

Antibiotikaforbrug og overvågning af resistens hos bakterier fra produktionsdyr, levnedsmidler og mennesker i Danmark

Nr. 1, februar 1997

ISSN 1397-1409

| |
|--|
| Chefredaktør: Flemming Bager, Dansk Zoonosecenter |
| Institutionernes forfattere: Flemming Bager Dansk Zoonosecenter Statens Veterinære Serum-laboratorium Bülowsvej 27 1790 København V |
| Jeppe Boel Sigrid Andersen Levnedsmiddelstyrelsen Mørkhøj Bygade 19 2860 Søborg |
| Thomas Lund Sørensen Statens Serum Institut Artillerivej 5 2300 København S |
| Resistensstyregruppen: Statens Veterinære Serum-laboratorium: Anders Meyling Henrik C. Wegener Levnedsmiddelstyrelsen: Bodil Lund Jacobsen Jørgen Schlundt Statens Serum Institut: Frank Espersen Niels Frimodt-Møller |
| Denne rapport er en del af Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP), det integrerede danske program til overvågning og forskning i antimikrobiel resistens, som udføres i samar- bejde mellem Statens Serum Institut, Levnedsmiddelstyrelsen og Statens Veterinære Serum- laboratorium, og som sam- finansieres af Sundheds- ministeriet og Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri. |
| Layout: Trine Aarup Hansen, Dansk Zoonosecenter Trykt ved DataGraf Auning AS |
| Dele af denne rapport må reproduceres med fuld kilde- angivelse |
| Denne rapport kan bestilles hos: Dansk Zoonosecenter Statens Veterinære Serum- laboratorium Bülowsvej 27 1790 København V Tlf.nr.: 35 30 01 48 Faxnr.: 35 30 01 20 e-mail: tah@svs.dk |
| Denne rapport findes også på engelsk. |

Indhold

Antibiotikaforbrug og overvågning af resistens hos bakterier fra produktionssy, levnedsmidler og men- nesker i Danmark

| | |
|---|---|
| INDLEDNING | 3 |
| FORMÅL | 3 |
| TOLKNING OG BRUG AF RESULTATERNE | 3 |
| RESUMÉ AF RESULTATER | 3 |
| KONKLUSIONER | 5 |
| FOLKESUNDHEDSMÆSSIGE ASPEKTER AF ANTIBIOTIKA- RESISTENS HOS PRODUKTIONSDYR | 6 |

Antibiotikaresistens hos bakterier isoleret fra slagte- kyllinger, kvæg og svin i perioden fra 1. oktober 1995 til 30. september 1996

| | |
|-----------------------|----|
| KONKLUSIONER | 8 |
| INDLEDNING | 8 |
| MATERIALER OG METODER | 9 |
| RESULTATER | 9 |
| DISKUSSION | 11 |

Antibiotikaresistens hos bakterier fra levnedsmidler indsamlet mellem den 1. juli 1996 og den 30. novem- ber 1996

| | |
|-----------------------|----|
| KONKLUSIONER | 23 |
| INDLEDNING | 23 |
| MATERIALER OG METODER | 24 |
| RESULTATER | 24 |
| DISKUSSION | 27 |

Resistens mod antibiotika hos bakterier isoleret fra mennesker og forbrug af antibiotika i 1995/96

| | |
|--------------------------|----|
| INDLEDNING | 33 |
| KONKLUSION | 33 |
| MATERIALER OG METODER | 33 |
| RESULTATER OG DISKUSSION | 37 |

Institutionernes forfattere tager gerne imod kommentarer til nærværende rapport.

INDLEDNING

I juni 1995 tog Sundhedsministeren og Landbrugs- og Fiskeriministeren initiativ til etablering af en koordineret national overvågning og forskning i resistens hos bakterier fra dyr, levnedsmidler og mennesker. Programmet skulle omfatte både antibiotika, der bruges til behandling og som vækstfremmere.

Overvågningsprogrammet blev organiseret i samarbejde mellem Statens Veterinære Serum-laboratorium (SVS), Levnedsmiddelstyrelsen (LST) og Statens Serum Institut (SSI).

Denne rapport er den første samlede redegørelse for resultater fra overvågningen. Nogle af resultaterne, som vedrører resistens overfor vækstfremmere, er tidligere beskrevet i en separat rapport fra SVS, der blev udsendt i juli 1996.

Resultater af detaljerede undersøgelser, f.eks. studier af de biokemiske og genetiske forhold der ligger til grund for resistensudviklingen, vil bliver publiceret i særskilte rapporter eller som artikler i videnskabelige tidsskrifter.

FORMÅL

Programmet har følgende formål:

- At overvåge antibiotikaresistens blandt bakterier isoleret fra produktionsdyr, levnedsmidler og mennesker;
- At overvåge brugen af antibiotika til behandling af mennesker og dyr og som vækstfremmere;
- At påvise sammenhænge mellem denne anvendelse og forekomsten af resistens;
- At overvåge udviklingen i ovenstående parametre.

Resultaterne forventes at tilvejebringe viden om hvilken betydning resistente bakterier har for menneskers og dyrs sundhed. Resultaterne vil endvidere danne grundlag for anbefalinger vedrørende brug af vækstfremmere til dyr og terapeutiske antibiotika til dyr og mennesker. Endelig forventes overvågningen at give anledning til en intensiveret forskning til belysning af de mekanismer, der ligger til grund for antibiotikaresistens.

TOLKNING OG BRUG AF RESULTATERNE

Det er en væsentlig styrke ved overvågningsprogrammet, at det gennemføres løbende, så der sker en stadig akkumulering af data. Denne rapport er

den første i en serie, således at det vil være muligt med tiden at belyse udviklingen i antibiotika-forbrug til dyr og mennesker samt ændringer i resistensforekomst.

Det er vigtigt at understrege, at inddelingen af bakterieisolater som resistente eller følsomme er underkastet en vis usikkerhed. Denne usikkerhed kan være betydelig, når undersøgelserne gennemføres i forskellige laboratorier der anvender forskellige metoder.

Ideelt set skulle undersøgelsesmetoderne enten være identiske eller omhyggeligt defineret og kalibreret mod hinanden. Kalibrering af metoderne, der bruges i overvågningsprogrammet bliver snart udført.

Ved opgørelse af forekomsten af multiresistens er kun erhvervet antibiotikaresistens taget i betragtning. Da antallet af anvendte antibiotika er stort og omfatter stoffer, der for visse bakterier ikke er relevante til behandling vil forekomsten af multiresistens være forholdsvis høj.

Hypigheden af multiresistens i denne rapport kan derfor ikke uden videre bruges til at forudsige mulighederne for effektiv behandling, men skal i stedet bruges som et mål der kan lette sammenligning af resistensforekomst mellem forskellige bakteriearter og mellem bakterier isoleret fra forskellige kilder.

RESUMÉ AF RESULTATER

Produktionsdyr

Forbrug af antibiotika. Desværre findes der for øjeblikket ingen officielle opgørelser af forbruget af antibiotika til behandling af dyr. Uofficielle opgørelser viser at forbruget faldt med ca. 20%, fra 27.400 kg aktivt stof i første halvdel af 1995 til 22.000 kg i første halvdel af 1996. Aminoglycosider, makrolider, penicilliner og tetracykliner tegnede sig for næsten 80% af det totale forbrug. Til sammenligning blev der i hele 1995 brugt 94.000 kg aktivt stof som vækstfremmere. Tylosin, et makrolid, der anvendes til svin, udgjorde mere end 50% af dette forbrug.

Der bør udarbejdes en mere detaljeret opgørelse af forbruget af antibiotika til produktionsdyr end der for øjeblikket er til rådighed.

Antibiotikaresistens. Sygdomsfremkaldende bakterier, zoonotiske bakterier og bakterier, der er almindeligt forekommende hos raske dyr (indika-

tor bakterier) blev isoleret fra svin, kvæg og slagtekyllinger. De blev undersøgt for resistens overfor en række antibiotika, der omfattede såvel vækstfremmende som stoffer, der anvendes til behandling.

Der blev påvist resistens overfor alle antibiotika. Der var en betydelig forskel i resistensforekomsten mellem bakterier fra forskellige dyr og mellem forskellige bakteriearter. En del af denne forskel kan forklares ved forskel i antibiotikaforbruget hos dyrearterne. I nogle tilfælde var der ingen tydelig sammenhæng mellem antibiotikaforbrug og resistensforekomst.

Resistens var hyppigst blandt bakterier fra svin, sammenlignet med bakterier fra kvæg og slagtekyllinger. Dette mønster sås også afspejlet i det forhold, at multiresistens var mest udbredt blandt bakterier fra svin.

Resistens overfor vækstfremmende var hyppig blandt indikatorbakterierne *Enterococcus faecium* og *Enterococcus faecalis* fra alle dyrearter. Denne resistens var mindre hyppig blandt zoonotiske og sygdomsfremkaldende bakterier. Hos bakterier, som var resistente overfor vækstfremmerne avoparcin, virginiamycin, spiramycin og tylosin var der hyppigt også resistens overfor antibiotika, der anvendes til behandling af mennesker.

Påvisning af en relativt høj forekomst af resistens hos salmonella og *Campylobacter* hos dyr, især svin, er en årsag til bekymring og bør undersøges nærmere.

Resultaterne viser, at effektiv behandling af infektioner hos dyr ikke umiddelbart synes at være i fare og at smalspektrede antibiotika sædvanligvis kan bruges. Den højere forekomst af tetracyklin-resistens blandt visse bakterieisolater fra svin tyder dog på, at denne gruppe stoffer udover et højt selektivt pres. Co-resistens mellem tetracyklin og andre antibiotika er almindelig, i det mindste blandt nogle bakterier. Derfor bør smalspektrede antibiotika foretrækkes fremfor bredspektrede stoffer, såsom tetracyklin.

Resistens overfor de nyere quinoloner og overfor cephalosporiner forekommer lavgradigt blandt bakterier fra dyr. Erfaringen fra andre lande viser imidlertid, at resistens overfor disse stoffer udbredes hurtigt med stigende anvendelse.

Levnedsmidler

Antibiotikaresistens. I alt 375 isolater af *E. coli*, 210 *E. faecium*, 172 *E. faecalis* og 90 *Campylobacter* spp. blev undersøgt for resistens overfor en række

antibiotika, der anvendes til behandling eller som vækstfremmende. Prøver af levnedsmidler blev udtaget fra detaileddet landet over. Levnedsmidlerne omfattede: oksekød, svinekød, fjerkræ, mejeriprodukter, fisk samt frugt og grøntsager.

Resultaterne af undersøgelsen afspejler resistenshyppighed hos bakterier i levnedsmidler der kommer ind i de private husholdninger.

Der blev påvist resistens overfor alle antibiotika, der anvendes til behandling og overfor de fleste vækstfremmende stoffer. Der blev ikke påvist resistens overfor vækstfremmerne carbadox og salinomycin.

Den højeste resistensforekomst blandt bakterier fra levnedsmidler sås hos bakterier fra fjerkræ. Hos *E. faecium* og *E. faecalis* fra fjerkræ var henholdsvis 41% og 59% resistente overfor tetracyklin. Forekomsten af makrolid- og streptograminresistens var ligeledes høj hos enterokokker fra fjerkræ.

E. coli fra fjerkræ havde en bemærkelsesværdig høj forekomst af multiresistens (28%) sammenlignet med isolater fra andre levnedsmiddelkategorier (0% til 8%). Det skal bemærkes at det anslås at fjerkræprøverne, i modsætning til de øvrige kategorier, omfattede omkring en tredjedel prøver af udenlandsk oprindelse.

Resistente bakterier var almindelige i svinekød. Resistensforekomsten blandt bakterier isoleret fra svin på slagteriet var generelt højere end hos bakterier fra svinekød udtaget i detailforretninger.

Bakterier fra andre levnedsmiddelgrupper havde en lavere resistensforekomst, særlig bakterier fra frugt og grøntsager.

Mennesker

Antibiotikaforbrug. Siden januar 1994 har Lægemiddelstyrelsen modtaget månedlige indberetninger af antibiotikaforbruget fra alle landets apoteker. Det er på nuværende tidspunkt muligt at redegøre for over 95% af forbruget af antibiotika til mennesker i Danmark.

Forbruget af antibiotika i Danmark er stabilt og lavt (13,8 definerede døgndosser/1000 indbyggere/dag i 1995), sammenlignet med forbruget i andre lande, herunder de nordiske lande. Således har Danmark det laveste forbrug per indbygger blandt de nordiske lande.

Antibiotikaresistens. Der er generelt en meget lav forekomst af resistens i Danmark sammenlignet med andre lande. Hos *Staphylococcus aureus* er 86% resistente overfor penicillin men kun 0,5%

overfor methicillin. Hos *E. coli* er 33% af isolater fra blod resistente overfor ampicillin.

I løbet af en 2-års periode er der kun påvist en enkelt vancomycinresistenterokok i forbindelse med sygdom hos en dansk patient.

Hos *Salmonella Typhimurium* sås den højeste forekomst af resistens overfor sulfamethizol og streptomycin (10%) og overfor ampicillin (omkring 20%).

Sammenhæng mellem brug af antibiotika og forekomst af resistens

Forekomst af resistens mod tetracyklin og ampicillin hos *E. coli* sammenlignet med tal for forbruget udgør et eksempel på sammenligninger, der vil være mulige i kraft af det koordinerede overvågningsprogram.

E. coli er en hyppig årsag til sygdom hos mennesker, kvæg og svin og udgør samtidig en del af den normale tarmflora. Tabel 1 viser forekomsten af resistens overfor tetracyklin og ampicillin hos *E. coli* fra mennesker, dyr og levnedsmidler. Det er åbentbart, at hvad angår indikator *E. coli* fra kvæg og svin er forekomsten hos slagtedyr og i kød næsten ens. Hos fjerkræ er forekomsten derimod væsentlig højere i prøver fra detaileddet end hos slaktekyllinger. Denne forskel skyldes formentlig for størstedelens vedkommende tilstedeværelsen af importert fjerkræ i prøverne fra detaileddet.

Forbruget af tetracyklin udgør 12% (3.000 kg) af det totale forbrug af antibiotika til mennesker, målt i definerede døgndoser. Tetracyklin bruges hovedsageligt udenfor hospitaler, til peroral behandling af chlamydia-infektion og svær acne medens en mindre del har været anvendt til behandling af infektioner i de øvre luftveje. Det er minimalt, hvad der har været anvendt til behandling af mennesker med infektion forårsaget af *E. coli*. Ikke desto mindre er andelen af resistente *E. coli*, der isoleres fra bloddyrkninger så høj som 22%.

Derfor må det antages at andre faktorer kan bidrage til denne forholdsvis høje resistensforekomst. Det menes at ca. halvdelen af mennesker med bakteriæmi (blodforgiftning) forårsaget af *E. coli* smittes udenfor hospitalerne. Der findes endnu ikke undersøgelser af *E. coli*, isoleret fra raske mennesker i Danmark, og forekomsten af tetracyklinresistens i befolkningen som helhed kendes derfor ikke, men vil blive undersøgt nærmere.

Hvis man i denne kommende undersøgelse finder en meget lavere forekomst af tetracyklin-resistens blandt *E. coli* isoleret fra raske mennesker, taler det for at den høje resistens skyldes at et højt forbrug af antibiotika på hospitalerne er skyld i udviklingen af co-resistens (resistens mod ét antibiotikum udløst af anvendelsen af et andet).

Skulle man derimod finde en meget høj forekomst af tetracycline resistens hos *E. coli* fra den raske befolkning taler det for at der sker en overførsel af resistensgener til *E. coli* fra bakterier der kunne komme andre steder fra.

Forbruget af tetracyklin til dyr udgør ca. 9.000 kg, hvilket svarer til 20% af det totale forbrug af antibiotika til behandling af dyr. Blandt bakterier isoleret i forbindelse med sygdom hos dyr var der høj forekomst af tetracyklinresistens. For *E. coli* fra kvæg var 78% resistente og for svin var det 57%. Også hos *E. coli* fra slagtesvin var der høj forekomst af tetracyklinresistens. For *E. coli* fra slagtesvin og svinekød var henholdsvis 30% og 29% resistente.

KONKLUSIONER

Generelt er effektiv behandling af infektioner hos dyr og mennesker stadig mulig, også under anvendelse af smalspektrede antibiotika.

Imidlertid giver den udbredte forekomst af tetracyklinresistens, især hos bakterier fra svin, anledning til en vis bekymring, fordi tetracyklin udviser co-selektion af resistens overfor et antal antibiotika, der anvendes i behandling. Forekomsten af resistens overfor nyere, bredspekterede antibiotika, som for eksempel fluoroquinoloner, var lav blandt sygdomsfremkaldende bakterier, men hyppigere blandt enterokokker og hos *C. coli* fra svin. Erfaringer fra andre lande viser at resistens overfor disse antibiotika hurtigt bliver udbredt med stigende forbrug.

Detaljerede opgørelser af forbruget af antibiotika til produktionsdyr må iværksættes så der kan gennemføres relevante sammenligninger mellem antibiotikaforbrug og forekomst af resistens.

Hos *E. coli*, *E. faecium* og *E. faecalis* fra levnedsmidler blev der fundet varierende niveauer af resistens overfor alle terapeutiske antibiotika og vækstfremmere.

Antibiotikaresistens var mest udbredt blandt bakterier fra fjerkrækød, efterfulgt af bakterier fra svinekød. Indikatorbakterier fra de andre levnedsmiddelkategorier var sjældnere resistente

og den laveste forekomst blev fundet hos bakterier fra frugt og grøntsager.

Generelt set er resistensforekomsten blandt de mest almindelige sygdomsfremkaldende bakterier fra mennesker lav og giver ikke anledning til bekymring. Resistensforekomsten i Danmark er lav, sammenlignet med andre lande. Dette er resultatet af den officielle antibiotikapolitik som anbefaler anvendelse af smalspektrede antibiotika, hvor det er muligt.

Detaljerede opgørelser hos Lægemiddelstyrelsen af antibiotikaforbruget til mennesker vil gøre det muligt at følge ændringer i forbruget og dermed intervenere hvis uhensigtsmæssige forhold skulle opstå.

FOLKESUNDHEDSMÆSSIGE ASPEKTER AF ANTIBIOTIKA-RESISTENS HOS PRODUKTIONSDYR

Indtil nu er forekomsten af antibiotikaresistens hos zoonotiske bakterier fra diarrésygdom hos mennesker ikke blevet overvåget systematisk i Danmark. De første resultater som præsenteres i denne rapport omfatter ikke alle zoonotiske bakterier og kilder som fremtidig vil blive inddraget i programmet. Imidlertid er konklusionen på baggrund af de nuværende resultater at forekomsten af antibiotikaresistens ikke umiddelbart giver anledning til bekymring. Med få undtagelser, der vil blive undersøgt nærmere, var der god overensstemmelse mellem resistensforekomsten blandt isolater fra dyr og mennesker.

Svin antages at være den eneste kilde til infektion hos mennesker med *Y. enterocolitica* serotype O3. Det er derfor interessant at ingen af de humane *Yersinia* isolater var resistente overfor trimethoprim, sammenlignet med 45% af isolaterne fra svin. Der er ikke umiddelbart nogen forklaring på dette forhold, men det kan skyldes forskelle i metoderne til påvisning af resistens.

Forekomsten af resistens blandt salmonella-bakterier fra dyr har været stigende i Danmark i de senere år, formentlig som resultat af anvendelse af antibiotika til behandling. Den fortsatte overvågning vil vise, i hvilket omfang antibiotikaresistens blandt zoonotiske bakterier fra dyr og fødevarer påvirker resistensforekomsten hos zoonotiske bakterier, der isoleres fra mennesker. Forekomsten af resistens hos *Salmonella Typhimurium* fra men-

nesker er uændret i 1996 i forhold til 1993.

Det er blevet vist, at der er en sammenhæng mellem brugen af avoparcin som vækstfremmer og forekomsten af vancomycinresistente *E. faecium* (VRE). I denne undersøgelse blev der påvist VRE hos dyr og i et retrospektivt studie af isolater fra mennesker, ligesom VRE blev påvist i prøver af fjerkrækød.

Table I. Resistance against ampicillin and tetracycline in *E. coli* from different sources.
*Resistens overfor ampicillin og tetracyclin hos *E. coli* fra forskellige kilder.*

| Pathogenic isolates/ Isoleret som patogen | Indicator isolates/Isoleret som indikator | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|------|-------------|------|---------|-----------|------|----------|-----------------|--------|---------------|-------------------------------|------|---------------|
| | Human | | | Cattle/Kvæg | | | Pigs/Svin | | | Poultry/Fjerkræ | | | Dairy Mejeri- produkter | | |
| | Cattle | Pigs | Kvæg | Animals | Beef | Oksekød | Animals | Pork | Svinekød | Broilers | Retail | Slagtekylling | Fjerkrækød * | Fish | Fruit Fisk |
| Tetracycline | 22% | 78% | 57% | 6% | 9% | | 30% | 29% | 9% | | 43% | 4% | 9% | 9% | 7% |
| Ampicillin | 33% | 80% | 16% | 1% | 5% | | 11% | 11% | 12% | | 17% | 4% | 4% | 4% | 0% |

* Omfattede andre fjerkrætetyper end slagtekyllinger

Antibiotikaresistens hos bakterier isoleret fra slagtekyllinger, kvæg og svin i perioden fra 1. oktober 1995 til 30. september 1996

Vi vil gerne takke kødkontrolpersonalet og de deltagende virksomheder for hjælp med indsamling af prøver fra slagtedyr. Vi vil også gerne takke Kvægbrugets Laboratorium i Ladelund og Danske Slagteriers Laboratorium i Kjellerup for at bidrage med isolater af sygdomsfremkaldende bakterier til overvågningsprogrammet. Endelig er vi taknemmelige for at Niels Erik Rønn, Danske Slagterier og Erik Jakobsen, Danmarks Apotekerforening, ville stille deres opgører af den terapeutiske anvendelse af antimikrobielle stoffer til rådighed for denne rapport.

Vi takker også Bent T. Viuf, Plantedirektoratet, for at stille opgører af forbruget af vækstfremmende til rådighed.

KONKLUSIONER

Undersøgelsen omfatter 350 enterokokisolater, 785 *Escherichia coli*, 196 *Campylobacter coli* / *C. jejuni*, 371 koagulase negative stafylokokker (CNS), 211 *Staphylococcus aureus*, 71 *Staphylococcus hyicus*, 66 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, 73 *Yersinia enterocolitica* og 248 *Salmonella enterica*.

Der blev påvist resistens overfor de fleste antibiotika, men omfanget varierede meget, afhængigt af bakterierne og dyrearten, de stammede fra.

Mere end 90% af enterokokkerne fra alle dyrearter var resistente overfor 4 eller flere antibiotika-grupper (multiresistente). Hos slagtekyllinger blev derudover kun påvist multiresistens hos 2% af indikator *E. coli*. Hos patogene *E. coli* fra kvæg var 75% multiresistente, sammenlignet med henholdsvis 27% og 30% af *S. hyicus* og patogene *E. coli* fra svin.

For vækstfremmerne avoparcin, tylosin og virginiamycin var der høj forekomst af co-resistens overfor glycopeptider, makrolider og streptograminer, der anvendes til behandling. For streptograminerne er det genetiske grundlag for resistensen ikke kendt.

Blandt de zoonotiske bakterier og indikator-bakterierne var resistens hyppigst blandt isolater fra svin. Hos *C. coli* var således 55% resistent overfor erythromycin, mest sandsynligt som følge af brugen af tylosin som vækstfremmer. Imidlertid er

det dog kun en lille del af campylobakterinfektioner hos mennesker, der forårsages af *C. coli* (under 10%).

Hos kvæg og svin var der en højere forekomst af resistens blandt *E. coli* fra diagnostiske indsendelser, sammenlignet med *E. coli* fra slagtedyr. Dette kan tyde på, at brug af antibiotika til behandling kan have en meget betydelig indflydelse på resistensforekomsten. Det skal dog ses i sammenhæng med, at kun 2 af 11 vækstfremmende er aktive overfor gramnegative bakterier, og at resistens overfor de to stoffer generelt ikke var særlig udbredt. Derfor er det også usandsynligt at vækstfremmende er årsag til resistens hos salmonella.

Resultaterne viser at effektiv behandling af infektionssygdomme hos produktionsdyr ikke umiddelbart synes at være i fare, og at brug af smalspektrede antibiotika oftest vil være tilstrækkeligt. Den store hyppighed af resistens overfor tetracykliner tyder på brug af denne gruppe stoffer udover et højt selektivt tryk. Co-resistens mellem tetracyklin og andre antibiotika er almindelig, i hvert fald hos visse bakterier. Derfor bør der i højere grad bruges smalspektrede antibiotika på bekostning af bredspektrede stoffer som f.eks. tetracyklin.

Resistens overfor fluoroquinoloner og cephalosporiner var ikke særlig udbredt hos bakterier fra dyr. Erfaringer fra andre lande viser dog, at resistens overfor disse stoffer hurtigt bliver almindelig, når forbruget af dem stiger.

INDLEDNING

En rapport udsendt i juli 1996 (Resistens overfor antibiotiske vækstfremmende hos bakterier fra svin, kvæg og slagtekyllinger) beskrev forekomsten af resistens mod vækstfremmende og beslægtede terapeutiske stoffer hos bakterier isoleret fra produktionsdyr i perioden fra 1. oktober 1995 til 31. marts 1996.

Denne delrapport beskriver resistensforekomsten hos bakterier isoleret i hele perioden fra 1. oktober 1995 til 30 september 1996. Resultaterne omfatter resistens mod vækstfremmende såvel som mod stoffer, der udelukkende anvendes til behandling.

Stofferne er dels antibiotika, dels kemoterapeutika, men betegnelsen antibiotika vil blive anvendt som fælles betegnelse for de 2 grupper.

Resultaterne inkluderer endvidere oplysninger om forbrug af antibiotika til behandling i perioden

mellem januar 1995 og juni 1996, ligesom de omfatter forbruget af vækstfremmere i 1995.

Det er nødvendigt at resultaterne vedrørende forekomst af resistens overfor vækstfremmere tolkes med forsigtighed, idet der ikke er findes standardiserede internationale referencemetoder til påvisning af resistens overfor disse stoffer. Endvidere gælder, at der for enkelte bakterier er tale om et relativt lille antal isolater, hvorfor de angivne resistensforekomster er behæftet med nogen statistisk usikkerhed.

I fremtiden, når der indgår et større antal isolater og når det genetiske grundlag for de påviste resistensforhold er belyst og resultaterne kombineret med analyser af udviklingen i antibiotika-forbruget og i resistensforekomsten, forventes det at blive muligt at udtales sig om de tilgrundliggende årsager.

MATERIALER OG METODER

Metoder og procedurer for indsamling af prøver og bakterieisolater og til undersøgelse for resistens er beskrevet i den tidligere udsendte rapport (juli 1996), hvortil der henvises. En oversigt over de antibiotika, der indgår i nærværende undersøgelse, samt de grænseværdier (break-points) der er brugt til at skelne mellem resistente og følsomme bakterieisolater fremgår af Tabel 1.1.

RESULTATER

Tabel 1.2a viser forbruget af antibiotika til behandling i 1995 og i første halvdel af 1996, medens Tabel 1.2b viser forbruget af antibiotiske vækstfremmere i 1995. Tabel 1.2c viser den årlige produktion af slagtekyllinger, kvæg og slagtesvin i Danmark. Tabellerne 1.3a og 1.3b viser resistensforekomst hos sygdomsfremkaldende bakterier overfor henholdsvis vækstfremmere og antibiotika, der bruges til behandling. Tabel 1.4a og 1.4b viser de tilsvarende resultater for zoonotiske bakterier og Tabel 1.5a og 1.5b for indikatorbakterier. Tabel 1.6 viser den procentvise forekomst af resistens og multiresistens blandt de undersøgte bakterier.

I tabellerne angiver N antallet af prøver, der er undersøgt for forekomst af en bakterie, medens n angiver antallet af isolater der fundet, og som indgår i resistensundersøgelsen.

Resistensforekomsten er angivet som procent isolater af en bestemt bakterie, der er resistent. Denne forekomst afspejler derfor ikke forekomsten

af den pågældende resistente bakterie i husdyrpopulæren. Ofte er andelen af dyr, der huser den pågældende bakterie betydeligt under 100%. Dette gælder f.eks. for forekomsten af svin, hvor der er påvist *Enterococcus faecium*.

Hos slagtekyllinger blev der kun isoleret 6 sygdomsfremkaldende *Escherichia coli*, medens der kun blev isoleret 3 *Campylobacter jejuni* og 3 *Enterococcus faecalis*. På grund af de lave tal indgår disse resultater ikke.

Efterfølgende gives en kort beskrivelse af de enkelte antibiotikagrupper, herunder hvilke stoffer, der indgår i grupperne. Resistensforholdene overfor de enkelte antibiotika vil fremgå af tabellerne (1.3a - 1.5b).

Aminoglycosider

Denne gruppe omfatter stofferne apramycin, gentamicin, neomycin og streptomycin. Det antimikrobielle spektrum varierer fra forholdsvis smalt for streptomycin til bredt for gentamicin. Aminoglycosider bruges til behandling af såvel dyr som mennesker. Enterokokker er forholdsvis resitive mod normale koncentrationer af aminoglycosider. Der blev derfor anvendt tabletter med forhøjet koncentration af gentamicin og streptomycin til resistensbestemmelsen. For neomycin og apramycin var kun tabletter med normal koncentration til rådighed.

Avilamycin

Avilamycin er et oligosaccharid antibiotikum udelukkende med aktivitet overfor grampositive bakterier. Inden for EU er det godkendt som vækstfremmer til både slagtekyllinger og svin, men bruges her i landet mest til slagtekyllinger.

Bacitracin

Bacitracin er et polypeptid antibiotikum der er godkendt som vækstfremmer til slagtekyllinger, kalve og svin, ligesom det anvendes terapeutisk. Det har kun effekt overfor grampositive bakterier. Anvendelsen af bacitracin til behandling er meget begrænset.

Beta-lactam gruppen

a. Penicilliner

Denne gruppe omfatter penicillin og ampicillin, som udelukkende bruges til behandling. Penicillin er primært aktiv mod grampositive bakterier, medens ampicillin også har effekt overfor gramnegative. Det skal bemærkes, at ampicillin normalt

ikke bruges til behandling af infektioner med stafylokokker.

b. Cephalosporiner

Cephalosporinerne er repræsenteret af ceftiofur, et 3. generations cephalosporin med aktivitet overfor et bredt spektrum af gramnegative bakterier men kun moderat aktivitet overfor grampositive. Indtil nu er gramnegative bakterier, herunder de zoonotiske ikke blevet testet overfor ceftiofur, men disse vil indgå i de fremtidige undersøgelser.

Chloramphenicol

Chloramphenicol er et antibiotikum med aktivitet mod såvel grampositive som gramnegative bakterier. Det har ikke været anvendt til behandling af kvæg, svin eller fjerkræ siden 1978. Sidst i 1995 blev et beslægtet stof, florfenicol, registreret til anvendelse til behandling af kvæg.

Flavomycin

Flavomycin har aktivitet overfor grampositive bakterier og er godkendt til anvendelse som vækstfremmer til kvæg, svin og fjerkræ.

Glycopeptider

Denne gruppe omfatter vækstfremmeren avoparcin, der var godkendt til brug til kalve, fjerkræ og svin indtil maj 1995, samt stofferne vancomycin og teicoplanin, der bruges til behandling af mennesker. Glycopeptider er aktive overfor grampositive bakterier.

Ionophorer

Gruppen omfatter monensin og salinomycin, som er godkendt til brug som vækstfremmere hos henholdsvis kvæg og svin, og til brug som coccidiostatika hos fjerkræ. De virker mod grampositive bakterier.

Makrolider - lincosamider

Makroliderne omfatter erythromycin, der er registreret til behandling af mennesker samt tylosin og spiramycin, der bruges til behandling af dyr og som vækstfremmere. Makrolider virker mod grampositive bakterier men almindeligvis ikke mod gramnegative. Lincomycin er et lincosamid, der ligeledes hovedsageligt er aktivt mod grampositive bakterier. Det bruges kun til behandling. Lincosamider udviser ofte krydsresistens overfor makrolider og de betragtes derfor i denne rapport som én gruppe.

Polymyxiner

Denne gruppe er repræsenteret ved colistin, som er aktiv overfor et forholdsvis smalt spektrum af gramnegative bakterier. Colistin anvendes kun til behandling.

Quinoloner

Quinolonerne omfatter enrofloxacin og nalidixan og det nyligt registrerede danofloxacin, som alle udelukkende anvendes i forbindelse med behandling. Medens førstnævnte har aktivitet overfor såvel gramnegative som nogle grampositive bakterier har nalidixan kun effekt overfor gramnegative bakterier. Enrofloxacin har været registreret i Danmark til anvendelse til produktionsdyr siden 1993.

Quinoxaliner

Gruppen omfatter vækstfremmerne carbadox og olaquindox som er virksomme overfor gramnegative bakterier. Stofferne er godkendt til brug hos svin.

Streptograminer

Gruppen omfatter virginiamycin, en antibiotisk vækstfremmer, der er registreret til anvendelse hos slagtekyllinger, kvæg og svin, og pristinamycin, der bruges til behandling af infektioner hos mennesker. Pristinamycin er ikke for øjeblikket registreret i Danmark. Virginiamycin er en blanding af to komponenter, M1 og S1. Pristinamycin er ligeledes en blanding og består af komponenterne pristinamycin IA, IB og IC; samt pristinamycin IIA og IIB, hvor pristinamycin IIA er identisk med virginiamycin M1. Streptograminerne er fortrinsvis aktive overfor grampositive bakterier. *Enterococcus faecalis* anses dog for at besidde naturlig resistens overfor både virginiamycin og pristinamycin.

Sulfonamider

Sulfonamider har et bredt antimikrobielt spektrum som omfatter såvel grampositive som gramnegative bakterier. Enterokokker besidder naturlig resistens overfor sulfonamider. Sulfonamider er blandt de mest anvendte antibiotika til behandling. De bruges ikke som vækstfremmere.

Tetracyklin

Tetracyklinerne er udelukkende godkendt til brug i forbindelse med behandling af sygdom og deres anvendelse i husdyrbruget er udbredt. De har et bredt virkningsspektrum, der omfatter såvel grampositive som gramnegative bakterier.

Trimethoprim

Trimethoprim anvendes oftest i kombination med sulfonamider, med hvilke det udviser synergistisk effekt. Trimethoprim bruges kun til behandling.

Multiresistens

Forekomsten af multiresistens overfor terapeutiske antibiotika er vist i Tabel 1.6. De zoonotiske campylobacter anses for at have naturlig resistens overfor trimethoprim og enterokokker overfor sulfonamider. Disse kombinationer er derfor udeladt ved beregning af forekomsten af multiresistens.

Resistensforekomsten blandt isolater af patogene bakterier varierede fra 54% blandt *Staphylococcus aureus* fra kvæg til stort set alle isolater af *E. coli* fra svin og kvæg. Blandt patogene *E. coli* fra svin var 30% multiresistente, sammenlignet med 75% fra kvæg. Forekomsten af multiresistens blandt øvrige patogene bakterier var lavere.

Blandt de zoonotiske bakterier var henholdsvis 19% og 48% af isolater fra fjerkræ og kvæg resistente men under 2% var multiresistente. Til sammenligning var 88% af *Campylobacter coli* fra svin resistente, medens 10% var multiresistente. For *salmonella* varierede resistensforekomsten fra 53% blandt kvægisolater til 75% blandt isolater fra slagtekyllinger. Multiresistente salmonellaisolater blev kun påvist hos svin, hvor de udgjorde 9%. Alle *Y. enterocolitica* var resistente, især overfor ampicillin, men kun 1% var multiresistente.

Blandt *E. faecalis* og *E. faecium* var forekomsten af resistens og multiresistens høj, uanset deres oprindelse.

Under 2% af indikator *E. coli* fra kvæg og slagtekyllinger var multiresistente, sammenlignet med 9% fra svin. Hos svin og kvæg, hvor der var et tilstrækkeligt antal isolater var der en statistisk sikker højere forekomst af resistens og multiresistens blandt patogene *E. coli* end blandt indikator *E. coli*.

DISKUSSION

I 1969 anbefalede Swann rapporten at antibiotika, der anvendtes til behandling ikke også skulle anvendes som vækstfremmende. Denne anbefaling har siden dannet grundlag for godkendelse af antibiotiske vækstfremmende i EU. På trods af denne anbefaling er tylosin og spiramycin, der anvendes terapeutisk, også godkendt som vækstfremmende.

Blandt de undersøgelser, der skal gennemføres før et stof kan godkendes som vækstfremmende i EU er undersøgelse for krydsresistens overfor terapeutiske stoffer samt undersøgelse af stoffets evne til at selektøre for resistens. Såfremt der påvises resistensfaktorer skal det undersøges om de giver anledning til multiresistens og om resistensen er overførbar.

Indtil for nyligt blev brugen af EU-godkendte antibiotiske vækstfremmende ikke anset for at udgøre nogen risiko for folkesundheden. Siden 1994 har undersøgelser i adskillige EU-lande imidlertid vist at brug af avoparcin, en vækstfremmende nært beslægtet med vancomycin (som bruges til behandling af mennesker inficeret med multiresistente grampositive bakterier som enterokokker eller stafylokokker) har en nær sammenhæng med forekomst af vancomycin-resistente *E. faecium* hos husdyr. Efter denne opdagelse blev brugen af avoparcin forbudt i Danmark fra maj 1995, et forbud som nu er udvidet til at omfatte hele EU. Opdagelsen af den nævnte sammenhæng var også den primære årsag til etablering af det integrerede program til overvågning af antibiotikaresistens.

Siden de første antibiotika blev taget i brug til behandling af bakterielle infektioner for omkring 50 år siden er bakterier blevet resistente overfor alle de antimikrobielle stoffer, der er blevet udviklet.

Antibiotikaresistens hos bakterier kan være enten naturlig eller erhvervet, men for visse bakterier er det usikkert om påvist resistens tilhører den ene eller den anden kategori. Bakterier med erhvervet resistens kan være tilstede i en dyrepopulation som en direkte følge af brugen af antibiotika eller fordi de er overført fra et miljø, hvor antibiotika har været anvendt. Endelig kan tilstedeværelsen af de resistente bakterier skyldes brug af andre antibiotika end der er påvist resistens overfor (co-selektion).

Forekomst af antibiotikaresistens er nært knyttet til antibiotikaforbrug. Desværre er der ingen officielle data vedrørende forbruget af antibiotika til behandling af dyr, men kilder fra erhvervet har stillet opgørelser til rådighed for denne rapport (Tabel 1.2a). Disse opgørelser viser at der var et fald i antibiotikaforbruget, fra 27.400 kg. aktivt stof i første halvdel af 1995 til 22.000 kg. i første halvdel af 1996, et fald på omtrent 20%. Dette fald skal imidlertid tolkes med forsigtighed, bl.a. fordi det ikke er korrigeret for eventuelle forskydninger i

størrelsen af husdyrpopulationen.

Aminoglycosider, makrolider, penicilliner og tetracykliner udgjorde 78% af det totale forbrug. Det største forbrug var til svin, idet 64% af aminoglycosider, 89% af makrolider, 31% af penicilliner og 85% af tetracykliner blev brugt i svinebesætninger. Dette forbrug skal dog ses i relation til at svinepopulationen udgør en meget stor andel af den samlede bestand af produktionsdyr.

Tabel 1.2b viser forbruget af antibiotiske vækstfremmende i 1995, opgjort af Plantedirektoratet. I alt blev der brugt 93.936 kg aktivt stof. Af disse blev en anslægt mængde på 80.784 kg, heraf 52.275 kg tylosin brugt til svin. Forbruget i 1996 er endnu ikke gjort op.

Et af formålene med overvågningsprogrammet er at skabe grundlag for at effektiv og økonomisk behandling af infektioner hos dyr og mennesker også i fremtiden skal være mulig. Dette kan opnås ved at indføre en antibiotikapolitik til, i det omfang det er muligt, at imødegå resistensproblemer.

Påvisningen af at forekomsten af resistens er lavere blandt indikator *E. coli* end blandt isolater af patogene *E. coli* er interessant. Hvis resultatet kan ekstrapoleres til andre bakteriearter tyder det på, at overvågningsprogrammer, der er baseret på undersøgelser for resistens blandt bakterier fra diagnostiske indsendelser vil overvurdere resistensforekomsten i den samlede population.

Forekomst af resistens mod streptomycin hos svineisolater af patogene *E. coli*, indikator *E. coli*, *C. coli*, *S. hyicus* og salmonella varierede fra 21% til 69%, medens den blandt isolater fra kvæg og slagtekyllinger kun var høj for patogene *E. coli* (83%). Forekomsten repræsenterer formentlig erhvervet resistens. I første halvår af 1996 blev ca. 65% af aminoglycosider til dyr brugt til svin, hvilket dog formentlig er lavt, populationens størrelse taget i betragtning.

Undersøgelse af populationsfordelingen med hensyn til hæmningszoner tyder på, at det breakpoint for streptomycin, som bruges til salmonella, *E. coli* og *Y. enterocolitica* muligvis er fastsat for højt. Videre undersøgelser kan resultere i at breakpoint bliver ændret.

En lignende sammenhæng mellem brugen af et stof og forekomsten af resistens ses ved avilamycin, hvor 69% af isolaterne fra slagtekyllinger var resistente, sammenlignet med 2% af *E. faecium* fra svin.

Blandt indikatorbakterierne og blandt salmonella var tetracyklinresistens mest udbredt blandt isolater fra svin. I første halvår af 1996 blev 85% af tetracyklin anvendt til svin.

Blandt *E. faecium* fra slagtekyllinger var henholdsvis 59% og 65% resistente overfor tylosin og erythromycin, sammenlignet med over 90% af isolaterne fra svin. Erythromycin bruges ikke til produktionsdyr og det er mest sandsynligt at resistensen er et resultat af brugen af tylosin og spiramycin som vækstfremmende til svin og til slagtekyllinger. Den terapeutiske anvendelse af tylosin til svin har sandsynligvis også øvet en indflydelse, som dog ikke kan adskilles fra effekten af dets brug som vækstfremmende.

Resultaterne viser, at den effektive behandling af infektioner hos dyr ikke synes at være i fare og at brug af smalspektrede antibiotika sædvanligvis vil være tilstrækkeligt, i hvert fald til behandling af infektioner med de patogener, der er undersøgt her. Den højere forekomst af tetracyklinresistens blandt visse bakteries isolater fra svin tyder dog på, at denne gruppe stoffer udover et højt selektivt pres. Co-resistens mellem tetracyklin og andre antibiotika er almindelig, i det mindste blandt nogle bakterier. Derfor bør smalspektrede antibiotika foretrækkes fremfor bredspektrede stoffer, herunder tetracyklin.

Resistens overfor de nyere quinoloner og overfor cephalosporiner er endnu forholdsvis sjælden blandt de undersøgte grampositive bakterier fra dyr. Erfaringen fra andre lande viser imidlertid, at resistens overfor disse stoffer udbredes hurtigt med deres stigende anvendelse.

Table 1.1 Breakpoints used. Isolates were considered resistant if they exhibited MIC's higher or inhibitions zones less than shown in the table.

Anvendte grænseværdier. Isolater betragtes som resistente hvis deres MIC-værdi er højere eller hæmningszone mindre end vist i tabellen.

| Antimicrobial agent 1) | Bacterial genera | | | | |
|----------------------------|----------------------|----------------------|--|-------------|---------------|
| | A. pleuro-pneumoniae | C. jejuni C. coli | E. coli S. Enteric Y. enterocolitica | Enterococci | Staphylococci |
| Ampicillin (T) 33 ug | 17 mm | 16 ug/ml | 23 mm | 18 mm | - |
| Apramycin (T) 40 ug | 23 mm | 16 ug/ml | 23 mm | 23 mm | 23 mm |
| Avilamycin (G) | - | - | - | 8 ug/ml | 8 ug/ml |
| Avoparcin (G) | - | - | - | 8 ug/ml | 8 ug/ml |
| Bacitracin (G+T) 40 units | - | - | - | 17 mm | 17 mm |
| Carbadox (G) | 64 ug/ml | 64 ug/ml | 64 ug/ml | - | - |
| Ceftiofur (T) 30 ug | 20 mm | 23 mm | 23 mm | 23 mm | 23 mm |
| Chloramphenicol (T) 60 ug | 24 mm | 16 ug/ml | 24 mm | 24 mm | 24 mm |
| Colistin (T) 150 ug | 18 mm | 32 ug/ml | 18 mm | - | - |
| Enrofloxacin (T) 10 ug | 17 mm | 2 ug/ml | 21 mm | 21 mm | 21 mm |
| Erythromycin (T) 78 ug | 23 mm | 16 ug/ml | - | 23 mm | 23 mm |
| Flavomycin (G) | - | - | - | 8 ug/ml | 8 ug/ml |
| Gentamicin (T) 40 ug 2) | 23 mm | 16 ug/ml | 23 mm | 15 mm | 23 mm |
| Lincomycin (T) 19 ug | - | - | - | 23 mm | 23 mm |
| Monensin (G+T) | - | - | - | 8 ug/ml | 8 ug/ml |
| Nalidixic acid (T) 130 ug | 23 mm | 16 ug/ml | 23 mm | - | - |
| Neomycin (T) 120 ug | 20 mm | 16 ug/ml | 20 mm | 20 mm | 20 mm |
| Olaquindox (G) | 64 ug/ml | 64 ug/ml | 64 ug/ml | - | - |
| Penicillin (T) 5 ug 3) | 10 mm | - | - | 10 mm | 24 mm |
| Pristinamycin (T) 30 ug | - | - | - | 23 mm | 23 mm |
| Salinomycin (G+T) | - | - | - | 8 ug/ml | 8 ug/ml |
| Spectinomycin (T) 200 ug | 20 mm | 16 ug/ml | 20 mm | 20 mm | 20 mm |
| Spiramycin (G+T) 200 ug | 23 mm | 16 ug/ml | - | 23 mm | 23 mm |
| Streptomycin (T) 100 ug 4) | 23 mm | 32 ug/ml | 24 mm | 15 mm | 24 mm |
| Sulfonamide (T) 240 ug | 20 mm | 256 ug/ml | 24 mm | - | 24 mm |
| Teicoplanin (T) 60 ug | - | - | - | 14 mm | 14 mm |
| Tetracycline (T) 80 ug | 20 mm | 4 ug/ml | 24 mm | 24 mm | 24 mm |
| Trimethoprim (T) 5.2 ug | 16 mm | - | 16 mm | 17 mm | 17 mm |
| Tylosin (G+T) 150 ug | 19 mm | 64 ug/ml | - | 21 mm | 21 mm |
| Vancomycin (T) 5 ug | - | - | - | 11 mm | 11 mm |
| Virginiamycin (G) 30 ug | - | - | - | 23 mm | 23 mm |

- 1) (T) indicates use for therapy, (G) indicates use for growth promotion, (G+T) indicates growth promotion and therapy. Figures indicate diffusible amount of antimicrobial in tablets.
(T) indikerer brug til behandling, (G) indikerer brug til vækstfremme, (G+T) indikerer brug til behandling og vækstfremme. Tal viser diffundérbare mængder antimikrobielt stof i tabletterne.
- 2) For enterococci: 250 µg
For enterokokker: 250 µg
- 3) For enterococci: 62.5 µg
For enterokokker: 62,5 µg
- 4) For enterococci: 500 µg
For enterokokker: 500 µg

Table 1.2a. Estimated consumption of therapeutic antimicrobials in all domestic animals in 1995 and during the first 6 months of 1996 (kg. active compounds)
*Anslæt forbrug af terapeutiske antibiotika til alle husdyr i 1995 og første halvår af 1996
 (kg. aktivt stof) 1)*

| Therapeutic group <i>Terapeutisk gruppe</i> | 1995, total | 1. half, 1996 |
|--|-------------|--------------------|
| | 1995 totalt | 1. halvdel af 1996 |
| Aminoglycosides | 7600 | 3800 |
| Macrolides | 9500 | 4300 |
| Penicillins | 8800 | 4300 |
| Semisynthetic penicillins (e.g. ampicillin, amoxicillin, ceftiofur) | 4500 | 2000 |
| Sulfa-TMP | 6300 | 2300 |
| Other sulphonamides | 1800 | 400 |
| Tetracyclines | 9000 | 4700 |
| Other antimicrobials (e.g. demetridazol, colistin, enrofloxacin) | 2100 | 200 |
| Total | 49600 | 22000 |

- 1) Source: N.E. Rønn, Federation of Danish Pig Producers and Slaughterhouses; and E. Jacobsen, Danish Pharmaceutical Association.

Kilde: N.E. Rønn, Danske Slagterier; og E. Jacobsen, Danmarks Apotekerforening

Table 1.2b. Consumption of antimicrobial growth promoters during 1995
Forbrug af antibiotiske vækstfremmere i 1995

| Antimicrobial group | Growth promotor <i>Vækstfremmere</i> | Total | Kg. active compounds 1) <i>kg. aktivt stof</i> | | |
|---------------------|---|--------|---|-----------------------|------------------------------------|
| | | | Pigs <i>Svin</i> | Cattle <i>Kvæg</i> | Broilers <i>Slagtekyllinger</i> |
| Flavofosfolipol | Flavomycin | 48 | - | - | 48 |
| Glycopeptide | Avoparcin | 5.690 | 2.500 | 2.090 | 1.100 |
| Ionophor | Monensin | 5.007 | - | 5.007 | (2.463) |
| Ionophor | Salinomycin | 850 | 850 | - | (3.758) |
| Macrolide | Spiramycin | 507 | - | - | 507 |
| Macrolide | Tylosin | 52.275 | 52.275 | - | - |
| Oligosaccharid | Avilamycin | 1.665 | 265 | - | 1.400 |
| Polypeptid | Bacitracin 2) | 7.910 | 6.000 | - | 610 |
| Quinoxalines | Carbadox | 1.181 | 1.181 | - | - |
| Quinoxalines | Olaquindox | 16.213 | 16.213 | - | - |
| Streptogramines | Virginiamycin | 2.590 | 1.500 | - | 1.090 |

1) Source: The Danish Plant Directorate. Distribution among animal species are estimates only.

Kilde: Plantedirektoratet. Fordeling på dyrearter er baseret på skøn

2) Approximately 1300 kg. used in mink

Ca. 1300 kg. brugt til mink

() Used as anticoccidials

Brugt som coccidiostatika

Table 1.2c. The approximate number of animals slaughtered in 1995 1)
Det omtrentlige antal dyr der er slagtet i 1995 1)

| | Number (1995) | Tonnes carcase weight (1994) |
|---------------|------------------|---------------------------------|
| Broilers | 113 million | 150000 |
| Cattle | 700000 | 190000 |
| Slaughterpigs | 19 million | 1600000 |

1) Source: Danmarks Statistik, 1994, 1995.

Kilde: Danmarks Statistik, 1994, 1995.

Table 1.3a. Percent resistance to growth promoting antimicrobial agents among selected pathogenic bacteria
 procent resistens overfor vækstfremmende antibiotika blandt udvalgte patogene bakterier

| Growth promoters Vækstfremmere | Cattle Kvæg | | Pigs Svin | | | |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| | CNS 1) N=n=371 2) | E. coli N=n=80 | S. aureus N=n=211 | A. pleuro-pneumoniae N=n=66 | E. coli N=n=67 | S. hyicus N=n=71 |
| Avilamycin | 0 | - | 0 | - | - | 0 |
| Avoparcin | 1 | - | 0 | - | - | 0 |
| Bacitracin | 0 | - | 0 | - | - | 0 |
| Carbadox | - | 1 | - | 0 | 0 | 0 |
| Flavomycin | 0 | - | 0 | - | - | 0 |
| Monensin | 0 | - | 0 | - | - | 6 |
| Olaquindox | - | 0 | - | 0 | 0 | 0 |
| Salinomycin | 0 | - | 0 | - | - | 0 |
| Spiramycin | 1 | - | 1 | 5 | - | 38 |
| Tylosin | 2 | - | 1 | 0 | - | 34 |
| Virginiamycin | 1 | - | 0 | - | - | 1 |

- 1) Coagulase negative staphylococci
 Koagulasnegative stafy/okokker
 N=number of samples examined, n=number of samples positive
 N=antal undersøgte prøver, n=antal positive prøver
- 2)

Table 1.3b Percent resistance to therapeutic agents among selected pathogenic bacteria
Procent resistens overfor terapeutiske antibiotika blandt udvalgte patogene bakterier

| Therapeutic agents Terapeutika | Cattle Kvæg | | Pigs Svin | | | |
|-----------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| | CNS 1) N=n=3712) | E. coli N=n=80 | S. aureus N= n=211 | A. pleuro-pneumoniae N=n=66 | E. coli N=n=67 | S. hyicus N=n=71 |
| Ampicillin | - | 80 | - | 2 | 16 | - |
| Apramycin | 0 | 3 | 7 | 18 | 3 | 1 |
| Ceftiofur | 2 | - | 4 | - | - | 1 |
| Chloramphenicol | 1 | 21 | 2 | 2 | 22 | 0 |
| Colistin | - | 0 | 5 | 2 | 1 | - |
| Enrofloxacin | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Erythromycin | 3 | - | 1 | 0 | - | 37 |
| Gentamicin | 1 | 13 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Lincosycin | 3 | - | 1 | - | - | 41 |
| Nalidixic acid | - | 6 | - | 6 | 10 | - |
| Neomycin | 0 | 6 | 0 | 0 | 21 | 1 |
| Penicillin | 31 | - | 29 | 0 | - | 59 |
| Pristinamycin | 0 | - | 1 | - | - | 3 |
| Spectinomycin | 0 | 1 | 1 | 0 | 27 | 10 |
| Streptomycin | 6 | 83 | 5 | 0 | 69 | 30 |
| Sulphonamides | 33 | 93 | 26 | 53 | 85 | 20 |
| Teicoplanin | 4 | - | 0 | - | - | 0 |
| Tetracycline | 5 | 78 | 1 | 14 | 57 | 34 |
| Trimethoprim | 40 | 69 | 7 | 6 | 25 | 44 |
| Vancomycin | 0 | - | 0 | - | - | 0 |

- 1) Coagulase negative staphylococci
 Koagulasnegative stafy/okkker
 N=number of samples examined, n=number of samples positive
 N=antal undersøgte prøver, n=antal positive prøver
- 2)

Table 1.4a. Percent resistance to growth promoting antimicrobial agents among selected zoonotic bacteria
Procent resistens overfor vækstfremmende antibiotika blandt udvalgte zoonotiske bakterier

| Growth promoters Vækstfremmende | Broilers | | | | Cattle | | | | Pigs | | | |
|------------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------|------------|------------|------------------|------------|-----------------|---------------------------------|-------------|---|
| | Slagtekyllinger | | Kvæg | | C. jejuni | | S. enterica | | C. coli | | S. enterica | |
| | C. coli N=890 n=13 1) | C. jejuni N=890 n=55 2) | S. enterica N=598 n=40 | N=82 n=29 | N=308 n=59 | N=320 n=99 | N=150 N=n=150 | N=420 n=73 | Svin N=n=150 | Y. enterocolitica N=420 n=73 | | |
| Carbadox | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Olaquindox | 8 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Spiramycin | 38 | 0 | - | 3 | - | - | 60 | - | - | - | - | - |
| Tylosin | 38 | 0 | - | 0 | 0 | - | 67 | - | - | - | - | - |

1) N=number of samples examined, n=number of samples positive
N=antal/undersøgte prøver, n=anta/positive prøver

- 2) An additional 28 isolates not tested
Yderligere 28 isolater ikke undersøgt
- 3) An additional 191 isolates not tested
Yderligere 191 isolater ikke testet

Table 1.4b.
Percent resistance to therapeutic agents among selected zoonotic bacteria
Procent resistsens overfor terapeutiske antibiotika blandt udvalgte zoonotiske bakterier

| Therapeutic agents Terapeutika | Broilers | | | | Cattle | | | | Pigs | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|------|------|------|------|
| | C. coli N=890 n=111 1) 2) | C. jejuni N=890 n=55 3) | S. enterica N=598 n=40 | C. jejuni N=82 n=29 | S. enterica N=308 n=58 | C. coli N=320 n=99 | S. enterica N=n=150 | S. enterica N=420 n=73 | Kvæg | Svin | Svin | Svin |
| Ampicillin | 8 | 7 | 18 | 3 | 0 | 17 | 9 | 97 | | | | |
| Apramycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 14 | | | | |
| Chloramphenicol | 0 | 5 | 0 | 0 | 2 | 12 | 20 | 1 | | | | |
| Collistin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| Enrofloxacin | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 23 | 0 | 0 | | | | |
| Erythromycin | 38 | 4 | - | 3 | - | 55 | - | - | | | | |
| Gentamicin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | | | | |
| Nalidixic acid | 15 | 2 | 0 | 14 | 5 | 27 | 3 | 5 | | | | |
| Neomycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | | | | |
| Spectinomycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 3 | 1 | | | | |
| Streptomycin | 8 | 2 | 13 | 7 | 5 | 44 | 21 | 5 | | | | |
| Sulphonamides | 0 | 0 | 65 | 28 | 45 | 8 | 50 | 3 | | | | |
| Tetracycline | 0 | 4 | 0 | 0 | 3 | 1 | 22 | 0 | | | | |
| Trimethoprim | - | - | 0 | - | 0 | - | 6 | 45 | | | | |

- 1) N=number of samples examined, n=number of samples positive
N=antal/undersøgte prøver, n= antal/positive prøver
- 2) An additional 28 isolates not tested
Yderligere 28 isolater ikke undersøgt
- 3) An additional 191 isolates not tested
Yderligere 191 isolater ikke testet

Table 1.5a.
Percent resistance to growth promoting antimicrobial agents among selected indicator bacteria
Procent resistsens overfor vækstfremmende antibiotika bl/andt udvalgte indikatorbakterier

| Growth promoters <i>Vækstfremmere</i> | Broilers <i>Slagtekyllinger</i> | | | Cattle <i>Kvæg</i> | | | Pigs <i>Svin</i> | | |
|--|------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--|
| | E. coli N=870 n=172 1) | E. faecium N=940 n=54 | E. coli N=274 n=140 | E. faecium N=260 n=13 | E. coli N=560 n=327 | E. faecalis N=944 n=225 2) | E. coli N=944 n=58 3) | E. faecium N=944 n=58 3) | |
| Avilamycin | - | 69 | - | 0 | - | - | 1 | 2 | |
| Avoparcin | - | 59 | - | 0 | - | 0 | 0 | 29 | |
| Bacitracin | - | 41 | - | 8 | - | 3 | 3 | 31 | |
| Carbadox | 0 | - | 1 | - | 0 | - | - | - | |
| Flavomycin | - | 72 | - | 85 | - | 0 | 0 | 93 | |
| Monensin | - | 0 | - | 0 | - | 3 | 3 | 2 | |
| Olaquindox | 0 | - | 4 | - | 3 | - | 0 | - | |
| Salinomycin | - | 0 | - | 0 | - | 0 | 0 | 2 | |
| Spiramycin | - | 54 | - | 8 | - | 89 | 88 | 88 | |
| Tylosin | - | 59 | - | 8 | - | 91 | 90 | 90 | |
| Virginiamycin | - | 43 | - | 8 | - | - | - | 47 | |

- 1) N=number of samples examined, n=number of samples positive
N=antal/undersøgte prøver, n= antal/positive prøver
- 2) An additional 70 isolates not tested
Yderligere 70 isolater ikke testet.
- 3) An additional 13 isolates not tested
Yderligere 13 isolater ikke testet

Table 1.5b. Percent resistance to therapeutic agents among selected indicator bacteria
 Procent resistens overfor terapeutiske antibiotika blandt udvalgte indikatorbakterier

| Therapeutic agents Terapeutika | Broilers | | Cattle Kvæg | | Pigs Swin | | |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | E. coli N=870 n=172 1) | E. faecium N=940 n=54 | E. coli N=274 n=140 | E. faecium N=260 n=13 | E. coli N=560 n=327 | E. faecalis N=944 n=225 2) | E. faecium N=944 n=58 3) |
| Ampicillin | 12 | 0 | 1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| Apramycin | 3 | 93 | 0 | 85 | 10 | 97 | 90 |
| Ceftiofur | - | 80 | - | 92 | - | 53 | 84 |
| Chloramphenicol | 3 | 11 | 5 | 15 | 14 | 24 | 7 |
| Colistin | 0 | - | 0 | - | 0 | - | - |
| Enrofloxacin | 1 | 50 | 0 | 38 | 0 | 10 | 43 |
| Erythromycin | - | 65 | - | 38 | - | 91 | 91 |
| Gentamicin | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lincosycin | - | 91 | - | 77 | - | 100 | 95 |
| Nalidixan | 15 | - | 0 | - | 2 | - | - |
| Neomycin | 0 | 9 | 0 | 15 | 2 | 42 | 34 |
| Penicillin | - | 33 | - | 0 | - | 1 | 52 |
| Pristinamycin | - | 37 | - | 15 | - | - | 53 |
| Spectinomycin | 0 | 2 | 1 | 8 | 8 | 9 | 26 |
| Streptomycin | 6 | 0 | 5 | 8 | 55 | 29 | 40 |
| Sulphonamides | 34 | - | 5 | - | 37 | - | - |
| Tericoplanin | - | 17 | - | 0 | - | 1 | 7 |
| Tetracycline | 9 | 19 | 6 | 8 | 30 | 87 | 69 |
| Trimethoprim | 6 | 76 | 1 | 100 | 8 | 44 | 97 |
| Vancomycin | - | 56 | - | 0 | - | 0 | 24 |

- 1) N=number of samples examined, n=number of samples positive
N=antal undersøgte prøver, n=antal positive prøver
- 2) An additional 70 isolates not tested
Yderligere 70 isolater ikke testet
- 3) An additional 13 isolates not tested
Yderligere 13 isolater ikke testet

Table 1.6. Occurrence of antimicrobial resistance and multiresistance to therapeutic agents in bacterial isolates from broilers, cattle and pigs. Multiresistance was defined as resistance to 4 or more groups of antimicrobials

Forekomst af antibiotikaresistens og multiresistens overfor terapeutiske antibiotika i bakterieisolater fra slagtekyllinger, kvæg og svin. Multiresistens er defineret som resistens overfor 4 eller flere stofgrupper

| Bacteria | Broilers | | | Cattle | | | Pigs | | |
|---------------------|----------|-----|-----|--------|-----|-----|------|-----|-----|
| | n | %R | %MR | n | %R | %MR | n | %R | %MR |
| A. pleuropneumoniae | - | - | - | - | - | - | 66 | 64 | 3 |
| C. coli | 13 | 46 | 8 | - | - | - | 99 | 88 | 10 |
| C. jejuni | 55 | 16 | 0 | 29 | 48 | 0 | - | - | - |
| CNS | - | - | - | 371 | 76 | 2 | - | - | - |
| E. coli (indicator) | 172 | 56 | 2 | 140 | 14 | 0 | 327 | 73 | 9 |
| E. coli (pathogen) | - | - | - | 79 | 100 | 75 | 67 | 99 | 30 |
| E. faecalis | - | - | - | - | - | - | 225 | 100 | 63 |
| E. faecium | 54 | 100 | 93 | 13 | 100 | 92 | 58 | 100 | 98 |
| S. enterica | 40 | 75 | 0 | 58 | 53 | 0 | 150 | 64 | 9 |
| S. aureus | - | - | - | 211 | 54 | 1 | - | - | - |
| S. hyicus | - | - | - | - | - | - | 71 | 92 | 27 |
| Y. enterocolitica | - | - | - | - | - | - | 73 | 100 | 1 |

n= number of isolates

n=antal isolater

%R= per cent resistant

%R=procent resistente

%MR=per cent multiresistant

%MR=prøcent multiresistente

Antibiotikaresistens hos bakterier fra levnedsmidler indsamlet mellem den 1. juli 1996 og den 30. november 1996

Personalet ved de deltagende levnedsmiddelkontrolenheder takkes for medvirken til indsamlingen af bakterieisolater. Følgende personers hjælp har været specielt værdsat: Uffe S. Mikkelsen, Levnedsmiddelkontrollen i Sønderjylland I/S; Anne Rahbek, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen i Hillerød; Peter Annel & Ulla Møller, Levnedsmiddelkontrollen i København; Finn Madsen, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen for Lolland, Falster og Møn; Flemming Boisen, MLK Fyn I/S; Ditlev Svane, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen i Ringsted; Turid Smith, Bornholms Levnedsmiddelkontrol; Mogens Gammel, Miljø- og Levnedsmiddelcentret, Slagelse; Henrik Sørensen & M. Olesen, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen, Thisted; Kirsten Sørensen, Levnedsmiddelcenter Vejle I/S, Vejle; Erik Dahm & Morten Østergaard, MLK Østjylland I/S, Århus.

KONKLUSIONER

Det var generelt muligt at isolere indikatorbakterierne, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* og *E. faecalis* fra rå fødevareprøver af animalsk oprindelse.

Resultaterne af overvågningen afspejler resistensforholdene hos de bakterier, som kan isoleres fra levnedsmidler, der indgår i danske husholdninger.

Der blev undersøgt 375 *E. coli*, 210 *E. faecium*, 172 *E. faecalis* og 90 *Campylobacter* spp. isolater overfor en række terapeutiske og vækstfremmende antibiotika. Levnedsmiddelprøverne var inddelt i seks forskellige kategorier: oksekød, svinekød, fjerkrækød, mælkeprodukter, fisk, frugt og grøntsager. Fjerkrækødet repræsenterede primært kød fra slagtekyllinger, men der indgik også prøver af kalkun, and samt andre typer.

Der blev påvist resistens overfor alle de terapeutiske og størstedelen af de vækstfremmende antibiotika. De eneste vækstfremmende antibiotika der ikke blev fundet resistens overfor var carbadox og salinomycin.

Bakterieisolaterne fra fjerkrækød var hyppigst bærere af resistens, efterfulgt af isolaterne fra svinekød. Bakterier fra de resterende levnedsmiddelkategorier udviste lavere resistensniveauer med bakterier isoleret fra grøntsager som de mest følsomme.

E. coli isolater fra fjerkrækød havde en bemærkelsesværdig høj forekomst af multiresistens (28%) sammenlignet med isolater fra de øvrige levnedsmiddelkategorier.

Hos *Campylobacter* isolater fra fjerkræ var der en lille andel med resistens overfor nalidixan og enrofloxacin. Omkring halvdelen af *Campylobacter* isolaterne fra fjerkræ var resistente overfor ampicillin.

De data, som præsenteres i denne undersøgelse udgør de første resultater i overvågningsprogrammet. Den løbende opsamling af resistensdata, der vil finde sted i de kommende år vil gøre det muligt at overvåge resistensniveauer og følge resistensudviklingen i bakterier fra levnedsmidler.

INDLEDNING

Den foreliggende rapport fra Levnedsmiddelstyrelsen (LST) er den første præsentation af resultater fra den nationale overvågning af levnedsmidler. Rapporten rummer resultaterne for antibiotikaresistens hos bakterier isoleret fra levnedsmiddelprøver indsamlet mellem den 1. juli og 30. november 1996.

Programmet er baseret på overvågning af zoonotiske bakterier samt indikatorbakterier. De zoonotiske bakterier der overvåges er salmonella, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, og *Staphylococcus aureus*. *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* og *E. faecalis* er valgt som indikatorbakterier. Disse slægter er kendt for at kunne udgøre potentielle reservoirer for resistens overfor en række antibiotika. Endvidere er *E. coli* og *Enterococcus* en naturlig del af den normale fækale flora hos mennesker og dyr. Dette betyder at bakterierne også benyttes som indikator for fækal forurening af levnedsmidler.

For at kunne opfylde kravet om en national overvågning blev der etableret et samarbejde med de kommunale levnedsmiddelkontrolenheder (LKE). Dette skete med henblik på at få undersøgt levnedsmidler fra detaileddet fra alle egne af Danmark. De stammer som blev isoleret af LKE'erne blev undersøgt for resistens overfor en række terapeutisk og vækstfremmende antibiotika ved LST.

Den foreliggende rapport indeholder resultaterne af resistensundersøgelser af 375 *E. coli*, 210 *E. faecium*, 172 *E. faecalis* og 90 *Campylobacter* isolater. Resultater for *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, og

Staphylococcus aureus er ikke inkluderet i denne rapport. Årsagen er, at datamængden på nuværende tidspunkt ikke er tilstrækkelig stor.

MATERIALER OG METODER

Indsamling af levnedsmiddelprøver

Alle levnedsmiddelprøver blev indsamlet fra detailledet af Levnedsmiddelstyrelsen og 11 Levnedsmiddelkontrolenheder. De analyserede levnedsmidler var prøver som indgik i LKE'ernes rutine-kontrol programmer samt prøver der blev specielt rekvireret til overvågningsprogrammet.

Indsamlingen af prøver til undersøgelse for indikatorbakterier blev planlagt af LST. Der blev analyseret levnedsmiddelprøver fra seks forskellige fødevarekategorier: Oksekød, svinekød, fjerkræ, mælkeprodukter, fisk samt frugt og grønsager. Prøvematerialet bestod af både danske og importerede levnedsmidler.

Isolering af bakterier

Isoleringen af indikatorbakterierne fra levnedsmidler blev udført af LKE'erne. Stammerne blev efterfølgende sendt til LST i standard transportmedier. Ved LST blev isolaterne identificeret og efterfølgende testet for antibiotikaresistens. Fra hvert levnedsmiddel blev der kun isoleret og udført resistensbestemmelse på ét *E. coli* og/eller ét enterokok isolat.

Til isolering af *E. coli* blev der anvendt 5 gram levnedsmiddel, der blev inkuberet ved 44°C i 18-24 timer i 45 ml MacConkey- eller laurylsulfat-bouillon. Fra opformeringsbouillon blev der lavet udsæd på rød-violet galde agar med øjepodenål, efterfulgt af 48 timers inkubation ved 44°C. Præsumptive *E. coli* blev efterfølgende rendyrket på blodagar, overført til et standard transportmedium og sendt til LST.

Fem gram levnedsmiddel blev analyseret for forekomst af enterokokker (*E. faecium* og *E. faecalis*) ved at tilsætte 45 ml azid dextrose bouillon og inkubere ved 44°C i 18-24 timer. Efterfølgende blev der lavet udsæd på Slanetz-Bartley agar med øjepodenål. Efter inkubering i 48 timer ved 44°C blev pladerne undersøgt for vækst. Typiske røde kolonier blev rendyrket på blodagar, overført til et standard transport medium og sendt til LST.

Enkelte af indikatorbakteriestammerne blev isoleret efter de kvantitative metoder der er angivet af Nordisk Metodik Kommitté för Livsmedel (NMKL).

Enterokokker er således isoleret efter NMKL No. 68, 2. udgave, 1992 og *E. coli* efter NMKL No. 125, 2. udgave, 1995.

Termotolerante *Campylobacter* blev isoleret efter proceduren angivet i NMKL No. 119, 2 udgave, 1990.

Ved LST blev alle isolater af *E. coli*, *Enterococcus* spp. eller *Campylobacter* spp. identificeret ved hjælp af standard morfologiske undersøgelser og biokemiske tests.

Resistensbestemmelse af bakterieisolater

Alle isolater blev undersøgt for resistens overfor en række forskellige terapeutiske og vækstfremmende antimikrobielle stoffer.

Resistensbestemmelserne blev udført ved tablet-diffusions metoden (Rosco Diagnostica) på Müller-Hinton II agar, hvor følsomheden registreres som diameteren af den hæmningszone, hvor stoffet har inhiberet vækst (mm) eller ved bestemmelse af minimum hæmmende koncentration (MIC) ved agarfortyndings metoden, som angivet af NCCLS (Müller-Hinton II agar).

Resistensbestemmelserne af *Campylobacter* blev udført ved MIC metoden eller efter en modificeret tablet metode, hvor en suspension af *Campylobacter* blev tilsat Blood agar base no. 2 med 5% hesteblood, inden agaren størknede. Efterfølgende blev tabletterne placeret på overfladen af agaren.

De grænseværdier, der er anvendt til at skelne mellem følsomme og resistente isolater for forskellige antibiotika er angivet i Tabel 2.1.

RESULTATER

Resultaterne af resistensbestemmelserne er angivet for hver bakterieart som en procent af bakterieisolater, der er resistente overfor et givet antibiotikum. Resultater for de forskellige fødevarekategorier er angivet i Tabel 2.2, 2.3 og 2.4. I tabellerne angiver N antallet af levnedsmiddelprøver, der er analyseret indenfor hver bakterieart og n angiver antallet af fundne og resistensbestemte isolater.

Indikatorbakterierne, *E. coli*, *E. faecium* and *E. faecalis*, er isoleret fra de seks levnedsmiddel-kategorier; oksekød, svinekød, fjerkræ, mælkeprodukter, fisk, frugt og grøntsager, hvorimod de 90 *Campylobacter* spp. isolater alle stammer fra fjerkræprøver.

Der blev bestemt resistensmønstre for i alt 375 *E. coli*, 210 *E. faecium*, 172 *E. faecalis* og 90 *Campylobacter* spp. isolater. Resultaterne for de enkelte antibiotikatyper beskrives i det følgende.

Aminoglycosider

E. coli isolaterne var generelt følsomme overfor aminoglycosiderne, dog med undtagelse af streptomycin. Den højeste forekomst af streptomycin resistente *E. coli* blev fundet i fjerkræ (38%) og i svinekød (25%). I de resterende fødevarekategorier forekom streptomycinresistens hos 7-12% af *E. coli* isolaterne.

Enterococcus isolaterne udviste relativt lave resistensfrekvenser overfor aminoglycosiderne, med undtagelse af apramycin og neomycin. Størstedelen af enterokokkerne fra oksekød, svinekød og fjerkræ var resistente overfor apramycin. Den laveste forekomst af apramycin resistens hos enterokokker blev fundet i mælkeprodukterne (50%). Cirka halvdelen af *E. faecalis* isolaterne var resistente overfor neomycin.

Avilamycin

Seksten procent af *E. faecium* og 9% af *E. faecalis* fra fjerkræ var resistente overfor avilamycin. Avilamycinresistens blev hverken fundet i oksekød, svinekød eller frugt og grøntsager, hvorimod nogle få resistente isolater blev fundet i mælkeprodukter og fisk.

Bacitracin

Resistens overfor bacitracin blev hovedsagligt observeret hos enterokokker fra fjerkræ. Ottetoctyve procent af *E. faecium* og 19% af *E. faecalis* fra fjerkræ var resistente overfor bacitracin. Bakterierne fra de andre fødevarekategorier var generelt følsomme overfor bacitracin.

Beta-lactam antibiotika

Generelt var alle enterokokker sensitive overfor beta-lactamerne. Kun 4 isolater med beta-lactam resistens blev fundet.

Resistens overfor ampicillin blev fundet i nogle af *E. coli* isolaterne. Elleve procent af *E. coli* fra svinekød og 17% af *E. coli* fra fjerkræ var resistente overfor ampicillin. Cirka halvdelen af *Campylobacter* isolaterne fra fjerkræ var ligelædes resistente overfor ampicillin.

Cefalosporinerne var i undersøgelsen repræsenteret af ceftiofur. Prævalensen af enterokokker med ceftiofurresistens var høj. Afhængigt af fødevare-

kategorien varierede forekomsten af ceftiofurresistens mellem 55% og 90%.

Chloramphenicol

Isolaterne blev ikke testet for chloramphenicol-resistens i denne undersøgelse, men stoffet vil indgå i den fremtidige resistensovervågning.

Flavomycin

Flavomycinresistens var hyppig hos *E. faecium*. Den laveste forekomst (50%) blev fundet hos fjerkræ, mens bakterier fra alle andre fødevarekategorier havde resistensforekomster tæt på 100%. Generelt udviste *E. faecalis* lavere resistenshyppighed, idet de fundne resistenser varierede fra 0 i fjerkræ og op til 28% i fisk.

Glycopeptider

Alle *Enterococcus* isolater fra oksekød, svinekød, fisk, samt frugt og grøntsager var følsomme overfor glycopeptiderne, kun et enkelt isolat fra mælkeprodukter var resistent overfor avoparcin. I fjerkræ blev der fundet glycopeptidresistens hos en del af *E. faecium* isolaterne, mens alle *E. faecalis* var følsomme. Sytten procent af *E. faecium* isolaterne fra fjerkræ var avoparcinresistente, mens 18% og 15% af de samme isolater var resistent overfor henholdsvis vancomycin og teicoplanin.

Ionophorer

Alle de testede isolater var følsomme overfor salinomycin. Resistens overfor monensin blev fundet hos enterokokker fra alle fødevare-kategorier med forekomster, der varierede fra 20% hos fjerkræ til 82% i grøntsager.

Makrolid/lincosamid gruppen

Lave forekomster af tylosinresistens blev fundet i enterokokker fra oksekød, svinekød og mælkeprodukter. I fjerkræ forekom tylosinresistente enterokokker mere hyppigt, 48% af *E. faecium* og 31% af *E. faecalis* fra fjerkræ udviste resistens overfor tylosin. Ét *Enterococcus* isolat fra fisk var resistent overfor tylosin, mens ingen af isolaterne fra grøntsager var resistent.

Det samme mønster kunne iagttaes for spiramycin. I fjerkræ var 48% af *E. faecium* og 30% af *E. faecalis* resisterende overfor spiramycin. I oksekød, svinekød og mælkeprodukter var de tilsvarende resistensfrekvenser mellem 0 og 13%. Ingen af isolaterne fra fisk og grøntsager var resistent.

Følsomheden overfor erythromycin blev undersøgt hos *Campylobacter* fra fjerkræ og alle isolater var følsomme.

Lincomycinresistens blev fundet hos enterokokker fra alle fødevarekategorier. Næsten alle *E. faecalis* isolater var resistente overfor lincomycin, med procenter der varierede fra 91% til 100%, og cirka halvdelen af *E. faecium* isolaterne var resistente overfor lincomycin, her varierede resistensforekomsten fra 43% til 82%.

Polymyxiner

Alle *E. coli* isolater var sensitive overfor colistin, med undtagelse af ét isolat fra oksekød og ét isolat fra fjerkræ.

Quinoloner

23% af *E. coli* isolaterne fra fjerkræ var resistente overfor nalidixan, derimod var der ingen eller kun meget få resistente isolater i de andre fødevarekategorier. Hos campylobacter fra fjerkræ var en mindre andel af *C. coli* og *C. jejuni* (6% og 9%) resistente overfor nalidixan.

Resistens overfor enrofloxacin var hyppigt forekommende hos enterokokkerne. I oksekød, mælkeprodukter og grøntsager var halvdelen af *E. faecium* isolaterne resistente overfor enrofloxacin. Hos fjerkræ var 28% af *E. faecium* isolaterne resistente overfor enrofloxacin. Hos *E. faecalis* varierede andelen af resistente isolater fra 8% til 33%.

Alle *E. coli* med undtagelse af ét isolat fra fjerkræ var følsomme overfor enrofloxacin.

Hos campylobacter fra fjerkræ var en mindre andel af *C. jejuni* og *C. coli* (henholdsvis 11% og 6%) resistente overfor enrofloxacin.

Quinoxaliner

Denne gruppe af syntetiske stoffer inkluderer vækstfremmerne carbadox og olaquindox, der har en antimikrobiel effekt overfor Gram negative bakterier. Begge stoffer er udelukkende godkendt til anvendelse til smågrise. Der blev ikke fundet resistens overfor carbadox. Olaquindox resistens blev fundet hos 7%-14% af *E. coli* isolaterne fra alle fødevarekategorier med undtagelse af grøntsager.

Streptograminer

Et gennemgående mønster for de fleste fødevarekategorier var forekomsten af resistensniveauer

omkring 10% hos *E. faecium*. Dog blev der i fjerkræ fundet hhv. 54% og 42% isolater, der var resistente overfor virginiamycin og pristinamycin.

E. faecalis er naturligt resistent overfor streptograminer.

Sulfonamider

I *E. coli* fra oksekød, svinekød og mælkeprodukter forekom sulfonamidresistens hos omkring 12% af isolaterne, i fjerkræ var 59% af *E. coli* isolaterne resistente. Toogtyve procent af *E. coli* isolaterne fra fisk var resistente, mens ingen af *E. coli* fra grøntsager var resistente overfor sulfonamider.

Tetracykliner

Tetracyklinresistens blev fundet i alle fødevarekategorier, oftest med en forekomst omkring 10%. Dog var der i *E. coli* isolater fra svinekød 29% tetracyklinresistente og i fjerkræ 43% tetracyklinresistente *E. coli*. Også enterokokkerne fra fjerkræ udviste høje frekvenser af tetracyklinresistens. Den højeste procentdel af tetracyklinresistens, 59%, blev fundet hos *E. faecalis* fra fjerkræ.

Trimethoprim

Alle isolater fra mælkeprodukter, fisk og grøntsager var sensitive overfor trimethoprim. Nogle få isolater fra oksekød var resistente. I svinekød og fjerkræ var henholdsvis 11% og 25% af *E. coli* isolaterne resistente.

Multiresistens

Multiresistens blev defineret som resistens overfor fire eller flere antibiotikagrupper. Procentdelen af multiresistens (%MR) blev beregnet for *E. coli* fra hver fødevarekategori. Resultaterne fremgår af Tabel 2.5.

I fjerkræ var 28% af *E. coli* isolaterne multiresistente. Lavere hyppigheder af multiresistens blev fundet i isolaterne fra svinekød (8%), mælkeprodukter (4%), fisk (4%), og oksekød (2%). I grøntsager og frugt blev der ikke fundet multiresistente *E. coli*.

For enterokokkerne blev der ikke beregnet multiresistens.

DISKUSSION

I denne rapport præsenteres resultaterne af resistensundersøgelser foretaget på 375 *E. coli*, 210 *E. faecium*, 172 *E. faecalis* og 90 *Campylobacter* spp. isolater, der stammer fra seks forskellige fødevarekategorier: øsekød, svinekød, fjerkræ, mælkeprodukter, fisk samt frugt og grøntsager.

Som det fremgår af tabellerne er det generelt muligt at isolere såvel *E. coli* som *Enterococcus* fra rå levnedsmidler af animalsk oprindelse. Typisk var der en lav forekomst af *E. coli* i mælkeprodukter og grøntsager, hvilket kan skyldes at overlevelsen af *E. coli* udenfor dens naturlige habitat er dårlig. Prævalensen af *E. faecium* og *E. faecalis* i forarbejdede levnedsmidler og grøntsager er generelt højere end prævalensen af *E. coli*. Dette kan skyldes at de Gram positive enterokokker er bedre egnede til at overleve under de varierende levebetingelser som forekommer i levnedsmidler.

Den mikrobielle flora i et levnedsmiddel er altid et resultat af alle de forskellige forhold, som levnedsmidlet har været utsat for på vejen frem til den private husholdning. På grund af den omfattende behandling, håndtering og distribution af fødevarer kan det være svært at spore oprindelsen af et bakterieisolat, som er fundet i detaillierte.

Et af problemerne i forbindelse med at skulle fastslå hvorfra et bakterieisolat stammer, er muligheden for krydskontamination og opformering af bakterier i engros- og detaillierte. I den foreliggende undersøgelse stammer størstedelen af de analyserede prøver fra rå ubehandlede fødevarer som hakket kød (øsekød og svinekød), fisk og grøntsager. Det er blevet forsøgt at undgå de mere komplekse levnedsmidler eftersom det er umuligt at fastslå hvilken del af levnedsmidlet bakterieisolatet oprindeligt stammer fra.

Både *E. coli* (N=78 og n=23) og enterokokker (N=96 og n=46) blev isoleret fra fisk. Imidlertid udgør *E. coli* og enterokokker ikke en normal del af den mikrobielle flora hos fisk. Det er derfor sandsynligt, at størstedelen af de isolerede fækale bakterier stammer fra produktionsmiljøet. Heri ligger også muligheden for direkte kontamination af fisken hos fiskehandlen. En anden mulighed kan være at fisken har levet i ferskvand eller i kystnære havområder med fækal forurening.

Det kød, som konsumeres i Danmark er hovedsagligt af dansk oprindelse. En vigtig undtagelse herfra er fjerkræ. Cirka en tredjedel af forbruget stammer fra importeret fjerkræ, hovedsagligt fra andre

europeiske lande. Det samme gælder for de fjerkræprøver, som indgår i denne undersøgelse. Det undersøgte fjerkræ bestod primært af slagtekyllinger, men der indgik endvidere prøver af kalkun, and og andre fjerkrætyper.

Trots de anførte forbehold vedrørende bakteries isolaternes oprindelse afspejler undersøgelsen resistensforholdene hos de bakterier som kan isoleres fra fødevarer, som indgår i husholdningerne.

Fortolkningen af hæmningszoner og minimum hæmmende koncentrationer hos indikatorbakterierne er blevet gennemført med udgangspunkt i godkendte standarder fra NCCLS. På grund af den store betydning som terapeutisk anvendelse af antibiotika har til mennesker og dyr, afspejler angivelserne „følsom“ og „resistent“ ofte en antibiotikakoncentration, der i behandlingsøjemed ville være effektiv.

Til *Campylobacter* findes der ingen godkendte standarder, der kan danne grundlag for fortolkning af resistens. Det bør derfor bemærkes, at de *Campylobacter* isolater, der i undersøgelsen blev registreret som resisterende alle tilhørende subpopulationer med ingen eller meget lille hæmningszone, mens de følsomme isolater havde store hæmningszoner.

Der er i øjeblikket for størstedelen af vækstfremmerne ingen internationalt anerkendte grænseværdier for resistens. De anvendte grænseværdier må derfor indgå i bedømmelsen, når undersøgelsesresultater for vækstfremmerne skal sammenlignes med andre undersøgelser.

I denne undersøgelse blev der påvist resistens overfor alle de terapeutiske og størstedelen af de vækstfremmende antibiotika. De eneste vækstfremmende antibiotika, der ikke blev fundet resistens overfor var carbadox og salinomycin.

Generelt blev de højeste forekomster af resistens fundet hos indikatorbakterier fra fjerkræ, svinekød og øsekød. Isolater fra fjerkræ udgjorde den mest resisterente gruppe. Isolaterne fra fødevarekategorierne fisk, mælkeprodukter og grøntsager viste lavere niveauer af resistens. Det samme billede afspejlede sig også i forekomsten af multiresistens.

Der var generelt set god overensstemmelse mellem de observerede resistensmønstre og forventede forekomster af krydsresistens mellem forskellige antibiotika. Det drejede sig eksempelvis om streptograminerne pristinamycin og virginiamycin.

Krydsresistens er også forklaringen på at de samme resistensfrekvenser blev fundet overfor avoparcin og vancomycin hos *E. faecium* isolaterne fra fjerkræ. En enkelt avoparcin resistent *E. faecium* blev isoleret fra mælkprodukter, og dette isolat var følsomt overfor vancomycin. En sandsynlig forklaring herpå er, at der i denne undersøgelse blev anvendt tabletter indeholdende 70 µg vancomycin. Med denne koncentration er det kun muligt at påvise høj-niveau vancomycin resistens.

Som opfølgning på de fremtidige resultater vil den genetiske baggrund for nogle af de forskellige resistensmekanismer blive undersøgt. Yderligere undersøgelser af resistensmekanismer vil også være værdifulde til påvisning af co-selektion for forskellige antibiotika.

Campylobacter isoleret fra fjerkræ udviste høj forekomst af ampicillin resistens, i særdeleshed når man sammenholder med de tilsvarende fund fra SVS på fækale prøver fra slagtekyllinger. Det er dog ikke muligt at drage direkte sammenligninger på grund af forskelle i metodik.

Der var god overensstemmelse mellem resistestallene fra LST og SVS for *E. coli* isoleret fra oksekød og fra slagtekvæg. Antallet af *E. faecium* fra slagtekvæg er lille og derfor er det vanskeligt at drage sammenligninger til oksekød.

Isolaterne fra slagtesvin udviste generelt mere resistens end isolaterne fra svinekød. For *E. coli* var alle resistensprocenter, bortset fra streptomycin og sulfonamid, højere hos isolaterne fra slagtesvin. For *E. faecium* er det bemærkelsesværdigt, at der blev påvist avoparcinresistens hos isolaterne fra slagtesvin, mens ingen af svinekødsisolaterne var resistente overfor avoparcin. Forekomsten af resistens overfor spiramycin, tylosin, tetracyklin og trimethoprim var også højere i isolaterne fra slagtesvin end fra svinekød.

Hos *E. coli* fra fjerkræ var der overensstemmelse mellem de fund, som blev gjort på LST og SVS, bortset fra, at isolaterne fra detaileddet hyppigere var resistente overfor streptomycin og tetracyklin.

For *E. faecium* var de fundne resistensforekomster hos isolater fra slagtekyllinger generelt højere end resistensforekomsterne hos isolater fra detaileddet. En undtagelse herfra var tetracyklinresistens hos *E. faecium*, hvor 41% af isolaterne fra kyllinger i detailed var resistente sammenholdt med 19% i isolater fra slagtekyllinger.

Målingerne i denne rapport udgør de første resultater i et overvågningsprogram, som vil fortsætte i de kommende år. Såvidt vides, gennemføres der ikke andre nationale overvågningsprogrammer for resistente indikatorbakterier i fødevarer fra detailleddet. Resultaterne af den henværende undersøgelse vil, efterhånden som der genereres flere danske og udenlandske resultater, blive stadigt mere værdifulde.

Table 2.1. Breakpoint values for determination of resistance. Isolates were considered resistant if they exhibited MIC-values higher than or inhibitions zones less than the breakpoint values

Grænseværdier til bestemmelse af resistens. Isolater betragtes som resistente ved MIC-værdier højere end eller hæmningszone mindre end den angivne værdi

| Antimicrobial agent | E. coli | Campylobacters | Enterococci |
|---------------------|----------|----------------|-------------|
| Ampicillin | 23 mm | 23 mm | 18 mm |
| Apramycin | 23 mm | 23 mm | 23 mm |
| Avilamycin | - | - | 8 ug/ml |
| Avoparcin | - | - | 8 ug/ml |
| Bacitracin | - | - | 17 mm |
| Carbadox | 64 ug/ml | 64 ug/ml | - |
| Ceftiofur | - | - | 23 mm |
| Chloramphenicol | - | - | - |
| Colistin | 18 mm | - | - |
| Enrofloxacin | 21 mm | 21 mm | 21 mm |
| Erythromycin | - | 23 mm | - |
| Flavomycin | - | - | 8 ug/ml |
| Gentamicin | 23 mm | 23 mm | 15 mm 1) |
| Lincomycin | - | - | 23 mm |
| Monensin | - | - | 8 ug/ml |
| Nalidixic acid | 23 mm | 23 mm | - |
| Neomycin | 20 mm | 20 mm | 20 mm |
| Olaquindox | 64 ug/ml | 64 ug/ml | - |
| Penicillin | - | - | 10 mm |
| Pristinamycin | - | - | 23 mm |
| Salinomycin | - | - | 8 ug/ml |
| Spectinomycin | 20 mm | 20 mm | 20 mm |
| Spiramycin | - | 23 mm | 23 mm |
| Streptomycin | 24 mm | 24 mm | 14 mm 1) |
| Sulphonamide | 24 mm | - | - |
| Teicoplanin | - | - | 14 mm |
| Tetracycline | 24 mm | 24 mm | 24 mm |
| Trimethoprim | 16 mm | - | 17 mm |
| Tylosin | - | 21 mm | 21 mm |
| Vancomycin | - | - | 11 mm 1) |
| Virginiamycin | - | - | 25 mm |

1) For susceptibility testing of enterococci the amount of antibiotics in these tablets was different from what was used at DVL. Tablets with the following content were used: Gentamicin 40 µg, Streptomycin 100 µg, Vancomycin 70 µg.

Ved resistenstest af enterokokker var mængden af antibiotika i tabletterne forskellig fra mængden brugt ved SVS. Tabletter med følgende indhold blev brugt: gentamycin 40 µg, streptomycin 100 µg, vancomycin 70 µg.

Table 2.2 Percent resistant strains of *E. coli* in beef, pork, poultry, dairy products, fish, and vegetables and fruit
 Procent resistente stammer af *E. coli* i oksekød, svinekød, fjerkræ, mælkeprodukter, fisk og frugt og grøntsager

| Antimicrobial agent | Beef/oksekød | | | Pork/svinekød | | | Dairy products/ mejeriprodukter | | | Fish/fisk | | | Vegetables and fruit/ grøntsager og frugt | | |
|---------------------|--------------|-------------|-----------|---------------|-----------|-----------|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|------------|--|
| | E. coli | N=122 n=101 | N=95 n=65 | N=174 n=145 | N=81 n=26 | N=78 n=23 | N=81 n=26 | N=78 n=23 | N=115 n=15 | N=115 n=15 | |
| Ampicillin | 5 | 11 | 17 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 | |
| Apramycin | 5 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Carbadox | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Colistin | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Enrofloxacin | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Gentamicin | 0 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 | |
| Nalidixic acid | 1 | 3 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Neomycin | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Olaquindox | 14 | 12 | 7 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 0 | 0 | |
| Spectinomycin | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Streptomycin | 10 | 25 | 38 | 12 | 9 | 9 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | |
| Sulphonamide | 12 | 11 | 59 | 12 | 22 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Tetracycline | 9 | 29 | 43 | 4 | 9 | 9 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | |
| Trimethoprim | 2 | 11 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

1) Among the 145 *E. coli* isolates from poultry the majority, 113 isolates originated from broilers, 18 isolates from turkey, 5 isolates from duck, and the last 9 isolates belonged to different types of other poultry.

Blandt de 145 *E. coli*-isolater fra fjerkræ stammede 113 isolater fra slægtekyllinger, 18 isolater kom fra kalkun, 5 isolater fra and og de resterende 9 kom fra andre typer fjerkræ.

Table 2.3
 Percent resistant strains of *E. faecium* and *E. faecalis* in beef, pork, poultry, dairy products,
 fish, and vegetables and fruit
 Procent resistentte stammer af *E. faecium* og *E. faecalis* i oksekød, svinekød, fjerkæ,
 mælkprodukter, fisk, frugt og grøntsager.

| Antimicrobial agent | Beef/oksekød | | Pork/svinekød | | Poultry/fjerkæ 1) | | Dairy products/ mejeriprodukter | | Fish/fisk | | Vegetables and fruit/ grøntsager og frugt | |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| | Enterococcus N=92 | | Enterococcus N=83 | | Enterococcus N=176 | | Enterococcus N=93 | | Enterococcus N=96 | | Enterococcus N=104 | |
| | <i>E. faecium</i> n=40 | <i>E. faecalis</i> n=21 | <i>E. faecium</i> n=23 | <i>E. faecalis</i> n=38 | <i>E. faecium</i> n=71 | <i>E. faecalis</i> n=54 | <i>E. faecium</i> n=28 | <i>E. faecalis</i> n=25 | <i>E. faecium</i> n=28 | <i>E. faecalis</i> n=18 | <i>E. faecium</i> n=20 | <i>E. faecalis</i> n=16 |
| Ampicillin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Apramycin | 63 | 90 | 65 | 97 | 86 | 94 | 50 | 96 | 54 | 83 | 60 | 94 |
| Avilamycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 | 9 | 4 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| Avoparcin | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bacitracin | 0 | 5 | 0 | 3 | 28 | 19 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftiofur | 80 | 90 | 74 | 55 | 55 | 69 | 57 | 72 | 68 | 83 | 75 | 56 |
| Enrofloxacin | 53 | 14 | 39 | 8 | 28 | 19 | 54 | 8 | 36 | 33 | 55 | 13 |
| Flavomycin | 95 | 19 | 87 | 6 | 50 | 0 | 96 | 12 | 93 | 28 | 100 | 9 |
| Gentamicin | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lincomycin | 45 | 95 | 78 | 91 | 82 | 98 | 43 | 100 | 54 | 94 | 56 | 91 |
| Morenasin | 78 | 38 | 57 | 39 | 23 | 20 | 59 | 44 | 57 | 56 | 67 | 82 |
| Neomycin | 3 | 48 | 4 | 34 | 4 | 28 | 4 | 68 | 7 | 67 | 0 | 38 |
| Penicillin | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Pristinamycin | 8 | - | 13 | - | 42 | - | 14 | - | 7 | - | 5 | - |
| Salinomycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Spectinomycin | 3 | 10 | 9 | 15 | 3 | 2 | 0 | 0 | 11 | 6 | 0 | 0 |
| Spiramycin | 0 | 5 | 9 | 13 | 48 | 30 | 4 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streptomycin | 0 | 5 | 4 | 8 | 8 | 15 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| Telcoplanin | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tetracycline | 10 | 14 | 9 | 13 | 41 | 59 | 11 | 20 | 4 | 17 | 10 | 19 |
| Trimethoprim | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tylosin | 3 | 5 | 4 | 8 | 48 | 31 | 7 | 8 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Vancomycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Virginiamycin | 10 | - | 22 | - | 54 | - | 7 | - | 7 | - | 10 | - |

1) Only a few of the enterococcus isolates belonged to poultry other than broilers.
 Kun få enterokk-isolerater stammede fra andet fjerkæ end slægtekyllinger.

Tabel 2.4. Percent of resistant strains of *Campylobacter* in poultry
 Procent resistente stammer af *Campylobacter* i fjerkræ

| | C. jejuni n=74 | C. coli n=16 |
|----------------|-------------------|-----------------|
| Ampicillin | 47 | 63 |
| Apramycin | 0 | 0 |
| Carbadox | 0 | 0 |
| Enrofloxacin | 11 | 6 |
| Erythromycin | 0 | 0 |
| Gentamicin | 0 | 0 |
| Nalidixic acid | 9 | 6 |
| Neomycin | 1 | 0 |
| Olaquindox | 0 | 0 |
| Spectinomycin | 0 | 0 |
| Spiramycin | 0 | 0 |
| Streptomycin | 11 | 6 |
| Tetracycline | 19 | 6 |
| Tylosin | 0 | 0 |

Table 2.5: Occurrence of resistance (R) to therapeutic antibiotics in *E. coli* from food. Multiresistance (MR) is defined as resistance to 4 or more groups of antibiotics.
*Forekomsten af resistens (R) overfor terapeutiske antibiotika hos *E. coli* fra levnedsmidler. Multiresistens (MR) defineres som resistens overfor 4 eller flere grupper af antibiotika.*

| | n | %R | %MR |
|--------------------------------------|-----|----|-----|
| Beef/Oksekød | 101 | 20 | 2 |
| Pork/Svinekød | 65 | 40 | 8 |
| Poultry/Fjerkræ | 145 | 77 | 28 |
| Dairy products/ Mælkeprodukter | 26 | 19 | 4 |
| Fish/Fisk | 23 | 35 | 4 |
| Vegetable Fruit/ Grøntsager frugt | 15 | 20 | 0 |

Resistens mod antibiotika hos bakterier isoleret fra mennesker og forbrug af antibiotika i 1995/96

Der rettes en stor tak til: Cand. pharm. Kirsten Schæfer, Sundhedsafdelingen, Social- og Sundhedsforvaltningen, Roskilde Amt, cand. pharm. Susanne Foss, Sygehusapoteket, Roskilde Amt, Overlæge dr. med. Jens K. Møller, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Århus Kommunehospital og til mag. scient. soc. Karin Hovgaard, Lægemiddelstyrelsen, der alle har ydet en stor hjælp ved velvilligt at stille data til rådighed.

Denne delrapport er udvidet i forhold til den engelske version.

INDLEDNING

Statens Serum Institut (SSI) har gennem mange år haft en central plads i overvågningen af infektions-sygdommes hyppighed og spredning i Danmark. Dette har naturligvis også indebåret en overvågning af resistensforholdene hos de bakterier, der bliver indsendt til yderligere undersøgelse på SSI. I 1995 blev der bevilget midler til at øge omfanget af denne overvågning. Dette førte til et intensivert samarbejde mellem Statens Veterinære Serum-laboratorium (SVS), Levnedsmiddelsstyrelsen (LST) og Statens Serum Institut.

SSI's opgave er i denne sammenhæng at indsamle resistensdata og bakteriestammer fra hele landet i det omfang det er nødvendigt for en overvågning. Samtidigt blev der indledt et samarbejde med Lægemiddelstyrelsen. Formålet med dette samarbejde er at viderebringe valide data vedrørende antibiotikaforbruget til mennesker i Danmark.

KONKLUSION

Man véd fra tidligere undersøgelser, at forbruget af antibiotika har stor betydning for udviklingen af resistente bakterier. Mens det hidtil har været lægemiddelin industrien, der formidlede oplysninger om forbruget af antibiotika i Danmark, vil det i fremtiden være Lægemiddelstyrelsen. Det vil gøre det muligt at følge ændringer i forbruget og at gøre ind i tide, hvis der skulle ske stigninger i det totale forbrug eller uhensigtsmæssige ændringer i forbrugsmønsteret.

I denne rapport er der redegjort for data vedrørende mere end 95% af det danske forbrug af antibiotika i ATC-gruppe J01.

Antibiotikaforbruget i Danmark er for tiden stabilt og lavt sammenlignet med forbruget i de lande vi normalt sammenligner os med. Vi har det laveste forbrug per indbygger i Skandinavien, 13,8 defineerde døgndoser per 1000 indbyggere per dag.

Generelt har vi ikke fundet resistensniveauer, der giver anledning til bekymring blandt de undersøgte bakterier. Sammenlignet med andre lande har vi et lavt niveau af antibiotikaresistens i Danmark. Vi har derfor ikke de store problemer af menneskelig og økonomisk art som andre lande med et højt resistensniveau har.

På denne baggrund er det af den største vigtighed, at der fortsat ydes en intensiv koordineret overvågningsindsats vedrørende forbruget af antibiotika og hyppigheden af resistens blandt bakterier. Det vil gøre det muligt at gøre ind i tide, hvis der skulle vise sig et begyndende problem.

Set i international sammenhæng er det af største vigtighed at få de danske resultater af overvågningsprogrammet formidlet i internationale tidsskrifter, specielt set i lyset af det enestående samarbejde mellem de tre institutioner. Det vil kunne inspirere de øvrige lande til at øge deres indsats vedrørende forskning og overvågning og måske give anledning til et øget internationalt samarbejde på dette område.

MATERIALER OG METODER

Bakteriestammer

Tabel 3.1.1 er en oversigt over de bakterier, der indgår i SSI's overvågning. Med resistensdata fra disse stammer vil det være muligt at danne sig et overblik over antibiotikaresistensforholdene hos de bakterier, der giver anledning til infektioner hos mennesker i Danmark. De bakterier, der er nævnt i tabellen kan deles i tre hovedgrupper på baggrund af deres plads i overvågningen:

En del af materialet består af kliniske isolater (d.v.s. bakterier isoleret fra syge mennesker).

- *Escherichia coli* er den hyppigste årsag til infektioner hos mennesket. Det gælder urinvejsinfektioner, sårinfektioner og blodforgiftning. *E. coli* tilhører gruppen af *Enterobacteriaceae*, som hyppigt forekommer i menneskets tarm. Øvrige bakterier fra denne gruppe er *Enterobacter*

Cloacae og *Klebsiella pneumoniae*, som begge har vist sig hurtigt at kunne udvikle antibiotika-resistens i sygehusmiljøet.

- *Campylobacter*, *salmonella*- og *Yersinia*-arter giver anledning til typiske zoonotiske infektioner: d.v.s. infektioner forårsaget af bakterier, der kan overføres fra dyr til mennesker, hvor de kan give anledning til sygdom.
- *Pseudomonas aeruginosa* giver anledning til infektioner i sygehusmiljøet, og de kan derved udvikle resistens mod en række antibiotika.
- *Haemophilus influenzae* er en meget hyppig årsag til luftvejsinfektioner og resistens-hyppigheden overfor penicillin er steget i de senere år.
- *Helicobacter pylori* er en medvirkende årsag til sår på tolvfingerarmen, og resistensforholdene er hidtil dårligt belyst i Danmark.
- Både *Staphylococcus aureus* og koagulase-negative stafylokokker er hyppigt isoleret fra hud og blod. Begge er væsentlige bakterier ved hospitals-erhvervede infektioner.
- *Streptococcus pneumoniae* er den vigtigste årsag til luftvejsinfektioner. Resistens hos denne bakterie er vigtig at følge, da der er væsentlige problemer med penicillinresistens i udlandet. Der kan komme problemer med resistens herhjemme både hvis antibiotikaforbruget øges og, hvis der indføres resistente bakterier fra udlandet til Danmark. Gruppe A streptokokker er vigtige som årsag til halsbetændelse.

Resistensdata vedrørende alle disse bakteriestammer vil hovedsageligt komme fra bakterier, der er isoleret som led i udredningen af infektionssygdomme hos mennesker.

En anden vigtig del af det indsamlede materiale kommer til at bestå af et **normalmateriale**, der indsamles fra raske mennesker. Det tilstræbes, at dette materiale får en sådan størrelse, at det kan danne grundlag for en vurdering af et eventuelt fremtidigt årligt indsamlet normalmateriales størrelse og sammensætning. Der indsamles bakterier fra 1050 personer. Disse personer er inddelt i grupper, der er udvalgt med enten stigende selektionstryk eller udsættelse for formodede resistente bakterier som kriterium. Det vil sige, at menneskerne i de forskellige grupper er utsat for en stigende mængde antibiotika i deres dagligdag, enten fordi de er indlagt på sygehus; eller fordi de har et arbejde, hvor antibiotika på en eller anden måde indgår, eller at de har et erhverv hvor de bliver utsat for bakterier vi ved har en høj resistenshyppighed.

De bakterier der indsamles er: Koagulase-negative stafylokokker fra hudpodninger, enterokokker og *E. coli* fra rektalpodninger (d.v.s. prøver taget fra endetarmen). Disse tre bakterier forekommer normalt på menneskers hud eller i tarmen. Der vil også blive indsamlet *Staphylococcus aureus* fra næsepodninger og rektalpodningerne fra slagterarbejdere og svineproducenter vil tillige blive undersøgt for *salmonella*, *Yersinia* og *Campylobacter*. Normalmaterialet er markeret med "N" i kolonne "stammer" i Tabel 3.1.1, og de grupper af mennesker normalmaterialet indsamles fra, fremgår af Tabel 3.1.2. Fra alle personer isoleres én enterokok, én *E. coli*, én koagulase-negativ stafylokok og én *S. aureus*.

Dette "normalmateriale"s resistensmønster vil skabe den fornødne baggrundsviden for at kunne vurdere nødvendigheden af at indsamle et normalmateriale i fremtiden. Såfremt dét skulle vise sig nødvendigt, vil man også med denne indsamling have fået en viden om, hvordan et sådant normalmateriale bedst kan sammensættes.

Den tredje vigtige gruppe af bakterier, der indsamles er **indikatorbakterier**. Det vil sige bakterier, der nemt bliver resistente og derfor er gode til at vise, hvis der er begyndende problemer med stigende resistens. De tre samarbejdende institutioner har valgt følgende bakterier til denne gruppe: Koagulase-negative stafylokokker, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* og *E. coli*. Alle fire bakterier vil være at finde i en meget stor andel af de undersøgte mennesker, dyr og fødevarer.

Som det fremgår kan én bakterie godt tilhøre flere af de nævnte grupper.

Ud over det allerede omtalte, er der flere oplysninger i Tabel 3.1.1.

I én kolonne er angivet, hvor mange bakteriestammer, der inden for hver bakterieart indgår i overvågningen.

I kolonnen "Kilde" er angivet, hvor den givne bakteriestamme kommer fra. SPV er en forkortelse for cerebrospinal-væske (den væske der omgiver hjernen og rygmarven).

I kolonnen "Stammer" er der med et "N" angivet, hvis stammen indgår i "Normalmaterialet". Hvis der er angivet en brøk, er der tale om en speciel indsamling af det angivne antal stammer i det givne tidsrum.

"Antibiotika"-kolonnen angiver, hvilke stoffer, der indgår i resistensundersøgelsen af den pågældende bakterie. "Rutine" betyder, at de resistens-

undersøgelser, og eventuelt andre undersøgelser, der rutinemæssigt udføres, vil blive udført i fremtiden og, at de vil komme til at indgå i overvågningen. "Å+R" betyder, at kun resistensdata for de undersøgelser, der udføres i både Århus og Roskilde rapporteres.

De rækker, der i Tabel 3.1.1 er markeret med gråt, angiver de bakterier, der vil blive redegjort nærmere for i denne rapport.

Man skal, når man sammenligner resultaterne i de tre delrapporter, være meget opmærksom på, hvordan de enkelte grupper af bakterier er indsamlet og, hvad de angivne procentsatser er udtryk for. Altså hvad "n" og "N" står for. Oftest vil "N" angive det antal bakteriestammer, der er indsamlet og "n", hvor mange af disse, der er blevet undersøgt for resistens overfor et givet antibiotikum. "N" kan således repræsentere bakterier, der er indsamlet med forskellige metoder. F.eks. kan bakterierne stamme fra et stikprøvemateriale eller fra alle kliniske isolater i et givet tidsrum. Det er derfor ikke altid, at resultaterne i de tre delrapporter fra de tre institutioner kan sammenlignes direkte.

Hvis intet andet er nævnt i teksten, er bakterierne der indgår i denne rapport indsamlet i 1995.

Resistens

Materialet i Tabel 3.1.1 vil bestå af dels resistensdata fra to nogle amter (Roskilde og Århus amter), og dels resistensdata fra hele landet. De bakterier, hvor data indsamles fra hele landet, er markeret med "X" i kolonnen "Danmark" i Tabel 3.1.1.

Alle de isolerede bakteriers resistensmønstre registreres i de to nogle amter. De to amter bruger dog to forskellige metoder til resistensbestemmelse. Roskilde Amt indsender deres bakterieprøver til undersøgelse på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, hvor der benyttes "Tablet-diffusionsmetoden" (Rosco Diagnostica®), mens Århus Amt benytter "Præ-diffusionsmetoden". Dette betyder, at data i nogle tilfælde ikke er direkte sammenlignelige. Hvis dette giver anledning til problemer i tolkningen af resultaterne er det nævnt i teksten. De bakteriestammer, der indgår fra de to amter og de øvrige stammer, der er resistensbestemt på Statens Serum Institut, rapporteres som enten resistente eller følsomme. Det lokale *break-point* (følsomheds-niveau) er reference. Et udvalg af bakteriestammer vil få bestemt deres MIC (Minimum Inhibitory Concentration).

Minimum Inhibitory Concentration er den mindste koncentration af et antibiotikum, der skal til for at hæmme synlig vækst af en bestemt bakterie. Denne værdi benyttes som referenceværdi når forskellige metoder til undersøgelse af bakteriers resistens skal sammenlignes. For at sikre, at de tre institutioners metoder kommer til det samme resultat, vil ti isolater (bakterier) med kendt MIC per måned per institution blive sendt rundt til de øvrige institutioner for at skabe grundlag for en interkalibrering. Af disse stammer vil fem være *E. coli* og/eller enterokokker.

De to nogle amter er valgt ud fra den betragtning, at de begge har en god EDB-registrering af patientprøver og ud fra, at Roskilde Amt repræsenterer et "normalt" dansk Amt, mens Århus Amt har universitetssygehuse og dermed en højere specialiseringsgrad i sygehusvæsenet.

Antibiotikaforbrug

Tidligere har antibiotikaforbruget i Danmark været registreret og publiceret af Medicinimportørforeningen (MEDIF) og Foreningen af danske Medicinfabrikker (MEFA) i Dansk Lægemiddelstatistik's årlige publikation. Det var opgørelser af salget fra engrosled til apoteker. I slutningen af 80-erne steg andelen af parallel-importerede lægemidler imidlertid så meget, at opgørelserne blev for upådelige, idet parallel-importørerne ikke var med i ovennævnte samarbejde. Den årlige opgørelse ophørte derfor med at udkomme; den sidste udgave indeholdt oplysninger fra 1991.

Lægemiddelstyrelsen har siden 1. januar 1994 registreret det danske lægemiddelforbrug. Der indsamles data fra alle ekspeditioner på danske apoteker. Disse data bliver inddberettet én gang månedligt til Lægemiddelstyrelsen.

Forbrugsdata fra de danske sygehuse har været vanskelige at anvende, fordi der i et relativt stort omfang har været anvendt pakninger, der ikke har været forsynet med entydige varenumre. Det har drejet sig om brudte multipakninger og magistrelle lægemiddelpakninger. Når pakningerne ikke har entydige varenumre, kan lægemidlet ikke identificeres. Det medfører, at der ikke foreligger oplysninger om lægemiddelstof, ATC-koder, styrke, pakningsstørrelse og DDD-værdi.

Fra 1. januar 1997 skal alle delpakninger af brudte multipakninger være forsynet med entydige varenumre. Det er også planlagt at forsyne en del magistrelle lægemidler med varenumre, der kan

identificere pakningernes indhold (lægemiddelstof, ATC-koder og styrke).

ATC-grupper. I denne rapport følger inddelingen af antibiotika den internationale inddeling i ATC-grupper (ATC = Anatomical Therapeutic Chemical Classification System). I dette system tildeles alle generisk (kemisk) ens stoffer det samme nummer, der samtidig placerer stoffet i en terapeutisk gruppe. Et eksempel: Gentamicin har nummer J01G B03. "J" angiver, at det er et systemisk middel mod infektionssygdomme. "01G", at det er et aminoglykosid. "B03", at det er gentamicin.

I tabellerne er de antibiotiske stoffer ordnet fortløbende/alfabetisk efter ATC-numre. Når stofferne ikke er tildelt et ATC-nummer, som det gælder for veterinære terapeutika og vækstfremmere, er de placeret nederst i tabellen i alfabetisk rækkefølge.

DDD. DDD er en teknisk regneenhed udarbejdet af The World Health Organization (WHO). Værdien er en antaget gennemsnitsdosis per døgn for en voksen person, der får lægemidlet på dets hovedindikation. Denne regneenhed gør det muligt at sammenligne forbrugsmønstret af lægemidler i forskellige områder. Man skal være opmærksom på, at dette tal ikke siger noget om, hvor mange patienter, der er blevet behandlet og heller ikke noget om, hvor mange antibiotikakure, der er blevet ordineret til patienter.

Sygehusforbrug. Når man skal sammenligne forbruget af antibiotika på forskellige sygehuse er der tradition for at angive forbruget som antallet af DDD per 100 sengedage per år. Denne måde at udregne forbruget på, gør det muligt at sammenligne forbruget på forskellige sygehuse eller på forskellige sygehusafdelinger.

Sygehusenes specialiseringsgrad har en stor betydning når forbruget skal sammenlignes, idet en højere specialiseringsgrad alt andet lige vil betyde et højere forbrug af antibiotika. På dette punkt vil de fleste danske amter dog formodentlig være sammenlignelige, idet de amter, der har universitetssygehuse, vil have et lidt højere forbrug end de øvrige. Man skal her være opmærksom på, at omkring 20-25 procent af leverancer, vurderet på omsætning, fra sygehusapoteker til sygehusafdelinger udgøres af lægemidler, der har interne varenumre på baggrund af, at de har deres oprindelse i brudte klinikpakninger eller er magistret fremstillede præparater. Indtil 31. december 1996 vil data om de ovennævnte grupper ikke indeholde oplysninger om produktnavne, ATC-koder eller DDD-værdier.

Fra 1997 vil der for de magistrelle lægemidler være oplysninger om ATC-koder og lægemiddelstof, men ikke oplysninger om DDD-værdier. SAD præparerer (lægemidler, der kun leveres til sygehusafdelinger og kun benyttes af sygehuse) kommer til at indgå i opgørelserne med både DDD-værdier, ATC-koder og navne fra 1. januar 1997. Da varenumrene er uændrede, vil det også være muligt at udregne forbruget af DDD i de foregående år.

Omkring 6 procent af private apotekers leverancer til sygehusafdelinger er omfattet af de samme problemer, og de indgår således heller ikke i opgørelsen.

SAD-præparaterne udgjorde på landsplan 6% af den totale omsætning i 1995. Af disse 6% udgjorde forbruget af sulfamethizol, trimethoprim og metronidazol 72% af det samlede forbrug i hele landet (99% i Århus Amt og 90% i Roskilde Amt). Målt i DDD svarer det til et næsten ligeligt forbrug af de to stofgrupper da metronidazol er meget dyrere end sulfamethizol).

Tabel 3.8 indeholder således kun antallet af DDD leveret som farmaceutisk specialitet i ubrudt pakning fra sygehusapotek eller privat apotek til sygehusafdeling. Dette forbrug udgør i alt 75-80% af den samlede omsætning på sygehuse.

Selvom det absolutte forbrug af antibiotika i sygehussektoren er vigtigt at kende, er det i overvågningsmæssig henseende lige så eller mere vigtigt at følge eventuelle ændringer i forbruget i et givet tidsrum. På denne måde kan man følge samtidige stigninger og fald i forbrug og resistens.

Primærsektor. Forbruget af antibiotika i primærsektoren (d.v.s den mængde antibiotika de praktiserende læger og praktiserende speciallæger ordinerer til deres patienter) opgøres som antallet af DDD per 1000 indbyggere per dag for at kunne sammenligne forskellige geografiske områder. I Tabel 3.8 er forbruget indenfor ATC-gruppe J01 opgjort. Også her gælder det, at det er ændringerne i forbruget over tid, der er af størst interesse i overvågningsøjemed.

Data vedrørende antibiotikaforbruget i Roskilde Amt for perioden 1992-95 er venligst stillet til rådighed af Sundhedsafdelingen på Amtsgården og af Sygehusapoteket, Roskilde Amtssygehus. I denne opgørelse fra Roskilde indgår ikke kun ATC-kode J01, men også A07AA09 (tarm-aseptika: vancomycin), G01AF01 (metronidazol som suppositorium) og P01AB01 (metronidazol som amøbemiddel).

De såkaldte SAD-midler, der ikke indgår i Lægemiddelstyrelsens tal, er medtaget i opgørelsen over forbruget i Roskilde Amt 1992 - 1995.

I Lægemiddelstyrelsens tal indgår kun præparater i ATC-gruppe J01. Dette er en del af forklaringen på forskellen imellem værdierne i kolonnerne under Roskilde Amt, Sygehuse, 1995 i Tabel 3.8.

RESULTATER OG DISKUSSION

I dette afsnit vil de mest interessante resultater i de enkelte tabeller blive kommenteret. Hvis der i tabellerne er mulighed for at mistolke data, er det så vidt som muligt forsøgt at uddybe baggrunden for de forskelle, der kan give anledning til misforståelser.

Antibiotikaresistens

Staphylococcus aureus. Figur 3.1 viser udviklingen af resistens overfor en række antibiotika for *Staphylococcus aureus* i Danmark. Alle *S. aureus* stammer, der er isoleret fra blod i Danmark siden 1960, er blevet sendt til Stafylokoklaboratoriet, Statens Serum Institut.

Som det ses af Figur 3.1, er resistensen overfor penicillin steget fra omkring 69% i 1960 til 85,9 % i 1995. Den væsentligste del af stigningen skete i begyndelsen af perioden, og resistens niveauet har været ret konstant siden. Tidligere var der stor forskel på penicillinresistensen hos *S. aureus* indsamlet på og udenfor sygehuse, idet resistenshyppigheden på sygehuse var langt den højeste. I dag er resistenshyppigheden stort set lige høj begge steder. Det fremgår også af figuren, at der var en stigning i hyppigheden af resistens overfor methicillin (d.v.s. stafylokokpenicilliner) og andre antibiotika i slutningen af 1960-erne.

Disse resistente stammer forsvandt igen fra Danmark i slutningen af 1970-erne. Årsagen til dette fald i methicillinresistens og et tilsvarende fald i multiresistens kan ikke med sikkerhed forklares, men en række forhold har formentlig spillet ind. Blandt andet så man, at forbruget af bredspektruede antibiotika som f.eks. tetracykliner og streptomycin faldt samtidig med faldet i methicillinresistens. Da man ved, at disse antibiotika, specielt tetracyclin, har en udpræget evne til at gøre bakterier resistente, også over for andre grupper af antibiotika end dem selv (co-selektion), kan dette fald i forbruget have spillet en rolle.

Desuden skete der i den samme periode en udbygning af den kliniske mikrobiologi og dermed en forbedring af sygehushygienen. Og samtidig var

der en intensiv kampagne for at lære danske læger at anvende rationel antibiotikabehandling.

Vi har i Danmark en meget lav frekvens af methicillin-resistens sammenlignet med de fleste andre lande, som det fremgår af Tabel 3.2. Det afspejler sig i det lave forbrug af vancomycin i Danmark. Vancomycin er et antibiotikum, der bruges ved infektioner med multi-resistente stafylokokker. Fra 1986 til og med 1995 har der i alt været isoleret 249 methicillin-resistente *S. aureus*. De gav anledning til 9 tilfælde af spredning til andre personer (én eller to andre), samt til to epidemier, der involverede 7 og 14 sekundærtilfælde. I mere end halvdelen af tilfældene af infektion med methicillinresistente stafylokokker skyldtes infektionen bakterier patienten var blevet smittet med i udlandet.

Man kender ikke med sikkerhed årsagen til den fortsat lave frekvens af methicillin-resistens i Danmark. De væsentligste årsager formodes at være:

- Antibiotikaordinationer i henhold til den danske antibiotikapolitik. Den går ud på, så vidt muligt at bruge en mindre mængde antibiotika og at bruge forholdsvis mere af det smalspektrede.
- Højt hygiejniske beredskab. F.eks. isoleres patienter, der kommer til Danmark efter at have været indlagt på sygehus i udlandet, indtil man ved om de er bærere af methicillin-resistente stafylokokker.
- Den høje hygiejniske standard på danske sygehuse.

Escherichia coli. I Tabel 3.3 er resistensen for *E. coli* isoleret i 1995 i de to nøgleamter vist. Som det fremgår, er der ikke den store forskel på resistensen i de to amter.

Den forskel, der ses i resistens overfor tetracyclin, er ikke statistisk signifikant, og kan derfor godt være udtryk for en tilfældighed. I en undersøgelse i 1965 af knap 400 *E. coli* stammer isoleret fra blod, fra det meste af Danmark, var 46% resistente mod ampicillin. I to danske undersøgelser fra 1970-erne fandtes ampicillinresistens på 15 og 16%. Set i dette lys kan det være at resistensen mod ampicillin atter er på niveau med hvad den var i 1960-erne.

I internationalt perspektiv er de danske resistenshyppigheder dog lave. Specielt er hyppigheden af resistens mod gentamicin og ciprofloxacin overordentligt lave. I Spanien var resistensen hos *E. coli* mod ampicillin i 1995 omkring 55% og mod fluoroquinoloner 10%.

Enterokokker. I tabel 3.4.1 er resistensprocenten for enterokokker i Roskilde og Århus amter angivet. I denne tabel er der også medtaget data fra et specialmateriale. Dette materiale består af alle de enterokokstammer der er indsendt til SSI til yderligere identifikation. Det drejer sig derfor om et meget selekteret materiale, der ikke kan sammenlignes med de to andre materialer i tabellen. Specialmaterialet er indsamlet i perioden fra juli 1995 til marts 1996.

Som det fremgår, er der ét tilfælde af vancomycin-resistens i dette materiale. Det drejer sig om den første stamme med denne resistens der er blevet isoleret som sygdomsfremkaldende (urinvejsinfektion) i Danmark. Forholdene omkring denne stamme er rapporteret tidligere.

Forskellen på f.eks. penicillinfølsomheden i de to amter skyldes, at der bruges to forskellige undersøgelsesmetoder.

Det totale antal af isolater er noget højere i Århus end i Roskilde, også hvis man tager hensyn til forskellen i befolkningstal. Forskellen kan delvis forklares ud fra, at denne bakterie hovedsageligt giver anledning til blodforgiftning hos i forvejen alvorligt syge, og at der er en større andel af denne type patienter på sygehusene i Århus. Antallet af isolerede bakterier i Århus er i øvrigt faldende. Det fremgår af Tabel 3.4.3.

Fordelingen af forskellige arter af enterokokker i de forskellige materialer fremgår af Tabel 3.4.2. Denne fordeling vil have indflydelse på resistensniveauet, idet resistensprofilerne er forskellige for de forskellige arter. Det fremgår af Tabel 3.4.4., hvor resistensen for de to hyppigst isolerede arter er vist.

Koagulase-negative stafylokokker. En stor del af de isolerede koagulase-negative stafylokokker vil være forurening, d.v.s. at de kommer fra enten patienternes hud eller i forbindelse med håndtering af blodprøven. Langt fra alle de isolerede bakterier er således udtryk for en infektion. Alle bakterieisolater er dog medtaget her, da flere undersøgelser har vist, at netop resistens-forholdene hos koagulase-negative stafylokokker afspejler antibiotikaforbruget på de respektive sygehusafdelinger.

I tabellen findes den største forskel mellem de to amter ved methicillin. Den signifikante forskel ($p=0,0005$) afspejler en forskel i forbruget af antibiotika på visse sygehusafdelinger. I Århus blev de første koagulase-negative stafylokokker, der var

resistente overfor både methicillin og gentamicin, isoleret fra patienter der var indlagt på intensivafdelinger. Det er afdelinger med et relativt højt antibiotikaforbrug.

Salmonella og Yersinia. I denne tabel indgår stammer fra hele 1995 og det meste af 1996. Materialet består af de stammer, der er indsendt til SSI, Afdeling for mave-tarm infektioner, og repræsenterer ofte zoonotiske infektioner. Der er i dette materiale ganske lave resistenshyppigheder; som ventet lavest hos isolater af *Salmonella Enteritidis*.

Resistensniveauerne for *S. Typhimurium* er uændret fra 1993, hvor der foreligger en stor, endnu ikke publiceret, undersøgelse med 228 isolater. I 1995 var der i Spanien 25% resistens mod ampicillin hos *S. Typhimurium*. Dette stemmer godt overens med resultaterne i den førstmalte danske undersøgelse der viser, at de største resistensproblemer ved salmonellainfektioner i Danmark findes ved de importerede tilfælde.

Antibiotikaforbrug i sundhedsvæsenet

Roskilde Amt 1992 - 1995. Det fremgår af Tabel 3.7, at antibiotikaforbruget i primærsektoren i Roskilde Amt udgør 94,5% af det totale forbrug. Denne andel har været jævnt stigende fra 92,6% i 1992. I hele landet udgør denne andel 90,6%. Fordelingen af forbruget på forskellige antibiotika er meget forskellig fra hinanden i primær- og sygehussektor, se Figur 3.2. I primærsektoren forbruges en betydelig større andel, og dermed en større mængde af makrolider, tetracycliner, sulfonamider og trimethoprim, mens der er et relativt større forbrug af quinoloner, cephalosporiner og aminoglycosider i sygehussektoren.

Set ud fra et ønske om at opnå det lavest mulige resistensniveau, er det mest hensigtsmæssigt at bruge mest muligt af ældre og mere smalspektrede præparater som f.eks. penicilliner. Forbruget af penicilliner udgør i både primær- og sekundærsektoren 59% af forbruget.

I Figur 3.3 er udviklingen i Roskilde Amt angivet fra år til år. 1992 er sat til index 100. I denne periode svinger forbruget i primærsektoren med maksimalt 14% og på sygehusene med maksimalt 20%.

På sygehusene var der en stigning fra 1992 til 1993. En af grundene til denne stigning kan være, at Roskilde Amt i denne periode hjemtog patienter fra højt specialiserede afdelinger på Rigshospitalet. I resten af perioden har der ikke været væsentlige

ændringer af specialesammensætningen i amtet.

Forbruget i primærsektoren var fra 1992 til 1994 jævnt stigende. Det ser dog ud som om at denne stigning i 1995 ændredes til et fald. Netop i dette år blev der fokuseret meget på forbruget af antibiotika i primærsektoren i amtet, og der blev gennemført et auditprojekt med deltagelse af omkring en tredjedel af amtets praktiserende læger.

Antibiotikaforbrug i hele landet. I Tabel 3.8 er Lægemiddelstyrelsens tal for antibiotikaforbruget angivet, dog er sygehusforbruget i Roskilde Amt for de to år angivet med data som i Tabel 3.7, men tallene er så vidt muligt gjort sammenlignelige med Lægemiddelstyrelsens tal.

Det fremgår, at det samlede forbrug af antibiotika i Danmark er faldet med 0,6% i primærsektoren fra 1994 til 1995. Set i forhold til udvikling af antibiotikaresistens hos bakterier er der sket en gunstig udvikling af forbrugsprofilen.

Der er sket et fald i forbruget i alle grupper, undtagen to. Den ene gruppe med stigning er penicillin-gruppen, hvor forbruget er gået op med 2%. Når det, som her, sker på baggrund af et fald i de andre grupper, er det positivt.

Det er meget gunstigt, at forbruget af tetracycliner, der er meget tilbøjelige til at give resistensproblemer, er faldet med 8%. Positivt er også et fald på 15% i forbruget af quinoloner.

Bekymrende er det dog, at forbruget af makrolider er steget med 2%, især hvis det er starten på en større stigning.

Forbruget af antibiotika i sygehussektoren udgjorde 8,4% af det totale forbrug. Denne andel er stabil sammenlignet med tidligere opgørelser af antibiotikaforbruget i både Danmark og udlandet.

Det samlede forbrug af antibiotika var i 1995 13,8 DDD per 1000 indbyggere per dag. Dette tal er lavt i forhold til forbruget i lande, vi normalt sammenligner os med. Danmark har siden 1975 haft det laveste forbrug af antibiotika blandt de nordiske lande, og det vil vi formodentligt også have i 1995.

På samme måde som ovenfor kan man se på forbruget af de enkelte stofgrupper i de enkelte amter. I Tabel 3.8 er forbruget i de to nøgleamter vist.

I Århus er der trods en lille stigning i det samlede forbrug sket en gunstig omlægning af forbruget i primærsektoren. Der er et betydeligt fald i anvendelsen af quinoloner. Faldet i forbruget af

cephalosporiner er procentvis voldsomt, men målt i antallet af DDD er det ikke så stort. Eneste stigning er blandt penicilliner. En lille stigning ved tetracyclinerne bør observeres fremover.

Mønsteret i ændringerne er i Roskilde Amts primærsektor det samme. Her skjuler der sig en betydelig omlægning af forbruget inden for gruppen af penicilliner. Det totale forbrug falder med 6%, men der er en stigning af forbruget af almindeligt penicillin og et større fald i forbruget af mere bredspektrede penicilliner. Den forskel der er i forbruget per indbygger mellem de to amter, kan delvis forklaries ved en forskel i befolkningens alderssammensætning i de to amter.

På sygehusene Roskilde Amt er der, trods et stort samlet fald i forbruget på 14%, en stigning i forbruget af både makrolider og quinoloner. Også her gemmer der sig en omlægning til et mere hensigtsmæssigt forbrugsmønster inden for penicillinerne. Andelen af penicillin G og V stiger fra 37% til 40% af det totale forbrug af penicilliner.

Som det ses, er der en betydelige forskel i forbruget i sygehussektoren vurderet på DDD per 100 sengedage i de to amter. Denne forskel er dog ikke reel, da der som tidligere omtalt er medtaget en del mere af det totale forbrug i opgørelserne fra Sygehusapoteket i Roskilde Amt end i Århus Amt (det har i Tabel 3.8 ikke været muligt at trække SAD-præparerterne ud af opgørelsen). Ydermere vil en forskel i den måde, antallet af sengedage bliver opgjort på, have en stor indflydelse på størrelsen af dette tal.

Som tidligere nævnt, er det forløbet over tid, der på længere sigt har den største relevans i overvågningsøjemed. Set i det lys bliver det af stor betydning at Lægemiddelstyrelsen i fremtiden kommer til at levere pålidelige opgørelser.

Den 1. januar 1996 blev tilskudsreglerne til antibiotika ændret. Denne ændring indebar, at tilskuddet til de fleste lægemidler mod infektionssygdomme blev nedsat fra 75% til 50%. Det bliver interessant at følge, hvilken effekt denne ændring får på forbrugsmønsteret.

Table 3.1.1. Bacterial strains from humans included in DANMAP
Oversigt over humæne stammer der indgår i overvågningsprojektet

| Bacterial species Bakterier | Source Kilde | Århus Rødkilde counties/ Amter | Nationwide Danmark | Type of data Indsamling | Res. data | Isolates Stammer | Antimicrobial Antibiotikum | Approx. no. of isolates Ca. antal stammer | Comments Bemærkning |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------|--------------------|--|---|---------------------|
| E. coli | Blood Blod | x | x | x | | | Amp, Cef, Cip, Gen, Sul, Tel, Tri, Mec | 1500 | |
| | Faeces Faeces | x | | | | N | | 850 | |
| | Other Andre | x | | | x | | | 100 | |
| E. cloacae | Blood Blod | x | | | x | | A+R do | 1000 | |
| | Other Andre | x | | | x | | | | |
| K. pneumoniae | Blood Blod | x | | | x | | A+R | 1000 | |
| | Other Andre | x | | | x | | | | |
| Campylobacter | Faeces Faeces | | | x | x | | Routine Routine | 300 | |
| Salmonella | Faeces Faeces | | x | x | | N | Routine Routine | 2500 | |
| Yersinia | Faeces Faeces | | | x | | | Routine Routine | 100 | |
| P. aeruginosa | All Alle | x | | | x | | A+R | 200 | |
| H. influenzae | All Alle | x | | | x | | Amp, Chi, Cefu | 500 | |
| H. pylori | Biopsi Ros | | | | x | | Routine Routine | 1 | |
| N. meningitidis | Blood, CSF Blod, SPV | x | x | x | | | Routine Routine | 100 | |
| S. aureus | Blood Blod | | x | | x | | Pen, Tet, Mec, Ery, Fuci, Gen, Cipr. | 1200 | |
| | Other Andre | | x | | | | | 25000 | |
| | Nasal swab Næsepudsn. | x | | | | N | | 850 | |
| CNS | Blood Blod | x | | | | N + 100/6m | As S. aureus | 1250 | 2 |
| S. pneumoniae | Blood, CSF Blod, SPV | x | x | x | x | x Red. sensitivity | Pen + Ery | 1000 | 3 |
| | All Alle | x | | | x | | | 1000 | |
| S. haemolyticus (Gr.A) | All Alle | | | x | | 100 per 3 years/år | Pen + Ery | 200 | 4 |
| Enterococci | Blood Blod | x | | x | | | Tet, Amp, Cef, Cip, Pen, Mec, Sul, Ery | 100 | 5 |
| | Faeces Faeces | x | | | | N | Pen, Tet, Ery, Met, van, Cip, Str, Gen | 850 | |
| | Other Andre | x | | | x | | Same | 100 | |

- 1) *Helicobacter pylori* are only collected in Roskilde County.
Helicobacter pylori kun indsamlet i Roskilde Amt.
- 2) 100 consecutive isolates are collected twice a year in the two key-counties.
100 på hinanden følgende isolater indsamlet to gange årligt i de to nøgle-amter.
- 3) All resistant isolates from all Denmark are sent to SSI for further investigations.
Alle resistente isolater fra hele Danmark er sendt til SSI til videre undersøgelse.
- 4) 100 random isolates every third year are tested for resistance against penicillin in each of the key-counties.
Hvert tredje år testes i hvert nøgle-amt 100 tilfældige isolater for resistens overfor penicillin
- 5) 100 isolates from the two key-counties are tested annually by SSI.
Der testes årligt 100 isolater fra de to nøgle-amter ved SSI.

Please see text for detailed discussion of this table.
Der henvises til teksten for uddybende kommentarer.

Table 3.1.2 Normalmateriale

| | | |
|-----------------------|---------|----------------------------------|
| 200 "normale" | 200 fra | Arbejdsplads i Århus |
| 200 svineproducenter | 50 fra | Økologisk produktion |
| | 50 fra | "Antonius" produktion |
| | 50 fra | Konventionel produktion |
| 250 slagteriarbejdere | 50 fra | Kyllingeslagterier |
| | 200 fra | Svineslagterier |
| 200 sygehuspersonale | 100 fra | Antibiotikatunge afdelinger |
| | 100 fra | Ikke-antibiotikatunge afdelinger |
| 200 patienter | 100 fra | Antibiotikatunge afdelinger |
| | 100 fra | Ikke-antibiotikatunge afdelinger |

Table 3.2 Prevalence (%) of methicillinresistant *Staphylococcus aureus* in selected countries (1990-1995).

Prevalens (%) af methicillin-resistente Staphylococcus aureus i udvalgte lande (1990-1995)

| Country | % Methicillinresistance 1) |
|-----------------|----------------------------|
| Denmark | 0.2 - 0.7% |
| The Netherlands | 3% |
| Germany | 6% |
| United Kingdom | 8% |
| USA | 10% |
| France | 30% |
| Greece | 40% |
| Japan | 60% |

1) Average from several reports.
Gennemsnit fra adskillige rapporter.

Table 3.3 Resistance against antibiotics in % among *E. coli* isolated from blood cultures in 1995.
*Resistens mod forskellige antibiotika hos *E. coli* isoleret fra blod i % af undersøgte stammer i 1995.*

| ATC code ATC kode | Antimicrobial agent Antibiotikum | Roskilde county Roskilde Amt | | Aarhus county Århus Amt | |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------|----------------------------|-----|
| | | % | n 1) | % | n |
| J01 AA 07 | Tetracycline | 9 (2) | 32 | 23 (2) | 443 |
| J01 CA 01 | Ampicillin | 35 | 98 | 32 | 443 |
| J01 CA 11 | Mecillinam | 4 | 87 | - | - |
| J01 DA 06 | Cefuroxime | 1 | 97 | 5 | 443 |
| J01 EA 01 | Trimethoprim | 18 | 84 | 15 | 443 |
| J01 EB 02 | Sulfamethizol | - | 1 | 34 | 443 |
| J01 GB 03 | Genntamicin | 1 | 96 | 1 | 443 |
| J01MA 02 | Ciprofloxacin | 1 | 90 | < 1 | 442 |

- 1) n=number of isolates tested.
n=antallet af resistensbestemte isolater
- 2) This difference is not significant.
Denne forskel er ikke signifikant.

Table 3.4.1. Resistance against antibiotics in % among enterococci isolated from blood cultures in 1995.

Resistens mod antibiotika hos enterokokker isoleret fra blod i % af isolerede stammer i 1995.

| ATC code ATC kode | Antimicrobial agent Antibiotikum | Roskilde county Roskilde Amt | | Aarhus county Århus Amt | | Special 1) | |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------|----------------------------|----|------------|----|
| | | % | n 2) | % | n | % | n |
| J01 AA 07 | Tetracycline | - | 3 3) | 60 | 57 | 35 | 65 |
| J01 CA 01 | Ampicillin | - | 3 | 14 | 57 | 26 | 65 |
| J01 CA 11 | Mecillinam | - | 3 | - | - | - | - |
| J01 CE 02 | Penicillin | - | 3 | 18 | 57 | 34 | 65 |
| J01 CF 01 | Dicloxacillin | - | - | - | - | 98 | 65 |
| J01 EA 01 | Trimethoprim | - | - | 12 | 57 | 18 | 65 |
| J01 EB 02 | Sulfamethizol | - | 1 | 96 | 57 | - | 65 |
| J01 FA 01 | Erythromycin | - | 3 | 42 | 57 | 29 | 65 |
| J01 GB 03 | Gentamicin | - | 3 | 21 | 57 | 9 | 65 |
| J01 MA 02 | Ciprofloxacin | - | - | 68 | 56 | - | 65 |
| J01 XA 02 | Teicoplanin | - | - | - | - | 1,5 | 65 |
| J01 XA 01 | Vancomycin | - 4) | 2 | 0 | 57 | 1,5 | 65 |
| J01 XC 01 | Fucidin | - | - | - | - | 86 | 65 |

1) Special material. See text.

Specialindsamling. Se tekst.

2) n=number of strains tested.

n=antallet af resistensbestemte isolater.

3) In Roskilde County only three enterococci were isolated in 1995.

I Roskilde Amt er der kun isoleret tre enterokokker fra blod i 1995.

4) None of the strains investigated were resistant towards vancomycin.
Af de to undersøgte stammer var ingen resistent overfor vancomycin.

Tabel 3.4.2. Distribution of enterococcal species
Fordeling af enterococcer

| Enterococcal species Enterokok species | Roskilde county Roskilde Amt | Aarhus county Århus Amt | "Special" |
|---|---------------------------------|----------------------------|-----------|
| | n | n | n |
| Enterococcus faecalis | 2 | 44 | 25 |
| Enterococcus faecium | 1 | 4 | 29 |
| Enterococcus; others/andre | 0 | 9 | 11 |
| Total/Alt | 3 | 57 | 65 |

Tabel 3.4.3. Number of enterococci in Århus county, different years.
Antal enterokokker i Århus Amt, forskellige år

| Year År | Number of isolates Antal isolater | Number of patients Antal patienter |
|------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1994 | 71 | 41 |
| 1995 | 57 | 34 |
| 1996 1) | 27 | 15 |

1) Data from 11½ month of 1996
Data fra 11½ måned af 1996

Table 3.4.4. Resistance among *E. faecium* and *E. faecalis* in "special" study
Resistens hos E. faecium og E. faecalis i specialindsamling

| ATC code ATC kode | Antimicrobial agent Antibiotikum | E. faecium | E. faecalis |
|----------------------|-------------------------------------|------------|-------------|
| | | n = 29 | n = 25 |
| | | % | % |
| J01 AA 07 | Tetracycline | 34 | 36 |
| J01 CA 01 | Ampicillin | 59 | 0 |
| J01 CE 02 | Penicillin | 69 | 8 |
| J01 CF 01 | Dicloxacillin | 100 | 96 |
| J01 EA 01 | Trimethoprim | 19 | 9 |
| J01 FA 01 | Erythromycin | 41 | 28 |
| J01 GB 03 | Gentamicin | 14 (1) | 8 (1) |
| J01 XA 02 | Teicoplanin | 3 | 0 |
| J01 XA 01 | Vancomycin | 3 | 0 |
| J01 XC 01 | Fucidin | 76 | 100 |

1) High-level resistance MIC>500ug/ml as determined by MIC
Høj resistens MIC>500ug/ml ved MIC-bestemmelse

Table 3.5 Antibiotic resistance in % among coagulase negative staphylococci isolated from blood cultures in 1995.

Resistens mod antibiotika hos koagulasenegative stafylokokker isoleret fra blod i % af antallet af undersøgte stammer i 1995.

| ATC code ATC kode | Antimicrobial agent Antibiotikum | Roskilde county Roskilde Amt | | Aarhus coun Århus Amt | |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------------|--------------------------|-------|
| | | % | n 1) N=121 2) | % | N=732 |
| J01 AA07 | Tetracyclin | 18 | 34 | 17 | 730 |
| J01 CA 01 | Ampicillin | 69 | 105 | 52 | 731 |
| J01 CE 02 | Penicillin | 73 | 116 | 78 | 732 |
| J01 CF 03 | Methicillin | 14 | 112 | 48 | 296 |
| J01 EA 01 | Trimethoprim | 15 | 26 | 30 | 730 |
| J01 EB 02 | Sulfamethizol | - | - | 36 | 731 |
| J01 FA 01 | Erythromycin | 26 | 110 | 26 | 731 |
| J01 GB 03 | Gentamicin | 8 | 110 | 24 | 731 |
| J01 MA 02 | Ciprofloxacin | - | - | - | - |
| J01 XA 01 | Vancomycin | 0 | 107 | 0 | 296 |

- 1) n=number of isolates tested.
n=antal et af resistensbestemte isolater.
- 2) N=total number of isolates.
N=antal isolater i alt.

Table 3.6 Antibiotic resistance in % among salmonella and *Y. enterocolitica* collected between 01.01.1995 and 01.12.1996.
Antibiotikaresistens i % blandt salmonella og Y. enterocolitica indsamlet i perioden 01.01.1995 til 01.12.1996.

| ATC code ATC kode | Antimicrobial agent Antibiotikum | S. Typhimurium | | S. Enteritidis | | <i>Y. enterocolitica</i> | |
|----------------------|-------------------------------------|----------------|-----|----------------|-----|--------------------------|-----|
| | | % | n | % | n | % | n |
| G04 AB 01 | Nalidixic acid | <1 | 353 | <1 | 167 | 0 | 110 |
| J01 AA 07 | Tetracyclin | 20 | 353 | <1 | 167 | 0 | 110 |
| J01 BA 01 | Chloramphenicol | 7 | 353 | 0 | 167 | 1 | 110 |
| J01 CA 01 | Ampicillin | 10 | 353 | 3 | 167 | 98 | 110 |
| J01 CA 11 | Mecillinam | 0 | 353 | 0 | 167 | 0 | 110 |
| J01 CR 02 | Amoxicillin + Clavulan acid | 0 | 353 | 0 | 167 | 1 | 110 |
| J01 DA 13 | Ceftriaxon | 0 | 353 | 0 | 167 | 0 | 110 |
| J01 EA 01 | Trimethoprim | 3 | 353 | 0 | 167 | 0 | 110 |
| J01 EB 02 | Sulfamethizol | 18 | 353 | 3 | 167 | <1 | 110 |
| J01 GB 03 | Gentamicin | 0 | 353 | 1 | 167 | 0 | 110 |
| J01 MA 02 | Ciprofloxacin | 0 | 353 | 0 | 167 | 0 | 110 |
| J01 XB 01 | Colistin | 0 | 353 | 0 | 167 | 0 | 110 |
| | Apramycin | 0 | 353 | 0 | 167 | 0 | 110 |
| | Enrofloxacin | 0 | 353 | 0 | 167 | 0 | 110 |
| | Furazolidon | 1 | 353 | 1 | 167 | 60 | 110 |
| | Spectinomycin | 7 | 353 | 2 | 167 | <1 | 110 |
| | Streptomycin | 20 | 353 | 3 | 167 | 2 | 110 |

Table 3.7 Annual use of antibiotics in the county of Roskilde since 1992 in primary health care and in hospitals 1)
Antibiotikaforbrug i Roskilde Amt (1). Antal "Definerede Døgn Doser" fordelt på år og sted 1)

| Year År | Primary health care Primærsektor | | Hospitals Sygehuse | | Total i alt DDD | Consumption in hospitals in % of total Sygehusforbrug i % af total |
|------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|---|
| | DDD (2,3) | DDD/1000 pop./day indb./dag | DDD | DDD/100 bed days/year sengedage/år | | |
| 1992 | 1,126,561 | 14.0 | 89,464 | 43.1 | 1,216,025 | 7.4 |
| 1993 | 1,261,931 | 15.6 | 97,218 | 45.6 | 1,359,149 | 7.2 |
| 1994 | 1,319,708 | 16.2 | 87,965 | 40.8 | 1,407,673 | 6.2 |
| 1995 | 1,290,655 | 15.8 | 75,618 | 36.7 | 1,366,273 | 5.5 |

- 1) Data from the county of Roskilde provided by the Health Department, Roskilde county administration and the hospital pharmacy.
Data fra Roskilde Amt, Sundhedsafdelingen og sygehusapoteket.
- 2) DDD = Defined Daily Doses. See text.
DDD = Definerede Døgn Doser. Se tekst.
- 3) In Roskilde are used the following ATC-codes (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System): J01 + A07AA09 + G01AF01 + P01AB01. See text.
ATC = I Roskilde-opgørelsen er anvendt følgende ATC-koder: J01 (antibiotika til systemisk brug) + A07AA09 (tarmaseptika: po vancomycin) + G01AF01 (antibiotika og antiseptika til gynækologisk brug: metronidazol) + P01AB01 (amøbemidler: metronidazol, se tekst).

Table 3.8.
Antibiotikaforbrug i Definerede Døgn-Doser i Danmark og udvalgte amter.

| Antibiotika ATC-kode | Roskilde Amt | | Århus Amt | | Danmark | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------|--|--------------------|---------------------------------|--------------|--|---------|------|
| | Hospitals/Hospitaler 1994 1) | 1995 1) | Primary health care Primærsektor 1994 3) | 1995 3) | Hospitals/Hospitaler 1994 3) | 1995 3) | Primary health care Primærsektor 1994 3) | 1995 3) | +/-% |
| Tetracycliner J01A | 735 | 543 (545) | -26 | 128392 121994 -5 | - | 2093 | - | 41657 | - |
| Aminenikoler J02B | 19 | 0 | -100 | 8 17 113 | - | 76 | 167 17 -90 | 532 | - |
| Penicilliner J01C | 56058 | 44604 (48135) | -20 | 709724 663794 -6 | - | 135186 | 1373313 1434147 4 | 1409518 | - |
| Cefalosporiner J01D | 6138 | 5483 (6904) | -15 | 1023 874 -15 | - | 18606 | 2820 1974 -30 | 202732 | - |
| Sulfonamider/ Trimethoprim J01E | 4428 | 4162 (1757) | -6 | 66646 67887 2 | - | 6808 | 152975* 154961 1 | 83577 | - |
| Makrolidider/ Lincomider J01F | 6613 | 7950 (10587) | 20 | 217442 211318 -3 | - | 15141 | 384169 367240 -4 | 261973 | - |
| Aminoglykosider J01G | 5533 | 4682 (5533) | -15 | 3 1 -67 | - | 5980 | 53 34 -36 | 74472 | - |
| Quinoloner J01M | 1745 | 1959 (2414) | 12 | 20114 18784 -7 | - | 6303 | 75973 53073 -30 | 88571 | - |
| Other/andre J01X | 3173 | 2932 (863) | -8 | 3872 3228 -17 | - | 8604 | 6708 6073 -9 | 54723 | - |
| Total DDD | 84442 | 72315 (75558) | -14 | 1147228 1087901 -5 | - | 198799 | 2330157 2358298 1 | 2217753 | - |
| Ialt DDD/1000 pop./dag | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ialt DDD/1000 Indb./dag | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ialt DDD/100 bed days sengedage | 39.2 | 35.1 -10.5 | - | - | - | 14.1 13.3 -6 | 10.4 10.4 -0.4 | - | - |
| | | | | | | 28.7 | - | - | - |

1) Data from: The hospital pharmacy, Roskilde county. Data in () are from Danish Medicines Agency.

Data fra sygehusapoteket i Roskilde Amt. Data () er fra Lægemiddelstyrelsen.

Changes calculated from consumption in Roskilde county.

Ændringer beregnet på grundlag af forbruget i Roskilde Amt.

3) Data from: The Danish Medicines Agency.

Data fra Lægemiddelstyrelsen.

4) Data not valid. See text.

Data ikke valide. Se tekst.

Figure 3.1 Resistance in *Staphylococcus aureus* since 1960. 23036 isolates from blood cultures in total.
Resistensudvikling for Staphylococcus aureus siden 1960. Baseret på 23036 stammer isoleret fra blod.

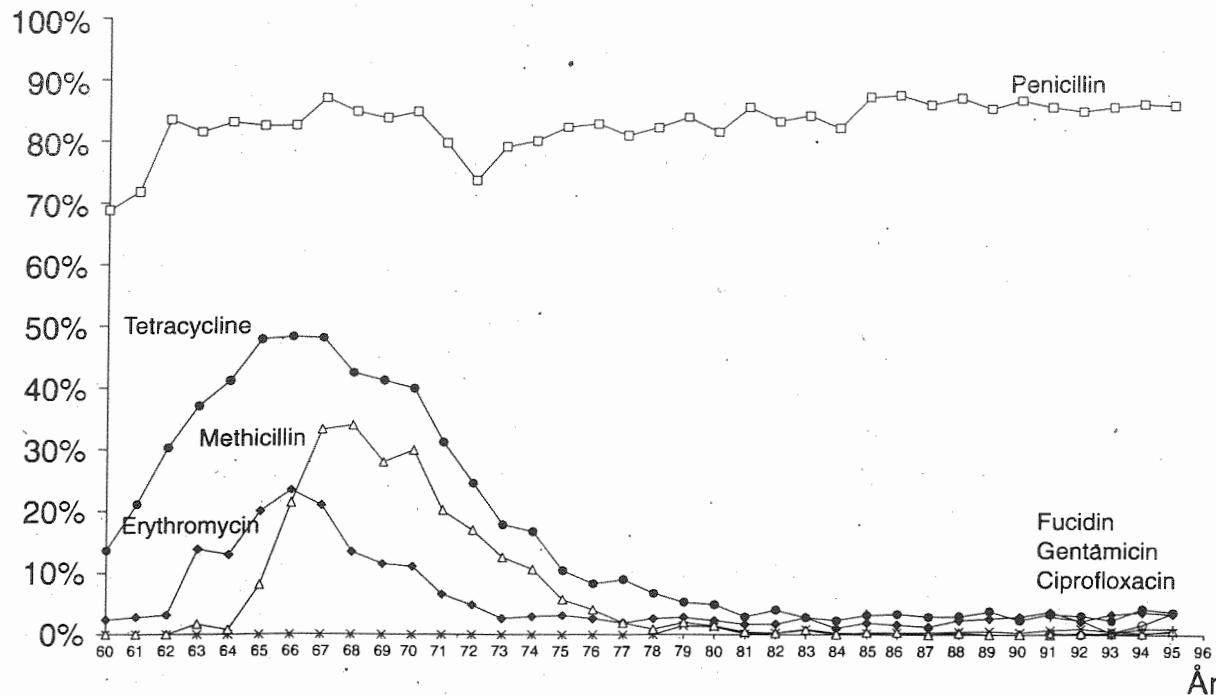


Figure 3.2 The use of different antibiotics in the county of Roskilde 1995
Forbruget af antibiotika i Roskilde Amt i 1995

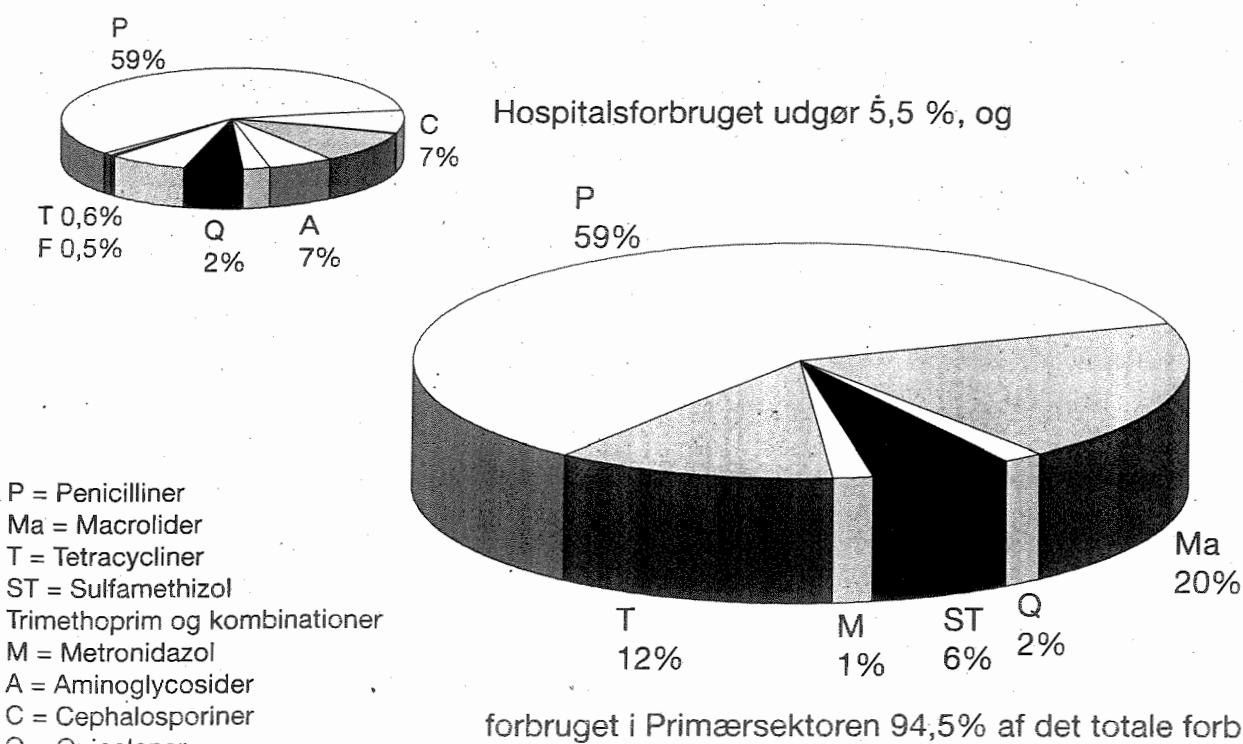
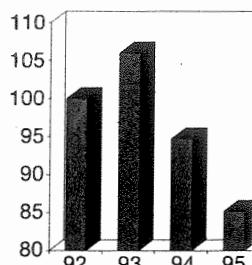


Figure 3.3 Development in the use of antibiotics in the county of Roskilde 1992-1995
Udviklingen i forbruget af antibiotika i Roskilde Amt.

Hospitaler

- 1992 = 100
- Udregnet på basis af tal for DDD/100 sengedage
- Stigning fra 1992 til 1993 kan skyldes åbningen af to nye afsnit: Nefrologi og Onkologi



Primærsektor

- 1992 = 100
- Udregnet på basis af tal for DDD/1000 indbyggere
- Fald fra 1994-95 kan skyldes Audit-Projektet

