

# SUPERFODER GAV SAMME TILVÆKST OG LAVERE ANTIBIOTIKAFORBRUG I 1 AF 2 BESÆTNINGER

MEDDELELSE NR. 1141

En afprøvning gennemført af SEGES viste i en af to besætninger, at diarréhæmmende foder til smågrise havde samme effekt på tilvæksten og forekomsten af diarré som behandling med antibiotika.

---

INSTITUTION: SEGES SVINEPRODUKTION, DEN RULLENDE AFPRØVNING

FORFATTER: CLAUD HANSEN, HANNE MARIBO, NICOLAI ROSAGER WEBER, MAI BRITT FRIIS  
NIELSEN, KEN STEEN PEDERSEN, Ø-VET, JOHN ELMERDAHL OLSEN,  
KØBENHAVNS UNIVERSITET, JENS PETER NIELSEN, KØBENHAVNS UNIVERSITET

UDGIVET: 4. SEPTEMBER 2018

Dyregruppe: Smågrise

Fagområde: Sundhed

## Sammendrag

En afprøvning gennemført i to smågrisebesætninger viste, at man i den ene besætning kunne opnå samme tilvækst for hele smågriseperioden og begrænse forekomsten af diarré ved brug af diarréhæmmende foder som ved at behandle med antibiotikum af typen doxycyklin. Derudover var der indikationer på, at antibiotikaforbruget blev reduceret ved anvendelse af diarréhæmmende foder umiddelbart efter fravænningsblandingen indeholdende medicinsk zink.

Derimod medførte medicinering med colistin mod colidiarré få dage efter foderskift fra fravænningsblanding med medicinsk zink lavere daglig tilvækst hos grisene end ved behandling med doxycyklin. Dette var overraskende, idet colistin burde være blandt de mest effektive midler mod

colidiarré. Strategisk behandling med colistin i hold, efter om det foregående hold i samme stald havde haft colidiarré, virkede ikke bedre end behandling ved tegn på diarré.

Siden afprøvningens gennemførelse er colistin udfaset.

## Baggrund

Diarré ses hyppigt hos smågrise i hele verden indtil tre uger efter fravæning [1]. Oftest findes *Escherichia coli* (*E. coli*) som medvirkende eller eneste årsag til diarréen. For at *E. coli* kan være sygdomsfremkaldende, skal bakterien have adhæsionsfaktorer (også kaldet fimbrier) og være toksinproducerende [2]. De hyppigst fundne fimbriaetyper hos diarréfremkaldende *E. coli* i danske grise er F4 og F18. Bakterier med disse typer diagnosticeres oftest med PCR foretaget på gødningsprøver udtaget som "sokkeprøver". Andre typer af *E. coli* kan lejlighedsvis være årsag til diarré, men disse påvises ikke ved den PCR-metode, vi bruger i Danmark.

Forekomsten af diarré hos smågrise indtil tre uger efter fravæning påvirkes af mange faktorer. Faktorer, der har positiv effekt på tarmsundheden, omfatter sen fravæning, lav grad af sammenblanding af grisene ved fravæning og lavt generelt smittepres [1]. Desuden har restriktiv fodring, reduceret niveau af protein i foderet, høj proteinfordøjelighed og tilsætningsstoffer som syre i foderet reducerende effekt på diarréforekomst [3-8]. Der findes ikke dokumentation for, at enkeltfaktorer i sig selv kan forebygge diarré i alle besætninger. I Danmark er der tidligere set positive effekter med tilsætning af blodplasma til foderblandingen [9, 10], organiske syrer [6, 11, 12], samt høj fordøjelighed af både korndelen (ved fx varmebehandling) og proteindelen (ved let fordøjelig proteinkilde) af foderet [13]. Disse erfaringer blev anvendt i indeværende afprøvning som baggrund for sammensætningen af foderblandingen som diarréhæmmende foder.

I smågrisebesætninger anvendes i dag medicinsk zink (2.500 ppm) i 14 dage efter fravæning for at forebygge diarré hos grisene, men mange besætninger oplever varierende grad af diarré hos smågrisene, når brugen af medicinsk zink ophører. Diarré hos smågrise skal behandles i tide, da det ellers kan lede til stærkt reduceret tilvækst og i værste fald øget dødelighed hos smågrisene [14]. Fra praksis rapporteres om vanskeligheder med at ramme det rigtige tidspunkt for behandling.

I danske besætninger har lægemidler af typen "tetracykliner" ofte været anvendt til behandling af diarré. Der rapporteres fra praksis om gode erfaringer med denne stofgruppe, til trods for at forekomsten af resistens mod tetracykliner hos *E. coli* er meget udbredt [15, 16]. En alternativ mulighed har tidligere været colistin, idet alle *E. coli* fra grisene er følsomme over for dette stof [15, 16]. Både tetracyklin og colistin er imidlertid nu belagt med øget vægtning i "gult kort ordningen".

Indeværende afprøvning blev iværksat før ændring i vægtning for colistin og tetracykliner i "gult kort ordningen". Dette betyder, at colistin ikke længere anvendes i svineproduktionen og forbruget af

tetracykliner er reduceret. Formålet med afprøvningen var at undersøge effekten på grisenes tilvækst i hele smågriseperioden ved fire forskellige strategier til forebyggelse og behandling af colidiarré hos smågrise indtil tre uger efter fravænning.

## Materiale og metode

Afprøvningen bestod af to dele. Formålet i første del var at fastlægge tidspunktet for stigning i udskillelse af sygdomsfremkaldende *E. coli* i forhold til foderskift fra foderblanding med medicinsk zink til en foderblanding uden medicinsk zink. Dette blev gennemført for at fastlægge behandlingstidspunktet i en af forsøgsgrupperne (se nedenfor). Formålet med anden del var at afprøve de fire strategier til forebyggelse og behandling af diarré i perioden efter ophør med tildeling af medicinsk zink. De fire strategier fremgår af tabel 1. Afprøvningen blev gennemført i to produktionsbesætninger med forhistorie om diarré hos smågrisene få dage efter ophør med medicinsk zink.

**Tabel 1.** Beskrivelse af de fire behandlingsgrupper

Gruppe 1	Grisene behandlet med doxycyklin (Doxycyclin "ScanVet" Vet., oralt pulver (D.SP.NR. 22568)). Flokbehandling med vandmedicinering for alle grise i denne gruppe, når der blev observeret udbrud af diarré (se senere). Ordinationen var 10,5 mg doxycyclin/kg kropsvægt/dag i 5 dage.
Gruppe 2	Grisene behandles med colistin (Colicol "ScanVet", granulat til anvendelse i drikkevand (D.SP.NR. 28386)) med iværksættelse af flokbehandling for alle grise i denne gruppe, når der blev observeret udbrud af diarré (se senere). Ordinationen var 4,8 mg Colicol/kg kropsvægt/dag i 5 dage.
Gruppe 3	Grisene behandles med colistin (Colicol "ScanVet", granulat til anvendelse i drikkevand (D.SP.NR. 28386)) med iværksættelse af flokbehandling 2 dage før ophør med medicinsk zink ud fra dokumenteret forekomst af sygdomsfremkaldende <i>E. coli</i> i foregående hold. Ordinationen var 4,8 mg Colicol/kg kropsvægt/dag i 5 dage.
Gruppe 4	Efter ophør med medicinsk zink anvendtes en specialfoderblanding (diarréhæmmende foder) i 10 dage i stedet for besætningens traditionelle foderblanding (se Appendiks for foderrecepterne).

### Besætningsbeskrivelser

Besætning 1 indkøbte hver 14. dag fravænnede grise ved cirka 4-ugers alderen. Besætningens sundhedsstatus var blå SPF + MYC og der blev vaccineret mod almindelig lungesyge (*Mycoplasma hyopneumoniae*). I alt indgik tre af besætningens sektioner. I hver sektion indgik der 16 stier i afprøvningen. I hver sti blev der indsat 40 grise ved fravænning. Til afprøvningen blev installeret ekstra vandstreng, således at hver sti kunne medicineres separat. Grisene blev fodret med hjemmeblandet melfoder. Specialfoder i gruppe 4 var indkøbt melfoder leveret af Vestjysk Andel i henhold til recepten (Appendiks 1). Besætningens standardfoderblandinger til smågrisene fremgår ligeledes af Appendiks 1. Foderskift fra blanding 1 med medicinsk zink til blanding 2 uden medicinsk

zink blev gennemført dag 12, hvor der gradvist i to dage op til foderskiftet blev iblandet en stigende andel af blanding 2.

Besætning 2 var en integreret besætning med 3-ugers drift og egen produktion af smågrise. Grisene blev fravænnet ved cirka 4-ugers alderen. I afprøvningen indgik to af besætningens smågrisesektioner. I hver af disse indgik 24 stier. Til hver sti blev installeret ekstra vandstreng, således at hver sti kunne medicineres separat. I hver sti blev der indsat 30 grise ved fravæning og grisene blev fodret med indkøbt pelleteret foder. Specialfoder i gruppe 4 var som ovenfor (Appendiks 1). Besætningens standardfoderblandinger for smågrisene fremgår ligeledes af Appendix 1. I besætning 2 blev foderskift fra blanding 1 med medicinsk zink til blanding 2 uden medicinsk zink gennemført dag 9, hvor der op til foderskift blev iblandet en stigende andel af blanding 2.

### Del 1: Tidspunkt for udskillelse af *E. coli*

I hver af besætningerne blev der fra fire forskellige sektioner udtaget poolede stibundsprøver i form af en sokkeprøve hver 3. dag fra dag 9 til dag 27 efter fravæning. Prøverne blev opbevaret på frost (-18 grader) op til cirka en måned inden indsendelse til tælling af smitstofferne *Escherichia coli* F4, *E. coli* F18, mens *Brachyspira pilosicoli* og *Lawsonia intracellularis* blev analyseret for at udelukke, at disse to typer af bakterier var årsag til diarré i besætningerne. Prøverne blev analyseret hos Dianova med en standardiseret PCR-metode [17].

### Del 2: Afprøvning af fire strategier til forebyggelse og behandling af diarré

Del 2 omfattede undersøgelse af de fire behandlingsstrategier (se tabel 1). Effekten af behandlingsstrategierne blev målt som grisenes gennemsnitlige daglige tilvækst ved individuel vejning 3-7 dage efter indsættelse samt dag 42 efter fravæning. Yderligere blev individ og flokbehandlinger mod diarré, udtagne grise til sygesti, døde grise og huld samt hårlag på grisene ved afgang fra smågrisestalden registreret.

I besætning 1 blev der udtaget en sokkeprøve fra halvdelen af stierne i hver sektion før iværksættelse af strategierne. Sokkeprøverne blev undersøgt for forekomst af smitstofferne *E. coli* F4, *E. coli* F18, *B. pilosicoli* og *L. Intracellularis*. I alle grupper blev der dag 20 efter fravæning udtaget en tilsvarende prøve. Endelig blev der i besætning 1 udtaget gødningsprøver før iværksættelse af strategierne samt dag 42 efter indsættelse. Disse blev anvendt til vurdering af antallet af antibiotikaresistente *E. coli* i grisene.

### Udvælgelse af grise i afprøvningen

I hver af besætningerne indgik 144 stier fordelt med 36 stier pr. forsøgsgruppe. Stierne var fordelt over henholdsvis 10 og seks forskellige sektioner i besætning 1 og 2. Tilstødende stier med gitter imellem anvendte samme foderautomat og indgik som separate stier, men indgik altid i samme gruppe. Stierne var tilfældigt udvalgt til hver af grupperne. Grisene blev ved indsættelse sorteret, således at syge grise

eller grise, der var små, blev placeret i separate opsamlingsstier. Disse indgik ikke i afprøvningen. Alle grise i sektionen blev vaccineret mod *L. intracellularis* (Enterisol ileitis) cirka dag 5 efter fravæning. Dag 3-7 efter fravæning blev der i hver sti tilfældigt udvalgt 15 grise (øremærkede grise). Registreringer på individniveau blev foretaget for disse 15 udvalgte grise og registreringer på stiniveau omfattede effekt på alle grise i en sti.

## Behandlingsstrategi ved opståen af sygdom

Individuelle behandlinger af grise blev iværksat efter besætningens normale anvisninger fra besætningens dyrlæge. Flokbehandling af grise blev tildelt via vandmedicinering for stier enkeltvis uden anden vandkilde i medicineringsperioden. I afprøvningen blev alene opgjort resultater for behandlinger mod diarré. Ved behandling mod diarré blev udført enkeltdyrsbehandling.

Flokbehandling mod diarré blev iværksat, hvis cirka 25 % af grisene i en sti viste sygdomstegn, eller hvis det ud fra det kliniske billede i besætningen skønnedes nødvendigt straks at iværksætte flokbehandling for at undgå stigning i dødelighed og kraftig reduktion i tilvækst. Alle behandlinger og årsager til behandling blev registreret på stiniveau. Det blev ikke registreret, hvilken gris i stien der blev behandlet. Ved individbehandlinger mod diarré blev besætningens normale strategi for dosis, præparatvalg og behandlingsvarighed valgt. Ved flokbehandlinger mod diarré (udover nævnte behandlinger i tabel 1) blev anvendt doxycyklin.

## Vurdering af forekomst af antibiotikaresistens

Forekomst af antibiotikaresistens blev vurderet ved anvendelse af dyrkning af *E. coli* (ikke sygdomsfremkaldende) som indikatorbakterie i indsamlede gødningsprøver ved ind- og udvejning. Gødningsprøverne blev samme dag afsendt til analyse på Københavns Universitet, Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab. Der blev foretaget kvantitativ bestemmelse af *E. coli* på McConkey agar samt af tetracyklin- og colistin-resistente *E. coli* på McConkey agar tilsat de nævnte antibiotika i koncentrationer svarende til breakpoint mellem følsomme og resistente bakterier i henhold til den europæiske standard EUCAST.

## Statistisk analyse

Analyserne blev gennemført ved anvendelse af SAS og ved alle analyser blev signifikansgrænsen sat til 5 %. Alle analyser blev udført separat for hver besætning i afprøvningen.

### Del 1

Forekomst af smitstoffer fra gødningsprøver dag 9 til 27 efter fravæning blev analyseret deskriptivt. Niveau af *E. coli* blev opgjort samlet for både *E. coli* F4 og F18. Kopier af *E. coli* blev Log<sub>10</sub>-transformeret og grafisk fremstillet i forhold til tidspunktet for ophørt brug af medicinsk zink i begge besætninger.

## Del 2

De fire forskellige strategiers effekt på grisenes tilvækst blev analyseret som gennemsnitlig daglig tilvækst med lineær mixed model med tilvækst på individniveau fra ind- til udvejning som afhængig variabel. Forklarende variabel i modellen var gruppen (1-4), mens sti, sektion og hold indgik som tilfældig effekt. Vægten af den enkelte gris ved indvejning indgik som co-variabel i modellen.

Behandlingsfrekvensen mod diarré blev opgjort på stiniveau som antal igangsatte behandlinger pr. gris. Enkeltdyrsbehandlinger talte som én igangsat behandling pr. gris og igangsatte flokbehandlinger talte som igangsat behandling af det antal grise, der var indsat i stien. En igangsat "enkeltdyrs-behandling" blev defineret som første behandlingsdag, hvor efterfølgende behandlingsdage ikke blev registreret. En "igangsat flokbehandling" blev defineret som behandling, hvis der de to foregående dage ikke var gennemført flokbehandling, eller hvis der blev gennemført flokbehandling, hvor der på fem foregående dage også var foretaget flokbehandling" (forlænget behandlingsperiode talte dobbelt).

I besætning 2 blev der ikke registreret individbehandlinger i to ud af seks sektioner. Antal igangsatte behandlinger pr. gris blev for besætning 2 beregnet alene ud fra antal individbehandlinger på baggrund af de fire hold, hvor denne registrering fra foretaget. De fire forskellige strategiers effekt på behandlingsfrekvensen blev analyseret deskriptivt.

Effekt af de fire forskellige strategier (grupper) på grisenes huld og trivsel (hårlag) blev analyseret med anvendelse af logistisk regression. I modellen indgik sti og hold som tilfældig effekt.

Vurdering af effekt på forekomst af smitstoffer udtaget med poolede gødningsprøver fra stibunden blev vurderet deskriptivt. Resultater for antal kopier af hvert af smitstofferne blev logaritmetransformeret.

Effekt af behandlingsstrategi på forekomst af resistens i *E. coli* bakterier blev analyseret med lineær mixed model på de logaritmetransformerede data. Som afhængig variabel indgik procent *E. coli*, der ikke var fuldt følsomme over for hvert af de valgte antibiotika. Modellen inkluderede procent ikke fuldt følsomme *E. coli* som afhængig variabel og prøveudtagningstidspunktet (indvejningsprøver og udvejningsprøver) samt gruppe (1-4) som forklarende variabel. I modellen blev inkluderet det enkelte hold og stien som tilfældig effekt. Effekt af behandlingsstrategi blev vurderet som forskel mellem grupperne i reduktionen i procent ikke-fuldt-følsomme *E. coli* bakterier fra indvejning til udvejning.

## Resultater og diskussion

Diarré hos grise i perioden efter fravæning er et kendt problem og oftest sættes enterotoxigene *E. coli* i forbindelse med diarré hos grisene i de første tre uger efter fravæning [14]. Udbrud af diarré umiddelbart efter fravæning kan være af alvorlig karakter med høj sygelighed og høj dødelighed. I Danmark er det almindelig praksis at iblande høje niveauer af zinkoxid i fravænningsfoderet fra 7-9 kg for at forebygge fravænningsdiarré. Medicinsk zink må anvendes i op til 14 dage efter fravæning. I en

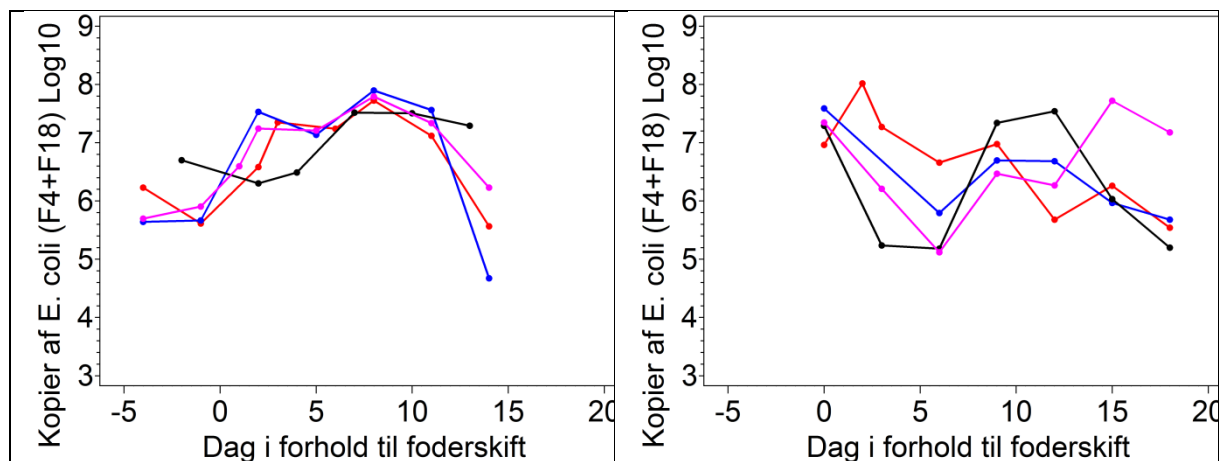
del danske besætninger opleves diarré hos grisene efter ophør med medicinsk zink. Denne diarré er ofte mildere for grisene og med lav dødelighed, men ofte med produktionstab i form af reduceret tilvækst. Også her sættes enterotoxigene *E. coli* i forbindelse med den observerede diarré hos grisene.

I begge besætninger i afprøvningen var der en forhistorie med diarré hos grisene i dagene efter foderskift fra blanding 1 tilsat medicinsk zink til blanding 2 uden medicinsk zink (efterfølgende omtalt som "foderskift fra zink").

### Del 1 – udskillelse af *E. coli* ved foderskift fra zink og efterfølgende periode

Resultaterne fra fire forskellige sektioner i de to besætninger viste, at udskillelsen af *E. coli* (F4 eller F18) allerede var høj før eller i forbindelse med foderskiftet fra zink. I begge besætninger sås udbrud af diarré 1-2 dage efter foderskiftet og dermed sås høj udskillelse af sygdomsfremkaldende *E. coli* før symptomerne på diarré var erkendelige i besætningerne (figur 1). Normalt anses en prøve fra en flok grise med diarré (>1,5 diarréklat pr. sti) som værende positiv, hvis der er flere end 35.000 smitstoffer pr. gram fæces (Log<sub>10</sub> ~ 4,5) [17]. Ved udbrud af diarré blev der i begge besætninger for alle fire sektioner flokmediceret. Ifølge besætningsejerne sås god effekt af behandlingen, men undersøgelse af sokkeprøver viste forskelle i forløbet mellem de to besætninger i udskillelsen af F4 og F18 *E. coli*. Disse forskelle kunne formentlig relateres til forskel i behandlingsstrategien. I besætning 1 anvendtes doxycyklin i fem dage og i besætning 2 anvendtes kombinationsbehandling bestående af 2-3 dages behandling med colistin efterfulgt af 2-3 dages behandling med doxycyklin.

Resultaterne fra del 1 viste, at grisene udskilte sygdomsfremkaldende *E. coli* både før og i forbindelse med foderskift fra zink og også før tegn på diarré hos grisene. Tidligere undersøgelser har vist, at *E. coli* kan forårsage diarré hos grise i perioden efter fravæning [2]. Det er ikke tidligere vist med sokkeprøver, at grise udskiller sygdomsfremkaldende *E. coli* op til og i forbindelse med foderskift fra zink. Det er dog vist, at der kan findes *E. coli* i samme periode som fodring med medicinsk zink [18], og resultatet tyder på, at zink ikke dæmper vækst af *E. coli*, men snarer tendensen til at udvikle tarmbetændelse. Det kan ikke afklares, om niveauet af udskillelse af *E. coli* på noget tidspunkt før foderskift fra zink har været lavere end log 4,5, der anses som grænsen for flokdiagnosen med *E. coli* som årsagen til diarré [17]. Hvis der skal medicineres før stigning i udskillelsen af sygdomsfremkaldende *E. coli*, skal det påbegyndes før foderskift. Behandlingsstart i gruppe 3 i del 2 blev derfor fastlagt til to dage før foderskift fra zink.



**Figur 1.** Oversigt over udskillelse af sygdomsfremkaldende *E. coli* fra del 1 af afprøvningen. Resultaterne er fra fire forskellige hold/sektioner (hvert hold har separat farve) i forhold til dag for skift af foderblanding med medicinsk zink til blanding 2 uden medicinsk zink. Grafen til venstre er resultater fra besætning 1 og grafen til højre er fra besætning 2

## Del 2 – effekt af fire behandlingsstrategier mod diarré i forbindelse med foderskift fra zink

I besætning 1 sås negativ effekt på grisenes daglige tilvækst ved behandling med colistin (gruppe 2 og 3) i forhold til behandling med doxycyklin eller brug af diarréhæmmende foder (tabel 2), mens der ikke var forskel i daglig tilvækst mellem anvendelse af doxycyklin (gruppe 1) eller anvendelse af diarréhæmmende foder (gruppe 4). I besætning 2 sås ikke negativ effekt på daglig tilvækst ved anvendelse af colistin i forhold til anvendelse af doxycyklin, mens anvendelse af diarréhæmmende foder var statistisk sikkert bedre end behandling med colistin.

Det var overraskende, at der var negativ effekt på daglig tilvækst ved brug af colistin (gruppe 2 og 3), idet *E. coli* var vist som årsag til diarréproblemerne i besætningerne. Ved diarréproblemer med *E. coli* som årsag burde colistin være blandt de mest effektive præparater, da forekomst af resistens mod colistin hos *E. coli* generelt er meget lav [15]. Resultaterne står i kontrast til normale anbefalinger, om at sygdommen skal diagnosticeres med bakteriologiske undersøgelser og valg af antibiotika skal ske ud fra resistensundersøgelse eller kendskab til resistensforhold hos fundne bakterier. Resultaterne tyder således på, at der ikke blev opnået den bedste kliniske effekt ved denne behandling, idet fremgangsmåden ikke gav den bedste tilvækst hos grisene.

Antal døde og udtagne grise i besætning 1 var på forventeligt niveau (tabel 2), mens tallet i besætning 2 var væsentligt lavere end hvad der normalt ses i danske besætninger [19]. Andelen af grise med godt huld kan ikke sammenlignes mellem besætningerne, fordi det var forskellige personer, der vurderede huld hos grisene. I besætning 1 sås ikke effekt af behandlingsgruppe på grisenes huld, mens der i besætning 2 sås større andel af grise med normalt huld i gruppe 4 sammenlignet med de andre grupper. Der har ved besøg hos besætningerne ikke været tegn på, at grise, der burde være flyttet til sygesti, ikke var flyttet til sygesti.



**Tabel 2.** Oversigt over inkluderede dyr samt resultater for grisenes tilvækst og antal flokbehandlinger på stiniveau og antal igangsatte behandlinger pr. gris i begge besætninger

Gruppe	Besætning 1				Besætning 2			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Antal hold	10	10	10	10	6	6	6	6
Antal stier	36	36	36	36	36	36	36	36
Totalt antal grise pr. sti ved indsættelse	40	40	40	40	30	30	30	30
Antal grise vejet ind	540	540	539	540	539	540	539	541
Gennemsnitlig vægt ved indvejning, kg	9,07	8,90	9,15	8,92	7,49	7,55	7,62	7,57
Gennemsnitlig vægt ved udvejning, kg	33,98	30,43	31,67	33,21	24,15	23,61	24,22	25,02
Andel af grise med normalt huld ved udvejning, %	97,0	95,2	97,4	98,2	82,0 <sup>a</sup>	81,7 <sup>a</sup>	85,6 <sup>a</sup>	90,6 <sup>b</sup>
Døde og udtaget til sygesti, %	3,15	6,11	4,64	3,52	1,11	2,04	1,11	0,92
Gennemsnitlig daglig tilvækst (LSMEANS), g	596 <sup>a</sup>	533 <sup>b</sup>	539 <sup>b</sup>	590 <sup>a</sup>	446 <sup>ab</sup>	428 <sup>b</sup>	438 <sup>b</sup>	461 <sup>a</sup>
Totalt antal gennemførte flokbehandlinger (hele stier)	39	39	54	25	50	48	62	64
Gennemsnitligt antal igangsatte behandlinger (individbehandlinger + flokbehandlinger) pr. gris	1,17	1,33	1,71	0,88	1,44	1,34	1,74	1,79

Forskelligt bogstav ved resultater indikerer statistisk sikker forskel ( $p < 0,05$ ). Behandling 1: Doxycyklin ved sygdom; Behandling 2: Behandling med colistin ved sygdom; Behandling 3: Strategisk behandling med colistin; Behandling 4: Diarréhæmmende foder

I besætning 1 gav anvendelse af diarréhæmmende foder samme daglige tilvækst som ved behandling med doxycyklin. Der sås samtidig en tendens til, at antal behandlinger pr. gris kunne reduceres.

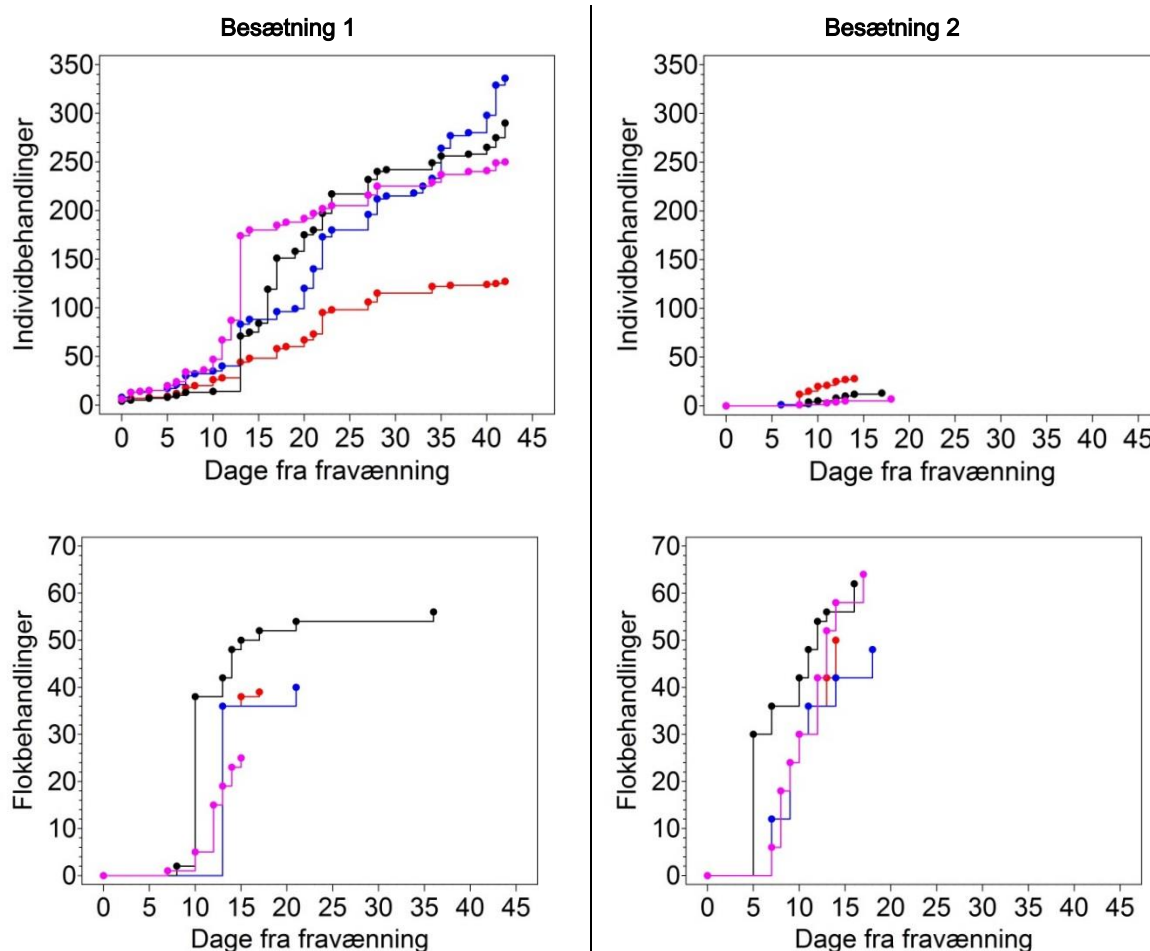
I besætning 2 var der også samme tilvækst, men resultaterne tydede på, at anvendelse af diarréhæmmende foder øgede antallet af behandlinger pr. gris. Årsagen til denne forskel mellem besætningerne kendes ikke, men resultaterne understreger, at man ikke kan forvente samme effekt af samme behandling i alle besætninger.

Behandlingen med doxycyklin mod diarré i gruppe 1 i besætning 1 resulterede i enkeltdyrsbehandlinger i hele smågriseperioden på 9,0 % af grisene, mens 25,1 % af grisene i gruppe 2 blev enkeltdyrsbehandlet. Enkeltdyrsbehandlinger i gruppe 2 i besætning 1 var fordelt over hele smågriseperioden og ikke kun omkring perioden med foderskift fra zink. Dette tyder på, at grisene i gruppe 2 i højere grad end i gruppe 1 har haft diarréproblemer efter dag 15 (figur 2). Det samme billede vedrørende enkeltdyrsbehandlinger er gældende for gruppe 3. Samlet set tyder resultaterne fra besætning 1 derfor på, at behandlingen i gruppe 1 har haft en effekt på tarmsundheden i hele

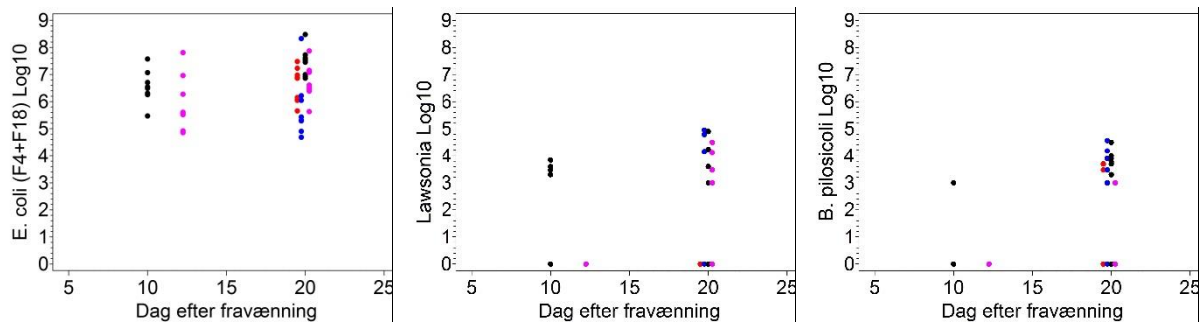
smågriseperioden. Den samme effekt på tarmsundheden målt efter dag 15 blev også set i gruppen med diarréhæmmende foder (gruppe 4). I besætning 2 sås ikke tendens til reduktion i den generelle behandlingsfrekvens ved anvendelse af diarréhæmmende foder. Antallet af igangsatte behandlinger var i besætning 2 numerisk størst ved tidlig behandling med colistin (gruppe 3) og ved anvendelse af diarréhæmmende foder (gruppe 4).

Det blev i gødningsprøverne indsamlet dag 20 efter fravæning påvist *L. intracellularis* i grise fra gruppe 2, 3 og 4 i besætning 1 (figur 3). Det var overraskende, at der kun blev fundet *L. intracellularis* i gruppe 2, 3 og 4, men ikke i gruppe 1, idet grisene i gruppe 4 også blev behandlet med doxycylin ved flokmedicinering, da doxycylin er effektivt til behandling mod *L. intracellularis*. Årsagen til denne forskel kendes ikke.

De gennemførte strategier havde tilsyneladende ikke effekt på udskillelsen af sygdomsfremkaldende *E. coli* (F4/F18) i gruppe 1, 3 og 4 (figur 3), mens udskillelse af *E. coli* var lavere i gruppe 2 dag 20 efter fravæning. Dette skyldes formentligt, at behandlingen med colistin i denne gruppe var ophørt to dage inden prøverne blev udtaget og ikke at behandlingsstrategien havde bedre klinisk effekt. På grund af det lave antal prøver er der ikke undersøgt for statistisk forskel mellem grupperne.



**Figur 2.** Oversigt over antal igangsatte individbehandlinger og flokbehandlinger (kumuleret) i besætning 1 og 2 fordelt på grupper (Gruppe 1=rød; gruppe 2=blå; gruppe 3=sort; gruppe 4=magenta)



**Figur 3.** Resultater for udskillelse smitstofferne *Escherichia coli* (samlet for F4 og F18), *Lawsonia intracellularis* og *Brachyspira pilosicoli* for prøver udtaget i besætning 1. (Gruppe 1=rød; gruppe 2=blå; gruppe 3=sort; gruppe 4=magenta)

### Effekt af behandlingsstrategien på forekomst af antibiotikaresistens

I afprøvningen blev der i besætning 1 indsamlet prøver med henblik på at vurdere, om niveauet af resistente bakterier blev påvirket af de forskellige behandlingsstrategier. Der blev anvendt ikke-sygdomsfremkaldende *E. coli* som "indikatorbakterier" for forekomst af antibiotikaresistens – her defineret som bakterier, der vokser på agar-plader med en koncentration, der normalt anvendes til at skelne mellem følsomme og resistente bakterier. Den anvendte metode kvantificerede mængden af bakterier, der ikke var fuldt følsomme over for de valgte antibiotika. Metoden kan ikke afklare, om nogle bakterier er fuldt resistente, eller om der findes multiresistente bakterier i de indsamlede prøver. Til afprøvningen blev valgt at undersøge antibiotikafølsomheden mod tetracyclin og colistin. Disse typer antibiotika giver et godt billede af antibiotikaresistens set i forhold til anvendte typer antibiotika i afprøvningen.

I afprøvningen var bakterier i de indsamlede prøver stort set alle fuldt følsomme over for colistin, hvorfor der ikke kan undersøges for forskelle mellem grupperne (data ikke vist). For tetracyclin var der i stort set alle indsamlede prøver en andel af bakterier, der ikke var fuldt følsom (tabel 3).

**Tabel 3.** Resultater for andelen af resistens hos *E. coli* bakterier ved dyrkning af gødningsprøver indsamlet fra besætning 1 fra stier cirka dag 5 (før iværksættelse af hver af de fire forskellige strategier) og cirka dag 42 efter fravæning

Gruppe	1	2	3	4
Andelen af ikke fuldt følsomme bakterier mod tetracyclin ca. 5 dage efter fravæning, %	72,0	72,3	65,4	50,3
Andelen af ikke fuldt følsomme bakterier mod tetracyclin ca. 42 dage efter fravæning, %	54,2	56,1	38,7	29,8

Resultaterne viste en høj andel af ikke-fuldt-følsomme bakterier både cirka fem dage efter fravæning og cirka 42 dage efter fravæning. Forekomst af ikke-fuld-følsomhed over for tetracyclin er almindeligt forekommende. Der var ikke statistisk sikker forskel mellem grupperne eller statistisk sikker reduktion i andelen af ikke-fuldt-følsomme bakterier. Generelt sås dog i alle grupperne en tendens til fald i

andelen af ikke-følsomme bakterier dag 42 efter fravænning sammenlignet med dag fem efter fravænning.

I tidligere undersøgelser med behandling med tetracyklin til fravænnede grise i Danmark er set en brat stigning i resistens lige efter behandling og derefter et fald i andelen af resistente bakterier til under startniveau ved flytning fra klimastalden [20]. Denne tendens ses også i indeværende afprøvning (gruppe1), hvor andelen af ikke-følsomme bakterier (tetracyklin) var lavere dag 42 end lige efter fravænning. Anvendelse af diarréhæmmende foder som alternativ til behandling med tetracyklin resulterede i en lavere procent af ikke-følsomme bakterier, men forskellen mellem de fire grupper var ikke statistisk sikker.

## Konklusion

Resultaterne fra afprøvningen viste positiv effekt i én af to besætninger ved anvendelse af diarréhæmmende foder i 10 dage som blanding 2 efter anvendelse af medicinsk zink sammenlignet med standard foder og flokmedicinering med doxycyklin ved udbrud af diarré. Der blev ved anvendelse af diarréhæmmende foder ikke set fald i tilvæksten hos grisene og antallet af igangsatte behandlinger mod diarré faldt. Denne effekt blev ikke set i besætning 2, hvor der i stedet sås tendens til flere antibiotikabehandlinger og højere tilvækst ved anvendelse af diarréhæmmende foder.

Resultaterne viste, at behandling med colistin mod diarré efter skift fra foder med medicinsk zink medførte lavere tilvækst end behandling med doxycyklin, både når behandlingen blev iværksat to dage før foderskift og når behandlingen blev udført ved konstateret udbrud af diarré hos grisene. I besætning 1 sås fald i tilvæksten hos grisene samt tendens til flere antibiotikabehandlinger i hele smågriseperioden. I besætning 2 sås ingen ændring i tilvæksten hos grisene og tendens til flere igangsatte antibiotikabehandlinger, når behandling med colistin var påbegyndt to dage før foderskift. Den positive effekt af doxycyklin sammenlignet med colistin på grisenes tilvækst i besætning 1 kan skyldes, at doxycyklin havde en samlet positiv effekt på grisenes tarmsundhed i hele smågriseperioden, fordi antal individbehandlinger fra dag 15 efter fravænning var lavere i gruppe 1 sammenlignet med gruppe 2 og 3.

## Referencer

- [1] Pluske, J.: (2016): Invited review: Aspects of gastrointestinal tract growth and maturation in the pre- and postweaning period of pigs. *Journal of Animal Science*, 94, pp. 399-411.
- [2] Nagy, B.; Fekete, P.Z.: (1999): Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in farm animals. *Veterinary Research*, 30, pp. 259-284.
- [3] de Lange, C.F.M.; Pluske, J.; Gong, J.; Nyachoti, C.M.: (2010): Strategic use of feed ingredients and feed additives to stimulate gut health and development in young pigs. *Livestock Science*, 134, pp. 124-134.

- [4] Pluske, J.R.: (2013): Feed- and feed additives-related aspects of gut health and development in weanling pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 4, pp. 1-7.
- [5] Heo, J.M.; Opapeju, F.O.; Pluske, J.R.; Kim, J.C.; Hampson, D.J.; Nyachoti, C.M.: (2013): Gastrointestinal health and function in weaned pigs: a review of feeding strategies to control post-weaning diarrhoea without using in-feed antimicrobial compounds. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 97, pp. 207-237.
- [6] Maribo, H.; Egelund, L.; Jensen, B.B.; Miquel, N.: (2000): Produkter til smågrise: kombinationen af mælkesyre og myresyre og benzoesyre. Meddelelse nr. 490. Landsudvalget for Svin.
- [7] Maribo, H.; Callesen, J.: (2007): Sojaskrå til smågrise. Meddelelse nr. 796, Dansk Svineproduktion.
- [8] Callesen, J.; Johansen, M.: (2006): Betydning af foderets proteinindhold og sammensætning for tilvækst og fravænningsdiarré. Meddelelse nr. 740, Dansk Svineproduktion.
- [9] Maribo, H.: (2009): Daka Porcine Plasma og zink til smågrise. Meddelelse nr. 846, Dansk Svineproduktion.
- [10] Maribo, H.: (2000): Firmaprodukter samt firmablanding til smågrise - DLG Starline, Blodplasma AP-820 og VEPRO 75 PSCF og VEPRO 75 BC samt Oregarom til smågrise. Meddelelse nr. 497, Landsudvalget for Svin.
- [11] Johansen, M.; Jørgensen, L.; Schultz, M.S.: (2007): Effekt af zink og organiske syrer på diarréer i smågriseperioden. Meddelelse nr. 778, Dansk Svineproduktion.
- [12] Maribo, H.: (1999): Firmaprodukter til smågrise - mælkesyre, Lafeed 80. Meddelelse nr. 428, Landsudvalget for Svin.
- [13] Svihus, B.; Uhlen, A.K.; Harstad, O.M.: (2005): Effect of starch granule structure, associated components and processing on nutritive value of cereal starch: A review. *Animal Feed Science and Technology*, 122, pp. 303-320.
- [14] Fairbrother, J.M.; Nadeau, E.; Gyles, C.L.: (2005): Escherichia coli in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. *Animal Health Research Reviews*, 6, pp. 17-39.
- [15] National Food Institute, Statens Serum Institut: (2015): Danmap 2014 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032, Danmap.
- [16] National Food Institute, Statens Serum Institut: (2016): Danmap 2015 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032, Danmap.
- [17] Pedersen, K.S.: (2013): Anbefalinger omkring diagnostik af diarré sygdomme hos smågrise og slagtesvin. Rapport nr. 42, Videncenter for Svineproduktion.
- [18] Ciesinski, L.; Guenther, S.; Pieper, R.; Kalisch, M.; Bednorz, C.; Wieler, L.H.: (2018): High dietary zinc feeding promotes persistence of multi-resistant E. coli in the swine gut. *PLoS ONE* 13(1): e0191660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191660>.
- [19] Hansen, C.: (2018): Landsgennemsnit for produktivitet i svineproduktionen 2017. Notat nr. 1819, SEGES Svineproduktion.
- [20] Græsbøll, K.; Damborg, P.; Møllerup, A.; Herrero-Fresno, A.; Larsen, I.; Holm, A.; Nielsen, J.P.; Christiansen, L.E.; Angen, Ø.; Ahmed, S.; Folkesson, A.; Olsen, J.E.: (2017): Effect of Tetracycline Dose and Treatment Mode on Selection of Resistant Coliform Bacteria in Nursery Pigs. *Applied and Environmental Microbiology*, 83, <https://doi.org/10.1128/AEM.00538-17>.

## Deltagere

**Tekniker:** Hanne Nissen, Erik Bach

**Statistiker:** Mai Britt Friis Nielsen

Afprøvning nr. 1361

Aktivitetsnr.: 079-130335

LD Journalnr.: 32709-14-0017

Afprøvningen er gennemført som klinisk afprøvning af veterinære lægemidler med tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen j. nr. 2015070763

//CSK//

# APPENDIKS 1

## Råvaresammensætning i standardblandinger besætning 1

Råvarer %	Blanding 1 6-10 kg Op til 14 dage efter fravænning April-august	Blanding 1 6-10 kg Op til 14 dage efter fravænning August-oktober	Blanding 2 10-13 kg	Blanding 3 13-20kg	Blanding 4 20-30 kg
Byg	31,5		27,0	18,0	20,0
Hvede	31,8		42,8	52,1	47,2
Fiskemel	4,200		6,0	5,0	-
Sojaskråfoder			17,0	18,0	26,2
Fedt	2,5		2,5	2,2	2,0
B2B-m-a-01 Konc 30 %	30%		-	-	-
Mineralsk foderblanding (Vitfoss)	-		4,7	4,7	4,6
<b>Råvarebidrag fra koncentrat (%)</b>					
Majs	0,33	1,74			
Havre	2,10	2,10			
Mælkepulver	7,50	7,50			
Kartoffelproteinkoncentrat	1,42	2,61			
Encellet Protein	1,42				
Sojaproteinkoncentrat	12,40	11,07			
L-Lysinhydrochlorid	0,46	0,49			
DL-Methionin	0,10	0,11			
L-Treonin	0,01	0,19			
Forblanding Tryptofan	0,13	0,13			
Valin	0,04	0,07			
Foderkridt	1,36	1,36			
Monocalciumfosfat	1,23	1,16			
Fodersalt	0,41	0,38			
Forblanding	0,54	0,54			
Enzym – FYT	0,05	0,05			
Enzym – Xylanase	0,00	0,00			
Smags- og aromastof	0,01	0,01			
Forblanding Vitamin	0,49	0,49			
Benzosyre	0,5	0,5			

## Råvaresammensætning i standardblandinger besætning 2

Råvarer %	Blanding 1 Op til 14 dage efter fravæning	Blanding 2 9-17 kg	Blanding 3 17-35 kg
Byg	20,0	30,0	45,0
Hvede	27,1	30,2	13,9
Lactose, mælkesukker	12,2	-	-
Havre	10,0	10,0	10,0
Sojaproteinkoncentrat, fermenteret (HP300)	8,4	-	-
Sojaskråfoder, afskallet, toastet	8,0	20,0	24,5
Fiskemel, LT	5,1	2,0	-
Kartoffelprotein	2,0	-	-
Lecithin	2,0	-	-
Sukkerrørmelasse	-	1,0	-
Monocalciumfosfat	0,94	0,79	0,74
Calciumcarbonat	0,86	1,5	1,5
Natriumbicarbonat	0,71	0,36	0,26
VevoVital SILO (94 % benzoesyre)	0,53	0,53	0,53
Vegetabilsk olie og fedtstof, palme	0,51	2,3	2,3
L-lysinhydrochlorid	0,36	0,38	0,34
AgroW	0,30	-	-
ZICARE, præmix veterinærlægemiddel	0,30	-	-
Forblanding	0,20	0,20	0,20
L-treonin	0,13	0,13	0,12
DL-methionin	0,11	0,11	0,11
-L-tryptofan	0,07	0,04	0,009
Danisco Xylanase 8000 G	0,05	0,05	0,05
Ronozyme HiPhos GT – Phytase	0,03	0,025	0,025
L-valin	0,02	0,03	-
Natriumklorid	0,02	0,35	0,40



Råvaresammensætning: Diarrehæmmende foder gruppe 4 (besætning 1 og 2)

Råvarer %	Blanding 2 Gruppe 4
Byg	0
Hvede	0
Leci Korn Varmebehandlet Cross	55,74
Havreflager/gryn	5,00
Kagemix	3,17
Fiskemel	2,00
HP 800	6,82
Kartoffelprotein konc.	1,50
Plasma Appetein	4,50
Yoghurt mælk	3,00
Vallepulver	14,00
Lysin	0,449
Methionin	0,145
Treonin	0,015
Tryptofan	0,061
Mono Calciumfosfat	0,85
Fodersalt	0,10
Vitamin (VA)	0,308
Vitamin E (VA)	0,32
Na Buthyrat	0,10
Sucram TikTak	0,015
Aroma (smør/vanilje)	0,02
Ronozyme NP	0,015
Bactocell MD	0,01
Diamol DI 2000	0,30
Xylanase	0,05
OV11 Konc	0,002
Benzoesyre Vevovitall	0,50
Calciumformiat	1,006

## APPENDIKS 2

### Næringsstofsammensætning – deklareret (Besætning 1)

Næringsstoffer	Blanding 1 6-10 kg	Blanding 2 10-13 kg	Blanding 3 13-20kg	Blanding 4 20-30 kg	Diarrehæmmende foder
FEsv, pr. 100 kg foder (EFOSi)	118,6	111,1	111	108,8	126
Råprotein, %	19,12	18,79	18,59	18,53	19,09
Råfedt, %	6,22	4,91	4,52	4,05	5,75
Råaske, %	5,59	6,46	6,35	6,05	5,51
Lysin, g/kg	14,27	13,51	13,21	12,70	13,90
Methionin, g/kg	4,43	4,70	4,56	4,00	4,3
Treonin, g/kg	8,99	8,30	8,16	8,04	8,6
Tryptofan, g/kg	2,99	2,47	2,47	2,60	2,82
St. Ford. Isoleucin, g/kg	7,15	6,36	6,29	6,36	7,58
St. Ford. Leucin, g/kg	12,47	11,58	11,46	11,44	16,42
St. Ford. Histidin, g/kg	3,96	3,96	3,93	3,95	6,46
St. Ford. Fenylalanin, g/kg	7,68	7,23	7,20	7,54	8,96
Valin, g/kg	9,97	9,13	8,96	8,87	.
Calcium, g/kg	8,36	10,77	10,43	8,70	8,38
Fosfor, g/kg	7,01	6,27	6,09	5,35	7,4
zink, mg/kg	120,24	111,17	111,17	108,81	121
Medicinsk zink, ppm	2.500	-	-	-	-

## Næringsstofsammensætning – deklareret (Besætning 2)

Næringsstoffer	Blanding 1 Indtil 14 dage efter fravænning	Blanding 2 9-17 kg	Blanding 3 17-35 kg	Diarrehæmmende foder
FEsv, pr. 100 kg foder (EFOSi)	115	107	105	126
Råprotein, %	19,3	17,5	17,9	19,09
Råfedt, %	5,0	4,9	4,9	5,75
Råaske, %	5,8	6,1	5,9	5,51
Lysin, g/kg	14,0	11,9	11,9	13,90
Methionin, g/kg	4,6	3,7	3,6	4,3
Treonin, g/kg	8,8	7,6	7,6	8,6
Tryptofan, g/kg	3,2	2,7	2,4	2,82
St. Ford. Isoleucin, g/kg	7,3	5,9	6,2	7,58
St. Ford. Leucin, g/kg	12,8	10,7	11,1	16,42
St. Ford. Histidin, g/kg	4,0	3,7	3,8	6,46
St. Ford. Fenylalanin, g/kg	8,1	7,0	7,4	8,96
Valin, g/kg	9,8	8,4	8,4	.
Calcium, g/kg	7,5	8,6	7,9	8,38
Fosfor, g/kg	6,5	5,5	5,1	7,4
zink, mg/kg	2.470	100	100	121
Medicinsk zink, ppm	2.500	-	-	-



Tlf.: 33 39 45 00

[svineproduktion@seges.dk](mailto:svineproduktion@seges.dk)

Ophavsretten tilhører SEGES. Informationerne fra denne hjemmeside må anvendes i anden sammenhæng med kildeangivelse.

Ansvar: Informationerne på denne side er af generel karakter og søger ikke at løse individuelle eller konkrete rådgivningsbehov.

SEGES er således i intet tilfælde ansvarlig for tab, direkte såvel som indirekte, som brugere måtte lide ved at anvende de indlagte informationer.