

4.3

Forebyggende helsearbeid

Muligheter og begrensninger ved bruk av vaksiner

Odd Magne Rødseth og Arild Tangerås, Intervet Norbio AS

Torsk er i ferd med å innta posisjonen som Norges neste oppdrettsart med kommersiell betydning. Med økende etterspørsel og priser fra et voksende marked samt betydelig biologisk og teknologisk fremskritt i arbeidet med å kontrollere, optimalisere og oppskalere produksjonslinjer for produksjon av yngel og matfisk, burde de kommersielle rammene ligge godt til rette for en ny satsing på torsk som oppdrettsart. Imidlertid er oppskalering av yngelproduksjon til industriell skala fremdeles en av de store biologiske flaskehalsen for videre næringsutvikling. Tilgang på settefisk i tilstrekkelige og forutsigbare kvanta vil være en forutsetning for å kunne utnytte potensialet for næringsutvikling. En nøkkelfaktor i dette arbeidet vil være vår evne til å kontrollere ulike smittsomme sykdommer i yngelfasen.

Sykdomsforebyggende tiltak

Oppdrettslaksen var frem til midten av 90-tallet regnet som det mest sykdomsbefengte "husdyr" der gjennomsnittlig 40 % av all sjøsatt laks aldri nådde slaktemoden størrelse - på tross av en utstrakt bruk av antibiotika og kjemikalier for å bekjempe sykdommer. I dag betegnes den samme laksen som vårt friskeste husdyr. En tilsvarende god helse-situasjon må være målet for en fremtidig næring basert på torsk eller andre marine arter. Dette forutsetter at vi klarer å videreføre og tilpasse den eksisterende kunnskapsbase vi har når det gjelder hvordan ulike fiske sykdommer opptrer under naturlige feltbetingelser. Med basis i eksisterende kunnskap om smittereservoar, smitteveier og ulike risikofaktorer for spredning og utbrudd av sykdom, bør sykdomsforebyggende tiltak basert på "avoidance"-prinsippet gjennomføres på ulike nivå i næringen. Videre vil opprettelse av sykdomsfrie stamfiskpopulasjoner og en kontinuerlig overvåking av disse være av stor betydning for å hindre spredning av vertikalt overførbare sykdommer via rogn og yngel. Etablering av et systematisk avlsarbeid på stamfiskbestander bør inkludere motstandsdyktighet overfor infeksjonssykdommer som seleksjonskriterium. I tillegg vil en videre-

utvikling av fôrkonsepter som stimulerer og mobiliserer fiskens naturlige immunitet kunne bidra til en generelt høyere motstandsdyktighet overfor sykdommer.

All erfaring viser at det ikke finnes enkle løsninger når en skal oppnå god helsestatus i fiskepopulasjoner produsert i storskala systemer med den nødvendige tetthet og intensitet som kreves for å oppnå en økonomisk forsvarlig drift. Bare ved en kombinasjon av flere virkemidler basert på generelle smittehygieniske prinsipper samt utvikling av effektive vaksiner og vaksinasjonsstrategier kan vi skape en fremtidig bærekraftig torskenering.

Vaksineutvikling

Bruk av vaksinasjon som en del av en helhetlig sykdomsforebyggende strategi har vært avgjørende for den positive utviklingen vi har sett innen lakseoppdrett. Spesielt er ulike bakterielle sykdommer nærmest blitt eliminert som tapsfaktor etter at effektive vaksiner ble utviklet og gjort tilgjengelig for næringen.

I likhet med lakseoppdretterne på 70- og 80-tallet vil den første utfordringen for nyetablerte torskeoppdrettere i dag være å kunne kontrollere sykdommer forårsaket av vibrio-bakterier. Vibriose hos villtorsk er beskrevet tilbake til begynnelsen av 1900-tallet, og det var således ingen overraskelse at vibriose var det første sykdomsproblemet som ble introdusert da de første torskepollene kom i drift i 1980. Frem til i dag har årlige sykdomsutbrudd forårsaket dødelighet i de anlegg som har satset på yngelproduksjon. Tapet har variert, men i enkelte anlegg er det registrert opp til 90 % dødelighet.

En effektiv immunprofylakse (forebygge sykdommer ved hjelp av vaksiner) vil ha stor betydning for både kvantitet og kvalitet av den yngelen som skal produseres.

Med støtte fra Norges Forskningsråd, har Intervet Norbio i samarbeid med Havforskningsinstituttet gjennom flere år arbeidet med å utvikle effektive vaksiner og vaksinasjonsregimer mot potensielle taps-

bringende infeksjonssykdommer i en fremtidig marinfisknæring i Norge. I arbeidet med vibriosevaksiner har vi hovedsakelig lagt vekt på to områder: (1) Optimal sammensetning/formulering av vaksiner tilpasset fiskeart og geografi. (2) Kartlegging av fiskens evne til å utvikle et tilstrekkelig høyt og vedvarende immunsvare etter vaksiner.

Valg av vibriostammer til bruk i vaksiner.

Dagens fiskevaksiner mot bakteriesykdommer er basert på inaktiverede helbakterier (bakteriner). Disse fremstilles ved å dyrke opp de sykdomsfremkallende bakteriene i et næringsmedium etterfulgt av inaktivering ved hjelp av tilsetning av f.eks. formalin. For de fleste sykdomsfremkallende vibrio-bakterier synes denne teknologien å gi vaksiner med tilfredsstillende effekt. Spesielt viktig i denne sammenheng er at vaksinerne lar seg administrere ved dypp og/eller bad uten bruk av hjelpestoffer (adjuvanter). Dette har sin bakgrunn i at komponenter med betydning for å indusere beskyttelse er lokalisert i store mengder på bakterienes overflate, og at disse beholder sin struktur og immunologisk aktive funksjon også etter at bakterien er inaktivert. Hovedutfordringen i utviklingen av denne type bakterievaksiner er imidlertid å velge de rette bakteriestammene som skal inkluderes i vaksinen.

Vibrio anguillarum, som forårsaker klassisk vibriose, utviser stor heterogenitet med hensyn til biokjemiske og serologiske egenskaper. De serologiske variasjonene gjenspeiler primært kvalitative forskjeller i sammensetningen av immunogene komponenter i bakteriens yttermembran. Det er disse komponentene som gjenkjennes av fiskens immunsystem og utløser en immunrespons. Er man ikke påpasselig og inkluderer de rette serotypene i vaksinerne, risikerer man at vaksinen beskytter mot helt andre typer enn de som forårsaker sykdom. Arbeidet kompliseres av at det så langt er beskrevet 23 ulike serotyper av *Vibrio anguillarum*. De fleste blir imidlertid regnet som miljøstammer uten evne til å forårsake sykdom hos fisk og kan følgelig elimineres som potensielle vaksinstammer. Totalt er 5-6 ulike serotyper beskrevet som sykdomsfremkallende for et stort antall ulike fiskearter.

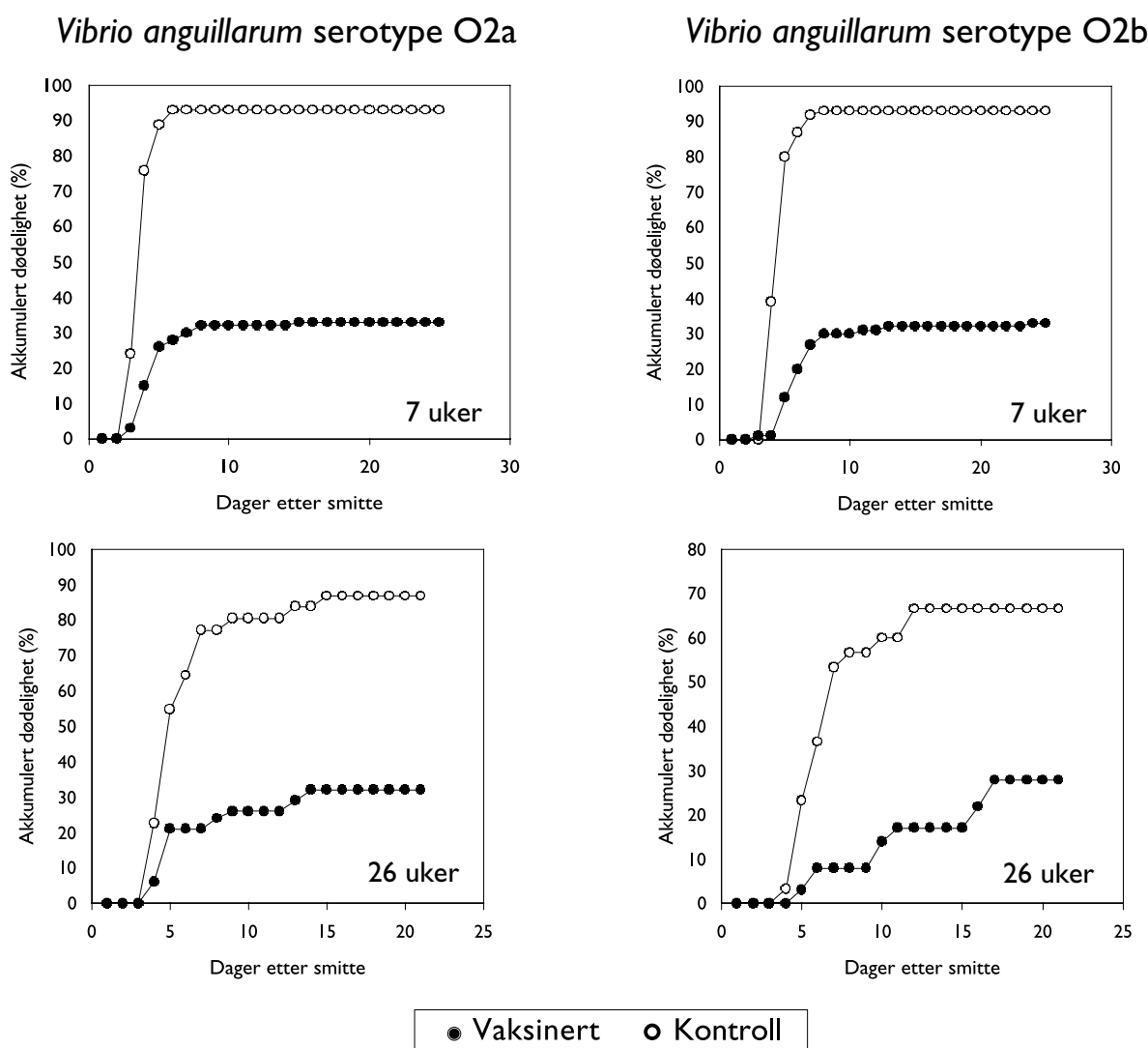
SMITTESTAMME	SMITTEDOSE	TORSK	PIGGVAR
<i>Vibrio anguillarum</i> Serotype	Bakterier/ml	% dødelighet	% dødelighet
O1	1.8 × 10 ⁷	0	0
	9.0 × 10 ⁷	0	20
	1.8 × 10 ⁸	20	50
O2a	1.6 × 10 ⁷	100	70
	8.0 × 10 ⁷	100	98
	1.6 × 10 ⁸	100	98
O2b	2.4 × 10 ⁷	100	0
	1.2 × 10 ⁸	100	0
	2.4 × 10 ⁸	100	0

Tabell 1 Akkumulert dødelighet hos torsk- og piggvarengel etter smittebelastning med ulike konsentrasjoner av *Vibrio anguillarum* serotype O1, O2a og O2b. *Accumulated mortality among cod and turbot juveniles after challenge with different concentration of Vibrio anguillarum serotype O1, O2a and O2b.*

Som basis for nye vaksiner tilpasset bestemte marine arter er over 100 ulike vibrio-bakterier isolert i forbindelse med kliniske sykdomsutbrudd hos torsk, piggvar og kveite. Innsamlingen strekker seg over en periode på 20 år og omfatter anlegg fra Vesterålen i nord til Arendal i sør. Alle isolatene er grundig karakterisert og kategorisert i henhold til fiskeart, geografi og virulens (evne til å forårsake sykdom). Dette datagrunnlaget danner fundamentet for å kunne gjøre de nødvendige tilpasninger i sammensetningen av vaksiner til marine fiskearter i Norge. Resultatene viser entydig at majoriteten av stammene isolert fra torsk kan types til serotype O2a og O2b. Dette er forskjellig fra det mønster en ser hos piggvar og salmonider der det vesentlig er serotype O1 og til dels O2a som dominerer. Ulike serovarianter av *V. anguillarum* har preferanse for ulike fiskearter, og vaksiner bør derfor baseres på artsegne bakteriestammer. De seroepidemiologiske undersøkelsene er verifisert gjennom virulensstudier, hvor representanter fra serotype O1, O2a og O2b er testet i smittestudier (dose-respons) med torsk og piggvar (Tabell 1).

Vaksinasjonsregimer

Anadrome fiskearter lever første del av sitt liv i ferskvann. I løpet av denne perioden er ikke fisken eksponert for patogene vibriobakterier (såfremt



Figur 1 Dødelighet i vaksinerte og uvaksinerte (kontroll) grupper etter smittebelastning 7 og 26 uker etter vaksinering med henholdsvis *Vibrio anguillarum* serotype O2a og O2b.
Mortality of vaccinated and non vaccinated groups challenged 7 and 26 weeks post vaccination.

man ikke benytter sjøvannstilsetning). Fisk som vaksineres får følgende god tid til å utvikle immunitet i et miljø der patogenet man vaksinerer imot ikke er til stede. Marin yngel er eksponert for patogene vibriobakterier i hele sin livssyklus. Vi vet av erfaring at det er de første 6 til 8 måneder etter klekking som er mest kritisk mhp. vibrioseutbrudd. Det er følgende av stor betydning for en effektiv immunprofylakse at man kommer i gang med vaksinering så snart fiskeyngelen har utviklet et immunsystem som lar seg stimulere av en vaksine. Egne forsøk med piggvar samt en rekke publiserte arbeider tyder på at yngel allerede ved ca. 0,5 gram har evnen til å utvikle en viss grad av beskyttelse etter vaksinering. På dette tidspunkt er imidlertid ikke immunsystemet tilstrekkelig utviklet til at "huskefunksjonen" kan bidra til en tilfredsstillende

spesifisitet og varighet av beskyttelse. Det kan likevel være hensiktsmessig å foreta den første vaksinering allerede på dette tidspunktet (0,5-1g) for å redusere risikoen for introduksjon av vibriose på et tidlig tidspunkt i produksjonssyklusen. Det er imidlertid nødvendig å gjenta vaksineringen på et senere stadium (2-4 gram) for å oppnå tilfredsstillende nivå og varighet av beskyttelse gjennom hele yngelstadiet. Det er utført en rekke forsøk som dokumenterer nivå og varighet av beskyttelse etter vaksinering av torsk yngel (Fig. 1). Erfaringer fra enkelte matfiskanlegg viser at et vaksinasjonsregime basert på 1-2 ganger dypp i yngelfase ikke er tilstrekkelig til å opprettholde beskyttelse gjennom hele produksjonssyklusen. Avhengig av smittepresset i matfisklokalitetene, bør en vurdere å stikk-vaksinere fisken på høsten

Størrelse	Vaksinasjonsmetode	
0.5 - 1 gram	Bad (eventuelt dypp)	Fortynning av vaksine: 1:500 Eksponeeringstid: 60-90 min
2 - 5 gram	Dypp	Fortynning av vaksine: 1:10 Eksponeeringstid: 30-60 sek.
20 + gram	Intraperitoneal injeksjon	Injeksjon av 0.1ml vaksine bukhule

Tabell 2 Anbefalt vaksinasjonsregime for torsk.
Recommended vaccination regime for cod.

før yngelen transporteres til matfiskanlegget eventuelt senvinteren i matfiskanlegget. Basert på dagens kunnskap og erfaring anbefales et vaksinasjonsregime for torsk slik det er oppsummert i tabell 2.

Generelle smittehygieniske tiltak

Det er viktig å understreke at begrepet beskyttelse benyttet i vaksinesammenheng er et relativt begrep. Man oppnår aldri en absolutt immunitet, men en økt evne til å motstå et smittepress slik at det ikke utvikles klinisk sykdom. Blir smittepresset for stort vil immuniteten brytes. Det vil også være "urettferdig" å sammenligne den beskyttelsen som oppnås gjennom bruk av oljebaserte injeksjonsvaksiner til vaksiner av fullt ut immunkompetent lakseparr på 30-60 gram med en dyppvaksiner av torskkeyngel på 0,5-2 gram. Basert på det faktum at vaksiner mangler adjuvaner (hjelpstoffer), blir administrert ved bad/dypp, samt på et tidspunkt hvor immunsystemet ikke er fullt utviklet, kan man ikke forvente en tilsvarende nivå og varighet av beskyttelse ved bruk av denne vaksinasjonsstrategien. Andre smittehygieniske tiltak vil følgelig ha en relativt større betydning for "torskehelsen".

Det tar normalt minimum 3 til 4 uker etter vaksineringen før yngelen har utviklet beskyttende immunitet. Håndteringsstress i forbindelse med innsamling, transport og vaksinerer kan være utløsende for vibriose. Ofte vaksinerer man populasjoner hvor infeksjonen allerede er etablert, og gjennom håndteringen påføres populasjonen en ekstra stressbelastning som kan utløse et vibrioseutbrudd. En tett oppfølging med daglige observasjoner av populasjonen er derfor svært viktig. Ved forhøyet dødelighet eller endringer i

adferd/apetitt må sykdomsstatus avklares før vaksinerer iverksettes.

En vanlig feil som gjøres ved oppstart av marine yngelanlegg er at man ikke vurderer generelle smittehygieniske aspekter, inkludert praktisk gjennomføring av vaksinerer ved planlegging av driftsstrategi og produksjonslinje/teknologi. Med den erfaringen oppdrettsnasjonen Norge har gjennom laksenæringen, bør vi på dette feltet dra nytte av den kompetanse som er utviklet i ulike

forskningsmiljøer samt praktiserende veterinærer/fiskehelsepersonell. Denne kompetansen bør utnyttes allerede i planleggingsfasen og ikke først når sykdom oppstår. Et eksempel på dette er bruk av pollsystemer til ekstensive og semi-intensive oppdrettsmetoder. En aktiv gjødsling av systemet samt fôr/fecesrester representerer en organisk belastning, som sammen med en temperaturøkning utover vår og sommer utvikler seg til "vibriobomber". Så snart pollsystemet har tjent sin funksjon som spiskammer i startforingsfasen er den derfor uegnet både til å oppbevare fisken i og som vannkilde til kar for tilvenning og påvekst.

Oppsummering

Kontroll av ulike smittsomme sykdommer vil være en nøkkelfaktor for å kunne bygge opp en ny næring med den nødvendige forutsigbarhet når det gjelder kvalitet og kvantitet av torskkeyngel. I dagens situasjon vil en effektiv kontroll av vibriose være av stor betydning for å redusere tapene i tidlig yngelfase. Forskning og utvikling knyttet til vaksiner og vaksinasjonsregimer tilpasset oppdrett av torsk i Norge har fremskaffet resultater som vil redusere tapene forårsaket av vibriose. Resultatene så langt viser at en effektiv forebygging av vibriose bør baseres på:

- Tilpasning av teknologi og driftsrutiner basert på eksisterende kunnskap om generelle smittehygieniske prinsipper.
- Utvikling av spesialtilpassede vaksiner der artsegne vibriovarianter inkluderes i vaksinen.
- Vaksinasjonsregimer basert på to til tre vaksinasjoner på ulike tidspunkt i produksjonssyklusen.