

Effekt på antallet af dødfødte grise ved tildeling af syntetisk  
E-vitamin eller naturligt E-vitamin til søer.

Dyrlæge  
Jesper S. Olesen  
FynVet Svinefagdyrlæger Aps.  
Gørtlervej 6  
5750 Ringe

## Resume

Et stigende antal dødfødte pattegrise i moderne dansk svineproduktion har for både rådgivere og producenter medført et øget fokus på at fremskaffe brugbare løsningsmodeller imod dette fænomen. I nærværende fagdyrlægeopgave forsøges det at afdække om tilskud af ekstra E-vitamin kort tid før faring kan mindske antallet af dødfødte pattegrise i en almindelig dansk produktionsbesætning.

Forsøget er foretaget i en sobesætning med 425 årssøer, som i det sidste halve år før afprøvningen start havde haft i gennemsnit 2,0 dødfødte grise pr. kuld. Besætningen brugte i forsøgsperioden en drægtighedsblanding med et indhold af E-vitamin på 80 mg/Fes og en diegivningsblandingen med et indhold af E-vitamin på 92 mg/Fes.

Forsøget blev udført som en dobbeltblindet klinisk afprøvning med to behandlingsgrupper og en kontrolgruppe. En behandlingsgruppe af søer der fik 1000 mg naturligt E-vitamin dagligt, en anden behandlingsgruppe af søer der fik 1000 mg syntetisk E-vitamin dagligt og en kontrolgruppe af søer, som blev tildelt placebo dagligt. For at indgå i forsøget skulle hver enkelt so indtage minimum 7 dages behandling før faring. I alt blev der analyseret på data fra 435 forskellige faringer. 140 faringer i gruppen der fik naturligt E-vitamin, 147 faringer i gruppen der fik syntetisk E-vitamin og 148 faringer i gruppen der fik placebo.

Dataanalyserne blev udført i statistikprogrammet SAS version 9.1.3. De deskriptive analyser i PROC UNIVARIATE og den logistiske regression i PROC GLIMMIX.

I gruppen der fik naturligt E-vitamin var der i alt 10 % dødfødte pattegrise. I de to grupper der fik syntetisk E-vitamin og placebo var der i begge grupper i alt 11,7 % dødfødte pattegrise.

Resultaterne fra den samlede analyse af datasættet viser en signifikant sammenhæng på et 95 % niveau imellem proportionen af dødfødte og de forklarende variable farefeberbehandling ( $p=0,01$ ), fødselshjælp ( $p=0,001$ ) og lægnummer ( $p=<0,0001$ ). Det er således i dette forsøg beskyttende faktorer; ikke at have fået farefeberbehandling, ikke at have fået fødselshjælp og at være en 1. lægssø eller 2. lægssø.

I undersøgelsen fandtes at proportionen af dødfødte pattegrise var den samme ved søer tildelt syntetisk E-vitamin som ved søer tildelt placebo ( $p=0,90$ ).

I undersøgelsen fandtes at proportionen af dødfødte pattegrise var den samme ved unge søer (1. lægssøer og 2. lægssøer) tildelt naturligt E-vitamin som ved unge søer tildelt placebo ( $p=0,037$ ).

I undersøgelsen fandtes at proportionen af dødfødte pattegrise var signifikant lavere ved gamle søer (3. lægssøer og ældre søer) tildelt naturligt E-vitamin end ved gamle søer tildelt placebo ( $p=0,03$ ).

Det kan på baggrund af forsøget konkluderes, at i denne produktionsbesætning, kan 1000 mg naturligt E-vitamin tildelt dagligt til gamle søer (3. lægssøer eller ældre) i minimum 7 dage før faring medføre et signifikant fald i proportionen af dødfødte pattegrise sammenlignet med en placebo behandlet gruppe af gamle søer.

# Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	3
1 Introduktion.....	4
1.1 Formål.....	4
1.2 Baggrund for afprøvningen.....	4
2 Materiale og metode.....	5
2.1 Besætningsbeskrivelse.....	5
2.2 Praktisk gennemførelse i besætningen.....	6
2.2.1 Behandlingsgrupper.....	6
2.2.2 Behandlinger.....	6
2.2.3 Registreringer opsamlet i forsøget.....	6
2.3 Statistiske metoder.....	7
2.3.1 Bestemmelse af stikprøvens størrelse.....	7
2.3.2 Eksklusionskriterier.....	8
2.3.3 Statistiske modeller:.....	8
3 Resultater.....	10
3.1 Beskrivende analyser.....	10
3.2 Analyser af sammenhængen mellem proportionen af dødfødte i kuldet og behandling med E-vitamin.....	17
3.2.1 Behandlingseffekt - det fulde datasæt.....	17
3.2.2 Sammenligning af behandlingsgruppe 1 vs. 2.....	18
3.2.3 Sammenligning af behandlingsgruppe 2 vs. 3.....	18
3.2.4 Sammenligning af behandlingsgruppe 1 vs. 3.....	18
4 Diskussion:.....	21
4.1 Diskussion af resultaterne:.....	21
4.2 Diskussion af mulige fejlkilder:.....	22
4.3 Opsummering af diskussion og konklusion:.....	23
5 Litteratur:.....	25

# 1 Introduktion

## 1.1 Formål

Formålet med forsøget var at undersøge om proportionerne af dødfødte pøttegrise var forskellige hos søer der blev tildelt (I) naturligt E-vitamin (d-alfa-tokoferol-acetat); (II) syntetisk E-vitamin (dl-alfa-tokoferol-acetat); eller (III) placebo – i form af tilskudsfoder i ugen før faring.

## 1.2 Baggrund for afprøvningen

Der er et stigende antal af dødfødte pøttegrise i moderne dansk svineproduktion(1). Stigningen i antallet af dødfødte pøttegrise har medført et krav fra producenterne, om fra rådgiverside, at fremkomme med løsninger på problemet.

Man ved at antallet af dødfødte pøttegrise forøges med stigende alder på moderdyret og med stigende kuldstørrelse(2). Der er også mange virusinfektioner, bakterielle infektioner, forgiftninger og mangelsituationer, som kan forårsage en stigning i antallet af dødfødte pøttegrise(3). Blandt mange nævnes her kun enkelte. Porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS), porcint parvovirus infektion, svineinfluenzavirus, leptospirose, systemiske bakterielle infektioner og mangel på tilstrækkelig energiforsyning til det drægtige dyr. Stresstilstande forårsaget af et dårligt staldmiljø kan medføre en stigning i antallet af dødfødte. Dårligt staldmiljø kan være ekstreme klimasituationer, høj belægningsgrad og dårlig kvalitet på foder og luft i stalden(3).

Blandt rådgivere i dansk svineproduktionen er det kutyme at undersøge en besætning med mange dødfødte pøttegrise ved en klinisk gennemgang og eventuelt ved hjælp af supplerende laboratediagnostik. Rådgivere forsøger på den måde at fastsætte en eller flere af de ovennævnte muligheder, som årsag til for mange dødfødte pøttegrise. Når disse muligheder er gennemgået, og der stadigvæk ikke er fundet en løsning på problemet, vælger nogle rådgivere at prøve alternative løsninger til at få antallet af dødfødte pøttegrise til at falde. Igennem tiderne har der været forsøgt med mange forskellige typer præparater. Specielt har tildeling af ekstra E-vitamin før faring været forsøgt til søer i besætninger med mange dødfødte pøttegrise.

I et enkelt canadisk forsøg fra 1986 faldt antallet af dødfødte pøttegrise ved søer, der blev tildelt ekstra E-vitamin(4). I forsøget fik de søer, der blev tildelt standardfoder, 9,6 % dødfødte grise, hvorimod de søer, der fik ekstra E-vitamin ved injektioner hen igennem drægtighedsperioden, fik henholdsvis 1,7 % og 3,8 % dødfødte. Et nyere dansk forsøg fra 2002 udført i 18 besætninger viser ingen forskel i antallet af dødfødte på trods af injektionsbehandling med E-vitamin kort tid før faring(5).

Der findes forskellige typer af E-vitamin, naturligt E-vitamin (d-alfa-tokoferol-acetat) og syntetisk E-vitamin (dl-alfa-tokoferol-acetat). Danske forsøg har vist op til det dobbelte niveau af E-vitamin i plasma og mælk når diegivende søer tildeles naturligt E-vitamin sammenlignet med søer tildelt syntetisk E-vitamin(6,7). I det ene af disse to danske forsøg fandtes at plasma og væv fra pøttegrise,

som har diet søer, der har fået naturligt E-vitamin, også har et dobbelt så højt niveau af det naturlige E-vitamin i forhold til det syntetiske E-vitamin. I forsøget fik soen tildelt begge E-vitamin typer i den samme mængde. E-vitaminerne var mærket med forskellige radioaktive isotoper, således at det i blod- og vævsprøver var muligt at skelne hvilket E-vitamin, der blev optaget bedst(7).

Humant måles der også i plasma en dobbelt så høj koncentration af E-vitamin, når forsøgspersoner tildeles naturligt E-vitamin i forhold til, når de tildeles syntetisk E-vitamin(8).

Fysiologisk ved man, at E-vitamin har en antioxiderende effekt på frie radikaler i cellerne. Denne effekt beskytter cellevæggene imod nedbrydning og for tidlig celledød(9). Hvilken effekt E-vitamin eventuelt kan have på forekomsten af dødfødte pattegrise, er ikke klar. I et amerikansk forsøg blev der vist forlænget faringstid og flere svagfødte grise, når søer i en længere periode blev tildelt foderblandinger med et lavt indhold af både selen og E-vitamin(10).

I nærværende fagdyrlægeopgave er det forsøgt at eftervise det tidligere omtalte canadiske forsøg, med et fald i antallet af dødfødte, ved tildeling af høje doser E-vitamin(4). Til dette forsøg blev det valgt at have to forskellige typer behandlingsgrupper. En gruppe med naturligt E-vitamin og en gruppe med syntetisk E-vitamin.

## **2 Materiale og metode**

### **2.1 Besætningsbeskrivelse**

Forsøget er foretaget i en sobesætning med 425 årssøer. Besætningens sundhedsstatus er Blå SPF+Myc+Ap2+Ap12+Dk.

Besætningen har i det sidste halve år før afprøvningens start haft i gennemsnit 2,0 dødfødte grise pr. kuld.

Pattegrisedødeligheden har i samme periode været 8,5 %.

Der er ugedrift i besætningen med cirka 20 søer til faring pr. uge.

Besætningen består af 90 % produktionssøer af racekombinationen YL og en renracet kernebesætning på 10 % søer af racekombinationen LL.

Der indkøbes tørfoder. Indholdet af E-vitamin i drægtighedsblandingen er 80 mg/Fes, og i diegivningsblandingen er indholdet 92 mg/Fes.

Søerne står i enkeltdyrsbokse med langtrug i drægtighedsstaldene. Søerne sættes i farestalden 8 dage før forventet faring.

Der vaccineres rutinemæssigt imod parvovirus infektion.

I de sidste 2 år har der ikke været kliniske symptomer på aktiv PRRS-infektion i besætningen.

## **2.2 Praktisk gennemførelse i besætningen**

### **2.2.1 Behandlingsgrupper**

Der indgik i alt tre behandlingsgrupper i afprøvningen. En behandlingsgruppe af søer der fik naturligt E-vitamin, og en anden behandlingsgruppe af søer der fik syntetisk E-vitamin, samt en tredje behandlingsgruppe af søer, som blev tildelt placebo.

Forsøget har været dobbeltblindet, dvs. hverken investigator, besætningsejer eller personale på gården har vidst, hvilke søer der fik hvilken behandling.

Søerne blev inddelt i de tre behandlingsgrupper RØD, GRØN og BLÅ efter et princip forklaret i afsnittet her nedenfor.

For hver uge blev søerne på ugekortet udvalgt til en af de tre grupper. I den første forsøgsuge blev den første (øverste) so på ugekortet tildelt farven RØD, soen som stod nedenunder (nummer to) på ugekortet blev tildelt farven GRØN og soen der stod som nummer tre på ugekortet blev tildelt farven BLÅ. So nummer fire på ugekortet blev tildelt farven RØD osv. I anden forsøgsuge blev den første (øverste) so på ugekortet tildelt farven GRØN, soen nedenunder (nummer to) blev tildelt farven BLÅ og nummer tre RØD. So nummer fire på ugekortet blev tildelt farven GRØN osv. De følgende uger fortsattes efter samme mønster.

Søerne blev fordelt i behandlingsgrupperne på ovennævnte måde, dels for at undgå eventuelle systematiske fejl - og dels fordi det var praktisk muligt / let gennemførligt.

### **2.2.2 Behandlinger**

Søerne i grupperne fik forsøbspulver dagligt de sidste dage før forventet faring. Tildelingen af forsøbspulver startede den forrige mandag før forventet faring og blev givet hver dag indtil søerne faredede (det vil i alt sige 11-13 dage med vitamintilskud). Hver so, der åd forsøbspulver i mindst 7 dage, blev medtaget i forsøget.

De 3 typer forsøbspulvere blev tildelt som en topdressing med en mængde på 100 gram dagligt. Dosis af E-vitamin blev valgt som en 3-dobling af normal dagsdosis tildelt i det almindelige foder. Der tildeltes dagligt 1000 mg naturligt E-vitamin i den ene gruppe og 1000 mg syntetisk E-vitamin dagligt i den anden gruppe. I begge grupper var bærestoffet hvedestrømel. Placebogruppen blev alene tildelt hvedestrømel. Der var ingen forskel i de 3 forsøbspulveres udseende. Der blev ikke i besætningen iagttaget nogen forskel i søernes ædelyst på de 3 forskellige forsøbspulvere.

### **2.2.3 Registreringer opsamlet i forsøget**

I forsøget indgår data fra bedriftsløsningsprogrammet og data opsamlet på staldskemaer. Staldskemaerne var under forsøget hængt op over de enkelte søer i farestalden. Samtlige kategorier af registreringer opsamlet ved forsøget fremgår af tabel 1.

Data fra bedriftsløsning	Data fra staldskema
Sonummer	Sonummer
Antal dødfødte	Forsøgsgruppe
Antal levendefødte	Manglende ædelyst
Kuld størrelsen (Antal dødfødte + Antal levendefødte)	Fødselshjælp
Lægnummer	Farefeberbehandling
Løbedato	Tilførte grise til kullet
Faringsdato	Navleblødninger

Tabel 1. Samtlige kategorier af registreringer opsamlet ved forsøget.

Rutinerne for opsamling af alle registreringerne blev gennemgået med alt personalet i stalden, før forsøget startede.

Ved obduktioner af alle de dødfødte pattegrise tre weekender i træk (21/3, 27/3 og 3/4 – 2005) blev mandskabets evner til at registrere dødfødte / levendefødte pattegrise kontrolleret inden selve afprøvningens start. Obduktionerne blev foretaget af investigator ud fra det princip der bruges ved Dansk Svineproduktion(11). Ud af i alt 68 obducerede pattegrise var 3 pattegrise noteret forkert af personalet. Disse tre grise havde trukket vejret, en enkelt af disse tre var misdannet.

Selve den kliniske afprøvning blev udført på samtlige ugehold i besætningen i perioden fra 1/5 - 2005 og frem til 1/11 - 2005.

## 2.3 Statistiske metoder

### 2.3.1 Bestemmelse af stikprøvens størrelse

Stikprøvestørrelsen blev beregnet ud fra følgende antagelser:

Formålet var at vise en forskel på proportionen af dødfødte pattegrise hos søer, der blev tildelt (I) naturligt E-vitamin (d-alfa-tokoferol-acetat) eller (II) syntetisk E-vitamin (dl-alfa-tokoferol-acetat) sammenlignet med en gruppe af søer, der blev behandlet med (III) placebo.

Til beregningen anvendtes formlen til beregning af stikprøver ved sammenligning af proportioner i to behandlingsgrupper (11):

$$n = \frac{[Z_{\alpha}(2\bar{P}\bar{Q})^{1/2} - Z_{\beta}(P_e Q_e + P_c Q_c)^{1/2}]^2}{(P_e - P_c)^2}$$

Hvor  $n$  er stikprøven i hver behandlingsgruppe (forholdet 1:1),  $P$  er estimeret af proportionen af dødfødte i henholdsvis den behandlede  $P_c$  og placebo-gruppen  $P_e$ .  $Q$  er proportionen i levendefødte ( $1-P$ ).

$Z_\alpha$  specificerer konfidensniveauet, som her blev valgt til 5 %, og  $Z_\beta$  angiver undersøgelsens power – her valgt til 80 %.

Besætningen havde ved undersøgelsens start 2,0 dødfødte pr. kuld ud af 16 totalfødte pr. kuld. Dette svarer til en proportion på 12,5 % af dødfødte. Det blev ved udregningen af stikprøvestørrelsen antaget at E-vitamin tilskud kan give et fald på 3,5 % dødfødte pr. kuld. Dette svarer ved en kuldstørrelse på 16 totalfødte til 0,6 dødfødte mindre pr. kuld. For at måle en statistisk signifikant forskel på et 5 % konfidensniveau imellem 12,5 % dødfødte og 9,0 % dødfødte pr. kuld skal stikprøvestørrelsen være på 143 stk. i hver gruppe. Udregningen er lavet i statistikprogrammet EpiInfo Statcalc.

### **2.3.2 Eksklusionskriterier**

Det blev før forsøgets start besluttet, at søer, der ikke havde fået mindst 7 dages ration af forsøgspulveret som topdressing, skulle ekskluderes fra forsøget. 7 dage blev valgt som en realistisk behandlingsperiode, da de fleste søer i dansk svineproduktion indsættes i farestalden cirka en uge før forventet faring.

Efter forsøgets start blev det vedtaget at ekskludere søer, der kun fik dødfødte pattegrise, da forklaringen på et kuld, hvor samtlige pattegrise er dødfødte, skal findes i obstetriske problemer ved faring og ikke som et udtryk for en mulig effekt af E-vitamin tilskud. Søer, der døde samme døgn som faringen fandt sted, udgik af forsøget med samme begrundelse.

### **2.3.3 Statistiske modeller:**

Resultaterne fra Bedriftsløsning-programmet blev overført til et regneark i Excel. Resultaterne fra staldskemaerne blev efterfølgende indtastet i samme Excel-regneark.

Data blev derefter overført til analyse i statistikprogrammet SAS version 9.1.3. Først blev der lavet en deskriptiv dataanalyse i PROC UNIVARIATE, resultaterne herfra er beskrevet i afsnit 3.1.

Derefter blev der lavet en egentlig statistisk dataanalyse ved hjælp af logistisk regression i PROC GLIMMIX, resultaterne herfra er beskrevet i afsnit 3.2.

I den logistiske regressionsmodel var den afhængige variabel i alle modeller proportionen af dødfødte i kuldet (antal dødfødte i kuldet / antal totalfødte i kuldet).

De forklarende variabler var de tre behandlingsgrupper (1, 2, og 3). Derudover inkluderedes også andre forklarende variabler som farefeberbehandling, fødselshjælp og lægnummer samt diverse interaktioner mellem disse. Disse variabler var primært med i modellen som kontrol for confounding. Kuldstørrelse inkluderedes ikke i modellen som forklarende variabel, da kuldstørrelse indirekte indgår i modellens afhængige variabel.

Alle modeller blev justeret for kuldeffekt (random effect af so/kuld).



Indledende blev der lavet en samlet analyse af hele datamaterialet. De mulige forklarende variabler farefeberbehandlinger, fødselshjælp og lægnummer var opdelt i klasser (klassevariabler). I de videre dataanalyser blev disse klassevariabler dikotomiserede som 0/1 ud fra en vurdering af deres odds ratio estimater. Farefeberbehandling blev kodet som 0 behandlinger vs. 1 eller flere behandlinger, fødselshjælp som ingen fødselshjælp vs. 1 eller flere gange fødselshjælp (arm i bør). Lægnummer blev kodet som unge søer (1. og 2. lægssøer) vs. gamle søer (3. lægssøer og ældre).

Efter dikotomisering blev der lavet en samlet analyse af hele datamaterialet, og efterfølgende blev der lavet parvise analyser af de 3 behandlingsgrupper, dvs. (1 vs. 2, 1 vs. 3 og 2 vs. 3). I analysen af behandlingsgruppe 1 vs. 3 blev datasættet yderligere opdelt i unge og gamle søer.

Alle modeller blev reduceret stepwise – dvs. at mulige forklarende variabler og mulige interaktionsled blev indsat ved første step. Derefter fjernedes led fra modellen, hvis de ikke var signifikante på 5 % niveau.

## 3 Resultater

### 3.1 Beskrivende analyser

I alt 475 søer indgik i forsøget.

35 af søerne havde ikke ædt forsøgsfoderet i de påkrævede 7 dage. 3 søer fik kun dødfødte pattegrise, og 2 søer døde samme døgn som faringen fandt sted. Alle disse søer blev ekskluderet fra datamaterialet inden de statistiske analyser. Se fordelingen af de ekskluderede søer i tabel 2.

Årsag	Gruppe nr. 1	Gruppe nr. 2	Gruppe nr. 3	Samlet antal for de 3 grupper.
Manglende ædelyst	11	12	12	35
Kun dødfødte	1	2	0	3
So død	1	0	1	2

Tabel 2. Fordelingen af søer der blev ekskluderet fra de 3 behandlingsgrupper inden dataanalysen.

I alt var der 435 søer med i den endelige dataanalyse. Disse søer fordelte sig på følgende vis i behandlingsgrupperne. Se tabel 3.

Gruppe nr.	Farve	Behandling	Antal søer
1	Rød	Naturligt E-vitamin	140
2	Grøn	Syntetisk E-vitamin	147
3	Blå	Placebo	148

Tabel 3. Fordelingen af søerne i de 3 behandlingsgrupper.

Af de 435 søer indgik 43 søer med registreringer fra 2 faringer i det analyserede datamateriale.

For samtlige faringer i hver af de 3 behandlingsgrupper blev middelværdier for antallet af dødfødte, levendefødte, totalfødte og lægnummer beregnet. Se tabel 4.

Behandling	Dødfødte	Levendefødte	Totalfødte	Lægnummer (alder på søerne)
Naturligt E-vitamin	1,66	14,32	15,99	2,11
Syntetisk E-vitamin	1,94	14,23	16,18	2,35
Placebo	1,92	13,80	15,72	2,26

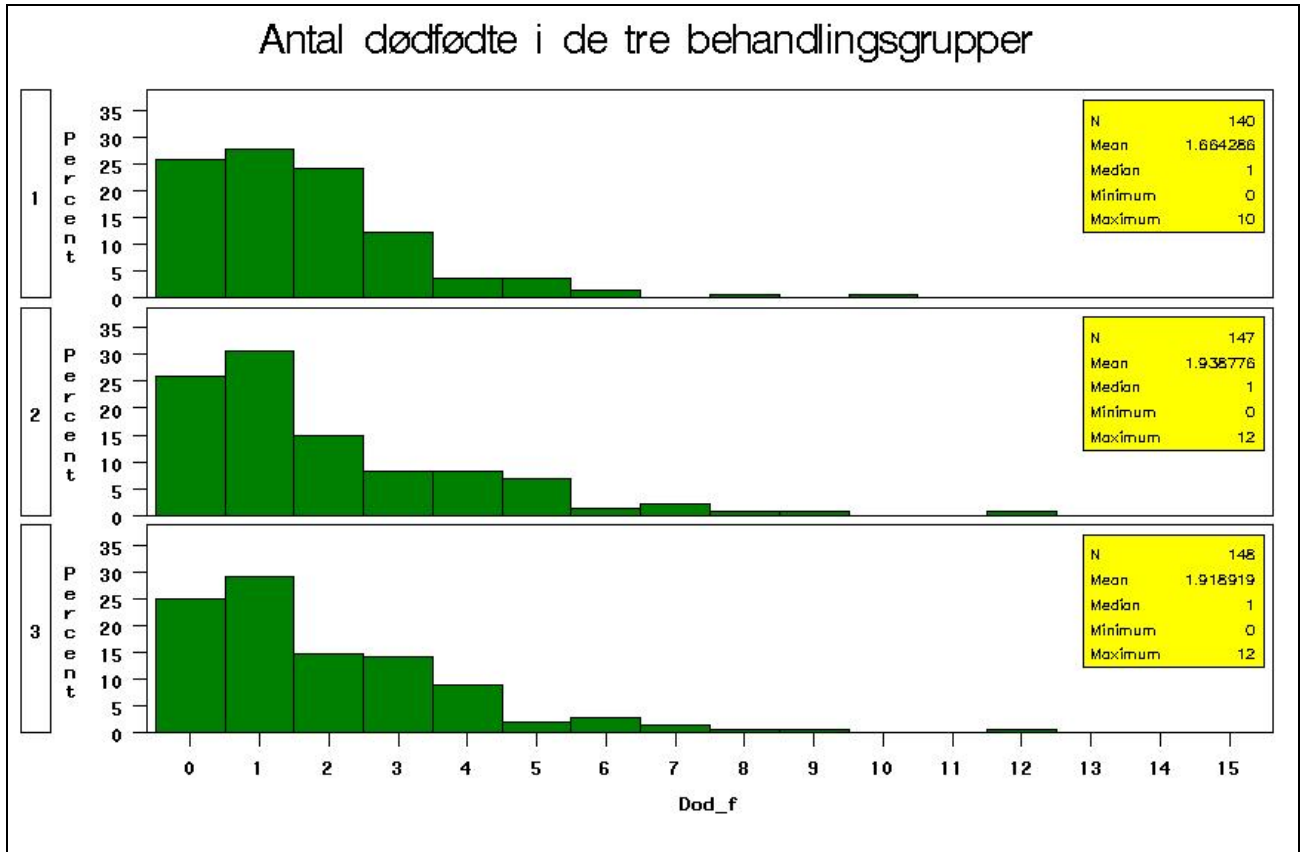
Tabel 4. Middelværdier for antal dødfødte mv. i de 3 behandlingsgrupper.

Derudover beregnedes procenten af henholdsvis dødfødte og levendefødte pattede. Se tabel 5

Behandling	Dødfødte i procent	Levendefødte i procent
Naturligt E-vitamin	10 %	90 %
Syntetisk E-vitamin	11,7 %	88,3 %
Placebo	11,7 %	88,3 %

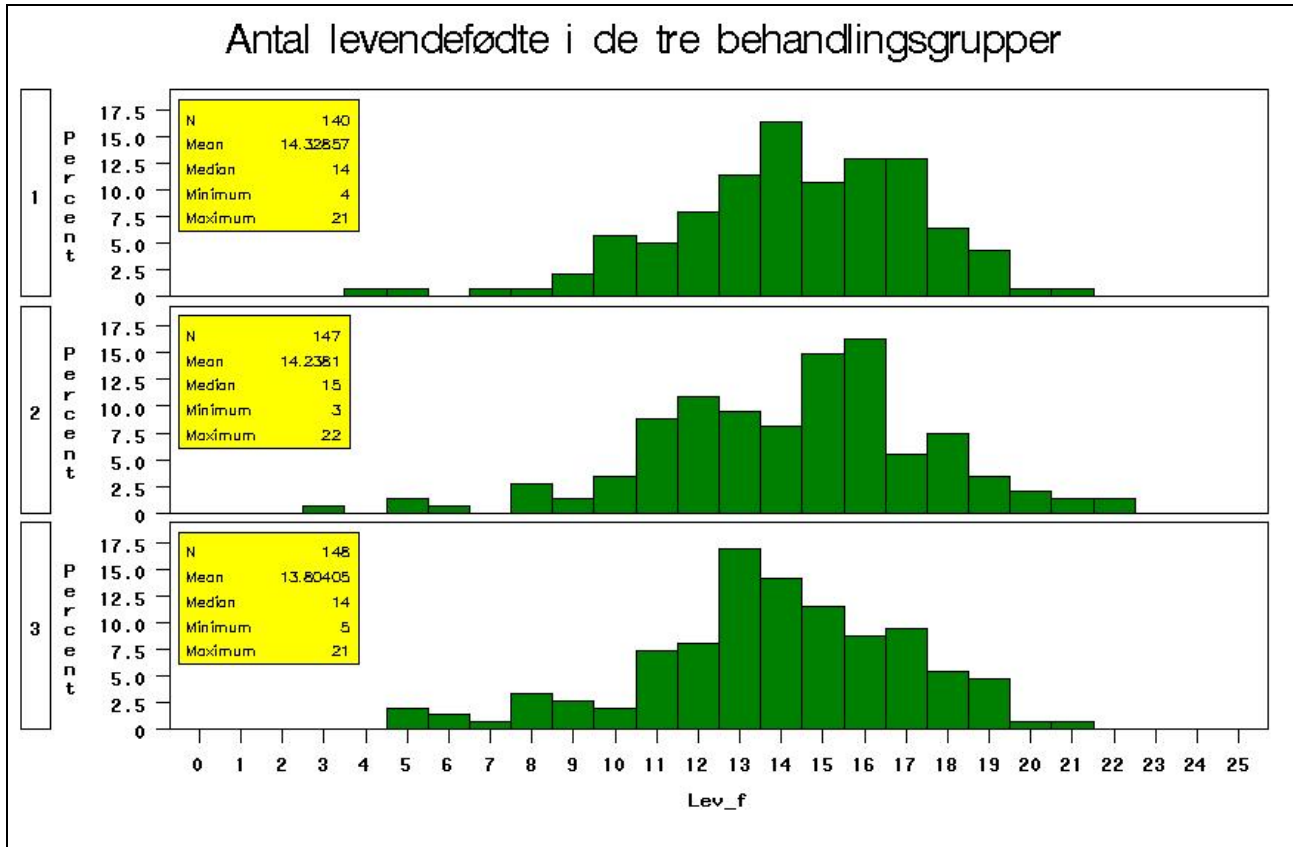
Tabel 5. Det procentvise antal dødfødte og levendefødte i de 3 behandlingsgrupper.

Figur 1 viser fordelingen af dødfødte pr. kuld i de 3 behandlingsgrupper. Der er flest kuld med 1 dødfødt pattegris og dette gælder for alle 3 behandlingsgrupper.



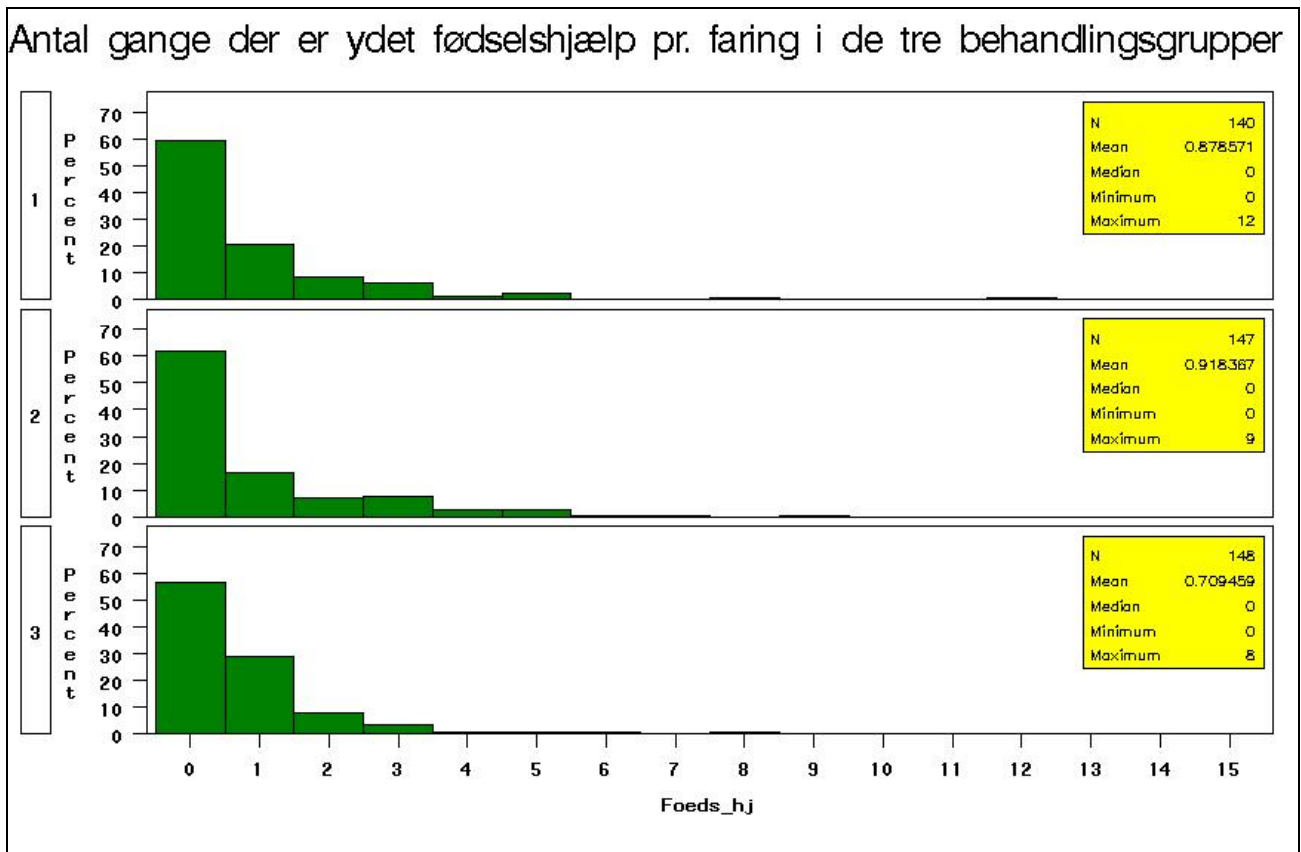
Figur 1. Fordelingen af dødfødte pr. kuld i de 3 behandlingsgrupper.

Figur 2 viser fordelingen af levendefødte pr. kuld i de 3 behandlingsgrupper. Det maksimale antal levendefødte i forsøget var 22 og det mindste antal var 3.



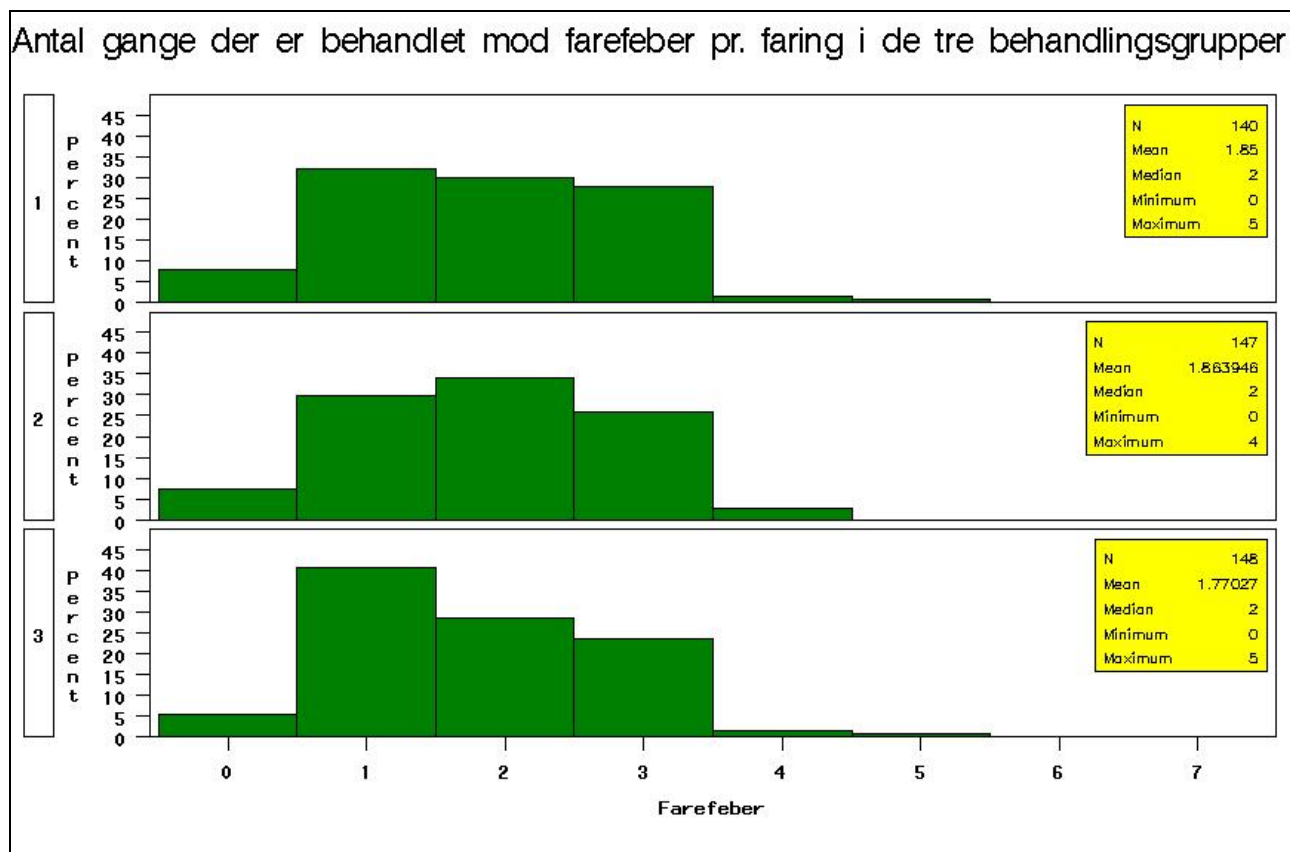
Figur 2. Fordelingen af levendefødte pr. kuld i de 3 behandlingsgrupper.

Figur 3 viser fordelingen af fødselshjælp (målt som antal gange af 'arm i bør') i de 3 behandlingsgrupper. I alle 3 behandlingsgrupper har omkring 60 % af søerne ikke modtaget nogen form for fødselshjælp.



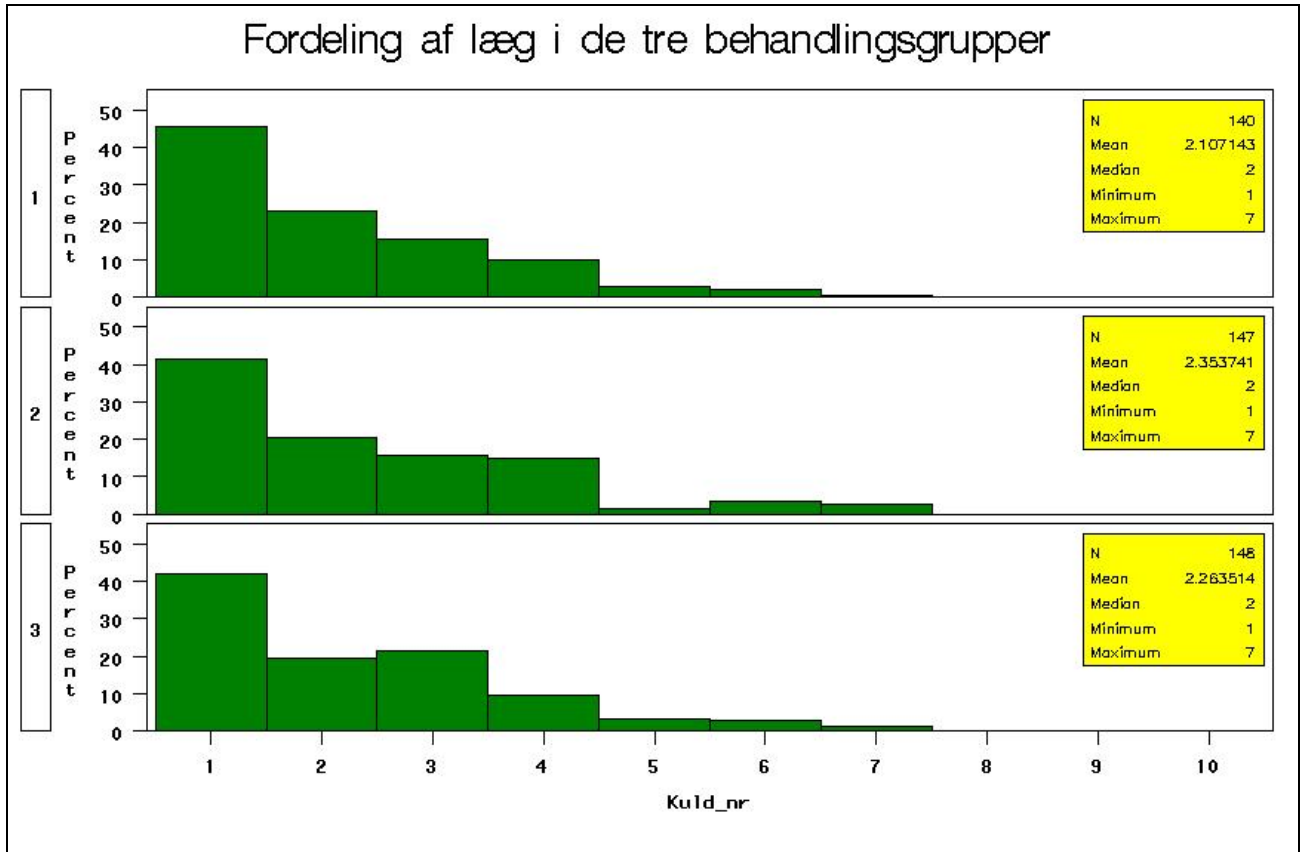
Figur 3. Antal gange der er ydet fødselshjælp pr. faring i de 3 behandlingsgrupper.

Figur 4 viser fordelingen af farefeberbehandlinger i de 3 behandlingsgrupper. I alle 3 behandlingsgrupper har godt 90 % af søerne modtaget behandling for farefeber i en eller flere dage. Det maksimale antal farefeber behandlingsdage for en so i forsøget var 5 dage.



Figur 4. Antal gange der er behandlet med antibiotika mod farefeber pr. faring i de 3 behandlingsgrupper.

Figur 5 viser den aldersmæssige fordeling af søerne i de 3 behandlingsgrupper. Søerne i gruppe 2 havde den højeste gennemsnitsalder med 2,35 læg pr. so.



Figur 5. Aldersmæssig fordeling af søerne på de enkelte lægnumre i de 3 behandlingsgrupper.



## **3.2 Analyser af sammenhængen mellem proportionen af dødfødte i kuldet og behandling med E-vitamin.**

### **3.2.1 Behandlingseffekt - det fulde datasæt**

I den logistiske model på det fulde datasæt, hvor de forklarende variabler var behandlingsgruppe, farefeberbehandling, fødselshjælp, lægnummer og interaktionen mellem behandlingsgruppe og lægnummer – fandtes ingen signifikant samlet effekt (type III-test) af behandling. Odds ratio estimaterne for de 3 klassevariabler (farefeberbehandling, fødselshjælp og lægnummer) viste, at der var to risikoniveauer for hver variabel.

De forklarende variabler farefeberbehandlinger, fødselshjælp og lægnummer blev derfor kodet som dikotome som forklaret i afsnit 2.3.3. Dette forenkledede model og fortolkning af resultaterne væsentligt.

I en model med behandlingsgruppe og de dikotomiserede variabler som forklarende, samt interaktionen mellem behandlingsgruppe og lægnummer fandtes en signifikant effekt af behandling – der var forskel på behandlingsgruppe 1 og 3 ( $p=0,0459$ ), men ikke på 1 og 2 ( $p=0,2659$ ) og 2 og 3 ( $p=0,3341$ ). Derudover fandtes følgende signifikante sammenhænge imellem proportionen af dødfødte og farefeberbehandling, fødselshjælp og lægnummer. Se tabel 6.

Dikotomiserede variable 0 vs. 1	Odds Ratio	Konfidens interval	P-værdi
Farefeberbehandling	0,54	0,34 – 0,87	0,01
Fødselshjælp	0,73	0,60 – 0,88	0,001
Lægnummer	0,46	0,46 – 0,64	< 0,0001

Tabel 6. Resultater fra modellen med den samlede analyse af de 3 Behandlingsgrupper og dikotomiserede variabler.

Modellen viste, at der var signifikant færre dødfødte ved de søer, der ikke havde brug for farefeberbehandling, fødselshjælp eller som var 1. eller 2. lægssøer. For eksempel er odds for dødfødt i kuldet 0,46 gange lavere i unge søer (læg 1+2) vs. gamle søer (læg 3 og derover).

Interaktionsleddet var samlet set ved (type III-test) non-signifikant, ( $p=0,10$ ), men signifikant for nogle af kombinationerne af behandlingsgruppe og læg og ikke for andre (resultater ikke vist). Det blev derfor besluttet at undersøge effekten af behandling i detaljer for behandlingsgrupperne parvist. Og for analysen af behandlingsgruppe 1 vs. 3 blev denne yderligere opdelt i henholdsvis unge og gamle søer – se nedenfor.

### 3.2.2 Sammenligning af behandlingsgruppe 1 vs. 2

Der fandtes ikke en signifikant forskel på dødeligheden i behandlingsgruppe 1 og 2 ( $p=0,4$ ). Der var signifikante sammenhænge mellem dødelighed i kullet og variablene fødselshjælp og lægnummer. Der var ingen interaktion mellem behandlingsgruppe og lægnummer. Se tabel 7.

Dikotomiserede variable 0 vs. 1	Odds Ratio	Konfidens interval	P-værdi
Fødselshjælp	0,75	0,58 – 0,96	0,02
Lægnummer	0,68	0,53 – 0,88	0,003

Tabel 7. Resultater fra modellen med analyse af behandlingsgruppe 1 og 2.

Modellen viste, at der var signifikant færre dødfødte ved de søer, der ikke havde brug for fødselshjælp eller som var 1. eller 2. lægssøer.

### 3.2.3 Sammenligning af behandlingsgruppe 2 vs. 3

Der fandtes ikke en signifikant forskel på dødeligheden i behandlingsgruppe 2 og 3 ( $p=0,9$ ). Der var signifikante sammenhænge mellem dødelighed i kullet og variablerne farefeberbehandling, fødselshjælp og lægnummer. Der var ingen interaktion mellem behandlingsgruppe og lægnummer. Se tabel 8.

Dikotomiserede variable 0 vs. 1	Odds Ratio	Konfidens interval	P-værdi
Farefeberbehandling	0,76	0,6 – 0,96	0,02
Fødselshjælp	0,55	0,43 – 0,7	<0,0001
Lægnummer	0,53	0,29 – 0,97	0,04

Tabel 8. Resultater fra modellen med analyse af behandlingsgruppe 2 og 3.

Modellen viste, at der var signifikant færre dødfødte ved de søer der ikke havde brug for farefeberbehandling, ikke havde fået fødselshjælp eller som var 1. eller 2. lægssøer.

### 3.2.4 Sammenligning af behandlingsgruppe 1 vs. 3

Sammenligning af behandlingsgruppe 1 vs. 3 – alle søer samlet

Der fandtes en signifikant forskel på dødeligheden i behandlingsgruppe 1 og 3 og en signifikant interaktion imellem behandlingsgruppe og lægnummer. Resultaterne fra den samlede analyse af 1 vs. 3 er ikke vist. For at forsimple tolkningen af modellens resultater opdeltes den samlede analyse af 1 vs. 3 i to analyser. En analyse for de unge søer og en analyse for de gamle søer – se nedenfor.

### Sammenligning af behandlingsgruppe 1 vs. 3 – de unge søer

Der fandtes ikke en signifikant forskel på dødeligheden i behandlingsgruppe 1 og 3 – de unge søer ( $p=0,37$ ). Der var signifikante sammenhænge mellem dødelighed i kuldet og variablene farefeberbehandling og fødselshjælp. Se tabel 9.

Dikotomiserede variable 0 vs. 1	Odds Ratio	Konfidens interval	P-værdi
Farefeberbehandling	0,63	0,46 – 0,86	0,004
Fødselshjælp	0,42	0,20 – 0,86	0,02

Tabel 9. Resultater fra modellen med analysen af unge søer i behandlingsgruppe 1 og 3.

Modellen viste, at der var signifikant færre dødfødte ved de søer, der ikke havde brug for farefeberbehandling eller ikke havde fået fødselshjælp.

### Sammenligning af behandlingsgruppe 1 vs. 3 – de gamle søer

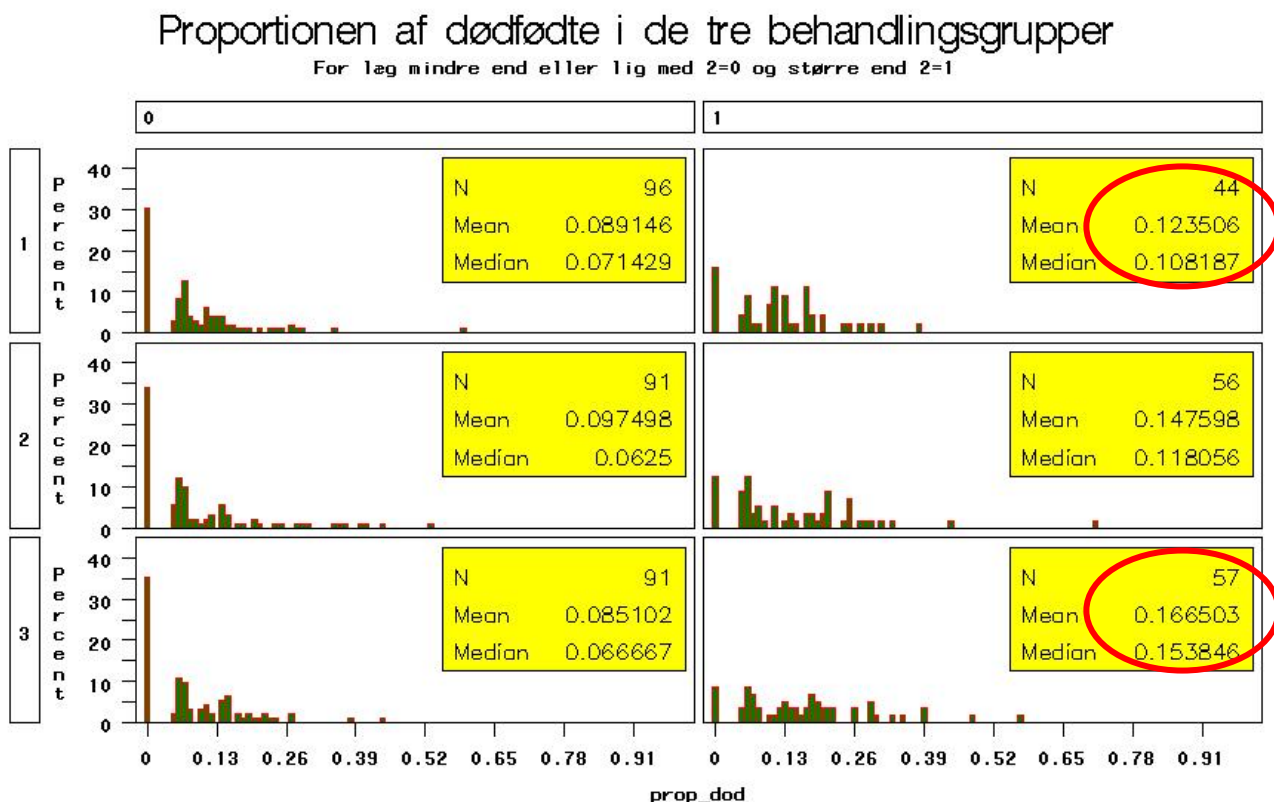
Blandt gamle søer fandtes en signifikant forskel på dødeligheden i behandlingsgruppe 1 og 3 ( $p=0,03$ ). Se tabel 10.

Behandlingsgruppe 1 vs. 3	Odds Ratio	Konfidens interval	P-værdi
Behandlingsgruppe	0,69	0,49 – 0,96	0,03

Tabel 10. Resultater fra slutmodellen med analysen af gamle søer i forsøgsgruppe 1 og 3.

I denne slutmodel er der signifikant forskel i antallet af dødfødte ved de gamle søer imellem behandlingsgruppe 1 og 3. Odds for dødfødt i kuldet er 0,69 i gruppe 1 sammenlignet med gruppe 3 – dvs. der er  $1/0,69=1,45$  gange højere odds (risiko) for dødfødt i kuldet i behandlingsgruppe 3 sammenlignet med behandlingsgruppe 1.

Figur 6 viser proportionen af dødfødte i de 3 behandlingsgrupper fordelt på alder. I den første spalte (mærket = 0) er resultaterne fra de unge søer samlet. I den anden spalte (mærket = 1) er resultaterne fra de gamle søer samlet. Af de to markeringer i figur 6 fremgår det, at proportionen af dødfødte er 0,124, i gruppen af gamle søer der har fået naturligt E-vitamin og i placebogruppen af gamle søer er proportionen for dødfødte 0,167. Det er imellem disse to markerede grupper af søer at der er signifikant forskel i proportionen af dødfødte pattegrise, jævnfør resultaterne fra slutmodellen for de gamle søer i behandlingsgruppe 1 vs. 3.



Figur 6. Proportionen af dødfødte pattegrise i de 3 behandlingsgrupper underopdelt på alder: Unge søer (1. lægssøer og 2. lægssøer) udgør den venstre spalte. Gamle søer (3. lægssøer og ældre) udgør den højre spalte. Øverste række (nr. 1) er behandlingsgruppe 1 – naturligt E-vitamin. Midterste række (nr. 2) er behandlingsgruppe 2 – syntetisk E-vitamin. Nederste række (nr. 3) er behandlingsgruppe 3 – placebo.

## 4 Diskussion:

### 4.1 Diskussion af resultaterne:

Resultaterne fra den samlede analyse af datasættet er indeholdt i tabel 6. Der er en signifikant sammenhæng imellem proportionen af dødfødte og de forklarende variabler farefeberbehandling, fødselshjælp og lægnummer. Det er således beskyttende faktorer; ikke at have fået farefeberbehandling, ikke at have fået fødselshjælp og at være en 1. lægssø eller 2. lægssø.

Disse resultater giver også fornuftige fysiologiske sammenhænge:

En sø, der ikke har modtaget antibiotikabehandling efter faring imod farefeber, har sandsynligvis klaret faringen godt, i denne besætning, hvor ellers 90 % af søerne behandles for farefeber i mindst en dag efter faring.

En sø, der ikke har modtaget fødselshjælp, har selv kunnet klare faringen uden indblanding af nogen art fra menneskelig side. I forsøgsbesætningen er det cirka 60 % af søerne, som ikke har modtaget fødselshjælp. At der iblandt disse 60 % af søerne er signifikant færre dødfødte, kan skyldes, at disse søer simpelthen er bedre til at føde levende grise. I litteraturen nævnes at dødfødte også kan skyldes, at fødselshjælp ydes forkert, i hvert fald hvis søerne ved forkert ydet fødselshjælp stresses unødigt. Dette påpeges i en stor dansk undersøgelse som en mulig årsag til dødfødte i besætninger med mange dødfødte pattegrise(13).

En sø, der er ung i dette datasæt (en 1. lægssø eller 2. lægssø), har mindre tendens til at få dødfødte. Det er en almindelig observation fra andre studier, at yngre søer får færre dødfødte pattegrise(2).

Resultaterne for de forskellige behandlingsgrupper analyseret parvis 1 vs. 2 og 2 vs. 3 viser samme resultater med hensyn til fødselshjælp og lægnummer som ved den samlede analyse af alle 3 behandlingsgrupper. Dvs. ingen fødselshjælp og at være en 1. lægssø eller 2. lægssø er beskyttende faktorer i begge analyser.

Resultaterne fra den parvise analyse af behandlingsgruppe 1 vs. 3 viser en signifikant forskel på dødeligheden, når interaktionsleddet mellem behandlingsgruppe og lægnummer indsættes. Derfor blev datasættet opdelt i unge og gamle søer for at gøre tolkningen mere simpel.

I analysen af de unge søer i 1 vs. 3 fandtes ingen effekt på dødeligheden af behandlingsgruppe, men en signifikant effekt af farefeberbehandling og fødselshjælp. Dvs. ingen farefeberbehandling og ingen fødselshjælp er beskyttende faktorer i analysen af de unge søer i 1 vs. 3.

I analysen af de gamle søer i 1 vs. 3 fandtes en signifikant effekt af behandlingsgruppe ( $p=0,03$ ) på dødeligheden. I dette forsøg er der en beskyttende effekt på antallet af dødfødte i kullet i gruppe 1 med odds på 0,686 sammenlignet med gruppe 3. Det betyder, der iblandt gamle søer i dette forsøg er en beskyttende effekt imod at få dødfødte pattegrise ved tildeling af naturligt E-vitamin sammenlignet med placebo.

Det har været svært at finde lignende resultater i litteraturen.

I et enkelt canadisk forsøg fra 1986, hvor søerne, blev injiceret 3 gange i løbet af drægtigheden med cirka 180 mg E-vitamin pr. gang, fandtes der også færre dødfødte i de behandlede grupper sammenlignet med den ubehandlede kontrolgruppe. I alle grupperne i det canadiske forsøg indeholdt foderet cirka 7 mg E-vitamin pr. kg. foder. Til sammenligning blev der i nærværende forsøg brugt foder med 80 og 92 mg E-vitamin pr. kg. foder. Og de behandlede søer fik i nærværende forsøg et tilskud på 1000 mg E-vitamin dagligt i mindst 7 dage. Produktionsresultaterne i det canadiske forsøg kan dog heller ikke direkte sammenlignes med det danske forsøg. Antallet af levendefødte pattegrise er 3-5 stk. lavere end i det danske forsøg. Procentdelen af dødfødte er også lavere i det canadiske forsøg, her er der fra 1,7 % til 9,6 % dødfødte pattegrise i de enkelte grupper.

I nærværende opgave ses der ingen effekt på antallet af dødfødte ved tildeling af syntetisk E-vitamin hverken sammenlignet med placebo gruppen eller med den behandlingsgruppe, der fik naturligt E-vitamin. Af litteraturen fremgår det at syntetisk E-vitamin ikke fordeles så godt til plasma, mælk og væv, som naturligt E-vitamin(6,7 og 8). Dette kan måske være forklaring på hvorfor der ikke er effekt på antallet af dødfødte ved tildeling af det syntetiske E-vitamin.

#### **4.2 Diskussion af mulige fejlkilder:**

Det kan diskuteres, om søerne virkelig blev fordelt tilfældigt i de 3 behandlingsgrupper ved det princip, der blev anvendt i nærværende forsøg. Det kunne sandsynligvis påvirke forsøgsresultaterne, hvis søerne ikke fordeles ligeligt aldersmæssigt og racemæssigt i de 3 behandlingsgrupper. Forsøgsbesætningen består af 90 % produktionssøer af racekombinationen YL og en renracet kernebesætning på 10 % søer af racekombinationen LL. Det var ikke muligt umiddelbart at frasortere de renracede søer fra datasættet da disse var fortløbende nummererede sammen med produktionssøerne. De renracede søer blev derfor fordelt præcis på samme måde, som de øvrige søer til de 3 behandlingsgrupper. Det vurderedes, at risikoen for at introducere systematiske fejl i undersøgelsens design ved dette var meget lille. Ideelt, burde søerne være fordelt i de tre behandlingsgrupper gennem en randomisering (ved hjælp af en liste dannet af en tilfældighedsgenerator), men det vurderedes, at risikoen for at introducere systematiske fejl i undersøgelsens design var meget lille. Se afsnit 2.1.1. for en uddybning af fordelingsprincippet.

I alt har 4 forskellige personer lavet optegnelser på sotavlerne i nærværende forsøg. Der er selvfølgelig en risiko for, at disse 4 personer ikke har registreret helt på samme vis. Dette blev forsøgt undgået ved grundig instruktion fra investigators side inden forsøgets opstart. Samtidig tyder obduktionerne fra før forsøgets start på, at personalet har en god registreringsteknik angående dødfødte / levendefødte pattegrise. Det blev derfor ud fra resultatet af obduktionerne vurderet, at besætningens personale havde gode evner til at skelne dødfødte fra de levendefødte, som dør umiddelbart efter fødslen.

Skulle alle pattegrise, der registreredes som dødfødte i dette forsøg, have været obduceret, ville det dreje sig om knap 800 obduktioner i den ½ års periode forsøget varede. Det vurderedes, at risikoen for at enkelte pattegrise, der reelt var levendefødte, blev registreret som dødfødte, ville være lige stor i alle 3 behandlingsgrupper.

### 4.3 Opsummering af diskussion og konklusion:

Formålet med forsøget var at undersøge, om proportionerne af dødfødte pattegrise var forskellige hos søer, der blev tildelt (I) naturligt E-vitamin (d-alfa-tokoferol-acetat); (II) syntetisk E-vitamin (dl-alfa-tokoferol-acetat); eller (III) placebo – i form af tilskudsfoder i ugen før faring.

I undersøgelsen fandtes at proportionen af dødfødte pattegrise var den samme ved søer tildelt syntetisk E-vitamin som ved søer tildelt placebo.

I undersøgelsen fandtes at proportionen af dødfødte pattegrise var den samme ved unge søer (1. lægssøer og 2. lægssøer) tildelt naturligt E-vitamin som ved unge søer tildelt placebo.

I undersøgelsen fandtes at proportionen af dødfødte pattegrise var signifikant lavere ved gamle søer (3. lægssøer og ældre søer) tildelt naturligt E-vitamin end ved gamle søer tildelt placebo.

For at gøre de praktiske konsekvenser af resultaterne, ved gamle søer tildelt naturligt E-vitamin, lettere forståelige laves følgende tænkte regneeksempel:

I regneeksemplet sættes kuld størrelsen til at være ens i begge behandlingsgrupper (naturligt E-vitamin og placebo). Som eksempel på et antal totalfødte (levendefødte + dødfødte) bruges 16 stk. Derefter ganges med den proportion af dødfødte pattegrise, som blev fundet i forsøget i de to behandlingsgrupper (naturligt E-vitamin og placebo). Proportionen af dødfødte pattegrise i de to behandlingsgrupper fremgår af figur 6.

Regneeksemplets resultat fremgår af tabel 11.

Behandling	Proportion af dødfødte (værdi hentet fra figur 6)	Totalfødte ”fast værdi som eksempel”	Dødfødte ”beregnet”
Naturligt E-vitamin	0,124	16	1,98
Placebo	0,167	16	2,67

Tabel 11. Et tænkt regneeksempel der illustrerer effekten på antallet af dødfødte ved behandling med naturligt E-vitamin sammenlignet med placebogruppen ved gamle søer (3. lægssøer eller ældre).

Den samlede konklusion på baggrund af forsøgsresultaterne:

Det kan ud fra forsøgsresultaterne konkluderes at 1000 mg naturligt E-vitamin tildelt dagligt til gamle søer (3. lægssøer eller ældre) i minimum 7 dage før faring medfører et fald i proportionen af dødfødte pattegrise sammenlignet med en tilsvarende placebo-behandlet gruppe af gamle søer.

Der kan således svares ja til en del af formålet med forsøget. Der er forskel i proportionen af dødfødte pattegrise ved de søer, der har fået naturligt E-vitamin sammenlignet med de søer, der har fået placebo. Dette gælder dog kun for undergruppen af gamle søer (3. lægssøer eller ældre).

Perspektiver for fremtidig brug af forsøgsresultaterne:

Det kunne være særdeles interessant med yderligere undersøgelser til at belyse området. Først og fremmest vil det være interessant, om den positive virkning af naturligt E-vitamin kan påvises ved ældre søer i andre besætninger. Det vil kræve en gentagelse af forsøget i flere besætninger.

Samtidig vil det være interessant, om der er tale om et dosisafhængigt respons. For eksempel om 2000 mg naturligt E-vitamin dagligt ville sænke antallet af dødfødte pattegrise yderligere.

Det vil også være interessant, om der er et tidsafhængigt respons. Kan samme eller yderligere effekt opnås ved længere tids tildeling, eller eventuelt også opnås ved kortere tids tildeling.

Praktiske anbefalinger på baggrund af forsøgsresultaterne:

Det anbefales at tildele 3. lægssøer og søer ældre end 3. læg 1000 mg naturligt E-vitamin dagligt i minimum de sidste 7 dage før forventet faring til reduktion af antallet af dødfødte pattegrise.



## 5 Litteratur:

- (1). Hundrup. H. (2005): P-kontrolresultater sohold. Artikel på Landsudvalget for svin, Danske Slagteriers søgedatabase [www.infosvin.dk](http://www.infosvin.dk) /Ledelse – Nøgletal/Økonomi og effektivitet/ P-kontrolresultater sohold.
- (2). Thorup. F. (1993): Dødfødte grise. Artikel på Dansk svineproduktions hjemmeside. [www.dansksvineproduktion.dk](http://www.dansksvineproduktion.dk) /Faglige publikationer/Dødfødte grise. Erfaring nr. 9319.
- (3). Straw B. E.; C. E. Dewey; M. R. Wilson. (2006): Chapter 11. Differential Diagnosis of Disease. Tabel 11.34 (Diseases causing abortion, stillbirth, and mummification in swine). In Disease of Swine 9 Th. Edition edited by Straw B. E. et al. ISBN-13: 978-0-8138-1703-3.
- (4). Chavez E. R.; K. L. Patton. (1986): Effect of injectable selenium and vitamin E on reproductive performance of sows receiving a commercial diet. Research reports, Department of Animal Science, McGill University 1986. pp. 52-56.
- (5) Keller F. (2002) : Ido-E til drægtige søer: Effekt på antal levendefødte og dødfødte spædgrise? Fagdyrlæge opgave. Frede Keller. Maj 2002.
- (6). Lauridsen C.; H. Engel; A. M. Craig; M. G. Traber. (2002): Relative bioactivity of RRR- and all-rac-alpha-tocopheryl acetates in swine assessed with deuterium-labeled vitamin E. Journal of animal science. 80. pp. 702-707.
- (7). Lauridsen C.; H. Engel; S. K. Jensen; A. M. Craig. (2002): Lactating sows and suckling piglets preferentially incorporate RRR- over All-rac-alpha-tocopherol into milk, plasma and tissues. Journal of nutrition. 132. pp. 1258-1264.
- (8). Burton G. W.; M. G. Traber; R. V. Acuff; D. N. Walters; H. Kayden; L. Hughes; K. U. Ingold. (1998): Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. American journal of clinical nutrition. 67. pp. 669-684.
- (9). Mahan D. C. (2001): p 290. Chapter 14. Selenium and Vitamin E in Swine Nutrition. In Swine Nutrition edited by Lewis A. J.; Southern L.L. ISBN: 0-8493-0696-5.

(10) Mahan D. C.; L. H. Penhale; J. H. Cline; A. L. Moxon; A. W. Fetter, J. T. Yarrington (1974) Efficacy of supplemental selenium in reproductive diets on sow and progeny performance. Journal of Animal Science. (39) p. 536.

(11) Thorup. F. (2005): Dødfødte grise. Artikel på Dansk svineproduktions undervisnings hjemmeside. [www.infosvin.dk](http://www.infosvin.dk) /Reproduktion/Faring og diegivning/Dødfødte grise.

(12) Martin S. W.; A. H. Meek; P. Willeberg (1987) p 45. Chapter 2. Sampling Methods. In Veterinary Epidemiology – Principles and Methods. ISBN0-8138-1856-7.

(13). Thorup. F. (1995): Besætninger med få og mange dødfødte grise. Artikel på Dansk svineproduktions hjemmeside. [www.dansksvineproduktion.dk](http://www.dansksvineproduktion.dk) /Faglige publikationer/Besætninger med få og mange dødfødte. Erfaring nr. 9506.

Taksigelser:

Tak til Hans Aae, Vitfoss for ideoplæg til opgaven og sponsorering af vitaminer.

Tak til Claes Enøe, DMA for fantastisk hjælp med den statistiske dataanalyse og beskrivelse af denne.

Tak til alle ansatte og ejere på Hegnsgård I/S for med stor entusiasme at have deltaget i forsøget.