



Veterinært bachelorprojekt

Nanna Noël Grønbæk, kcj 588

Tanja Klindt Christensen, zmp394

Smittebeskyttelse mod virale respirationsvejsinfektioner hos malkekvægskalve med fokus på opstaldning og ventilation



Hovedvejleder: Liza Rosenbaum Nielsen, professor, IPH, Sektion for Dyrevelfærd og Sygdomsbekæmpelse

Medvejleder: Mikkel Bruun Svendsen, ph.d. studerende, IPH, Sektion for Dyrevelfærd og Sygdomsbekæmpelse

Afleveret den 05/06/2015

Institutnavn: Institut for Produktionsdyr og Heste

Fakultet: Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Forfatter(e): Nanna Noël Grønbæk og Tanja Klindt Christensen

Titel og evt. undertitel: Smittebeskyttelse mod virale respirationsvejsinfektioner hos malkekvægskalve med fokus på opstaldning og ventilation

Title / Subtitle: Prevention of viral respiratory diseases in dairy calves focusing on housing and ventilation

Hovedvejleder: Liza Rosenbaum Nielsen, professor, IPH, Sektion for Dyrevelfærd og Sygdomsbekæmpelse

Medvejleder: Mikkel Bruun Svendsen, ph.d. studerende, IPH, Sektion for Dyrevelfærd og Sygdomsbekæmpelse

Afleveret den: 05. juni 2015

Studerendes underskrift: _____

Forsidebilledet er taget i en økologisk malkekvægsbesætning i Sønderjylland.
(Foto: Lis Carstensen)

Indholdsfortegnelse

1	Forord	5
2	Abstract.....	5
3	Resume	6
4	Indledning.....	7
5	Metode og materialer.....	8
5.1	Litteratursøgning	9
5.2	Evidens	10
5.2.1	Studiedesign	10
5.2.2	Tidsperspektiv	12
5.2.3	Stikprøvestørrelse og sampling strategi.....	12
5.2.4	Konklusionsafsnittet	13
5.3	Relevansvurdering.....	13
5.3.1	Årstal	13
5.3.2	Produktionen.....	13
5.3.3	Opdrætsform.....	13
6	Resultater	14
6.1	Litteratursøgning	14
6.2	Evidensvurdering.....	15
6.2.1	BRSV og BCoV.....	15
6.2.2	Risikofaktorer	16
6.2.3	Opstaldning.....	17
6.2.4	Ventilation	17
6.3	Relevans vurdering:.....	17
6.3.1	BRSV og BCoV.....	17
6.3.2	Risikofaktorer	18
6.3.3	Opstaldning.....	18
6.3.4	Ventilation	18
7	Diskussion	19
7.1	Risikofaktorer for respirationsvejsinfektion.....	19
7.1.1	Lavt niveau af maternelle antistoffer / failure of passive transfer	21
7.1.2	Opstaldning i nærheden af ældre dyr.....	22
7.1.3	Årstid	22
7.1.4	Diarre.....	23

7.2	Opstaldning.....	23
7.2.1	Opstaldning i små versus store grupper.....	23
7.2.2	Opstaldning udendørs versus indendørs.....	24
7.3	Ventilation.....	25
7.4	Metodekritik.....	26
8	Konklusion.....	27
9	Perspektivering.....	27
10	Referenceliste.....	28

Forkortelsesindeks:

BRSV: Bovin respiratorisk syncytial virus

BCoV: Bovin coronavirus

BECoV: Bovin enterisk coronavirus

BRCoV: Bovin respiratorisk coronavirus

BRD: Bovine Respiratory Disease

BRDC: Bovine Respiratory Disease Complex

1 Forord

Vores bachelorprojekt er en del af et større projekt om smittebeskyttelse og forebyggelse i malkekvægsproduktion, hvor vi har valgt at fokusere på virale respirationsvejsinfektioner hos kalve i malkekvægsbesætninger.

Tak til vores vejledere, Liza og Mikkel, og tak til Boehringer-Ingelheim for print af vores opgave.

2 Abstract

In this project we intended to investigate the transmission and biosecurity of viral respiratory diseases in dairy calves focusing on housing and ventilation and identification of risk factors for Bovine Respiratory Syncytial Virus (BRSV) and Bovine Coronavirus (BCoV). The project is a literature review using a rapid evidence assessment method. We utilized a systematic literature search in which we combined the groups; calves, disease, biosecurity and procedures. The articles were rated based on their evidence value and relevance using predefined criteria compared to the Danish dairy production. Following a literature search and screening, we found 57 primary articles included in this project.

Through our study we identified a number of risk factors associated with respiratory disease in dairy calves. Amongst them were housing, factors related to cow, calving, and the neonatal period, housing environment, management, season, other diseases and genetics. Few articles were BRSV and/or BCoV specific which is why it is still unclear as to whether or not all of the risk factors are associated with viral respiratory disease.

The prevalence of respiratory diseases is shown to be lower when housing in small groups and housing outdoors, which is most likely applicable to BRSV and BCoV based on their transmission. However, it remains uncertain whether natural ventilation or mechanical ventilation can help prevent BRSV and BCoV infections, given that we found no studies concerning ventilation in connection with viral respiratory disease.

Key words: dairy calves, respiratory disease, BRSV, BCoV, biosecurity, risk factors, housing, ventilation.

3 Resume

I denne opgave ville vi undersøge smittespredningen og smittebeskyttelse af virale respirationsvejsinfektioner, Bovin Respiratorisk Syncytial Virus (BRSV) og Bovin Coronavirus (BCoV), hos kalve i malkekvægsbesætninger med fokus på opstaldning og ventilation samt identificere risikofaktorerne for respirationsvejsinfektioner hos kalve. Opgaven er et litteraturstudie, hvori vi anvendte en hurtig evidensvurdering og foretog en systematisk litteratursøgning, hvor vi kombinerede grupperingerne kalve, sygdom, smittebeskyttelse og procedurer. Artiklerne blev vurderet ud fra deres evidens og relevans baseret på en række udvalgte kriterier i forhold til den danske produktion. Efter litteratursøgningen og gennemgang af artiklerne fandt vi 57 primære artikler, som anvendes i opgaven.

Vi fandt, at der er en lang række forskellige risikofaktorer forbundet med respirationsvejsinfektioner hos kalve; heriblandt opstaldningsforhold, faktorer relateret til ko, kælvning og den neonatale periode, staldmiljøet, management, årstid, andre sygdomstilfælde og genetik. Kun få af artiklerne omhandlede BRSV og/eller BCoV, og derfor er det stadig uklart, om alle risikofaktorer gælder for virale respirationsvejsinfektioner.

Forekomsten af respirationsvejsinfektioner har vist sig at være lavere ved opstaldning i små grupper og ved udendørs opstaldning, og ud fra smitemekanismerne for BRSV og BCoV kan det formodes, at dette er gældende for disse virus. Det er dog stadig uklart, hvorvidt naturlig ventilation eller mekanisk ventilation kan være en del af smittebeskyttelsen mod BRSV og BCoV, da vi i litteraturen ikke fandt studier omhandlende ventilation i forbindelse med virale respirationsvejsinfektioner.

4 Indledning

Respirationsvejsinfektioner er sammen med diarre den hyppigst forekommende sygdom hos kalve og kan have stor betydning for produktionen (Fratric, 2013). Derfor har vi valgt at undersøge muligheder for smittebeskyttelse, da det vil være til stor gavn for landmanden at undgå respirationsvejsinfektioner hos kalvene. Respirationsvejsinfektioner er en kompleks lidelse, der både afhænger af agens, koncentration af agens, dyrets immunstatus samt miljøfaktorer. Respirationsvejsinfektion kan både forårsages af virus, bakterier, mykoplasmer og parasitter, og de vigtigste agens under danske forhold er ifølge Larsen (2007):

- Virus: Bovin Respiratorisk Syncytial Virus (BRSV), Bovin Coronavirus (BCoV) og Parainfluenza-3 virus
- Bakterier: *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, *Arcanobacterium pyogenes* og *Salmonella* Dublin
- Mykoplasmer: *M. dispar*, *M. bovirhinis*, *M. bovis* og *Ureaplasma*
- Parasitter: *Dictyocaulus viviparus*

Der findes meget litteratur inden for emnet, og vi vil, gennem et litteraturstudium med en hurtig evidensvurdering, forsøge at belyse virale respirationsvejsinfektioner ud fra forskellige risikofaktorer og gå i dybden med udvalgte risikofaktorer, opstaldning og ventilation, da det er vigtige parametre i forbindelse med smittebeskyttelse af respirationsvejsinfektioner.

Smittebeskyttelse går ud på både at holde sygdom ude af besætningen (ekstern smittebeskyttelse) samt at begrænse smitten inden for besætningen (intern smittebeskyttelse). Vil man undgå smitte af respiratoriske patogener mellem dyr, skal man være opmærksom på nærkontakt, miljøsmitte og aerogen smitte (Callan & Garry, 2002). Vi har valgt virale agens med fokus på BRSV og BCoV, da de ofte giver den primære infektion, der disponerer for en sekundær bakteriel infektion. Kan man forhindre den virale infektion, vil man sandsynligvis ikke se lige så voldsomme sygdomstilfælde. BRSV er en pneumovirus i familien Paramyxoviridae og er en kappebærende, negativ sense, enkeltstretget RNA-virus. Den er en del af det bovine respiratoriske sygdomskompleks og udgør et stort problem i malkekvægsbesætninger (Fratric, 2013). Infektion med BRSV kan give milde til alvorlige respiratoriske symptomer, og der bliver holdt gang i infektionen på besætningsniveau på grund af persistent inficerede kalve (Hagglund, Svensson, Emanuelson, Valarcher, & Alenius, 2006). Virus ødelægger bronkieepitelet, hvilket resulterer i en nekrotiserende bronchiolitis. BRSV siges derudover at være immunsuppressiv, hvilket er med til at disponere for en sekundær bakterieinfektion (Quinn, 2011).

BRSV smitter typisk kalve i alderen 3-9 måneder og har en inkubationstid på 2-5 dage. De kliniske tegn varierer alt efter alvorligheden af smitten og kan blandt andre være feber, næseflåd, hoste og polypnø, og infektionen varer op til 2 uger (Quinn, 2011). BRSV smitter både direkte og indirekte via nasalsekret og i aerosoler (Mars, Brusckhe, & van Oirschot, 1999), hvilket gør det til en virus, der er svær at begrænse smittespredningen af.

BCoV hører til familien Coronaviridae og er en kappebærende virus med et positiv sense RNA-genom. Hvorvidt coronavirus er en del af respirationsvejskomplekset hos kvæg har været meget omdiskuteret, men der er evidens for, at den har været et vigtigt respirationsvejspatogen i flere udbrud (Decaro et al., 2008; Hick et al., 2012; Woolums, Ames, & Baker, 2009). BCoV kan inficere tarmkanalen og respirationsvejene hos kvæg og er kendt for at give anledning til diarre hos kalve og

vinterdysenteri hos voksne dyr. Den er som nævnt blevet isoleret fra respirationsvejene, hvilket tyder på, den har tropisme for både tarmepitel og respirationsvejsepitel (Park et al., 2007). Hvorvidt bovin respiratorisk coronavirus (BRCoV) og bovine enterisk coronavirus (BECoV) har ligheder i antigener og genom er blevet undersøgt i en række studier, og både Reynolds (1983) og Zhang, Herbst, Kousoulas, and Storz (1994) finder mange ligheder, mens andre foreslår, at der er forskelle mellem BRCoV og BECoV (Hasoksuz, Sreevatsan, Cho, Hoet, & Saif, 2002). I vores opgave skelner vi ikke mellem BRCoV og BECoV og betegner dem som BCoV.

BCoV kan udskilles i både fæces og via nasal sekret, og udskillelsen kan ske via begge ruter på samme tid. Man har i mange år antaget, at den naturlige transmissionsrute er fækal-oral, men det har vist sig, at kalve kan have en periode med nasal-udskillelse før fækal, hvorfor nasal-ekskretion ses som en vigtig del af patogenesen for infektioner med BCoV (Heckert, Saif, Hoblet, & Agnes, 1990). Respirationsvejsinfektioner med BCoV er ofte ikke så alvorlige, at de er behandlingskrævende, men infektionen øger risikoen for sekundære bakterielle infektioner (Clark, 1993; Quinn, 2011), hvorfor den kan være et stort problem i malkekvægsproduktionen.

Der findes en masse litteratur på emnet, som vi vil prøve at samle og overskueliggøre til brug i praksis af landmand og dyrlæge. Vi fokuserer på, hvilke tiltag man kan gøre inden for opstaldning og ventilation til forebyggelse af respirationsvejsinfektioner hos malkekvægskalve.

Vores problemformulering er som følger:

Identifikation af risikofaktorer og managementprocedurer til forebyggelse af virale respirationsvejsinfektioner som Bovin Respiratorisk Syncytial Virus og Bovin Coronavirus hos kalve i malkekvægsbesætninger med fokus på opstaldning og ventilation.

Objektiver:

- Identificere interne risikofaktorer for virale respirationsvejsinfektioner
- Undersøge om der ses en signifikant forskel i opstaldning af kalve ude eller inde samt opstaldning i store eller små grupper i forbindelse med virale respirationsvejsinfektioner
- Undersøge om ventilation kan nedsætte forekomsten af virale respirationsvejsinfektioner hos kalve opstaldet indendørs

5 Metode og materialer

Der er blevet brugt en hurtig evidensvurdering (rapid review) af tilgængeligt publiceret litteratur til at se nærmere på risikofaktorer for og forebyggelse af respirationsvejsinfektioner hos kalve. En hurtig evidensvurdering anvender samme tilgang som et systematisk review, som på kort tid giver en valid evidensvurdering, der ikke er lige så grundig som et systematisk review (HLWIKI-International, May 2015).

5.1 Litteratursøgning

5.1.1 Søgning

Litteratursøgningen tog udgangspunkt i en systematisk søgetilgang, hvor de søgeord, der blev brugt, ses i Tabel 1.

Søgeordene i kolonnerne blev kombineret med OR, og efterfølgende blev de 4 kolonner kombineret med AND.

AND				
	Kalve:	Sygdom:	Smittebeskyttelse:	Procedurer:
OR	Calf	"Respiratory disease(s)"	Biosecurity	Risikofaktorer:
	Calves	"Bovine respiratory disease"	"Bio security"	"Risk factor(s)"
	Heifer	"Bovine respiratory disease	"Bio-security"	Causality
	Cattle	complex"	Management	"Causal factor(s)"
	"Dairy cattle"	"Bovine respiratory com-	Control	Association
	"Dairy calf"	plex"	Prevention	Associated
	"Dairy	BRD	Preventing	Opstaldning:
	calves"	BRDC	Transmission	Housing
	Bovin(e)	Pneumonia	"Transmission	"Housing sys-
		Patogen:	route(s)"	tem(s)"
	BRSV	Strategy	"Housing effect(s)"	
	"Bovine respiratory syncyti-	Strategies	"Housing factor(s)"	
	al virus"	Procedure(s)	"Stocking density"	
	BCoV	Spread	"Stable system(s)"	
	BCV	Spreading	Pen(s)	
	"Bovine coronavirus"	Intervention	Ventilation:	
			Ventilation	
			"Ventilation sys-	
			tem(s)"	
			"Air quality"	
			Air	
			Ammonia	
			Ammonium	
			Clima	
			Climate	
			Microclimate	

Tabel 1: Anvendte søgeord. Kolonner kombineres med OR og rækkerne med AND.

Der blev søgt i følgende databaser:

- Ovid:
 - Agricola
 - Agris
 - CAB-abstracts
 - Medline
 - Zoological record
- Web of Science

Søgningsresultatet ses i resultat-afsnittet Figur 2, og vi fandt 1824 artikler.

5.1.2 Afgrænsning

For at begrænse antallet af artikler og finde de relevante for denne opgave, blev søgningen afgrænset med nogle kriterier angivet i databaserne:

- Ovid:
 - Artiklerne skal indeholde et abstract
 - Artiklerne skal være skrevet på engelsk
- Web of Science:
 - Artiklerne skal være skrevet på engelsk

Der blev sorteret 528 artikler fra, se Figur 2 i resultatafsnittet, så vi endte med 878 artikler fra Ovids databaser og 418 artikler fra Web of Science.

5.1.3 Screening

De 1296 fundne artikler blev dernæst screenet ud fra deres titel og eventuelt abstract, og i dette trin blev der sorteret 1145 artikler fra, som ses i Figur 2. De artikler, der omhandlede feedlots, som er besætninger med intensiv opfodning af ungvæg, blev sorteret fra, da forholdene er så meget anderledes end produktionsformen for malkekvæg i Danmark, og derfor er de ikke sammenlignelige. Hernæst blev de screenede resultater fra Ovid og Web of Science samlet i EndNote (X7.3.1., Thomson Reuters), og duplikater blev fjernet manuelt.

5.1.4 Resultat

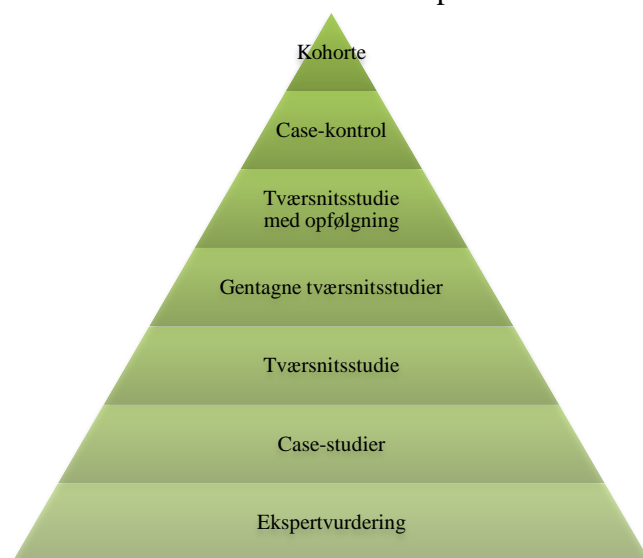
Artiklerne blev så screenet endnu engang i en lidt grundigere gennemgang, hvor der blev set på introduktion, resultater og konklusion. Desuden blev der set på referencerne i de inkluderede artikler ud fra keywords eller titlen, hvorfor relevante referenceartikler også indgår i denne opgave. Vi fandt 57 primære artikler, som indgår i vores evidens- og relevansvurdering.

5.2 Evidens

Det er vigtigt at kunne vurdere artiklernes evidens for at kunne tilgå dem kritisk. Et litteraturstudie baseres på mange artikler, og de har ikke alle lige høj evidens. Evidensen vurderes ud fra mange forskellige parametre, heriblandt artiklens ramme, studiedesign, den statistiske analyse og konklusionsafsnittet (Habicht, 2014). Det er meget tidskrævende at vurdere alle evidenskrav på alle artikler, og derfor har vi valgt at lave en hurtig evidensvurdering, hvor kun nogle af kriterierne er udvalgt til evidensvurderingen. De udvalgte kriterier gennemgås nedenfor. Se Tabel 2-5.

5.2.1 Studiedesign

Studiedesignet er en vigtig parameter i vurdering af evidensen. Den højeste evidens opnås i en metaundersøgelse, mens en klinisk vurdering af en ekspert har lav evidens (Habicht, 2014). På Figur 1 ses en evidenspyramide som er relevant for de studiedesign, der optræder i artiklerne brugt i denne opgave.



Figur 1: evidenspyramide for studiedesign

5.2.1.1 Kohorte

I et kohortestudie følger man to eller flere grupper over tid, hvor grupperne er udsat for forskellige eksponeringer, og man undersøger, om der er en signifikant forskel mellem grupperne. Et kohorte har højeste evidens blandt epidemiologiske studier (Houe, 2004). Et eksempel på et kohorte studie kunne være, at man vil undersøge, hvorvidt træk påvirker forekomsten af respirationsvejsinfektioner hos kalve. Alle dyr er raske ved start og inddeles i en eksponeret og ueksponeret gruppe, således at den ene gruppe eksponeres for træk, mens den anden ikke gør. Så undersøger man, om forekomsten af respirationsvejsinfektioner bliver højere i den eksponerede gruppe end i den ueksponerede. Et kohorte studium får scoren 1 i evidensvurderingen.

5.2.1.2 Case-kontrol

I denne type studie ser man på to grupper, hvoraf den ene fungerer som en kontrolgruppe. De to grupper inddeles på baggrund af deres sygdomsstatus i henholdsvis raske og syge. Man undersøger derefter, om eksponering med forskellige faktorer har haft indvirkning på dyrenes sundhedsstatus. Et case-kontrol studie har relativ høj evidens (Houe, 2004). De syge dyr samles i en gruppe og de raske i en anden, hvorefter man undersøger, hvilken gruppe har været eksponeret for risikofaktorer før udvikling af sygdom. Case-kontrol får scoren 2 i evidensvurderingen.

5.2.1.3 Tværnsitsstudie med opfølgning

Dette studiedesign bruges i mange epidemiologisk studier. Man følger en gruppe individer over tid og følger op på deres sundhedsstatus og eksponering over tid uden hensyn til sundhedsstatus ved start (Houe, 2004). Hvis man for eksempel vil identificere risikofaktorer for respirationsvejslidelser hos kalve, kan man følge en gruppe dyr over en længere periode, for eksempel deres første 3 leve-måneder. Så ser man på de mulige risikofaktorer, såsom opstaldning, gruppestørrelser, ventilation, geografi og anden sygdom og undersøger, om der er en sammenhæng mellem en eller flere af faktorerne og sygdommen. Tværnsitsstudie med opfølgning får scoren 3 i evidensvurdering.

5.2.1.4 Gentagne tværnsitsstudie

Man tager to eller flere tværnsitsstudier i en population på forskellige tidspunkter for at få et billede af populationens overordnede sundhedsstatus over tid (Houe, 2004). Dette studiedesign kan for eksempel bruges, hvis man vil undersøge seroprævalensen for et agens i en population over tid. Man kan så vælge at udtage blodprøver med jævne mellemrum og dermed følge seroprævalensen. Man udvælger ikke en fast gruppe dyr, men udtager prøver fra en repræsentativ gruppe. Gentagne tværnsitsstudier får scoren 4 i evidensvurderingen.

5.2.1.5 Tværnsitsstudier

Dette studiedesign giver et øjebliksbillede af populationen. Gruppen skal være repræsentativ for hele populationen, og prøven skal være taget på tværs af sektioner i populationen, så den reflekterer variationen (Houe, 2004). Et tværnsitsstudie bruges, hvis man for eksempel vil undersøge forekomsten af en bestemt sygdom på et bestemt tidspunkt, hvormed der udtages en prøve fra en repræsentativ gruppe i populationen. Tværnsitsstudier får scoren 5 i evidensvurderingen.

5.2.1.6 Case-studier

Case-studier er iagttagelser omkring tidligere sygdomsudbrud. Der ses på alle forhold i forbindelse med et sygdomsudbrud, for eksempel et udbrud af respirationsvejsinfektioner i en besætning. Case-studier får scoren 6 i evidensvurderingen.

5.2.1.7 Ekspertvurdering

I denne type studiedesign udtaler en eller flere eksperter på området sig om emnet. Ekspertvurderinger får scoren 7 i evidensvurderingen.

5.2.2 Tidsperspektiv

Et studie kan enten være prospektivt eller retrospektivt. I et prospektivt studie undersøges, hvad der sker efter studiestart. Man vælger sine grupper og følger deres udvikling over tid. Fordelen ved et prospektivt studie er, at man lettere kan eliminere bias, og at man kan undersøge kausaliteten. I et retrospektivt studie ses på, hvad der er sket før studiestart, for eksempel i et case-kontrol studie, hvor der undersøges, hvorvidt syge og raske individer har været eksponeret eller ej. Et prospektivt studie har generelt højere evidens end et retrospektivt studie, men sidstnævnte kan også være nyttig, især i forbindelse med epidemiologiske studier (Habicht, 2014). Derfor har vi vurderet prospektiv højere end retrospektiv og givet dem henholdsvis 3 og 4. Vi har valgt at bruge de midterste score, da vi mener, det ikke skal vurderes lige så højt som et studiedesign med højest evidens.

5.2.3 Stikprøvestørrelse og sampling strategi

Stikprøvestørrelsen er vigtig i forbindelse med at vurdere, om et studie har styrke nok til at vise det, som studiet undersøger. Stikprøvestørrelsen skal være stor nok til at sikre styrken, men hvis den bliver for stor, inddrager man for mange dyr unødigt, hvilket er et etisk problem samt spild af ressourcer og tid. Det er vigtigt, at der i studiet bliver redegjort for, at stikprøvestørrelsen kan vise en statistisk signifikans (Habicht, 2014).

Samplingsstrategien er ligeledes vigtig i forbindelse med evidensvurderingen og afhænger i høj grad af, hvad formålet med studiet er. De individer, der udvælges skal helst være repræsentative for gruppen, men i nogle studier udvælges stikprøven ud fra, hvilke dyr der er i nærheden, eller hvad der er muligt i praksis. I disse tilfælde er der større risiko for bias, end hvis dyrene udvælges helt tilfældigt. Der findes nogle forskellige strategier til at udvælge sin stikprøve. I en simple tilfældig stikprøve udvælges dyrene helt tilfældigt, mens dyrene i en systematisk tilfældig sampling udvælges i et lige interval, for eksempel dyr 5, 15, 25 osv. En anden tilfældig sampling er stratificeret, hvor man for eksempel sikrer, at en bestemt procentdel af gruppen er af en bestemt race, og herfra udvælges dyrene tilfældigt. Man kan ellers udvælge grupper af dyr, for eksempel en sti eller et kuld, hvorefter alle dyr i gruppen undersøges. Der findes en lang række forskellige strategier, men i praksis vil man ofte bruge en blanding af samplingsstrategier, og derfor er det vigtigt, at der i studiet er angivet, hvordan dyrene er udvalgt (Houe, 2004). Hvis studiet redegør for både sampling strategi og styrken, får det scoren 1, mens det får scoren 2, hvis det ikke redegør for styrken. Scoren 3 gives, hvis der ikke redegøres for hverken styrken eller sampling strategi, men kun stikprøvestørrelsen, og scoren 6 gives, hvis intet er angivet.

5.2.4 Konklusionsafsnittet

For at opnå høj evidens i en artikel er det vigtigt, at der er overensstemmelse mellem konklusionen og studiets primære formål. Konkluderes der ikke på den primære hypotese eller formålet, men derimod på andre fund i studiet, er konklusionen ikke gældende, og artiklen opnår ikke den højeste evidens. Yderligere fund i et studie vil være sekundære, og den primære hypotese samt resultater skal altid konkluderes på i konklusionsafsnittet (Habicht, 2014). Hvis formål og konklusion stemmer overens gives scoren 1, stemmer de kun delvist overens gives scoren 2, men konkluderes på noget andet end formålet gives scoren 5.

5.3 Relevansvurdering

I relevansvurderingen blev der vurderet ud fra 3 kriterier, nemlig årstal, produktion og opdrætsform. Se Tabel 6-9.

5.3.1 Årstal

På kort tid er der sket en stor udvikling i måden at holde kvæg på. Der sker hele tiden forandringer, både indenfor staldsystemer og managementprocedurer, og derfor vil ældre artikler være mindre relevante end nyere artikler, da de afspejler en anden generation af malkekvægsbesætninger. Er artiklen skrevet før 1990 er scoren 3 givet. Er den skrevet fra 1990-1999 gives scoren 2, og scoren 1 gives for artikler skrevet fra og med år 2000.

5.3.2 Produktionen

I dette kriterium indgår både klima og produktionstype, og hvorvidt det er sammenligneligt med danske forhold. Hvis både klima og produktionen minder om den danske gives scoren 1. Scoren 2 gives, hvis enten produktionsformen eller klima ikke er helt sammenligneligt med den danske, og scoren 3 gives, hvis hverken produktionen eller klimaet minder om det danske.

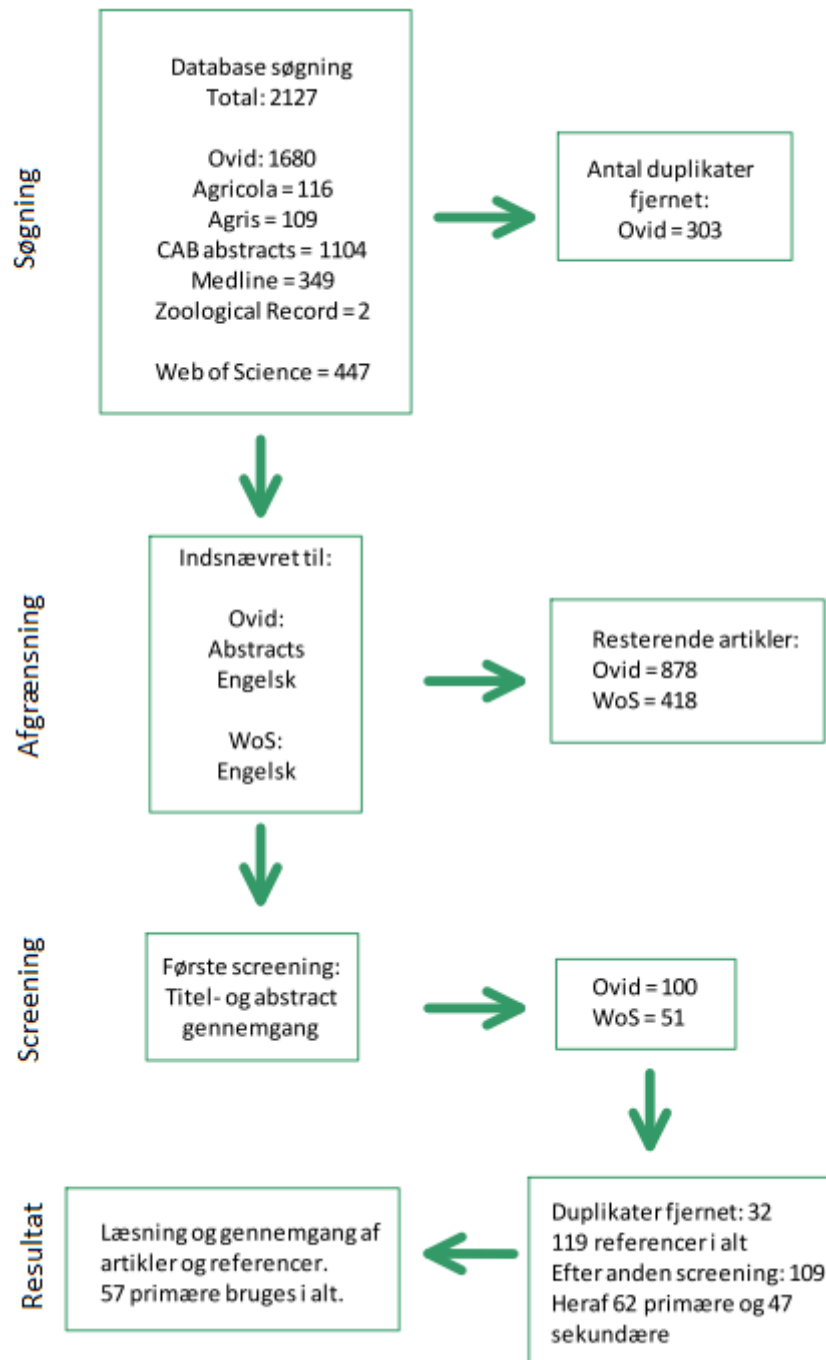
5.3.3 Opdrætsform

Mange af studierne omkring respirationsvejsinfektioner hos kvæg omhandler kødkvæg, og disse vil derfor have lavere relevans end dem, som omhandler malkekvæg, da der både er raceforskelle og forskelle i opdrætsformen. Er studiet foretaget i en mælkeproduktion gives scoren 1. Er det en besætning med både malkekvæg og kødkvæg gives scoren 2, mens en besætning udelukkende med kødkvæg får scoren 3.

6 Resultater

6.1 Litteratursøgning

Vores litteratursøgning ses illustreret i et flow chart, Figur 2.
Vi endte med 57 primære artikler, som blev brugt i opgaven.



Figur 2: Fremgangsmåde for og resultat af litteratursøgningen

6.2 Evidensvurdering

I Tabel 2-5 ses vores evidensvurdering af de inkluderede primære artikler på en skala fra 6-22. Des lavere score des højere evidens, hvilket ses illustreret med farver.

6.2.1 BRSV og BCoV

Artikel	Studiedesign	Tidsperspektiv	Stikprøvestørrelse	Konklusion	Samlet score
(Park et al., 2007)	1	3	3	1	8
(Hagglund et al., 2006)	3	3	2	1	9
(Lathrop, Wittum, Loerch, Perino, & Saif, 2000)	3	3	2	1	9
(Wolff, Emanuelson, Ohlson, Alenius, & Fall, 2015)	3,5	3	2	1	9,5
(Cho, Hoet, Loerch, Wittum, & Saif, 2001)	3	3	3	1	10
(Heckert et al., 1990)	3	3	2	2	10
(M. R. M. Bidokhti et al., 2012)	4	3	3	1	11
(Uttenthal, Jensen, & Blom, 1996)	3	5	2	1	11
(Van der Poel, Kramps, Middel, Van Oirschot, & Brand, 1993)	3	5	2	2	12
(McNulty, Bryson, Allan, & Logan, 1984)	1	3	3	5	12
(Thomas et al., 2006)	3	3	3	5	14
(Stott et al., 1980)	4	5	3	2	14
(Hick et al., 2012)	6	4	3	2	15
(Decaro et al., 2008)	6	4	3	2	15
(Reynolds, 1983)	?	3	3	1	7+?

Tabel 2: evidensvurdering af artikler omhandlende BRSV og BCoV på en skala fra 6-22. Des lavere score des højere evidens. Artiklerne blev anvendt til at få et overblik over smittespredningen af BRSV og BCoV.

6.2.2 Risikofaktorer

Artikel	Studiedesign	Tidsperspektiv	Stikprøvestørrelse	Konklusion	Samlet score
(Pedersen, Scirensen, Skjæith, Hindhede, & Nielsen, 2009)	1	3	2	1	7
(Sivula, Ames, & Marsh, 1996)	1	3	2	1	7
(Sivula, Ames, Marsh, & Werdin, 1996)	1	3	2	1	7
(Windeyer et al., 2014)	2	3	1	1	7
(Virtala, Grohn, Mechor, & Erb, 1999)	1,5 (først kohorte, så casekontrol)	3	2	1	7,5
(Pithua, Wells, Godden, & Raizman, 2009)	2	3	2	1	8
(Waltner-Toews, Martin, & Meek, 1986)	3	3	1	1	8
(Norstrom, Skjerve, & Jarp, 2000)	1	4	2	1	8
(Svensson, Hultgren, & Oltenacu, 2006)	3	3	1	1	8
(Assie, Seegers, & Beaudreau, 2004)	3	3	2	1	9
(Assie, Bareille, Beaudreau, & Seegers, 2009)	3	3	2	1	9
(Curtis, Erb, Scarlett, & White, 1993)	3	3	2	1	9
(Donkersgoed, Ribble, Boyer, & Townsend, 1993)	3	3	2	1	9
(Kimman, Zimmer, Westenbrink, Mars, & Leeuwen, 1988)	3	3	2	1	9
(G. K. Lundborg, Svensson, & Oltenacu, 2005)	3	3	1	2	9
(Lombard, Garry, Tomlinson, & Garber, 2007)	3	3	2	1	9
(Svensson, Lundborg, Emanuelson, & Olsson, 2003)	3	3	2	1	9
(K. Lundborg, 2004)	3	3	2	2	10
(Curtis, Scarlett, Erb, & White, 1988)	3	3	2	2	10
(Mehdi R. M. Bidokhti, TrcEvcbn, Fall, Emanuelson, & Alenius, 2009)	4	3	2	1	10
(Saa et al., 2012)	5	4	1	1	11
(Brscic et al., 2012)	5	4	1	1	11
(Woolums et al., 2013)	5	4	1	1	11
(Losinger & Heinrichs, 1996)	5	3	2	1	11
(Luzzago, Bronzo, Salvetti, Frigerio, & Ferrari, 2010)	5	4	2	1	12
(Ohlson et al., 2010)	5	4	2	1	12
(Wells, Garber, & Hill, 1996)	4	3	1	5	13
(Fels-Klerx, Horst, & Dijkhuizen, 2000)	7	4	3	1	15

Tabel 3: evidensvurdering af artikler omhandlende risikofaktorer på en skala fra 6-22. Des lavere score des højere evidens.

6.2.3 Opstaldning

Artikel	Studiedesign	Tidsperspektiv	Stikprøvestørrelse	Konklusion	Samlet score
(Pijoan Aguade & Chavez Duron, 2003)	1	3	3	1	8
(Cobb, Obeidat, Sellers, Pepper-Yowell, & Ballou, 2014)	1	3	3	1	8
(Earley, Murray, Farrell, & Nolan, 2004)	2	3	3	1	9
(K. Lundborg, 2004)	3	3	2	2	10
(Maatje, Verhoeff, Kremer, Vrujisen, & Ingh, 1993)	2	3	3	5	13
(Svensson & Hultgren, 2008)	3	3	3	5	14
(Marce, Guatteo, Bareille, & Fourichon, 2010)	7	4	3	1	15

Tabel 4: evidensvurdering af artikler omhandlende opstaldning på en skala fra 6-22. Des lavere score des højere evidens.

6.2.4 Ventilation

Artikel	Studiedesign	Tidsperspektiv	Stikprøvestørrelse	Konklusion	Samlet score
(Mars et al., 1999)	1	5	2	1	9
(Pritchard et al., 1981)	1	5	3	1	10
(Lago, McGuirk, Bennett, Cook, & Nordlund, 2006)	3	5	2	1	11
(Hillman, Gebremedhin, & Warner, 1992)	3	5	3	1	12
(Bantle, Barber, & Armstrong, 1994)	6	6	3	1	16
(Anderson & Bates, 1979)	6	6	3	1	16

Tabel 5: evidensvurdering af artikler omhandlende ventilation på en skala fra 6-22. Des lavere score des højere evidens.

6.3 Relevans vurdering:

I Tabel 6-9 ses vores relevansvurdering af de inkluderede primære artikler på en skala fra 3-9. Des lavere score des højere relevans, hvilket ses illustreret med farver.

6.3.1 BRSV og BCoV

Artikel	Årstal	Produktionen	Opdrætsform	Samlet score
(Wolff et al., 2015)	1	1	1	3
(Park et al., 2007)	1	2	1	4
(Hagglund et al., 2006)	1	2	1	4
(Heckert et al., 1990)	2	1	1	4
(Uttenthal et al., 1996)	2	1	1	4
(Van der Poel et al., 1993)	2	2	1	5
(Decaro et al., 2008)	1	2	2	5
(McNulty et al., 1984)	3	2	1	6
(Lathrop et al., 2000)	1	3	3	7
(Hick et al., 2012)	1	3	3	7
(Cho et al., 2001)	1	3	3	7
(Thomas et al., 2006)	1	3	3	7
(Stott et al., 1980)	3	1	3	7
(M. R. M. Bidokhti et al., 2012)	1	?	?	1 + ?
(Reynolds, 1983)	3	?	?	3+?

Tabel 6: relevansvurdering af artikler omhandlende BRSV og BCoV på en skala fra 3-9. Des lavere score des højere relevans.

6.3.2 Risikofaktorer

Artikel	Årstal	Produktionen	Opdrætsform	Samlet score
(Pithua et al., 2009)	1	1	1	3
(Pedersen et al., 2009)	1	1	1	3
(Windeyer et al., 2014)	1	1	1	3
(Fels-Klerx et al., 2000)	1	1	1	3
(Ohlson et al., 2010)	1	1	1	3
(Luzzago et al., 2010)	1	2	1	4
(Sivula, Ames, & Marsh, 1996)	2	1	1	4
(Sivula, Ames, Marsh, et al., 1996)	2	1	1	4
(G. K. Lundborg et al., 2005)	1	2	1	4
(K. Lundborg, 2004)	1	2	1	4
(Svensson et al., 2006)	1	2	1	4
(Svensson et al., 2003)	1	2	1	4
(Virtala et al., 1999)	2	1	1	4
(Losinger & Heinrichs, 1996)	2	1	1	4
(Mehdi R. M. Bidokhti et al., 2009)	1	2	1	4
(Kimman et al., 1988)	3	1	1	5
(Lombard et al., 2007)	1	3	1	5
(Curtis et al., 1988)	3	1	1	5
(Brscic et al., 2012)	1	1	3	5
(Curtis et al., 1993)	2	2	1	5
(Donkersgoed et al., 1993)	2	2	1	5
(Wells et al., 1996)	2	2	1	5
(Norstrom et al., 2000)	1	2	2	5
(Assie et al., 2009)	1	2	2	5
(Assie et al., 2004)	1	2	3	6
(Waltner-Toews et al., 1986)	3	2	1	6
(Saa et al., 2012)	1	3	2	6
(Woolums et al., 2013)	1	3	3	7

Tabel 7: relevansvurdering af artikler omhandlende risikofaktorer på en skala fra 3-9. Des lavere score des højere relevans.

6.3.3 Opstaldning

Artikel	Årstal	Produktionen	Opdrætsform	Samlet score
(Earley et al., 2004)	1	1	1	3
(Marce et al., 2010)	1	1	1	3
(Svensson & Hultgren, 2008)	1	2	1	4
(Pijoan Aguade & Chavez Duron, 2003)	1	2	1	4
(Cobb et al., 2014)	1	2	1	4
(K. Lundborg, 2004)	1	2	1	4
(Maatje et al., 1993)	2	1	3	6

Tabel 8: relevansvurdering af artikler omhandlende opstaldning på en skala fra 3-9. Des lavere score des højere relevans.

6.3.4 Ventilation

Artikel	Årstal	Geografi	Produktionstype	Samlet score
(Lago et al., 2006)	1	1	1	3
(Mars et al., 1999)	2	1	2	5
(Hillman et al., 1992)	2	2	1	5
(Bantle et al., 1994)	2	2	1	5
(Anderson & Bates, 1979)	3	2	2	7

Tabel 9: relevansvurdering af artikler omhandlende ventilation på en skala fra 3-9. Des lavere score des højere relevans.

7 Diskussion

7.1 Risikofaktorer for respirationsvejsinfektion

Respirationsvejsinfektioner hos kalve er en multifaktoriel sygdom, som kan skyldes mange forskellige agens og påvirkes af mange forskellige miljøfaktorer (Woolums et al., 2009). De fleste studier undersøger ikke agensspecifikke risikofaktorer, men undersøger risikofaktorer for respirationsvejsinfektioner generelt, altså ofte uden at kende ætiologien. Der er dog få artikler, som specifikt omhandler risikofaktorer for respirationsvejsinfektioner som følge af BRSV eller BCoV, markeret med grønt i Tabel 10. Mange af risikofaktorerne må dog formodes at gælde for flere agens, da der er nogle ligheder for smittespredningen, således at dem, der smittes via aerosoler, kan have de samme risikofaktorer.

I Tabel 10 ses en oversigt over de risikofaktorer, der er blevet identificeret i litteraturstudiet.

Gruppe	Risikofaktor	Reference
Opstaldning / sektionering	Høj belægningsgrad	(Sivula, Ames, & Marsh, 1996)
	Opstaldning i større grupper	(G. K. Lundborg et al., 2005) (Svensson et al., 2006) (Svensson et al., 2003) (Brscic et al., 2012) (Losinger & Heinrichs, 1996) (Wells et al., 1996) (K. Lundborg, 2004) (Assie et al., 2009)
	Store grupper med automatisk mælkefodringssystem	(K. Lundborg, 2004)
	Besætningsstørrelse / flokstørrelse Store grupper => større risiko	(Donkersgoed et al., 1993) (Norstrom et al., 2000) (Waltner-Toews et al., 1986)
	Mangel på kolostrum (kolostrumkvalitet (mastitis))	(Sivula, Ames, & Marsh, 1996) (Virtala et al., 1999)
	Individuel opstaldning: nedsætter risikoen for respirationsvejsinfektioner. For lang opstaldning i individuelle bokse øger risikoen for respirationsvejsinfektioner, hvilket måske kan skyldes stress pga. social isolering.	(Brscic et al., 2012)
	Opstaldning nær ældre dyr	(Kimman et al., 1988) (Sivula, Ames, & Marsh, 1996) (Fels-Klerx et al., 2000) (Virtala et al., 1999) (Windeyer et al., 2014)
	Dynamiske grupper	(Pedersen et al., 2009)
	Dybstrøelse vs. bindestald	(Assie et al., 2004)
Faktorer relateret til ko, kælvning og den neonatale periode	Navledyp / navlebehandling ved fødsel	(Windeyer et al., 2014) (Waltner-Toews et al., 1986)
	Lavt niveau af maternelle antistoffer (Failure of passive transfer)	(Kimman et al., 1988) (Windeyer et al., 2014)

		(Virtala et al., 1999) (Donkersgoed et al., 1993)
	Uovervåget fødsel / fødselstidspunkt (større risiko om natten)	(Svensson et al., 2003) (K. Lundborg, 2004) (Waltner-Toews et al., 1986)
	Faktorer relateret til koen : <ul style="list-style-type: none"> • Sygdom under drægtighed • en kort goldningsperiode, tilbageholdt placenta • høj somatisk celletal 	(K. Lundborg, 2004)
	Koens paritet - større risiko ved 1. paritet	(Curtis et al., 1988)
	Kælvningssted (mark vs. stald) og initial opstaldning (betinget af årstid)	(Curtis et al., 1988) (Curtis et al., 1993) (Waltner-Toews et al., 1986)
	Ingen forskel mellem enkeltkælvningsboks og gruppekælvningsboks	(Pithua et al., 2009)
	Dystoki	(Lombard et al., 2007)
Staldmiljøet	Manuel kontrol af temperaturen i stalden	(Windeyer et al., 2014)
	Ammoniak, lav koncentration er en risikofaktor. Uforklarlig, men kan måske skyldes at ammoniumkoncentrationen først stiger ret sent, og dyrene blev kun undersøgt indtil de var 3 mdr. gamle, og derfor har de måske ikke været eksponeret i lang nok tid.	(G. K. Lundborg et al., 2005)
Faktorer relateret til besætningen / management	Gårdens beliggenhed (herunder nabolag, højde og region)	(Saa et al., 2012) (Losinger & Heinrichs, 1996) (Wells et al., 1996) (Ohlson et al., 2010)
	Journalføring i besætningen; dårlig journalføring i forsøget blev associeret med højere forekomst af respirationsvejsinfektioner, hvilket kan skyldes generelt dårligere management.	(G. K. Lundborg et al., 2005) (K. Lundborg, 2004)
	Dual-purpose (både malke- og kødkvæg)	(Saa et al., 2012)
	Landmandens erfaring (højere risiko ved under 10 års erfaring)	(Brscic et al., 2012)
	Fodringssystemet	(Brscic et al., 2012)
	Konventionelle besætninger vs. økologiske (højere seroprævalens)	(Mehdi R. M. Bidokhti et al., 2009)
	Lav mælkeydelse i besætningen	(Losinger & Heinrichs, 1996)
	Fravæning baseret på størrelse	(Curtis et al., 1993)
Andre faktorer:	Årstid	(Windeyer et al., 2014) (G. K. Lundborg et al., 2005) (K. Lundborg, 2004) (Svensson et al., 2006) (Svensson et al., 2003) (Curtis et al., 1988) (Brscic et al., 2012) (Waltner-Toews et al., 1986)

Andre sygdomme Især diarre (både tidligere og samtidig) BVDV seropositiv	(Windeyer et al., 2014) (Curtis et al., 1988) (Woolums et al., 2013) (Svensson et al., 2006) (Curtis et al., 1993) (Donkersgoed et al., 1993) (Waltner-Toews et al., 1986) (Luzzago et al., 2010)
Genetik / race Højere risiko hos Holstein end blandingsracer af kød- og malkekvæg	(Waltner-Toews et al., 1986) (Donkersgoed et al., 1993)
Coccidiostatika	(Virtala et al., 1999)

Tabel 10: Risikofaktorer for respirationsvejsinfektioner identificeret i de inkluderede artikler.

De fleste artikler brugt i forbindelse med risikofaktorer har høj evidens i vores vurdering. 17 ud af 28 har en score under 10, se Tabel 3. 24 ud af 28 har en score på maksimum 5 i relevansvurderingen, se Tabel 7. Som det ses i Tabel 10 er det kun fem, der har undersøgt risikofaktorer for virus specifikt, men det kan tænkes, at der er flere, der gør sig gældende for virusinfektioner, eftersom rigtig mange respirationsvejsinfektioner starter med en viral infektion. Især nogle risikofaktorer identificeres i flere studier, hvilket indikerer, at det er de vigtigste risikofaktorer i udviklingen af respirationsvejsinfektioner. Nedenfor gennemgås nogle af de risikofaktorer, som blev identificeret i flere studier.

7.1.1 Lavt niveau af maternelle antistoffer / failure of passive transfer

Niveauet af maternelle antistoffer kan beskytte kalve mod infektioner. Et studie har vist, at mange kalve under 3 måneder har antistoffer mod BRSV, hvilke antages at være maternelle. Et højt antal kalve med maternelle antistoffer mod BRSV er et tegn på, at der sker hyppig reinficering blandt de voksne dyr. I samme studie målte man antistofniveauet af BRSV på første dag med sygdom hos kalvene under 3 måneder samt forekomsten af BRSV-infektioner, og det viste sig, at forekomsten af infektioner var hyppigst blandt de kalve med laveste indhold af antistoffer. BRSV kan dog også inficere dyr med højt antistofniveau, men både varighed og sværhedsgrad øges i takt med lavere antistofniveau (Kimman et al., 1988).

Antistofniveauet er dog ikke kun vigtigt i forbindelse med BRSV-infektioner; forekomsten af Bovine Respiratory Disease (BRD) associeres ligeledes med et lavt indhold af maternelle antistoffer (Donkersgoed et al., 1993), og omkring 20% af tilfældene af BRD kan forhindres ved at sørge for, at kalvene får tilstrækkelige maternelle antistoffer (Windeyer et al., 2014). Virtala et al. (1999) fandt en association mellem postkolostral antistofniveau under 800-1300 mg/dl og forekomsten af BRD.

Samlet set vil maternelle antistoffer altså beskytte kalvene mod sværgradige virale infektioner, men de kan ikke forhindre infektionen (Kimman et al., 1988). De studier, der har påvist en association mellem niveauet af maternelle antistoffer og forekomsten af respirationsvejsinfektioner, er vurderet ret højt i relevansvurderingen (se Tabel 7), hvorfor de formentlig kan overføres til danske forhold.

7.1.2 Opstaldning i nærheden af ældre dyr

Hvis kalvene opstaldes i nærheden af ældre dyr, øges deres risiko for at udvikle BRD (Fels-Klerx et al., 2000; Kimman et al., 1988; Sivula, Ames, & Marsh, 1996; Virtala et al., 1999). All in/all out vurderes af eksperter til at kunne nedbringe forekomsten af respirationsvejsinfektioner, hvilket skyldes, at opstaldning med blandede aldersgrupper holder infektionen ved lige, mens smitten spredes til de yngre dyr (Fels-Klerx et al., 2000).

Hvis kalve under 3-5 måneder og ældre dyr bliver opstaldet i separate stalde kan forekomsten af udbrud med kliniske BRSV-infektioner nedbringes, modsat hvis alle kalvene opstaldes i samme stald, eller hvis sektioneringen ikke er tilstrækkelig (Kimman et al., 1988).

En sektionering, hvor aldersgrupper holdes adskilt, kan derfor være med til at nedbringe forekomsten af respirationsvejsinfektioner, da man på den måde forhindrer spredning af mikroorganismer fra en gruppe til en anden. Eftersom både BRSV og BCoV smitter direkte fra dyr til dyr og indirekte via sekreter (Heckert et al., 1990; Mars et al., 1999), kan der formodes at være god mulighed for begrænsning af smitte med disse virus ved sektionering. Artiklerne, der identificerer opstaldning i nærheden af ældre dyr som en risikofaktor, er vurderet højt i vores relevansvurdering (Tabel 7), da de har en score mellem 3 og 5. Dog ligger de mere spredt i evidensvurderingen (Tabel 3), hvilket primært skyldes brugen af forskellige studiedesign. Den høje relevansvurdering og det, at risikofaktoren er identificeret i flere studier, gør det til et relevant punkt i den danske smittebeskyttelse og forebyggelse af respirationsvejsinfektioner.

7.1.3 Årstid

Den årstid, som kalvene fødes i, er i sig selv en risikofaktor for udvikling af BRD, og flere studier har vist, at risikoen er størst for de kalve, der fødes om vinteren, mens risikoen er mindst om sommeren (Curtis et al., 1988; Windeyer et al., 2014). En svensk undersøgelse viste, at forekomsten var lavest om sommeren og hyppigere hos dyr født i efteråret og vinteren (G. K. Lundborg et al., 2005; K. Lundborg, 2004). Den øgede forekomst om efteråret og vinteren kan hænge sammen med, at der er flere dyr i staldene, da dyrene ikke længere er på græs. Dermed øges smittepresset på de unge dyr samtidig med, at klimaet er forandret, og luftfugtigheden er højere. Det gælder ikke kun for de helt unge dyr (< 3 mdr), men risikoen for respirationsvejsinfektioner hos lidt ældre dyr (3-6 mdr) er ligeledes højere om efteråret og vinteren (K. Lundborg, 2004; Svensson et al., 2006; Svensson et al., 2003). Det er ikke kun forekomsten, der øges, men også sværhedsgraden af infektion, hvilket ses ved, at behandlingen af respirationsvejsinfektioner både er hyppigere og længere om vinteren sammenlignet med sommerperioden (Waltner-Toews et al., 1986). De fleste sygdomsudbrud med BRSV forekommer ligeledes om efteråret og vinteren (Stott et al., 1980; Uttenthal et al., 1996; Van der Poel, Brand, Kramps, & Van Oirschot, 1994; Van der Poel et al., 1993), hvorfor årstiden må være en vigtig risikofaktor for respirationsvejsinfektion forårsaget af BRSV.

Denne risikofaktor kan man ikke kontrollere på samme måde som nogle af de andre, men er til gengæld vigtig for landmanden at være opmærksom på, da det således er endnu vigtigere ikke at udsætte kalvene for andre risikofaktorer. Eftersom BRD er en multifaktoriel sygdom, vil årstiden alene ikke kunne give respirationsvejsinfektioner, men vil gøre kalven mere udsat.

Generelt er de studier, der refereres til, vurderet højt i relevansvurderingen (Tabel 7), da både Lundborg et. al og Svensson et. al. er studier på svenske besætninger, hvor nogle af dem især

lægger vægt på den sydlige del af Sverige. Man må derfor antage, at klimaet foruden produktionsformen er sammenligneligt med det danske. Brscic et al. (2012) ser på kødkvæg, og at forekomsten af BRD er højest hos de kalve, der ankommer til opfædningsbesætningen om efteråret, hvilket viser den samme tendens som undersøgelserne af malkekvægsbesætningerne. Artiklerne vurderes ligeledes relativt højt i evidensvurderingen (Tabel 3), da de har fået scoren 11 eller lavere, så der er god evidens for, at årstid er en risikofaktor for respirationsvejsinfektioner.

7.1.4 Diarre

Diarre og respirationsvejsinfektioner er de hyppigste sygdomme blandt kalve i malkekvægsbesætninger. En lang række undersøgelser har vist, at diarre, både før og samtidig med respirationsvejsinfektioner, øger risikoen og sværhedsgraden af infektionen. (Curtis et al., 1993; Curtis et al., 1988; Donkersgoed et al., 1993; Svensson et al., 2006; Waltner-Toews et al., 1986; Windeyer et al., 2014; Woolums et al., 2013). De kalve, der har haft diarre, har lavere kropsvægt (Windeyer et al., 2014), hvilket kan påvirke kalvens evne til at bekæmpe en infektion. En samtidig infektion kan være immunsupprimerende, hvilket svækker kalvens evne til at bekæmpe respirationsvejsinfektionen. Sammenhængen mellem BRD og diarre kan måske både forklares af diarres immunsuppressive effekt, men de to infektioner kan have nogle fælles prædisponerende faktorer, såsom dårlig kolostrumforsyning (Svensson et al., 2006). Diarre er en ret stor risikofaktor for udvikling af BRD, da de kalve, der har diarre i løbet af de første 90 dage, har op til 6,3 gange så stor risiko for at udvikle respirationsvejsinfektioner, end dem der ikke har haft diarre (Curtis et al., 1988).

Et studie har vist, at BCoV har tropisme for både tarmepitel og respirationsvejsepitel hos kalve, hvilket åbner op for muligheden for, at BCoV-infektioner i respirationsvejene kan opstå som følge af en viræmi startet i tarmen (Park et al., 2007). Udover diarres immunsuppressive effekt vil en infektion med coronavirus kunne give respirationsvejsinfektioner, der disponerer for en sekundær infektion. Vil man forhindre respirationsvejsinfektioner, kan det derfor være lige så vigtigt at forebygge diarre og anden sygdom hos kalve.

I evidensvurderingen (Tabel 3) ligger artiklerne relativt højt, da de har fået scoren 11 og lavere, hvilket tyder på, at der er god evidens for, at diarre er en risikofaktor for respirationsvejsinfektioner. Dog ligger artiklerne meget spredt i vores relevansvurdering (Tabel 7), men eftersom diarre er identificeret som en risikofaktor i både malkekvægs- og kødkvægsbesætninger samt ved forskelle i produktion, kan det formodes at gælde i danske malkekvægsbesætninger.

7.2 Opstaldning

7.2.1 Opstaldning i små versus store grupper

Opstaldning er et punkt, hvor landmanden har god mulighed for at begrænse smittespredning og undgå så mange risikofaktorer som muligt. Det er dog et kompleks emne, da det, der er bedst for økonomien og produktion, ikke nødvendigvis er bedst for kalven. For at få en høj velfærd er landmanden nødt til at gå på kompromis med for eksempel smittespredningen, så kalve kan gå i grupper i stedet for at stå individuelt opstaldet uden nærkontakt til andre. Her kan man dog begrænse risikoen for smitte så meget som muligt ved at opstalde i små grupper i stedet for store grupper. Undersøgelser har vist, at opstaldning i små grupper giver færre tilfælde af respirationsvejs-

infektioner end opstaldning i store grupper (Cobb et al., 2014; Lorenz et al., 2011; K. Lundborg, 2004; Marce et al., 2010; Maatje et al., 1993; Svensson et al., 2003). Svensson et al. (2003) har udført et studie af svenske besætninger, hvori deres kalve inddeles i individuelt opstaldede, opstaldede i grupper af 3-8 med manuel fodring, opstaldede i grupper af 6-30 med automatisk fodringssystem, og opstaldede sammen med deres mor. De påviser, at forekomsten af respirationsvejsinfektioner er højere i store grupper med automatisk fodringssystem end i små grupper, hvilket stemmer overens med de fund Maatje et al. (1993) gjorde sig. Ydermere beskrives, at respirationsvejsinfektioner ofte er forårsaget af virus, som smitter ved direkte kontakt eller i aerosoler, hvilket stemmer overens med fundne gjort af Mars et al. (1999). Svensson et al. (2003) kommer frem til, at incidensen af respirationsvejsinfektioner hos individuelt opstaldede og kalve opstaldet i små grupper er stort set den samme, henholdsvis 3,5% og 3,3%, mens den for kalve opstaldet i store grupper lå over dobbelt så højt, nemlig 7,4%. Det er dog, som de selv skriver, en noget lavere prævalens, end hvad der er observeret i Danmark samt andre lande. Det kan sandsynligvis forklares ved, at de svenske besætninger brugt i studiet er meget små (28-94 køer) i forhold til danske besætninger, så belægningsgraden og presset har været meget lavere.

De fleste studier viser dermed en signifikant forskel i forekomsten af luftvejslidelser alt efter, om kalvene er opstaldet individuelt, i små grupper eller i store grupper. Det stemmer overens med, at BRSV og BCoV smitter ved direkte kontakt (Heckert et al., 1990; Mars et al., 1999), hvorfor flere dyr i samme sti vil give anledning til øget smittepres. Høj belægningsgrad vil øge smittepresset, da BRSV kan smitte gennem aerosoler, hvormed det kan tænkes, at landmanden kan nedsætte forekomsten af virale respirationsvejsinfektioner ved at opstalde dyrene i små grupper på op til 6-8 dyr. Artiklerne, der undersøger gruppestørrelserne, ligger meget spredt i vores evidens- og relevansvurdering (se Tabel 4 og Tabel 8), men eftersom de alle konkluderer det samme, må der være evidens for, at opstaldning i små grupper vil kunne nedbringe forekomsten af respirationsvejsinfektioner uanset produktions- og opdrætsform.

7.2.2 Opstaldning udendørs versus indendørs

Flere studier har vist, at forekomsten af respirationsvejsinfektioner bliver signifikant mindre hos kalve opstaldet udendørs end indendørs (Earley et al., 2004; Lorenz et al., 2011; Pijoan Aguade & Chavez Duron, 2003). Earley et al. (2004) opstiller et studium, hvor kalve inddeles i tre grupper: opstaldet udendørs med jakker, opstaldet udendørs uden jakker og opstaldet indendørs. Forsøget viste, at der ikke var signifikant forskel i udviklingen af respirationsvejsinfektioner ved at opstalde sine kalve udendørs med eller uden jakker, men at der til gengæld forekom signifikant flere sværgradige respiratoriske infektioner hos kalve opstaldede indendørs.

Udover den sundhedsmæssige fordel, er der en økonomisk gevinst ved at have sine kalve opstaldet udendørs. Foruden forhøjet prævalens af respirationsvejsinfektioner hos kalve opstaldet indendørs end udendørs, er omkostningerne højere for dem opstaldet indendørs end udendørs, blandt andet fordi flere sygdomstilfælde er forbundet med flere omkostninger i form af behandlinger og nedsat tilvækst (Pijoan Aguade & Chavez Duron, 2003).

Både Earley et al. (2004) og Pijoan Aguade and Chavez Duron (2003) er rangeret forholdsvis højt i vores evidens- og relevansvurdering (se Tabel 4 og Tabel 8), og der er dermed god evidens for, at udendørs opstaldning kan være med til at nedbringe forekomsten af respirationsvejsinfektioner.

Earley et al. (2004) udførte sit studium på irske Holstein kalve, hvorimod Pijoan Aguade and Chavez Duron (2003) udførte sit studium i Mexico, hvor klimaet er forskelligt fra det danske, men eftersom de begge finder en sammenhæng mellem udendørs opstaldning og nedsat prævalens, kan det antages, at det samme er gældende i Danmark. Hvorvidt udendørs opstaldning kan forhindre virale respirationsvejsinfektioner undersøger studierne ikke specifikt, hvilket derfor bør undersøges nærmere.

7.3 Ventilation

Ventilation skal kunne fremme dyrenes sundhed, opretholde produktion, medarbejderne skal ikke lide under det, og bygninger skal kunne holde til det eller være beskyttet mod skade (Wathes, Jones, & Webster, 1983). Pritchard et al. (1981) undersøgte effekten af mekanisk filtration på forekomsten af respirationsvejsinfektioner og fandt frem til, at antallet af behandlinger mod respirationsvejsinfektioner blev reduceret med 34,8% i stalde med filter sammenlignet med en kontrolstald uden filtration. Resultaterne indikerer, at luftfilteret var med til at reducere koncentrationen af luftbårne bakterier. Ligeledes konkluderer Hillman et al. (1992), at filtration er med til at reducere antallet af partikler i luften, herunder aerosoler omkring 0,5 μ m i diameter. Selvom Pritchard et al. (1981) undersøgte sammenhængen mellem antal bakterier og luftfiltration og ikke virus, kunne det være interessant at undersøge, om det samme gælder for virus, eftersom Mars et al. (1999) har påvist, at nogle virale agens, herunder BRSV, smitter gennem luften i aerosoler. Der kan opstilles en hypotese om, at god ventilation med filtration kan være vigtig for forebyggelsen af smittespredning, men hvorvidt aerosoler med virus opfanges af filtret, mangler der evidens for.

Både Hillman et al. (1992) og Pritchard et al. (1981) relevansvurderes relativt lavt (Tabel 9), da det er ældre studier med opstaldningsforhold, der ikke minder fuldstændigt om de danske. Danske kalve bliver hovedsageligt opstaldet under forhold med naturlig ventilation.

Lago et al. (2006) undersøgte risikofaktorerne for respirationsvejsinfektioner om vinteren i naturligt ventilerede kalvestalde, hvor kalvene var opstaldet i enkeltbokse. De kom frem til, at forekomsten af respirationsvejsinfektioner øges jo flere bakterier er tilstede i luften og blev reduceret, hvis der var faste skillevægge mellem boksene samt høj strølsesscore. Forekomsten af respirationsvejsinfektioner steg dog, hvis bagvæg eller top var solide samtidig med faste skillevægge, hvilket sandsynligvis skyldes, at luftudskiftningen reduceres, så agens lettere ophobes. Derudover vil der i staldene kunne være forskel i luftkvalitet mellem gangene og boksene, hvilket tyder på, at der kan være forskellige mikromiljøer i staldene (Lago et al., 2006). Det er derfor ikke tilstrækkeligt at måle luftkvaliteten et enkelt sted i stalden, da der kan være betydelige forskelle.

Jo flere solide vægge i staldene, desto lettere er det at forhindre træk, hvilket er påvist at øge forekomsten af respiratoriske mislyde (G. K. Lundborg et al., 2005). Træk er defineret som en luft-hastighed over 0,3 m/s (Wathes et al., 1983), mens Lundborg et al. (2005) ser en sammenhæng mellem lufthastighed over 0,5 m/s og respiratoriske mislyde. Eftersom flere solide vægge mindsker luftudskiftningen og dermed sænker luftkvaliteten, foreslår Lago et al. (2006) i stedet, at man øger mængden af strøelse, som kalvene kan lægge sig i for at undgå træk.

Både Lago et al. (2006) og Lundborg et al. (2005) er vurderet højt i relevans og relativt højt i evidensvurderingen (Tabel 5 og Tabel 9). Man kan derfor antage, at deres fund kan overføres til

danske forhold. Ved dårlig ventilation vil antallet af bakterier i luften stige, hvormed man kan formode, at det samme er gældende for virus udskilt i aerosoler. Ventilation vil sandsynligvis kunne nedbringe smitten med BRSV, men ikke BCoV, der hovedsageligt udskilles i fæces og nasalsekret. Vi kan dog ikke konkludere noget endeligt, da vi i vores litteratursøgning ikke fandt artikler omhandlende de specifikke virus i forbindelse med ventilation.

Brugen af mekanisk ventilation er blevet populær i USA og er blevet drøftet på Kvæg Kongres 2014. Nordlund (2014) foreslår brugen af overtryksventilation som supplement, fordi det har vist en forbedring i kalvenes sundhed med hensyn til respirationsvejsinfektioner. Det er påvist at kunne reducere antallet af bakterier i luften, men hvorvidt det ligeledes kan reducere antallet af virale infektioner bør undersøges nærmere.

7.4 Metodekritik

Rationalet bag valget af afgrænsningerne i databaserne var, at et manglende abstract kan være med til at give en indikation af artiklens kvalitet, og da artiklerne i første screening blev vurderet på blandt andet abstract, var det en måde at få indsnævret antallet af artikler lidt. Derudover skulle de være angivet på engelsk for at få sorteret alle artikler fra på andre sprog. Det eliminerede sandsynligvis nogle artikler, der var blevet angivet forkert eller havde manglende sprogangivelse, men vi vurderede, at det var for få til at have stor betydning for litteratursøgningen.

Efter første screening blev 1145 artikler sorteret fra ud fra titel eller abstract. Vi havde valgt at lave en bred søgning for at få så mange artikler med som muligt og manuelt sortere i dem, hvorfor frasorteringen blev så stor. Især ud fra referencelisterne i sekundære artikler kunne vi finde nyttige artikler, som vi ikke fandt i litteratursøgningen. Ud fra vores søgning i databaserne har vi sandsynligvis ikke fået samtlige brugbare artikler med, men eftersom vi fik et stort antal artikler, vurderede vi, at det var tilstrækkeligt for vores opgave.

For at få flere artikler med i vores litteratursøgning kunne vi have kigget på nogle af de forfattere, der har været vigtige i vores opgave, såsom C. Svensson eller K. Lundborg, der har høj relevans for den danske malkekvægsproduktion, og gået mere i dybden med, hvad de ellers har udgivet.

Havde der været mere tid til opgaven, kunne vi have givet de forskellige sampling strategier rangeringer til brug i evidensvurderingen samt vurdere bias forbundet med studierne metoder.

Af de risikofaktorer, vi fandt, viste niveauet af maternelle antistoffer, opstaldning i nærheden af ældre dyr, årstid og diarree sig at være ret betydningsfulde for respirationsvejsinfektioner, og derfor kunne vi have valgt at gå mere i dybden med nogle af dem, hvis vi havde haft mere tid til opgaven.

8 Konklusion

Gennem et litteraturstudium med en hurtig evidensvurdering fandt vi en lang række risikofaktorer for respirationsvejsinfektioner, heriblandt opstaldningsforhold, faktorer relateret til ko, kælvning og den neonatale periode, staldmiljøet, management, årstid, andre sygdomme og genetik. Kun få af artiklerne omhandlede BRSV og/eller BCoV, og derfor er det stadig uklart, om alle risikofaktorer gælder for virale respirationsvejsinfektioner.

Opstaldning har vist sig at have stor betydning for udviklingen af respirationsvejsinfektioner, hvor der især ses en stor forskel i opstaldning udendørs og indendørs. Opstaldning indendørs er forbundet med øget forekomst af respirationsvejsinfektioner, og ligeledes ses en markant forskel i prævalensen ved opstaldning i små grupper og store grupper, hvor opstaldning i små grupper op til 6-8 kalve kan være med til at nedbringe forekomsten af respirationsvejsinfektioner. En måde at forebygge virale respirationsvejsinfektioner er at opstalde kalvene udendørs i små grupper, da det formentlig kan mindske den direkte og indirekte smitte af BRSV og BCoV.

Ventilation er en vigtig faktor for kalvenes sundhed med hensyn til mekanisk ventilation og luftfiltration. For naturlig ventilation mangler forskning, der belyser betydningen for virale agens, men der er en tendens til, at ventilation kan påvirke antallet af bakterier i luften og dermed sekundære respirationsvejsinfektioner. I litteraturen fandt vi ingen studier omhandlende ventilation i forbindelse med virale respirationsvejsinfektioner, og derfor er det uklart, hvorvidt naturlig ventilation eller mekanisk ventilation kan være en del af smittebeskyttelsen mod BRSV og BCoV.

9 Perspektivering

Generelt er mange studier omhandlende respirationsvejsinfektioner hos kalve ikke agensspecifikke og kun få af de risikofaktorer, vi identificerede, var baseret på studier af virale respirationsvejsinfektioner. Derfor er der behov for flere studier med fokus på virale infektioner, hvis emnet skal undersøges nærmere.

Eftersom der mangler evidens for betydningen af filtrationsventilation vedrørende virale agens, bør det undersøges, hvorvidt luftbårne virus kan fjernes ved filtration. Ligeledes i forbindelse med opstaldning af kalve udendørs mangler forskning inden for virusinfektioner.

Samlet set mangler der agensspecifik forskning, når det gælder respirationsvejsinfektioner hos kalve. Gennem eksperimentelle studier kan man inficere kalve med agens og udsætte dem for forskellige risikofaktorer, hvis man vil undersøge, hvilke risikofaktorer påvirker forskellige ætiologier, så man mere målrettet kan bekæmpe de agens, der giver anledning til de største problemer i ens region.

10 Referenceliste

- Anderson, J. F., & Bates, D. W. (1979). Influence of improved ventilation on health of confined cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174(6), 577-580.
- Assie, S., Bareille, N., Beaudeau, F., & Seegers, H. (2009). Management- and housing-related risk factors of respiratory disorders in non-weaned French Charolais calves. *Preventive Veterinary Medicine*, 91(2-4), 218-225. doi: 10.1016/j.prevetmed.2009.06.003
- Assie, S., Seegers, H., & Beaudeau, F. (2004). Incidence of respiratory disorders during housing in non-weaned Charolais calves in cow-calf farms of Pays de la Loire (western France). *Prev Vet Med*, 63(3-4), 271-282. doi: 10.1016/j.prevetmed.2004.01.014
- Bantle, M. R. L., Barber, E. M., & Armstrong, K. R. (1994). Ventilation system to reduce pneumonia in a warm calf house: a case study. *Dairy systems for the 21st century. Proceedings of the third international dairy housing conference held in Orlando, Florida, USA*.
- Bidokhti, M. R. M., Traven, M., Ohlson, A., Baule, C., Hakhverdyan, M., Belak, S., . . . Alenius, S. (2012). Tracing the transmission of bovine coronavirus infections in cattle herds based on S gene diversity. *Veterinary Journal*, 193(2), 386-390. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.12.015>
- Bidokhti, M. R. M., TrcEvcbn, M., Fall, N., Emanuelson, U., & Alenius, S. (2009). Reduced likelihood of bovine coronavirus and bovine respiratory syncytial virus infection on organic compared to conventional dairy farms. *Vet J*, 182(3), 436-440.
- Brscic, M., Leruste, H., Heutinck, L. F. M., Bokkers, E. A. M., Wolthuis-Fillerup, M., Stockhofe, N., . . . Van Reenen, C. G. (2012). Prevalence of respiratory disorders in veal calves and potential risk factors. *J Dairy Sci*, 95(5), 2753-2764. doi: 10.3168/jds.2011-4699
- Callan, R. J., & Garry, F. B. (2002). Biosecurity and bovine respiratory disease. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 18(1), 57-77.
- Cho, K. O., Hoet, A. E., Loerch, S. C., Wittum, T. E., & Saif, L. J. (2001). Evaluation of concurrent shedding of bovine coronavirus via the respiratory tract and enteric route in feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 62(9), 1436-1441. doi: <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1436>
- Clark, M. A. (1993). Bovine coronavirus. *British veterinary journal*, 149(1), 51-70.
- Cobb, C. J., Obeidat, B. S., Sellers, M. D., Pepper-Yowell, A. R., & Ballou, M. A. (2014). Group housing of Holstein calves in a poor indoor environment increases respiratory disease but does not influence performance or leukocyte responses. *Journal of Dairy Science*, 97(5), 3099-3109. doi: 10.3168/jds.2013-7823
- Curtis, C. R., Erb, H. N., Scarlett, J. M., & White, M. E. (1993). Path model of herd-level risk factors for calfhood morbidity and mortality in New York Holstein herds. *Prev Vet Med*, 16(3), 223-237. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5877\(93\)90068-5](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5877(93)90068-5)
- Curtis, C. R., Scarlett, J. M., Erb, H. N., & White, M. E. (1988). Path model of individual-calf risk factors for calfhood morbidity and mortality in New York Holstein herds. *Prev Vet Med*, 6(1), 43-62. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5877\(88\)90025-6](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5877(88)90025-6)
- Decaro, N., Campolo, M., Desario, C., Cirone, F., D'Abramo, M., Lorusso, E., . . . Buonavoglia, C. (2008). Respiratory disease associated with bovine coronavirus infection in cattle herds in southern Italy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20(1), 28-32.
- Donkersgoed, J. v., Ribble, C. S., Boyer, L. G., & Townsend, H. G. G. (1993). Epidemiological study of enzootic pneumonia in dairy calves in Saskatchewan. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 57(4), 247-254.
- Earley, B., Murray, M., Farrell, J. A., & Nolan, M. (2004). Rearing calves outdoors with and without calf jackets compared with indoor housing on calf health and live-weight performance. *Irish Journal of Agricultural and Food Research*, 43(1), 59-67.
- Fels-Klerx, H. J. v. d., Horst, H. S., & Dijkhuizen, A. A. (2000). Risk factors for bovine respiratory disease in dairy youngstock in The Netherlands: the perception of experts. *Livestock Production Science*, 66(1), 35-46. doi: [dx.doi.org/10.1016/S0301-6226\(00\)00163-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-6226(00)00163-9)

- Fratric, N. (2013). Dairy calves pneumonia: nature of the disease, potential impact, control, management and prevention. Belgrade: Faculty of Veterinary Medicine, University of Belgrade and Servian Buiatrics Association.
- Habicht, A. (2014). Vurder selv evidens. *Munksgaard*.
- Hagglund, S., Svensson, C., Emanuelson, U., Valarcher, J. F., & Alenius, S. (2006). Dynamics of virus infections involved in the bovine respiratory disease complex in Swedish dairy herds. *Vet J*, *172*(2), 320-328.
- Hasoksuz, M., Sreevatsan, S., Cho, K., Hoet, A. E., & Saif, L. J. (2002). Molecular analysis of the S1 subunit of the spike glycoprotein of respiratory and enteric bovine coronavirus isolates. *Virus Research*, *84*(1/2), 101-109. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00004-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00004-7)
- Heckert, R. A., Saif, L. J., Hoblet, K. H., & Agnes, A. G. (1990). A longitudinal study of bovine coronavirus enteric and respiratory infections in dairy calves in two herds in Ohio. *Veterinary Microbiology*, *22*(2/3), 187-201. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135\(90\)90106-6](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135(90)90106-6)
- Hick, P. M., Read, A. J., Lugton, I., Busfield, F., Dawood, K. E., Gabor, L., . . . Kirkland, P. D. (2012). Coronavirus infection in intensively managed cattle with respiratory disease. *Australian Veterinary Journal*, *90*(10), 381-386. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-0813.2012.00978.x>
- Hillman, P., Gebremedhin, K., & Warner, R. (1992). Ventilation system to minimize airborne bacteria, dust, humidity, and ammonia in calf nurseries. *Journal of Dairy Science*, *75*(5), 1305-1312.
- HLWIKI-International. (May 2015). http://hlwiki.slais.ubc.ca/index.php/Rapid_reviews, besøgt 27.05.15.
- Houe, H. E., Annette Kjær; Toft, Nils. (2004). Introduction to veterinary epidemiology. *Biofolia*.
- Kimman, T. G., Zimmer, G. M., Westenbrink, F., Mars, J., & Leeuwen, E. v. (1988). Epidemiological study of bovine respiratory syncytial virus infections in calves: influence of maternal antibodies on the outcome of disease. *Veterinary Record*, *123*(4), 104-109.
- Lago, A., McGuirk, S. M., Bennett, T. B., Cook, N. B., & Nordlund, K. V. (2006). Calf respiratory disease and pen microenvironments in naturally ventilated calf barns in winter. *J Dairy Sci*, *89*(10), 4014-4025. doi: [10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72445-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72445-6)
- Larsen, L. E. (2007). Faktorer af betydning for sundheden hos kalve. https://www.landbrugsinfo.dk/Kvaeg/Malkekoeer-og-opdraet/Smaakalve/Sider/Faktorer_af_betydning_for_sundheden_hos_.aspx, besøgt 27.05.15.
- Lathrop, S. L., Wittum, T. E., Loerch, S. C., Perino, L. J., & Saif, L. J. (2000). Antibody titers against bovine coronavirus and shedding of the virus via the respiratory tract in feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research*, *61*(9), 1057-1061. doi: <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.1057>
- Lombard, J. E., Garry, F. B., Tomlinson, S. M., & Garber, L. P. (2007). Impacts of Dystocia on Health and Survival of Dairy Calves. *J Dairy Sci*, *90*(4), 1751-1760.
- Lorenz, I., Earley, B., Gilmore, J., Hogan, I., Kennedy, E., & More, S. J. (2011). Calf health from birth to weaning. III. housing and management of calf pneumonia. *Irish Veterinary Journal*, *64*. doi: [10.1186/2046-0481-64-14](https://doi.org/10.1186/2046-0481-64-14)
- Losinger, W. C., & Heinrichs, A. J. (1996). Management variables associated with high mortality rates attributable to respiratory tract problems in female calves prior to weaning. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *209*(10), 1756-1759.
- Lundborg, G. K., Svensson, E. C., & Oltenacu, P. A. (2005). Herd-level risk factors for infectious diseases in Swedish dairy calves aged 0-90 days. *Prev Vet Med*, *10*. *68*(2-4), 123-143.
- Lundborg, K. (2004). Housing, management and health in Swedish dairy calves. *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae Veterinaria*, *168*(52).
- Luzzago, C., Bronzo, V., Salvetti, S., Frigerio, M., & Ferrari, N. (2010). Bovine respiratory syncytial virus seroprevalence and risk factors in endemic dairy cattle herds. *Veterinary Research Communications*, *34*(1), 19-24. doi: [10.1007/s11259-009-9327-z](https://doi.org/10.1007/s11259-009-9327-z)
- Marce, C., Guatteo, R., Bareille, N., & Fourichon, C. (2010). Dairy calf housing systems across Europe and risk for calf infectious diseases. *Animal*, *4*(9), 1588-1596. doi: [10.1017/s1751731110000650](https://doi.org/10.1017/s1751731110000650)
- Mars, M. H., Brusckhe, C. J. M., & van Oirschot, J. T. (1999). Airborne transmission of BHV1, BRSV, and BVDV among cattle is possible under experimental conditions. *Veterinary Microbiology*, *66*(3), 197-207. doi: [10.1016/s0378-1135\(99\)00009-7](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(99)00009-7)

- McNulty, M. S., Bryson, D. G., Allan, G. M., & Logan, E. F. (1984). Coronavirus infection of the bovine respiratory tract. *Veterinary Microbiology*, 9(5), 425-434. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135\(84\)90063-4](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1135(84)90063-4)
- Maatje, K., Verhoeff, J., Kremer, W. D. J., Vrujisen, A. L. M., & Ingh, T. S. G. A. M. v. (1993). Automated feeding of milk replacer and health control of group-housed veal calves. *Veterinary Record*, 133(11), 266-270.
- Nordlund, K. (2014). Nyt pust til kalvesundhed: Overtryksventilation - et værdifuldt supplement til naturligt ventilerede kalvestalde. *Kvæg Kongres 2014*.
- Norstrom, M., Skjerve, E., & Jarp, J. (2000). Risk factors for epidemic respiratory disease in Norwegian cattle herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 44(1/2), 87-96. doi: 10.1016/S0167-5877(99)00113-0
- Ohlson, A., Heuer, C., Lockhart, C., Traven, M., Emanuelson, U., & Alenius, S. (2010). Risk factors for seropositivity to bovine coronavirus and bovine respiratory syncytial virus in dairy herds. *Veterinary Record*, 167(6), 201-207. doi: 10.1136/vr.c4119
- Park, S. J., Kim, G. Y., Choy, H. E., Hong, Y. J., Saif, L. J., Jeong, J. H., . . . Cho, K. O. (2007). Dual enteric and respiratory tropisms of winter dysentery bovine coronavirus in calves. *Archives of Virology*, 152(10), 1885-1900. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-007-1005-2>
- Pedersen, R. E., Scirensen, J. T., Skjeth, F., Hindhede, J., & Nielsen, T. R. (2009). How milk-fed dairy calves perform in stable versus dynamic groups. *Livestock science*, 121(2-3), 215-218.
- Pijoan Aguade, P., & Chavez Duron, J. A. (2003). Cost of pneumonia in dairy calves lodged under two housing systems. *Veterinaria Mexico*, 34(4), 333-342.
- Pithua, P., Wells, S. J., Godden, S. M., & Raizman, E. A. (2009). Clinical trial on type of calving pen and the risk of disease in Holstein calves during the first 90d of life. *Preventive Veterinary Medicine*, 89(1-2), 8-15.
- Pritchard, D. G., Carpenter, C. A., Morzaria, S. P., Harkness, J. W., Richards, M. S., & Brewer, J. I. (1981). Effect of air filtration on respiratory disease in intensively housed veal calves. *Veterinary Record*, 109(1), 5-9.
- Quinn, P. J. M., B. K.; Leonard, F. C.; FitzPatrick, E. S; Fanning, S.; Hartigan, P. J. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. Wiley-Blackwell(2nd edition).
- Reynolds, D. J. (1983). Coronavirus replication in the intestinal and respiratory tracts during infection of calves. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 14(4), 445-446.
- Sivula, N. J., Ames, T. R., & Marsh, W. E. (1996). Management practices and risk factors for morbidity and mortality in Minnesota dairy heifer calves. *Prev Vet Med*, 27(3/4), 173-182. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5877\(95\)01001-7](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5877(95)01001-7)
- Sivula, N. J., Ames, T. R., Marsh, W. E., & Werdin, R. E. (1996). Descriptive epidemiology of morbidity and mortality in Minnesota dairy heifer calves. *Prev Vet Med*, 27(3-4), 155-171. doi: 10.1016/0167-5877(95)01000-9
- Stott, E. J., Thomas, L. H., Collins, A. P., Crouch, S., Jebbett, J., Smith, G. S., . . . Caswell, R. (1980). A Survey of Virus-Infections of the Respiratory-Tract of Cattle and Their Association with Disease. *Journal of Hygiene*, 85(2), 257-270.
- Svensson, C., & Hultgren, J. (2008). Associations between housing, management, and morbidity during rearing and subsequent first-lactation milk production of dairy cows in southwest Sweden. *Journal of Dairy Science*, 91(4), 1510-1518. doi: 10.3168/jds.2007-0235
- Svensson, C., Hultgren, J., & Oltenacu, P. A. (2006). Morbidity in 3-7-month-old dairy calves in southwestern Sweden, and risk factors for diarrhoea and respiratory disease. *Prev Vet Med*, 74(2-3), 162-179. doi: 10.1016/j.prevetmed.2005.11.008
- Svensson, C., Lundborg, K., Emanuelson, U., & Olsson, S. O. (2003). Morbidity in Swedish dairy calves from birth to 90 days of age and individual calf-level risk factors for infectious diseases. *Prev Vet Med*, 58(3-4), 179-197. doi: 10.1016/s0167-5877(03)00046-1
- Saa, L. R., Perea, A., Jara, D. V., Arenas, A. J., Garcia-Bocanegra, I., Borge, C., & Carbonero, A. (2012). Prevalence of and risk factors for bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection in non-vaccinated dairy and dual-purpose cattle herds in Ecuador. *Tropical Animal Health and Production*, 44(7), 1423-1427.

- Thomas, C. J., Hoet, A. E., Sreevatsan, S., Wittum, T. E., Briggs, R. E., Duff, G. C., & Saif, L. J. (2006). Transmission of bovine coronavirus and serologic responses in feedlot calves under field conditions. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1412-1420. doi: <http://dx.doi.org/10.2460/ajvr.67.8.1412>
- Uttenthal, A., Jensen, N. P., & Blom, J. Y. (1996). Viral aetiology of enzootic pneumonia in Danish dairy herds: diagnostic tools and epidemiology. *Vet Rec*, 139(5), 114-117.
- Van der Poel, W. H., Brand, A., Kramps, J. A., & Van Oirschot, J. T. (1994). Respiratory syncytial virus infections in human beings and in cattle. *Journal of Infection*, 29(2), 215-228.
- Van der Poel, W. H., Kramps, J. A., Middel, W. G., Van Oirschot, J. T., & Brand, A. (1993). Dynamics of bovine respiratory syncytial virus infections: a longitudinal epidemiological study in dairy herds. *Arch Virol*, 133(3-4), 309-321.
- Virtala, A. M. K., Grohn, Y. T., Mechor, G. D., & Erb, H. N. (1999). The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease in heifers during the first 3 months of life. *Preventive Veterinary Medicine*, 39(1), 25-37. doi: [dx.doi.org/10.1016/S0167-5877\(98\)00140-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5877(98)00140-8)
- Waltner-Toews, D., Martin, S. W., & Meek, A. H. (1986). Dairy calf management, morbidity and mortality in Ontario Holstein herds. III. Association of management with morbidity. *Prev Vet Med*, 4(2), 137-158. doi: [dx.doi.org/10.1016/0167-5877\(86\)90019-X](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5877(86)90019-X)
- Wathes, C. M., Jones, C. D., & Webster, A. J. (1983). Ventilation, air hygiene and animal health. *Vet Rec*, 113(24), 554-559.
- Wells, S. J., Garber, L. P., & Hill, G. W. (1996). Health status of preweaned dairy heifers in the United States. *Preventive Veterinary Medicine*, 29(3), 185-199. doi: [10.1016/S0167-5877\(96\)01078-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5877(96)01078-1)
- Windeyer, M. C., Leslie, K. E., Godden, S. M., Hodgins, D. C., Lissemore, K. D., & LeBlanc, S. J. (2014). Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age. *Prev Vet Med*, 113(2), 231-240. doi: [10.1016/j.prevetmed.2013.10.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.10.019)
- Wolff, C., Emanuelson, U., Ohlson, A., Alenius, S., & Fall, N. (2015). Bovine respiratory syncytial virus and bovine coronavirus in Swedish organic and conventional dairy herds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57(2).
- Woolums, A. R., Ames, T. R., & Baker, J. C. (2009). The bronchopneumonias (respiratory disease complex of cattle, sheep, and goats). *Large Animal Internal Medicine*, 4, 602-643.
- Woolums, A. R., Berghaus, R. D., Smith, D. R., White, B. J., Engelken, T. J., Irsik, M. B., . . . Waggoner, E. R. (2013). Producer survey of herd-level risk factors for nursing beef calf respiratory disease. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(4), 538-547.
- Zhang, X., Herbst, W., Kousoulas, K. G., & Storz, J. (1994). Comparison of the S genes and the biological properties of respiratory and enteropathogenic bovine coronaviruses. *Archives of Virology*, 134(3/4), 421-426. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01310579>