

NY VEJLEDNING om ordinerings af antibiotika til svin

TEKST ELISABETH OKHOLM NIELSEN¹ OG SVEN ERIK JORSAL²

¹Dyrlæge, Dyrevelfærd og Veterinærmedicin, Fødevarestyrelsen

²Dyrlæge, DTU Veterinærinstituttet, Sektion for Diagnostik og Beredskab

Anvendelse af antibiotika til dyr eller mennesker indebærer en risiko for udvikling af resistens, hvorved resistente bakterier kan få en fordel. Antibiotikaresistens kan medføre behandlingssvigt ved infektion hos både mennesker og dyr. Mange antibiotika findes i lægemidler til både mennesker og dyr, og vi ved, at der kan ske transmission af bakterier fra dyr/fødevarer til mennesker.

I de senere år er der gennemført en del forskning på området, der viser, at sammenhængene er komplekse og som regel vanskelige at kvantificere præcist, men resistens kan overføres både direkte med zoonotiske bakterier og indirekte med kommensaler og miljøbakterier, som potentielt kan udveksle resistensgener med human-patogene bakterier. Resultaterne underbygger one health-konceptet om, at der er en sammenhæng mellem dyrs og menneskers sundhed. Humant vigtige antibiotika bør derfor så vidt muligt ikke anvendes til behandling af dyr, da der bør værnes om deres fortsatte behandlingseffekt i den humane klinik.

Danske dyrlæger, der praktiserer i svinebesætninger, har været i fronten for ansvarlig brug af antibiotika i mange år. Folketingspolitikkerne har sat mål for reduktion af antibiotika siden 2010, hvor grænseværdier og gult kort blev introdu-

ceret for kvæg og svin. Samtidig med det gule kort blev der udarbejdet en antibiotikavejledning – den evidensbaserede antibiotikavejledning – til støtte for de praktiserende svinedyrlæger.

Fødevarestyrelsens nye antibiotikavejledning afløser vejledningen fra 2010. Den nye antibiotikavejledning forventes at være enkel at opdatere, når der kommer ny viden som fx nye nationale risikovurderinger af antibiotikaklasser, og den vil være betydeligt nemmere at anvende for den praktiserende svinedyrlæge.

Antibiotika skal bruges ansvarligt

- 1 Brug først og fremmest antibiotika i 1. valgs gruppen. Risikoen for resistensudvikling i humanpatogener reduceres ved brug af antibiotikavejledningen.
- 2 Brug data fra de diagnostiske laboratorier, hvis der ikke foreligger en aktuell resistensbestemmelse. Resistensbestemmelse bør være en del af dyrlægens diagnostik i besætningen.
- 3 Dyrlægen skal ved ordination af antibiotika sikre, at behandlingen bliver effektiv.
- 4 Dyrenes velfærd skal sikres, samtidig med at forbruget af antibiotika er ansvarligt.



Fødevarestyrelsens anbefaling

Den nye antibiotikavejledning angiver Fødevarestyrelsens anbefaling ved valg af antibiotika, så risikoen for resistensudvikling begrænses, samtidig med at dyrs sundhed og velfærd tilgodeses. Antibiotikavejledningen angiver:

- Hvilke antibiotika der bør være »1.-valgs antibiotika«, når det veterinærfagligt er vurderet, at en antibiotika-behandling er nødvendig.
- Hvilke antibiotika der bør reserveres som »2.-valgs antibiotika«, hvis en resistensbestemmelse viser, at ingen »1.-valgs antibiotika« kan forventes at være effektive.
- At humant vigtige antibiotika så vidt muligt ikke bør anvendes til behandling af svin.

Denne artikel præsenterer den nye antibiotikavejledning med de bevæggrunde, der ligger bag prioriteringen. Som et eksempel på anvendelse af vejledningen >

vises valg af antibiotika til behandling af diarré hos smågrise, der bygger på et notat af Sven Erik Jorsal og Vibeke Frøkjær Jensen fra DTU Veterinærinstituttet. Notatet kan hentes fra DTUs hjemmeside: vet.dtu.dk/raadgivning/antibiotikaresistens.

Risikovurdering for udvikling af antibiotikaresistens

Fødevarestyrelsen har inddraget en bredt sammensat arbejdsgruppe bestående af repræsentanter fra Statens Seruminstitut (SSI), Lægemedelstyrelsen, KU SUND, DTU Veterinærinstituttet, Den Danske Dyrlægeforenings Faggruppe Svin, Landbrug & Fødevarer og VIF (nu ViNordic) i arbejdet med den ny antibiotikavejledning til svin.

Antibiotikavejledningen er udtryk for Fødevarestyrelsens anbefalinger, der er udarbejdet på baggrund af drøftelserne i arbejdsgruppen. Arbejdsgruppen har gennemført risikovurderinger af amoxicillin, pleuromutiliner og tetracykliner. Risikovurderingen af pleuromutiliner er publiceret internationalt som et fint eksempel på en regelret risikovurdering (Alban L. et al. 2017). Herudover har DTU og SSI i fællesskab udarbejdet en risikoprofilering, der dækker alle relevante antibiotika. I den forbindelse anses et antibiotikum for relevant,

hvis det er markedsført til behandling af svin. Risikovurdering af alle antibiotika er et omfattende arbejde, der bør tilføres flere ressourcer i fremtiden.

Tetracykliner er 2.-valgs antibiotika

Den øgede forekomst af MRSA hos grise og den risiko, dette udgør for mennesker, førte i 2014 til nedsættelse af en ekspertgruppe, der anbefalede reduceret anvendelse af antibiotika til svin. I den politiske handlingsplan fra 2015 blev det aftalt, at forbruget af tetracykliner skulle reduceres, og at et differentieret gult kort skulle implementeres.

Det differentierede gule kort blev søsat i juli 2016, og i december 2016 blev det tilpasset med en øget vægt på tetracyclin (faktor 1,5). Dette er videreført i det nye veterinærforlig fra december 2017, som alle Folketingets partier står bag. Dette er baggrunden for, at Fødevarestyrelsen har valgt at placere tetracyklinerne som 2.-valgs antibiotika, hvorfor anvendelse frarådes, hvis der er 1.-valgs antibiotika, der kan forventes at være effektive.

Apramycin og gentamicin er 2.-valgs antibiotika

DTU Veterinærinstituttet og SSI har i deres

risikoprofilering vurderet sandsynligheden for selektion, eksponering af mennesker og nuværende og fremtidig konsekvens for mennesker. Aminoglycosiderne apramycin og gentamicin er rangeret som meget høj i denne risikoprofilering, fordi gentamycinerne er særdeles vigtige i den humane behandling. Fødevarestyrelsen har derfor valgt at placere apramycin og gentamicin som 2.-valgs antibiotika, hvor der som for tetracyclin bør foreligge dokumentation for, at ingen 1.-valgs antibiotika kan forventes at være effektive.

Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) har et igangværende arbejde med det formål at vurdere risikoen ved anvendelse af aminoglycosider til produktionsdyr, og resultatet forventes senere i 2018.

Colistin er blevet 3.-valgs antibiotika

Colistin er skiftet fra gruppen af 1.-valgs antibiotika til et 3.-valgs antibiotikum. Det er et eksempel på, at vurderingen af et antibiotikum kan skifte hurtigt. Colistin har i Danmark været brugt siden 1970'erne, uden at der er set opbygning af resistens i danske bakterieisolater. I 2015 blev der fundet overførbart colistinresistens i *Salmonella*, *Shigella* og *E. coli* i Asien, og i 2016 stod det klart, at denne type resi-

Fødevarestyrelsens anbefaling	Antibiotika
<p>GRUPPE 1 1. valg, når det veterinærfagligt er vurderet, at antibiotikabehandling er nødvendig</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Florfenikol • Lincomycin • Makrolider Fx tylosin, tylvalosin, tilmicosin, tildipirosin, tulathromycin, gamithromycin • Neomycin • Penicilliner, smalt spektrum Fx benzylpenicillin, benethaminpenicillin, phenoxymethylpenicillin • Penicilliner, bredt spektrum Fx amoxicillin, ampicillin evt. med clavulansyre • Pleuromutiliner Fx tiamulin, valnemulin • Sulfonamider Fx sulfadiazin, sulfadimidin, sulfadoxin evt. i kombination med trimethoprim • Spectinomycin • Streptomycin
<p>GRUPPE 2 Kan vælges, hvor en resistensbestemmelse viser, at 1. valgs antibiotika ikke kan forventes at være effektive</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apramycin • Gentamicin • Tetracykliner Fx chlortetracyclin, oxytetracyclin, doxycylin
<p>GRUPPE 3 Disse antibiotika bør undgås ved behandling af svin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporiner 3. og 4. generation Fx ceftiofur, cefquinom • Colistin • Fluorokinoloner Fx enrofloxacin



stens også var spredt til Europa. Samtidigt havde lægerne taget colistin ind i behandling af multiresistente bakterieinfektioner hos mennesker, dog som den sidste mulighed, fordi colistin er uønsket toksisk, når det anvendes parenteralt.

EMA anbefalede i 2016, at colistin-forbruget til produktionsdyr skulle begrænses mest muligt, pga. at det nu blev vurderet som kritisk vigtigt til behandling af mennesker. Her i Danmark blev langt det meste colistin ordineret til svin. Ud fra et forsigtighedsprincip blev colistin derfor af Fødevarestyrelsen vægtet med faktor 10 i det nye differentierede gule kort fra april 2017. Fødevarestyrelsen signalerer hermed, at colistin så vidt muligt ikke bør anvendes.

3. og 4. generations-cefalosporiner og fluorokinoloner er fortsat 3.-valgs antibiotika

Cefalosporiner og fluorokinoloner er i mange situationer afgørende vigtige for behandling af mennesker, og de bør derfor så vidt muligt ikke anvendes til produktionsdyr. Siden 2002 har anvendelsen af fluorokinoloner til produktionsdyr været underlagt restriktion, fordi det er afgørende vigtigt til behandling af salmonellainfektioner og blodforgiftning hos mennesker, og en øget forekomst af resistens gav anledning til bekymring. I 2010 udfasede svineerhvervet på frivillig basis anvendelsen af 3. og 4. generations-cefalosporiner, et ansvarligt tiltag, som dansk svineproduktion med rette kan være stolte af. For cefalosporinerne var det en risiko for øget ESBL-resistens, der var baggrund.

Antibiotikaresistens i svinepatogener

Vores viden om antibiotikaresistens i svinepatogener står og falder med dyrlægerens indsendelse af materiale til diagnostisk undersøgelse. Resultaterne af undersøgelser på Laboratorium for Svinesygdomme i Kjellerup og undersøgelser på DTU Veterinærinstituttet er samlet i en oversigt. Det er tilstræbt, at der ligger data fra mindst 100 isolater af hvert agens, og det betyder, at der for visse patogener må inkluderes undersøgelser over en længere årrække. Panelerne i undersøgelse har desværre hidtil ikke kunnet omfatte alle antibiotika, og derfor er en gruppe som fx

makrolider repræsenteret af erythromycin, og alle tetracykliner er repræsenteret af chlortetracyclin. Der arbejdes på at opdatere panelerne med nye relevante antibiotikaforbindelser.

Den nye antibiotikavejledning omfatter til forskel fra den forrige vejledning ikke resistensdata. Hvis der ikke foreligger resistensdata på det aktuelle patogen fra den besætning, hvor der er behov for antibiotikabehandling, kan den nyeste oversigt over danske resistensbestemmelser af svinepatogener i stedet findes på DTUs hjemmeside: vet.dtu.dk/raadgivning/antibiotikaresistens. Det er hensigten, at denne oversigt opdateres løbende.



De danske dyrlæger har en stolt tradition for faglig rådgivning, som sikrer en ansvarlig anvendelse af antibiotika.

Valg af antibiotikabehandling ved smågriediarré

Det største forbrug af antibiotika til svin er relateret til diarre hos smågrise. I de senere år er det blevet meget udbredt at foretage laboratorieundersøgelser i forbindelse med diarreproblemer ved PCR-test på fæces, ofte udtaget som sokkeprøver. Ved PCR-testen undersøges der for *E. coli* med fimbrietyperne F4 og F18 foruden *Brachyspira pilosicoli* og *Lawsonia intracellularis*. Antallet af DNA-kopier i testresultatet giver en indikation af, hvilke patogener der er dominerende og af klinisk betydning.

I cirka halvdelen af indsendelserne er mindst to af patogenerne til stede samtidigt. For *E. coli* kan der rekvireres en resistensbestemmelse, men det er desværre ikke tilfældet for de to andre bakterier. *Brachyspira pilosicoli* er langsomt voksende anaerobe bakterier, som kræver særlig metodik til MIC-bestemmelse, som ikke er anvendt i Danmark i de seneste år pga. manglende efterspørgsel. Til tabel 1 er der derfor anvendt svenske data for *B. pilosicoli*-resistens, men for *L. intracellularis* findes der kun en enkelt publikation fra USA fra 2009, hvor et ud af ti undersøgte isolater er dansk. Sidstnævnte skyldes, at

L. intracellularis er en obligat intracellulær bakterie, som kun kan dyrkes i cellekulturer med tarmepithelceller, hvilket er en yderst vanskelig metodik, og derfor kan almindelige resistensundersøgelser ikke foretages for denne bakterie.

Når de forskellige informationer om følsomhed/resistens sammenholdes, er der ved blandede infektioner med de tre grupper af bakterier ofte ikke et enkelt antibiotikum, der vil kunne give en effektiv behandling – naturligvis med det forbehold, at grundlaget for to af de tre patogener er sparsomt. Den praktiserende dyrlæge bør rekvirere resistensbestemmelse på de aktuelle *E. coli*-isolater i besætning

gen, hvis disse er af væsentlig betydning. Dette resultat bør sammenholdes med den kliniske effekt ved behandlingen.

Høj eller lav dosis – kort eller lang behandlingstid

Forskning fra KU har vist, at der ved behandling med tetracyclin i høj hhv. lav dosis ikke var forskel i udvikling af resistens i *E. coli*. På det humane område diskuteres det, om det er nødvendigt, at en behandling skal fortsætte efter, at patienten ikke længere har symptomer på sygdommen. Dette er nye spændende perspektiver, som vi håber, at vi får flere forskningsresultater om.

Fødevarestyrelsen henholder sig til doseringsangivelserne, som lægemidlet er godkendt med, og som kan findes på produktresume.dk eller på EMAs hjemmeside. Husk at observerede bivirkninger, herunder også behandlingssvigt, skal rapporteres til Lægemiddelstyrelsen.

Ikke en klinisk vejledning

I arbejdet med den nye antibiotikavejledning var der fra flere sider ønske om, at antibiotikavejledningen omfattede en klinisk del, der kunne støtte dyrlægen i det



Tabel 1. Følsomhed overfor forskellige antibiotika hos vigtige tarmbakterier*, 1.-valgs antibiotika er markeret med sort.

Porcine tarmbakterier	Følsom (>75%)	Intermediær følsomhed	Mindre følsom/resistent
L. intracellularis	Tiamulin Valnemulin	Tylosin Tylvalosin Tetracyklin	Lincomycin
B. pilosicoli	Tiamulin Tylvalosin Valnemulin Tetracyklin		Tylosin
E. coli **	Amoxicillin/clavulansyre Neomycin Apramycin Colistin Gentamicin	Ampicillin Spectinomycin TMP-sulfa Streptomycin Tetracyklin	

* Data for følsomheds-bestemmelse af danske svinepatogene bakterier kan hentes på DTU's hjemmeside. (DTU)

** Det anbefales, at E. coli isolater (F4 og F18) undersøges for resistens af hensyn til behandlingseffekt. (DTU)

diagnostiske arbejde og beslutningen om, hvorvidt der overhovedet skal vælges en antibiotikabehandling. Fødevarestyrelsen har fravalgt at inkludere dette. Det er Fødevarestyrelsens opfattelse, at denne opgave ligger hos andre – fx Dyrlægeforeningen eller erhvervet. For flere dyrearter, dog ikke svin, har Dyrlægeforeningen i samarbejde med relevante parter allerede udarbejdet sådanne kliniske vejledninger.

WHO, OIE og FAO

Det er vigtigt for både mennesker og dyr at bevare effektive antibiotika. Bekymring for, at vores adgang til effektiv antibiotikabehandling kan blive begrænset pga. udvikling og spredning af antibiotikaresistens, har givet anledning til, at de tre internationale organisationer WHO (World Health Organization), OIE (World Organisation for Animal Health) og FAO (Food and Agriculture Organization of United Nations) har opsat en fælles handlingsplan. Derudover har WHO og OIE, hvor udgangspunktet er henholdsvis menneskers og dyrs sundhed, udsendt hver deres liste over vigtige antibiotika, som revideres løbende. I november 2017 udgav WHO desuden en »Guideline on Use of Medically Important Antimicrobials in Food-producing Animals«. Her gives anvisning til lande, der ikke selv kan

afse ressourcer til at gennemføre en national risikovurdering.

Dansk 2020-målsætning

Danmark har i 2017 efterkommet opfordringen fra FN om at udvikle nationale handlingsplaner. Vi har nu en ny national one health-handlingsplan, der afløser vores handlingsplan fra 2010. Veterinært er der siden 2010 sat officielle mål for udviklingen i antibiotikaforbruget. På det humane område er det nyt, at der er sat målsætninger for reduktion af antibiotika til mennesker. Der måles på antal recepter, der udskrives af praktiserende læger, som skal nedbringes fra 460 til 350 per 1000 indbyggere/år. Derudover skal de praktiserende læger øge andelen af penicillin V-behandlinger, og hospitalslægerne skal reducere forbruget af kritisk vigtige antibiotika med 10 %.

Det Veterinærmedicinske Råd

Danmark får et Veterinærmedicinsk Råd i 2018. Det blev besluttet i det nye veterinærforlig fra december 2017. Arbejdet med Fødevarestyrelsens antibiotikavejledning har tydeliggjort myndighedernes behov for nationale risikovurderinger. Det er aftalt, at Det Veterinærmedicinske Råd skal bistå Fødevarestyrelsen med at foretage risikovurderinger med henblik på at sikre evidensbaserede beslutninger og

risikohåndtering i relation til hensigtsmæssig brug af antibiotika i husdyrproduktionen.

Afslutning

Vi håber, at de praktiserende dyrlæger fortsat vil bruge deres faglige viden og erfaring på, at sygdomme forebygges i videst muligt omfang, og at antibiotikabehandlinger dermed kan begrænses. Ved ordinerings af antibiotika bør der være fokus på at begrænse forbruget mest muligt, samtidig med at de ordinerede behandlinger bliver effektive. De danske dyrlæger har en stolt tradition for faglig rådgivning, som sikrer en ansvarlig anvendelse af antibiotika.

Tak til alle deltagere i processen med udvikling af antibiotikavejledningen. ■

Referencer

- Alban, L., Andreassen, M., Dahl, J., Nielsen, E.O., Ellis-Iversen, J., Sönksen, U.W., 2017. Assessment of the risk to public health due to use of antimicrobials in pigs – the example of pleuromutilins in Denmark. *Front. Vet. Sci.* 4:74. <http://dx.doi:10.3389/fvets.2017.00074>
- Suphot Wattanaphansak, Randall S. Singer and Connie J. Gebhart, 2009: In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European Lawsonia intracellularis isolates *Veterinary Microbiology* 134 (2009) 305–310