülmények optimalizálása, a telepi menedzsment jó gyakorlatának kialakítása, továbbá oltóanyagok használata a betegség megelőzésére. Virulensebb törzsek behurcolását követően, ha a vakcinás védelem nem bizonyul elegendőnek, szükség lehet hatékony antimikrobiális készítmények körültekintő alkalmazására, részint a klinikai tüneteket mutató állatok gyógykezelése, részint a falkatársak között a betegség tovaterjedésének kivédése (metafilaxis) céljából. Számos korábbi vizsgálat bizonyította a makrolidok csoportjába tartozó antibiotikumok hatékonyságát *M. hyopneumoniae* ellen [3–5]. Az elmúlt évtized közepén napvilágot látott közlések alapján az európai *M. hyopneumoniae* törzsek antibiotikum-érzékenységi profilja általában is igen kedvezőnek látszott, makrolidok tekintetében pedig a tilmikozin kivételével minden más hatóanyagra rendkívül kicsi minimális gátlókoncentráció (minimal inhibitory concentration, MIC) értékeket mutattak [6, 7]. FELDE és mtsai, 2018-ban 44, közép-európai *M. hyopneumoniae* törzs döntő többségét érzékenynek találták tilvalozinra ($MIC_{90} \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$) és tilozinra ($MIC_{90} = 0,5 \mu\text{g/ml}$). Ezzel szemben más, ugyancsak makrolid csoportba tartozó hatóanyagokra sokkal nagyobb MIC_{90} -értékeket mértek: tularomicin 4, gamitromicin 8, a tilmikozin $> 64 \mu\text{g/ml}$ [8]. ROSALES és mtsai kiemelik a dél-európai *M. hyopneumoniae* törzsek *in vitro* érzékenységét tilvalozinra és valnemulinra [9], míg DEJONG és mtsai hét európai országban (köztük hazánkban) gyűjtött 147 törzs antibiotikumérzékenységét rendkívül változónak jellemezték és megállapították, hogy a rezisztenciaprofil érdemben nem változott az öt évvel korábbi hasonló felméréshez képest [10].

A makrolidok csoportjába tartozó hatóanyagok nem tartoznak a humán felhasználás szempontjából kritikusnak tekintett (védett) antibiotikumok közé, tehát megfontolt állatgyógyászati használatuknak ebből a szempontból nincs akadálya [11, 12].

Alkalmazási módot tekintve egyfelől a felelős antibiotikumhasználat elveit követve törekedni kell az egyedi (injekciós) kezelésre, másfelől azonban ez gyakran az érintett állatcsoport számára fokozott stresszel jár és képzett személyzet jelentős munkaidejét köti le, valamint kevés hatással van a betegség falkatársakra történő átterjedésére, ezért lehet létjogosultsága a csoportos kezelésnek. A csoportos kezelési módok közül pedig egyértelműen az ivóvízben adagolt gyógyszer részesítendő előnyben a takarmányba keverthez képest, mivel a tünetek észle-

lésekor igen rövid időn belül elkezdhető, kizárólag a betegeket magában foglaló állatcsoport részére pontos adagolást tesz lehetővé.

A tilvalozin takarmányba keverve (42,5 mg/g gyógyszerkeverék készítmény sertések részére) már korábban is rendelkezett javallattal *M. hyopneumoniae* okozta megbetegedés gyógykezelésére és metafilaxisára, ivóvízben adagolva (625 mg/g granulátum készítmény ivóvízbe keveréshez sertések részére) azonban nem volt ilyen javallata [3]. Hízósertéseken, nagyüzemi állattelepi körülmények között végzett gyakorlati kipróbálási kísérletünk célja az ivóvízben, 10 mg/ttkg adagban, 5 napon át adagolt tilvalozin hatékonyságának vizsgálata volt *M. hyopneumoniae* okozta légzőszervi betegség gyógykezelésére és metafilaktikus kezelésére. A nagyüzemi, gyakorlati kipróbálást a helyes klinikai gyakorlat állatgyógyászati antibiotikum készítmények hatékonyságának vizsgálata során Európai Gyógyszer Ügynökségi ajánlás szerint végeztük [13].

Jelen vizsgálat eredményei részét képezik LOPEZ-RODRIGUEZ és mtsai 2020-as közleményének, amely szélesebb áttekintésben taglalja a TVN enzootiás pneumonia, ill. a sertés légzőszervi betegségkomplexe elleni hatékonyságát [14]. Jelen közlemény tehát a telepi kipróbálások során nyert hazai eredményeket feldolgozó másodközlésnek tekintendő.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A TELEP JELLEMZŐI

A vizsgálatot egy kb. 1000 kocás hazai tenyész-hízó telepen végeztük, ahol a kórelőzményi adatok alapján rendszeresen, súlyos formában jelentkező PRDC a hizlalási időszakban. Az állományt nagy fehér × lapály anyai és Duroc × Pietrain apai vonalakból keresztezett, saját tenyésztésű sertések alkották. A hizlalás 11 hizlaldaépületben, istállóként 480–530 állat 22–24 kutricában történt elhelyezésével folyt. A takarmány- és ivóvízellátást száraz darás, kombinált etető-itató automata rendszer biztosította. Betegségmegelőzési céllal az alábbi vakcinázási és gyógykezelési programot alkalmazták a végtermék állománynál:

- *M. hyopneumoniae* elleni vakcinázás 1 és 3 hetes korban
- sertés circovírus 2 (porcine circovirus type 2, PCV2) elleni vakcinázás 3 hetes korban
- *Actinobacillus pleuropneumoniae* elleni vakcinázás 6 és 10 hetes korban
- amoxicillin (20 mg/ttkg/nap) + kolisztin (4,5 mg/ttkg/nap) a prestarter tápban (3–5 hetes életkor)
- szulfadiazin+trimetoprim (100 mg készítmény/ttkg/nap) 5 napon át (9 hetes életkor)
- doxiciklin (10 mg/ttkg/nap) + tiamulin (100 mg készítmény/tak.kg/nap) 7 napon át a hizlaldába telepítéskor (11–12 hetes életkor)

A telep alkalmasságát vágóhídi makroszkópos tüdővizsgálattal, valamint a *M. hyopneumoniae* mellett több légzőszervi kórokozó kimutatására irányuló izolálási, PCR-, ill. szerológiai vizsgálattal, többségében kereskedelmi forgalomban elérhető tesztekkel ellenőriztük (részletek később).

A vágóhídon MORRISON módszere szerint tüdőlebenyenként megbecsültük az elváltozás százalékos arányát, majd ezt a lebeny mérete alapján adott súlyszámmal szorozva és összeadva a hét lebenyre kaptuk az elváltozást mutató terület arányát a teljes tüdőfelületre [15]. A vizsgált 75 tüdő felében közepes-súlyos (azaz > 5% tüdőfelületet érintő) elváltozásokat figyeltünk meg, további 25%-ban az elváltozott tüdőfelület becslés mérete legfeljebb az összfelület 5%-a volt (enyhe) és mindössze a tüdők 25%-a nem mutatott elváltozást. A mellhártyagyulladás gyakorisága 64% volt, jelezve, hogy az állományban az EP mellett *A. pleuropneumoniae* okozta tüdőgyulladás is gyakori volt. Hét vágóhídi tüdőmintából valamennyi *M. hyopneumoniae* PCR-pozitívnak bizonyult [16], kettőből izoláltuk is a kórokozót.

A szerzők az ivóvízben adagolt tilvalozin *M. hyopneumoniae* elleni hatékonyságát vizsgálták

A vizsgálatot egy kb. 1000 kocás hazai tenyész-hízó telepen végezték

Laboratóriumi, ill. vágóhídi tüdővizsgálatokat végeztek

A vizsgálatot megelőzően izolált *M. hyopneumoniae* törzs érzékeny volt tilvalozinra MIC-vizsgálat alapján

A vizsgálatba vont hizlaldában kettős vízvezetékrendszert építettek ki

A kezelést a vizsgálatok alapján a 16. héten kezdték meg

A kezelt csoport ivóvízben adagolt tilvalozint kapott 5 napig, míg a kontrollcsoport beteg egyedei tilizin-injekciót kaptak 3 napig

A törzs HANNAN módszere szerint végzett MIC-vizsgálata alapján [17] érzékenynek bizonyult tilvalozinra (< 0,25 µg/ml), tilozinra (< 0,25 µg/ml) és tiamulinra (0,156 µg/ml). A hízóállományban 13, 17, 20 és 24 hetes korcsoportban gyűjtöttünk vérmintákat (korcsoportonként 8, összesen: 32) *M. hyopneumoniae* (IDEXX M.hyo Ab Test, Idexx Inc. Westbrook, USA), *A. pleuropneumoniae* (IDEXX APP-ApxIV Ab Test), sertésinfluenza 'A' (IDEXX Influenza A Ab (Swine) Test) és PRRS (PRRS Ab ELISA kit 4.0, BioNote Inc. Gyeonggi, Korea), ELISA vizsgálatra. Az eredmények 84% (*M. hyopneumoniae*), 69% (*A. pleuropneumoniae*) és 75% (sertésinfluenza) pozitívítási arányt mutattak. Ugyanakkor az összes minta negatívnak bizonyult PRRS-re, ami megerősítette a telep ismert PRRS-mentes státuszát. Két hizlaldaépületben 17, ill. 20 hetes állatokból (összesen: 15) vett bronchoalveolaris lavage folyadék (BALF) minták multiplex Mycoplasma PCR-vizsgálatával [18] mindkét korcsoportban kimutattuk a *M. hyopneumoniae* mellett a *M. hyorhinitis*, *M. hyosynoviae* és *M. hyopharyngis* örökítőanyagok jelenlétét is. Három elhullott hízó tüdőmintájából *A. pleuropneumoniae*-t és *Pasteurella multocida*-t izoláltunk. Ugyanezen minták kis kópiaszámban (~ 4 × 10⁵/ml) PCV2-pozitívnak bizonyultak PCR-vizsgálatban [19].

A VIZSGÁLATBAN RÉSZTVEVŐ ÁLLOMÁNY

A vizsgálatot egy hizlaldaépületben végeztük, ahol a betelepítést megelőző takarítás-fertőtlenítési időszakban kettős vízvezetékrendszert építettünk ki. Az istálló összesen 26 kutricából állt, amelyből 4 (a többinél jelentősen kisebb alapterületű) beteg kutricaként szolgált, ezeket a vizsgálat során nem vettük figyelembe. A 22 kutricából 20 egyforma méretű (17 m²) és két nagyobb (23,3 m²) volt. Az istálló diagramját, a kezelés megkezdésekor bennálló létszámot és a klinikai tüneteket mutató állatok létszámát az 1. ábra mutatja. A kettős vízvezetékrendszerhez a kiszolgáló helyiségben külön-külön vízórárt és gyógyszeradagolót csatlakoztatunk. Ezt követően sorsolással döntöttük el, hogy az 1-es, ill. a 2-es vízvezetékre kötött kutricák kerüljenek a TVN, valamint a kontrollcsoportba. A hizlaldába kerülő sertéseket betelepítéskor (13 hetes életkorban) egyedi azonosítás céljából fül számmal jelöltük. A kezelés megkezdésének napján klinikai tüneteket mutató állatok egy második, eltérő színű fül számmal is kaptak. A betelepített létszám az 1-es vízvezeték vonal 11 kutricájában 257 állat, a 2-es vonalon pedig 245 állat volt, amely a kiesések miatt az 1-es vonalon 255-re, a 2-esen 241-re csökkent a kezelés megkezdésének napjáig.

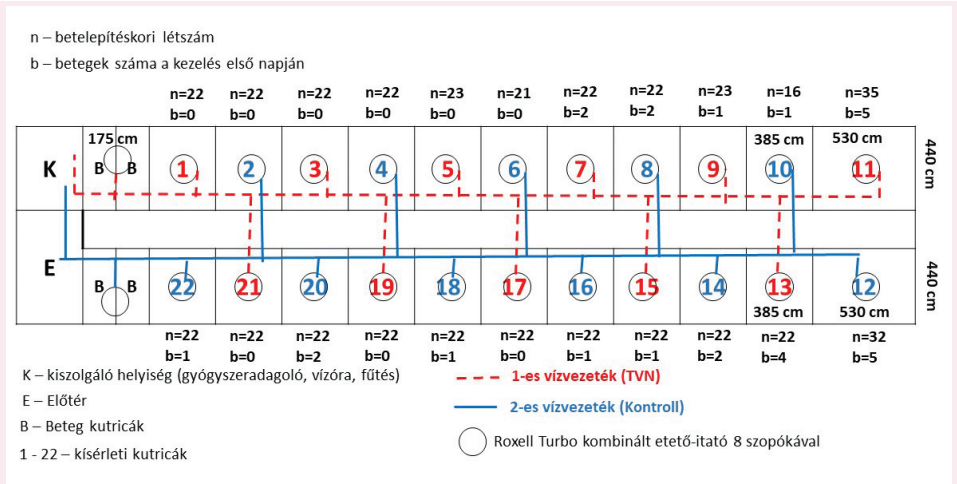
A gyógykezelés, ill. metafilaris megkezdésének együttes feltételei voltak: (a) elhullott állat tüdőmintájából *M. hyopneumoniae* kimutatása PCR-próbával; (b) az istálló kutricáinak legalább 30%-ában legyen jelen legalább 2 beteg egyed; (c) a beteg egyedekből vett reprezentatív számú BALF-mintában az *M. hyopneumoniae* legyen kimutatható PCR-próbával (lásd még: Megfigyelések, mérések, mintavételek). Ezek a feltételek a betelepítést követő 21. napon teljesültek, így a kezelt állatok életkora 16 hét volt.

KEZELÉSEK

A sorsolás alapján az 1-es vízvezetékvonalon levő (páratlan sorszámú) kutricák kerültek a TVN csoportba, míg a 2-es vonalon levő (páros sorszámú) kutricák alkották a kontrollcsoportot (1. ábra). A TVN csoport 10 mg/ttkg tiszta hatóanyagra számolt dózisban kapott Aivlosin® 625 mg/g granulátum ivóvízbe keveréshez sertések részére készítményt (ECO Animal Health, New Malden, Anglia) 5 egymást követő napon át, a kontrollcsoportban a klinikai tüneteket mutató hízók tilozin-injekciós kezelést (Pharmasin 200 mg/ml inj. Huvepharma NV, Szófia, Bulgária) kaptak 10 mg/ttkg adagban 3 egymást követő napon át. A kontrollcsoport tünetmentes sertéseit nem kezeltük. A klinikai tünetek súlyosbodása, vagy a klinikai tüneteket nem mutató állatok között új megbetegedés fellépése, vagy a már gyógyult állatok visszaesése esetén „mentő” kezelésként tulatromicin-injekciót alkalmaztunk

1. ÁBRA. Istállódiagram

FIGURE 1. Barn diagram



(Draxxin® 100 mg/ml injekció, Zoetis, Parsippany-Troy Hills, NJ, USA) 2,5 mg/ttkg adagban egyszeri alkalommal.

A gyógyszeradag kiszámítása mért övméret alapján becsült testtömeg szerint történt: egyedi kezelések esetén (kontrollcsoport beteg egyedei és „mentő” kezelés) egyedi övméréssel, a TVN csoportban pedig megmértük az övméretét minden kutricában a szemre legnagyobb sertésnek és a legnagyobb becsült testtömeg alapján számítottuk ki a törzsoldatba keverendő Aivlosin® 625 mg/g granulátum mennyiségét az alábbi képlettel:

$$\text{Aivlosin (g/nap)} = \frac{10 \text{ (mg/ttkg)} \times \text{testtömeg (kg)} \times \text{kezelendő állatok száma}}{625}$$

A TVN csoportban a kezelés időtartama alatt az állatok kizárólag gyógyszeres ivóvizet fogyasztottak

A légzőszervi betegség klinikai tüneteit a betelepítést követően folyamatosan monitorozták

A beteg állatok BALF-mintáit molekuláris diagnosztikai módszerekkel vizsgálták

A törzsoldatot naponta frissen készítettük, mennyiségét az előző 3 nap elfogyasztott ivóvíz mennyiségének átlaga és a gyógyszeradagoló beállított keverési aránya alapján határoztuk meg. A TVN csoportban a kezelés időtartama alatt az állatok kizárólag gyógyszeres ivóvizet fogyasztottak. Az injekciós kezelések esetében a beadandó gyógyszer mennyiséghez az övméret alapján elkészített adagolási táblázat állt rendelkezésre.

MEGFIGYELÉSEK, MÉRÉSEK, MINTAVÉTELEK

A légzőszervi betegség klinikai tüneteit a betelepítést követően folyamatosan monitoroztuk NANJIANI és mtsai által ajánlott pontozási módszerrel (1. táblázat) [4]. Beteg állatnak azt az egyedet tekintettük, amelynek légzőszervi pontszáma 1 és emellett testhőmérséklete $\geq 40,0$ °C, vagy légzőszervi pontszáma legalább 2, függetlenül a testhőmérséklettől. Az EP korai felismerése céljából ugyanezen időszakban köhögési indexet is számoltunk NATHUES és mtsai módszere szerint [20], valamint a megbetegedett állatokból BALF-mintákat vettünk (összesen 13-mat) *M. hyopneumoniae* PCR-céljából (BactoReal® Kit Mycoplasma hyopneumoniae, Ingenetix GmbH, Bécs, Ausztria).

A megfigyelési időszak végén BALF-mintát vettünk minden olyan sertésből, amely a kezelés első napján betegnek minősült *M. hyopneumoniae* PCR, ill. izolálás, bakteriológiai vizsgálat és egyéb Mycoplasma fajok és légzőszervi vírusok (PRRS, PCV2, sertésinfluenza 'A') kimutatására irányuló PCR céljából. A PRRS és sertésinfluenza kimutatását ViroReal® Kit PRRS EU&NA1.1, ill. ViroReal® Kit Swine Influenza A (Ingenetix GmbH) kitékkel, a multiplex mycoplasma PCR-t NATHUES és mtsai (2011), a PCV2 PCR-t pedig BRUNBORG és mtsai (2004) közlése alapján végeztük [18, 19].

1. TÁBLÁZAT. Légzőszervi betegség súlyosságának pontozása [4] és a beteg sertés definíciója**TABLE 1.** Scoring system for the assessment of severity of the respiratory [4] and the definition of the sick pig

Pontszám	Súlyosság	Meghatározás
0	Egészséges	Nincs rendellenes légzés
1	Enyhe	Enyhén rendellenes légzés (zihálás) egyéb, enyhe tünettől vagy anélkül
2	Mérsékelt	Közepes fokú rendellenes légzés, a neheztett légzés látható tüneteivel (oldala „húz”) kiskókú levertség
3	Súlyos	Kifejezett neheztett légzés (nyitott szájjal, oldala „húz”) levertség
<p>Beteg állat: pontszám = 1 és testhőmérséklet $\geq 40,0$ °C, vagy pontszám ≥ 2 függetlenül a testhőmérséklettől</p>		

A kezelés első napján és a megfigyelés utolsó napján kutricánként rágókötél-mintát vettünk *M. hyopneumoniae*, sertésinfluenza 'A', PRRS és PCV2 PCR-vizsgálat céljából [21].

A megfigyelési időszak alatt bármilyen okból elhullott állatokból tüdőmintát vettünk bakteriológiai és *M. hyopneumoniae* PCR-vizsgálatra.

A légzőszervi betegség klinikai tüneteit a leírt módon minden másnap vizsgáltuk a 14 napos időszak alatt.

A tilvalozin-törzsoldatból a kezelés minden napján mintát vettünk a hatóanyag-tartalom mérése céljából.

ADATFELDOLGOZÁS, STATISZTIKAI ELEMZÉS

A vizsgálat elsődleges paraméterei:

- a gyógykezelés hatékonyságának megítélésére a beteg állatok esetében a „sikeres kezelés” vagyis a gyógyult, és visszaesést nem mutató egyedek aránya a kezelt betegekhez viszonyítva;
- a metafílaxiás hatékonyságának értékelése szempontjából az új megbetegedések aránya a klinikai tünetmentes állatok között.

Másodlagos paraméterek:

- Légzőszervi tünetek súlyossága a kutricák átlagos légzőszervi pontszáma alapján
- *M. hyopneumoniae* DNS mennyisége a megfigyelés végén vett BALF-mintákban kvantitatív PCR-ciklusküszöbértékek (Ct, threshold cycle) alapján

Tekintettel arra, hogy a beteg állatok etikai és gazdasági okokból a kontrollcsoportban is kezelést kaptak, a „sikeres kezelés” (azaz gyógyulási arány) szempontjából a statisztikai elemzés során a „nem rosszabb, mint” (non-inferiority) megközelítést alkalmaztuk, vagyis a nullhipotézis az volt, hogy a vizsgálati készítménnyel kezelt csoportban a gyógyulási arány 20%-kal kisebb, mint a kontrollcsoportban. Amennyiben a nullhipotézis az adatok alapján elvethető ($p < 0,05$), a két kezelés szignifikánsan egyenértékűnek minősül. A gyógyulási arányt, mint dichotóm változót rétegzett Fisher-féle egzakt teszttel [22], valamint a „nem rosszabb mint” hipotézist Farrington–Manning-teszttel elemeztük [23]. Az összes többi paraméter vizsgálatára kevert hatás (mixed effect) lineáris (Ct-értékekre és légzőszervi pontszámokra) vagy logisztikus (új megbetegedések arányára) regressziós modelleket alkalmaztunk a legkisebb négyzetek módszerével (<https://support.sas.com/rnd/app/stat/procedures/Regression.html>). A légzőszervi tünetek átlagos kutricánkénti pontszámából (pontok összege/kutrica létszám) kezelési csoportokonként számtani átlagot képeztünk minden megfigyelési pontban és ezt hasonlítottuk össze a regressziós modellben.

Az eredményeket statisztikai próbákkal elemezték

A két csoport összehasonlítása során a „nem rosszabb mint” megközelítést alkalmazták a tilozin-kezeléshez képest

EREDMÉNYEK

A kezelés megkezdésének napján a 22 kutricából 13-ban (59%) azonosítottunk beteg egyedeket, és ezek közül 7-ben (32%) kettő vagy több állat mutatott tüneteket (1. ábra). Pár nappal korábban egy elhullott sertés tüdőmintája *M. hyopneumoniae* PCR-pozitívnak bizonyult (ugyaneből a tüdőből *A. pleuropneumoniae*-t is izoláltunk), és a korábban tüneteket mutató állatok BALF-mintáiban is sikerült *M. hyopneumoniae* jelenlétét igazolni, tehát teljesültek a kezelés megkezdésének feltételei.

GYÓGYKEZELÉSI HATÉKONYSÁG

A kezelés megkezdésekor a TVN csoportban 13, a kontrollcsoportban 15 beteg egyed azonosítottunk. A kontrollcsoportban ezeken felül még 3 sertés kapott légzőszervi tünetek miatt tilozinkezelést, de ezek légzőszervi pontszáma '1' volt, testhőmérsékletük pedig $< 40,0$ °C, így nem feleltek meg a „beteg” definíciónak (1. táblázat) ezért nem kerülhettek az értékelhető esetek közé. A TVN csoportban egy állat a kezelés 3. napján tévesen más antibiotikuminjekciót is kapott, ezért az értékelésből kizártuk. Az utolsó kezelési napon a TVN csoportban mind a 12, a kontrollcsoportban 14 sertés gyógyult, tehát a sikeres gyógykezelés aránya 100%, ill. 93,3%. Mindkét csoportban egy-egy visszaesés következett be, tehát a megfigyelési időszak végén a gyógyulási arány a TVN csoportban 91,7% a kontrollcsoportban 86,7% ez az 5%-pont különbség a rétegzett Fisher-féle egzakt tesztben nem volt szignifikáns (2. táblázat). A Farrington–Manning non-inferiority teszt alapján a gyógyulási arány különbségének konfidenciaintervalluma $-19,1$ és $29,1\%$ közé esik, ami statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,04$; 2. ábra).

A kezelés megkezdésekor a TVN csoportban 13, a kontrollcsoportban 15 beteg egyed azonosítottak

A TVN-csoportban a sikeres gyógykezelés aránya 100%, a kontrollcsoportban 93,3% volt, egy-egy visszaeséssel a későbbiekben

2. TÁBLÁZAT. Gyógykezelés sikerességének értékelése

TABLE 2. Evaluation of treatment success

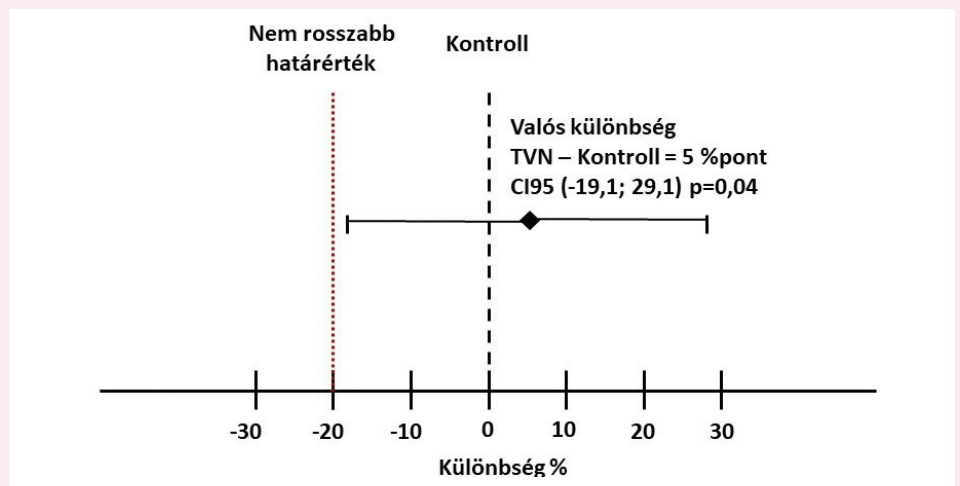
Csoport	Beteg sertések száma a kezelés első napján (%) [*]	Gyógyultak száma (%) ^{**} a kezelés befejezésekor	Visszaesések száma (%)	Gyógyultak száma (%) ^{**} az utolsó megfigyelési napon
Tilvalozin	12 (4,7%)	12 (100%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)
Kontroll	15 (6,3%)	14 (93,3%)	1 (7,1%)	13 (86,7%)

* a teljes populáció létszám arányában

** a kezelés első napján betegek arányában

2. ÁBRA. Sikeres gyógykezelés arányának „nem rosszabb mint” statisztikai hipotézis alapján történő értékelése

FIGURE 2. Evaluation of treatment success by non-inferiority statistical hypothesis



A METAFILAXIS HATÉKONYSÁGA

A kezelés első napján a TVN csoportban 242, a kontrollcsoportban 223 légzőszervi tünetektől mentes sertés volt. Mindkét csoportban 3-3 állat sántaság, ízületgyulladás miatt egyéb antibiotikumkezelésben részesült, ezen kívül egy sertés a kontrollcsoportból a megfigyelési időszak alatt arrodálódott, oesophagealis gyomorfekély miatt elhullott, ezért a metafilaris hatékonyosságát a TVN csoportban 239, a kontrollcsoportban 219 egyeden tudtuk vizsgálni. A gyógykezelési időszak alatt (5 nap) a TVN csoportban 13, a kontrollcsoportban 18, a megfigyelési időszak hátralevő részében (9 nap) a TVN csoportban 2 (0,9%), a kontrollok között 9 (4,5%) új megbetegedést regisztráltunk. Így az összes új beteg aránya a teljes megfigyelési időszakban 6,3% volt a TVN, míg 12,3% a kontrollcsoportban (3. táblázat). Logisztikus regressziós modellben a p -érték 0,03 volt, ami szignifikáns különbséget jelent a két csoport között az új megbetegedések arányát tekintve.

Az összes új beteg aránya a teljes megfigyelési időszakban 6,3% volt a TVN, míg 12,3% a kontrollcsoportban

3. TÁBLÁZAT. Új megbetegedések előfordulása a kezelés kezdő napján egészséges állatok között

TABLE 3. Incidence of new cases in the population that were healthy on the starting day of treatment

Csoport	Tünetmentesek száma (%)			Új megbetegedések száma (%)		
	0. nap*	5. nap	13. nap	1-4. nap	5-13. nap	1-13. nap
Tilvalozin	239 (100%)	226 (94,6%)	224 (93,7%)	13 (5,4%)	2 (0,9%)	15 (6,3%)
Kontroll	219 (100%)	201 (91,7%)	192 (87,7%)	18 (7,8%)	9 (4,5%)	27 (12,3%)

* a kezelés megkezdésének napja

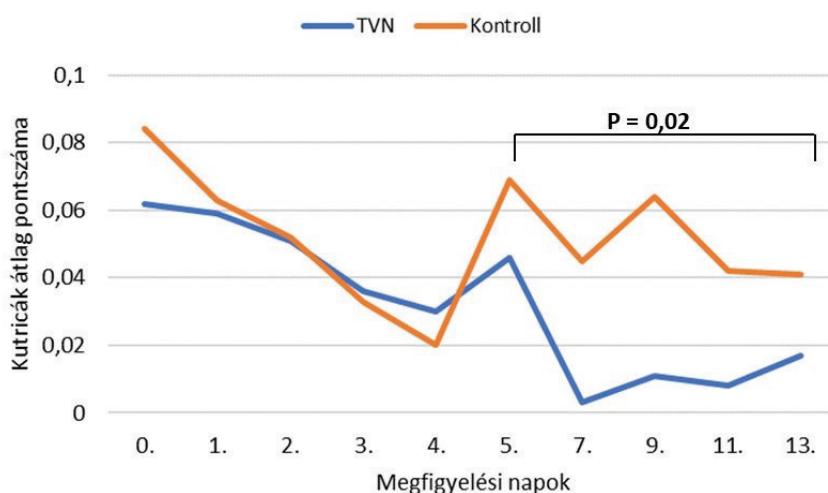
A kezelés befejezését követő időszakban a TVN csoportban a légzőszervi tünetek súlyossága szignifikánsan kisebb volt, mint a kontrollcsoportban

A LÉGZŐSZERVI TÜNETEK SÚLYOSSÁGA A KUTRICÁNKÉNTI ÁTLAGPONTSZÁM ALAPJÁN

A légzőszervi pontszámok átlaga és szórása a gyógykezelés ideje alatt $0,18 \pm 0,2$, ill. $0,17 \pm 0,3$, a megfigyelési időszak további részében $0,09 \pm 0,08$, ill. $0,26 \pm 0,22$, a teljes megfigyelési időszak alatt $0,32 \pm 0,34$, ill. $0,51 \pm 0,48$ volt a TVN, ill. a kontrollcsoportban. Az átlagpontszámokat csoportonként minden megfigyelési ponton a 3. ábra mutatja. A kezelés befejezését követő időszakban a TVN csoportban a légzőszervi tünetek súlyossága szignifikánsan kisebb volt, mint a kontrollcsoportban ($p = 0,02$).

3. ÁBRA. Légzőszervi tünetek átlagpontszáma

FIGURE 3. Mean pen respiratory scores



LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

A kezelés kezdete előtti napokban gyűjtött 13 BALF-mintából tíz esetben mutatunk ki PCR-próbával *M. hyopneumoniae*, hatban *M. hyorhinis* és hatban egyéb, nem bizonyítottan légzőszervi kórokozó sertés mycoplasmák (*M. hyosynoviae*, *flocculare*, *hyopharyngis*) örökítőanyagának jelenlétét. Ugyanezen mintákból öt esetben *P. multocida*, egyben pedig *Glässerella parasuis* kimutatása történt tenyésztéssel.

A kezelés megkezdése előtt 2 nappal a TVN csoportban hirtelen elhullott sertés tüdejéből *A. pleuropneumoniae*-t izoláltunk, valamint *M. hyopneumoniae* és *hyosynoviae* örökítőanyag jelenlétét mutattunk ki PCR-próbával. A megfigyelési időszak utolsó napján a kontrollcsoportban arrodált oesophagealis gyomorfekély miatt elhullott sertés tüdejében *M. hyopneumoniae* és PCV2 örökítőanyagot találtunk.

A megfigyelési időszak utolsó napján a kezelés kezdetén betegnek minősített 27 sertés (12 TVN és 15 kontroll) BALF-mintájából PCR-rel mind a 27-ben igen csekély mennyiségű *M. hyopneumoniae* DNS-t mutattunk ki, a kontrollcsoportban 30,31, a TVN csoportban 32,31 átlagos Ct-értékkel, ami technikai értelemben elhanyagolható különbség és statisztikailag sem szignifikáns ($p = 0,19$). Ugyanezen mintákból azonban mindössze két esetben (csoportonként 1–1) volt sikeres *M. hyopneumoniae* tenyésztés. Mindkét kezelési csoportban izoláltunk *G. parasuis*-t (1, ill. 5 esetben), *P. multocida*-t (1, ill. 3 esetben), ill. PCR-rel kimutattunk *M. hyorhinis*-t.

A rágóköteleminták vizsgálata a 0., ill. a 13. napon *M. hyopneumoniae*-re a TVN csoportban 2, ill. 7 kutricában, a kontrollcsoportban 3, ill. 9 kutricában adott pozitív eredményt, ugyanezen mintákból kimutattunk még PCV2-t is (TVN csoport: 4, ill. 2; kontroll 2, ill. 1 minta). Minden minta negatívnak bizonyult sertésinfluenza A-ra és PRRS-re.

A TVN-törzsoldatmintákban a hatóanyag visszamérése alapján a sertésenként naponta átlagosan felvett tilvalozinmennyiség 8,06 mg/ttkg volt (szélsőértékek: 7,1, ill. 8,6 mg/ttkg).

MEGVITATÁS

A laboratóriumi diagnosztikai vizsgálatok megerősítették az elsődlegesen *M. hyopneumoniae* okozta EP súlyos fokú előfordulását, azonban rámutattak a PRDC összetett kóroktanára is, különös tekintettel az *A. pleuropneumoniae*, a *P. multocida*, a *G. parasuis* és a *M. hyorhinis* gyakori kimutatására a vizsgált állományban. A laboratóriumi leletek igazolták az állomány ismert PRRS-mertességét, valamint a sertésinfluenza alárendelt jelentőségét a PRDC kórokozói között a kérdéses időszakban. Nem szabad figyelmen kívül hagyni azonban a sertésinfluenza-vírus jelenlétét igazoló szerológiai vizsgálatok eredményét. Érdekes megfigyelés, hogy a *M. hyopneumoniae* kimutatási gyakorisága PCR-rel az antibiotikum-kezelés ellenére is nőtt a megfigyelési időszak alatt. Ezzel szemben a sikeres izolálás száma nagyon kicsi (kettő) volt, ami utalhat arra, hogy a PCR-vizsgálat detektálja ugyan a DNS-t, de ez nem feltétlenül jelent élő, fertőzőképes kórokozót [24, 25]. Más megfigyelések arról számolnak be, hogy tilvalosin ivóvízben adagolása után, vágóhídi tüdőmintákból PCR-rel sem sikerült kimutatni *M. hyopneumoniae*-t [26].

Gazdasági jelentősége ellenére viszonylag kevés a sertés légzőszervi betegségkomplex-szel (PRDC), ill. ezen belül az *Mycoplasma pneumoniae*-vel foglalkozó magyar nyelvű tudományos közlemény. FELDE és mtsai elsősorban mikrobiológiai, járványtani és diagnosztikai szempontból adnak áttekintést a *M. hyopneumoniae* okozta tüdőgyulladásról [27]. Mások elsősorban gazdasági nézőpontból elemzik általában a PRDC termelésre gyakorolt hatását [28, 29]. A PRDC, ill. enzootiás pneumonia antibiotikumkezelésének klinikai hatékonyságát elemző hazai szakirodalmi hivatkozást nem találtunk, tehát vizsgálatunk e tekintetben újszerű.

A beteg állatok BALF-mintáiból igen kis mennyiségben lehetett a *M. hyopneumoniae* DNS-ét kimutatni

Több esetben is kimutatták a *P. multocida*, a *G. parasuis*, a *M. hyorhinis* és az *A. pleuropneumoniae* baktériumokat a beteg állatokból

A hatékony megelőzéshez elengedhetetlen a tartási, takarmányozási körülmények optimalizálása

Mindkét kezelési csoportban közel egyformán nagy gyógyulási arányt figyeltek meg

Új megbetegedések kivédése (metafilaktikus hatás) szempontjából a tilvalozin szignifikánsan hatékonyan bizonyult a kezeletlen kontrollcsoporthoz viszonyítva

Megfigyeléseink rámutatnak arra is, hogy számos kórokozóval, krónikusan és endémiásan fertőzött állományban a látszólag megfelelő vakcinázási és a takarmányban adagolt, rutinszerű (preventív) antibiotikumkezelési program (ami egyébiránt tilos) együttesen sem tudja elejét venni számottevő kártételt okozó légzőszervi betegség fellépésének a hízóállományban. A hatékony megelőzéshez elengedhetetlen a tartási, takarmányozási körülmények optimalizálása és nagy jelentősége van a magas állategészségügyi státuszú, fontosabb légzőszervi kórokozóktól (*M. hyopneumoniae*, *A. pleuropneumoniae*) mentes állománynak is [1, 2, 28]. Etikai és gazdaságossági indokok alapján feltétlen szükséges a beteg állatok antibiotikumkezelése és a klinikai tünetek állományszintű mérséklése, az új megbetegedések gyakoriságának csökkentése érdekében gyakorta nem mellőzhető a metafilaxis alkalmazása sem. Fontos megfigyelés az ivóvízben adagolt kezeléssel kapcsolatban, hogy az állatok által ténylegesen felvett hatóanyag-mennyiség átlagosan akár 20%-kal is kevesebb lehet a számított adagnál.

A BALF-, ill. rágókötélmintákból végzett PCR-vizsgálatok hasznosnak bizonyultak a kórokozók felderítésére, bár a csoportos szájrúri folyadék (rágókötéltől) jóval kevésbé érzékeny, mint az egyedi minták. Ugyanakkor a kvantitatív vizsgálatok nem mutatnak összefüggést a klinikai állapottal így a kezelés hatékonyságának mérésére nem alkalmasak [24].

Mindkét kezelési csoportban közel egyformán nagy gyógyulási arányt figyeltünk meg a betegek között (TVN: 91,7%; kontroll: 86,7%), bár megjegyzendő, hogy a betegek aránya igen kicsi volt a teljes állományban a kezelés megkezdésekor (TVN: 4,7%; kontroll: 6,2%). Ez klinikai és gazdasági szempontból előnyös volt, hiszen idejekorán elkezdhattük a kezelést, a vizsgálat értékelése szempontjából azonban hátrányt jelentett a kis elemszám. A gyógyulási arány különbsége (5%-pont) önmagában nem jelez szignifikáns különbséget a kezelési csoportok között, „nem rosszabb mint” hipotézis alapján az ivóvízben adagolt tilvalozinkezelés a gyógyulási arányt tekintve szignifikánsan egyenértékű az injekciós tilozinkezeléssel.

Új megbetegedések kivédése (metafilaktikus hatás) szempontjából a tilvalozin szignifikánsan hatékonyan bizonyult a kezeletlen kontrollcsoporthoz viszonyítva, ami elsősorban a kezelés befejezése utáni időszakban bekövetkező előfordulás különbségében nyilvánult meg (0,9% szemben a 4,5%-kal), de összes új beteg is közel kétszer annyi jelentkezett a kontroll, mint a TVN csoportban (12,3% szemben a 6,3%-kal).

A kezelés befejezését követően a légzőszervi tünetek súlyosságát mérő pontszám szignifikánsan kisebb volt a TVN csoportban a kontrollhoz viszonyítva (0,09 szemben a 0,26-tal), míg ezek az értékek gyakorlatilag megegyeztek a gyógyszeradagolási periódusban (0,17, ill. 0,18) jelezve azt, hogy a megfelelő klinikai hatás eléréséhez az előírt adagolási időtartam betartása nagyon lényeges.

KÖVETKEZTETÉS

A vizsgálat eredményei alátámasztják a 10 mg/ttkg dózisban, ivóvízben 5 napon át adagolt tilvalozin hatékonyságát *M. hyopneumoniae* okozta EP, valamint ehhez társult, egyéb baktériumok együtthatásaként kialakuló légzőszervi betegség gyógykezelésére és metafilaktikus kezelésére sertéstelepi körülmények között.

SZERZŐI NYILATKOZAT

A vizsgálat az ECO Animal Health Ltd. (New Maiden, Surrey, Egyesült Királyság) anyagi támogatásával valósult meg. A nagyüzemi gyakorlati kipróbálást a NÉBIH ÁTI 02.2/582-2/2018 számon kiadott engedélye alapján végeztük.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki az ECO Animal Health vállalatnak a vizsgálati adatok publikációs jogának átengedéséért, ANNIKA MULLERnek és ALFONSO LOPEZ RODRIGUEZnek a vizsgálat tervezésében és ANNA CATHARINA BERGENEK a statisztikai elemzésben nyújtott segítségért. Ugyancsak hálásak vagyunk a sertéstelep személyzetének, közreműködésük nélkül a vizsgálat nem valósulhatott volna meg.

Az RRF-2.3.1-21-2022-00001 számú projekt a Helyreállítási és Ellenállóképességi Eszköz és Nemzeti Helyreállítási Alapból nyújtott támogatásával, az RRF-2.3.1-21 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

IRODALOM

- Maes D, Sibila M, Kuhnert P, Segalés J, Haesebrouck F, Pieters M (2018) Update on *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs: Knowledge gaps for improved disease control. *Transbound Emerg Dis* 65:110–124 <https://doi.org/10.1111/tbed.12677>
- Zimmerman JJ ed. (2019) *Diseases of swine*, 11th edition. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ
- CVMP European public assessment report (EPAR) for Aivlosin https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aivlosin-v-c-83-ii-0078-epar-assessment-report-variation_en.pdf (legutóbbi elérés: 2023.02.20)
- Nanjiani IA, McKelvie J, Benchaoui HA, Godinho KS, Sherington J, Sunderland SJ, Weatherley AJ, Rowan TG (2005) Evaluation of the therapeutic activity of tulathromycin against swine respiratory disease on farms in Europe. *Vet Ther* 6:203–213
- Vicca J, Maes D, Jonker L, de Kruif A, Haesebrouck F (2005) Efficacy of in-feed medication with tylosin for the treatment and control of mycoplasma hyopneumoniae infections. *Vet Rec* 156:606–610
- Tavío MM, Poveda C, Assunção P, Ramírez AS, Poveda JB (2014) In vitro activity of tylvalosin against Spanish field strains of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet Rec* 175:539 <https://doi.org/10.1136/vr.102458>
- Klein U, de Jong A, Moyaert H, El Garch F, Leon R, Richard-Mazet A, Rose M, Maes D, Pridmore A, Thomson JR, Ayling RD (2017) Antimicrobial susceptibility monitoring of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma bovis* isolated in Europe. *Vet Microbiol* 204:188–193 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.04.012>
- Felde O, Kreizinger Z, Sulyok KM, Hrivnák V, Kiss K, Jerzsele Á, Biksi I, Gyuranecz M (2018) Antibiotic susceptibility testing of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates from Central Europe for fifteen antibiotics by microbroth dilution method. *PLoS ONE* 13:e0209030 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209030>
- Rosales RS, Ramírez AS, Tavío MM, Poveda C, Poveda JB (2020) Antimicrobial susceptibility profiles of porcine mycoplasmas isolated from samples collected in southern Europe. *BMC Vet Res* 16:324 <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02512-2>
- de Jong A, Youala M, Klein U, El Garch F, Moyaert H, Simjee S, Maes D, Gyuranecz M, Pridmore A, Thomson JR, Ayling RD (2021) Antimicrobial susceptibility monitoring of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from seven European countries during 2015–2016. *Vet Microbiol* 253:108973 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108973>
- Commission Notice – Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine 2015 (OJ C, C/299, 11.09.2015, p. 7, CELEX: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52015XC0911\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52015XC0911(01))) (legutóbbi elérés: 2023.02.20)
- European Medicines Agency – Categorisation of antibiotics in the European Union EMA/CVMP/CHMP/682198/2017
- CVMP Guidance for Industry #85 / VICH GL 9 Good Clinical Practice (GCP), CVMP Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. EMA/CVMP/627/2001-Rev.1. 2016
- Lopez Rodriguez A, Berge AC, Ramage C, Saltzman R, Domangue RJ, Gnozzio MJ, Muller A, Sierra P, Benchaoui HA (2020) Evaluation of the clinical efficacy of a water soluble formulation of tylvalosin in the control of enzootic pneumonia associated with *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Pasteurella multocida* in pigs. *Porc Health Manag* 6:39 <https://doi.org/10.1186/s40813-020-00177-9>
- García-Morante B, Segalés J, Fraile L, Pérez de Rozas A, Maiti H, Coll T, Sibila M (2016) Assessment of *Mycoplasma hyopneumoniae*-induced Pneumonia using Different Lung Lesion Scoring Systems: a Comparative Review. *J Comp Pathol* 154:125–134 <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.11.003>
- Assunção P, Fe CD Ia, Ramírez AS, Llamazares OG, Poveda JB (2005) Protein and Antigenic Variability among *Mycoplasma hyopneumoniae* Strains by SDS-PAGE and Immunoblot. *Vet Res Commun* 29:563–574 <https://doi.org/10.1007/s11259-005-3083-5>
- Hannan PCT (2000) Guidelines and recommendations for antimicrobial minimum inhibitory concentration (MIC) testing against veterinary mycoplasma species. *Vet Res* 31:373–395 <https://doi.org/10.1051/vetres:2000100>
- Nathues H, Beilage E grosse, Kreienbrock L, Rosengarten R, Spargser J (2011) RAPD and VNTR analyses demonstrate genotypic heterogeneity of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates from pigs housed in a region with high pig density. *Vet Microbiol* 152:338–345 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.05.029>
- Brunborg IM, Moldal T, Jonassen CM (2004) Quantitation of porcine circovirus type 2 isolated from serum/plasma and tissue samples of healthy pigs and pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome using a TaqMan-based real-time PCR. *J Virol Methods* 122:171–178 <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.08.014>
- Nathues H, Spargser J, Rosengarten R, Kreienbrock L, grosse Beilage E (2012) Value of the clinical examination in diagnosing enzootic pneumonia in fattening pigs. *Vet J* 193:443–447 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.01.013>
- Hernandez-García J, Robben N, Magnée D, Eley T, Dennis I, Kayes SM, Thomson JR, Tucker AW (2017) The use of oral fluids to monitor key pathogens in porcine respiratory disease complex. *Porc Health Manag* 3:7 <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0055-4>

22. Jung S-H (2014) Stratified Fisher's exact test and its sample size calculation: Stratified Fisher's exact test. *Biom J* 56:129–140 <https://doi.org/10.1002/bimj.201300048>

23. Farrington CP, Manning G (1990) Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Statist Med* 9:1447–1454 <https://doi.org/10.1002/sim.4780091208>

24. Pieters M, Daniels J, Rovira A (2017) Comparison of sample types and diagnostic methods for in vivo detection of *Mycoplasma hyopneumoniae* during early stages of infection. *Vet Microbiol* 203:103–109 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.02.014>

25. Betlach AM, Baumert D, Utrera V, Galina Pantoja L, Pieters M (2021) Effect of antibiotic treatment on *Mycoplasma hyopneumoniae* detection and infectious potential. *Vet Microbiol* 262:109222 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109222>

26. Pallarés FJ, Lasa C, Roozen M, Ramis G (2015) Use of tylvalosin in the control of porcine enzootic pneumonia. *Vet Rec Open* 2 <https://doi.org/10.1136/vetreco-2014-000079>

27. Felde O, Kiss K, Biksi I, Jerzsele Á, Gyuranecz M (2018) A sertések *Mycoplasma hyopneumoniae* okozta tüdőgyulladás. *Magy Állatorvosok Lapja* 140:337–348

28. Búza L (2020) Sertés állomány-egészségügyi menedzsment. PhD értekezés, Szent István Egyetem 2020

29. Vass P (2012) Légzőszervi betegségek által okozott gazdasági károk egy nagyüzemi sertéstelepen. Szakdolgozat, Szent István Egyetem, Állatorvostudományi Kar 2012

Közlésre érk.: 2023. febr. 1.

SZOLGÁLTATÁSAINK

Mintaszállítás az ország nagyobb városaiból

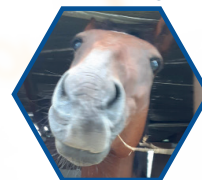
Mintavételi csövek biztosítása



Rendszeres kedvezmények



Társ- és haszonállatok
labordiagnosztikai vizsgálatai



Gyors eredményközlés



Szerológiai és
PCR vizsgálatok



CordenVET
Állatorvosi Labordiagnosztika

Keresse bizalommal
szakembereinket

+36 30 287 2991

www.cordenvet.hu

www.labor.cordenvet.hu

vet@cordenvet.hu

Mikrobiológiai vizsgálatok



Terápiás szaktanácsadás,
konzultáció

