



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och  
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär  
folkhälsvetenskap

# Minskad antibiotikaanvändning och möjliga alternativ inom grisproduktionen

*Jennifer Högberg Jeborn*

*Uppsala  
2018*



# Minskad antibiotikaanvändning och möjliga alternativ inom grisproduktionen

## Reduced usage of antibiotics and possible alternatives in the pig production

*Jennifer Högberg Jeborn*

**Handledare:** *Susanna Sternberg Lewerin, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för bakteriologi och livsmedelssäkerhet*

**Examinator:** *Maria Löfgren, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi*

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** Grundnivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program/utbildning:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2018

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serien:** 2018:41

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** *Gris, svin, antibiotika, resistens, probiotika, vaccin, djurhållning, alternativ, fytobiotika, fodertillsatser, bakteriofag*

**Key words:** *Pig, swine, antibiotics, resistance, probiotics, vaccine, animal housing, alternative, phytobiotics, feed additives, bacteriophage*

**Sveriges lantbruksuniversitet**  
**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning .....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	4
Varför ska vi undvika antibiotika?.....	4
När används antibiotika hos gris? .....	5
<i>Infektioner i gastrointestinalkanalen</i> .....	5
<i>Luftvägsinfektioner</i> .....	5
<i>Mastit hos suggor</i> .....	6
<i>Artrit</i> .....	6
<i>Hudinfektioner</i> .....	6
<i>Salmonella</i> .....	7
<i>Brucellos</i> .....	7
Metoder för att minska eller ersätta antibiotika .....	7
<i>Djurhållning</i> .....	7
<i>Vaccination</i> .....	9
<i>Smittskydd</i> .....	9
<i>Korrekt antibiotikabehandling</i> .....	10
<i>Kommunikation och samarbete</i> .....	10
<i>Skötsel av mikrobiotan</i> .....	11
<i>Fodertillsatser</i> .....	11
<i>Akut behandling</i> .....	13
Diskussion.....	14
Litteraturförteckning .....	17



## **SAMMANFATTNING**

Problematiken med antibiotikaanvändningen uppmärksammades först efter flera år av överanvändning, speciellt inom djurproduktionen i tillväxtfrämjande syfte. Sedan dess har användningen minskat per djur men ökat i och med en ökad djurproduktion. Det finns flera vanliga sjukdomar hos gris som i dagsläget kräver antibiotikabehandling. Användandet av antibiotika medför dock risker, framför allt resistensutveckling som leder till mer svårbehandlade sjukdomar hos både djur och människor. Detta ger både lidande för insjuknade som inte kan behandlas, och stora ekonomiska förluster för hela samhället. En minskning av användandet är nödvändigt och bevisligen möjligt i och med att flera länder som t.ex. Sverige har betydligt mindre förbrukning än genomsnittet i Europa. Arbetets frågeställning är därför: hur man nationellt och globalt kan minska användningen av antibiotika och vilka alternativ som finns inom en av de sektorer som förbrukar mest; grisproduktionen. Dessutom utreds de vanligaste anledningarna till antibiotikabehandling hos gris och riskerna med antibiotikaanvändning.

Det finns flera olika tillvägagångssätt för att minska antibiotikaanvändningen. Dels finns förebyggande metoder; förbättringar inom djurhållning och smittskydd, säkerställande att rätt antibiotikabehandling ges, foderrelaterade lösningar för att skapa goda förutsättningar för mikrobiotan eller fodertillsatser som ska minska risk för tarmproblem. Trots förebyggande åtgärder kan det ändå behövas akut behandling och även här finns andra möjliga antimikrobiella lösningar än antibiotika. Fagterapi, preparat som ändrar bakteriepopulationens växt och sammansättning, antimikrobiella peptider och virulensinhibitorer har alla visat potential att motverka bakterietillväxt.

Flera av dessa metoder att minska eller ersätta antibiotikan har möjlighet att bidra till minskad antibiotikaförbrukning, men forskning som bevisar att de fungerar i praktiken och fungerar riskfritt saknas. Det alternativ som möjligen kan ha störst inverkan på förbrukningen och kan implementeras inom en inte allt för avlägsen framtid, är de förebyggande åtgärderna där djurhållning, vaccinering och smittskydd minskar behovet av att behandla djuren alls. De preparat man tänker sig som ersättare till antibiotikan bör med fördel inte kunna ge upphov till resistens mot preparatet. Dels på grund av att det är en hälsofara och dels för att nya preparat med stor risk att selektera för resistens kan komma att prioriteras till humanmedicinen. Därför har alternativ som bakteriella virulensinhibitorer framförts ha stor potential gällande akuta behandlingar, dock efter vidare studier. Utbildning för att minska andelen inkorrekt antibiotikabehandling skulle kunna bidra till minskad konsumtion. För att få ett globalt resultat krävs en gemensam ansträngning för minskad antibiotikaförbrukning, då måste samarbetet mellan institutioner och länder förbättras så att alla kan ta del av de mest effektiva lösningarna och samarbeta för att finna nya.

## **SUMMARY**

The problems with antibiotic usage were not taken seriously for many years, and there was an overuse of antibiotics, especially as growth promoters in the pig production, during a long period of time. Since then the consumption has decreased when it comes to usage per animal, but it has increased in total due to increased pig production. There are many common pig diseases that require treatment with antibiotics. Unfortunately, antibiotic treatment entails risks, especially development of bacterial resistance which results in incurable illnesses in humans and animals, leading to suffering of sick patients and high economic losses for the society. Therefore, it is necessary to reduce the usage of antibiotics, as it has been proven possible since several countries, Sweden included, has a consumption far below the average in Europe. The question at issue is: how to minimize the usage of antibiotics nationally and worldwide, and what alternatives there are in one of the sectors with the highest consumption of antibiotics; the pig production. Also, some of the most common causes for treatment with antibiotics in pigs are mentioned as well as the risks with antibiotic usage.

There are multiple means to reduce antibiotic consumption. Firstly, there are preventive methods; improvements in animal housing and biosecurity, ensuring correct treatment with antibiotics, feed related solutions which improve the health and conditions of the microbiota, or feed additives that reduce the risk of digestive problems. Secondly, despite preventive solutions there might be a need for acute treatments and there are other potential antimicrobials than antibiotics in this field as well. Phage therapy, substances which change the bacterial community formation or composition and pathogenicity, antimicrobial peptides and bacterial virulence inhibitors have all showed potential to counteract bacterial growth.

Several of these methods to reduce or replace antibiotics have a potential to contribute to reduced antibiotic consumption, but there is a need for research proving the effectiveness and safety of the treatments. The option with the possibly biggest impact on the consumption and that can be implemented in practice within a reasonable future, are the preventive measures where the animal housing, vaccination and biosecurity will decrease the general need for treatments. The substances considered as substitutes for antibiotics should preferably not result in development of resistance against the substance, since it is a health risk and because a substance resulting in selection for resistance could be prioritized for human use. Therefore, the alternatives such as bacterial virulence inhibitors might be favorable options as an acute treatment, however further studies are needed. Education to reduce the proportion of antibiotic treatments given incorrectly could have an impact on the consumption. To get global results in form of decreased antibiotic usage there must be an improved collaboration between institutions and countries so that we can cooperate to find new options and share the most effective alternatives.



## INLEDNING

Att antibiotikaresistensen är ett växande hot är ett faktum. Inom en inte alltför avlägsen framtid kan vi stå utan behandling för sjukdomar vi klassat som ofarliga men som plötsligt kräver liv. Detta gäller både människor och djur, och det är bland annat behandlingen av dessa som resulterar i att resistensen drivs framåt.

Problemet blev påtagligt när man kring år 1940 insåg att antibiotika kunde användas för att ge förbättrad tillväxt om det ständigt tillsattes i djurfodret (Castanon, 2007).

Inom djurproduktionen är just gris ett av de djurslag som förbrukar mest antibiotika. Mellan åren 1970 och 2000 uppskattas det att 40–80% av allt grisfoder i USA innehöll tillsatser av antibiotika, totalt över 6000 ton i fodret bara år 1988. Samma år användes nästan 50% av antibiotikan som gavs till djur i USA för att ge ökad tillväxt. En undersökning år 2000 indikerade att användandet av antibiotika som tillväxtfrämjande medel började minska. Då gick bara 18% till att öka tillväxt. (Cromwell, 2002)

År 2010 användes ca 63 000 ton antibiotika totalt i världen till livsmedelsproducerande djur, då inräknat all form av antibiotikabehandling (Omonijo *et al.*, 2017). Tre år senare var den globala förbrukningen över 131 000 ton och till år 2030 beräknas det förbrukas över 200 000 ton årligen (Van Boeckel *et al.*, 2017).

Sverige förbjöd användandet av antibiotika som tillväxtfrämjande medel år 1986, och EU förbjöd detsamma år 2006. I USA var det lagligt att ge flertalet olika antibiotika i tillväxtfrämjande syfte fram till december 2016, då Food and Drug Administration (FDA) införde flera begränsningar. (U.S. Food and Drug Administration, 2017)

Enligt en rapport om antibiotikaanvändningen år 2015 från The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) så var användningen av antibiotika till livsmedelsproducerande djur inom EU (och Schweiz) väldigt varierande. Den låg mellan 2.9 och 434.2 mg/ population correction unit (PCU), med ett medel på 135.5 mg/PCU. Sverige låg på 11,8 mg/PCU, vilket är mindre än en elftedel av den genomsnittliga användningen i EU. Av de länder som skickat rapporter enligt överenskommelse så sjönk försäljningen generellt med 13,4% under fem år. Detta tyder på en trend av minskande användning, men i vissa länder skedde trots det en ökning. (Veterinary Medicines Division, 2017)

Bevisligen går det att minska användningen. Frågeställningen blir därför; hur kan antibiotikaanvändningen minskas inom grisproduktionen på nationell och global nivå? För att få ökad förståelse för problemet kommer orsaken till att antibiotikaanvändningen bör minskas utredas, och de vanligaste orsakerna till antibiotikabehandling inom grisproduktionen lyftas fram.

## MATERIAL OCH METODER

Sökmotorerna Primo och Google Scholar har använts, liksom databaserna Scopus, Web of Science och Science Direct för sökning av publikationer och tidskrifter med sökorden antibiotic\*, (substitute OR alternative) och (pig OR pigs OR porcine OR piglet\* OR swine). Fristående sökningar med "use of antibiotics", "alternatives to antibiotics" och "antibiotics in livestock" gjordes också i samma databaser. Även PubMed har använts och då med sökord

som antibiotic\*, use\* och resistance. För att hitta skrifter mer inriktade på en viss region så lades ord till så som Sweden, Europe\*, etc. För information om aktuella sjukdomar har bl.a. ”diseases in swine”, ”Post-weaning diarrhea” och salmonell\* använts. Statistik och olika former av rapporter har hittats hos insatta organisationer som Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) och europeiska läkemedelsverket (EMA). All relevant forskning har inkluderats även om fokus legat på forskning gällande grisproduktionen.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Varför ska vi undvika antibiotika?

Globalt ökar efterfrågan på animaliska produkter, speciellt kött. Detta medför att om produktionen fortskrider som i dagsläget så kommer användning av antibiotika öka. I en uträkning i tidskriften ”Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America” (Van Boeckel *et al.*, 2015) kommer författarna med hjälp av statistiska modeller och kartor över populationsdensiteter fram till att antibiotikaanvändningen till livsmedelsproducerande djur mellan 2010 och 2030 kommer ha stigit med 67%. Då tror författarna att den globala konsumtionen kommer ligga på  $105\,600 \pm 3600$  ton per år. En annan nyare beräkning som skett på liknande sätt med till viss del andra data visar på att det år 2030 kommer förbrukas över 200 000 ton (Van Boeckel *et al.*, 2017).

Detta i förhållande till att det år 2010 användes ca 63000 ton antibiotika totalt i världen till livsmedelsproducerande djur tyder på att ökningen kommer att vara stor (Omonijo *et al.*, 2017).

I dagens samhälle används ungefär 70-80% av antibiotikamängden i världen till djurproduktion enligt en uträkning av H. Ritchie (2017) baserat på Van Boeckel *et al.* (2017) och Walpole *et al.* (2012). Det beror dels på att djur och människor vårdas olika och har olika sjukdomsprevalens men framför allt att den totala biomassan hos djuren är betydligt större än den humana.

Den största risken med antibiotikaanvändning är utvecklingen av resistens hos mikroorganismerna. Utan effektiva antimikrobiella medel skulle många system inom sjukvården falla. Transplantationer, cellgiftterapi, ingrepp etc. skulle inte kunna utföras, medförande att djur och människor skulle bli betydligt mer sårbara. (Laxminarayan *et al.*, 2013).

När en bakterie blivit resistent mot en typ av antibiotikum går man inom sjukvården vidare till nästa antibiotikum i ledet. När resistens utvecklas mot även detta tar man nästa. Det gör att man går från ett primärt antibiotikum till andra som kanske är dyrare och inte lika effektiva och eventuellt har ett bredare spektrum än nödvändigt. Slutligen kan man stå utan fungerande antibiotika. (Laxminarayan & Heymann, 2012)

Beroende på bakterietyp kan den resistenta bakterien smitta mellan djur men kanske även till människor. Det kan ske direkt eller indirekt från levande djur eller via konsumtion av animaliska produkter. Även om bakterien inte kan infektera människor eller andra djurarter så kan resistensgenen på flera sätt föras över till en helt ny stam eller bakteriesort, antingen i en värd eller i omgivningen. (Laxminarayan *et al.*, 2013)

EU-kommissionen uppskattar att det årligen inom EU sker cirka 25 000 dödsfall hos människor per år på grund av resistens hos mikroorganismer, och ungefär 700 000 globalt. Förutom dödsfall och insjuknanden ger resistens en ekonomisk förlust då det resulterar i bl.a. produktionsbortfall. Detta kostar enbart i EU 1,5 miljard euro per år. (Department of Health and Food Safety, EU-kommissionen, 2016)

Ytterligare en anledning till att i det längsta försöka bevara effektiviteten hos existerande antibiotika är att nästan inga nya antibiotika tas fram. Inte en enda ny klass av antibiotikum har utvecklats på över 30 år. Alltså har vi bara de antibiotika som redan tagits fram att arbeta med i nuläget. Många program, t.ex. Innovative Medicines Initiative (IMI) som är ett samarbete mellan EU och de Europeiska forskande läkemedelsföretagen (EFPIA), stöder arbetet för att utveckla nya antibiotika. Ändå är det svårt att få läkemedelsföretagen att vilja producera nya antibiotika och de har dragit sig ur många projekt. Detta med anledning att det inte är ekonomiskt lönsamt eftersom nya antibiotika skulle säljas med avsikt att förbruka så lite som möjligt för att förhindra att även de förlorar sin effektivitet på grund av resistens. (Innovative Medicines Initiative, 2013)

## **När används antibiotika hos gris?**

### ***Infektioner i gastrointestinalkanalen***

Infektioner i gastrointestinalkanalen är förhållandevis vanliga hos smågrisar och kan vara mycket allvarliga. Av de smågrisar som dör i EU är detta dödsorsaken i ungefär 17% av fallen. (Gresse *et al.*, 2017)

Diarré hos nyfödda grisar beror ofta på *E. coli*. Om kullen inte vaccinerats är risken stor att majoriteten av kullingarna insjuknar med en hög mortalitet. *E. coli* kan även ge upphov till diarré kring smågrisarnas tredje levnadsvecka och kallas då treveckors-diarré. Samma bakteriegrupp kan orsaka avvänjningsdiarré, som i värsta fall kan ha ett fatalt förlopp. Vid avvänjningsdiarré är de initiala åtgärderna svält i 24h varpå mängden mat succesivt ökas igen. Hjälper inte detta får man angripa bakterien direkt. Behandlingen av *E. coli*-infektion består oftast av elektrolytlösning för att förhindra uttorkning och trimetoprim/sulfonamid. Om det finns misstanke om att diarrén orsakats av klostridier behandlas djuren med bensylpenicillin procain. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

Diarré hos växande slaktgrisar kan orsakas av ett stort antal agens och därför är det viktigt att odling görs innan man behandlar, och obduktion av döda djur är att rekommendera för att ta reda på orsaken till sjukdom. Det kan exempelvis vara *Brachyspira* spp. eller *Lawsonia intracellularis*, men de förekommer sällan samtidigt. Ständig tillgång till vatten, gärna med elektrolyter, är en grundläggande del i behandlingen. Dessutom ges antibiotika mot det agens som misstänks eller bekräftats orsaka sjukdomen, t.ex. tylosin eller pleuromutiliner. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

### ***Luftvägsinfektioner***

Luftvägsinfektioner ses oftast i form av pneumoni, som har en prevalens mellan 19–79% hos grisar efter slakt, eller pleurit med en förekomst på 3,8–62%. Sjukdomen börjar ofta med en infektion med primära patogener, vanligen *Mycoplasma hyopneumoniae* eller *Actinobacillus*

*pleuropneumoniae*, som banar väg för en sekundär bakteriell infektion. Primärpatogenerna har ofta ett subkliniskt förlopp och sjukdomstillståndet blir allvarligt först vid sekundär infektion med t.ex. *Pasteurella multocida*. Dock kan närvaron av *A. pleuropneumoniae* och *M. hyopneumoniae* ge en ökad risk för återkommande problem med sjukdom. Även om luftvägssjukdomar ofta är subkliniska kan de medföra sämre tillväxt och minskad fodereffektivitet vilket bidrar till ekonomiska förluster men även negativ effekt på djurens välmående. Om förloppet ändå blir akut är det *A. pleuropneumoniae* som är farligast då det ger hög mortalitet med anorexi och feber. (Fablet *et al.*, 2012)

Vid diagnostik bör en bakterieodling göras och serologiska tester utföras. Det fungerar inte för alla agens i alla stadier, t.ex. kan *A. pleuropneumoniae* bara isoleras från grislungor som är akut infekterade och serologi för att påvisa *P. multocida* är missvisande då denna ofta ger upphov till sekundära infektioner. Lämpliga antibiotika ges beroende på odling och resistensbestämning. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

### **Mastit hos suggor**

Det finns några olika typer av mastit, som drabbar olika delar av juret eller ger olika symptom. De flesta typerna orsakas av bakteriell infektion, där *E. coli*, streptokocker och stafylokocker är vanliga orsaker. Det som oftast görs som första behandling är att ge oxytocin för att stimulera mjölknedsläpp så att juren sköljs ur och smågrisarna kan dia. Ibland kan smärtlindrande läkemedel behövas. Vid lindrig PPDS (postpartum dysgalactia syndrome), även kallat grisionsfeber, ges sällan antibiotika men om suggan blir allmänpåverkad med hög feber är det nödvändigt. Vid övriga mastiter ges antibiotika, t.ex. penicillin. Om det förekommer abscesser bör suggan skickas till slakt då antibiotikan har svårt att nå bakterierna. (Sveriges Veterinärförbund, 2017). Inflammationshämmande ämnen som kortikosteroider är viktiga i understödande behandling då de dämpar inflammationen (Boyer & Almond, 2018).

### **Artrit**

I Sverige behandlas nästan 10% av alla diande grisar för hälta som ofta orsakas av artrit. Det är den absolut vanligaste orsaken till antibiotikabehandling av smågrisar. Etiologin kan variera mycket, men de vanligaste agens är *E. coli*, *Trueperella pyogenes*, stafylokocker och streptokocker. Ofta kan infektionen bero på att benen utsatts för någon form av trauma. Ledinflammation är ofta kopplat till dålig tillväxt. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimili* ger septisk artrit och är vanligaste orsaken till artrit i Sverige. Även tillväxtgrisar drabbas av artrit, där många olika agens kan vara orsaken. Ofta handlar det om grampositiva bakterier som t.ex. *Mycoplasma hyosynoviae*. Hos utomhusgående grisar kan framför allt *Erysipelothrix rhusiopathiae* ge problem. Man behandlar artrit med antibiotika, ofta med bensylpenicillin procain (BPP) eller trimsulfa. Även vid artrit är det önskvärt att göra serologiska tester och sensitivitetstester, om inte på levande gris så gärna efter avlivning för att fastställa orsak. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

### **Hudinfektioner**

Exudativ dermatit (greasy pig disease) orsakad av *Staphylococcus hyicus* är en av de vanligaste sjukdomarna på gris i världen. Den orsakar lesioner i huden hos smågrisar och kan

i allvarliga fall sluta med dödsfall. Den behandlas med antibiotika som penicillin. (Park *et al.*, 2013)

### **Salmonella**

Salmonellos kan orsakas av olika arter av salmonella. Den allvarligaste och globalt vanligaste sorten hos gris är *Salmonella choleraesuis*, som kan förebyggas med vaccin. Akuta fall av salmonella kan behandlas med antibiotika som neomycin och lincomysin. (Harris, 2018)

*S. choleraesuis* förekommer inte i Sverige och lyder här under zoonoslagen. Generellt räknas salmonella som en zoonos, och ger hos gris framför allt diarré, feber och enterit. I Sverige är behandling av salmonella hos gris inte ett alternativ, utan smittade grisar avlivas och stallet saneras. Man kan avvakta under spärrförklaringen för att se om besättningen eller delar av den kan bli fri från salmonella utan att behöva avliva djur. (Statens Veterinärmedicinska Anstalt, 2017)

### **Brucellos**

*Brucella suis* är den vanligaste orsaken till brucellos, och ger aborter, svagfödda eller dödfödda foster, hälta, blodiga flytningar m.m. Behandling görs med antibiotika, där flera sorter fungerar som doxycyklin eller tetracyklin. Grisarna drabbas av en lång bakteriemi och brucellos är en smittsam zoonos, därför har sjukdomen betydelse även för humanmedicinen. (Olsen *et al.*, 2012)

I Sverige är brucellos en epizootisjukdom enligt SJVFS 1999:102, och lyder alltså under epizootilagen (SFS 1999:657). Om den skulle påträffas i Sverige spärras gården och åtgärder vidtas för att utrota smittan.

## **Metoder för att minska eller ersätta antibiotika**

### **Djurhållning**

Djurhållningen är viktig för att ge så goda förutsättningar som möjligt för djuren. Det är viktigt att jobba förebyggande och därmed minska faktorer som kan påverka djurs hälsa. God hygien och utbyte av luften är viktig för att minska spridning av patogener och förhindrar många luftvägsproblem. Hantering av avföringen och framför allt bortförandet av den hindrar tarmbakterier och andra agens som kan finnas där från att t.ex. ta sig in i sår eller oralt. (European Innovation Partnership, EU-kommissionen, 2014)

God vattenkvaliteten är mycket viktig för att smitta inte ska införas med vattnet eller överföras mellan individer (Sang och Blecha, 2015).

Då grisar i olika levnadsstadier har olika förmåga till temperaturregulering är det viktigt att ha optimal temperatur. Små grisar behöver en högre temperatur än fullvuxna och därför bör de hållas åtskilda i olika temperaturer. I och med separationen förhindras även smittspridningen, vilket är speciellt viktigt för unga djur. (European Innovation Partnership, EU-kommissionen, 2014)

En stressfri transport är viktig för djurhälsan. Det finns regler inom EU och inom de respektive länderna som ska skydda djuren mot för mycket stress och lidande. När det gäller grisar är de dåliga på att hantera stress, vilket förekommer i samband med transport. Hos grisar har man sett att mortaliteten ökar framför allt om de inte har tillgång till vatten och har utfodrats strax innan transporten. Då grisar inte kan reglera sin egen kroppstemperatur är det viktigt att de inte hålls i för varm miljö även under färden. De bör hållas ihop och inte med nya individer då de är flockdjur men även har hierarkisk gruppdynamik. Stressen kan ge tillfälligt sänkt immunförsvar och predisponera för traumatiska skador och infektioner. (European Food Safety Authority, 2011)

Gällande smågrisarna kan längre tid ha fördelaktiga effekter. Avvänjning medför en ökad permeabilitet i tarmarna och gör att toxiner och patogener lättare kan passera in i tarmen, vilket medför en stor risk för känsliga djur (Gresse *et al.*, 2017).

Vid avvänjning byts modersmjölken ut mot foder, en för smågrisarna omvälvande övergång som riskerar att resultera i digestionsproblem som diarréer. Vid tidig avvänjning har smågrisarna ännu inte utvecklat ett eget effektivt immunsystem, det börjar utvecklas först vid 21 dagars ålder. Avvänjning sker oftast efter 21–28 dagar, och då har de maternella antikropparna till största del förlorat sin effektivitet. Det blir därför en lucka i deras immunitet där de är dåligt skyddade. En förlängd diperiod skulle kunna ge immunförsvaret tid att utvecklas och förhindra diarréer. (Jordbruksverket, 2018)

Vidare bör smågrisarna få berikad miljö där de kan lära sig av modern hur, vad och var de ska äta. Detta tros kunna minska förekomst av diarré och ge högre fodereffektivitet. Även vuxna grisar bör ha berikning och bra förhållanden för att undvika t.ex. svansbitning som kan ge infektioner. (European Innovation Partnership, EU-kommissionen, 2014).

Vid födseln måste man se till att suggan producerar tillräckligt hög kvalitet av colostrum så att smågrisarna snabbt får en ökad tillgång på IgG som ger ett ökat immunsvär. Eftersom att smågrisarna är så känsliga ger tvätt av juvret innan diandet börjar goda resultat, och kan förhindra spädgrisdiarré. Vid alla sjukdomar hos växande grisar bör miljön runt smågrisarna vara god, med god hygien, bra värme, gömställe etc. så att de inte behöver slösa energi på sådant man kan åtgärda. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

God hygien är av yttersta vikt när det gäller att förebygga mastit och andra infektionssjukdomar. Man har även sett att fodersammansättningen kan ha en viss roll. Då kortikosteroider dämpar inflammationen kan de vara bra att ge till suggan när hon väl fått juverinflammation. (Boyer & Almond, 2018)

Mjukt underlag och bra golv är viktigt för att förhindra utveckling av artrit men också slitskador på klövar eller skrubbsår. Dessutom ska risken för uppkomst av sår minimeras på alla andra tänkbara sätt då det är en inkörspport för bakterier som orsakar ledinflammation. Orsaker till bråk mellan smågrisarna bör undvikas då det kan ge upphov till skador. (Zoric *et al.*, 2009)

En god djurhållning med förebyggande faktorer i miljön är den mest effektiva metoden för att minska antibiotikaanvändningen på längre sikt. Svårigheten blir att samarbeta för att liknande förhållanden ska kunna uppnås överallt, vilket skulle kräva stora förändringar inom produktionen och därmed stora ekonomiska kostnader. Det är en god investering då det skulle ge utdelning i form av ekonomiska vinster vid minskad resistensutveckling, färre sjuka individer m.m. (Sang & Blecha, 2015). Enligt en studie av Rojo-Gimeno *et al.* (2016) behöver den ekonomiska förlusten många grisbönder räkna med vid åtgärder för minskad antibiotikaanvändning inte vara ett problem. Efter att ha gjort förändringar hos 48 grisgårdar inom bland annat biosäkerheten, vaccinering och djurhållningen så såg man att det tvärt om efter 18 månader gav ekonomisk vinst med i genomsnitt 43 euro per sugga och år.

### **Vaccination**

Vaccineras djuren mot rätt sjukdomar och vid rätt tidpunkt kan sjukdomarna effektivt förebyggas, vilket kan ge ekonomisk vinning liksom mindre lidande. Det finns vaccin för flera vanliga grissjukdomar som vid utbrott skulle behandlas med antibiotika, t.ex. *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, flera koliforma bakterier och klostridios hos smågrisar. Goda möjligheter finns för att utveckla vaccin för ytterligare agens, och forskning pågår. (Fjelkner, 2015)

Genom att vaccinera unga djur kan de skyddas under en längre tid mot insjuknande, men man kan också vaccinera föräldradjur för att skydda ungarna. Spädgrisdiarré kan undvikas genom att suggan vaccineras innan förlossningen. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

Det finns många olika typer av vaccin, och även risker med dessa. Levande attenuerade vaccin är försvagade bakterier eller virus som imiterar patogenen och aktiverar immunförsvaret på ett sätt som liknar en naturlig infektion. Inaktiverade vaccin däremot innehåller döda bakterier, virus eller delar av dessa som inte aktiverar immunförsvaret på samma sätt. Därutöver finns olika varianter av molekylärt modifierade vaccin. (Immunisation Advisory Centre, 2017)

Trots många fördelar finns både nackdelar och risker, t.ex. allergi som kan förekomma mot komponenter i vaccinet (Di Pasquale *et al.*, 2016). Om vaccinet är ett levande attenuerat vaccin så finns risken att det genom olika processer återfår sin virulens och ger upphov till sjukdom (Loera-Muro & Angulo, 2018). Avdödade vaccin kan medföra att beståndsdelar som lipopolysackarider ger skadlig påverkan på individen, och risken med de vaccin där virulensgener finns kvar är att andra bakterier kan plocka upp dessa (Cheng *et al.*, 2014). En stor nackdel med vaccin är att de är väldigt specifika så det behövs i princip ett vaccin för varje infektionsämne (Fjelkner, 2015).

### **Smittskydd**

En grundläggande punkt i att hindra spridning av patogener och resistensgener är att jobba förebyggande så att smitta inte kommer in till besättningen och hejda den när den väl kommit in. En början är att ha separata sjukboxar och protokoll för att begränsa spridningen av olika

sjukdomar, med regler som rör t.ex. byte av stövlar, användande av handskar etc. (European Innovation Partnership, EU-kommissionen, 2014)

När vissa patogener påvisas bör boxarna och hela stallet saneras för att man ska lyckas bli av med den. Exempel på en sådan bakterie är *Brachyspira hyodysenteriae*. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

En bra princip när det gäller att förhindra smittspridning är ”all-in-all-out” där man tar in, föder upp och slaktar hela omgångar av grisar utan att introducera nya djur. Hela populationen tas in samtidigt och slaktas tillsammans. Mellan omgångarna sker en ordentlig rengöring så att nästa grupp inte ska smittas av patogener från den första. (Sang & Blecha, 2015)

För att inte blanda friska suggor med suggor som har mastit och därmed riskerar att smitta de friska, bör man palpera juvren på alla suggor och känna efter svullnad eller abscesser. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

Biosäkerhet är av yttersta vikt när det gäller att minska antibiotikaanvändningen enligt en studie som pågick inom fyra EU-länder med totalt 232 grisbesättningar under 2012–2013. En hög extern biosäkerhet medförde en generellt lägre antibiotikaförbrukning under hela grisens liv. (Postma *et al.*, 2016)

### **Korrekt antibiotikabehandling**

EU-kommissionen uppskattar att det bara är ungefär 50% av antibiotikan som används på rätt sätt. Innebörden av detta är ofta att fel djur behandlas, för fel saker med fel preparat eller med felaktig dos. (Department of Health and Food Safety, 2016)

Rekommendationen är att bara behandla drabbade djur eller djur som säkerligen snart kommer drabbas. Vidare ska rätt preparat administreras för rätt patogen, vilket innebär att en odling bör göras. (European Innovation Partnership, EU-kommissionen, 2014)

Utöver att göra en odling och diagnostiska tester som t.ex. PCR så bör sensitivitetstester göras för att undersöka resistensmönstret hos den organism man undersöker. Detta är viktigt bland annat för *E. coli* då det finns många olika stammar med olika resistensmönster. (Sveriges Veterinärförbund, 2017)

Ett antibiotikum med smalt spektrum bör alltid väljas, av flera anledningar. I regel har det en bättre aktivitet, mindre risk för resistensutveckling och störning av normalfloran, har ett lägre pris och verkar mindre toxiskt. (Melander *et al.*, 2018)

### **Kommunikation och samarbete**

Globalt sett ser länderna på problemet med antibiotikaresistens som olika allvarligt. När det gäller att skapa en internationell policy angående antibiotikaresistens är det bara en fjärdedel av världens länder som gjort det och bara 40% har initierat kontrollprogram för antimikrobiell resistens. (Department of Health and Food Safety, EU-kommissionen, 2016)



Om slakterier skulle rapportera hälsodata oftare och i mer detalj kunde preventiva lösningar enklare inrättas när man vet vad som fallerar i systemet för djurhälsa. (European Innovation Partnership, EU-kommissionen, 2014)

Ett bättre samarbete mellan instanser på olika nivåer, från internationella organisationer som WHO och EU, till mindre grupper som vetenskapsakademier och civila organisationer, och ett gemensamt utvecklingsprogram kunde förenkla och möjliggöra gemensamt arbete för att minska användningen. Det vore också värdefullt att tillsammans ta fram resurser för forskning för att ta fram nya antibiotika, hitta alternativ till antibiotika och hitta strategier för att minska resistensen. (Laxminarayan *et al.*, 2013)

### **Skötsel av mikrobiotan**

Probiotika och prebiotika kan upprätthålla en gynnsam tarmflora och skapa en fördelaktig miljö för denna vilket bidrar till en normal tarmfunktion och kan motverka t.ex. diarréer. Probiotika är levande bakterieflora som tillsätts i foder. Prebiotika innebär att man stimulerar tillväxt av gynnsamma bakterier i tarmen. (European Innovation Partnership, EU-kommissionen, 2014)

Exempel på bakterier som ingår i probiotika är *Lactobacillus* spp. och *Bifidobacterium* spp. men även grupper inom *Streptococcus* spp. och *Enterococcus* spp. Prebiotika är exempelvis icke stärkelserelaterade polysackarider eller oligosackarider som gynnar önskade bakterier och har en för tarmfunktionen fördelaktig sammansättning och uppbyggnad. (Ducatelle *et al.*, 2014)

Obalans i mikrobiotan (dysbios) kan bero t.ex. på förändringar i foder och miljö som antingen är stora eller skett hastigt. Dysbios sker oftast hos smågrisar vid avvänjning då det är en av de mest omvälvande perioderna i grisens liv. Om den normala tarmfloran rubbas kan de gynnsamma bakterier som finns där inte i tillräcklig grad bidra med att bryta ned kolhydrater, reglera immunsystemet, bilda vitaminer och skydda mot patogener. (Gresse *et al.*, 2017)

De gynnsamma bakterierna i tarmen börjar växa tidigt i grisens liv då modersmjölken ger optimala förhållanden för dessa mikroorganismer. Därför är diperioden mycket viktig för att mikrobiotan ska utvecklas. (Bian *et al.*, 2016)

Vidare kan tarmfloran störas av antibiotika i fodret, så att istället för att få den avsedda effekten att patogenerna slås ut, så kan man ge överlevande skadliga bakterier möjlighet att tillväxa då de gynnsamma bakterierna påverkats negativt. (Gresse *et al.*, 2017)

### **Fodertillsatser**

Metaller kan ha vissa antimikrobiella egenskaper och används ofta förebyggande vid späddgrisdarré eller innan avvänjning, då framför allt zinkoxid. Kommittén för veterinärläkemedel (CVMP) från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) beslutade i juni 2017 att zinkoxid ska förbjudas med en övergångsperiod på 5 år (Läkemedelsverket, 2017).

Verkningsmekanismen hos zinkoxid är inte helt fastställd men man tror att det dels förbättrar homeostasen i tarmarna och dels återställer zinknivåerna i blodet som påverkas vid uppkomst av diarré. Detta förbättrar överlevnaden hos smågrisarna och ger en bättre tillväxt.

Anledningen till att det börjar fasas ut är att zink kommer ut i miljön via avföringen, förgiftar

marker och vatten, och stör ekosystemet. Dessutom verkar zinkoxid öka plasmidutbytet mellan mikroorganismer i både jorden och i grisarna när det förekommer i samband med antibiotika, och därmed ökar risken för att bakterier med plasmidburna resistensgener överför dem till fler bakterier. Hos vissa bakterier förekommer dessutom resistens mot zink. Ett alternativ till zinkoxid skulle kunna vara naturligt porcint immunoglobulin G som renats fram från plasma. I ett försök år 2016 visades det att en fodertillsats av naturligt porcint immunoglobulin gör att ETEC-infektion hos gris går över betydligt snabbare än utan tillsatsen och minskar diarrén. Det verkade ha en effekt till och med bättre än zinkoxid när det gällde tiden att eliminera infektionen. Därför ansågs naturligt immunoglobulin G kunna vara ett alternativ till behandling med zinkoxid eller antibiotika. Dock bör dosen och förmågan att binda till olika agens utredas för att se om och när alla önskade patogener kan nås. (Hedegaard *et al.*, 2017)

En annan metall som har antimikrobiella egenskaper utan att klassas som antibiotika är koppar. Detta har använts som tillväxtfrämjare i foder och kan ges till smågrisar med t.ex. diarré. Det fungerar ungefär som zinkoxid men även här kan resistens utvecklas. (Cromwell, 2002)

Phytobiotika är ämnen från växter som används, framför allt i foder, för att ge bättre förutsättningar inom hälsa och tillväxt. (Gheisar & Kim, 2018)

Essentiella oljor innehållande bioaktiva komponenter kan ges till bl.a. smågrisar. De utvinns ur växter och skulle kunna ge en positiv utveckling av både tillväxten och hälsan då de sägs ha antioxidativa, antiinflammatoriska, antikoccidiostatiska och antimikrobiella egenskaper. Dock är inte verkningsmekanismen och bieffekterna utredda och det finns idag inget bra sätt att distribuera oljorna eftersom att den mängd som behövs gör att kostnaderna blir för stora och smakligheten för grisarna för dålig. (Omonijo *et al.*, 2017)

Extrakt av vippvalmo (*Macleaya cordata*) visades i en studie (Liu *et al.*, 2016) ha mycket goda egenskaper gällande att minska diarré hos smågrisar. Växten har använts inom humanmedicin i många år i Kina där den växer. Den påstås ha effekter som är antiinflammatoriska, antimikrobiella, immunomodulatoriska och antimykotiska. Det finns flera olika ämnen i växten, däribland alkaloider och det är dessa som har den farmakologiska effekten menar Ni *et al.* (2016). Man har sett indikationer på många gynnsamma egenskaper hos alkaloiderna. Extrakt från *Macleaya cordata* har börjat användas i fodret i vissa storskaliga asiatiska grisbesättningar.

Det finns andra extrakt och ämnen från växter som har liknande effekter som de tidigare nämnda. De har länge använts som fodertillsatser och gör det fortfarande idag framför allt i Asien, Afrika och Sydamerika. Till gris används ofta oregano, timjan, kanel och mexikansk peppar och flera av dessa har i vissa studier setts ha goda effekter i fråga om tillväxt. (Cheng *et al.*, 2014)

Organiska syror används redan idag i foder till smågrisar. De har visats ha både bakteriocid och bakteriostatisk effekt och effektiviteten har setts mot flera patogener i flera studier. Nackdelen är att de påverkar även de gynnsamma bakterierna i tarmfloran och att resistens redan börjat utvecklas. (Gresse *et al.*, 2017)

Tillsats av vissa enzymer kan gynna tarmfloran genom att tillgängliggöra näringsämnen som de gynnsamma tarmflorbakterierna behöver. Behandling med dessa enzymer har visats minska mängden *C. perfringens* genom att skapa en miljö som är ogynnsam för denna bakterieart. Dessvärre är kostnaden hög och enzymernas aktivitet är inte helt förutsägbar. Då enzymerna inte direkt påverkar patogenerna utan bara deras omgivning selekterar de inte för resistens mot själva enzymerna. (Cheng *et al.*, 2014)

### **Akut behandling**

Trots att preventiva åtgärder görs kan man inte alltid förhindra att en infektion ändå sker. Frågan är då vad man kan använda för att minska behovet av eller ersätta antibiotika.

Fagterapi innebär att man använder levande bakteriofager (virus) som kan infektera och destruera specifika patogener. De verkar genom att de utnyttjar bakterien för att bilda nya fager varpå de lyserar bakteriecellerna. På detta sätt ökar antalet fager om antalet patogener är högt och förekommer endast i affekterad vävnad. Oftast används en cocktail av bakteriofager för att angripa olika stammar och sorters patogener. Fagerna tas fram genom att de odlas och amplifieras samt renas för att ta bort oidentifierade celler. (Abedon *et al.*, 2011)

De gynnsamma bakterier som ska finnas i tarmen påverkas generellt inte lika starkt som patogenerna, även om detta beror på fagtyp, dock kan tarmfloran få en något ändrad sammansättning. En undersökning år 2017 visade att antalet bakterier av *Bifidobacterium* spp. och *Lactobacillus* spp. ökade men att *Clostridium* spp. och koliforma bakterier minskade. (Hosseindoust *et al.*, 2017)

Nackdelarna med bakteriofager är framför allt att man snabbt måste behandla infektionen med fager om det ska ha effekt, att immunsystemet kan inaktivera fager, att det måste finnas ett stort antal bakterier av det slag man vill bekämpa och att det även skulle kunna utvecklas en resistens då de är så specifika. När det gäller säkerhet hos värden så uppvisas väldigt få bieffekter, men en är att lyseringen av celler kan leda till att endotoxiner frisläpps. (Gresse *et al.*, 2017)

Den största risken med fagterapi är att interaktionen mellan bakteriofager och bakterier ska öka patogeniciteten. Här är det just temperata fager som är den största risken då de inte dödar bakterien utan för in sitt genom i värdcellen och kan samtidigt påverka det befintliga genomt så att det t.ex. får högre virulens. En ytterligare effekt är att bakterien som infekterats blir resistent mot den fagtyp som tillförde sitt genom, och detta kan i kombination av transduktion med hjälp av fager leda till spridning av gener från den första bakterien till en ny. Icke temperata fager har också förmågan att sprida gener genom transduktion men de dödar bakterierna så det har mindre betydelse. (Abedon *et al.*, 2011)

Preparat som påverkar bakteriekoloniernas utformning, framför allt bildandet av biofilm, kan användas för att minska patogeners virulens och överlevnad. Patogeniciteten och hur bakterierna samverkar kan delvis styras av quorum sensing (QS) som är ett kommunikationssystem mellan bakterierna. Olika typer av QS-inhibitorer kan utnyttjas för att störa kommunikationen så att biofilm inte bildas, då blir bakterierna mer utsatta för antibiotika eller desinfektionsmedel och kan ha en lägre patogenicitet. Det har gjorts försök

med djurmodeller men det finns begränsningar *in vivo* med de QS-inhibitorer som studerats. (Sang & Blecha, 2015)

Antimikrobiella peptider (AMP) finns i alla levande organismer från växter till djur, men organismer med lägre immunreglering som växter har ett större antal AMP-gener. De fungerar som naturliga antibiotika men nackdelen med AMP:s är att de är multifunktionella och kan påverka tarmfloras sammansättning och reproduktionen hos patienten. Därför skulle bredare forskning behövas för att säkerställa att det inte uppkommer negativa effekter av behandlingen. (Sang & Blecha, 2015)

Bakteriella virulensinhibitorer är ett relativt nytt sätt att ta sig förbi behovet av antibiotika. Det går ut på att man angriper olika punkter i patogenicitetsmekanismen. Till exempel kan de hindra bindningen av klostridie-toxin till epitelcellerna i tarmen eller hindra aktiveringen av en av de tre faktorerna hos *Bacillus anthracis* som möjliggör bildandet av det tredelade toxinet. På flera sätt kan de störa inbindningen av bakterier till värdcellerna så att adhesion inte sker, bl.a. genom att stoppa bakteriens piliutveckling. Då dessa inhibitorer endast påverkar virulensen skadas inte själva bakterierna, därför anses inte selektion och resistensutveckling ske i samma utsträckning. (Cheng *et al.*, 2014)

## DISKUSSION

Behovet av läkemedel med samma egenskaper som antibiotika är stort och växande. Trots det sker en minskad användning i förhållande till antal djur (Veterinary Medicines Division, 2017) vilket kan bero på nya regler och större insikt i riskerna med att använda antibiotika.

I dagsläget finns det inget preparat som kan ersätta antibiotikan helt inom grisproduktionen, och det är det inte säkert att det någonsin kommer finnas. Men det kan finnas alternativ som kan ersätta det i vissa fall, eller komplimentera antibiotikabehandlingen så att mindre antibiotika behövs.

Det är inte så lätt att hitta forskning som faktiskt täcker ämnet. Den forskning som finns är antingen väldigt fokuserad på specifika lösningar, som immunoglobulin G (Hedegaard *et al.*, 2017) eller fokuserad på att antimikrobiella substanser behövs snarare än att hitta lösningar. Mycket forskning gällande djurhållning är gammal forskning, så där saknas nya studier med nya möjliga lösningar och metoder. Djurhållningen är ändå den del av produktionen man kan göra något åt i nuläget utan att införa nya substanser och ändå få snabba och positiva resultat. (Sang & Blecha, 2015)

Därför anser jag det beklagligt att det inte gjorts så många nya studier om ämnet, och det bör efterlysas omedelbart. Det har det till viss del gjorts från EU:s sida (Department of Health and Food Safety, 2016) så förhoppningsvis är forskning på väg. Det saknas i många fall långtidsstudier om hur djur påverkas av bättre djurhållning så det kan vara en av anledningarna till att det inte satsas så mycket på att i praktiken ändra den, då det saknas vetenskapliga belägg för att det innebär en förbättring. Anledningen till detta kan vara att studien skulle bli väldigt dyr på grund av att det skulle vara studier under lång tid för att se just långtidseffekterna och kanske se påverkan på djuren i olika livsstadier och i olika typer av

djurhållning. Dessutom är det svårt att kontrollera alla faktorer så att endast den studerade behandlingens resultat utreds.

Det finns en hel del studier om vaccin och det är en behandlingsmetod som är ganska väl etablerad. Det finns redan flera vaccin inom grisproduktionen och enligt både Fjelkner (2015) och Rojo-Gimeno *et al.* (2016) finns det ekonomiska fördelar med att vaccinera grisarna eftersom att det minskar behandlingskostnaderna. Om ännu fler vaccin kunde utvecklas, trots att det är en kostsam process, tror jag att det kunde vara lönsamt på samma sätt som att det lönar sig att bekosta vaccinering i praktiken. De risker som finns är små men bör utvärderas för varje vaccin eftersom att de är olika uppbyggda och riktade mot olika agens med olika patogenitet.

Ytterligare studier skulle behövas för de substanser och behandlingsmetoder man börjat forska på för att t.ex. redogöra för långtidseffekter och kanske göra förbättringar eftersom att mycket befinner sig i ett tidigt skede. Att t.ex. behandla djur med örter och växter är rimligtvis inte det mest effektiva sättet då det är ämnena i örten som har effekt (Cheng *et al.*, 2014) och därför kunde ge bättre effekt om man koncentrerade ämnet. Att behandla med botaniska medel är nog en kulturell vana i flera områden, det behöver inte vara inkorrekt men är kanske inte det mest effektiva. Effekterna från dessa växter bör undersökas där alla parametrar är kontrollerade för att få vetenskapliga bevis på vad som ger resultatet och genom vilken mekanism.

Inom de övriga ämnena som skulle kunna användas som fodertillsatser finns också ett behov av forskning. Porcint immunoglobulin G är kroppseget och kunde vara ett säkert sätt att ge ökat skydd mot flera agens, dock vet man inte hur många bakterier som kan nås (Hedegaard *et al.*, 2017). Angående essentiella oljor påstår Omonijo *et al.* (2017) att de har väldigt många goda egenskaper, men verkningsmekanismen är osäker och fler studier behövs för att bekräfta effekterna. *Macleaya cordata*, är likt essentiella oljor lovordat men skulle behöva forskning (Ni *et al.*, 2016).

Det är viktigt att utvärdera riskerna, därför krävs studier för att säkerställa effektivitet och säkerhet gällande t.ex. bakteriofager och antimikrobiella peptider. Abedon *et al.* (2011) påtalar flera positiva egenskaper med bakteriofager men riskerna med denna typ av behandling är relativt stora. Det verkar som att det framför allt är temperata fager som är faran när det gäller att öka patogeniteten hos bakterier, och för att minska risken kunde dessa möjligtvis undvikas i val av bakteriofag. Bakteriofagerna verkar inte heller så praktiska i och med de många nackdelarna som minskar effektiviteten. Antimikrobiella peptider som beskrivs av Sang & Blecha (2015) behöver också undersökas närmare i fråga om säkerhet. Biverkningar såsom rubbad tarmflora och störd reproduktion, kunde inom grisproduktionen få negativa konsekvenser eftersom att tillväxt kunde påverkas hos slaktgrisar och fertiliteten hos föräldradjur.

Den absolut viktigaste punkten för att minska antibiotikaanvändningen tror jag är att öka kommunikationen och samarbete mellan länder och institutioner för att tillsammans kunna komma fram till bestämmelser angående antibiotikaanvändningen inom animalieproduktionen. Uppenbarligen klarar sig flera länder, däribland Sverige, med att

använda en mindre mängd antibiotika (Veterinary Medicines Division, 2017). Om andra länder kunde följa deras exempel skulle förbrukningen minska utan att behöva införa nya preparat. EU har redan ganska god kommunikation, men den behöver breddas till resten av världen. Problemet är att alla vill olika saker, har olika ekonomi, olika system och olika kultur vilket försvårar samarbetet. För att samarbetet ska komma igång måste någon part ta tag i uppgiften och då är frågan vem som borde, kan och har auktoritet nog till det. Det finns ett trepartsavtal (World Health Organisation, 2018) mellan WHO, FAO och OIE som arbetar med just dessa frågor, men de har inget mandat att beordra enskilda länder. Det är tre globalt inflytelserika och insatta organisationer som kunde ha en god kompetens att antingen ingå eller agera rådgivare i ett organ för att styra arbetet för minskad antibiotikaanvändning.

Utbildning om varför korrekt antibiotikabehandling är viktigt och hur det görs tror jag också kunde ha en stor inverkan på den generella förbrukningen av antibiotika eftersom att den i många fall ges på ett inkorrekt sätt (Department of Health and Food Safety, 2016). Dels till allmänheten för att öka medvetenhet om problemet och styra konsumentvalet, men framför allt till de i kontakt med grisproduktionen som veterinärer och bönder.

Ett problem som kan uppkomma är att nya effektiva preparat inte få användas till djurproduktionen utan går till humanmedicinen. Med tanke på att inga nya antibiotika tagits fram på många år och det är svårt att få läkemedelsföretag att investera i branschen (Innovative Medicines Initiative, 2013), tror jag att den humana vården kommer prioriteras om läkemedlet liknar antibiotika med hög risk för resistensutveckling. För att gynna just djurvården tror jag därför det bör satsas i första hand på behandlingar som vore direkt riktade till denna utan att behöva prioriteras till humanmedicinen, som vaccin, djurhållning och fodertillsatser.

Delvis därför vore det fördelaktigt att ett eventuellt substitut till antibiotika ger så liten risk som möjligt för utveckling av resistens. Bakteriella virulensinhibitorer kunde vara en bra väg att gå enligt Cheng *et al.* (2014). De verkar inte påverka gynnsamma bakterier då de är riktade mot bakteriella virulensfaktorer som tordes saknas hos normalflorobakterier. Därför skulle de enligt författaren orsaka mindre resistensutveckling då bakterierna inte avdödas utan endast blir mindre patogena. Rimligtvis borde det ändå alltid kunna ske en viss selektion även om trycket inte är högt eftersom baktericid effekt saknas. Grundprincipen tror jag har potential, men eftersom virulensfaktorer varierar mellan olika agens skulle arbetet och kostnaden förmodligen bli stor för att reda ut vad som fungerar mot respektive faktor. Jämfört med QS-inhibitorer som beskrivs av Sang & Blecha (2015), som inte heller skulle ge resistensutveckling i samma utsträckning, verkar virulensinhibitorerna ha bättre effekt. QS-inhibitorerna hämmar samverkan mellan bakterierna men frågan är om det bara har lindrande verkan och förenklar eliminering eller faktiskt kan hindra insjuknande och fungera i praktiken i kroppen.

Sammanfattningsvis tror jag personligen att det är värt att satsa på framför allt förebyggande metoder som god djurhållning, vaccinering och smittskydd då det efter vissa studier verkar fungera bra och dessutom är ekonomiskt hållbart (Sang & Blecha, 2015). Dock behövs det mer övergripande och utökad forskning. Det finns ett behov även av nya behandlingar för akuta fall, och dessa behöver utvecklas ännu mer innan de kan ersätta antibiotikan. För att få

nya alternativ inom grisproduktionen bör det satsas på behandlingar som skulle få användas till djur och inte prioriteras till människor. Gällande själva behandlingsmetoderna av antibiotika sker det i dagsläget ofta felaktig behandling, så utbildning av aktuella personer och yrken kunde ha goda resultat. För att globalt kunna minska antibiotikaförbrukningen inom grisproduktionen behövs kommunikation och gemensamma bestämmelser, inte bara inom vissa geografiska områden. Det finns många sätt att minska antibiotikaanvändningen, men det som saknas är vetenskapliga forskning och handlingskraft i att genomföra ett internationellt samarbete.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Abedon, S.T., Kuhl, S.J., Blasdel, B.G., Kutter, E.M. (2011). Phage treatment of human infections. *Bacteriophage* 1, 66–85. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.15845>
- Bian, G., Ma, S., Zhu, Z., Su, Y., Zoetendal, E.G., Mackie, R., Liu, J., Mu, C., Huang, R., Smidt, H., Zhu, W. (2016). Age, introduction of solid feed and weaning are more important determinants of gut bacterial succession in piglets than breed and nursing mother as revealed by a reciprocal cross-fostering model. *Environmental Microbiology*, 18: 1566–1577. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13272>
- Boyer, P., Almond, G.W. (2018). *Acute Multiglandular Mastitis in Sows - Reproductive System*. MSD Veterinary Manual. <http://www.msdevetmanual.com/reproductive-system/postpartum-dysgalactia-syndrome-and-mastitis-in-sows/acute-multiglandular-mastitis-in-sows>. [2018-02-20]
- Castanon, J.I.R. (2007). History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. *Poultry Science*, 86: 2466–2471. <https://doi.org/10.3382/ps.2007-00249>
- Cheng, G., Hao, H., Xie, S., Wang, X., Dai, M., Huang, L., Yuan, Z. (2014). Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? *Frontiers in Microbiology*, 5 (217): 2-10.
- Cromwell, G.L. (2002). Why and How Antibiotics Are Used in Swine Production. *Animal Biotechnology*, 13: 7–27. <https://doi.org/10.1081/ABIO-120005767>
- Department of Health and Food Safety. (2016). *AMR: a major European and Global challenge*. EU-kommissionen. [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_factsheet\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_factsheet_en.pdf). [2018-02-20]
- Di Pasquale, A., Bonanni, P., Garçon, N., Stanberry, L.R., El-Hodhod, M., Tavares Da Silva, F. (2016). Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks. *Vaccine*, 34: 6672–6680. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.039>
- Ducatelle R., Eeckhaut V., Haesebrouck T., Van Immerseel F. (2014). A review on prebiotics and probiotics for the control of dysbiosis: present status and future perspectives. *Animal*, 9:43-48. [https://www.cambridge.org/core/services/aopcambridgecore/content/view/64BCA84E275FBC0AC722DFC25FD54BAE/S1751731114002584a\\_hi.pdf/\\_div\\_class\\_\\_title\\_\\_A\\_review\\_on\\_prebiotics\\_and\\_probiotics\\_for\\_the\\_control\\_of\\_dysbiosis\\_\\_present\\_status\\_and\\_future\\_perspectives\\_\\_div\\_.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aopcambridgecore/content/view/64BCA84E275FBC0AC722DFC25FD54BAE/S1751731114002584a_hi.pdf/_div_class__title__A_review_on_prebiotics_and_probiotics_for_the_control_of_dysbiosis__present_status_and_future_perspectives__div_.pdf)
- Epizootilagen (1999). Näringsdepartementet, Stockholm. (SFS 1999:657)
- European Food Safety Authority. (2011). *EFSA assesses welfare risks to animals during transport*. <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/110112>. [2018-02-20]
- European Innovation Partnership, EU-kommissionen. (2014). *EIP-AGRI, Reducing antibiotics in pig farming*. [https://ec.europa.eu/eip/agriculture/sites/agrieip/files/eipagri\\_brochure\\_antibiotics\\_2014\\_en\\_web.pdf](https://ec.europa.eu/eip/agriculture/sites/agrieip/files/eipagri_brochure_antibiotics_2014_en_web.pdf). [2018-02-09]
- Fablet, C., Marois-Créhan, C., Simon, G., Grasland, B., Jestin, A., Kobisch, M., Madec, F., Rose, N. (2012). Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: A cross-sectional study. *Veterinary Microbiology*, 157: 152–163. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.015>
- Fjelkner, J. (2015). *Att lyckas med vaccinering*. Sveriges Grisföretagare. <http://svenskggris.com/?p=22180&pt=114> [2018-03-07]

- Gheisar, M.M., Kim, I.H. (2018). Phytobiotics in poultry and swine nutrition – a review. *Italian Journal of Animal Science*, 17: 92–99. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2017.1350120>
- Gresse, R., Chauncheyras-Durand, F., Fleury, M.A., Wiele, T.V. de, Forano, E., Blanquet-Diot, S. (2017). Gut microbiota dysbiosis in postweaning piglets: Understanding the keys to health. *Cellpress Reviews*, Vol. 25, No. 10: 851-866.
- Harris, D. L. Hank. (2018). Intestinal Salmonellosis in Pigs - Digestive System. *MSD Manual, Veterinary Manual*. <http://www.msdevetmanual.com/digestive-system/intestinal-diseases-in-pigs/intestinal-salmonellosis-in-pigs> [2018-02-14]
- Hedegaard, C.J., Lauridsen, C., Heegaard, P.M.H. (2017). Purified natural pig immunoglobulins can substitute dietary zinc in reducing piglet post weaning diarrhoea. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 186: 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.02.001>
- Hosseindoust, A.R., Lee, S.H., Kim, J.S., Choi, Y.H., Noh, H.S., J.H. Lee, P.K. Jha, I.K. Kwon, B.J. Chae. (2017). Dietary bacteriophages as an alternative for zinc oxide or organic acids to control diarrhoea and improve the performance of weanling piglets. *Veterinari Medicina*, 62: 53–61. <http://vri.cz/docs/vetmed/62-2-53.pdf>
- Immunisation Advisory Centre. (2017). *Types of vaccines*. Immunisation Advisory Centre, University of Auckland. <http://www.immune.org.nz/vaccines/vaccine-development/types-vaccines>. [2018-03-07]
- Innovative Medicines Initiative. (2013). *IMI – Addressing the urgent need for new antibiotics*. <http://www.imi.europa.eu/news-events/press-releases/imi-addressing-urgent-need-new-antibiotics>. [2018-02-26]
- Jordbruksverket. (2018). *Nya regler för uppfödning av grisar*. <http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/olikaslagsdjur/grisar/nyaregleruppfodning.4.357ab84415e008ca0bd7d1de.html> [2018-03-13].
- Läkemedelsverket. (2017). *Zinkoxidläkemedel till gris förbjuds*. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2017/Zinkoxidlakemedel-till-gris-forbjuds/> [2018-02-25]
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A.K.M., Wertheim, H.F.L., Sumpradit, N., Vlieghe, E., Hara, G.L., Gould, I.M., Goossens, H., Greko, C., So, A.D., Bigdeli, M., Tomson, G., Woodhouse, W., Ombaka, E., Peralta, A.Q., Qamar, F.N., Mir, F., Kariuki, S., Bhutta, Z.A., Coates, A., Bergstrom, R., Wright, G.D., Brown, E.D., Cars, O. (2013). Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet*, 13: 1057–1098. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- Laxminarayan, R., Heymann, D. (2012). Challenges of drug resistance in the developing world. *British Medical Journal*, 344: 25–27. <http://www.jstor.org/stable/41551778>
- Liu, G., Guan, G., Fang, J., Martínez, Y., Chen, S., Bin, P., Duraipandiyar, V., Gong, T., Tossou, M.C.B., Al-Dhabi, N.A., Yin, Y. (2016). Macleaya cordata Extract Decreased Diarrhea Score and Enhanced Intestinal Barrier Function in Growing Piglets. *BioMed Research International*, 2016: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/1069585>
- Loera-Muro, A., Angulo, C. (2018). New trends in innovative vaccine development against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Veterinary Microbiology*. In press, Tillgänglig online 6 Mars 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.02.028> [2018-02-24]
- Melander, R.J., Zurawski, D.V., Melander, C. (2018). Narrow-spectrum antibacterial agents. *MedChemComm*, 9: 12–21. <https://doi.org/10.1039/C7MD00528H>
- Ni, H., Martínez, Y., Guan, G., Rodríguez, R., Más, D., Peng, H., Valdivié Navarro, M., Liu, G. (2016). Analysis of the Impact of Isoquinoline Alkaloids, Derived from *Macleaya cordata* Extract, on the Development and Innate Immune Response in Swine and Poultry. *BioMed Research International*, 2016: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/1352146>
- Olsen, S.C., Garin-Bastuji, B., Blasco, J.M., Nicola, A.M., Samartino, L. (2012). Brucellosis. I: Zimmerman, J.J., Locke A. Karriker, Ramirez, A., Schwartz, K.J., Stevenson, G.W. *Diseases of Swine* (10). Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 697-705. ISBN:978-0-813-82267-9
- Omonijo, F.A., Ni, L., Gong, J., Wang, Q., Lahaye, L., Yang, C. (2017). Essential oils as alternatives to antibiotics in swine production. *Animal Nutrition*. In press, Tillgänglig online 18 september 2017. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.09.001>
- Park, J., Friendship, R.M., Poljak, Z., Weese, J.S., Dewey, C.E. (2013). An investigation of exudative epidermitis (greasy pig disease) and antimicrobial resistance patterns of *Staphylococcus*



- hyicus and Staphylococcus aureus isolated from clinical cases. *Canadian Veterinary Journal*, 54: 139–144.
- Postma, M., Sjölund, M., Emanuelson, U., Beilage, E. grosse, Nielsen, E.O., Stärk, K.D.C., Dewulf, J., Belloc, C., Backhans, A., Loesken, S., Collineau, L. (2016). Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries. *BMC-Porcine Health Management*, 2016, 2:9.  
<https://porcinehealthmanagement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40813-016-0028-z>
- Ritchie, H. (2017). How do we reduce antibiotic resistance from livestock? *Our World Data*.  
<https://ourworldindata.org/antibiotic-resistance-from-livestock>. [2018-02-20].
- Rojo-Gimeno, C., Postma, M., Dewulf, J., Hogeveen, H., Lauwers, L., Wauters, E. (2016). Farm-economic analysis of reducing antimicrobial use whilst adopting improved management strategies on farrow-to-finish pig farms. *Preventive Veterinary Medicine*, 129: 74–87.  
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.05.001>
- Sang, Y., Blecha, F. (2015). Alternatives to antibiotics in animal agriculture: An ecoimmunological view. *Pathogens*, 4: 1–19.
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt. (2017). *Salmonella hos gris*.  
<http://www.sva.se/djurhalsa/gris/zoonoser-gris/salmonella-gris>. [2018-02-14]
- Sveriges Veterinärförbund. (2017). *Guidelines for the use of antibiotics in production animals*.  
<http://www.svf.se/Documents/S%c3%a4llskapet/Husdjurssektionen/Nyheter/SVS%20guidelines%20ENG%202017%20webb.pdf>. [2018-02-09]
- U.S. Food and Drug Administration. (2017). *Development & Approval Process - FACT SHEET: Veterinary Feed Directive Final Rule and Next Steps*.  
<https://www.fda.gov/animalveterinary/developmentapprovalprocess/ucm449019.htm>. [2018-02-20]
- Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A., Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112: 5649–5654.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Van Boeckel, T.P., Chen, D., Robinson, T.P., Levin, S.A., Laxminarayan, R., Glennon, E.E., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Bonhoeffer, S. (2017). Reducing antimicrobial use in food animals. *Insights*, 357: 1350-1352.  
<https://www.cddep.org/wpcontent/uploads/2017/10/science.0929PolicyForum-1.pdf>.
- Veterinary Medicines Division. (2017). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015 Trends from 2010 to 2015. European Medicines Agency.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf). [2018-02-08]
- Walpole, S.C., Prieto-Merino, D., Edwards, P., Cleland, J., Stevens, G., Roberts, I. (2012). The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*, 12: 439.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-439>
- World Health Organisation. (2018). *FAO/OIE/WHO Tripartite Collaboration on AMR*.  
[http://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/antimicrobial-resistance/tripartite/en/](http://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/tripartite/en/). [2018-03-13]
- Zoric, M., Nilsson, E., Lundeheim, N., Wallgren, P. (2009). Incidence of lameness and abrasions in piglets in identical farrowing pens with four different types of floor. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 5: 23. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-51-23>