

# Valg af antibiotika til svin baseret på risiko for resistens ved humane infektioner.

Er der flere restriktioner på vej for almindeligt anvendte antibiotika til svin?

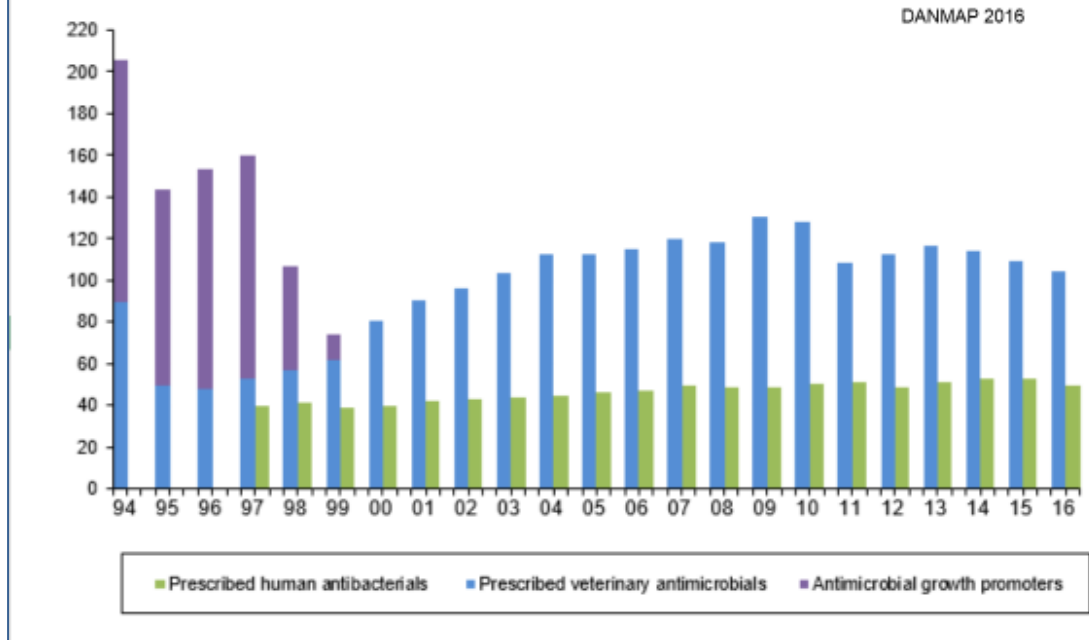
Hvordan vurderes risikoen for resistensudvikling fra en humanmedicinsk synsvinkel.

**Ute Wolff Sönksen**

Ovl. Referenceafsnittet for antibiotika, resistens og stafylokokker

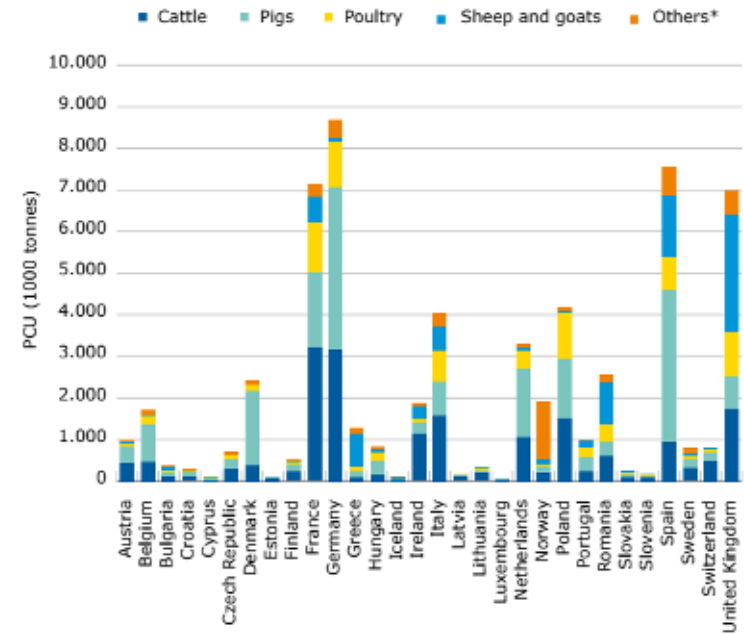
Statens Serum Institut

Figure 4.1. Prescribed antimicrobial agents for humans, and for all animal species, Denmark



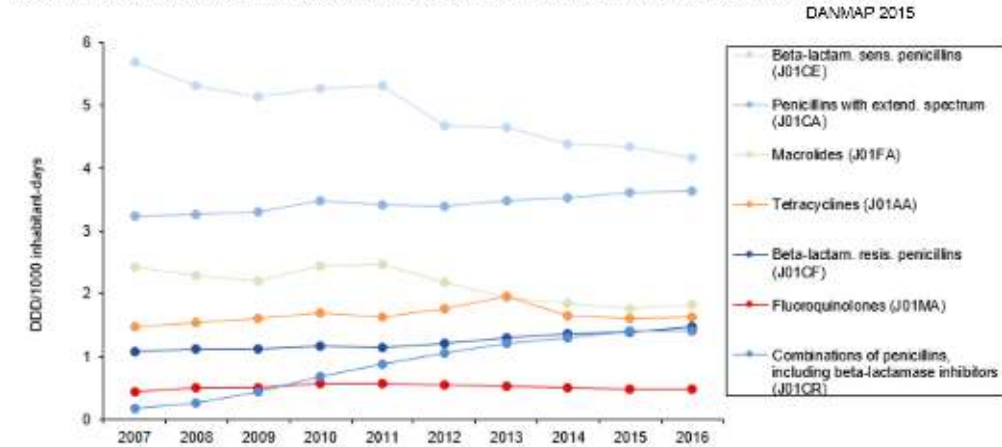
Forbruget i Danmark –  
Behøver vi overhovedet gøre  
noget?

Figure 41. The denominator (PCU) and its distribution by the food-producing animal species, including horses, (1 PCU = 1 kg), by country, in 2015



\*Includes horses and, for some countries, fish and/or rabbits.

Figure 5.2a. Consumption of leading antimicrobial groups for systemic use in primary health care, Denmark



## Strategic objectives .....

### Objective 1:

Improve awareness and understanding of antimicrobial resistance through communication, education and training

Oplysning og uddannelse

### Objective 2:

Strengthen the knowledge, skills and capacity of health-care workers

Viden som basis for beslutninger

### Objective 3:

Reduce the incidence of infection through infection prevention and control measures

Infektionskontrol

### Objective 4:

Optimize the use of antimicrobials

Optimeret antibiotikaforbrug

### Objective 5:

Develop the economic case for investment in and development of: new medicines, diagnostic tools, vaccines and other interventions

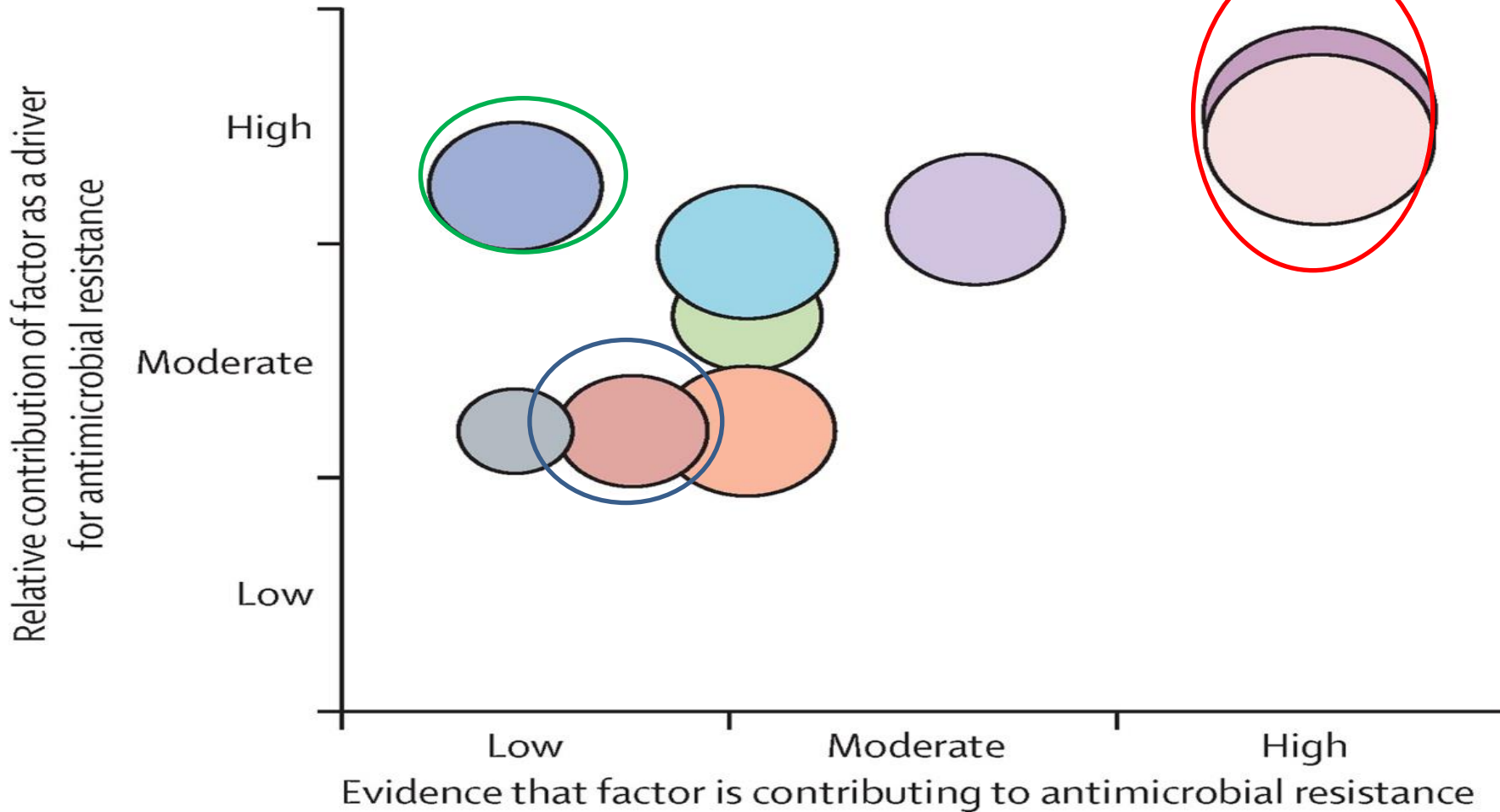
Investering i og udvikling af: ny medicin, diagnostik, vacciner, mm



- Human antimicrobial misuse or overuse
- Animal antimicrobial misuse or overuse
- Environmental contamination
- Health-care transmission
- Suboptimal rapid diagnostics
- Suboptimal vaccination

- Suboptimal dosing, including from substandard and falsified drugs
- Travel
- Mass drug administration for human health

Hvorfor resistens ?



# Critically Important Antimicrobials for Human Medicine

2003:

The first expert workshop concluded that, **firstly, there was clear evidence of adverse human health consequences due to resistant organisms resulting from non-human usage of antimicrobials:** increased frequency of infections, increased frequency of treatment failures (in some cases death) and increased severity of infections, **as documented by fluoroquinolone-resistant human Salmonella infections.** Secondly, it concluded that **the amount and pattern of non-human usage of antimicrobials affected the occurrence of resistant bacteria in animals and on food** commodities and thereby human exposure to these resistant bacteria. Thirdly, the **consequences** of antimicrobial resistance **were particularly severe when pathogens were resistant to antimicrobials critically important in humans.** The workshop therefore recommended that an expert clinical medical group, appointed by WHO, define and provide a list of antimicrobials that were considered critically important in humans.

## 5<sup>th</sup> Revision 2016

Ranking of medically important antimicrobial management of antimicrobial resistance due to non-human use



Ute Wolff Sönksen november 2017

### Changes made at the 5<sup>th</sup> revision (2016)

- Slight changes to the prioritization criteria 1 and 2 (P1 and P2) were made to better describe usage of antimicrobials that are used in seriously ill patients in healthcare facilities when there are few or no alternatives available for therapy.
- As a result, changes were made to the prioritization classification of antimicrobial classes on the CIA list for the polymyxins. Polymyxins were moved to the “Highest Priority Critically Important Antimicrobials” classification because of the increasing usage of colistin to treat serious infections in humans in many parts of the world, the discovery of the *mcr1* and *mcr2* genes that confer transmissible resistance to colistin and the spread of colistin-resistant bacteria via the food chain (See sections 7 and 8 for more detailed information).
- Pleuromutilins have only been used as topical therapy in people and there has been no transmission of resistance in *S. aureus*, including MRSA, from non-human sources. So, this group was moved to “important”.
- The term, medically important antimicrobials, was introduced in the revision made in June 2017. Medically important antimicrobial is defined as an antimicrobial used in human medicine.



Summary of classification and prioritization of antimicrobials categorized as Critically Important, Highly Important and Important

	Antimicrobial class	Criterion (Yes=●)				
		C1	C2	P1	P2	P3
Critically Important	<b>CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS</b>					
	<i>HIGHEST PRIORITY</i>					
	Cephalosporins (3 <sup>rd</sup> , 4 <sup>th</sup> and 5 <sup>th</sup> generation)	●	●	●	●	●
	Glycopeptides	●	●	●	●	●
	Macrolides and ketolides	●	●	●	●	●
	Polymyxins	●	●	●	●	●
	Quinolones	●	●	●	●	●
	<i>HIGH PRIORITY</i>					
	Aminoglycosides	●	●	●	●	●
	Ansamycins	●	●	●	●	●
	Carbapenems and other penems	●	●	●	●	●
	Glycylcyclines	●	●	●	●	●
	Lipopeptides	●	●	●	●	●
	Monobactams	●	●	●	●	●
	Oxazolidinones	●	●	●	●	●
	Penicillins (natural, aminopenicillins, and antipseudomonal)	●	●	●	●	●
	Phosphonic acid derivatives	●	●	●	●	●
	Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases	●	●	●	●	●
Highly Important	<b>HIGHLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS</b>					
	Aminopenicillins	●	●	●	●	●
	Amphenicols	●	●	●	●	●
	Cephalosporins (1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> generation) and cephamycins	●	●	●	●	●
	Lincosamides	●	●	●	●	●
	Penicillins (anti-staphylococcal)	●	●	●	●	●
	Pseudomonic acids	●	●	●	●	●
	Riminoferazines	●	●	●	●	●
	Steroid antibacterials	●	●	●	●	●
	Streptogramins	●	●	●	●	●
	Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations	●	●	●	●	●
	Sulfones	●	●	●	●	●
Tetracyclines	●	●	●	●	●	
Important	<b>IMPORTANT ANTIMICROBIALS</b>					
	Aminocyclitols	●	●	●	●	●
	Cyclic polypeptides	●	●	●	●	●
	Nitrofurantoin	●	●	●	●	●
	Nitroimidazoles	●	●	●	●	●
Pleuromutilins	●	●	●	●	●	

<b>C1</b>	<b>Criterion 1</b>
The antimicrobial class is the sole, or one of limited available therapies, to treat serious bacterial infections in people.	
<b>C2</b>	<b>Criterion 2</b>
The antimicrobial class is used to treat infections in people caused by either: (1) bacteria that may be transmitted to humans from nonhuman sources, or (2) bacteria that may acquire resistance genes from nonhuman sources.	
<b>P1</b>	<b>Prioritization criterion 1</b>
High absolute number of people, or high proportion of use in patients with serious infections in health care settings affected by bacterial diseases for which the antimicrobial class is the sole or one of few alternatives to treat serious infections in humans.	
<b>P2</b>	<b>Prioritization criterion 2</b>
High frequency of use of the antimicrobial class for any indication in human medicine, or else high proportion of use in patients with serious infections in health care settings, since use may favour selection of resistance in both settings.	
<b>P3</b>	<b>Prioritization criterion 3</b>
The antimicrobial class is used to treat infections in people for which there is evidence of transmission of resistant bacteria or resistance genes from non-human sources.	

“The experts recognized that the implementation of the concept at national levels required that national considerations would be taken into account, and consequently lists may vary from country to country, and that the lists should be made publicly available”

Hvordan ville man prioritere i Danmark?



# WHO: CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS, 5.REVISION 2016

## Antibiotikaklasse

Aminoglycosider

Carbapenemer

Cefalosporiner 3.+4.gen.

Fosfomycin

Glycopeptider

Tigecyklin

Linezolid

## Mikroorganisme

enterokokker, enterobakterier (E.coli), Mycobacterium

Enterobakterier (E.coli, Salmonella)

Salmonella i børn, MDR enterobakterier (E.coli, Salm.)

ESBL+ E.coli

MDR MRSA, MDR enterokokker

MRSA, enterobakterier

MRSA, enterokokker

# WHO: CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS, 5.REVISION 2016

## Antibiotikaklasse

Daptomycin

Aztreonam

Linezolid

Penicillin (inkl. Aminopenc.)

Colistin/Polymyxin

Kinoloner

## Mikroorganismen

MRSA, enterokokker

E.coli

MRSA, enterokokker

enterokokker, enterobakterier (E.coli),  
Ps.aeruginosa

enterobakterier

Campylobacter, Salmonella, enterobakterier



# DANSK VURDERING AF HUMANT KRITISK VIGTIGE BASERET PÅ: ANVENDELSE (HYPPIG SYGDOM ELLER SÆRLIGE RESISTENSMEKANISMER) OG RISIKOEN FOR RESISTENSUDVIKLING

## Antibiotikaklasse

Aminoglycosider

Carbapenemer

Cefalosporiner 3.+4.gen.

Fosfomycin

Glycopeptider

Tigecyklin

Linezolid

## Mikroorganisme

enterokokker, enterobakterier (E.coli), Mycobacterium

Enterobakterier (E.coli, Salmonella)

Salmonella i børn, MDR enterobakterier (E.coli), invasive Salm.

ESBL+ E.coli

MDR MRSA, (MDR) invasive enterokokker

MRSA, enterobakterier

MRSA, MDR enterokokker

# DANSK VURDERING AF HUMANT KRITISK VIGTIGE BASERET PÅ: ANVENDELSE (HYPPIG SYGDOM ELLER SÆRLIGE RESISTENSMEKANISMER) OG RISIKOEN FOR RESISTENSUDVIKLING

## Antibiotikaklasse

Daptomycin

Aztreonam

Penicilliner (inkl. Aminopenc.)

Colistin/Polymyxin

Kinoloner

## Mikroorganisme

MRSA, enterokokker

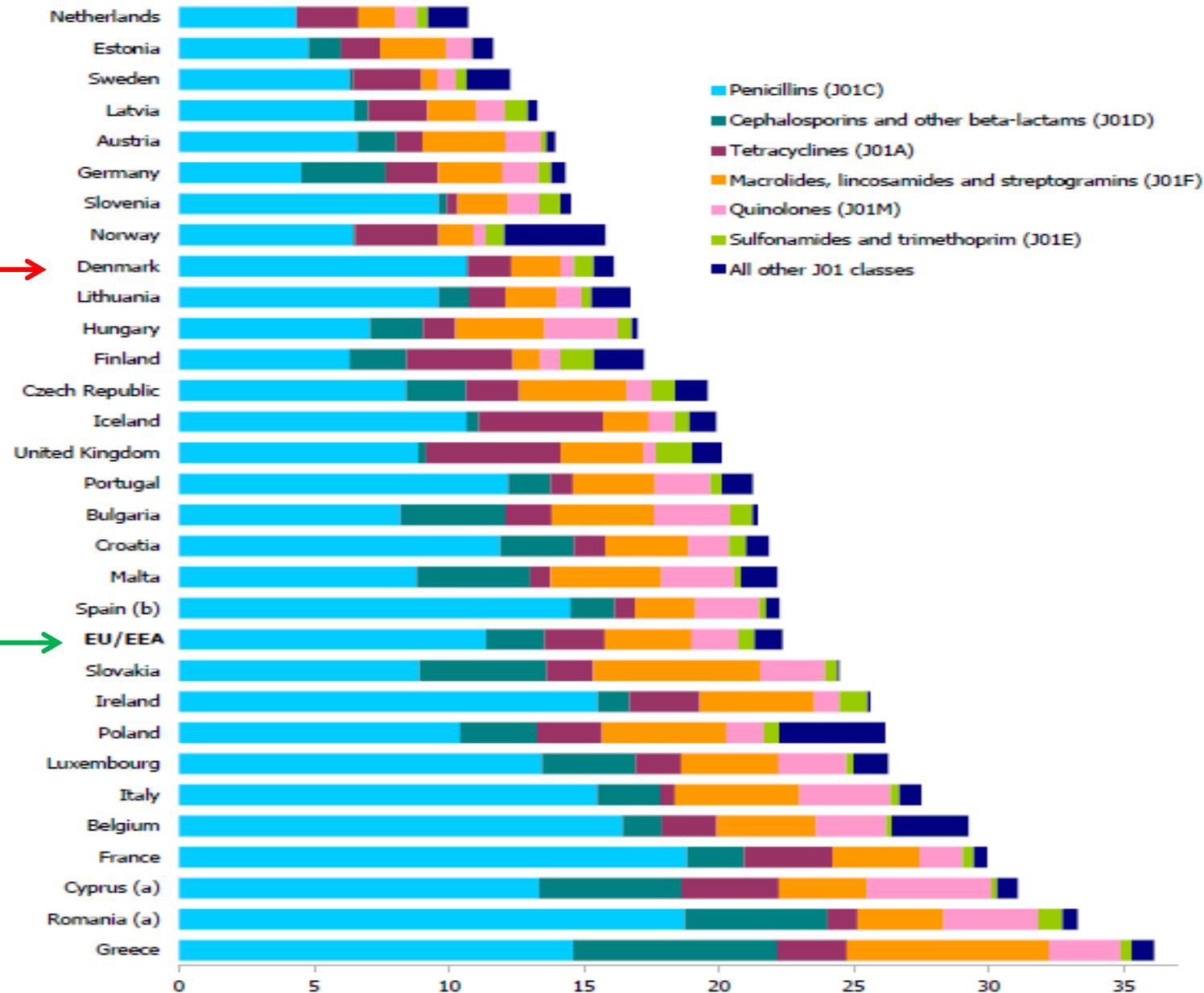
E.coli

enterokokker, enterobakterier (E.coli),  
Ps.aerugionsa

enterobakterier

Campylobacter, Salmonella, enterobakterier

**Figure 1. Consumption of antibiotics for systemic use in the community by antibiotic group, EU/EEA countries, 2015 (expressed in DDD per 1 000 inhabitants and per day)**



Ute Wolff Sönksen november 2017

**Table 2. Trends in consumption of antibiotics for systemic use in the community, EU/EEA countries, 2011–2015 (expressed as packages per 1 000 inhabitants and per day)**

Country	2011	2012	2013	2014	2015	Trends in consumption of antibiotics, 2011–2015	Average annual change 2011–2015	Statistically significant trend
Sweden	1.18	1.14	1.05	1.00	0.99		-0.05	<
Denmark	1.85	1.70	1.67	1.62	1.58		-0.06	<
Estonia	1.82	1.77	1.74	1.68	1.68		-0.04	<
Latvia	1.73	1.70	1.76	1.65	1.71		-0.01	
Austria	1.81	1.76	2.03	1.73	1.73		-0.02	
Finland	2.13	2.04	1.91	1.89	1.79		-0.08	<
Slovenia	2.02	1.96	1.97	1.91	1.94		-0.02	
Spain	2.17†	2.01†	1.99†	1.93†	1.95†		-0.05	<
Lithuania (a)		1.99	2.24	1.94	1.98			N/A
Czech Republic	1.94	1.84	1.99	1.98	2.00		0.02	
Iceland (a)				2.06	2.09			N/A
Portugal	2.38	2.33	1.99†	2.04†	2.14†			N/A
Luxembourg	2.74	2.68	2.67	2.53	2.48		-0.07	<
Ireland	2.49	2.52	2.55	2.36	2.53		-0.01	
Croatia	2.48	2.67	2.61	2.64	2.65		0.03	
Belgium	2.53	2.54	2.51	2.41	2.76		0.03	
Bulgaria	2.92	2.78	2.90	3.04	3.01		0.04	
Slovakia (a)		2.53	3.02	1.94	3.05			N/A
<b>EU/EEA</b>	<b>3.15</b>	<b>3.15</b>	<b>3.18</b>	<b>3.05</b>	<b>3.13</b>		<b>-0.03</b>	
Italy	3.78	3.70	3.83	3.70	3.65		-0.03	
Greece	3.86	3.48	3.51	3.60	3.89		0.02	
France	4.86	4.86	4.85	4.59	4.74		-0.05	



**”Last line drugs i Danmark” - anbefales grundlæggende ikke eller kun i begrænset omfang anvendt til dyr, især ved anvendelse i flokbehandling.**

Carbapenemer (bruges ikke i dyr)

Gentamicin (anbefales kun i enkeltdyrsbehandling, aminoglycosider frarådes som 1.valg i flokbehandling da risiko for resistensudvikling i tarmflora og mulige problemer med svært nedbrydelige stoffer i gylle m.m.)

3. og 4.generations cefalosporiner

Vancomycin

(Linezolid) (brug hidtil ikke associeret med øget resistensforekomst)

(Colistin) (brug hidtil ikke associeret med øget resistensforekomst, men mcr-1 genet må betragtes som potentielt farligt)



**”Last line drugs” – resistens overfor last line drugs frygtes (og stiger betydeligt i verden).**

**I humane (danske) infektioner fokuseres der på: ”The Big Four”**

**MRSA cc398 (generelt lavpatogen, men spredning til den syge/svækkede befolkning frygtes grundet dårlig/utilstrækkelig tilbud om antibiotikabehandling).**

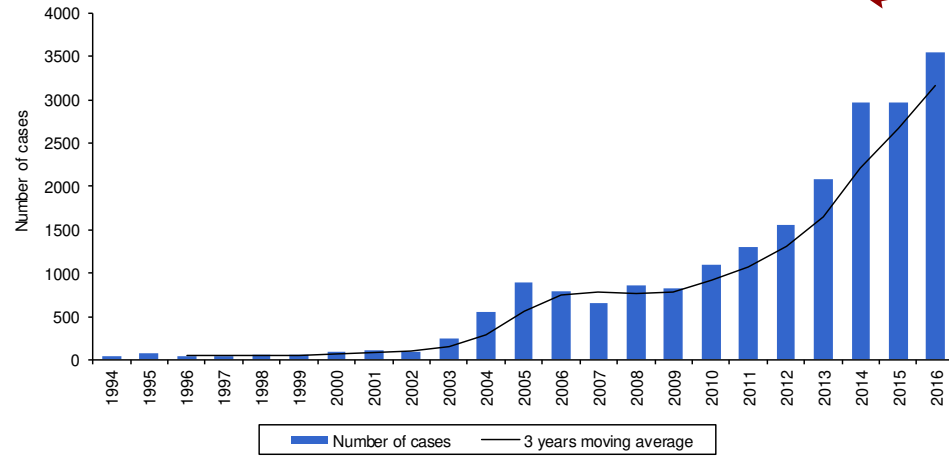
**VRE (ligeledes lavpatogen, men smitte af svækkede medfører betydelig øget dødelighed. Endocardit med VRE kan kun vanskeligt behandles)**

**CRE (humanpatogen, almindeligt forekommende infektioner, især urinvejene. Ved smitte med CRE betydelig overdødelighed).**

**ESBL (humanpatogen, som for CRE. Fortsat gode behandlingsmuligheder, men risiko for sekundær udvikling af CRE og dermed risiko for behandlingssvigt).**

**-> Antibiotika, der fremmer forekomsten af MRSA, VRE og især CRE må begrænses så vidt muligt/bruges med særlig omtanke!**

Figure 8.7.1 Number of new MRSA cases, with a three years moving average, Denmark



Antal Nydiagnosticerede MRSA per år (bærere og infektioner)

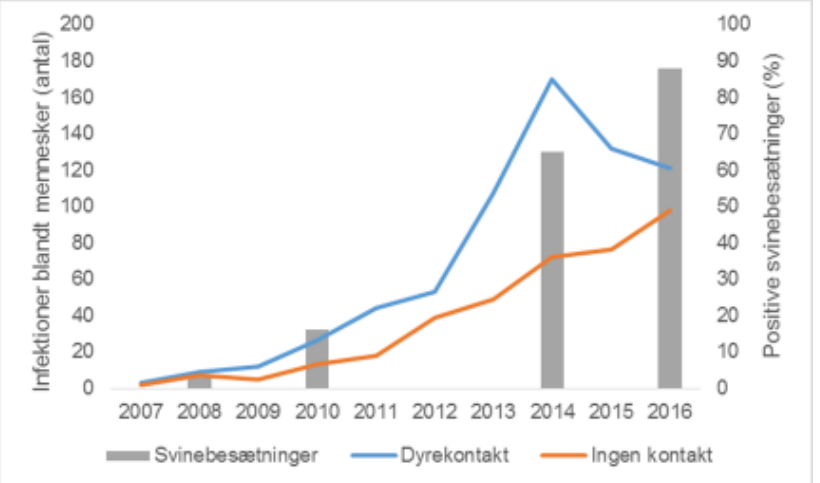
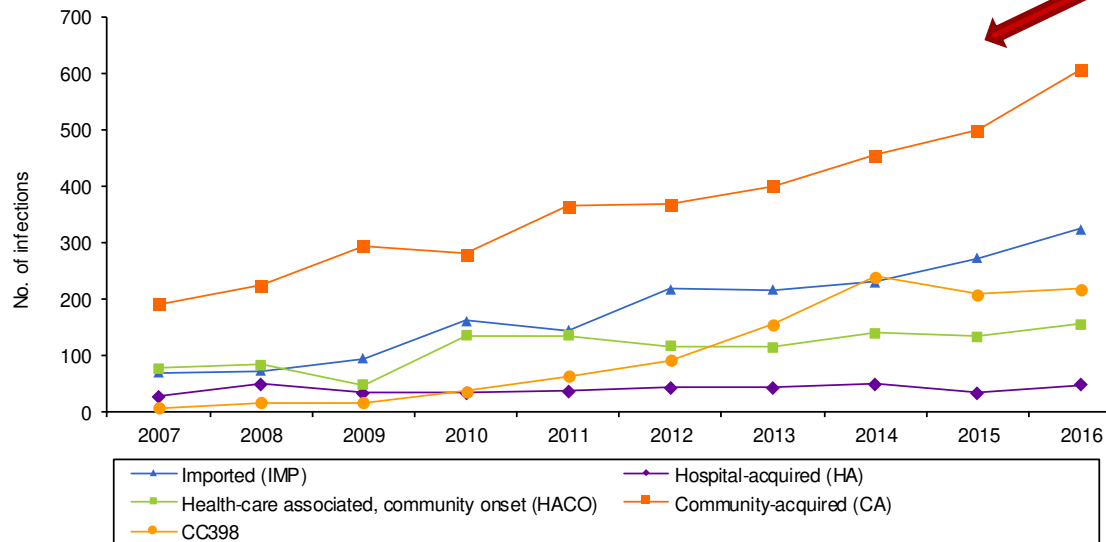


Figure 8.7.2 Number of MRSA infections according to epidemiological classification, Denmark



Antal MRSA infektioner på diagnosetidspunktet

Antal nydiagnosticerede infektioner med husdyr-MRSA

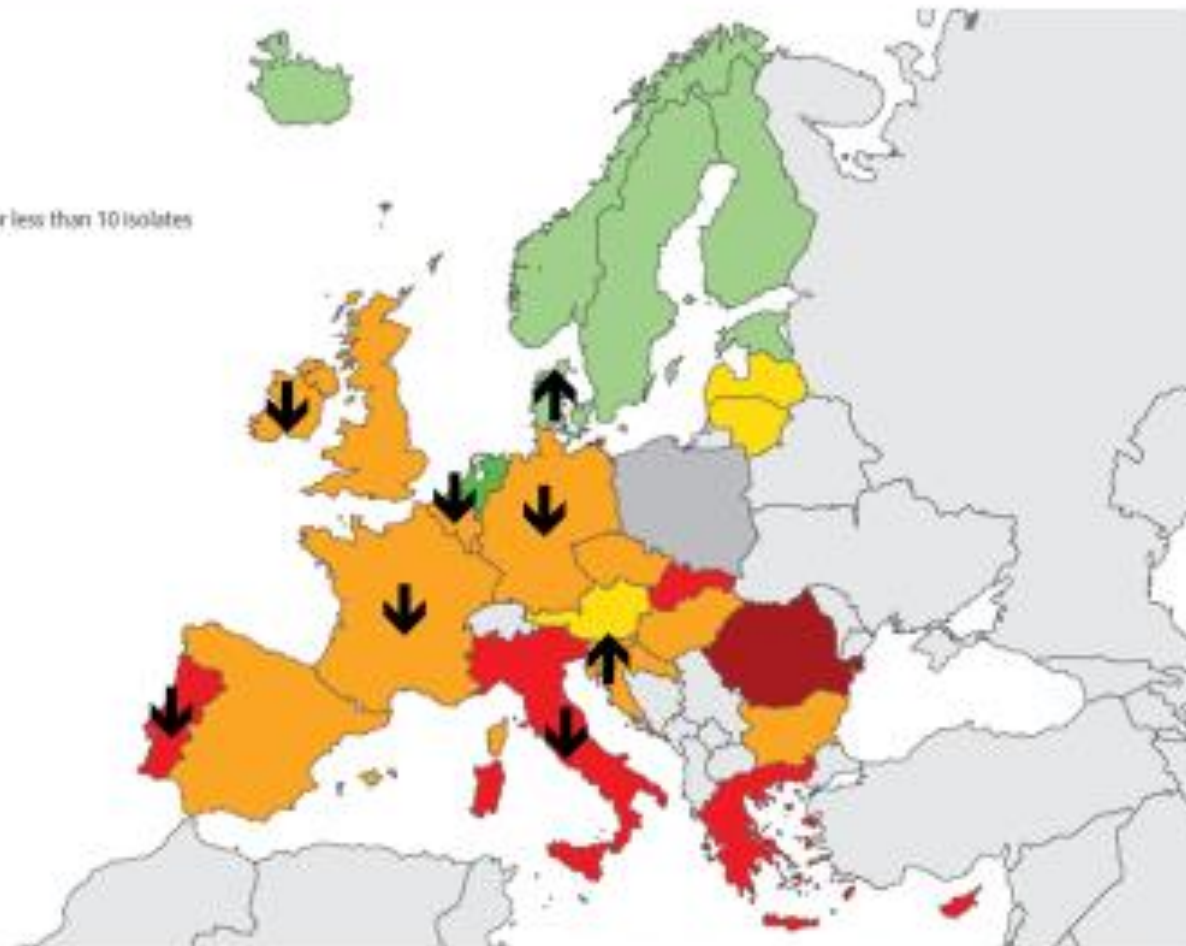
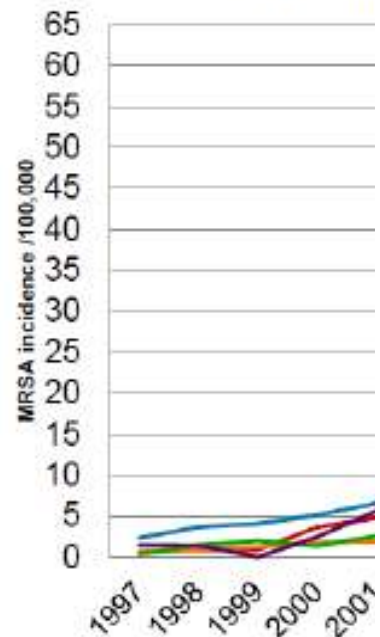
Husdyr-MRSA (cc398)

HA-MRSA



# TRENDS IN INVASIVE MRSA; EU/EEA, 2014

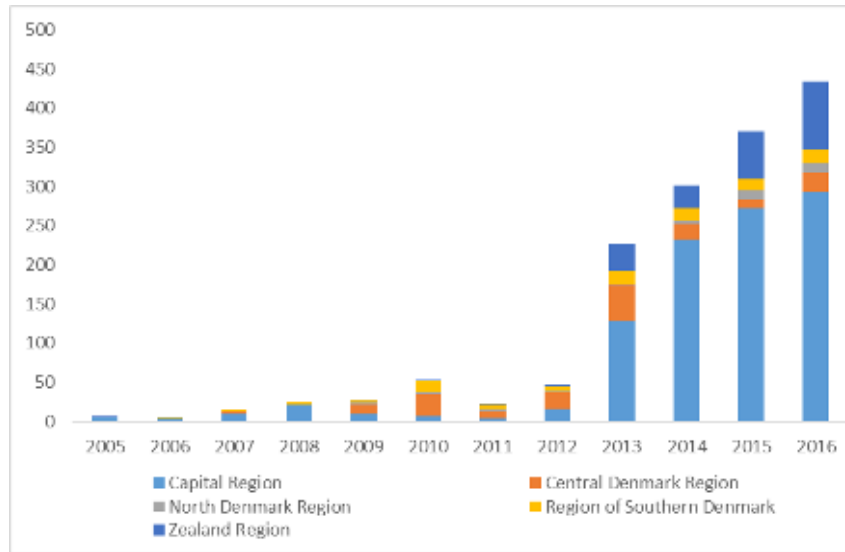
MRSA ir



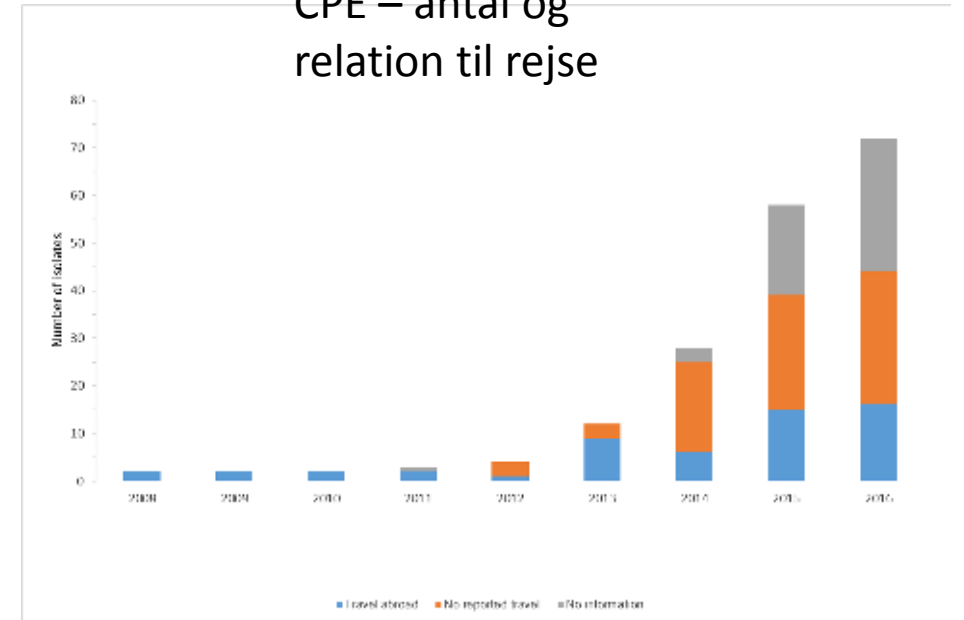
The symbols ↑ and ↓ indicate a significant increasing or decreasing trend for the period 2011-2014, respectively. These trends were calculated on laboratories that consistently reported during this period.

countries  
ping

## VRE – udvikling og geografisk spredning



## CPE – antal og relation til rejse



## MDR E.coli og K.pneumoniae fra bloddyrkninger

**Table 8.1.2 Combined resistance to 3rd generation cephalosporins, ciprofloxacin, and gentamicin (multiresistance) in blood *E. coli* isolates from humans, Denmark**

	DANMAP 2016		
	2014	2015	2016
Resistance	2 (72)	2 (93)	2 (87)
Percentage (no.) of isolates tested for combined resistance (multiresistance) <sup>a)</sup>	90 (4039)	88 (4071)	98 (4763)
Total number of blood isolates	4495	4614	4841

a) Tested 3rd generation cephalosporins were ceftazidime, ceftriaxone, cefpodoxime and cefotaxime.

**Table 8.2.2 Combined resistance to 3rd generation cephalosporins, ciprofloxacin, and gentamicin (multiresistance) in *K. pneumoniae* blood isolates from humans, Denmark**

	DANMAP 2016		
	2014	2015	2016
Resistance	3 (26)	1 (9)	2 (18)
Percentage (no.) of isolates tested for combined resistance (multiresistance) <sup>a)</sup>	91 (859)	89 (840)	98 (1131)
Total number of blood isolates	943	943	1156

a) Tested 3rd generation cephalosporins were ceftazidime, ceftriaxone, cefpodoxime and cefotaxime.

# Fødevarerstyrelsen, 2010

## Kvalitativ vurdering af risiko for udvikling af antibiotikaresistens

<u>Meget høj</u>	<u>Høj</u>	<u>Medium</u>	<u>Lav</u>
<b>Cephalosporiner</b>	<b>Ampicillin/ amoxicillin</b>	<b>Florfenicol</b>	<b>Neomycin</b>
<b>Fluoroquinoloner</b>	<b>Gentamycin/ apramycin</b>	<b>Penicillin</b>	<b>Colistin</b>
	<b>Tylosin/ lincomycin</b>	<b>Tulathromycin/ tilmicosin</b>	<b>Tiamulin/ valnemulin</b>
	<b>Tetracyclin</b>	<b>Sulfonamid/ trimethoprim</b>	



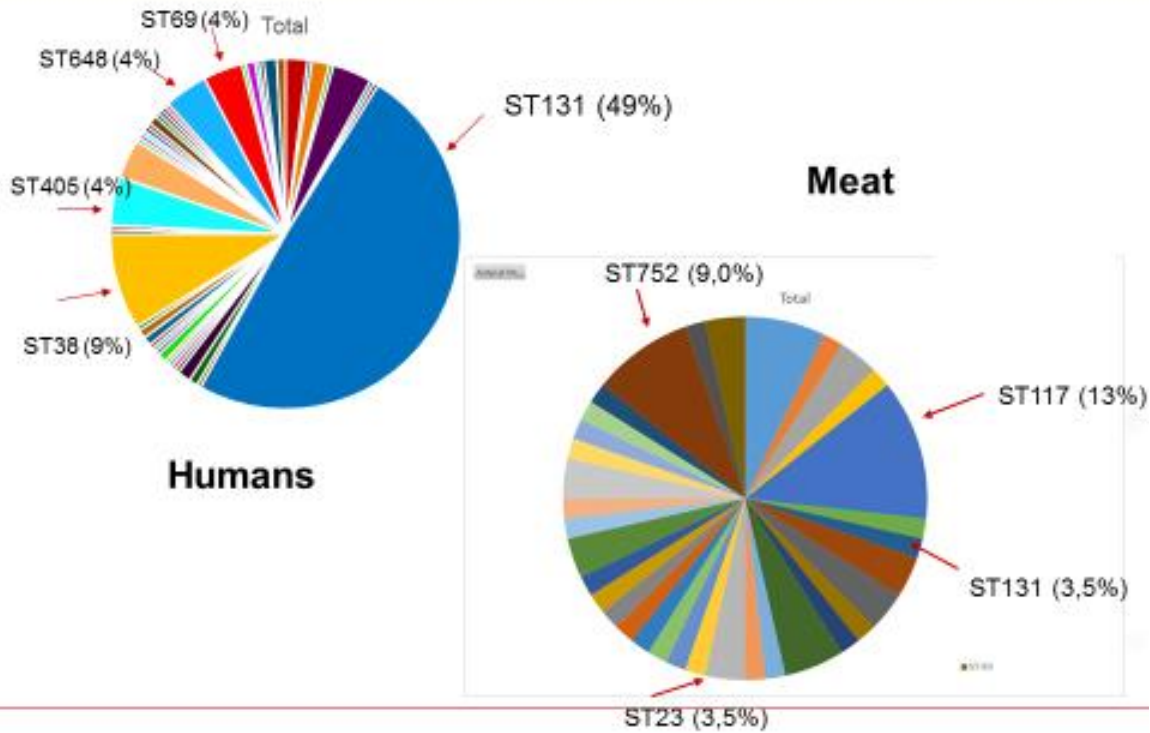
Revision af behandlingsvejledningen til  
svin i efteråret 2016

# AB udvalget "human betydning"

Lis Alban, Johanne Ellis-Iversen, Jan Dahl,  
Margit Andreassen, Jens Peter Nielsen,  
Kristian Viekilde/Ken Steen Pedersen,  
Ute Wolff Sönksen (tovholder)

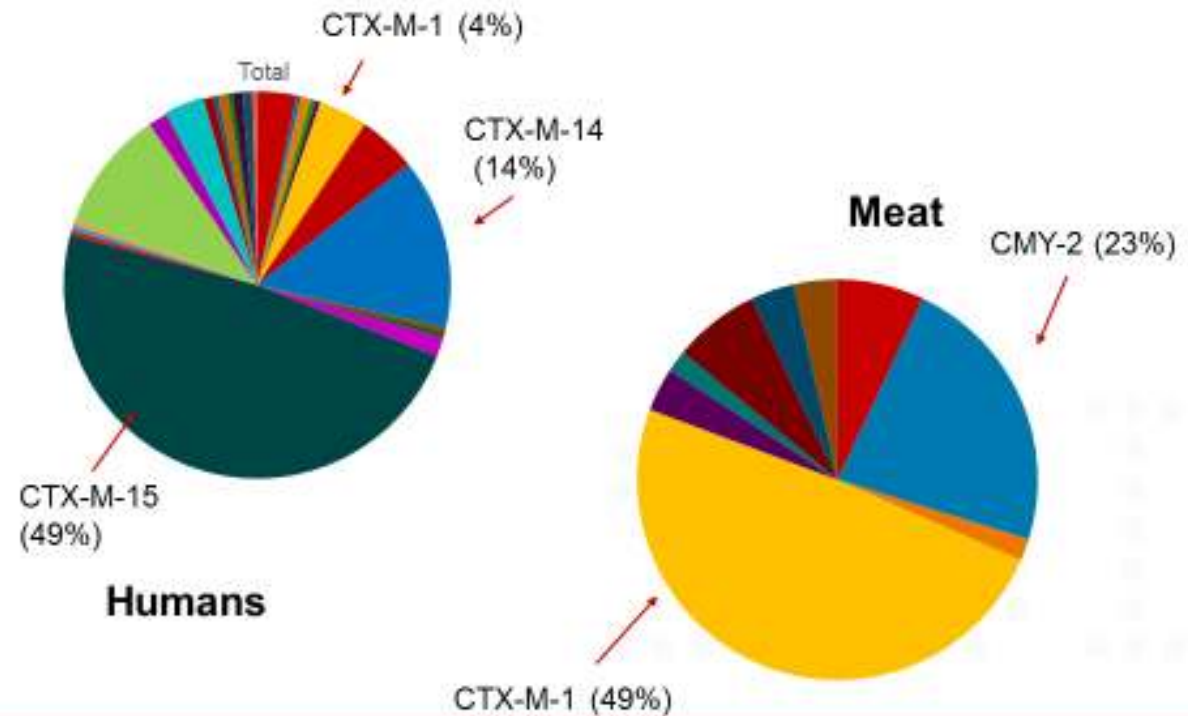
<b>Amoxicillin og ampicillin</b>		
<b>Parameter:</b>		<b>Vurdering</b>
<b>Selektion:</b>		
Virkningsspektrum	Både Gram-positive og Gram-negative	H
Gives behandling til et...	<p><b>Human brug ampicillin/amoxicillin:</b>  ampicillin og amoxicillin hører til de mest brugte antibiotika i den humane behandling (efter penicillin er bredspektrede peniciliner den mest brugte antibiotikagrube i DK).  amoxicillin bruges primært til behandling af øvre luftvejsinfektioner (otitis media, tonsillitis), især hos små børn, samt sjældnere til behandling af pneumoni.  ampicillin bruge til behandling af urinvejsinfektion (fra blærebetændelse til især urosepsis) , hvor det er standardbehandling hos børn og almindeligt brugt hos voksne. Bruges desuden som første valg til behandling af sepsis flere steder i DK. Sjældent men meget vigtigt til behandling af listeria.</p> <p>Der er knap 45 % resistens overfor ampicillin i humane E.coli fra blod, 30 - 40 % i E.coli fra urin og mellem 30 og 65 % i E.coli fra Gastroenterale infektioner (højere resistensforekomst i rejserelateret gastroenterit)</p> <p>Resistensmekanismer er omfattende beskrevet, både kromosomale/klonale og ESBL.  Den danske overvågning viser at de resistensmekanismer, der findes i invasive E.coli isolater i Danmark ikke er associeret med dyr.</p>	
Farmakokinetik		
Findes der erhvervet re...		
bakterier og hvor udbro...		
Resistensmekanisme o...		
<b>Samlet vurdering for s...</b>		
<b>Fødevarebåren ekspon...</b>		
Konsumering af den på...		
Kontaminering af relev...		
<b>Samlet vurdering for e...</b>		
<b>Konsekvens</b>		
Betydning af antibiotik...		
Betydning af den/de re...		
Forventet fremtidig betydning		M
<b>Samlet vurdering konsekvens</b>		<b>M</b>
<b>Samlet vurdering: HxHxM=H</b>		

# Sekvenstyper



Frygter vi for resistens i humane invasive E.coli infektioner overført fra dyre-reservoiret?

# ESBL gener



## Tylosin og lincomycin

Parameter:		Vurdering	
Selektion:			
Virkn	<p>Human anvendelse:</p> <p>I Danmark indregistrerede makrolider: Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin. Farmakodynamisk kendetegnet ved høj proteinbinding. Azithromycin har desuden meget lang halveringstid.</p> <p>Makrolider bruges primært som erstatning for penicilliner ved penicillin-allergi samt ved infektion med <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i>, evt. <i>Legionella</i> og sjældent <i>Campylobacter</i> (de fleste <i>Campylobacter</i>-infektioner er ikke behandlingskrævende). Desuden bruges makrolider som mikstur til mindre børn grundet bedre compliance.</p> <p>Makroliderne hører til WHO's kritisk vigtige antibiotika og udgør en meget vigtig antibiotika-gruppe i Danmark.</p> <p>Resistens: Makrolider fremmer resistensudvikling mod penicillin i Grampositive bakterier, især pneumokokker. Via erm-genet ses krydsresistens overfor tetracyclin og streptogramin. Desuden ses resistens koblet til kobberresistens-gener og co-resistens til sulfonamider via makrolid-effluxpumper (Liu, 2009). I flere artikler nævnes muligheden for øget fitness relateret til makrolid-resistens.</p>		
Gives			
Farm			
Finde			
bakte			
Resis			
Saml			
Føde			
konst			
kont			
Saml			
Hum			
Bety			
Bety			
Forv			
Samlet vurdering konsekvens		M	
Samlet vurdering: HxMxM=M			

# Resistensforekomsten i de klassiske zoonoser

**Table 6.3. Resistance (%) in *Campylobacter jejuni* isolates from animals, meat of Danish and imported origin and human cases<sup>(a)</sup>, Denmark**

Antimicrobial agent	DANMAP 2016						Total
	Cattle	Broilers	Broiler meat		Humans		
	Danish	Danish	Danish	Import	Domestically acquired	Travel abroad	
%	%	%	%	%	%	%	
Tetracycline	13	13	11	63	17	59	21
Erythromycin	0	1	0	0	1	5	1
Streptomycin	6	4	6	8	3	13	4
Gentamicin	0	0	0	0	1	10	2
Ciprofloxacin	25	23	22	71	33	80	40
Number of isolates	80	160	18	49	241	39	366

a) An isolate is categorised as domestically acquired if the patient did not travel outside Denmark one week prior to the onset of disease. Total number of human cases includes infections of unknown origin

**Table 6.2. Resistance (%) among *Salmonella* Typhimurium(a) isolates from pigs, Danish pork and human cases(b), Denmark**

Antimicrobial agent	DANMAP 2016				
	Pigs	Pork	Human cases		Total
	Danish	Danish	Domestically acquired	Travel abroad reported	
%	%	%	%	%	
Tetracycline	64	68	68	68	68
Tigecycline	0	0	0	1	1
Chloramphenicol	14	6	18	10	12
Ampicillin	68	72	65	71	70
Cefotaxime	0	0	5	3	4
Ceftazidime	0	0	4	1	2
Meropenem	0	0	0	0	0
Trimethoprim	9	6	15	9	10
Sulfonamide	61	76	69	68	69
Azithromycin	0	6	1	0	1
Gentamicin	0	2	4	1	1
Ciprofloxacin	0	0	18	1	6
Nalidixic acid	0	0	6	0	2
Colistin	0	0	5	1	2
Number of isolates	56	50	78	167	297

a) Include isolates verified as monophasic variants of *S. Typhimurium* with antigenic formulas S. 4,[5],12:i:-

b) An isolate was categorised as 'domestic' if the patient did not travel outside Denmark one week prior to the onset of the disease



<b>Tetracykliner (chlor- og oxytetracyklin)</b>		
<b>Parameter:</b>		<b>Vurdering</b>
<b>Selektion:</b>		
Virkningsspektrum	Mange arter	H
Gives behandling til et, flere eller mange/alle dyr	Mange/alle	H
Farmakokinetik	I høj grad	H
Findes der erhvervet resistens, hos de relevante bakterier og hvor udbredt er den.	Resistens er udbredt	H
Resistensmekanisme og overførsel	Spredes nemt	H
<b>Samlet vurdering for selektion</b>		<b>H</b>
<b>Fødevejledningen eksponering</b>		
konsumering		H
kontaminering		H
<b>Samlet vurdering for eksponering</b>		<b>H</b>
<b>Human konsekvens</b>		
Betydning af antibiotikaklasse	Begrænset anvendelse	M
Betydning af den/de relevante patogener	Høj	H
Forventet fremtidig betydning		L
<b>Samlet vurdering konsekvens</b>		<b>M</b>
<b>Samlet vurdering: HxHxM=H</b>		



1 12 February 2015  
2 EMA/CVMP/AWP/706442/2013  
3 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

4 **Guideline on the assessment of the risk to public health**  
5 **from antimicrobial resistance due to the use of an**  
6 **antimicrobial veterinary medicinal product in food-**  
7 **producing animals**  
8 Draft

Draft agreed by Antimicrobials Working Party	21 January 2015
Adopted by CVMP for release for consultation	12 February 2015
Start of public consultation	4 March 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 August 2015

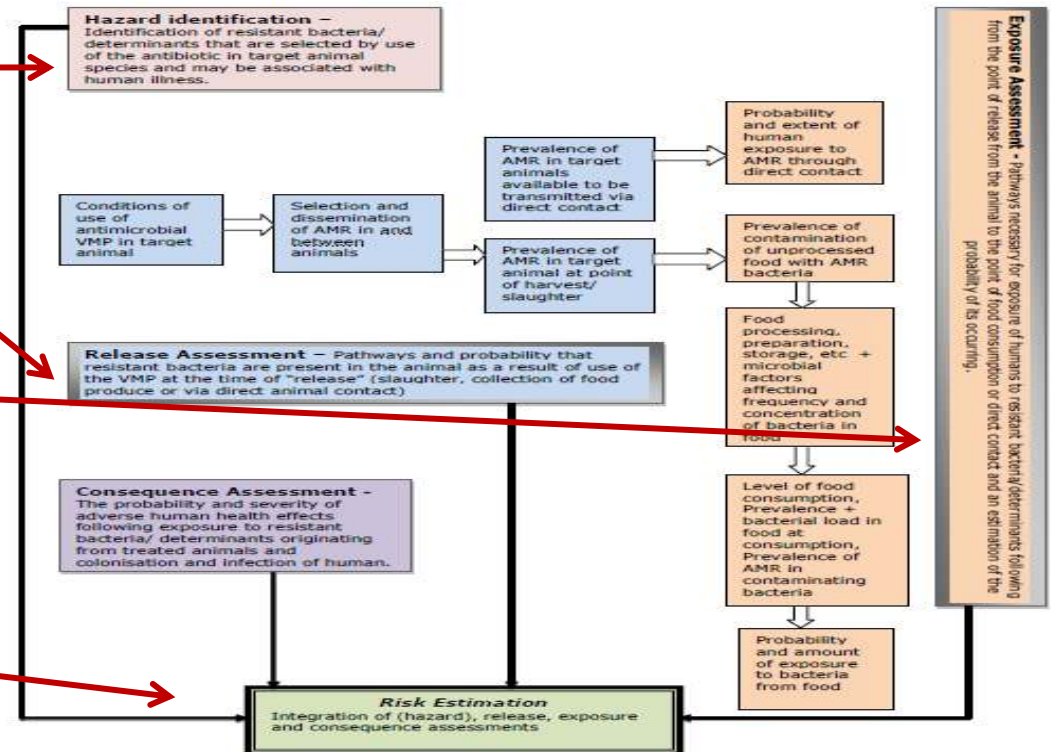
9  
10

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to [vet-guidelines@ema.europa.eu](mailto:vet-guidelines@ema.europa.eu)

11  
12

# OIE tilgang med 4 trin

1. Hazard identifikation
2. Vurdering af release
3. Vurdering af eksponering
4. Konsekvensvurdering
5. Estimat af risiko



# Antibiotikaforbrug

medfører

Kromosomal  
resistens

Plasmidbåren  
resistens

Kryds-  
resistens

Co-selektion for  
resistente  
bakterier

Resistens overført til mennesker  
Via kontakt til levende dyr eller kød

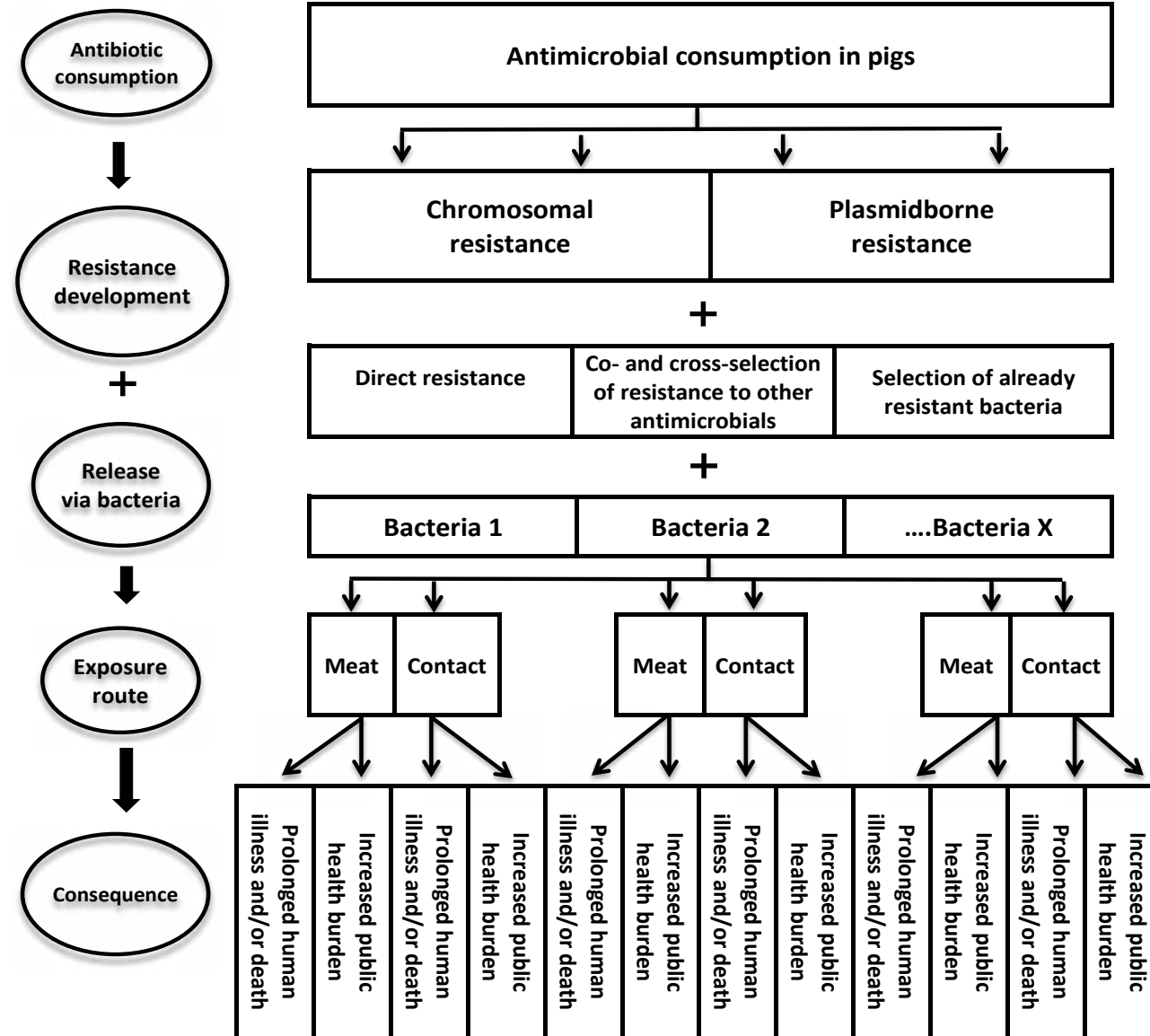
**Infektion i mennesker**  
med resistente bakterier  
(overførte resistente bakterier eller overført resistens  
til humane bakterier)  
medfører  
ENTEN øget sygdomsbyrde ELLER behandlingssvigt  
(forlænget sygdom og/eller død)

RELEASE

EXPOSURE

CONSEQUENCE

# Flowchart for risikovurderingen



# ARBEJDSGRUPPEN HUMAN BETYDNING

Samlede konklusioner og  
anbefalinger



# PLEUROMUTILINER

Konsekvens for human sundhed ved det nuværende pleuromutilinforbrug: LAV

Lav usikkerhed for stafylokokker

Medium usikkerhed for enterokokker

Medium usikkerhed i forhold til plasmidoverførbare resistensgener

# TETRACYKLIN

Konsekvens for human sundhed ved det nuværende tetracyklinforbrug: LAV - MEDIUM

Lav usikkerhed for stafylokokker og andre bakterier med påvist (direkte) resistens overfor tetracyklin

Medium usikkerhed i forhold til krydsresistens og spredning af denne

Medium usikkerhed i forhold til co-selektion

# AMOXICILLIN/AMPICILLIN

Konsekvens for human sundhed ved det nuværende aminopenicillinforbrug: LAV (-MEDIUM)

Lav usikkerhed for ESBL-gener (ingen væsentlig overlap mellem humane ESBL-gener og ESBL-gener fundet i svin eller andre dyrearter)

Medium til høj usikkerhed for co-selektion og spredning af denne.

# TAK FOR OPMÆRKSOMHEDEN

En særlig tak til mine kolleger på SSI

Og

Til Arbejdsgruppen "human betydning"





# EKSTRA SLIDES MED OVERORDNEDE ANBEFALINGER



# GRUPPENS OVERORDNEDE ANBEFALINGER

A) Antibiotikaresistens er et både nationalt og globalt problem og berører både dyr og mennesker. Gruppen anbefaler derfor at Fødevarestyrelsen nedsætter en arbejdsgruppe, der også fremtidig kan arbejde med denne vigtige problemstilling. Det anbefales at alle relevante faggrupper og institutioner inddrages i denne proces, således at der sikres bred faglig viden og deltagelse, herunder både epidemiologisk og mikrobiologisk ekspertviden. Det er ligeledes vigtigt at man inddrager både veterinær- og humansiden, da problemstillingen er grænseovergribende.

# OVERORDNET ANBEFALING A)

- arbejdsgruppen skal tildeles et kommissorium.
- det anbefales at hver antibiotikaklasse behandles særskilt og at ny viden løbende indarbejdes, når denne bliver tilgængelig. Det kan overvejes om risikovurderinger bør suppleres med risk-benefit analyser.
- arbejdsgruppen fremlægger jævnligt deres arbejde for en styregruppe. Alle beslutninger og konklusioner dokumenteres og gøres offentligt tilgængelige. Herunder anbefales at resultater og konklusioner fremlægges for det Nationale antibiotikaråd.
- Ideelt set burde resultater og konklusioner desuden publiceres i videnskabelige tidsskrifter.

For at støtte og fremme dette arbejde foreslås det at Fødevarestyrelsen stiller sekretariatsfunktion til rådighed, herunder mødeindkaldelse, -referater, -lokaler og forplejning samt evt. betaling af transportomkostninger.

# OVERORDNET ANBEFALING B)

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at antibiotikaforbruget til svin i Danmark ikke udelukkende kan håndteres gennem restriktioner, men også ved at sætte ind med forebyggende tiltag og indsatser der fokuserer på et mere rationelt forbrug. En meget restriktiv politik medfører en potentiel risiko for undermedicinering og anden forkert brug af antibiotika i de enkelte svinebesætninger, der kan øge risikoen for resistensudvikling.

Kraftige restriktioner på brugen af enkelte antibiotikaklasser kan medføre en risiko for at forbruget af andre, alternative antibiotikaklasser stiger tilsvarende, dvs. at forbruget flytter sig.

Det anbefales at den nye antibiotika behandlingsvejledning til svin fremover er med til at danne grundlag for om en vægtning af antibiotikaklasser i Det differentierede Gule Kort er meningsfuldt. Forbud mod anvendelsen af enkelte typer af antibiotika, kan være relevant i visse situationer (fx quinoloner og cephalosporin).

# OVERORDNEDE ANBEFALINGER C)

- Antibiotika til svin skal kun anvendes som led i sygdomsbehandling og -metaproylakse. Sanering for en sygdom, dvs. besætningsvis udryddelse af en infektion, udgør en undtagelse, såfremt den er veldefineret i tid og omfang, er effektiv, og foretages i samarbejde med besætningsdyrlægen.
- Dosis skal vælges, så der hurtigst muligt opnås en dræbende effekt overfor den forventede sygdomsfremkaldende mikroorganisme. Varighed af behandling bør begrænses til den tid, der er nødvendig for at kurere sygdom og fjerne infektion. Dette bør fremgå tydeligt af behandlingsvejledningen.
- Der skal fokuseres på forebyggelse af sygdom gennem en målrettet anvendelse af effektive redskaber såsom vaccination, smittebeskyttelse, samt en optimeret fodring, opstaldning og pasning.
- Laboratoriediagnostik med henblik på at påvise sygdomsagens og resistensmønstre skal støttes økonomisk med henblik på forbedret mulighed for valg af korrekt antibiotikum. Kun således vil den udviklede behandlingsvejledning fungere fuldt ud.
- Kontinuerlig og stabil national overvågning af resistens og forbrug. Da resistensudvikling er en dynamisk situation skal denne overvågning løbende justeres og tage højde for nye resistensmekanismer, herunder inkludere en vurdering af behovet for at overvåge nye internationalt beskrevne resistensformer

