



Foto: Ole Højberg

Kan **sure** maver stoppe **farlige** bakterier?

De multiresistente bakterier skaber behov for strategier, der kan forebygge mavetarmsygdomme hos grise uden brug af antibiotika. En mulighed er at øge koncentrationen af organiske syrer i grisenes maver og dermed slå skadelige bakterier ihjel, inden de når ud i tarmsystemet.

Af Ole Højberg, Nuria Canibe, Ricarda M. Engberg og Bent Borg Jensen

■ Behovet for at reducere forbruget af antibiotika i fødevarerproduktionen er indlysende. Men det er knap så indlysende, hvad landmændene skal bruge i stedet for at undgå sygdom

og tab i deres besætninger. En lovende strategi er at gøre grisens mave til en naturlig barriere for de uønskede bakterier ved gennem foderet at øge koncentrationen af organiske syrer i

maven. Dertil findes flere metoder, af hvilke nogle faktisk har været brugt i mange år.

Det er imidlertid et faktum, at lige så banebrydende antibiotika var, da de kom frem, lige så

vanskeligt er det at finde alternativer, der fuldt ud kan måle sig med effekten af antibiotika. Uanset hvor lovende de nedenfor nævnte strategier måtte være, er der derfor stadig et produkti-

onsmæssigt og økonomisk – og i tilfælde af syge dyr også et dyreetisk – incitament i at bruge antibiotika i husdyrproduktionen, også selvom man ikke længere kan bruge antibiotiske vækstfremmere.

Mekanismer ikke klarlagt

Penicillin blev opdaget af Alexander Fleming i slutningen af 20'erne, og terapeutisk brug af antibiotika blev introduceret under 2. Verdenskrig som et revolutionerende middel til bekæmpelse af bakterielle infektioner hos mennesker og dyr.

Kort tid efter blev forskellige antibiotika imidlertid også taget i brug som tilsætning til foder; små antibiotikadoser viste sig nemlig at have en klar vækstfremmende effekt, selv på sunde og raske dyr.

Den bagvedliggende mekanisme er aldrig helt blevet klarlagt, men menes ikke udelukkende at kunne tilskrives en antimikrobiel effekt overfor potentielle patogener. De antibiotiske vækstfremmere synes således også at sænke niveauet af naturlige mikroorganismer i mavetarmkanalen, hvilket kan betyde mindre konkurrence mellem værtsdyr og mikroorganismer om foderets næringstoffer, ligesom de synes at have en direkte effekt på dyrets fysiologi, herunder evnen til at optage næringsstoffer over tarmens overflade.

Danmark foregangsland

Uanset anvendelsesmåden og virkningsmekanismen, blev det imidlertid hurtigt klart, at brugen af antibiotika medførte resistensudvikling hos bakterierne. Alligevel skulle der gå næsten et halvt århundrede, før man for alvor begyndte at tage konsekvensen af dette problem. Danmark var i denne sammenhæng et foregangsland, hvor brugen af antibiotiske vækstfremmere blev udfaset fra svineproduktionen i perioden fra 1995-2000. Det samme skete i EU fra 1999 og frem til 2006, hvor EU helt forbød brugen af antibiotiske vækstfremmere. I USA og resten af verden bruges de dog fortsat i vidt omfang.

Antibakteriel effekt af organiske syrer

Organiske syrer kan beskrives med den generelle formel R-COOH, der viser syren i den såkaldte udissoциerede form, hvor den ikke er spaltet i ioner, men syreanionen (R-COO⁻) er kemisk bundet til et brintatom (proton, H⁺). Den udissoциerede form af syren optræder ved lave pH-værdier, hvor der netop er overskud af protoner i miljøet. Omvendt vil øget pH fremme den dissoциerede form, hvor syreanionen og protonen er adskilt fra hinanden og optræder som ionerne R-COO⁻ og H⁺.

Syreanionen er giftig for bakterier, mens den udissoциerede form af syren ikke er giftig i sig selv. Sidstnævnte kan imidlertid trænge igennem enterobakteriernes cellemembran, hvilket altså vil ske ved lave pH-værdier i det omgivne miljø, som f.eks. maven-tarmlumen. Inde i bakterierne, hvor højere pH-værdier er fremherskende, vil syren dissociere, hvorved syreanionen kan udøve sin giftighed på bakteriecellen indefra. Samtidig kan de frigivne protoner forstyrre den forskel i pH (gradienten, ΔpH), der optræder henover

Bakteriecelle **Mave-tarm**

cellemembranen, og som kan være essentielt f.eks. i forbindelse med bakteriens energistofskifte. Meget lave pH-værdier (< pH 4) kan desuden i sig selv have en antibakteriel effekt, specielt på enterobakterier, mens mælkesyrebakterier typisk er mere syretolerante.

I forbindelse med udfasningen af de antibiotiske vækstfremmere blev der lanceret et omfattende dansk overvågningsprogram, det såkaldte DANMAP, til at følge udviklingen i både antibiotikaforbrug og -resistens, hvilket har været et afgørende instrument ikke mindst i forhold til forskning i og afprøvning af strategier for husdyrproduktion med minimeret brug af antibiotika.

Nogle af disse strategier har vist sig lovende mht. at fremme mavetarmsundheden hos eksempelvis grise uden brug af antibiotika. Vi vil i det følgende beskrive disse strategier nærmere.

Maven som en naturlig barriere

Målet for flere af de strategier, der er blevet forsket i, har været at fremme maven som en naturlig barriere for indtrængning af uønskede bakterier til resten af mavetarmkanalen. Det drejer sig typisk om enterobakterier som f.eks. enterotoksiske *E. coli*, der er en væsentlig årsag

til diarre hos smågrise, og *Salmonella*, der kan overføres fra dyr til mennesker. Midlet har været at øge koncentrationen af organiske syrer i maven og sænke pH; en kombination, der kan dræbe enterobakterierne (se boks) i maven og forhindre dem i at passere denne og spredes til resten af mavetarmkanalen, hvor de ellers normalt vokser op og etablerer sig. På den måde kommer maven til at udgøre en naturlig barriere, som bryder den onde cirkel, hvor dyrene kan inficere hinanden og re-inficere sig selv f.eks. via indtagelse af gødning.

Foderstruktur

En relativ simpel faktor som strukturen af det foder, der bruges til grise, har vist sig i høj grad at kunne påvirke mavetarmkanalens økosystem herunder forekomsten af enterobakterier hos slagtesvin. Groft formålet foder har en længere opholdstid i maven end fint formålet foder. Længere opholdstid fremmer væksten af specielt

mælkesyrebakterier, der igen fører til en øget produktion af mælkesyre og andre organiske syrer.

Produktion af organiske syrer vil, sammen med den saltsyre, der udskilles til maven, sænke pH, og fremme den proces, hvorved de organiske syrer kan hæmme enterobakterierne (se boks). Brugen af groft formålet foder modvirker desuden udviklingen af mavesår hos grisene og kan alt i alt siges at have en betydelig sundhedsfremmende effekt på dyrene.

Ulempen er imidlertid, at grise, der fodres med groft formålet foder, har en væsentlig mindre tilvækst end grise, der fodres med fint formålet foder, hovedsagelig som følge af en forringet foderudnyttelse.

Fermenteret vådfoder

Det har været brugt også historisk set at fermentere foder til dyr. Man talte før i tiden om at sætte foderet i støb, hvilket ganske enkelt betyder at blande det med vand og lade det stå natten

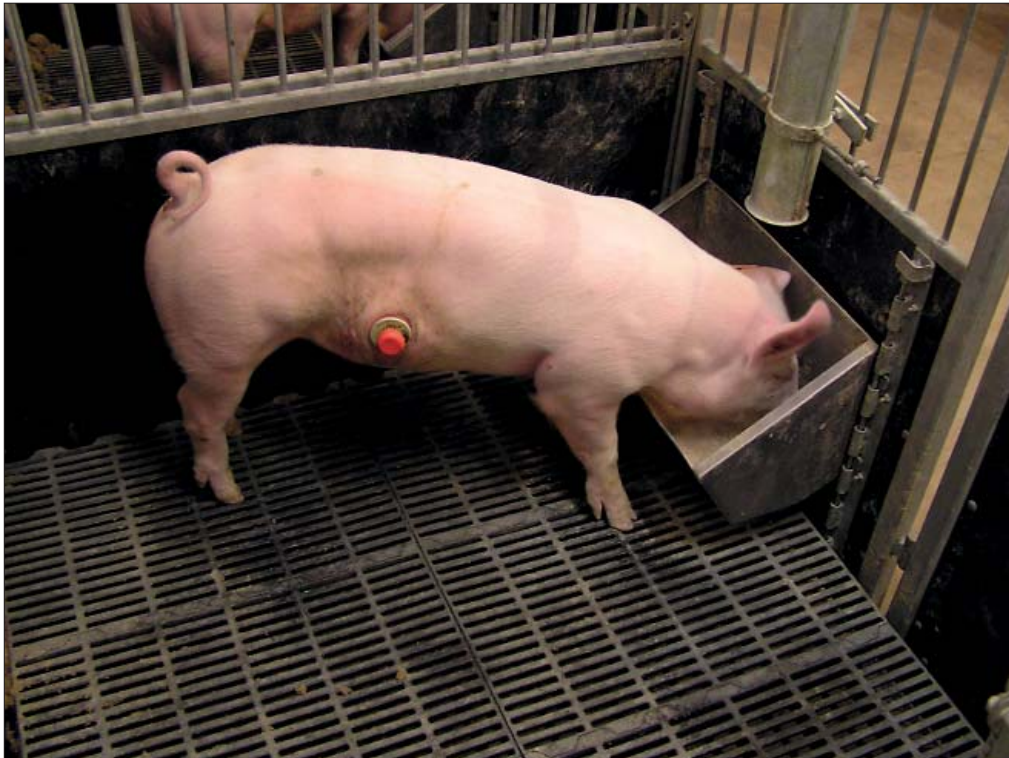


Foto: Henry Jørgensen

For at forskerne kan følge med i processerne i mavetarmkanalen, sættes populært sagt en "prop" i grisen, så det er muligt at udtage prøver af mavetarmindeholdet.

over, før man gav det til dyrene. Man kan sammenligne det med surdej eller yoghurt, hvor der også sker en vækst af mælkesyrebakterier – enten spontant eller ved tilsætning af en starterkultur.

I dag er brugen af fermenteret foder udbredt hos danske svineproducenter, og det kan på den måde siges at være et meget konkret alternativ til brugen af antibiotiske vækstoffremmere. Sammenlignet med brugen af groft formalet foder fremmer man her forgæringsprocessen udenfor dyret, men resultatet er i princippet det samme: fodring med fermenteret foder fremmer lav pH i maven samt høje koncentrationer af mælkesyre i mave og tyndtarm, hvilket medfører lave niveauer af enterobakterier i hele mavetarmkanalen, der igen medvirker til at forebygge fravænningsdiarre og reducerer risikoen for *Salmonella* i slagtesvin.

Yderligere har det vist sig, at smågrise, der fodres med vådfoder, har lettere ved at tillære sig de nye spisebetingelser forbundet med fravæning fra soen, hvilket forebygger dehy-

dring og fald i foderoptagelse, der ellers er medvirkende til at gøre dyrene mere modtagelige overfor infektioner i forbindelse med fravæning.

Desværre går det ud over dyrenes vækst at bruge vådfoder, formentlig som følge af den sure smag (så dyrene spiser mindre) samt nedbrydning af tilsatte aminosyrer (lysin) under fermenteringen. Fermentering af korn delen alene har dog vist sig at kunne forebygge den vækstnedsættelse, der ses ved brug af fermenteret fuldfoder.

Organiske syrer direkte i foderet

I stedet for at fremme mikrobiologisk produktionen af organiske syrer enten i foderet eller i maven som beskrevet ovenfor er en tredje strategi at tilsætte de organiske syrer direkte til foderet. Igen er målet, at de organiske syrer sammen med lav pH i maven kan reducere niveauet af enterobakterier i hele mavetarmkanalen, afhængig af hvilke syrer der bruges og i hvilke doser. Generelt er tilsætning af 1,5-2 % syre nødvendigt for at opnå en øget koncentration i

mave og tyndtarm. De tilsatte syrer kan kun detekteres i disse forreste dele af mavetarmkanalen, hvilket afspejler, at de enten optages over tarmoverfladen eller nedbrydes.

Tilsætning af f.eks. myresyre (1,8 %) til slagtesvinefoder kan holde mavens pH under 4 i flere timer og være med til at dræbe enterobakterierne. Uden syretilsætning vil pH i maven øges i forbindelse med foderindtagelse og først nå bakteriedræbende niveauer flere timer efter fodring.

Effekten af mælkesyre er tilsvarende veldokumenteret og benzoesyre synes også at være lovende, men sidstnævnte må i EU kun bruges i en koncentration på 0,5% til smågrise og 1% til slagtesvin. Modsat observationerne med brug af groft formalet foder og fermenteret foder er dyrenes vækst generelt positivt påvirket ved brug af organiske syrer, og et eksempel på et reelt alternativ til antibiotiske vækstoffremmere.

Fodersammensætning

Indtil videre har vi omtalt behandlinger af foderet, der påvirker mavetarmkanalens

mikrobielle samfund. Det er imidlertid også væsentligt at nævnte foderets mere basale sammensætning, der i første omgang skal tilgodese dyrenes ernæringsmæssige behov, men som tillige kan have en afgørende indflydelse på deres sundhed. Foderets indhold af opløselige fibre (dvs. polysakkarider, der ikke er stivelse) påvirker således i udbredt grad fermentationsprocesserne i mavetarmkanalen, hvor et øget fiberindhold har vist sig f.eks. at kunne fremme den mikrobielle produktion af smørsyre, afhængig dog af typen af fibre.

Smørsyre er et nøglesubstrat for energistofskiftet i de specialiserede celler i tarmens overflade (tarmepitelcellerne) og menes at have en afgørende betydning for tarmfunktionen. Smørsyre menes yderligere at kunne modvirke udvikling af tyktarmskræft, hvilket er afgørende i humane sammenhænge, men af mindre betydning i forhold til produktionsdyr, der har et meget kort livsforløb.

På kortere sigt siges højt fiberindhold dog generelt også at kunne sænke niveauet af enterobakterier (f.eks. *Salmonella* og *E. coli*); denne påstand er dog kontroversiel og kan igen afhænge af fibertypen. Lavt proteinindhold i foderet reducerer diarrettilfælde hos smågrise, men ikke nødvendigvis niveauet af enterobakterier. Umættede fedtsyrer bliver mættede (bio-hydrogenerede) af mikroorganismene i vommen hos drøvtyggere, formentlig som et led i en afgang. Vekselvirkningen mellem fedtstoffer og mikroorganismene i grisens mavetarmkanal er imidlertid kun sparsomt undersøgt, men eftersom tendensen over de seneste årtier har været at øge foderets fedtindhold, er yderlige forskning på dette område ønskværdigt.

Zinkoxid

Zinkoxid er en meget tungt opløselig, næsten uopløselig form af zink, sammenlignet med eksempelvis zinksulfat og zinkchlorid. Ikke desto mindre



Foto: Colourbox

Selvom forbruget af antibiotiske vækstfremmere i svinebruget faldt med 5 % fra 2009 til 2010, var forbruget dog stadig 39 % højere end i 2001.

har denne form af zink vist sig at være meget biologisk aktiv, og tilsætning af farmakologiske niveauer af zinkoxid (≥ 2500 ppm Zn) til foderet i perioden omkring fravænnning medfører øget tilvækst og reducerede problemer med fravænningsdiarree hos smågrise. Trods stadig mangelfuld viden om de involverede mekanismer er der observeret en dramatisk indflydelse af zinkoxid på mavetarmkanalens mikroorganismer.

Zinkoxid synes dog især at hæmme mælkesyrebakterierne og ikke enterobakterierne direkte, og der er observeret en indflydelse på dyrenes fysiologi. Mekanismen minder således om den, der har været foreslået for de antibiotiske vækstfremmere. De generelle miljømæssige konsekvenser ved brug af tungmetaller samt en potentiel risiko for udvikling af bakteriel krydsresistens overfor antibiotika skal dog uden tvivl undersøges nærmere, hvis et stof som zinkoxid skal kunne opfattes som et reelt alternativ til antibiotiske vækstfremmere. Høje doser (2500 ppm) af zinkoxid

må pt. kun bruges de første to uger efter fravænnning og kræver ordination fra en dyrlæge.

Smågrise og slagtesvin

Stoppet brugen af antibiotiske vækstfremmere har uden tvivl givet størst problemer hos smågrise i forbindelse med fravænnning fra søerne, hvor de har stor risiko for at få diarree. Det har i denne sammenhæng været diskuteret, om den nuværende fravænningsalder (i konventionel svineproduktion) på omkring 4-5 uger betyder, at grisene tages fra soen før deres mavetarmkanal og immunsystem er tilstrækkeligt udviklet til at klare dette dramatiske skift fra mælk til foder. I forbindelse med fravænnningen ses det endvidere ofte, at der går 1-2 dage, før grisen indtager foder og vand i tilstrækkelig mængde, hvilket yderligere er med til at svække dem og gøre dem mere modtagelige for infektioner.

Forsøg med at øge fravænningsalderen til 6 uger har imidlertid ikke vist entydige resultater. En senere fravænnning har samtidig økonomiske conse-

kvenser for producenten, fordi de må vente længere på at få de pågældende søer gjort drægtige og klar til næste kuld igen. I forvejen venter danske producenter længere med fravænnning end f.eks. deres amerikanske kolleger, som fravæner grisene efter 2-3 uger – og frit kan bruge vækstfremmere.

I forhold til slagtesvin oplevede man omvendt ikke så store problemer i forbindelse med udfasning af antibiotiske vækstfremmere, hvilket kan skyldes at managementdelen i husdyrproduktionen er forbedret betydeligt, både med hensyn til foderkvalitet, styring af stalde mm. i de 50 år, hvor man har brugt disse midler.

Ikke desto mindre er den terapeutiske anvendelse af antibiotika til svin total set steget kraftigt i de første 10 år efter udfasningen af antibiotiske vækstfremmere. Fra 2009 til 2010 faldt det terapeutiske antibiotikaforbrug for første gang igen med 5 %. Ifølge DANMAP var forbruget per svin i 2010 dog stadig 7 % højere end i 2008 og 39 % højere end i 2001. ■

Om forfatterne



Ole Højberg er seniorforsker
ole.hojberg@agrsci.dk



Nuria Canibe er seniorforsker
nuria.canibe@agrsci.dk



Ricarda M. Engberg er lektor
ricarda.engberg@agrsci.dk



Bent Borg Jensen er seniorforsker
bentborg.jensen@agrsci.dk

Alle ved Sektion for Immunologi og Mikrobiologi, Institut for Husdyrvidenskab Aarhus Universitet

Videre læsning:

Om fermenteret vådfoder:
Canibe, N. and B. B. Jensen. 2012. *Animal Feed Science and Technology*. 173:17-40. 2012

Om foderstruktur
Canibe, N., O. Højberg, S. Højsgaard, and B. B. Jensen. 2005. *Journal of Animal Science*. 83:1287-1302.

Om zinkoxid
Højberg, O. m.fl. 2005. *Applied and Environmental Microbiology*. 71:2267-2277.

Jensen, B. B. 2000. *Det mikrobielle økosystem i mavetarmkanalen hos grise. Veterinær Information* 3-9.

Om DANMAP
www.danmap.org.