

KONKLUSION

Antibiotikaforbruget i sekundærsektoren er steget gennem de seneste ti år. Forbruget er skiftet mod flere bredspektrede antibiotika på bekostning af blandt andet smalspektret penicillin. Antibiotikaforbrug og -resistens er uadskilleligt forbundet, men nedsættelse af forbruget (og resistensen) kan opnås med bedre diagnostik, hygiejniske tiltag, restriktiv antibiotikapolitik og daglig opfølgning på antibiotika-behandling. Til forskel fra for ti år siden er Danmark ikke længere blandt de lavest forbrugende lande i Europa.

KORRESPONDANCE: Ulrich Stab Jensen, Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, Ørestads Boulevard 5, 2300 København S. E-mail: uje@ssi.dk

ANTAGET: 6. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC retrospective data collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:159-67.
- DANMAP 2010. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2010.pdf (1. jul 2011).
- Sundhedsstyrelsen. www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Sundhedsdata/Noegletal.aspx (1. jul 2011).
- Sundhedsvæsenet i nationalt perspektiv. København: Indenrigs- og Sundhedsministeriet, 2010.
- Information fra Central Enhed for Infektionshygiejne. CEI-NYT 2011, nr. 116.
- Schønheyder HC, Sjøgaard M. Existing data sources for clinical epidemiology: The North Denmark Bacteremia Research Database. *Clin Epidemiol* 2010;2:171-8.
- Sjøgaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C et al. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;52:61-9.
- Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010;50:329-37.
- Jensen US, Skjøtt-Rasmussen L, Olsen SS et al. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:812-5.
- Lester CH, Sandvang D, Olsen SS et al. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1203-6.
- Hansen DS, Frimodt-Møller, DANRES-arbejdsgruppen. Prævalens af ESBL-producerende bakterier. *EPI-NYT Uge* 15 – 2010.
- Lester CH, Olsen SS, Jakobsen L et al. Emergence of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* in Danish hospitals; this is in part explained by spread of two CTX-M-15 clones with multilocus sequence types 15 and 16 in Zealand. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:180-2.
- Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS et al. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2168-74.
- ESAC YEARBOOK 2009. ESAC – European Surveillance of Antimicrobial Consumption. <http://www.esac.ua.ac.be> (1. jul 2011).

Udviklingen i anvendelse af antibiotika i dansk fødevarerproduktion

Vibeke Frøkjær Jensen

STATUSARTIKEL

Afdeling for Mikrobiologi og Risikovurdering, Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet

På verdensplan anvendes antibiotika både i animalsk og vegetabilsk fødevarerproduktion, men anvendelsen som pesticid er ikke tilladt i EU [1].

I Danmark har antibiotika i den animalske produktion været anvendt både terapeutisk og ved tilsætning til foder i lave doser med henblik på vækstfremmende effekt. Forbruget steg kraftigt i begyndelsen af 1990'erne og nåede et hidtidigt maksimum i 1994 (Figur 1).

Vækstfremmeren avoparcin (et glykopeptid) blev forbudt i Danmark i 1995 pga. krydsresistens til vancomycin, og virginiamycin (streptogramin) blev forbudt i 1998. Landbruget indgik i 1998 en aftale om frivilligt ophør med brug af vækstfremmere til svin over 35 kg, fjerkræ og kvæg og endelig i 1999 en fuldstændig udfasning af alle antibiotiske vækstfremmere i Danmark [3]. I EU blev antibiotika, som tilhørte klasser med human terapeutisk betydning, forbudt i

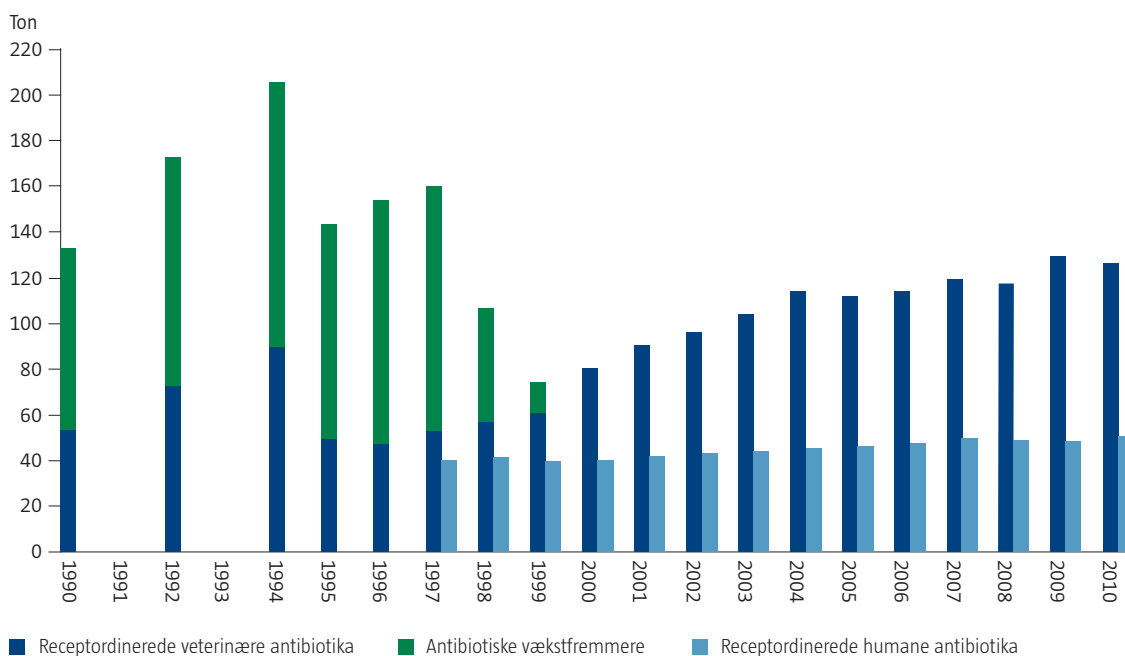
1999; endelig udfasning af alle antibiotiske vækstfremmere i EU fandt sted i 2006.

TERAPEUTISK BRUG AF ANTIBIOTIKA TIL PRODUKTIONS DYR

Dyrlæger har i princippet fri ordinationsret, men fra begyndelsen af 1990'erne har brugen af terapeutiske antibiotika til dyr i stigende grad været reguleret af lovgivning; her skal blot nævnes nogle enkelte regler med størst indflydelse.

I kaskadereglen fastlægges det, at dyrlæger som udgangspunkt skal ordinere et lægemiddel, der er godkendt til den aktuelle dyreart, hvis et sådant findes. Ellers skal der vælges et lægemiddel, der er godkendt til en anden dyreart, subsidiært et lægemiddel til mennesker, subsidiært et magistrelt lægemiddel. Håndhævelsen af kaskadereglen var en væsentlig faktor for et markant fald i antibiotikaforbruget til dyr

FIGUR 1



Udvikling i brug af antibiotika veterinært og humanit i Danmark i perioden 1990-2010. Efter [2].

efter 1994, primært ved reduktion af brug af magistrelle lægemidler. Andre regulerende tiltag, som har medvirket til faldet i antibiotikaforbruget fra 1995, er forbud mod profylaktisk behandling, begrænsning af dyrlægers avance (< 5%) ved udlevering af medicin og ordination til højst fem dages behandling, medmindre dyrlægen har haft en sundhedsrådgivningssamtale med besættningsejeren.

I december 2010 indførte Fødevarestyrelsen den såkaldte gult kort-ordning for svin. Formålet var en reduktion af antibiotikaforbruget i de besætninger, hvor man anvendte mest antibiotika pr. svin, med krav om reduktion til et niveau under en fastsat grænseværdi og udarbejdelse af handlingsplaner mv.

Valg af antibiotika

Antibiotika til dyr omfatter de fleste antibiotikaklasser, som anvendes til mennesker. Dog er carbapenemer, monobactamer samt methenamin, linezolid og daptomycin ikke godkendt til veterinært brug i Danmark. Siden 1996 er der udarbejdet behandlingsvejledninger for valg af antibiotika til behandling af svin og kvæg; her nedprioriteres antibiotika, som af WHO er klassificeret som de kritisk vigtigste til behandling af mennesker [4, 5].

Anvendelse af fluorquinoloner til produktionsdyr har været begrænset siden 2002, idet de kun må anvendes i forbindelse med resistenstestning og indrapportering til veterinærmyndighederne, og parenteral

anvendelse er begrænset til dyrlægen personligt. Fluorquinoloner er sjældent blevet anvendt i svine- og kvægproduktionen siden 2003, men har været almindeligt anvendt i fjerkræproduktionen iht. kaskadereglen.

Den veterinære anvendelse af tredje- og fjerdegenerationscefalosporiner har været stigende siden 2001; da forbruget var højest (i 2008) udgjorde det 0,8% af forbruget til svin og 5% af forbruget af systemiske antibiotika til behandling af kvæg målt i *animal daily dose* til behandling af 1 kg legemsvægt (ADD_{kg}) [6]. I svineproduktionen har cefalosporiner bl.a. været brugt til metafylaktisk behandling af pattegrise. Således har store dele af svinepopulationen været behandlet (estimeret > 15-30% af pattegrisene [7]) på trods af det kvantitativt lave forbrug. Pga. risiko for udvikling af *extended spectrum*-betalaktamase (ESBL)-resistens indgik landbrugserhvervet en aftale om frivilligt ophør med cefalosporinbehandling af svin fra den 1. juli 2010. Til kvæg er forbruget af tredje- og fjerdegenerationscefalosporiner faldet med 35% fra 2008 til 2010.

Antibiotikaforbrug til svin

Svineproduktionen står for omkring 80% af det veterinære antibiotikaforbrug, hvilket skal ses i lyset af produktionens størrelse (Tabel 1). De mest anvendte antibiotikagrupper, der bruges til svin, er tetracykliner, penicilliner, makrolider og pleuromutiliner.

Også sulfonamid-trimethoprim-kombinationer og aminoglykosider er almindeligt anvendt.

Det terapeutiske forbrug til svin har været støt stigende i perioden 2000-2009 (Figur 2). Stigningen i forbruget i 2000 og 2001 var helt eller delvist relateret til ophøret med brug af antibiotiske vækstfremmere til grise < 30 kg, mens vækstfremmerstopet for større svin ikke kunne relateres til et øget terapeutisk forbrug [3, 8]. Stigningen fra 2002 til 2005 på 19% (i ADD_{kg} pr. svin produceret) var i nogen grad relateret til spredningen af et virusrelateret syndrom (*post weaning multisystemic syndrome*), der var præget af en række sekundære infektioner [9, 10]. Antibiotikaforbruget til svin stagnerede fra 2005 til 2006, hvor Fødevarestyrelsen gennemførte en audit med de 20 svinedyrlæger, som ordinerede mest medicin pr. svin. Antibiotikaforbruget pr. svin steg med 22% fra 2006 til 2009, og yderligere med 7% i første halvår af 2010. I juli 2010 faldt forbruget brat, og der var et samlet fald på 12% i andet halvår i forhold til samme periode i 2009. På årsplan var forbruget i 2010 stadig 39% højere end i 2001 målt i ADD_{kg} pr.

produceret svin. Annonceringen af gult kort-ordning i juli 2010 er formentlig årsagen til faldet i antibiotikaforbruget; det bratte fald er imidlertid overraskende, idet formålet med ordningen var en fremadrettet ændring af besætningsmanagement med henblik på reduktion af behandlingskrævende sygdomme.

Antibiotikaforbrug til kvæg

For kvæg har forbruget været stabilt i perioden 2005-2010. Kvægpopulationen i Danmark er hovedsageligt mælkeproducerende køer, hvorfor 83% af lægemidlerne til kvæg anvendes til køer, hovedsageligt mod mastitis (74%). Størsteparten af kødproduktionen stammer således fra dyr, der har levet mange år, hvorfor forbruget målt pr. kg kød produceret ikke er direkte sammenligneligt med forbruget hos de andre arter. Hvis man antager, at alle antibiotiske lægemidler, der er ordineret til kvæg til andet end mastitis, har været anvendt til dyr i kødproduktionen, var forbruget i 2010 på 3,5 ADD_{kg} pr. kg produceret kød; dvs. højere end i fjerkræproduktionen og lavere end i svineproduktionen (Figur 2).

Tyrekalve er en biproduktion af malkekvægs-hold. Tyrekalvene samles ofte på særlige bedrifter, hvor de opfedes til slagting omkring 12-14 måneders-alderen (> 200 kg). Relativt immuninkompetente dyr udsættes herved for et øget smittepres, og kalvene medicinbehandles generelt mere end både voksne dyr og kødkvæg. Luftvejsinfektioner er hovedindikationen (65%) for antibiotikabehandling hos kalve.

Betalaktamasesensitive penicilliner udgjorde 59% af den systemiske antibiotikabehandling af køer i 2010. Lokal intramammærbehandling, heraf 57% med penicilliner, udgjorde en stor del af behandlingerne, men kun 3% (målt i kg aktivt stof) af det samlede forbrug til kvæg blev brugt til dette formål. Tetracykliner er almindeligt anvendt til både køer og kalve og udgjorde hhv. 19% og 30% af forbruget i 2010. Makrolider udgjorde 24% af forbruget til kalve i 2010, men var i 2006-2009 det mest almindeligt anvendte efter godkendelsen af tulathromycin, der er nært beslægtet med azithromycin og anvendes parentalt som engangsbehandling.

Antibiotikaforbrug til fjerkræ

Slagtekyllinger er langt den væsentligste fjerkræproduktion i Danmark efterfulgt af kalkuner, mens andet slagtefjerkræ udgør mindre end 1% [11].

Antibiotikaforbruget til slagtekyllinger har været stigende i 2009 og 2010, men er stadig meget lavt i forhold til forbruget til andre dyrearter (Figur 2). Før 2006 var valget af antibiotika til behandling af kyllin-



TABEL 1

Animalsk produktion, dyrehold og antibiotikaforbrug fordelt på de vigtigste husdyrarter i Danmark, 2010. Kilder: Danmarks Statistik og VetStat.

	Animalsk produktion		Antibiotikaforbrug aktivt stof, ton
	produktion inkl. eksport ^a , mio. kg	antal dyr slagtet inkl. til slagting ^a , mio. dyr	
Svin	Kød: 1.974	28,5	100,5
Kvæg	Kød: 142	0,52	14,6
	Mælk: 4.830	Ungtyre: 0,17	
		Køer ^b : 0,20 Andet: 0,14	
Slagtekyllinger	Kød: 187	117,7	0,43
Kalkuner	Kød: 14	1,2	0,25
Konsumægsfjerkræ	Konsumæg: 62		0,05
Akvakultur	Saltvandsfisk: 11 (2009)		1,4
	Ferskvandsfisk: 29 (2009)		1,6
Mink (pelsdyr)		14	3,7
Kæledyr			~ 3
650.000 levende katte			
550.000 levende hunde			
Andet/ukendt			1,3
Total			126,9

a) For svin omfatter eksport en stigende andel af ungsvin (omkring 30 kg) til opfødning og slagting i udlandet. I 2010 var antallet steget til 7,1 mio.

b) Størstedelen af kvægpopulationen er malkekvæg (5,7 mio. levende køer i 2010), som udgør størstedelen af slagtet voksent kvæg.

ger næsten udelukkende begrænset til amoxicillin (ca. 90%) og fluorquinoloner, men siden 2007 er brugen af tetracykliner øget. Fluorquinoloner anvendes nu kun i enkeltstående tilfælde til kyllinger og kalkuner. Cefalosporiner anvendes ikke i dansk fjerkræproduktion.

Antibiotikaforbruget i kalkunproduktionen er væsentligt højere end i kyllingeproduktionen og fluktuierer kraftigt fra år til år i forbindelse med udbrud og bekæmpelse af sygdomme (Figur 1) [2].

PERSPEKTIVER

Det er af stor betydning at begrænse forekomsten af resistens i zoonotiske bakterier, især over for kritisk vigtige antibiotika, for at hindre øget morbiditet og mortalitet ved zoonotiske infektioner hos mennesker [12]. Endvidere kan antibiotikaresistens i dyrenes kommensale flora via fødevarer overføres til mennesker, hvor resistensgenerne potentielt kan overføres til menneskers kommensale flora, om end den kvantitative betydning er ukendt [13, 14]. Nyere forskning indikerer, at kommensale *Escherichia coli* fra det animale reservoir har zoonotisk potentiale [15]. Endelig er det vigtigt at bevare effekten af de »almindelige« antibiotika veterinært, bl.a. for at minimere behovet for brug af de kritisk vigtige antibiotika.

Det Europæiske Medicinagentur indsamler i 2011 for første gang data om det veterinære antibiotikaforbrug systematisk fra hele EU, men kun enkelte lande (Frankrig, Holland og Danmark) har opgørelser af forbrug pr. dyreart. Imidlertid kan resistensforekomsten ses som en indirekte indikator for antibiotikaforbruget; selv om sammenhængen mellem forbrug og resistens er kompleks og påvirket af bl.a. koselektion og klonal spredning, ses der ofte temporale relationer mellem ændringer af forbrug og resistensforekomst [6, 16, 17].

Forekomsten af resistens i både zoonotiske bakterier og indikatorbakterier fra dansk kyllingekød har i mange år været signifikant lavere end i importeret kyllingekød; eksempelvis er resistensen i *E. coli*-isolater fra dansk kyllingekød signifikant lavere for 12 ud af 16 testede stoffer, bl.a. er der en tifold lavere resistensforekomst over for ciprofloxacin [2]. Dette indikerer, at antibiotikaforbruget i den danske kyllingeproduktion er meget lavt set i et internationalt perspektiv, og det var faktisk 70 fold højere i Holland i 2008 [18]. De højeste forekomster af resistens, der er påvist i den danske overvågning, findes i isolater fra importeret kalkunkød; f.eks. var 93% af *Salmonella* Typhimurium fra importeret kalkunkød multiresistente i 2010.

Resistensforekomsten i dansk svinekød har været stigende i det seneste årti, men er stadig noget lavere

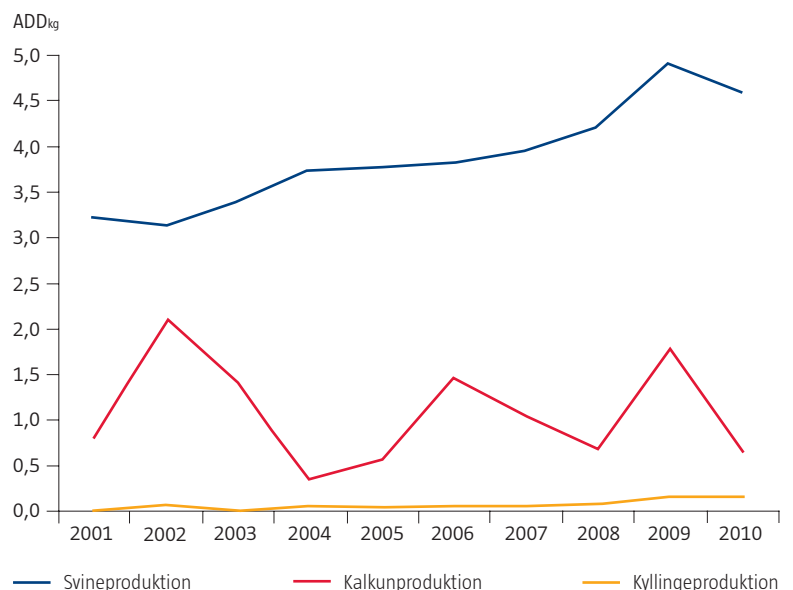


Cefalosporiner (tredjengenerations) har været almindeligt anvendt til pattegrise, herunder til systematisk profylakse mod navlebetændelse, med stor risiko for udvikling af *extended spectrum*-betalaktamase-resistens til følge [19]. Denne praksis er ophørt fra juli 2010.

end i importeret svinekød, især for *S. Typhimurium*, hvor resistensen over for fem ud af 16 testede antibiotika var signifikant lavere i danske isolater end i importerede [2]. Forekomsten af resistens i *E. coli* fra både dansk og importeret oksekød er lavere end i *E. coli* fra svinekød og importeret fjerkrækød.

FIGUR 2

Antibiotikaforbrug i den danske svine-, kalkun- og kyllingeproduktion pr. kg kød produceret (ADD_{kg}) i perioden 2001-2010. Eksport af levende dyr til slagtning eller opdræt er inkluderet. Levetiden varierer betydeligt mellem arterne, hvorfor forskellene i antibiotikaforbrug pr. kg kød ikke skal tolkes som absolutte forskelle i antibiotisk selektionstryk mellem arter. Kilder: VetStat og Danmarks Statistik.




FAKTABOKS

Anvendelse af antibiotika med vækstfremmende formål har været forbudt i Danmark siden udgangen af 1999.

Størstedelen af vækstfremmerne var nært beslægtet med humant vigtige antibiotika (glykopeptid, streptogramin og makrolider).

Siden 2002 er antibiotikaforbruget til dyr steget markant som følge af et øget forbrug i svineproduktionen.

Anvendelse af antibiotika til dyr er kun tilladt med terapeutisk sigte, mens profylaktisk anvendelse ikke er tilladt.

Antibiotika, der er godkendt til dyr, omfatter de fleste klasser, som anvendes til mennesker. Brugen af de humant kritisk vigtige klasser (fluorquinoloner samt tredje- og fjerdegenerations cefalosporiner) søges begrænset gennem lovgivning og kliniske retningslinjer.

Visse antibiotika (carbapenemer, monobactamer, methenamin, linizolid og daptomycin) er reserveret til brug hos mennesker.

I de senere år har den stigende udbredelse af multiresistens og især ESBL i dyr og fødevarer internationalt givet anledning til bekymring. I Danmark er forekomsten af ESBL-producerende *E. coli* i fæces fra dyr og i kød blevet undersøgt ved selektive metoder. I 2010 kunne ESBL findes i 8% af det danske kyllingekød mod i 50% af importeret kyllingekød; resistensen i danske kyllingeflokkene kan muligvis stamme fra import af avlsdyr. I dansk og importeret svine- og oksekød var forekomsten af ESBL under 3% [11].

For nuværende mangler der undersøgelser af betydningen af ESBL i fødevarer for udbredelsen i det humane reservoir.

KORRESPONDANCE: Vibeke Frøkjær Jensen, Afdeling for Mikrobiologi og Risikovurdering, Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet, Mørkhøj Bygade 26, 2860 Søborg.
E-mail: vfje@food.dtu.dk

ANTAGET: 11. oktober 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Vibe Dalhoff Andersen, Afdeling for Mikrobiologi og Risikovurdering, Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet, takkes for redigering.

LITTERATUR

- Montesinos E, Bardaji E. Synthetic antimicrobial peptides as agricultural pesticides for plant-disease control. *Chem Biodivers* 2008;5:1225-37.
- DANMAP 2010. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food, animals and humans in Denmark. www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2010.pdf (12. okt 2011).
- World Health Organization. Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. www.who.int/gfn/en/Expertsreportgrowthpromoterdenmark.pdf (12. okt 2011).
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, World organization for Animal Health. Joint FAO/OIE/WHO 2nd workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: management options, Oslo, Norway, 15–18 March 2004. web.oie.int/download/WHO-CDS-CPE-ZFK-2004.8.pdf (12 okt 2011).
- World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine: categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use. www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf (12. okt 2011).
- DANMAP 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food, animals and humans in Denmark. www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2009.pdf (12. okt 2011).
- DANMAP 2007. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food, animals and humans in Denmark. www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2007.pdf (12. okt 2011).

- Aarestrup FM, Jensen VF, Emborg HD et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *Am J Vet Res* 2010;71:726-33.
- Jensen VF, Enøe C, Wachmann H et al. Antimicrobial use in Danish pig herds with and without postweaning multisystemic wasting syndrome. *Prev Vet Med* 2010.95:239-47.
- Vigre H, Dohoo IR, Stryhn H et al. Use of register data to assess the association between use of antimicrobials and outbreak of postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) in Danish pig herds. *Prev Vet Med* 2010.93:98-109.
- Danmarks Statistik. www.statistikbanken.dk/statbank5a/default.asp?w=1280 (12. okt 2011).
- Mølbak K. Human health consequences of antimicrobial drug-resistant Salmonella and other foodborne pathogens. *Clin Infect Dis* 2005;41:1613-20.
- Berchieri A. Intestinal colonization of a human subject by vancomycin-resistant Enterococcus faecium. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:97-100.
- Sørensen TL, Blom M, Monnet DL et al. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant Enterococcus faecium from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001;345:1161-6.
- Jakobsen L, Spangholm DJ, Pedersen K et al. Broiler chickens, broiler chicken meat, pigs and pork as sources of ExPEC related virulence genes and resistance in Escherichia coli isolates from community-dwelling humans and UTI patients. *Internat J Food Microbiol* 2010;142:264–72.
- Emborg HD, Vigre H, Jensen VF et al. Tetracycline consumption and occurrence of tetracycline resistance in Salmonella Typhimurium phage types from Danish pigs. *Microb Drug Resist* 2007;13:289-94.
- Jensen VF, Jakobsen L, Emborg HD et al. Correlation between apramycin and gentamicin use in pigs and an increasing reservoir of gentamicin-resistant Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:101-7.
- MARAN 2008. Monitoring of antimicrobial resistance and antimicrobial usage in the Netherlands in 2008. www.wur.nl/NR/rdonlyres/41DCFC7B-5033-4504-9495-39C0973B3C7C/110563/MARAN_2008_definitief_corrected.pdf (12. okt 2011).
- Jørgensen CJ, Cavaco LM, Hasman H et al. Occurrence of CTX-M-1-producing Escherichia coli in pigs treated with ceftiofur. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1040-2.