

Technical University of Denmark



Foderkvalitet og andre faktorer af betydning for forbruget af antibiotika på minkgårde

Jensen, Vibeke Frøkjær; Chriél, Mariann; Sommer, Helle Mølgaard; Struve, Tina; Clausen, J.

Published in:
Faglig Årsberetning

Publication date:
2017

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Jensen, V. F., Chriél, M., Sommer, H. M., Struve, T., & Clausen, J. (2017). Foderkvalitet og andre faktorer af betydning for forbruget af antibiotika på minkgårde. Faglig Årsberetning, 2017, 95-98.

DTU Library

Technical Information Center of Denmark

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

- Kalliomäki, M. et al. (2001) 'Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing.', *The Journal of allergy and clinical immunology*, 107(1), pp. 129-34. doi: 10.1067/mai.2001.111237.
- Kalliomäki, M. et al. (2008) 'Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight.', *The American journal of clinical nutrition*, 87(3), pp. 534-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326589>.
- Kamada, N., Chen, G. Y., et al. (2013) 'Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota.', *Nature immunology*, 14(7), pp. 685-90. doi: 10.1038/ni.2608.
- Kamada, N., Seo, S.-U., et al. (2013) 'Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease.', *Nature reviews. Immunology*, 13(5), pp. 321-35. doi: 10.1038/nri3430.
- Langdon, A., Crook, N. and Dantas, G. (2016) 'The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation.', *Genome medicine. Genome Medicine*, 8(1), p. 39. doi: 10.1186/s13073-016-0294-z.
- Lee, N. and Kim, W.-U. (2017) 'Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases.', *Experimental & molecular medicine. Nature Publishing Group*, 49(5), p. e340. doi: 10.1038/emm.2017.36.
- Lynch, S. V. and Pedersen, O. (2016) 'The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease.', *The New England journal of medicine*, 375(24), pp. 2369-2379. doi: 10.1056/NEJMr1600266.
- Madan, J. C. et al. (2012) 'Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis.', *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 97(6), pp. F456-62. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-301373.
- Marker, L. M. et al. (2017) 'Short-term effect of oral amoxicillin treatment on the gut microbial community composition in farm mink (Neovison vison).', *FEMS microbiology ecology*, 93(7). doi: 10.1093/femsec/fix092.
- Matamoros, S. et al. (2013) 'Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health', *Trends in Microbiology*, pp. 167-173. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001.
- McInnes, I. B. and Schett, G. (2007) 'Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.', *Nature reviews. Immunology*, 7(6), pp. 429-42. doi: 10.1038/nri2094.
- Penders, J. et al. (2007) 'The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders.', *Allergy*, 62(11), pp. 1223-36. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01462.x.
- Rapozo, D. C. M., Bernardazzi, C. and de Souza, H. S. P. (2017) 'Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony.', *World journal of gastroenterology*, 23(12), pp. 2124-2140. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2124.
- Rautava, S. et al. (2012) 'Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant.', *The Journal of allergy and clinical immunology*. Elsevier Ltd, 130(6), pp. 1355-60. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.003.
- Round, J. L. and Mazmanian, S. K. (2009) 'The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease', *Nature Reviews Immunology*, 9(5), pp. 313-323. doi: 10.1038/nri2515.
- Schokker, D. et al. (2015) 'Long-lasting effects of early-life antibiotic treatment and routine animal handling on gut microbiota composition and immune system in pigs.', *PLoS one*, 10(2), p. e0116523. doi: 10.1371/journal.pone.0116523.
- Suchodolski, J. S. et al. (2009) 'The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing.', *BMC microbiology*, 9(1), p. 210. doi: 10.1186/1471-2180-9-210.
- Suchodolski, J. S. et al. (2010) 'Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease.', *Veterinary microbiology*. Elsevier B.V., 142(3-4), pp. 394-400. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.11.002.
- Tanaka, S. et al. (2009) 'Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota.', *FEMS immunology and medical microbiology*, 56(1), pp. 80-7. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x.
- Tremaroli, V. and Bäckhed, F. (2012) 'Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism.', *Nature*, 489(7415), pp. 242-9. doi: 10.1038/nature11552.
- Tulstrup, M. V.-L. et al. (2015) 'Antibiotic Treatment Affects Intestinal Permeability and Gut Microbial Composition in Wistar Rats Dependent on Antibiotic Class.', *PLoS one*, 10(12), p. e0144854. doi: 10.1371/journal.pone.0144854.
- Young, V. B. and Schmidt, T. M. (2004) 'Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota.', *Journal of clinical microbiology*, 42(3), pp. 1203-6. doi: 10.1128/JCM.42.3.1203.
- Zhang et al. (2014) *Development of gut microbiota in pigs and the effect of diet, antibiotics and other environmental factors [Chapter 3: Influence of maternal antibiotic treatment on intestinal microbiota in piglets]*. Wageningen University. Available at: <http://library.wur.nl/WebQuery/wurpubs/fulltext/315410>.
- Zhang, C. et al. (2017) 'Differential effect of early antibiotic intervention on bacterial fermentation patterns and mucosal gene expression in the colon of pigs under diets with different protein levels.', *Applied microbiology and biotechnology*, 101(6), pp. 2493-2505. doi: 10.1007/s00253-016-7985-7. ✖

Sundhed

FODERKVALITET OG ANDRE FAKTORER AF BETYDNING FOR FORBRUGET AF ANTIBIOTIKA PÅ MINKGÅRDE

Af Vibeke Frøkjær Jensen & Mariann Chriél, DTU-Veterinærinstituttet, Anker Egelundsvej 204, DK-2800 Kgs. Lyngby
Helle Mølgaard Sommer, Statistik og Data Analyse, DTU Compute, Anker Egelundsvej 324, 2800 Kgs. Lyngby,
Tina Struve & J. Clausen, København Fur, Langagervej 74, 2600 Glostrup

Sammendrag

Antibiotikaforbruget hos mink er steget gradvist gennem det seneste årti, og forbruget på den enkelte gård påvirkes af en række faktorer. Tidligere studier har vist at forekomsten af diarre og ordination af antibiotika er influeret af foderleverandøren. Formålet med dette studie (Jensen et al. 2017) var at undersøge for eventuelle effekter af de foderparametre, som indgår i den frivillige foderkontrol, på ordination af antibiotika til mink. Studiet inkluderede alle undersøgte foderbatch fra 12 fodercentraler og tilknyttede 1472 minkgårde i perioden 2012-2014. De undersøgte foderparametre omfattede både kemiske parametre og mikrobiologiske parametre. Data blev analyseret ved multivariat variansanalyse i to modeller. I den første model var responsvariablen ordination af antibiotika på en given gård i tidsrum på 3,5 eller 7 dage fra dagen efter udfodring af den givne batch. I den anden model var responsvariablen en proportion af de gårde der var tilknyttet en given fodercentral, dvs. andelen af gårde som fik antibiotika i tilknytning til udfodring af en given batch. Analyserne korrigerede for kendte faktorer med indflydelse på antibiotikaforbruget ($p < 0.0001$), herunder årstidsvariation, tidstrends, besætningsstørrelse og udbrud af *Pseudomonas aeruginosa*. I alle modeller var kimtallet for fæcale coccer signifikant ($p < 0.0001$) relateret til ordination af antibiotika.

Jensen, V.F., Sommer, H.M., Struve, T., Clausen, J., & Chriél, M. 2017. Foderkvalitet og andre faktorer af betydning for forbruget af antibiotika på minkgårde. Faglig Årsberetning 2017, 95-97. København Forskning, Agro Food Park 15, DK-8200 Aarhus N, Danmark.

Abstract

The consumption of antimicrobials in the mink breeding in Denmark has increased gradually over the past decade, and consumption on the individual farm has been shown to be affected by a number of factors (Jensen et al. 2016). In previous studies, the feed producer has been found to affect the occurrence of gastrointestinal disease and antimicrobial use in mink (Jensen et al., 2016, Rattenborg et al., 1999). The objective of this study (Jensen et al., 2017) was to investigate potential effects of specific feed parameters on prescription of antimicrobials prescription of

antimicrobials. The study was cross-sectional, including 12 mink feed producers and 1472 mink farms during the study period, 2012-2014. The examined feed parameters included both chemical parameters and microbiological parameters. A multi-variable variance analysis was carried out analysing the effect of the feed parameters. Two binomial models were developed, adjusting for significant effects ($p < 0.0001$) of *Ps. aeruginosa* infection, herd size, month (season) and year. The response variable was the prescription of antimicrobials on a given farm (Model A) or a proportion of farms within feed producer (Model B) for a period of 3.5 or 7 days from the day following the delivery of the given batch. In all models, prescription of antimicrobials was significantly ($p < 0.0001$) associated with the count of faecal cocci.

Jensen, V.F., Sommer, H.M., Struve, T., Clausen, J., & Chriél, M. 2017. Feed quality and other factors relevant to the consumption of antibiotics on mink farms. Annual Report 2017, 95-97. København Research, Agro Food Park 15, DK-8200 Aarhus N, Denmark.

Keywords: mink (neovison vison), foderkvalitet, antibiotika, faktorer

Baggrund

Som følge af en stigende anvendelse af antibiotika i mink avlen i perioden 2007-2012, gennemførte vi i 2014 et registerbaseret studie for at identificere faktorer af betydning for antibiotikaforbrug ved opdræt af mink, studiet inkluderede perioden 2007 til 2012. De statistiske analyser viste, at antibiotikaforbruget på gård niveau var signifikant ($p < 0.001$) afhængigt af år, måned (sæson), fodercentral, foder score, dyrlæge, besætningsstørrelse og laboratoriediagnostiserede udbrud af nogle specifikke infektioner (Jensen et al. 2016). Analyserne viste således, at det generelle niveau af foderkvaliteten - målt ved identifikation af fodercentralen - har betydning for mængden af ordineret antibiotika til en farm. Der sås endvidere en interaktion mellem år og fodercentral, som tydede på at kvalitetsbrist kan resultere i forbrug af medicin på berørte besætninger (eller gårde). Endvidere har et studie af Rattenborg et al. (1999) fundet en sammenhæng mellem forekomst af diarre i besætningen og den tilknyttede

fodercentral. Da undersøgelserne tydede på at fodercentralen havde relativt stor betydning, blev det besluttet at igangsætte yderligere et registerbaseret studie (Jensen et al. 2017), med fokus på mikrobiologiske parametre, der bliver overvåget gennem Den Frivillige Foderkontrol.

Metoder

Data fra Den Frivillige Foderkontrol i perioden 2012–2014 indgik i undersøgelsen (undtagen data fra Bornholms minkfoderfabrik), og omfattede alle aktive besætninger (eller minkgårde). Det endelige datasæt inkluderede 1472 minkfarme og 12 fodercentraler. I alt indgik data som omfattede 46 % af alt antibiotika ordineret til oral behandling af mink i perioden 2012–2014, idet kun antibiotikaforbrug indenfor en 7 dages periode efter test af foderet udført af Den Frivillige Foderkontrol (se nedenfor) blev inkluderet.

Data om ordineret medicin blev indsamlet fra Vetstat-databasen (Stege et al., 2003) og indeholder detaljerede oplysninger om ordinerede veterinære lægemidler fordelt på dyreart og besætning. Endvidere indgik data fra laboratorieundersøgelser på DTU-Veterinærinstituttet for *Pseudomonas aeruginosa*. De øvrige infektionssygdomme (parvovirus, *Salmonella* spp., astrovirus og influenzavirus) blev ikke inkluderet, dels fordi de kan være foderbårne, dels fordi antallet af indsendelser mhp diagnosticering af disse infektioner er lavt.

Responsvariablen, AB_{farm} , var ordination af antibiotika til oral behandling på en given gård i et tidsrum fra dagen efter udfodring af den pågældende batch; tidsrummet var tre, fem eller syv dage (separate modeller). De forklarende variable, foderparametrene, omfattede dels kemiske parametre (total volatile nitrogen (TVN), procent tørstof, råprotein og fedt) dels mikrobiologiske parametre: total kimtal (21°C) samt kimtal for sulfid producerende bakterier (21°C), *Clostridium* spp., faecale coccer (44°C), gær og skimmel; endvidere tilstedeværelse af *Salmonella* spp. (*Salm*) og *Clostridium perfringens* (*Cl.p*) [ja/nej].

De mulige effekter af foderparametrene blev analyseret ved multivariat variansanalyse. Data blev analyseret i to forskellige binomiale modeller: En binær model (A), hvor hver gård indgik selvstændigt, med antibiotikaordination +/- som responsvariabel og en "batch" model (B), hvor responsvariablen var andelen af gårde med antibiotikaforbrug, indenfor en given fodercentral – dvs. en proportion for hver undersøgt batch i den frivillige foderkontrol:

A: $AB_{farm} = aske + tørstof + TVN + Råfedt + Råprotein + \log(\text{skimmel}) + \log(\text{gær}) + \log(\text{faecale}) + \log(\text{clostridium}) + \log(\text{totalkim}) + \log(\text{Kim}_{sulfid}) + Cl.p + Salm + farmstr + disease (P.aeruginosa) + måned + år + farmID$

B: $AB_{pos} = \text{farme}/\text{antal farme}_{FC} = aske + tørstof + TVN + Råfedt + Råprotein + \log(\text{skimmel}) + \log(\text{gær}) + \log(\text{faecale}) + \log(\text{clostridium}) + \log(\text{totalkim}) + \log(\text{Kim}_{sulfid}) + Cl.p + Salm + farmstr + disease (P.aeruginosa) + måned + år$

Begge modeller blev korrigeret for kendte signifikante effekter, dvs. effekt af *Pseudomonas aeruginosa* udbrud (disease), besætningsstørrelse (farmstr), måned (sæson) og år. Besætningsdyrlægen blev i dette studie betragtet som en besætnings-effekt på linje med øvrige managementfaktorer; besætnings-ID (CHR) blev inkluderet som

"random" effekt i model A, dvs. der blev korrigeret for forskelle mellem besætninger.

På grund af datasættets store størrelse, blev et konservativt signifikansniveau på $\alpha = 0,001$ anvendt for at undgå signifikans af biologisk irrelevante faktorer.

Resultater

De deskriptive undersøgelser viser sæsonvariation af antibiotikaordinationerne, som svarer til årstidseffekterne som tidligere påvist (Jensen et al., 2016). Figur 1 viser at antibiotika ordinationerne i undersøgelsens daggrundlag, dvs. at perioderne i relation til de inkluderede batch og relatere besætninger, var sammenligneligt med det totale forbrug.

De statistiske analyser viste, at ordination af antibiotika var signifikant korreleret ($p < 0,001$) med antal faecale coccer i alle modeller, dvs. for alle tre tidsrum (3,5,7 dage) og i begge model typer. Enkelte andre parametre var kun signifikante i enkelte af de seks modeller, og der kræves yderligere undersøgelser for at vurdere validiteten af disse fund (Jensen et al. 2017).

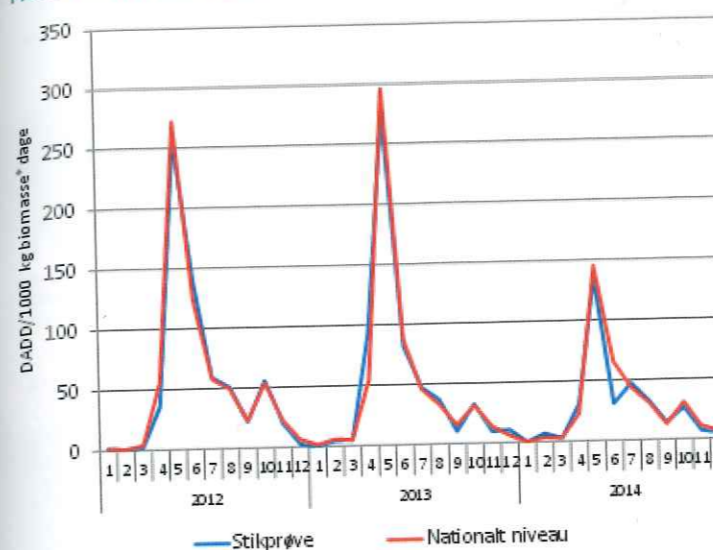
Diskussion

De to studier (Jensen et al. 2016; Jensen et al. 2017) har identificeret betydende risikofaktorer for udskrivning af antibiotika til mink (Figur 2). Studiet fra 2012–14 viste, at en række faktorer har betydning for omfanget af antibiotikaforbrug og ordinationsmønsteret på den enkelte gård (eller besætning):

Andelen af gårde der får ordineret medicin er steget gennem perioden 2007–2012, med en særlig stor stigning i 2011 – samme år hvor obligatorisk sundhedsrådgivning til mink blev indført (temporal trend) (Jensen et al. 2016). Den deskriptive undersøgelse viste en klar effekt af årstid (månedseffekt) på brugen af antibiotika, målt i antal definerede døgndoser pr kg biomasse*dage for hver måned på den enkelte gård. Dette skyldes at størstedelen af antibiotikaforbruget ligger i månederne efter fravæning; endvidere ses et øget forbrug i efterårsmånederne formentlig i relation især mere spredte sygdomsudbrud af især luftvejsinfektioner. Den dyrlæge, der foretager rådgivningsbesøg eller besøger gården ved kliniske udbrud, har betydning for antallet af måneder der ordineres medicin samt mængden der udskrives til brug i den enkelte besætning – nogle dyrlæger ordinerede både hyppigere og større mængder per dyr. Udbrud af specifikke sygdomme, hvor især *Pseudomonas aeruginosa*, influenza og astrovirus øger forbruget af medicin. Udbrud af *Salmonella* spp. og mink enteritis virus var signifikant i nogle modeller, men antallet af udbrud var lavt, hvorfor det er vanskeligt at påvise eventuelle effekter. Endelig viste studiet en betydelig effekt af fodercentral, hvilket sandsynligvis er en indikator for en betydning af foderkvalitet

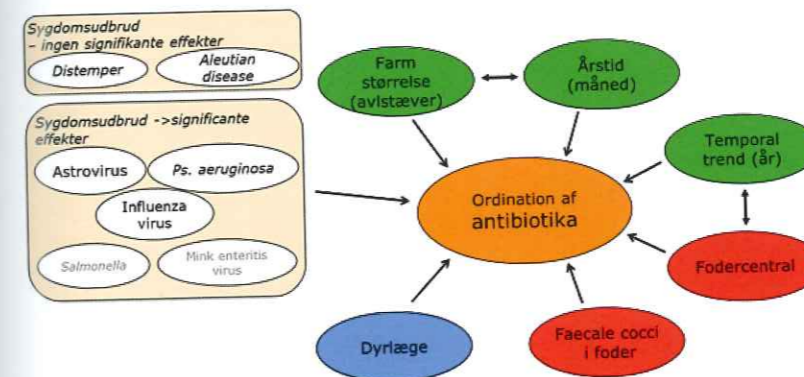
Mink fodres med frisk foder, for en stor del baseret på let forgængelige ingredienser. Kvaliteten af foderet er en vigtig faktor for minkenes trivsel. I det nye studie fandt vi, at mængden af faecale coccer var signifikant korreleret med risikoen for ordination i dagene efter udfodring af den pågældende foderbatch (Jensen et al. 2017). Dette indikerer, at faecale coccer kan bruges som en indikator for foderkvalitet af betydning for minkenes sundhed. Produktionen af minkfoder sker dagligt, hvorfor det er vanskeligt at lave et kvalitetssikringssystem for de store mængder let forgængelige ingredienser, der skal anvendes dagligt i

FIGUR 1 ANTIBIOTIKAORDINATION TIL ORAL BEHANDLING AF MINK PER MÅNED.



ANTIBIOTIKAFORBRUG PÅ NATIONALT NIVEAU OG I STIKPRØVE SOM INKLUDERER 7 DAGES PERIODER EFTER UDFODRING AF INKLUDEREDE FODERBATCH.

FIGUR 2 RISIKOFAKTORER FOR ORDINATION AF ANTIBIOTIKA VED OPDRÆT AF DANSKE MINK



produktionen, men også fordi foderet er blevet ædt af dyrene inden resultaterne af laboratorieundersøgelserne foreligger. Der er en stor udfordring i at udvikle metoder og rutiner, som kan anvendes i et effektivt kvalitetssikringssystem.

Konklusion

En lang række faktorer har betydning for ordination af antibiotika i minkbesætninger. Udbrud af smitsom sygdom har selvfølgelig en betydning, men studierne viser også, at en stor del af antibiotikaforbruget drives af forhold omkring fravæning af hvalpene. Management spiller her en væsentlig rolle, men det er ikke muligt på baggrund af de tilgængelige data at vurdere hvilke management faktorer, der er mest betydende. Det er generelt vanskeligt at undersøge effekt af management faktorer, men studierne viser at både den rådgivende dyrlæge og foderkvaliteten har væsentlig betydning. Studiets resultater indikerer at foderets indhold af faecale coccer er en indikator for foderets sundhedsmæssige kvalitet, og dermed har en betydning for minkenes sundhed og ordination af antibiotika.

Referencer

Jensen VF, Sommer HM, Struve T, Clausen J, Chriél M. Factors associated with usage of antimicrobials in commercial mink (Neovison vison) production in Denmark. *Prev Vet Med.* 2016 Apr 1; 126:170-82.

Jensen VF, Sommer HM, Struve T, Clausen J, Chriél M. A cross-sectional field study on potential associations between feed quality measures and usage of antimicrobials in commercial mink (Neovison vison). *Prev Vet Med.* 2017;143:54-60.

Rattenborg, E., Chriél, M., Dietz, H.H., 1999. Influence of farm, feed-producer and season on incidence of gastrointestinal disorders in Danish farm mink. *Prev.Vet. Med.* 38, 231-237.

Stege H, Bager F, Jacobsen E, Thougard A. VET-STAT-the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. *Prev Vet Med.* 2003 Mar 20;57(3):105-15. ✖