

Anvendelse af antibiotika til dyr

- bruger danske dyrlæger for meget eller for lidt?

[Frank M. Aarestrup¹ og Henrik C. Wegener²]

¹Forskningsprofessor, dyrlæge
²Instituttleder, bromatolog

Der har igennem de seneste 10 år været en løbende debat om anvendelsen af antibiotika til produktionsdyr i Danmark, og danske dyrlæger og landmænd har formentligt ofte følt sig hængt ud for at misbruge medicin. Som praktiserende dyrlæge kan man givetvis føle sig fanget mellem på den ene side krav fra producenten og hensyn til dyrevelfærd og på den anden side krav fra myndigheder og hensyn til den overordnede fødevarer sikkerhed. Specielt inden for det sidste årti er der kommet et stigende pres fra forbrugere og politikere, som kræver dokumentation for, hvorledes fødevarerne er produceret og som pålægger såvel landmand som dyrlæge stadig stigende restriktioner og kontrol.

Hvor irriterende dette end kan føles i en travl hverdag, er det en helt naturlig udvikling, der følger af den voksende erkendelse af, at forhold i landbruget har stor indflydelse på vores sundhed. Salmonella, BSE, antibiotikaresistens og senest fugleinfluenza, har gjort det tydeligt for den enkelte borger.

Hvorfor er eksperterne så bekymrede?

Det er med antibiotikaresistens som med aviær influenza, vi kan ikke med sikkerhed fastslå, hvor galt det vil gå og hvornår, eller om det vil ske. Men vi kan se potentialet til, at det kan gå rigtigt grueligt galt. Hvis vi i en nær fremtid kommer til at stå overfor alvorlige smitsomme sygdomme, der reelt ikke kan behandles med antibiotika, vil vore børn betale prisen for vores uansvarlighed.

Det er et faktum, at der i dag findes

infektioner, der er resistente overfor så mange antibiotika, at de reelt ikke kan behandles. Det er også et faktum, at medicinalindustrien tidligst har nye antibiotika klar til behandling af infektioner forårsaget af Gram-negative bakterier om 10-15 år. En helt ny analyse af alle de metaboliske veje i Salmonella kan endog tyde på, at der rent faktisk ikke kan findes flere antibiotika end de, der allerede er fundet. Der findes endvidere kun ganske få aktive stoffer tilbage til behandling af infektioner forårsaget af Gram-positive.

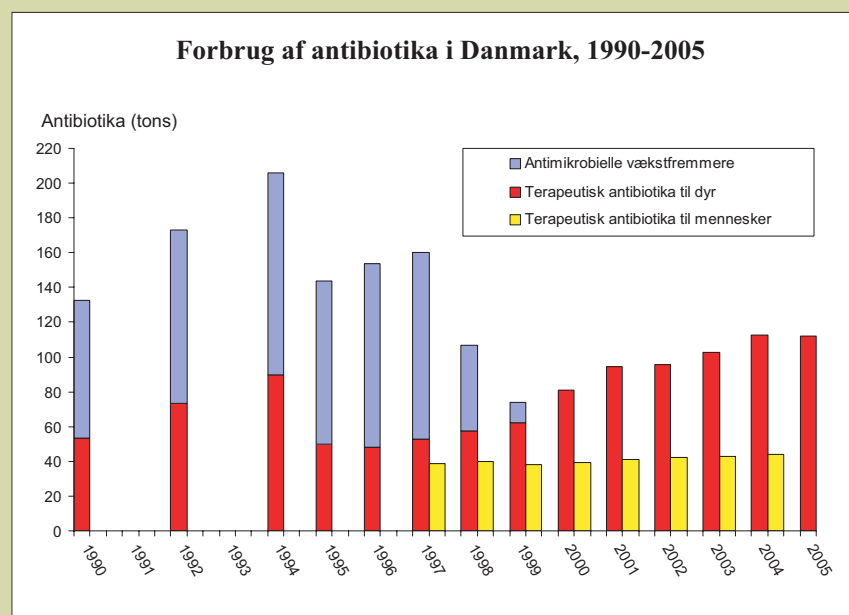
Verdens førende eksperter inden for infektionsmedicin har sammen med Verdenssundhedsorganisationen (WHO 2002) for længst hejst de gule advarselsflag. Når det alligevel ikke er lykkedes at komme mere tydeligt igennem med budskabet, skyldes det i høj grad medicinalindustriens meget effektive lobbyaktivitet. Vi mener, at man skal tage de internationale myndigheders rådgivning særdeles alvorligt. De råd, der kommer herfra, er uafhængige af økonomiske interesser og baseret på den

ypreste internationale, videnskabelige ekspertise på området.

Anvendelse af antibiotika i Danmark og andre lande

I Danmark anvendes cirka 75 % af alle antibiotika til dyr og 25 % til mennesker. Endvidere anvendes 80 % af antibiotika til dyr i svineproduktionen, så det er ikke underligt, at især svineproducenter og deres rådgivere har påkaldt sig interesse i denne sammenhæng.

I figur 1 vises forbruget af antibiotika til behandling af fødevarerproducerende dyr i Danmark siden 1990. Som det ses var der et faldende forbrug af antibiotika til behandling af dyr i perioden 1994 til 1995. Herefter er forbruget steget støt. Stigningen i 1998-2000 skyldes formentligt ophørt anvendelse af antibiotiske vækstfremmere, og stigningen i perioden i 2000-2004 skyldes formentligt Lawsonia og ikke mindst PMWS. I hvor høj grad stigningen skyldes øget sygelighed i svineproduktion eller andre faktorer, kan dog ikke afgøres med sikkerhed.



Figur 1. Forbrug af antibiotika i Danmark 1990-2005.

I Danmark anvendes der mere antibiotika til produktion af et kilogram kød end i de andre nordiske lande, men i forhold til de lande i Europa der bruger mest antibiotika, må forbruget i Danmark betegnes som moderat.

Et moderat forbrug er ikke nødvendigvis et udtryk for, at forbruget ikke kan blive lavere, men på den anden side må det også accepteres, at det ikke er muligt at have en effektiv, rentabel og konkurrencedygtig produktion af dyr til det danske og internationale marked uden mulighed for at anvende antibiotika til behandling af syge dyr. Ligeledes vil det være i direkte strid med hensynene til dyrenes velfærd.

Hvordan kan vi så vide, om forbruget er for højt eller for lavt? Et passende forbrug må være et forbrug, der giver tilfredsstillende dyrevelfærd og som samtidig minimerer risikoen for skadelig resistensudvikling. Det handler om at finde en fornuftig balance mellem disse to hensyn. Passende niveau af dyrevelfærd betyder ikke frihed for sygdom, og minimering af risiko for resistensudvikling betyder ikke fuldstændigt fravær af resistensudvikling.

Hvordan opnås der så et passende antibiotikaforbrug?

- 1) Den vigtigste faktor af dem alle er forebyggelse af sygdom. Dette er i vid udstrækning producentens ansvar, da det opnås ved at have godt management, gode produktionsforhold, et godt dyremateriale, m.v. Der er naturligvis en vigtig rolle for dyrlægen i at rådgive sin klient om dette samt i valget mellem vaccineprofylakse og andre veterinære profylaktiske tiltag.
- 2) Hvis sygdom optræder i besætningen, er det dyrlægens opgave at vurdere behandlingsbehov, stille diagnose, bestille resistensbestemmelse, m.v. for derefter

- 3) at indsætte en hensigtsmæssig behandling, der både tilgodeser behovet for dyrevelfærd og fødevarer sikkerhed. Endelig skal producenten rådgives om, hvordan fremtidige sygdomstilfælde kan forebygges af ikke-medicinsk vej.

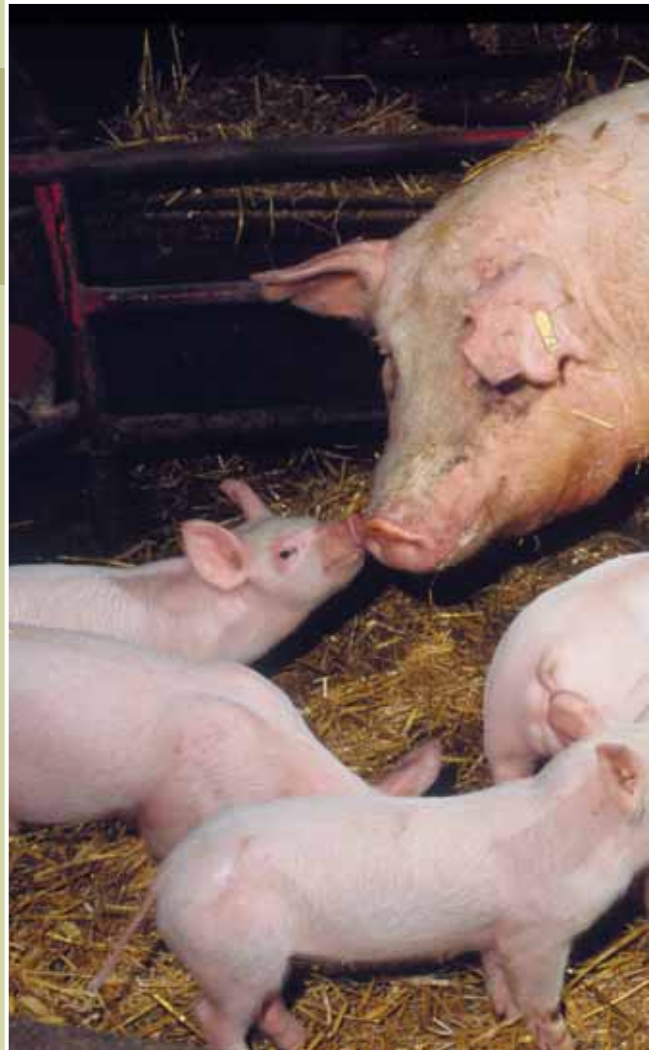
Hvornår er det danske forbrug for højt? Dette spørgsmål kan besvares fra to forskellige perspektiver: 1) Hvis resistensudviklingen giver sundhedsskadelige effekter på mennesker, der af myndighederne vurderes at være uacceptable, så er forbruget for højt. 2) Hvis forbruget er højere, end det behøver at være, for eksempel hvis der behandles mange raske dyr, eller der anvendes mere potente typer antibiotika end nødvendigt, så er forbruget også for højt, jævnfør de generelle retningslinjer for ansvarlig antibiotika-brug.

Kan det nuværende forbrug blive lavere uden at kompromittere husdyrvelfærd og produktionsøkonomi? Det er det interessante spørgsmål, som praktiserende dyrlæger og eksperter i fællesskab må forsøge at besvare gennem afprøvning i praksis og forskning.

Korrekt anvendelse af antibiotika

Der kan ikke gives nemme og enkle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibiotika. Det afhænger af den enkelte situation og vil altid i vidt omfang være baseret på den enkelte dyrlæges skøn.

Inden for humanmedicinen baseres valget af antibiotika i vidt omfang på hensynet til den enkelte patient. Men også her kan overordnede hensyn til den almen befolkning som helhed veje tungere end hensynet til den enkelte. Som et eksempel kan nævnes, at det anbefales, at



man ikke anvender fluoroquinoloner som førstevalg til ukomplicerede urinvejsinfektioner, selv om det for den enkelte patient i forbindelse med den enkelte infektion vil være det mest optimale. Det skyldes, at denne anvendelse giver anledning til hurtigt udvikling af resistens, og man vil gerne have mulighed for at reservere denne stofgruppe til komplicerede tilfælde. Da dette for den enkelte læge, i den enkelte patientsituation, kan siges at være i modstrid med lægeløftet, udarbejdes der netop centrale retningslinier eller vejledninger, som lægerne kan henholde sig til.

Danske læger bruger betydeligt mindre medicin og betydeligt mere smalspektret medicin end deres udenlandske kolleger. Det skyldes blandt andet, at de følger retningslinjer for behandling, som blev udviklet allerede i 60'erne. I dag benytter læger i alle industrialiserede lande behandlingsvejledninger, og i mange lande er disse vejledninger understøttet af kollegiale review processer og sammenligninger med det gennemsnitlige forbrug (benchmarking).

For dyrlægerne er situationen mere kompliceret end for lægerne, da den en-



Foto: Klaus Bentzen/Scanpix Danmark.

.....antibiotika til dyr

grundlag for såvel anbefalinger og formentligt også den enkelte dyrlæges valg.

Enhver anvendelse af antibiotika vil give anledning til udvikling af resistens, og i dag regner vi udviklingen af antibiotikaresistens for at være den væsentligste negative konsekvens af anvendelsen af antibiotika. En sådan udvikling af resistens kan begrænse vores muligheder for at behandle syge dyr og mennesker, som er inficeret med bakterier, der har spredt sig fra dyrene.

Der er nogle antibiotika, hvor de sundhedsmæssige

konsekvenser for mennesker er så problematiske, at deres anvendelse til dyr bør begrænses mest muligt. Dette gælder f.eks. fluoroquinoloner og til en vis grad cephalosporiner. I de situationer hvor man har mulighed for at vælge imellem flere antibiotika, og hvor den terapeutiske effekt er den samme, bør man vælge det antibiotikum, som har de mindste negative konsekvenser.

Man kan finde hjælp til at vælge i f.eks. WHO's liste over kritisk vigtige antibiotika (www.who.int/foodborne_disease/resistance/amr_feb2005.pdf). Af denne liste fremgår det f.eks., at man alt andet lige bør vælge tetracykliner og sulfonamider frem for quinoloner, cephalosporiner og makrolider.

I adskillige lande udarbejdes der efterhånden vejledninger over valg af antibiotika til produktionsdyr, der baserer sig på lokale resistensforhold hos de mest almindelige bakterier, der giver infektioner til dyr samt hensyn til sundhed for mennesker. Hidtil er sådanne lister primært blevet udarbejdet af uafhængige forskningsinstitutioner eller nationale dyrlægeforeninger, men der er også enkelte eksempler på, at de er udarbejdet

af myndighederne. Således udarbejdede Legemiddelverket i Norge allerede i 1998 en liste, og for nylig er der kommet en liste fra Fødevarestyrelsen i Danmark, som indtil videre dog kun dækker behandling af svin. Det må formodes, at dette vil blive mere almindeligt i de kommende år, da anvendelse af antibiotika til dyr har betydning for sundhed for mennesker.

Sådanne lister er naturligvis ikke statiske, men vil blive ændret i takt med, at man får ny viden, eller hvis rutinerne for mennesker ændrer sig. Men indtil videre er dette, det bedste grundlag vi har.

Dosering

Den angivne dosering er udarbejdet af det enkelte firma, og igen er det konkrete grundlag ikke tilgængeligt. Dels angives doseringen ofte som et temmelig stort interval, dels er den anbefalede dosering ikke altid optimal til behandling.

Inden for de senere år er vi desuden blevet opmærksomme på, at man med optimal dosering kan nedsætte mulighederne for udvikling af resistens. Epidemiologiske undersøgelser hos mennesker har således vist, at for lav dosering i meget højere grad gav anledning til udvikling af resistens end høj dosering. Noget tilsvarende er i enkelte undersøgelser også vist for dyr, men der er behov for flere undersøgelser.

Ovenstående eksempler er dog fremkommet under meget kontrollerede forhold, hvor man kender den nøjagtige dosering til det enkelte individ og den nøjagtige følsomhed af bakterien. Under praktiske forhold vil der specielt ved vand- og fodermedicinering være store variationer i de doser, de enkelte individer får. Desuden kender man sjældent følsomheden af de forskellige bakterier før behandling.

For indeværende ved vi ikke nok om sammenhængene mellem dosering og

kelte dyrlæge i forbindelse med ordination ikke kun skal tage hensyn til effektiv behandling af det enkelte dyr og langtidsperspektiverne i besætningen, men også skal indkalkulere eventuelle og nogle gange endnu hypotetiske korttids- og langtidskonsekvenser for sundhed for mennesker.

Optimal behandling

Valg af antibiotikum

Når et medicinalfirma søger godkendelse af et antibiotikum, skal det fremlægge dokumentation for, at antibiotikummet har effekt over for de sygdomme, det ønskes godkendt til. Denne procedure siger desværre intet om, hvorvidt det ene eller det andet antibiotikum er det mest effektive over for den ene eller den anden sygdom. Desuden er denne dokumentation oftest hemmelig og således ikke tilgængelig for uafhængig kritik og giver således heller ikke mulighed for eventuelle sammenligninger imellem de enkelte antibiotika.

I mangel af konkrete sammenlignende videnskabelige afprøvninger kan et indgående kendskab til det enkelte antibiotikums farmakodynamik dog være en særdeles effektiv hjælp, og dette danner ofte



.....antibiotika til dyr

udvikling af resistens til, at vi kan komme med mere konkrete anbefalinger. Der er således et betydeligt behov for forskning i optimal anvendelse af antibiotika til behandling af dyr. Dette er et område, hvor vi har nogle af de største mangler i vores nuværende viden.

Sammenfatning

Den kraftige stigning i forbrug af antibiotika til husdyr, specielt svin, i Danmark i de seneste år har skabt en begrundet bekymring blandt myndigheder og politikere for, at der sker et overforbrug af antibiotika til husdyr i Danmark.

Vi kan dog ikke med sikkerhed vide, om dette er tilfældet, idet fremkomsten af PMWS og ophør med brug af vækstfremmere kan have ændret sygdomsbilledet i forhold til tidligere og dermed øget antallet af behandlingskrævende sygdomstilfælde hos svin. Det er dog bekymrende ud fra et velfærdssyns-

punkt, hvis antallet af syge grise er mere end fordoblet inden for en ganske kort årrække. Der er behov for forskning i disse forhold, således at myndigheder og dyrlæger kan få afklaret, om forbruget er i overensstemmelse med sundhedstilstanden i husdyrproduktionen. Hvis dette er tilfældet, må indsatsen rettes mod sygdomsforebyggelse, idet dette vil være den eneste måde, man kan få forbruget sænket til de tidligere lave niveauer.

For den enkelte dyrlæge gælder det om at finde den optimale behandling, som både tilgodeser dyrs og menneskers sundhed. Det kan i nogen tilfælde indebære at bruge mindre eller mere smalspektrede antibiotika, men det kan også i andre tilfælde betyde, at der skal bruges højere doser og endda mere potente stoffer. Det afhænger helt af de lokale forhold. Der er et stort behov for forskning i strategier for behandling af dyr,

som optimerer den kurative effekt og samtidig minimerer risikoen for skadelig resistensudvikling. Herunder valg af de enkelte antibiotika til den enkelte sygdom samt optimal dosering. Integration af farmakologi, mikrobiologi og epidemiologi bør således være en forskningsmæssig prioritet i fremtiden.

I fravær af detaljeret forskning på området er det bedste, man kan gøre at holde sig til de kendte og dokumenterede principper for ansvarlig brug af antibiotika. Disse har vist sig effektive hos mennesker, og der er ingen grund til at tro, at de ikke også er gyldige hos dyr. Det indebærer, at man kun benytter antibiotika, når det er strengt nødvendigt. I de tilfælde hvor man kan vælge mellem flere antibiotika, der terapeutisk set er lige gode, bør man altid anvende det, der må formodes at have de mindste negative konsekvenser for menneskers sundhed.

KOMPLET VACCINEPROGRAM FINDES



FEBRIVAC[®] ENT FE

Høj beskyttelse mod **virusenteritis**
allerede efter én uge.

Høj

Myndighedernes behandlingsvejledning baseres på disse generelle principper samt kendskab til resistensforekomsten blandt smitstoffer i danske besætninger. De skal opfattes som en positiv hjælp til at træffe det bedste valg i den konkrete behandlingssituation. Efter behandling er afsluttet, skal der udarbejdes en plan sammen med producenten, for hvordan fremtidige sygdomsudbrud kan forebygges uden brug af medicin. Det er naturligvis producentens ansvar at gennemføre den ikke-medicinske forebyggelse. Dyrlægen har naturligvis pligt til at behandle (eller aflive) klinisk, syge dyr, også hos de producenter, der svigter deres ansvar i forhold til sygdomsforebyggelse.

Litteratur

Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. Editor: Frank M. Aarestrup. ASM press (ISBN 1-55581-306-2), 2006, 454 pages.

Becker D, Selbach M, Rollenhagen C, Ballmaier M, Meyer TF, Mann M, Bumann D. Robust Salmonella metabolism limits possibilities for new antimicrobials. Nature 2006; 440: 303-7.

Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 521-527.

World Health organization. WHO Global principles for the containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food. Report of a WHO Consultation with the participation of

the Food and Agriculture Organization of the United Nations and Office International des Epizooties. Geneva, 5-9 June 2000.

World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194, 2000. Available from: www.who.int/media-centre/factsheets/fs194/en/

World Health Organization. Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific Assessment, Geneva, Switzerland, 1-5 December 2003. ■

TESTET PÅ DANSKE MINK! PÅ LAGER!

BRIVAC® DE

beskyttelse mod såvel hvalpesyge som virusenteritis

FEBRIVAC® PBE

Høj beskyttelse mod smitsom lungebetændelse, virus enteritis og botulisme

Markedsføres af Nordvacc.
Toldbodgade 18, 1253 København K.
Mobil: 22 78 84 22. Fax: 33 32 94 99.
Home page: www.nordvacc.dk
E-mail: vet@nordvacc.dk



Pakninger/priser: Plastflaske 100 ml. Erhvervspris kr. 289,91. Forbrugerpris (excl. moms) 299,21. Plastflaske 250 ml. Erhvervspris kr. 724,80. Forbrugerpris (excl. moms) kr 719,79. **Febrivac PBE** vet injektionsvæske, suspension. **Indikationer:** Vaccination mod mink virus enteritis, botulisme forårsaget af toxin type C og hæmorrhagisk pneumoni. **Kontraindikationer:** Kun raske mink bør vaccineres. **Bivirkninger:** Ingen. **Interaktioner:** Vaccinen kan ikke anvendes som solvens for levende hvalpesygevaccine, da dette agens kan inaktiveres. **Dosering:** 1 ml subkutant. **Pakninger/priser:** Plastflaske 50 ml. Erhvervspris kr. 155,16 . Forbrugerpris (excl. moms) 168,89. Plastflaske 250 ml. Erhvervspris kr. 775,79. Forbrugerpris (excl. moms) kr. 769,10. **Priser pr. 10.04.06**