

Dansk sammendrag til rapporten "Review on preventive measures to reduce post-weaning diarrhoea in piglets"

Rådgivningsnotat fra DCA – Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug

Af Nuria Canibe, Ole Højberg, Hanne Kongsted, Darya Vodolazska, Charlotte Lauridsen, Tina Skau Nielsen, Anna Schönherz

Institut for Husdyrvidenskab, Aarhus Universitet

Datablad

Titel:	Dansk sammendrag til rapporten "Review on preventive measures to reduce post-weaning diarrhoea in piglets"
Forfattere:	Seniorforsker Nuria Canibe, Seniorforsker Ole Højberg, Forsker Hanne Kongsted, Ph.D.-stud. Darya Vodolazska, Professor Charlotte Lauridsen, Adjunkt Tina Skau Nielsen, Forsker Anna Schönherz, alle fra Institut for Husdyrvidenskab, AU
Fagfællebedømmelse:	Seniorforsker Helle Nygaard Lærke, Institut for Husdyrvidenskab, AU
Kvalitetssikring, DCA:	Specialkonsulent Klaus Horsted, DCA Centerenheden, AU
Rekvirent:	Fødevarestyrelsen, Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri (FVM)
Dato for bestilling/levering:	06.04.2021 / 10.01.2022
Journalnummer:	2021-0230490
Finansiering:	Besvarelsen er udarbejdet som led i "Rammeaftale om forskningsbaseret myndighedsbetjening" indgået mellem Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri (FVM) og Aarhus Universitet under ID nr. 21-H5-02 i "Ydelsesaftale Husdyrproduktion 2021-2024".
Ekstern kommentering:	Nej
Eksterne bidrag:	Nej.
Kommentarer til besvarelse:	<p>Besvarelsen er udarbejdet som et udkast til en artikel til et videnskabeligt tidsskrift, og kan pt. ikke formidles elektronisk af hensyn til mulighed for publikation. Nedenstående danske sammendrag offentliggøres elektronisk. Udkastet til den engelsksprogede artikel kan tilsendes interesserede (som hard copy) ved henvendelse.</p> <p>Besvarelsen præsenterer resultater, som ved levering til Fødevarestyrelsen ikke har været i eksternt peer review eller er publiceret andre steder. Ved en evt. senere publicering i tidsskrifter med eksternt peer review vil der derfor kunne forekomme ændringer.</p>
Citeres som:	Canibe, N., Højberg, O., Kongsted, H., Vodolazska, D., Lauridsen, C., Nielsen, T.S., Schönherz, A. 2022. Dansk sammendrag til rapporten "Review on preventive measures to reduce post-weaning diarrhoea in piglets". 8 sider. Rådgivningsnotat fra DCA – Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug, Aarhus Universitet, leveret: 10. januar 2022.
Rådgivning fra DCA:	Læs mere på https://dca.au.dk/raadgivning/

UDVIDET SAMMENDRAG

Introduktion

Fravænningsdiarré (PWD) i svineproduktion er årsag til høj morbiditet og som følge heraf produktivitetstab og evt. dødelighed. PWD betragtes som én af de lidelser, der i størst omfang bidrager til brugen af antibiotika og medicinske niveauer af zinkoxid (ZnO) i svineproduktionen. Både antibiotika og medicinsk ZnO kan have en skadelig indvirkning på menneskers sundhed og miljøet ved at bidrage til udviklingen af antimikrobiel resistens (AMR) blandt bakterier, og til en høj koncentration af zink i de områder hvor gødningen tilføres.

Reduktion i brugen af antibiotika i svineproduktionen har været i fokus i flere årtier. Brugen af antibiotika som væksthjælpemiddel (AGP) blev forbudt i EU i 2006, og andre lande verden over fulgte efter. I Danmark stoppede brugen af AGP i år 2000, hvilket førte til flere år med øget niveau af den terapeutiske brug af antibiotika, efterfulgt af nogle faldende, men svingende niveauer. Søgningen efter strategier til, at reducere niveauet af antibiotika er stadigvæk aktuell og i gang. I årene efter, man stoppede med brugen af AGP, steg forbruget af ZnO i Danmark pga tilsætning af medicinske niveauer (2500 ppm ZnO) til foderet de første to uger efter fravænnelse for at forhindre PWD, og niveauet er stadig højt. Brugen af medicinske niveauer af ZnO anvendes også i andre lande, såsom Spanien og Storbritannien .

Som nævnt ovenfor, har ZnO en negativ indvirkning på folkesundheden, hvilket skyldes sammenhængen mellem høje zinkniveauer i foderet og forekomsten af AMR; og på miljøet. Jensen et al. (2016) konkluderede, at "den nuværende brug af zink og kobber i svineproduktionen kan føre til udvaskning af metaller, især zink, fra marker gødet med svinegylle i koncentrationer, der kan udgøre en risiko for akvatiske arter". Derfor vedtog Europa-Kommissionen den 26. juni 2017 en beslutning om, at tilbagekalde alle tilladelser for veterinærlægemidler indeholdende ZnO indgivet oralt til fødevarereproducerende dyr med virkning fra juni 2022.

Dette har resulteret i en intensiv søgen efter ernærings- og managementstrategier, der kan bidrage til at forebygge PWD uden brug af medicinske niveauer af ZnO for at undgå en stigning i brugen af antibiotika efter juni 2022, samtidig med, at dyrenes sundhed og velfærd bevares. I denne søgning er et stort antal strategier blevet testet og foreslået. I dette review fokuserer vi på de vigtigste strategier, der er undersøgt i længere tid, og nogle, som er nyere, men som ser ud til at have gode perspektiver.

Her definerer vi PWD som diarré, der opstår i løbet af de første to uger efter fravænnelse og som har enterotoksigen *E. coli* (ETEC), oftest dem, der udtrykker fimbriae F4 og F18 som det vigtigste etiologiske agens. Det er også i denne periode, hvor medicinsk ZnO anvendes. Derfor vil fokus for denne gennemgang være undersøgelser, der inkluderer diarré-/fæcescore som en responsparameter, og som undersøger den umiddelbare periode efter fravænnelse, for det meste to uger.

Da feltet af alternative strategier til brugen af medicinsk niveau af ZnO er meget bredt, og meget litteratur er tilgængelig, blev nogle prioriteter, udover de to fokuspunkter nævnt ovenfor, gjort i dette review. Det betyder, at dette review ikke omfatter:

- Managementstrategier: Selvom de utvivlsomt er yderst relevante, er de ikke en del af denne gennemgang. Her inkluderer vi fodringsstrategier og vacciner.
- Reduceret råproteinniveau i foderet: Denne strategi er allerede effektivt anvendt i praksis. Reduktion af niveauet af råprotein i foderet reducerer risikoen for PWD. En mulig risiko ved denne praksis er, at tilvækst kan blive negativt påvirket, men tilsætning af syntetiske aminosyrer for at overholde anbefalingerne kan hjælpe til at undgå nedsat produktivitet. Denne strategi blev beskrevet i et tidligere review (Lauridsen et al., 2017), og er derfor ikke inkluderet i denne rapport.
- Organiske syrer: Disse tilsætningsstoffer er meget brugt i smågrisefoder. De blev reviewet i (Lauridsen et al., 2017), og derfor er kun en kort gennemgang beskrevet her med nye oplysninger.
- Fodring med fermenteret vådfoder: Det blev også præsenteret og diskuteret i (Lauridsen et al., 2017) og er således heller ikke inkluderet i denne gennemgang.

Konklusioner

Der er blevet søgt efter og undersøgt mange strategier i løbet af de seneste årtier for at reducere risikoen for PWD i svineproduktion. I første omgang var fokus at finde strategier til at reducere brugen af antibiotika, og i de senere år, at erstatte brugen af medicinsk ZnO i de første to uger efter fravæning. Selvom mange undersøgelser viser positive effekter, er resultaterne sjældent konsistente. Spørgsmålet om bias i publicerede undersøgelser, det vil sige tendensen til at offentliggøre positive resultater, men i mindre grad negative resultater, er altid relevant at overveje, men vanskeligt at håndtere, specielt når man forsøger at drage konklusioner om effektiviteten af en strategi/tilsætningsstof osv. Årsagerne til de observerede tvetydige resultater kan være flere, herunder faktorer relateret til:

- foder: ingredienser i det anvendte foder, struktur;
- eksperimentel behandling: koncentration/niveau af den anvendte behandling/produkt; påført alene eller i kombination;
- dyr: race, alder, sundhedstilstand;
- management: stressniveau, hygiejneniveau, opstaldning;
- undersøgelsesdesign: antal gentagelser, længden af den anvendte behandling, prøveudtagning og/eller registreringer;
- undersøgelsesmodel: infektionsstudie, ikke-infektionsstudie, osv.

Wegh et al. (2019) indikerede endvidere, angående postbiotics, men som kan gælde for de fleste strategier, at der ikke kun kan findes forskelle i effekten af de specifikke produkter eller mellem individer, men også at tidsmæssige ændringer i tarmmikrobiotaens sammensætning, hvilket kan påvirke responsen på behandlingen.

En del af de undersøgelser, der er beskrevet i dette review, og som ser på diarré/fæces-score, rapporterer effekt af behandlingen på disse parametre, men resultaterne indikerer ændringer i

konsistensen uden at nå en diarrétilstand. Dette kan sætte spørgsmålstejn ved den biologiske betydning af effekten.

Det er ikke muligt at rangere strategierne beskrevet i dette review. Til gengæld ser der ud til at være enighed om, at forskellige tiltag skal tages i brug på samme tid og skræddersyes til det konkrete produktionssted. Virkningsmekanismer(ne) af de forskellige ingredienser, additiver osv. er oftest forskellige og kan endda have antagonistiske virkninger i nogle tilfælde, men flere af dem har også fælles virkningsmåder, hvilket resulterer i additive eller synergetiske virkninger. Mere detaljeret viden om de individuelle strategiers virkemåde(r) vil hjælpe med at designe de optimale kombinationer af additiver/produkter/strategier.

Nogle af de strategier, der anses for at have en positiv effekt, men som ikke beskrives mere omfattende her, fordi de var inkluderet i vores tidligere gennemgang (Lauridsen et al., 2017), er reduceret råproteinkoncentration i foderet og tilsætning af organiske syrer. Disse strategier er derfor anbefalelsesværdige, men fordi de anvendes i dag i en situation, hvor der stadig indgår medicinsk ZnO i foderet, kan der spekuleres på hvad deres effekt bliver, når medicinsk ZnO ikke længere anvendes i svineproduktionen. De forventes at være gavnlige, men størrelsen af deres effekt kan muligvis variere i forhold til i dag.

Ud fra de undersøgelser, der er gennemgået her, kan følgende generelle konklusioner drages:

- En række probiotika er blevet testet til at forebygge og kontrollere PWD med positive resultater. Tilsætning af probiotika i fravænningsperioden kan virke ved at øge næringsstoffernes fordøjelighed og absorption, genetablere mikrobiel balance efter et forbigående fald i gunstige bakterier, beskytte mod patogene bakterier og forbedre tarmbarrierefunktion og immunitet. Imidlertid bør probiotika betragtes som sundhedsfremmende og stabilisatorer af tarmmikrobiotaen snarere end antimikrobielle terapeutiske midler. Det kan derfor være nødvendigt, at kombinere dem med andre fodrings- og/eller managementstrategier med en mere holistisk tilgang.
- Flere definitioner for præbiotika er blevet foreslået i litteraturen. En konsensus om, hvad der kan klassificeres som præbiotika, ville helt sikkert hjælpe med at evaluere denne gruppe af komponenter. Selvom litteraturen indikerer gavnlige effekter på parametre, der betragtes som indikatorer for forbedret tarmsundhed, er data om deres indvirkning på PWD sparsomme og derfor vanskelige at konkludere på.
- Med hensyn til synbiotika, det vil sige et probiotikum kombineret med et præbiotikum, indikerer de få tilgængelige undersøgelser, at effekten af at kombinere de to komponenter ikke har synergetiske, men snarere additive effekter, dvs., effekten af de to komponenter forstærkes ikke når de tilsættes sammen men svarer til summen af enkelvirkninger.
- Postbiotika og proteobiotika er relativt nye produkter, og der har ikke været konsensus om deres nøjagtige definition. Der er begrænset litteratur om fodring af disse produkter til smågrise, og disse viser indikationer på en gavnlig effekt med hensyn til PWD. Men i de gennemgåede undersøgelser var niveauet af diarré også lavt i kontrolbehandlingerne, hvilket gør det vanskeligt at drage stærke konklusioner om deres effekt. På grund af manglen på litteratur om disse relativt nye produkter, er mere forskning nødvendig for at evaluere effekten af postbiotika og proteobiotika på PWD.
- Blandt antimikrobielle plantematerialer ser tanniner ud til at være lovende. Aspekter, der skal overvejes, er smag og deres eventuelle aktivitet som antinutritionelle komponenter,

hvilke bør tages i betragtning ved fastlæggelse af tilsætningsniveau. Æteriske olier har også vist potentiale til at reducere udviklingen af PWD hos smågrise. En stor udfordring er dog, at flere af de rapporterede undersøgelser i litteraturen blander æteriske olier med organiske syrer (især benzoesyre), hvilket komplicerer evalueringen af effekten af de æteriske olier i sig selv. Yderligere kan anvendelse af blandinger af forskellige planteprodukter/-materiale faktisk være en måde at reducere koncentrationen af de individuelle stoffer på og dermed undgå dosisafhængige negative effekter, samt potentielt opnå positive synergetiske effekter.

- Tilsætning af makroalge-polysaccharider såsom fucoidan og især laminarin har et lovende potentiale til at reducere forekomsten af PWD hos fravænnede grise. Effekter går dog tabt, når de tilbydes i kombination, og tilskud med intakte makroalger har været mindre vellykket; hvilket tyder på potentielle antagonistiske virkninger mellem forskellige komponenter fra makroalger. Polysaccharider fra den grønne tang *Enteromorpha* har vist et lovende potentiale, men kræver yderligere undersøgelser for at bekræfte de første fund om forbedret tarmsundhed i perioden efter fravæning.
- Moderate niveauer af uopløselige fiberkilder, fortrinsvis med grov partikelstørrelse, kan have positive effekter, der fremmer tarmsundheden i de første to uger efter fravæning. På den anden side, kan opløselige og hurtigt fermenterbare fiberkilder, især ved tidlig fravæning i besætninger med dårlig sundhedsstatus, være skadeligt. Når grisene er begyndt at spise foder i relativt store mængder, kan højere niveauer af opløselige og fermenterbare fiberkilder gradvist inkluderes og reducere risikoen for PWD.
- Der er meget få studier, der undersøger virkningen af resistent stivelse (RS) på PWD, men flere studier undersøger effekten på mavetarmkanalens mikrobiota og tarmmiljø. Disse tyder på, at RS kan mindske risikoen for PWD ved at dirigere fermentering fra en proteolytisk til en saccharolytisk profil.
- Litteraturen viser generelt lovende effekter af tilsætning af forskellige typer antinutritionelle peptider (AMP) på PWD. Udfordringer som lav specificitet, høje produktionsomkostninger, potentiel toksicitet og mangel på en robust retningslinje for design af AMP skal dog overvejes. På den anden side, da de funktionelle karakteristika af AMP'er afhænger af deres længde såvel som deres aminosyresammensætning og sekvens, eksisterer der sandsynligvis en lang række potentielle bioaktive peptider, som endnu ikke er blevet identificeret eller karakteriseret. De fleste tilgængelige studier i litteraturen er kinesiske, og nye forsøg gennemført i andre lande og med positive resultater vil tilføje robusthed til resultaterne om effektiviteten af AMP som alternativ til medicinske niveauer af ZnO. Så der er brug for mere forskning om AMP.
- Undersøgelser tyder på positive effekter på tarmen af forøget tilskud med treonin i den stressende periode omkring fravæning. Derfor er det muligt, at overskud af treonin kan bidrage til at forebygge PWD, selvom der mangler undersøgelser designet til at se direkte på dette. Niveau af ekstra tilsætning af tryptofan i forhold til næringsbehovet kan også bidrage til at forhindre PWD gennem stimulering af foderoptagelse og reduceret modtagelighed for inflammation.
- Kortkædede fedtsyrer og mælkesyre, alene eller som blandinger, tilsættes i vid udstrækning til smågrisefoder og anses for at være et værktøj til at reducere risikoen for PWD. Langkædede fedtsyrer (LCFA) og meget-langkædede fedtsyrer (VLCFA) er lovende med hensyn til at påvirke mekanismer af betydning for bekæmpelse af infektiøs diarré, dog er

der kun få beviser i litteraturen om indvirkningen på klinisk diarré. Fra resultater af nyere undersøgelser har blandinger af kortkædede fedtsyrer (SCFA) og mellemkædede fedtsyrer (MCFA) vist potentielle gavnlige effekter, men der er flere kombinationer og former for disse forbindelser, hvilket kræver yderligere undersøgelser for at vurdere deres effektivitet.

- Tilskud med mælkeerstatninger/mælkekomponenter til pattegrise viser positive effekter på parametre, der definerer tarmsundhed og tarmimmunitet, hvilket forventes at udmønte sig i lav risiko for PWD, og derfor kan denne strategi anbefales. De fleste forsøg har dog ikke undersøgt virkningen af disse produkter på forebyggelse af PWD. Undersøgelser, der er specielt designet til at måle denne parameter og med forskellig kuldsammensætning, f.eks. antallet af smågrise og deres tilstand, er derfor nødvendige for at konkludere om deres effektivitet i forebyggelsen af PWD hos grise.
- Der er generel enighed om, at foderoptagelse før fravæning reducerer risikoen for anoreksi efter fravæning med alle de skadelige konsekvenser dette medfører og som fører til høj risiko for PWD. Der er imidlertid kun få studier, der har undersøgt effekten af fodring inden fravæning på PWD. De publicerede data er ikke konsistente, og den optimale foderoptagelse er ikke klar. Men fordi der generelt er enighed om, at en periode med anoreksi eller meget lav foderoptagelse efter fravæning øger risikoen for PWD, bør indsatsen for at øge pattegrisenes foderoptagelse inden fravæning fortsættes, både mængden per gris men også antal af grise med indtag. Det bør dermed tilstræbes at øge foderindtaget hos smågrise inden fravæning. Foderindtaget er forventeligt påvirket af forskellige faktorer, såsom fodersammensætning, kuldsammensætning, (antal pattegrise) og sundhedstilstand. Det er sandsynligt, at smågrise har behov for at blive fortrolig med foderautomaterne samt lugten og strukturen af foderet osv., for at gøre overgangen til fast føde lettere. Det ser også ud til at være fordelagtigt at give det samme foder før fravæning og lige efter fravæning sammenlignet med at bruge forskellige foderformuleringer før og efter fravæning. Et andet vigtigt aspekt for korrekt fortolkning af resultaterne af denne type undersøgelser er, at det ikke er nok at tilbyde foder, men det faktiske forbrug skal måles.
- Med hensyn til vacciner, har Coliprotec® F4/F18 vist sig at være en effektiv levende oral vaccine i tilfælde af PWD forårsaget af de fremherskende typer af ETEC. På grund af deres potentielle evne til at beskytte mod en række ETEC og ikke kun F4/F18-positive stammer virker de såkaldte multiepitope fusionsantigen parenterale vacciner interessante. For parenterale vacciner er yderligere undersøgelser af adjuvanter med evnen til at modulere den systemiske respons mod en intestinal mucosal IgA-respons imidlertid relevante. Orale og intranasale subunit-vacciner til grise virker lovende, da de er rettet mod tarmslimhinden og derved skulle have potentialet til at inducere et effektivt slimhindeimmunrespons. Der er dog behov for yderligere forskning for at vurdere deres anvendelse i praksis.
- Brugen af fagterapi (tilskud af bakteriofag i foderet) til at forebygge og kontrollere PWD ser lovende ud. Undersøgelser er dog hovedsageligt blevet gennemført under meget kontrollerede forhold, hvor man undersøger effekten af specifikke bakteriofager på et specifikt udvalgt agens. Det høje værtsspecificitet er i øjeblikket en af de største ulemper ved at anvende fagterapi i produktionsmiljøer. Under produktionsforhold kan bakteriestammer, der forårsager diarré, variere fra besætning til besætning og endda mellem udbrud. Derfor er a priori-kendskab til virulente stamme-specifikke fager muligvis ikke tilgængelig, hvilket ville kræve stammetestning før påbegyndelse af terapi. Når den specifikke patogen, der forårsager sygdommen, endnu ikke er kendt, kunne fagcocktails være en måde at bruge fagterapi på, men kræver yderligere undersøgelser, især til terapeutisk brug.

Perspektivering og overvejelser i forhold til fremtidige studier

Her beskriver vi nogle overvejelser for fremtidige forskningsstudier og anvendelsen af alternativer til medicinsk ZnO:

For at dokumentere virkningen af fodrings- og andre strategier på PWD, bør der gennemføres undersøgelser med et design hvor monitorering af diarré er muligt. Det kan også være en udfordring at definere og måle diarré, og betydningen af ændringer i fæces-score, når de er langt fra en diarrétilstand, bør adresseres.

Valide og robuste biomarkører/surrogatparametre til at måle effektiviteten af interventioner for at reducere risikoen for PWD bør findes.

Når formålet er at undersøge PWD, der forekommer i løbet af de første to uger efter fravæning og forårsaget hovedsageligt af ETEC (og ikke diarré der forekommer i senere uger og på grund af andre patogener og faktorer), er det muligvis ikke relevant at tage prøver og registreringer fra grise aflivet fire til fem uger efter fravæning, hvilket ofte ses i studier, der undersøger PWD. Et eksempel på dette er typen af fiber, uopløselig versus opløselig, med hensyn til timing, som diskuteret ovenfor. Derfor er det vigtigt at gøre klart hvad der skal måles og hvornår det skal måles.

For at opnå en positiv og konsekvent effekt af de testede strategier, bør disse strategier skræddersys til de specifikke produktionssystemer. Dette er eksemplificeret ved beskrivelsen af bakteriofager og vaccinstراتيجier. At designe en specifikke strategi til den konkrete produktion/besætning er en udfordring, fordi der vil være behov for en meget mere detaljeret viden om de patogener, der er til stede på det specifikke tidspunkt, samt mere detaljeret information om dyrene. Nye produktionssystemer og teknologier i fremtidens svineproduktion kan også påvirke resultatet af de anvendte behandlinger, men samtidig give nye muligheder. For eksempel, forudsiges det, at færre og større produktionsenheder vil danne fremtiden for svineproduktionen, hvilket kan gøre det mere gennemførligt at indhente sådanne oplysninger. Dette vil kunne give muligheder for at stille en diagnose og designe en målrettet strategi, i hvert fald i en periode, hvilket alt i alt, øger chancen for at opnå de ønskede gavnlige resultater.