

DANMAP 97

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

**DANMAP 97 - Consumption of antimicrobial
agents and occurrence of antimicrobial
resistance in bacteria from food animals,
food and humans in Denmark**

Indholdsfortegnelse

Chefredaktør: Flemming Bager, Dansk Zoonosecenter	Indledning <i>Introduction</i>	4 4
Udarbejdelse af bidrag: Flemming Bager Hanne-Dorthe Emborg Dansk Zoonosecenter Statens Veterinære Serumlaboratorium Bülowsvej 27 1790 København V	Sammendrag <i>Summary</i>	5 5
Sigrid Andersen Jeppe Boel Veterinær- og Fødevaredirektoratet Mørkhøj Bygade 19 2860 Søborg	Demografiske oplysninger	8
Thomas Lund Sørensen Statens Serum Institut Artillerivej 5 2300 København S	Antibiotikaforbrug	8
DANMAP styregruppen: Statens Veterinære Serumlaboratorium: Anders Meyling Henrik C. Wegener Veterinær- og Fødevaredirektoratet: Bodil Lund Jacobsen Jørgen Schlundt Statens Serum Institut: Frank Espersen Niels Frimodt-Møller	Forbrug til behandling af dyr Forbrug af vækstfremmende Forbrug til behandling af mennesker Diskussion	9 10 13
Denne rapport er en del af Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP), det integrerede danske program til overvågning af og forskning i antibiotikaresistens. Overvågningen udføres i samarbejde mellem Statens Serum Institut, Veterinær- og Fødevaredirektoratet og Statens Veterinære Serumlaboratorium, og finansieres af Sundhedsministeriet og Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri.	Antibiotikaresistens	14
DANMAP 97. September 1998 ISSN 1397-1409	Zoonotiske bakterier	14
Layout: Susanne Carlsson Dansk Zoonosecenter Trykt ved DataGraf Auning A/S	➤ Salmonella ➤ Yersinia enterocolitica ➤ Thermofile campylobacter ➤ Diskussion	16 16 17
Dele af denne rapport må reproduceres med fuld kildeangivelse.	Indikatorbakterier	18
Denne rapport kan bestilles hos: Dansk Zoonosecenter Statens Veterinære Serumlaboratorium Bülowsvej 27 1790 København V Tlf.nr.: 35 30 01 48 Fax nr.: 35 30 01 20 e-mail: dzc@svs.dk	➤ Enterokokker ➤ Escherichia coli ➤ Diskussion	18 20 20
	Sygdomsfremkaldende bakterier	23
	Anerkendelse	28
	Appendiks 1 - Materialer og metoder	28
	Indsamling af oplysninger om antibiotikaforbrug Indsamling af bakterieisolater Mikrobiologisk påvisning Resistensbestemmelse ➤ Interkalibrering af metoder ➤ Metoder til resistensbestemmelse Beskrivelse af datahåndtering	29 29 30 33 33 34 35
	Appendix 1 - Materials and methods	36
	Data on antibiotic usage Collection of bacterial isolates Isolation of bacteria Susceptibility testing ➤ Comparison of methods ➤ Methods used for susceptibility testing Data handling	37 38 39 39 40 40
	Appendix 2 - Tabeller <i>Tables</i>	42 42
	Appendix 3 - DANMAP publikationer <i>DANMAP publications</i>	58 58

Indledning

Denne rapport om antibiotikaforbrug og resistensforekomst er den anden udsendte rapport fra DANMAP-projektet. Den første rapport blev udsendt i februar 1997 og omfattede resultater for perioden 1995-1996. DANMAP (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) samler data for antibiotikaforbrug til mennesker og dyr og undersøger bakterier fra dyr, levnedsmidler og mennesker for resistens over for en lang række antibiotika.

DANMAP programmet har følgende formål:

- at overvåge antibiotikaresistens blandt bakterier 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 forekomst af resistens.

Resultaterne vil danne grundlag for anbefalinger vedrørende brug af vækstfremmere til dyr og antibiotika til behandling af dyr og mennesker.

Ved sammenligning med resultater offentliggjort i DANMAP rapport nr. 1 skal der gøres opmærksom på at der er anvendt forskellige metoder i de to perioder rapporterne omhandler. Således er isolater indsamlet fra dyr i 1997 undersøgt ved MIC-bestemmelse i Sensititre i modsætning til tidligere, hvor der hovedsageligt blev foretaget resistensbestemmelse med tablet metoden. Metodeændringen betyder, at sammenligning af resistens blandt bakterier fra dyr i 1997 med resultater fra 1996 er behæftet med nogen usikkerhed.

For antibiotika, der udelukkende anvendes som vækstfremmere findes der ingen internationalt anerkendte break-point. Derfor er der enten anvendt breakpoints fra nært beslægtede antibiotika, der bruges til behandling, eller breakpoints er fastsat ud fra populationsfordelinger.

Bakterieisolater fra dyr, levnedsmidler og mennesker er undersøgt på forskellige laboratorier og i nogen grad under anvendelse af forskellige metoder. Der er redegjort for disse metoder i Appendiks 1, som også indeholder en beskrivelse af resultaterne af den interkalibrering, dvs. sammenligning af metoder til resistensbestemmelse, der er gennemført mellem laboratorierne.

Introduction

This report on consumption of antimicrobials and occurrence of resistance is the second from the DANMAP project. The first report was published in February 1997 and included results for 1995 and 1996. DANMAP (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) collects data on the usage of antimicrobials in humans and food animals and examines the susceptibility of bacteria from food animals, food and humans to a number of antimicrobials.

The DANMAP programme has the following objectives:

- To monitor the occurrence of antimicrobial resistance among bacteria isolated from production animals, food and humans;
- To monitor the use of antimicrobial agents for treatment in humans and in animals and for growth promotions;
- To demonstrate associations between such use and the occurrence of resistance.

The results of the programme will form the basis for recommendations on use of antimicrobial growth promoters in animals and use of antimicrobials for treatment in animals and man.

Comparing results from food animals with those published in DANMAP report no. 1 it must be kept in mind that isolates collected from January 1997 onwards are examined by MIC determination using Sensititre (Accumed), in stead of mainly by tablet diffusion. Comparison of results for bacteria collected from food animals in 1997 with those from 1996 will therefore be associated with some uncertainty.

For antimicrobials exclusively used for growth promotion there are no internationally agreed breakpoints. Therefore, breakpoints for closely related therapeutic agents have been used, or they have been determined from population distributions.

The bacteria from food animals, food and humans have been examined in 3 different laboratories and to some extent with 3 different methods. These methods have been described in Appendix 1. The appendix also shows the results of a comparison of the different methods carried out between the laboratories in 1997.

Appendix 3 contains a list of scientific publications produced as part of the DANMAP programme.

Regrettably, the present report is published in Danish only. However, tables and figures have been provided with text in English and the discussion contained in the 4 main sections of the report has been translated and may be found in the English summary below.

Sammendrag

På antibiotikaområdet er forbruget til behandling af mennesker lavt og – fra et resistenssynspunkt – hensigtsmæssigt sammensat, idet hovedvægten ligger på smal-spektrede penicilliner. Forbruget af de bred-spektrede fluoroquinoloner har således været konstant faldende siden 1994.

For husdyrenes vedkommende har der været tale om en beskeden stigning i forbruget af antibiotiske vækstfremmere i forhold til 1996. Hvad angår antibiotika til behandling har der ligeledes været en stigning i den samlede mængde antibiotika, der har været anvendt. En del af denne stigning skyldes dog en øget anvendelse af de smal-spekterede penicilliner, hvilket – fra en resistensmæssig synsvinkel – er hensigtsmæssig. Med denne indfaldsvinkel må det dog samtidig beklages, at der også er sket en betydelig stigning i anvendelsen af tetracykliner, ligesom forbruget af fluoroquinoloner til dyr er steget, i modsætning til udviklingen hos mennesker.

Forbruget af antibiotika til behandling af husdyr har i de seneste 10 år undergået betydelige stigninger og fald som ikke er begrundet i ændringer i husdyrholdets størrelse, ligesom det er usikkert om de afspejler udviklingen i den generelle sundhedstilstand i husdyrholdet. Man efterlades således med det indtryk at en del af forbruget af terapeutiske antibiotika til husdyr ikke altid er begrundet i behandling af sygdom hos dyrene.

Det er en mangel, at der ikke for øjeblikket er mulighed for at opgøre antibiotikaforbruget til de enkelte dyrearter, idet videnskabelig påvisning af sammenhænge mellem forbrug af de enkelte stoffer og de specifikke resistensmønstre derved bliver uhyre vanskelig.

På resistensområdet er situationen gennemgående gunstig. Således er udbredelsen af resistens blandt de zoonotiske bakterier (*Salmonella*, *Campylobacter*

og *Yersinia enterocolitica*) relativt beskeden og der synes gennemgående at være en god sammenhæng mellem det resistensmønster der påvises blandt zoonotiske bakterier fra dyr og fra mennesker. For *S. Typhimurium* er der – især hos svin – dog sket en stigning i resistensforekomsten siden 1992 (Seyfarth et al., 1997, JAC, 40, 67-75).

Det skal i denne sammenhæng bemærkes at DANMAP er et populationsbaseret program som ikke er velegnet til at overvåge fremkomst af specifikke bakterietyper som f.eks. *S. Typhimurium* DT104.

Gennem en dokumentation af udviklingen i forekomst af resistens overfor vækstfremmeren avoparcin har DANMAP kunnet påvise at forbuddet mod brug af avoparcin i maj 1995 har bevirket et fald i forekomst af resistens overfor dette stof. En delundersøgelse af kyllinger udtaget i detaillierte har dog samtidig vist at selv om resistensforekomsten har været faldende er de resistente bakterier stadig vidt udbredte.

Rapporten viser at sammenligning af resistens mellem bakterier fra dyr og fra levnedsmidler der stammer fra de samme dyr ofte afgiver afvigelser. Det afspejler det forhold, at der under håndtering og bearbejdning sker en overførsel af bakterier mellem levnedsmidler (krydskontamination), samt eventuelt det forhold, at der kan være forskelle i de forskellige bakteriestammers overlevelsesevne på levnedsmidlene, hvorved de resistensmønstre, der er karakteriske for dyrearterne udviskes noget. Undersøgelse af importerede levnedsmidler for *Escherichia coli* synes at vise at resistensforekomsten her er større end blandt tilsvarende levnedsmidler af dansk oprindelse.

Disse forhold er medvirkende til, at selv om en overførsel af antibiotikaresistens fra dyr til mennesker kan sandsynliggøres, bl.a. med baggrund i resultater fra DANMAP er den uhyre vanskelig at kvantitere.

Summary

Demographic data

Table 1 shows the production of poultry, cattle and pigs in Denmark. Approximately 8000 herds account for 85% of the production of slaughter pigs and 340 farms for almost the entire broiler production. The

population in Denmark is 5.3 mio. people, 4.5 mio. of whom live in cities.

Consumption of antimicrobials

A detailed account of the consumption of antimicrobials for therapy in food animals in 1996 and 1997 is shown in Table A2.1 in Appendix 2 and the trend is illustrated in Table 2 in the text. The consumption of antimicrobials for growth promotion is shown in Table 3 and the trend illustrated in Figure 1. The trend in the consumption of antimicrobials in human medicine is shown in Figures 2 and 3 and in Table A2.2 in Appendix 2.

A direct comparison of the quantities used in animals and in humans can only be carried out if the amounts are converted to defined daily dosages (DDD). The basis for such conversion of the consumption in animals is not available, because information of the consumption in individual animal species is not available.

However, if it is assumed that tetracycline was mainly used in pigs, the mean consumption in 1996 amounted to 0.6 kg per 1.000 slaughter pigs produced. In comparison, human medicine used 0.29 kg tetracycline per 1.000 inhabitants. In 1997, the consumption of macrolides (tylosin) amounted to 3 kg per 1.000 pigs slaughtered, more than 4 times the amount used in human therapy (0.7 kg per 1.000 individuals).

Other things being equal one would therefore expect a higher occurrence of resistance to tetracycline and to macrolides among bacteria from pigs than among the corresponding bacteria from humans.

Fluoroquinolones constitute an important group of antimicrobials in human therapy. They have been used in food animals since the early 1990's, and since their licensing in Denmark in 1993 the consumption has increased, reaching almost 450 kg active compound in 1997, corresponding to 3.6 mio. doses for pigs of 50 kg body weight. In contrast, the consumption of fluoroquinolones in human medicine has steadily decreased since 1994 (Figure 3 and Table A2.2 in Appendix 2).

Resistance in zoonotic bacteria

The zoonotic bacteria included in the programme are *Salmonella*, *Campylobacter* and *Yersinia enterocolitica*.

Table 4 compares resistance of *S. Typhimurium* from food animals, from pork (an insufficient number of isolates from other foods were available) and from humans, while Table 5 presents similar information for *S. Enteritidis*. More detail on the susceptibility patterns of the *Salmonella* isolates is contained in tables in Appendix 2. Figure 4 compares the extent of antimicrobial resistance between *Salmonella* isolates from broilers, cattle and pigs. Tables 6 and 7 compares resistance in *Yersinia enterocolitica* and *C. jejuni*, respectively. For these bacteria more detail is also shown in Appendix 2, including the rate of occurrence in the samples examined.

Epidemiological studies based on typing results (sero- and phage typing) of *Salmonella* isolates from food animals and from infections in man show that pigs constitute the main source of food borne infections with *S. Typhimurium* in Denmark. It is apparent from Table 4 that there is good agreement between the occurrence of resistance in *Salmonella* from slaughter pigs and from humans, particularly in view of the fact that approximately 15% of the human infections are associated with travel abroad.

More than 90% of human campylobacter infections in Denmark are caused by *C. jejuni* and approximately 20% are travel associated. *C. jejuni* is common in broilers and in cattle while in pigs *C. coli* predominate. It is evident from Table 8 that for most antimicrobials there is good agreement between the occurrence of resistance in isolates from broilers, from broiler meat and from humans.

For quinolones, however, fewer isolates from broilers are resistant than is the case for isolates from broiler meat and humans. In view of the very low consumption of quinolones in human medicine in Denmark we conclude that the quinolone resistance demonstrated among human campylobacter isolates most likely represent food borne transmission from broilers, but that broilers of Danish origin are unlikely to be the source.

Resistance in indicator bacteria

We have used *E. coli*, *Enterococcus faecium* and *E. faecalis* as indicators of the occurrence of resistance in the general population of food animals and in humans. Their prevalence in the samples examined from animals, foods and humans is known and when the sampling schemes are known (described in Appendix 1) the results provide a measure on the

apparent prevalence of resistance phenotypes in the populations.

The occurrence of enterococci in the samples examined is tabulated in Appendix 2 which also contains the detailed results of susceptibility testing. Tables 8 and 9 compares results from "pen to plate" for *E. faecalis* and *E. faecium*, respectively. Figures 5 and 6 show the development in resistance among *E. faecium* to avoparcin and virginiamycin, respectively, while Figures 7 and 8 shows the MIC-distributions of *E. faecium* to virginiamycin and avilamycin. For *E. coli* the occurrence in samples examined and detailed results of resistance testing are shown in Appendix 2. Table 10 shows a "pen to plate" comparison of resistance in *E. coli* and Figures 9 and 10 compare the extent of antimicrobial resistance in *E. coli* from food animals and from foods.

The present DANMAP report is the first report published where results for indicator bacteria from food animals, foods as well as from the humans are available. This provides a basis for comparison of the occurrence of resistance in the 3 types of reservoir. An evaluation of magnitude of the role of resistance in food animals for occurrence of resistance in humans is, however, not possible.

For *E. coli* it is well documented that serotypes characteristic of food animals can often be recovered from the human intestinal tract. Such "alien" types will, however, constitute only a small proportion of the total *E. coli* population, compared with the number of serotypes adapted to humans.

Samples from the humans were collected using rectal swabs which were inoculated directly onto selective media. Results obtained by this method will reflect the types that predominate in the individuals, but cannot be expected to reflect the carrier rate of animal adapted serotypes that are transient following uptake from food, or serotypes that have colonized the human intestinal tract in low numbers only. A similar argument will apply to *E. faecium* and *E. faecalis*.

It is evident from the tables (Tables 8 to 10) that there are clear differences in the occurrence of resistance in the predominant bacterial indicator species in humans, compared with food animals and the various categories of foods examined.

Examination of samples collected from broilers at slaughter showed that the apparent carrier rate of VRE has declined markedly after the use of avoparcin for growth promotion was banned in Denmark in May 1995 (Figure 5). The trend correlates well with the low occurrence in broiler carcasses at retail when the non-selective methods was used.

The results show, however, that VRE are still common in the broiler population, although in low numbers. Should use of avoparcin be permitted in the future, it must be expected that the occurrence of VRE very quickly will reach previous levels.

It is seen in the tables (Tables 8 and 10) that the agreement between resistance patterns in food animals and in the corresponding food categories was not complete. A possible explanation is that the enterococcal flora in meat to some extent reflect cross-contamination from the environment where meat is handled, rather than reflecting only contamination during slaughter and dressing. Furthermore, different strains of bacteria may exhibit different survival patterns in food.

Fish do not normally harbour either enterococci or *E. coli* and presence of these species therefore most likely reflect contamination from the environment during processing.

The low occurrence of resistance among *E. coli* and enterococci from fish suggest that contributions from this environmental flora to the flora of other food categories will tend to decrease the observed occurrence of antimicrobial resistance. This is in fact the trend, when random variation and inter-laboratory variation is taken into account.

Bacteria from diagnostic submissions

The isolates from food animals include *E. coli* (serotype O:78 and O:2 from poultry, fimbria type F5 from cattle and serotype O:149 fra pigs), coagulase negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* from cattle and *S. hyicus* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* from pigs. Figure 11 illustrates the extent of antimicrobial resistance in pathogenic *E. coli* from food animals, while Figures 12 and 13 show the distribution of MIC of enrofloxacin and nalidixic acid, respectively, in indicator *E. coli* and in *E. coli* from diagnostic submissions.

The pathogens from humans include *E. coli* from septicaemia and urinary tract infections and invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*, coagulase negative staphylococci and *Klebsiella pneumoniae*. The trend in occurrence of resistance to selected antimicrobials in these bacteria is shown in Figures 14 to 17.

Demografiske oplysninger

Tabel 1 viser produktionen af fjerkræ, kvæg og svin i Danmark. Ca. 8.000 besætninger står for omkring 85% af slagtesvineproduktionen og 340 besætninger for næsten hele slagtekyllingeproduktionen. Befolningstallet i Danmark er på 5,3 mio. mennesker, hvoraf 4,5 mio. bor i byer.

Antibiotikaforbrug

Forbrug til behandling af dyr

Antibiotikaforbruget til de enkelte husdyrarter kan på nuværende tidspunkt ikke gøres op, idet datagrundlaget for en sådan opdeling desværre ikke er til stede. Det må antages, at forbruget til kyllinger udgjorde en mindre del af det samlede forbrug som hovedsageligt blev anvendt til behandling af svin. Dette skal ses i relation til at produktionen af slagtesvin (opgjort som antal kg) er betydeligt større end produktionen af slagtekyllinger og kvæg (Tabel 1).

En detaljeret opgørelse af antibiotikaforbruget til dyr, fordelt på stofgrupper og anvendelsesmåde i 1996 og 1997 fremgår af Tabel A2.1 i Appendiks 2. For 1996 og 1997 er opgørelsen lavet på baggrund at indberetninger til Lægemiddelstyrelsen fra importører og producenter af antibiotika. Tallene kan være forbundet med en vis usikkerhed som følge af lagerforskydninger og tidsbestemte atypiske omsætningsforhold. Af hensyn til denne usikkerhed er tallene i tabellen afrundet.

Tabel 1 Produktionen af husdyr i 1.000'er samt produktion af kød i mio. kg a) Opgørelse af kødproduktionen for 1997 var ikke til rådighed ved redaktionens slutning.
Food animal production (1,000's) and the production of meat (mio. kg). a) Data on the production of meat in 1997 was not yet available.

DANMAP 97

	1990		1992		1994		1996		1997 a)	
	1,000 heads	mio. kg	1,000 heads							
Poultry	106,675	133,3	122,125	160	137,903	185	130,295	182	115,000	
Pigs	16,427	1,260	18,559	1,442	20,760	1,604	20,530	1,592	21,127	
Cattle	789	219	862	236	813	210	789	198	791	

Opgørelsen omfatter fortrinsvis antibiotika anvendt til produktionsdyr, idet præparater, der udelukkende er registreret til brug på kæledyr, er udeladt af opgørelsen. Opgørelsen omfatter heller ikke præparater der udelukkende er registreret til brug på fisk. Til fisk anvendtes i 1997 ca. 750 kg oxolinsyre.

Der er sket en stigning i det samlede forbrug fra 1996 til 1997, bl.a. som følge af en stærk stigning i forbruget af de smalspektrede penicilliner til injektion men også af trimethoprim-sulfa og chlortetracyklin til oral anvendelse. Der er tillige sket en stigning i forbruget af de bredspektrede antibiotika fluoroquinoloner og cephalosporiner. Selv om denne stigning kvantitativt er beskeden er den dog uvelkommen da disse antibiotika har stor betydning til behandling af mennesker. Opgjort som kg aktivt stof har antibiotika tilhørende forskellige stofgrupper meget forskellig aktivitet. En sammenligning af antibiotikaforbrug kan derfor mest hensigtsmæssigt gennemføres på grundlag af antal definerede døgn-doser på samme måde som det gøres for mennesker. Dette er dog ikke muligt, når forbrugets fordeling på dyreart og alder ikke er kendt.

Udviklingen i antibiotikaforbruget i perioden fra 1986 til 1997 er vist i Tabel 2. Som det fremgår har det totale forbrug til behandling været stærkt stigende fra 1986 til 1994, og er derefter faldet frem til 1997. Dyreholdets størrelse har ikke varieret tilsvarende i den pågældende periode.

Der er i 1997 udsendt anbefalinger vedrørende anvendelse af antibiotika til behandling af produktionsdyr med henblik på at mindske reistensudvikling. DANMAP vil fremover blive anvendt til at vurdere i hvor høj grad de anbefalede retningslinier følges.

Det totale forbrug af antibiotika i perioden har bl.a. været påvirket af indførelsen af restriktioner i 1989/1990 i brug af sulfadimidin til peroral behandling. Der har yderligere i de senere år været en øget opmærk-

somhed på de uønskede effekter, så som resistens, i forbindelse med uhensigtsmæssig anvendelse af antibiotika, ligesom reglerne for dyrlægers ordination af antibiotika til husdyr, herunder anvendelsen til forebyggende medicinering, er blevet skærpet. Det sidste resulterede i et fald, særligt i forbruget af tetracyklin, som især fandt anvendelse til dette formål i svinebesætninger i en periode.

Forbrug af vækstfremmere

Forbruget af antibiotiske vækstfremmere i Danmark opgøres af Plantedirektoratet på grundlag af obligatoriske indberetninger fra virksomheder, der er autoriseret til at fremstille eller sælge tilsætningsstoffer til foderblandinger.

Forbruget af antibiotiske vækstfremmere (kg aktivt stof) i perioden 1990 - 1997 fremgår af Tabel 3. De har fortrinsvis været anvendt til produktion af slagtekyllinger og slagtesvin.

Brugen af avoparcin i Danmark blev forbudt i maj 1995. Indtil da var avoparcin en af de meget anvendte vækstfremmere. Efter forbuddet er forbruget af især tylosin og virginiamycin steget (en stigning på henholdsvis 19% og 311% fra 1995 til 1997), hvorimod forbruget af stofferne avilamycin og spiramycin er gået tilbage. Forbruget af øvrige stoffer er stort set uændret. Under ét er forbruget af vækstfremmere steget med 14% fra 1995 til 1997. Figur 1 viser udviklingen i forbruget af virginiamycin, makrolider, avoparcin og quinoxaliner (olaquindox og carbadox) i perioden 1990-1997.

Tabel 2 Udvikling i det anslæde totalforbrug af antibiotika i kg til behandling af husdyr. Data 1986-1994: Antibiotikaanvendelse i svineproduktion. Danske Slagterier, 1995. N E Rønn (red). Data 1996 og 1997: Lægemiddelstyrelsen.

Trend in the estimated total consumption of antimicrobials for treatment of production animals. Data 1986-1994: Use of antibiotics in the pig production. Federation of Danish Pig Producers and Slaughterhouses. N E Rønn (Ed.). Data 1996 and 1997: Danish Drug Agency.

Compound	1986	1988	1990	1992	1994	1996	DANMAP 97
Macrolides a)	10,100	9,300	10,900	12,900	11,400	7,600	6,600
Penicillins	3,700	3,800	5,000	6,700	9,400	7,200	11,200
Semisyntet. pen. etc.	850	1,000	1,200	2,500	4,400	5,800	6,100
Tetracyclines	3,800	3,600	9,300	22,000	36,500	12,900	13,700
Sulfa/TMP	2,500	2,200	3,800	7,900	9,500	4,800	6,900
Sulfonamides	22,300	24,200	8,700	5,900	5,600	2,100	1,400
Aminoglycosides	7,800	7,400	7,700	8,500	8,600	7,100	6,100
Others	13,800	6,900	6,700	6,800	4,400	600	650
Total	64,800	58,400	53,400	73,200	89,900	48,000	52,800

a) Macrolides include: Spiramycin, Tylosin, Lincomycin and Tiamulin

Tabel 3 Forbrug af antibiotiske vækstfremmere i Danmark (kg aktivt stof).

Consumption of antimicrobial growth promoters in Denmark (kg active compound).

Antibiotic group	Growth promoter	1990	1992	1994	1996	DANMAP 97
Bacitracin	Bacitracin	3,983	5,657	13,689	8,399	8,544
Flavofosfolipol	Flavomycin	494	1,299	77	18	93
Glycopeptide	Avoparcin	13,718	17,210	24,117	0	0
Ionophore	Monensin	2,381	3,700	4,755	4,741	3,008
	Salinomycin	12	-	213	759	460
Macrolides	Spiramycin	-	-	95	15	3
	Tylosin	42,632	26,980	37,111	68,350	62,009
Oligosaccharides	Avilamycin	10	853	433	2,740	670
Quinoxalines	Carbadox	850	7,221	10,012	1,985	4,153
	Olaquindox	11,391	21,193	22,483	13,486	17,595
Streptogramins	Virginiamycin	3,837	15,537	2,801	5,055	10,644
Total		79,308	99,650	115,786	105,548	107,179

Med virkning fra januar 1998 blev også brug af vækstfremmener virginiamycin forbudt i Danmark.

Brancheorganisationerne har med virkning fra begyndelsen af 1998 vedtaget helt eller delvist at ophøre med brugen af vækstfremmere. For slagtekyllingeprædiktionens vedkommende fortsætter den generelle anvendelse af coccidiostatika. For kvæg er der tale om et totalt ophør, medens det frivillige stop inden for svineproduktionen omfatter foder til dyr over 35 kg.

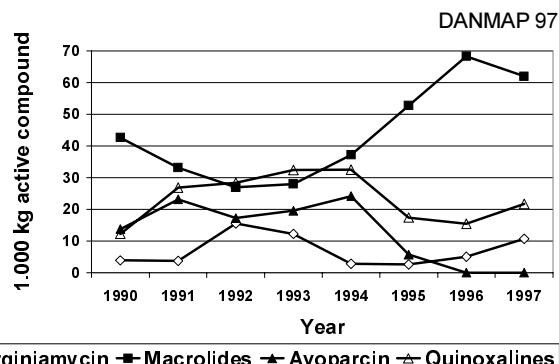
Under den forudsætning at det frivillige stop efterlives af husdyrproducerne må det forventes at der i 1998 vil ske et markant fald i den samlede mængde antibiotika, der anvendes i landbruget. Denne udvikling vil blive beskrevet i næste DANMAP rapport.

Forbrug til behandling af mennesker

Forbruget af lægemidler til mennesker registreres af Lægemiddelstyrelsen på baggrund af indberetninger fra apotekerne. I denne rapport er kun antibiotika til systemisk brug inkluderet (ATC-gruppe J01). Til sammenligning hermed vil forbruget af antibiotika i andre lægemiddelgrupper være lille. Registreringen har i perioden fra 1994 været af samme kvalitet og det er derfor muligt at sammenligne data over tid. I Figur 2 er forbruget af antibiotika vist for Danmark og for de enkelte amter. Som det fremgår har der i perioden været et markant fald i forbruget i alle amter, størst fra 1995 til 1996.

Den egentlige årsag til dette fald er ikke belyst i detaljer. Men at faldet er på samme niveau og ligeligt fordelt i de forskellige amter tyder på, at der

Figur 1 Udvikling i forbrug af visse vækstfremmere.
Trend in consumption of certain growth promoting antimicrobials.



har været en generel årsag, og at det derfor ikke er lokale initiativer der har haft den største betydning. Det kan dog med sikkerhed siges at der i denne periode var sat ekstra fokus på forbruget af antibiotika i almindelighed, og med virkning fra d. 1. januar 1996 blev medicintilskuddet fra sygesikringen ændret ved bekendtgørelse nr. 1024 fra Sundhedsministeriet. Dette kan, sammen med den øgede opmærksomhed antibiotikaforbruget har fået, have bidraget til faldet i antibiotikaforbrug fra 1995 til 1996 på mere end 10%

Fra 1996 til 1997 er der sket en ubetydelig stigning, der hovedsageligt er resultat af et øget forbrug øst for Storebælt, med Bornholm som en iøjnefaldende undtagelse. På trods af at Bornholms Amt i 1996 havde det tredje laveste forbrug af antibiotika har der været et yderligere fald på omkring 4% i 1997. Der er ikke nogen oplagt forklaring på den store forskel mellem de forskellige amter. Forbruget amterne imellem svinger med omkring 40% med et generelt højere forbrug i amterne øst for Storebælt. Forbruget i primærsektoren (almen praksis) udgjorde i 1997 11,3 DDD/1.000 indbyggere per dag. Det totale forbrug udgjorde 12,6 DDD/1.000 indbyggere per dag. Dette er formodentligt fortsat det laveste forbrug i Skandinavien og dermed et af de laveste forbrug i verden.

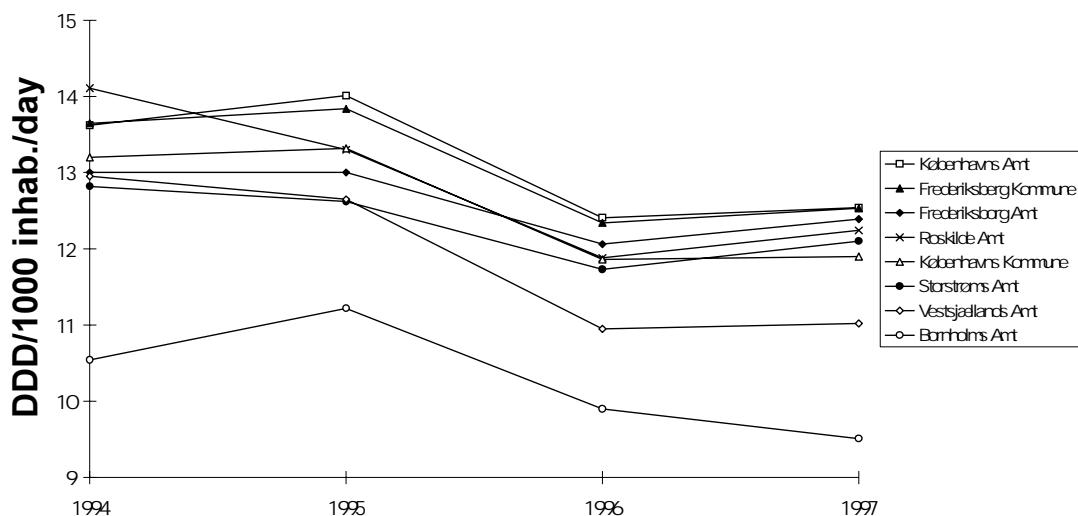
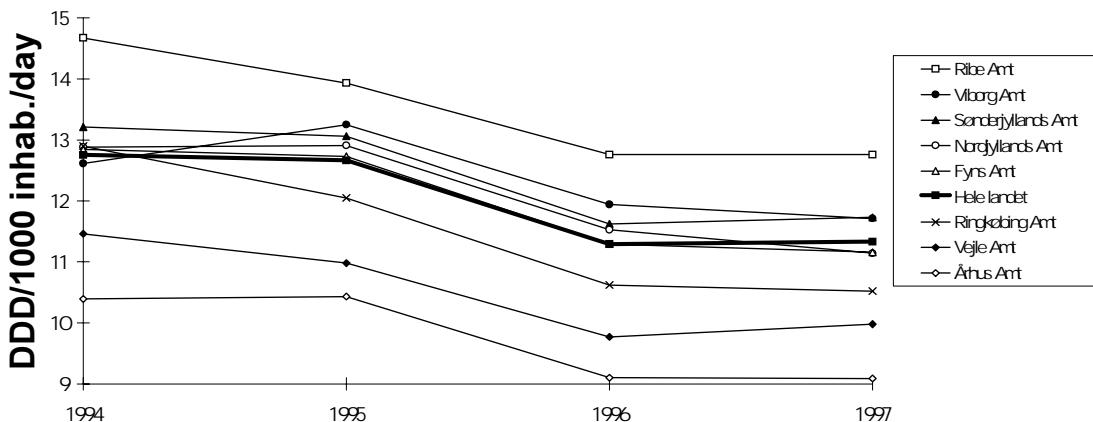
Forbruget af antibiotika til systemisk anvendelse i perioden 1994-1997 fremgår af tabel A2.2, Appendix 2.

Ikke alene er forbruget lavt, fordelingen på de enkelte stofgrupper er også hensigtsmæssig med henblik på at undgå resistensproblemer, i forhold til hvad der er tilfældet i mange andre lande. I Figur 3 er forbruget af antibiotika i de enkelte stofgrupper vist. Bemærk at forbrugsaksen er logaritmisk. Forbruget er vist for Roskilde og Århus amter og for hele Danmark. Penicillinerne udgjorde i 1997 65% af det samlede forbrug i primærsektoren og forbruget af quinoloner og cephalosporiner har i landet som helhed været konstant faldende i perioden, med henholdsvis 39% og 13%. Inden for de enkelte grupper af antibiotika kan der dog være store variationer amterne imellem. For eksempel er forbruget af cephalosporiner i Bornholms Amt faldet med 71% mens det i Frederiksborg Amt er steget med 150% (data ikke vist). Dette høje forbrug i Frederiksborg Amt udgøres hovedsageligt af cefalexin, der bruges i langtidsbehandling af stafylokokinfektioner hos patienter med mistænkt penicillinallergi.

Figur 2 Udvikling i antibiotikaforbrug i DDD/1.000 indbyggere/dag i den primære sundhedssektor (almen praksis) i Danmark. Fed linie, øverste figur: gennemsnit for hele landet.

Trend in the consumption of antimicrobials (DDD/1000 inhab./day) in primary health care (General medical practice) in Denmark. Bold line, top graph: national mean consumption.

DANMAP 97

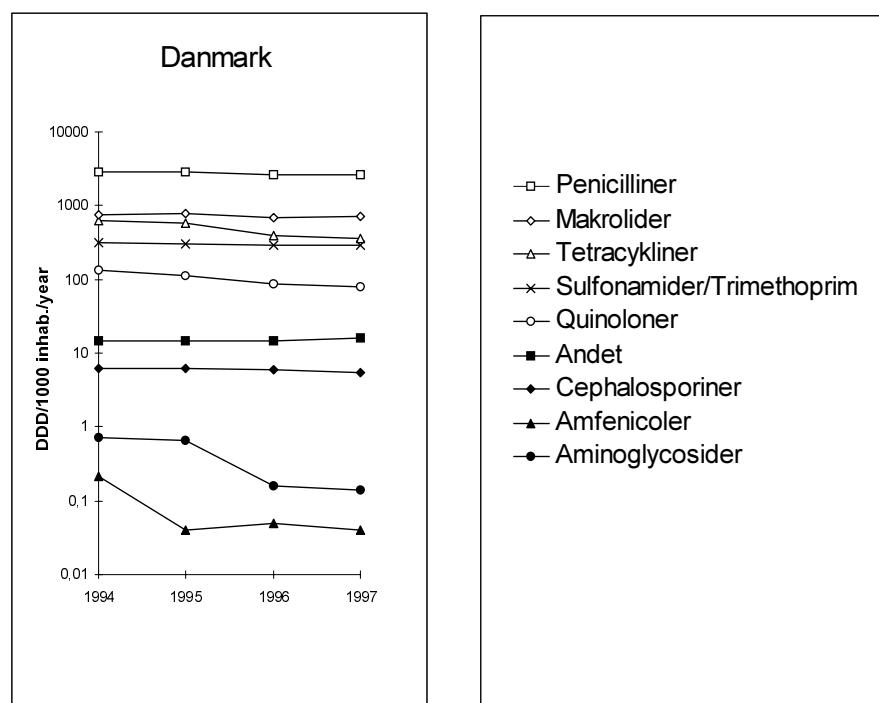


Figur 3

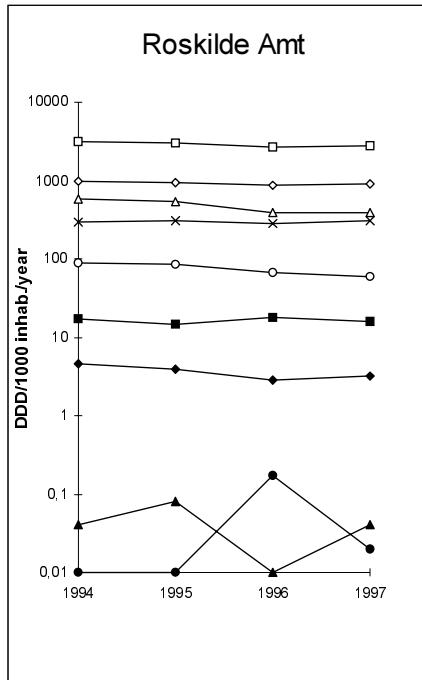
Udvikling i forbruget af antibiotika, opdelt på stofgrupper i hele landet, samt i Roskilde og Århus amter.

Trend in the consumption of antimicrobials by groups of compounds, in all of Denmark and in Roskilde and Aarhus counties.

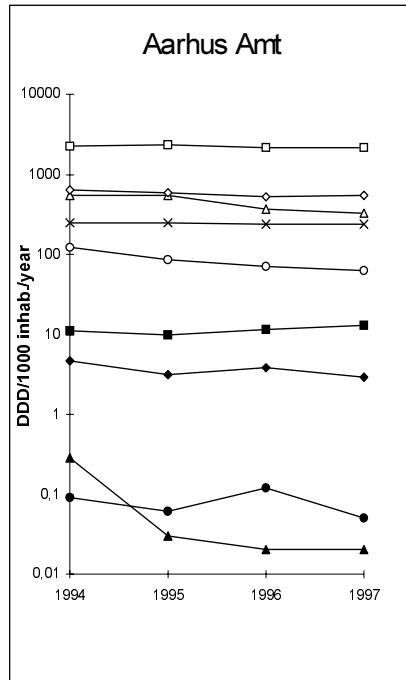
DANMAP 97



Roskilde Amt



Aarhus Amt



Det samlede forbrug af antibiotika i ATC-gruppe J01 (antibiotika til systemisk brug) på sygehuse i de to amter var i 1997: 90.046 DDD i Roskilde Amt og 358.198 DDD i Århus Amt. Forbruget fordeler sig procentuelt forskelligt idet 68% af forbruget i Roskilde er penicilliner (ATC-gruppe J01C) mens forbruget i denne gruppe kun udgør 51% i Aarhus. På den anden side udgør forbruget af aminoglycosider i Roskilde Amt 5% mens det udgør 25% i Århus Amt. Denne forskel kan delvis forklares ud fra at Aarhus Amt har landsdels-funktion og derfor har flere senge på højt speciali-serede afdelinger. Hvordan antibiotikaforbruget i de to amter er fordelt på de enkelte afdelinger indgår ikke i vurderingen af resistensdata i denne rapport, men der er ingen tvivl om at det vil være nødvendigt med mere detaljerede undersøgelser hvis den rette sammenhæng skal blyses nærmere.

Diskussion

En direkte sammenligning mellem forbruget af antibiotika til dyr og mennesker kræver omregning af forbruget til dyr til definerede døgndoser (DDD). Forudsætningerne for at omregne det veterinære forbrug til DDD er imidlertid ikke til stede, fordi der ikke foreligger oplysninger om fordeling af forbruget på dyrearter, og på forskellige aldersgrupper inden for dyrearterne. Hvis det antages, at forbruget af tetracyklin til dyr langt overvejende gik til behandling af svin, svarer det til, at der i 1996 blev anvendt ca. 0,6 kg tetracyklin pr. 1.000 svin, der blev slagtet. Til sammenligning blev der til mennesker anvendt 0,29 kg tetracyklin per 1.000 individer.

I 1997 blev der anvendt 3 kg makrolid (tylosin) per 1.000 svin slagtet, mere end 4 gange forbruget til behandling af mennesker, nemlig 0,7 kg per 1.000 individer.

Under forudsætning af proportionalitet mellem forbrug og resistens må man altså forvente en hyppigere forekomst af resistens overfor tetracyklin og overfor makrolider blandt bakterier fra svin, end det er tilfældet blandt de tilsvarende bakterier fra mennesker.

Fluoroquinolonerne udgør en meget vigtig gruppe antibiotika til behandling af mennesker. De har siden begyndelsen af 1990'erne været anvendt til behandling af dyr, først i beskeden omfang på dispensation, senere efter deres registrering i 1993 i stigende omfang, således at det samlede forbrug

i 1997 nåede op på knapt 440 kg. Udviklingen i forbruget af quinoloner til dyr går således i modsat retning af forbruget til mennesker.

Antibiotikaresistens

Resistensovervågningen omfatter bakterier, der vides at kunne overføres fra dyr til mennesker via levnedsmidler (zoonotiske bakterier), bakterier isoleret fra raske dyr og mennesker og fra levnedsmidler (indikatorbakterier) og endelig bakterier, der er årsag til almindeligt forekommende, behandlingskrævende infektioner hos dyr og mennesker.

Zoonotiske bakterier

Salmonella. Salmonella er den hyppigst forekommende levnedsmiddelbårne zoonose i Danmark og i store dele af den vestlige verden. En stor del af infektionerne skyldes S. Enteritidis, som ikke synes særligt tilbøjelig til at blive resistent overfor antibiotika. I Danmark er den næsthyppigste serotype S. Typhimurium, der ofte er resistent overfor et eller flere antibiotika.

Salmonella fra husdyr. Ikke alle salmonella-serotyper har samme tilbøjelighed til at udvikle resistens overfor antibiotika. Vurdering af forskelle i resistensforekomst hos salmonella i relation til antibiotikaforbrug hos svin, slagtekyllinger og kvæg skal derfor ses i sammenhæng med, at forskellige salmonellaserotyper dominerer hos de forskellige husdyrarter (Tabel A2.3, Appendiks 2).

Ca. 75% af salmonellaisolaterne fra fjerkræ stammer fra slagtekyllinger, medens resten er fra konsumægsproducerende hønseflokke.

Tabel A2.4 i Appendiks 2 viser resistensforekomsten hos salmonellabakterier fra dyr i 1997 over for en række vigtige antibiotika. Resultater for S. Enteritidis og S. Typhimurium alene er vist i Tabel A2.5. Tabel 4 sammenligner forekomsten af resistens hos S. Typhimurium fra produktionsdyr, fra svinekød og fra mennesker i 1997. Resultater for S. Typhimurium i oksekød og fjerkrækød er ikke vist, fordi antallet af isolater er lavt. Tilsvarende resultater for S. Enteritidis er vist i Tabel 5.

Figur 4 viser fordelingen af alle salmonellaisolater, henholdsvis S. Typhimurium alene, efter det antal antibiotikagrupper, som isolaterne er resisterente overfor. Som det fremgår, er der en klar tendens til, at S. Typhimurium fra svin hyppigere er resisterente overfor mange antibiotika end tilfældet er for isolater fra fjerkræ og kvæg. Der er fortrinsvis tale om resistens overfor de mest anvendte ældre typer antibiotika, bl.a. streptomycin, spectinomycin og tetracyklin og i mindre grad overfor ampicillin. Det skal bemærkes, at forskellige fagtyper af S. Typhimurium dominerer hos de tre dyrearter. Betydningen af dette på resistensforekomsten er ikke undersøgt i detaljer. S. Typhimurium DT104 indgår med et enkelt isolat.

Tabel 4. Resistensforekomst (%) hos Salmonella Typhimurium fra produktionsdyr, svinekød og mennesker i 1997.

Occurrence of resistance (%) among Salmonella Typhimurium from production animals, pork and humans in 1997.

Antibiotic group	Compound	S. Typhimurium					DANMAP 97
		Poultry	Cattle	Pigs	Pork	Humans	
Aminoglycosides	Apramycin	0	0	0	0	1	
	Gentamicin	0	0	0	0	<1	
	Kanamycin	0	0	0	0	<1a)	
	Spectinomycin	4	0	15	2	10	
	Streptomycin	5	5	26	8	19	
Amphenicol	Chloramphenicol	0	0	4	0	8	
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	1	0	5	0	3	
Pencillins	Ampicillin	9	0	7	2	11	
Polymyxines	Colistin	3	0	1	0	<1	
Quinolones	Enrofloxacin/Cipro.	0	0	0	0	0	
	Nalidixic acid	1	10	2	2	1	
	Sulfonamides	28	5	28		19	
Tetracyclines	Tetracycline	0	5	16		18	
Number of isolates		78	20	239	50	644	

a) n=110

Resultater for S. Typhimurium i oksekød og fjerkrækød er ikke medtaget, fordi antallet af isolater er lavt.

Results for S. Typhimurium in beef and poultry meat have not been included because the number of isolates was low.

Salmonella i levnedsmidler. For levnedsmidler gælder på tilsvarende vis, at det er forskellige salmonellaserotyper, der dominerer i de forskellige levnedsmiddelkategorier. Der blev undersøgt 256 salmonellaisolater fra levnedsmidler af dansk og udenlandsk oprindelse. I Appendiks 2, Tabel A2.6 ses, hvorledes isolater fra de forskellige levnedsmiddelkategorier fordeler sig på serotyper. Det er

ikke muligt at lave en separat opgørelse af resultaterne efter om prøverne stammer fra importerede eller danske levnedsmidler.

S. Typhimurium fra svinekød var repræsenteret med 50 isolater, hvis resistensforhold er opgjort i Tabel 4. Der var ingen isolater af fagtype DT104 blandt levnedsmiddelisolaterne, og ingen af isolaterne var

Tabel 5 Resistensforekomsten (%) blandt *Salmonella Enteritidis* fra fjerkæ, fjerkæprodukter og mennesker.

*Occurrence of resistance (%) among *Salmonella Enteritidis* from poultry, poultry meat and from humans.*

DANMAP 97

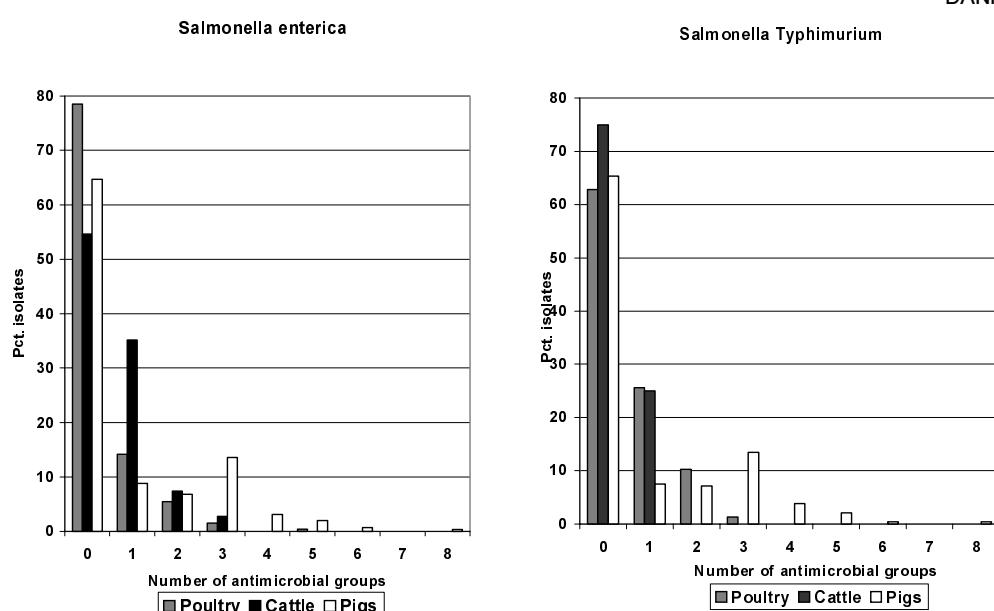
Antibiotic group	Compound	S. Enteritidis		
		Poultry	Poultry meat	Humans
Aminoglycosides	Apramycin	0	4	0
	Gentamicin	0	0	<1
	Kanamycin	0	4	0 a)
	Spectinomycin	0	4	<1
	Streptomycin	1	4	<1
Amphenicol	Chloramphenicol	0	4	0
Cephalosporines	Ceftiofur	0	0	0 a)
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	0	4	<1
Pencillins	Ampicillin	0	13	2
Polymyxines	Colistin	0	0	<1
Quinolones	Enrofloxacin/Cipro.	0	0	0
	Nalidixic acid	0	8	<1
Sulfonamides	Sulfonamide	0		<1
Tetracyclines	Tetracycline	1		<1
Number of isolates		94	24	658

a) n=584

Figur 4 Procentvis fordeling af alle salmonellaisolater fra produktionsdyr, henholdsvis *Salmonella Typhimurium* alene, efter det antal antibiotikagrupper, de er resistente overfor.

*Distribution in percent of all salmonella isolates from food animals, respectively *Salmonella Typhimurium* alone according to the number of antimicrobial groups they are resistant to.*

DANMAP 97



multiresistente. Tabel A2.7 i Appendiks 2 viser antibiotikaresistens blandt alle salmonellaserotyper fra oksekød, svinekød, kylling og andet fjerkræ.

Salmonella hos mennesker. I tabellerne 4 og 5 og i Tabel A2.8, Appendiks 2, ses opgørelse af resistens hos *S. Typhimurium* og *S. Enteritidis* fra mennesker. I 1996 er der resistensbestemt et relativt lille antal *S. Typhimurium* isolater og en uforholdsmæssig stor andel er isolater, der blev undersøgt efter, at fagtypning havde afsløret dem som *S. Typhimurium* DT104. På grund af denne selektionsbias er resultaterne for 1996 usammenlignelige med 1995 og 1997 og derfor udeladt. For 1995 og 1997 kan siges, at generelt er resistensniveauerne lave og uændrede over tid.

Yersinia fra husdyr. *Yersinia enterocolitica* er en vigtig årsag til levnedsmiddelbåren infektion hos mennesker, men antallet af infektioner har af uafklarede årsager været støt faldende siden midten af 1980'erne. Den vigtigste kilde til denne infektion anses for at være svin, der hyppigt bærer *Y. enterocolitica*. *Yersinia* besidder næsten altid erhvervet resistens overfor ampicillin, men er derudover ofte følsom overfor de testede antibiotika. Tabel 6 viser resistensforhold hos *Y. enterocolitica* isoleret fra svin ved slagtning og fra svinekød. Af DANMAP rapport nr 1. fra februar 1997 fremgår det, at 45% af de undersøgte *Y. enterocolitica* isolater var resistente overfor trimethoprim. Dette var en fejl, der skyldes tilstedeværelse af thymidin i mediet, der anvendtes til resistensbestemmelsen. Det korrekte resultat er, at *Yersinia* langt overvejende er fuldt følsom overfor trimethoprim.

Yersinia i levnedsmidler. Der blev isoleret 38 *Y. enterocolitica* fra svinekød udtaget af de kommunale levnedsmiddel-kontrolenheder. Isolaterne var følsomme overfor alle de undersøgte antibiotika med undtagelse af 11 sulfonamidresistente isolater (29%, Tabel 6).

Yersinia hos mennesker. 120 yersiniaisolater er blevet resistensbestemt i 1997. Udover en forventet høj ampicillinresistens var forekomsten af resistens overfor de øvrige antibiotika meget lav, ingen over én procent. Der er ingen ændringer i forhold til resultaterne for 1995 (publiceret i DANMAP rapport nr. 1., februar 1997).

Thermofile campylobacter. Campylobacter er efter *Salmonella* den næst-hyppigste årsag til

levnedsmiddelbåren infektion hos mennesker. Infektion hos mennesker skyldes langt overvejende (90-95% af tilfældene) *Campylobacter jejuni*.

Campylobacter fra dyr. Hos slagtekyllinger og kvæg dominerer *C. jejuni* og hos svin *C. coli*. Hos kvæg og svin kan campylobacter påvises hos over havdelen og hos slagtekyllinger i 23% af dyrene (Tabel A2.9, Appendiks 2). *C. jejuni* er kun i ringe omfang resistente overfor antibiotika (Tabel 7) og Tabel A2.10, Appendiks 2. I udlandet har høj forekomst af resistens overfor quinoloner (enrofloxacin og nalidixan) givet anledning til bekymring. Denne type resistens er sjældent forekommende blandt *Campylobacter* fra dansk kvæg og slagtekyllinger. Blandt *C. coli* er antibiotikaresistens mere udbredt, bl.a. resistens overfor makrolider (erythromycin og tylosin) og overfor streptomycin. (Tabel A2.10, Appendiks 2). Endvidere er henholdsvis 4% og 9% af isolaterne resistente overfor enrofloxacin og nalidixan.

Campylobacter i levnedsmidler. De undersøgte campylobacterisolater fra levnedsmidler stammede hovedsageligt fra fjerkræ af dansk og udenlandsk oprindelse. Tabel 7 og Tabel A2.11, Appendiks 2 viser procent resistens hos termofile campylobacterisolater fra fjerkrækød. 137 fjerkræisolater blev undersøgt. Opdelt på henholdsvis *C. jejuni* og *C. coli* og typer af fjerkrækød bliver der tale om få isolater i hver kategori. Resistensfrekvenserne må derfor tages med et vist forbehold. Udover en vis forekomst af ampicillinresistens ses der lav forekomst af resistens overfor ciprofloxacin og nalidixan, især hos *C. coli*. Nogle få isolater var makrolid-resistente (erythromycin). Det drejede sig igen især om *C. coli*. Endelig var 15% af de undersøgte campylobacterisolater resistente overfor tetracyklin. Resultaterne svarer i hovedtræk til resultaterne fra 1996, beskrevet i DANMAP rapporten fra februar 1997. Opdeles resultaterne efter hvor isolaterne stammer fra (kylling eller andet fjerkræ) er det især *C. jejuni* fra kalkun, der har en høj forekomst af resistens overfor ampicillin og tetracyklin.

Campylobacter hos mennesker. Resultaterne for 1996 og 1997 er vist i Tabel A2.12 i Appendiks 2. Der er ingen signifikante stigninger i resistensforekomst og resistens niveauerne er generelt lave. Resistens overfor quinoloner, både nalidixan og ciprofloxacin, giver dog anledning til nogen bekymring, idet ciprofloxacin er førstevalgspræparat ved behandling af komplicerede mave-tarm infektioner hos mennesker.

Diskussion. På grundlag af epidemiologisk typning (sero- og fagtypning) af salmonellabakterier fra produktionsdyr og fra infektioner hos mennesker er det vurderet, at svin og svinekød er den væsentligste kilde til levnedsmiddelbåren smitte med *S. Typhimurium* i Danmark. Som det fremgår af Tabel 4 er der en udmarket overensstemmelse mellem resistensforekomst blandt *S. Typhimurium* fra svin og fra mennesker, bl.a. set i lyset af, at ca. 15% af de humane *S. Typhimurium* infektioner antages at være rejseassocierede.

For *S. Typhimurium* er der - især hos svin - sket en stigning i resistensforekomsten siden 1992 (Seyfarth et al., 1997, JAC, 40, 67-75).

For *Campylobacter* gælder, at ca. 20% af de humane infektioner er rejseassocierede. Som det fremgår af Tabel 7 er der imidlertid en udmarket overenstemmelse mellem forekomst af resistens over for de fleste antibiotika blandt campylobacterisolater hos slagtekyllinger i fjerkrækød og hos mennesker. For quinolonerne er der dog en lavere resistensforekomst blandt isolater fra levende kyllinger end der er blandt isolater fra fjerkrækød og mennesker.

Tabel 6 Resistensforekomst (%) blandt *Yersinia enterocolitica* fra svin og svinekød.
Occurrence of resistance (%) among Yersinia enterocolitica from pigs and pork.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	Yersinia enterocolitica			
		Pigs	Pork	Humans	
Aminoglycosides	Apramycin	0	0	<1	
	Gentamycin	0	0	<1	
	Kanamycin	0	0	<1	
	Spectinomycin	4	0	<1	
	Streptomycin	6	0	<1	
	Amphenicol	Chloramphenicol	2	0	<1
Cephalosporines	Cefthiofur	0	0	<1	
	Diaminopyrimidine	Trimethoprim	2	0	<1
	Quinolones	Ciprofloxacin	0	0	<1
Sulfonamides	Nalidixic acid	2	0	<1	
	Sulfonamid	4	29	<1	
	Tetracyclines	Tetracycline	2	0	<1
Number of isolates		50	38	121	

Tabel 7 Resistensforekomst (%) hos *Campylobacter jejuni* fra slagtekyllinger, kyllingeprodukter og fra mennesker.
Occurrence of resistance (%) among Campylobacter jejuni from broilers, poultry meat and from humans.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	Campylobacter jejuni			
		Broilers	Broiler meat	Humans a)	
Aminoglycosides	Apramycin	0	0	0	
	Gentamicin	0	0	0	
	Spectinomycin	0	0	2	
	Streptomycin	7	3	7	
	Amphenicol	Chloramphenicol	0	0	2
	Macrolides	Erythromycin	1	3	2
Polymyxines	Colistin	0	0	0	
	Quinolones	Enrofloxacin/Cipro.	1	5	12
		Nalidixinsyre	3	5	14
Tetracyclines	Tetracyclin	3	8	9	
	Number of isolates	75	40	111	

a) Two were *C. coli*

Quinolonresistens blandt campylobacter fra mennesker antages at skyldes resistente campylobacter fra importeret fjerkræ eller bakterier erhvervet i udlandet.

Indikatorbakterier

Indikatorbakterier er *E. coli* samt *E. faecium* og *E. faecalis* isoleret fra slagtedyr og fra mennesker, uden at de har været årsag til sygdom. Undersøgelse af sådanne bakterier giver et mål for resistensforekomsten i hele populationen af dyr og mennesker. Da antallet af prøver, der er undersøgt for disse bakterier, er kendt, bliver det muligt at anslå forekomsten af de enkelte typer resistens i populationerne.

Enterokokker fra dyr. Tabel A2.13 Appendiks 2 viser forekomsten af *E. faecium* og *E. faecalis* i husdyrpopulationen. Som det fremgår, er 25-30% af prøverne fra fjerkræ og svin positive for enterokokker og kun ca. 10% af prøverne fra kvæg. Hos svin er *E. faecalis* den dominerende type, medens det hos kyllinger er *E. faecium*. Isolater af *E. faecalis* fra slagtekyllinger er ikke resistensbestemt eller registreret i øvrigt men vil fra 1998 indgå i overvågningen på lige fod med *E. faecium*.

Resultatet af resistensundersøgelser af enterokokker fra produktionsdyr er vist i Tabel A2.14, Appendiks 2.

For vækstfremmeren avoparcin er der hos *E. faecium* fra kyllinger sket en reduktion af resistensforekomsten fra 52% i 1. halvår 1996 til 12% i 2. halvår 1997 (Figur 5). Metoden til bestemmelse af resistens overfor avoparcin er uændret siden overvågningens start, og faldet må tilskrives det forbud mod brug af avoparcin, der blev indført i 1995. Blandt *E. faecium* fra svin er ikke påvist et tilsvarende fald, hvilket formentlig hænger sammen med at svinebesætninger ofte drives med kontinuerlig drift. Slagtekyllingehold drives derimod som „alt ind – alt ud“ produktion, hvilket både giver muligheder for at reducere smittepresset med sygdomsfremkaldende bakterier og også at reducere denne type antibiotikaresistens.

Efter forbuddet mod avoparcin steg forbruget af virginiamycin (en firedobling fra 1995 til 1997, Tabel 3), og der er siden 2. halvdel af 1995 sket en stigning i forekomst af resistens overfor virginiamycin og det beslægtede stof pristinamycin blandt *E. faecium* fra

slagtekyllinger (Figur 6). For god ordens skyld skal bemærkes, at da virginiamycin er en vækstfremmende substans kan der ikke formelt defineres et breakpoint for stoffet. I stedet er anvendt breakpoint for det tæt beslægtede stof pristinamycin, der bruges til behandling af mennesker i visse lande. Figur 7 viser en fordeling af *E. faecium* fra kyllinger og svin efter deres følsomhed for virginiamycin.

Det er bemærkelsesværdigt, at 65% af *E. faecium* fra slagtekyllinger er resistente overfor avilamycin mod 2% for *E. faecium* fra svin (Tabel A2.14, Appendiks 2 og Figur 8). Avilamycin anvendes som vækstfremmende næsten udelukkende til slagtekyllinger og forskellen i følsomhed overfor avilamycin er et eksempel på sammenhængen mellem forbrug af antibiotika og resistensforekomst.

Enterokokker i levnedsmidler. Der blev i alt undersøgt 1.048 levnedsmiddelprøver for forekomst af fækale enterokokker. Af disse var 391 positive for *E. faecium* og 259 positive for *E. faecalis* med anvendelse af den i Appendiks 1 angivne metode. Tabel A2.16 i Appendiks 2 viser forekomsten af *E. faecium* og *E. faecalis* i prøver fra 7 forskellige kategorier af levnedsmidler. Som det fremgår er 20-50% af prøverne fra kødprodukter positive for enterokokker, med den laveste prævalens i frugt og grønt.

En opgørelse over hvilke fjerkræarter, der indgik i kategorien „Andet fjerkræ“ er vist i Tabel A2.15, Appendiks 2. En væsentlig del af isolaterne i denne produktkategori er fra kalkun (41%), og mindst 7 andre fjerkræarter er repræsenteret. Fremover vil den systematiske overvågning af resistens blandt bakterier fra fjerkrækød være baseret på isolater udelukkende fra kylling og kalkun. En detaljeret opgørelse af resistensforholdene er vist i Tabel A2.17, Appendiks 2.

Der er høj forekomst af makrolidresistens hos isolater fra kylling og andet fjerkræ. Det samme blev iagttaget i 1996. Blandt isolater fra svinekød var der også forekomst af makrolidresistens, men ikke på det høje niveau, som er konstateret hos isolater fra slagtesvin, hvor der fandtes 80-90% makrolid resistens. Resultater af en sammenlignende undersøgelse af de resistente isolater for at klarlægge årsagen til denne forskel tyder ikke på, at den er begrundet i anvendelse af forskellige metoder.

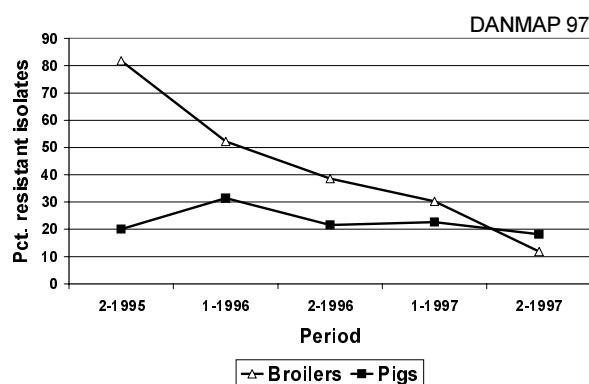
For vækstfremmeren avilamycin ses resistens hos isolater fra kylling og andet fjerkrækød men ikke blandt enterokokker fra svinekød eller oksekød.

Vancomycinresistens forekommer hos hhv. 9% og 4% af *E. faecium*-isolaterne fra kyllingekød og andet fjerkrækød. Der er desuden blevet gennemført en mere detaljeret undersøgelse af prævalensen af vancomycinresistente enterokokker (VRE) i hals-skind fra 60 danske slagtekyllinger fra detaileddet.

Ved anvendelse af både en delvist selektiv metode med forbedret detektionsevne og et non-selektivt medie som beskrevet i Appendiks 1 blev vancomycinresistente isolater fundet med det selektive medie i 29 ud af 60 undersøgte danske slagtekyllinger, svarende til ca. 48%. Alle tilfældigt udvalgte isolater fra det non-selektive medie var vancomycin følsomme. Undersøgelsen viser, at slagtekyllinger af dansk oprindelse ofte er bærere af VRE men at antallet af VRE ofte er for lavt til at kunne påvises uden brug af selektive metoder.

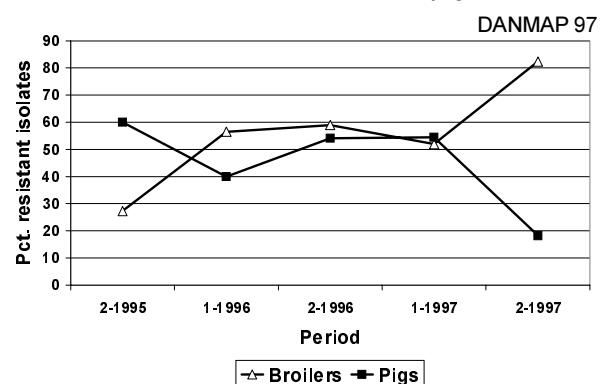
Figur 5 Udvikling i forekomst af avoparcin resistens hos *Enterococcus faecium* fra slagtekyllinger og svin fra 2. halvår 1995 til 2. halvår 1997.

*Trend in occurrence of resistance to avoparcin among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs between 2nd half of 1995 and 2nd half of 1997.*

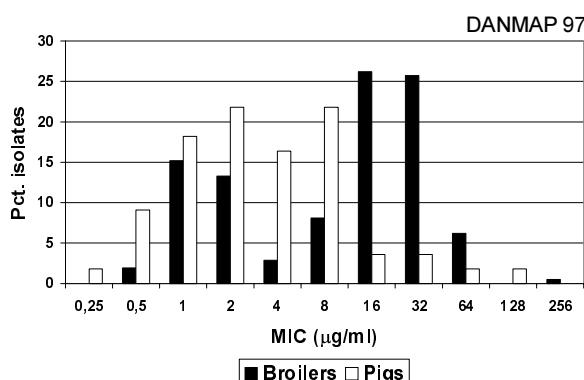


Figur 6 Udvikling i resistens overfor virginiamycin blandt *Enterococcus faecium* fra slagtekyllinger og svin.

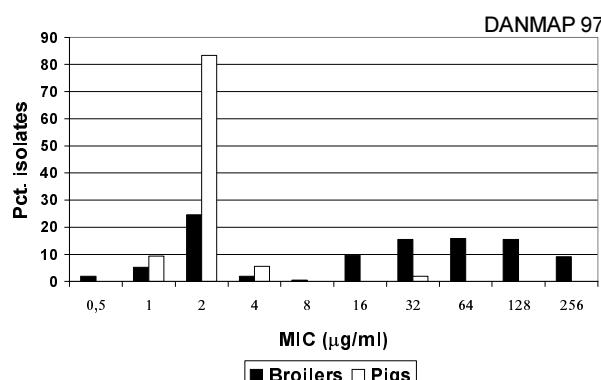
*Trend in occurrence of resistance to virginiamycin among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs.*



Figur 7 *Enterococcus faecium* fra kyllinger og svin fordelt efter deres følsomhed overfor virginiamycin.
Enterococcus faecium from broilers and pigs distributed according to their susceptibility to virginiamycin.



Figur 8 *Enterococcus faecium* fra svin og slagtekyllinger i 1997 fordelt efter deres følsomhed overfor avilamycin.
Enterococcus faecium from pigs and broilers in 1997 according to their susceptibility to avilamycin.



Enterokokker hos mennesker. I Tabel A2.18, Appendiks 2 ses forekomst af resistens blandt de isolater af *E. faecalis* der indgår i normalmaterialet. Der er ingen forskel i forekomst, når de enkelte grupper sammenlignes. Men når isolater fra svineproducenter sammenlignes med isolater fra ikke-svineproducenter er der en statistisk signifikant højere forekomst af resistens imod makrolider og nitrofurantoin.

Ved brug af en specifik metode med selektiv opførming til påvisning af vancomycinresistente enterokokker blev der isoleret VRE fra én person. VRE-isolatet indeholdt *vanA*-genet og var tillige resistent overfor makrolider, tetracyklin og ampicillin. Hvis de 4 undersøgte persongrupperinger betragtes som repræsentative for normalbefolkningen som helhed svarer dette fund i en stikprøve på ialt 287 individer til at bærerfrekvens af VRE i populationen med 95% sikkerhed er på 2% eller lavere. Et antal *E. faecium* isolater havde nedsat følsomhed overfor streptograminer (virginiamycin). Streptograminer anvendes ikke til behandling af mennesker i Danmark.

***E. coli* fra slagtedyr.** Slagtehusprøver undersøges foruden for enterokokker også for indhold af *E. coli*. Tabel A2.19 i Appendiks 2 viser isolationsfrekvensen af *E. coli* i de undersøgte prøver og Tabel A2.20 resistensforekomsten.

Det bemærkes, at der stort set ikke er påvist resistens overfor quinoloner, og at der kun blandt *E. coli* fra slagtekyllinger er resistens overfor nalidixan (8%). Quinoloner har tidligere i et vist omfang været anvendt til medicinering af daggamle kyllinger, en praksis som - efter hvad der er oplyst - nu er ophørt, og det er muligt, at den observerede resistens overfor nalidixan er et resultat heraf.

Figur 9 viser en fordeling af *E. coli* isolaterne efter, hvor mange stoffer de er resistente overfor. Som det fremgår, er en større andel af isolaterne fra svin resistente, end det er tilfældet for indikator *E. coli* fra kvæg og slagtekyllinger.

***E. coli* fra levnedsmidler.** Der blev i alt undersøgt 1.188 levnedsmiddelprøver for forekomst af *E. coli*. Af disse var 669 positive. Tabel A2.21, Appendiks 2 viser forekomsten af *E. coli* i prøver fra 7 forskellige kategorier af levnedsmidler. Som det fremgår, er 70-80% af prøverne fra kødprodukter positive for *E. coli* ved anvendelse af den i Appendiks 1 beskrevne isoleringsmetode.

En sammenligning af oprindelseslandene for de indsamlede prøver af svinekød, kylling og andet fjerkræ giver følgende resultat. Hovedparten af svinekødet er af dansk oprindelse. For kyllingerne er 54% danske, 12% stammer fra importerede kyllinger, mens oplysningen om oprindelse mangler for de resterende 34% af kyllingeprøverne. For prøverne af „andet fjerkræ“ er 26% danske, 48% er importeret og for de resterende 26% af fjerkræprøverne mangler denne oplysning om oprindelse.

I Tabel A2.22, Appendiks 2 ses en detaljeret opgørelse over resistensforekomsterne hos *E. coli*. Det fremgår heraf, at kategorien „andet fjerkræ“ gennemgående har de højeste resistensprocenter. Dernæst er isolaterne fra svinekød og kylling hyppigt bærere af resistens. Isolaterne i de resterende levnedsmiddel-kategorier har lavere resistensniveauer.

I Figur 10 ses fordelingen af *E. coli* isolater fra levnedsmidler efter hvor mange antibiotikagrupper, de er resistente overfor. Figuren har stor lighed med Figur 9 for slagtedyrene med den forskel, at der blandt svinekødsisolaterne er færre multiresistente isolater end blandt isolaterne fra svin.

Sammenligner man resistensforekomsterne i *E. coli* fra kategorien "Andet fjerkræ" af dansk og udenlandsk oprindelse ses det, som angivet i Tabel A2.22, Appendiks 2, at der for flere af de undersøgte antibiotika er højere resistensforekomster i det importerede fjerkræ. De danske isolater har dog også høje resistensforekomster, specielt overfor tetracyklin. Kategorien udgøres fortinsvis af prøver fra kalkun og and.

***E. coli* fra mennesker.** Der er ingen statistisk signifikante forskelle imellem resistensforekomsten i de enkelte persongrupper (Tabel A2.24, Appendiks 2). Resistensniveauet er generelt lavt. Der er en samlet ampicillinresistens på 19%. Det bemærkes, at den eneste quinolon-resistente stamme blev isoleret fra en svineproducent, og den eneste gentamicin-resistente stamme blev isoleret fra en person ansat i sygehusvæsenet.

Diskussion. Denne DANMAP rapport er den første, hvor der foreligger resistensresultater for indikatorbakterier fra såvel produktionsdyr som levnedsmidler og mennesker. Det giver et grundlag for at sammenligne resistensforekomsten i de 3 typer reservoir. En kvantivering af den rolle, som antibiotikaresistens hos indikatorbakterier fra dyr betyder for resistens-

forekomst hos indikatorbakterier hos mennesker er imidlertid ikke mulig.

Tabellerne 8, 9 og 10 viser resistensforekomst blandt *E. faecalis*, *E. faecium* og *E. coli* 'fra jord til bord'. Der er for indikatorbakterierne klare forskelle i resistensforekomsten i den dominerende del af floraen hos mennesker, sammenlignet med de enkelte produktionsdyr og kategorier af levnedsmidler.

Undersøgelser for VRE i prøver udtaget fra kyllinger ved slagtning viser at forekomsten har været stærkt faldende siden der blev indført forbud mod brug af avoparcin som vækstfremmervægtsmidler i 1995 (Figur 5). Udviklingen understøttes af den tilsyneladende lave forekomst af VRE i prøver fra slagtekyllinger i detalieddet når prøverne undersøges med den non-selektive metode der også bruges til undersøgelse af prøverne fra de levende kyllinger.

Tabel 8

Sammenligning af % resistens hos *Enterococcus faecalis* fra svin, svinekød og mennesker. For oplysning om antal isolater testet i de enkelte kategorier henvises til tabellerne i Appendiks 2.
Comparison of % resistance among Enterococcus faecalis from pigs, pork and humans. For information on number of isolates tested in each category refer to Appendix 2.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	E. faecalis		
		Pigs	Pork	Humans
Aminoglycosides	Gentamicin	2	0	0
Amphenicol	Chloramphenicol	10	4	8
Bacitracin	Bacitracin	6	0	14
Flavofosfolipol	Flavomycin	1	10	1
Glycopeptide	Vancomycin	0	0	0
Ionophore	Monensin	0	0	0
	Salinomycin	0	0	0
Macrolides	Erythromycin	91	7	8
Oligosaccharides	Avilamycin	4	0	0
Penicillins	Penicillin	1	0	ND
Tetracyclines	Tetracycline	86	19	39

ND: Not Done

Tabel 9 Sammenligning af % resistens hos *Enterococcus faecium* fra produktionsdyr, levnedsmidler og mennesker. Oplysninger om antal testede isolater i de enkelte kategorier findes i tabellerne i Appendiks 2.

Comparison of % resistance among Enterococcus faecium from food animals, food and humans. For information on number of isolates tested in each category refer to Appendix 2.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	E. faecium					
		Broilers	Broiler meat	Cattle	Beef	Pigs	Pork
Aminoglycosides	Gentamicin	0	0	0	3	0	0
Amphenicol	Chloramphenicol	0	6	0	8	4	5
Bacitracin	Bacitracin	85	71	60	5	34	3
Glycopeptide	Vancomycin	21	9	0	0	20	0
Ionophore	Monensin	0	0	0	-	0	0
	Salinomycin	0	0	0	-	0	0
Macrolides	Erythromycin	76	71	20	36	87	26
Oligosaccharides	Avilamycin	65	50	40	0	2	0
Penicillins	Penicillin	19	2	13	0	47	0
Streptogramins	Virginiamycin	66	59	13	3	37	10
Tetracyclines	Tetracycline	20	15	13	3	67	5

ND: Not Done

Resultaterne viser imidlertid, at VRE stadig findes udbredt i slagtekyllingepopulationen, omend på lavt niveau. Såfremt det igen blev tilladt at anvende avoparcin, må det forventes, at forekomsten af VRE meget hurtigt vil nå op på det tidligere niveau.

Som det fremgår af Tabel 8, 9 og 10 er der ikke en fuldstændig sammenhæng mellem resistensmønsteret hos produktionsdyr og levnedsmidler der stammer fra dem.

En mulig forklaring på forskellene er, at enterokokfloraen i kød i nogen grad repræsenterer en krydkontaminering fra det miljø hvor kødet håndteres og forarbejdes, og ikke udelukkende afspejler en

direkte overførsel fra slagtedyr til kød i forbindelse med slagtning, samt eventuelt det forhold, at der kan være forskelle i de forskellige bakteriestammers overlevelsesevne på levnedsmidler.

Således er fisk ikke naturlige værter for enterokokker eller E. coli, og tilstedevarrelsen af disse bakterier skyldes derfor efter al sandsynlighed overførsel fra produktionsmiljøet. Den ringe resistensforekomst blandt E. coli og enterokokker fra fisk tyder på at denne miljøflora for andre levnedsmidler vil påvirke resistensforekomsten i nedadgående retning. Dette er da også det generelle billede.

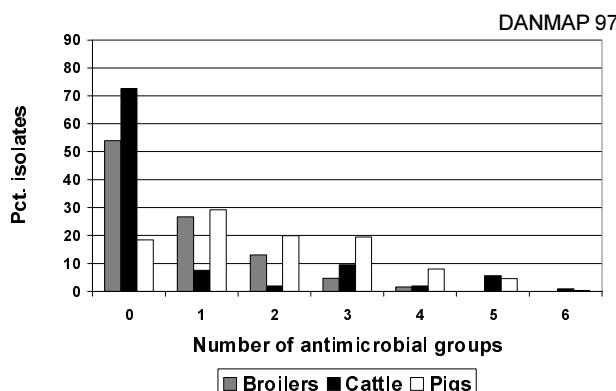
Tabel 10 Resistensforekomst (%) blandt Escherichia coli fra raske produktionsdyr, levnedsmidler, og mennesker.

Occurrence of resistance (%) among Escherichia coli isolated from healthy animals foods and healthy humans.

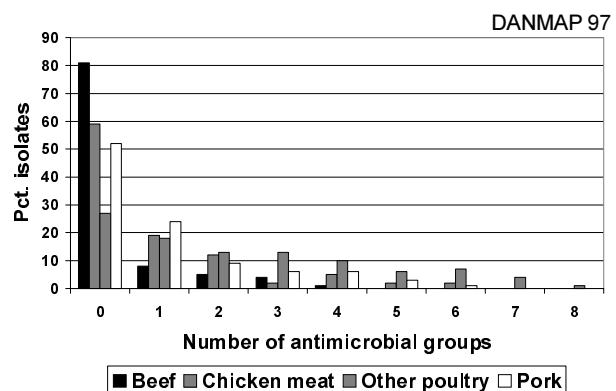
DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	E coli (indikator)					
		Broilers	Broiler meat	Cattle	Beef	Pigs	Pork
Aminoglycosides	Gentamicin	0	0	1	0	0	2
	Kanamycin	0	3	0	0	0	8
	Streptomycin	9	8	21	4	64	15
Amphenicol	Chloramphenicol	0	3	1	3	9	5
Diaminopyrimideine	Trimethoprim	3	13	8	3	6	3
Penicillins	Ampicillin	11	14	10	5	10	30
Quinolones	Enrofloxacin/Cipro.	0	1	0	0	0	0
	Naldixic acid	8	6	0	0	0	1
Sulfonamides	Sulfonamide	25	22	25	8	47	19
Tetracyclines	Tetracycline	11	19	17	15	37	28

Figur 9 Escherichia coli fra slagtedyr fordelt efter det antal antibiotikagrupper, de er resistente overfor.
Escherichia coli from slaughter animals distributed according to the number of antimicrobial group to which they are resistant.



Figur 10 Escherichia coli fra levnedsmidler fordelt efter det antal antibiotika-grupper, de er resistente overfor.
Escherichia coli from foods distributed according to the number of antimicrobial group to which they are resistant.



Sygdomsfremkaldende bakterier

Bakterier fra dyr

Blandt bakterier isoleret i forbindelse med sygdom er der ofte en højere frekvens af resistens, end blandt bakterier fra raske dyr. Dette kan skyldes, at resistensgener er associeret med eventuelle virulensplasmider, eller at bakterierne kommer fra miljøer, hvor der som følge af sygdomsproblemer har været anvendt antibiotika til behandling. Fra dyr er udvalgt isolater af *E. coli* fra sepsis hos fjerkræ og diarré hos kalve og svin, koagulase negative stafylokokker og *Staphylococcus aureus* fra mastitis hos kvæg, samt *Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Staphylococcus hyicus* fra svin.

E. coli. Omstændende oversigt viser typefordelingen af *E. coli* isoleret fra sygdom. Blandt *E. coli* isoleret fra sygdom gælder som for indikator *E. coli*, at resistens er mindre udbredt blandt isolater fra kyllinger end blandt isolater fra kvæg og svin, men her har isolater fra kvæg den hyppigste resistensforekomst (Tabel A2.20, Appendiks 2 og Figur 11). 5% af kalveisolaterne er resistente overfor fluoroquinoloner, og hele 20% er resistente overfor gentamicin.

Det sidstnævnte fund er bemærkelsesværdigt, idet den eneste registrerede anvendelse af gentamicin til danske husdyr er behandling af fravænningsdiarré hos smågrise. Det samlede forbrug af gentamicin i 1997 var på 3 kg aktivt stof. De patogene *E. coli* isolater fra kalve tilhører alle fimbrietype F5 (tidligere K99), og den høje resistensforekomst kan være et udtryk for klonal udbredelse af bestemte resistenstyper. Dette underbygges af at 16 af de 17 gentamycinresistente *E. coli* fra kvæg tillige var resistente overfor ampicillin, streptomycin, sulfonamider og trimethoprim. Mange af dem var i tillæg resistente overfor tetracyklin, chloramphenicol eller andre antibiotika fra aminoglycosidgruppen.

Blandt *E. coli* fra sygdom hos kvæg og svin er 5% og 2% af isolaterne resistente overfor enrofloxacin og 9% henholdsvis 19% overfor nalidixan. Figur 12 og 13 viser MIC fordelingen for enrofloxacin og nalidixan blandt indikator og patogene *E. coli*.

Stafylokokker. For stafylokokker fra mastitis hos malkekøvæg gælder, at de er stort set fuldt følsomme overfor vækstfremmende. Dette stemmer overens med, at vækstfremmende næsten ikke har været anvendt til kvæg her i landet. Derimod er *S. hyicus* fra sodeksem hos grise hyppigt resistente overfor

Serotype fordeling af *E. coli* fra sygdom hos fjerkræ, kvæg og svin

Fra fjerkræ indgår der 28 isolater, 13 isolater er serotype O:78, 9 er serotype O:2 og 6 er ikke typebestemt.

Fra kvæg indgår der 86 isolater. 83 af dem er fimbrietype F5 (tidligere K99), medens de sidste 3 ikke er typebestemt.

Fra svin er 114 isolater undersøgt. 96 isolater er hæmolytiske *coli* serotype O:149, yderligere 16 isolater er hæmolytiske men uden angivelse af serotype. De sidste 2 isolater er non-hæmolytiske, men ikke typebestemt.

makroliderne tylosin og spiramycin og over for virginiamycin. For *S. hyicus* er der også hyppigt resistens overfor lincomycin, tetracyklin og nogle af aminoglycosiderne (Tabel A2.25, Appendiks 2).

Stafylokokker isoleret i forbindelse med mastitis er først og fremmest resistente over for de "gamle" antibiotika, penicillin og sulfonamider.

Actinobacillus pleuropneumoniae er en vigtig årsag til luftvejsinfektioner hos svin, og som sådan repræsenterer den et af de almindelige sygdomskomplekser i husdyrproduktionen. *Actinobacillus* resistensbestemmes ved hjælp af tabletmetoden. (Tabel A2.25, Appendiks 2).

Bakterier fra levnedsmidler

Staphylococcus aureus. I alt 38 isolater af *S. aureus* blev undersøgt. Isolaterne stammede fra mange forskellige levnedsmiddeltyper, som f.eks. pålægsvarer, kager og fersk kød. Godt halvdelen af isolaterne udviste penicillinresistens. Desuden var 8 isolater resistente overfor sulfonamid. Ingen af de undersøgte isolater var methicillinresistente. Stafylokokker indgik ikke i resistensovervågningen af levnedsmidler i 1996. En opgørelse kan ses i Tabel A2.25, Appendiks 2.

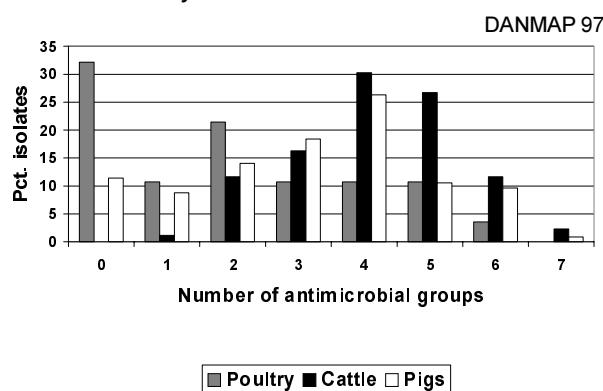
Listeria monocytogenes. De kommunale levnedsmiddelkontrolenheder isolerer jævnligt *Listeria monocytogenes* fra levnedsmidler. 129 af disse isolater er blevet resistensbestemt i forbindelse med overvågningen. Isolaterne stammede fra

mange forskellige levnedsmiddeltyper, som f.eks. pålægsvarer, fisk og oste. Halvdelen af isolaterne udviste sulfonamidresistens. Listeria indgik ikke i resistensovervågningen af levnedsmiddelisolater i 1996. En samlet opgørelse kan ses i Tabel A2.27, Appendiks 2.

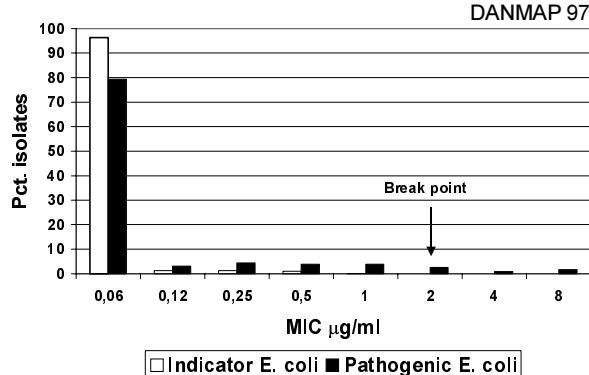
Bakterier fra mennesker

E. coli er en hyppig årsag til både urinvejsinfektion og bakteriæmi (blodforgiftning). Resistensdata foreligger både for isolater fra hospitaler og fra almen praksis. Resultaterne for de sidste tre år fra Århus og Roskilde amter er vist i kurveform i Figur 15 og i Tabel A2.28, Appendiks 2. Figuren illustrerer

Figur 11 Escherichia coli fra tilfælde af sygdom hos dyr, fordelt efter antal antibiotika de er resistente overfor.
Escherichia coli from cases of clinical disease, distributed according to the number of antimicrobials to which they are resistant.



Figur 12 MIC-fordeling af patogene og indikator Escherichia coli fra dyr overfor enrofloxacin.
MIC-distribution of pathogenic and indicator Escherichia coli to enrofloxacin.



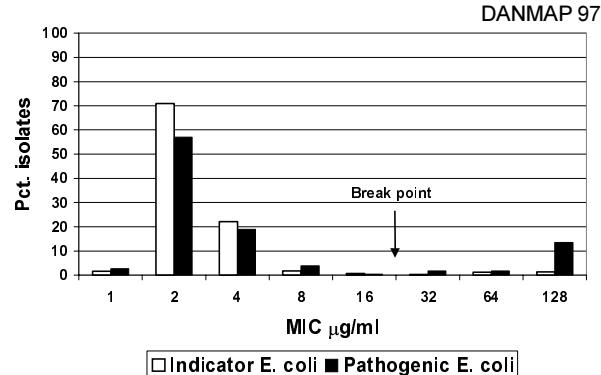
udviklingen over tid. Resistensen hos blodisolater, der både repræsenterer bakterier fra hospitaler og fra primærsektoren, er vist til venstre i figuren. Tre relevante antibiotika er medtaget i figuren: ampicillin, gentamicin og cefuroxim. Ændringerne i Roskilde Amt i resistens overfor de tre stoffer er ikke statistisk signifikante på grund af det lave antal isolater.

Resistensforekomst overfor ampicillin og cefuroxim er generelt højere i Århus Amt end i Roskilde. Dette har sin naturlige forklaring i, at sygehusstrukturen i de to amter er forskellig. Århus Amtssygehuse har landsdelsfunktion, og de har derfor en højere specialiseringsgrad der formentlig fører til et højere forbrug af mere bredspekterede antibiotika.

Som det ses i afsnittet om antibiotikaforbrug, er forbruget af céfalosporiner faldet i Århus Amt i perioden. Den statistisk signifikante stigning i resistens mod ampicillin og cefuroxim kan skyldes co-selektion eller det forhold, at ændringer i forbrug af antibiotika først med nogen forsinkelse afspejler sig i ændringer i resistensforekomsten.

I Figur 14 er vist resistens hos *E. coli* fra urinvejsinfektioner. Som det fremgår, er resistensen hos *E. coli* fra urinvejsinfektioner diagnosticeret hos praktiserende læger og på hospitaler næsten ens, og for ampicillin på højde med isolater fra blod. Dette forhold skyldes, at urinprøverne indsendt fra primærsektoren langt overvejende indsendes p.g.a. behandlingssvigt. Det drejer sig således om et selekteret materiale fra patienter der har været i behandling. Stigningen i forekomst af ciprofloxa-

Figur 13 MIC-fordeling af patogene og indikator Escherichia coli fra dyr overfor nalidixan.
MIC-distribution of pathogenic and indicator Escherichia coli to nalidixic acid.



cinresistens er statistisk signifikant og giver anledning til skærpet opmærksomhed. Data fra primærsektoren i Roskilde Amt kan her ikke sammenlignes med data fra Århus, da prøverne fra Roskilde er indsamlet specielt til vurdering af urinvejsinfektioner i primærsektoren. Materialet er således ikke selekteret. Ampicillinresistensen i dette materiale er derfor den samme som hos *E. coli* indsamlet fra normalpopulationen, ca. 25% hos rekrutter (Tabel A2.24, Appendiks 2).

Streptococcus pneumoniae. Penicillinresistente pneumokokker bliver globalt set et stadigt større problem. I Danmark har vi haft meget begrænsede problemer med kun få resistente stammer. I de nordiske lande har der tidligere på Island været problemer med en resistent klon, der var blevet importeret fra Spanien og siden spredt i befolkningen, godt hjulpet af et relativt højt og ugunstigt antibiotikaforbrug og en hurtig spredning i daginstitutioner for børn. For få år siden blev der observeret en stigning i Skåne i Sverige.

I Figur 15 er resistensen mod erythromycin og andelen af stammer med nedsat følsomhed overfor penicillin vist fra 1990 til 1997. Stammerne kommer fra hele Danmark og kun isolater fra blod og cerebrospinalvæske (prøver taget fra væsken omkring rygmarven ved mistanke om hjernehindebetændelse) er medtaget. Som det ses, har der været en stigning i resistensen mod begge stoffer. Der er ingen tvivl om at en del af disse stammer med nedsat følsomhed er importeret fra udlandet, og således er udtryk for den høje resistens der. Der er dog allerede iværksat et større projekt til at undersøge, om der skulle være andre relevante årsager til den observerede stigning.

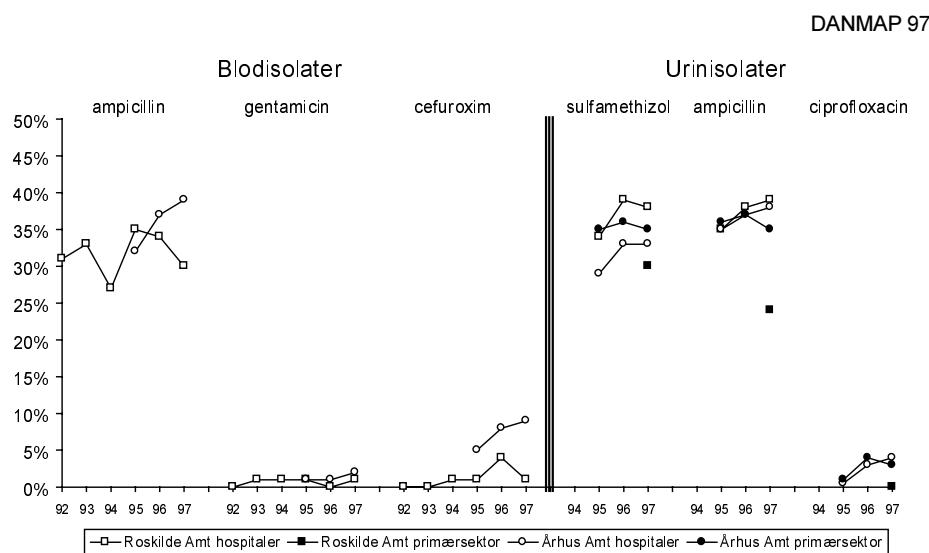
Koagulase negative stafylokokker. Figur 16 viser resistens hos koagulase negative stafylokokker fra bloddyrkninger mod udvalgte antibiotika i de to indikatoramter. Et penicillinresistens niveau på omkring 80% er forventeligt, og resistensen har ligget stabilt på det niveau i mange år. Der er for erythromycin og penicillin ingen forskel mellem de to amter, mens methicillinresistensen er omkring 50% i Århus Amt og omkring 15% i Roskilde. Som ved *E. coli* skal forklaringen på dette problem findes i specialefordelingen på sygehusene i de to amter. I dette materiale fra Roskilde indgår alle isolater, også de der repræsenterer evt. forurening i forbindelse med prøvetagningen. De fleste af isolaterne vil således stamme fra patientens eller

prøvetagerens hud. I materialet fra Århus er der ikke udført resistensbestemmelse på isolater der på forhånd betragtes som forurening. Dette kan forklare forskellen på methicillin resistensen.

Klebsiella pneumoniae. Antallet af isolater er i denne gruppe i Roskilde Amt så lavt, at selv store udsving i kurven i Figur 17 kan være udtryk for tilfældigheder. Der er ikke undersøgt for mecillinam resistens i Århus Amt. Der er ingen væsentlig forskel på resistensen i de to amter og resistensforekomst overfor ceforoxim, ciprofloxacin og mecillinam er lave.

Figur 14 Udvikling i resistens hos *Escherichia coli* isoleret fra infektioner hos mennesker i Roskilde og Århus amter.

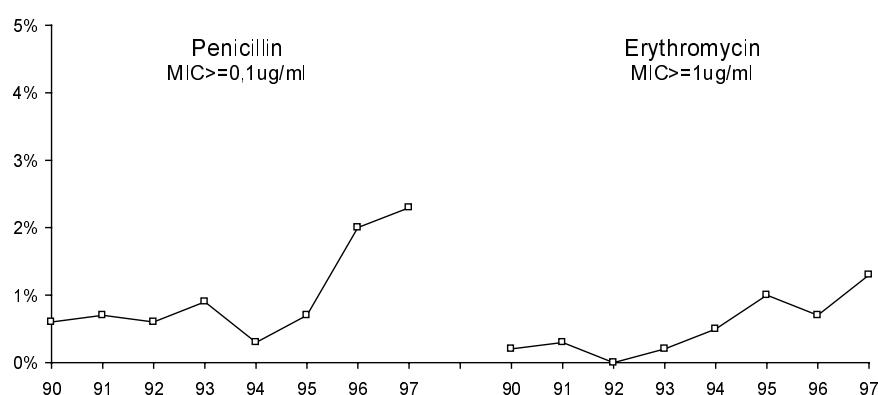
*Trend in occurrence of resistance among *Escherichia coli* from human infections (septicemia and UTI) in Roskilde and Aarhus counties.*



Figur 15 Udvikling i resistens overfor penicillin og erythromycin blandt *Streptococcus pneumoniae* fra blod eller cerebrospinalvæske hos patienter i Danmark.

*Trends in occurrence of resistance towards penicillin and erythromycin among *Streptococcus pneumoniae* from blood or CSF from Danish patients.*

DANMAP 97

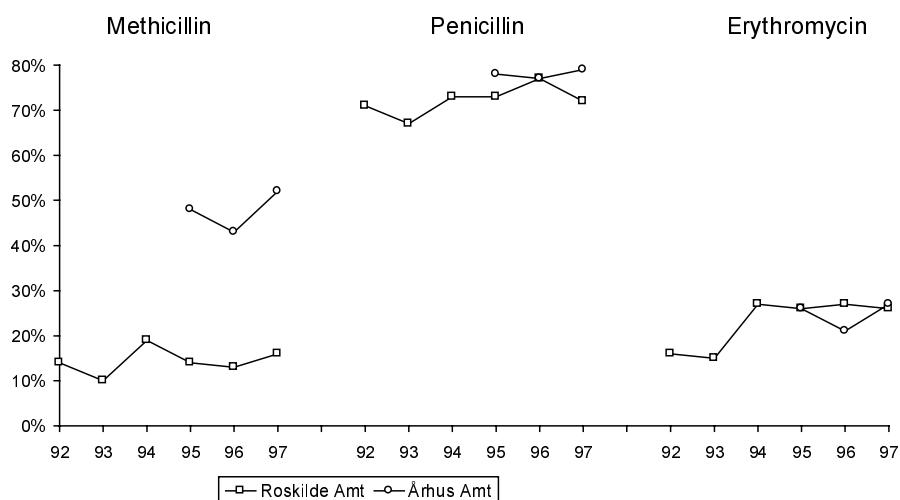


Figur 16

Udvikling i resistens overfor methicillin, penicillin og erythromycin blandt koagulase negative stafylokokker isoleret fra blod hos patienter med septikæmi i Roskilde og Århus amter.

Trends in occurrence of resistance towards methicillin, penicillin and erythromycin among coagulase negative staphylococci from patients with septicemia in Roskilde and Aarhus counties.

DANMAP 97

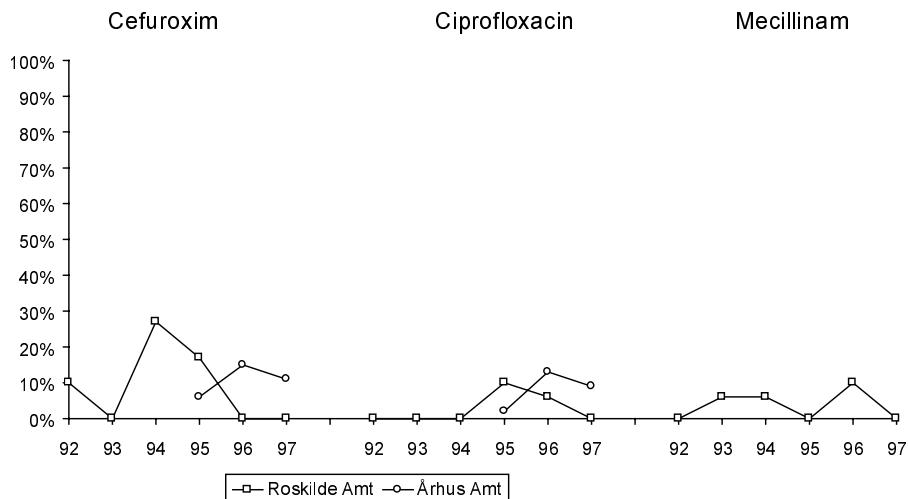


Figur 17

Udvikling i resistens overfor cefuroxim, ciprofloxacin og mecillinam hos *Klebsiella pneumoniae* isoleret fra patienter med blodforgiftning i Roskilde og Århus amter.

*Trends in occurrence of resistance towards cefuroxim, ciprofloxacin and mecillinam among *Klebsiella pneumoniae* isolated from septicemic patients in Roskilde and Aarhus counties.*

DANMAP 97



Anerkendelse

Statens Veterinære Serumlaboratorium vil gerne takke Danske Slagteriers laboratorium i Kjellerup og Kvægbrugets Laboratorium i Ladelund for at stille bakterieisolater fra henholdsvis svin og kvæg til rådighed for overvågningsprogrammet. Statens Veterinære Serumlaboratorium vil endvidere gerne takke såvel kødkontrolpersonale som de deltagende virksomheder for udtagning af slagtehusprøver. Der rettes også en tak til Niels Erik Rønn, Danske Slagterier, og Erik Jacobsen, Danmarks Apotekerforening, for tal vedr. antibiotikaforbruget indtil 1995. Karin Hovgaard, Lægemiddelstyrelsen, takkes for oplysninger vedr. antibiotikaforbruget i 1996 og 1997.

Personalet ved de deltagende LKE-laboratorier takkes for medvirken til indsamlingen af bakterieisolater fra levnedsmidler. Følgende personers hjælp har været specielt værdsat:

Uffe S. Mikkelsen, Levnedsmiddelkontrollen i Sønderjylland I/S;
 Ulla Møller, Levnedsmiddelkontrollen i København;
 Finn Madsen, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen for Lolland, Falster og Møn;
 Flemming Boisen, MLK Fyn I/S;
 V. Quistgaard Nielsen, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen i Ringsted;
 Turid Smith, Bornholms Levnedsmiddelkontrol;
 Mogens Gammel Pedersen, Miljø- og Levnedsmiddelcentret, Slagelse;
 Marius Olesen, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen, Thisted;
 Kirsten Sørensen, LevnedsmiddelCenter-Veje I/S;
 Erik Dahm og Morten Østergaard, MLK Østjylland I/S;
 Lis Nielsen, Miljø og Levnedsmiddelcentret I/S, Horsens;
 Maja Kraglund Holfort, Hygiejnisk Forvaltning, Ålborg;
 Berit Behbahani, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen, Hjørring;
 H.C. Rasmussen, Miljø- og Levnedsmiddelkontrol- len, Varde;
 Jørgen Holse, Miljøcentret, Næstved;
 Per Rasmussen, Miljø- og Levnedsmiddelkontrollen, Helsingør;
 Morten Lisby, Levnedsmiddelkontrollen I/S, Frederikssund;
 J. Wendelboe Nielsen, N.Ø. Vendsyssels levnedsmiddel- og miljøkontrol;

Marianne Møller, Levnedsmiddelkontrollen, Åbenrå; Marie Thisgård, MLK-Vestjylland I/S;

For stor hjælpsomhed og gode kommentarer ved indsamling af data vedrørende resistens og antibiotikaforbrug til mennesker og normalmateriale fra mennesker rettes der en stor tak til:

Karin Hovgaard og Lasse Larsen, Lægemiddelstyrelsen.
 Jens K. Møller, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Århus Kommunehospital.
 Peter Gerner-Smidt og Jørgen Engberg, Afdeling for Mave-tarminfektioner, Statens Serum Institut, Helle Bossen Konradsen, Neisseriaafdelingen, Statens Serum Institut.
 Infirmeriet ved Antvorskov kaserne.
 Personale på medicinske-, neurologiske- og intensivafdelinger i Aarhus og Roskilde Amter.
 Danske Slagterier.
 Personale på Steff-Houlberg slagterierne i Rønne og Ringsted.
 Landboforeningerne i Roskilde, Jyderup og Toreby.
 Antonius Skinkesvin.

Appendiks 1

Indsamling af oplysninger om antibiotikaforbrug

Antibiotika til dyr. Oplysningerne i denne rapport om forbrug af antibiotika til behandling af dyr stammer fra 2 kilder. Data indtil 1995 er indsamlet af afdelingschef Niels Erik Rønn, Danske Slagterier og Erik Jacobsen, Danmarks Apotekerforening. Oplysningerne er baseret på indberetninger til Dansk Lægemiddelstatistik og er muligvis ikke helt fuldstændige. Disse opgørelser skal derfor opfattes som anslæde tal, omend tendenserne formentlig afspejler den faktiske udvikling ret nøje.

Data fra 1996 og frem stammer fra Lægemiddelstyrelsen og er lavet på grundlag af indberetninger af antal solgte pakninger fra medicinalfirmaer. Opgørelsen vil være påvirket af lagerforskydninger men giver formentlig et ret komplet billede af det sande forbrug af antibiotika til behandling af produktionsdyr. Präparater eller pakninger udelukkende beregnet til kæledyr er udeladt af opgørelsen.

Efter udfærdigelse af opgørelsen er resultaterne præsenteret i afrundet form, således at forbrug under 25 kg er angivet som "< 25", forbrug mellem 25 og 100 kg er afrundet til nærmeste tal, deleligt med 25, medens forbrug mellem 100 og 1000 kg er afrundet til nærmeste tal deleligt med 50, og tal derover til tal delelige med 100.

Plantedirektoratet er ansvarlig myndighed for opgørelse af forbruget af antimikrobielle stoffer, der anvendes som vækstfremmere. Opgørelsen udfærdiges på baggrund af lovplichtige indberetninger fra virksomheder, der er autoriseret til at fremstille foderblandinger med indhold af de pågældende stoffer.

Antibiotika til mennesker. Alle data vedrørende antibiotikaforbrug til mennesker i denne rapport stammer fra Lægemiddelstyrelsen. I den første DANMAP rapport præsenterede vi data for sygehusforbruget i 1996. Det har siden vist sig at disse data ikke er tilstrækkeligt valide til en sammenligning med data fra 1997. For ikke at anspore til sammenligninger har vi valgt ikke at bringe 1996 data igen. Det relative forbrug i de forskellige antibiotikagrupper kan dog fortsat sammenlignes.

Data stammer fremdeles fra apotekernes indberetninger til Lægemiddelstyrelsen på baggrund af receptekspeditioner.

Indsamling af bakteriesolater

Bakterier fra dyr. Bakteriesolater som indgår i den integrerede resistensoversigt, stammer dels fra raske slagtedyr (*E. coli*, enterokokker, *Campylobacter* og *Y. enterocolitica*), dels fra indsendelser af prøver til diagnostisk undersøgelse i forbindelse med sygdom (*A. pleuropneumoniae* og *S. hyicus* fra svin, koagulase negative staphylokokker og *S. aureus* påvist i forbindelse med undersøgelse for mastitis hos kvæg, samt *E. coli* påvist i forbindelse med undersøgelser af prøver fra fjerkræ, kvæg og svin for diarré). Endelig resistensbestemmes salmonellabakterier som stammer dels fra subklinisk salmonellaforekomst i husdyrbesætninger, dels fra tilfælde af klinisk salmonellose.

Prøver fra slagtedyr udtages på slagteriet og indsendes til undersøgelse på Statens Veterinære Serum-laboratorium. De udtages, så hvert isolat så vidt muligt repræsenterer en besætning. Prøveudtagning foregår en gang hver måned (for kyllinger dog ugentlig) og antallet af prøver fra hvert slagteri er sat så det forholdsmaessigt svarer til det årlige antal slagtninger på virksomheden. De fjerkræ-, kvæg- og svineslagterier, der indgår i oversvågningen står for henholdsvis 98%, 80% og 95% af det årlige antal slagtninger af de pågældende dyr i Danmark. De undersøgte bakteriesolater fra slagtedyr kan derfor betragtes som en repræsentativ stikprøve, således at resultaterne afspejler resistensforekomsten i de pågældende husdyrpopulationer.

For salmonellabakterier udtages en formelt randomiseret stikprøve blandt alle isolater, der er type-bestemt på Statens Veterinære Serum-laboratorium.

Isolater af bakterier fra diagnostiske indsendelser udvælges pseudorandomiseret blandt isolater påvist ved undersøgelser på Statens Veterinære Serum-laboratorium, samt på kvægbranchens laboratorium i Ladefjord og Danske Slagteriers laboratorium i Kjellerup.

Bakterier fra levnedsmidler. Levnedsmiddelprøver blev indsamlet fra detaileddet af 20 Levnedsmiddelkontrolenheder. De analyserede levnedsmidler var prøver som indgik i LKE-laboratoriernes rutine-

kontrol programmer samt prøver, specielt rekvireret til overvågningsprogrammet.

Indsamlingen af prøver til undersøgelse for indikatorbakterier blev planlagt af Veterinær- og Fødevaredirektoratet. Der blev analyseret levnedsmiddelprøver fra 7 forskellige fødevare kategorier: oksekød, svinekød, kylling, andet fjerkræ, mælkeprodukter, fisk samt frugt og grønsager. Prøvematerialet bestod af både danske og importerede levnedsmidler.

Bakterier fra mennesker. Prøver fra personer uden kendte infektioner (normal materiale).

I denne rapport bliver de første data fra det indsamlede normalmateriale præsenteret. Der er indsamlet prøver fra huden og fra endetarmen fra forskellige grupper af personer. Grupperne er udvalgt på baggrund af en forskellig eksponering for antibiotika i deres hverdag.

Rekrutter. Disse er af praktiske grunde udvalgt som udtryk for en gruppe der er utsat for samme mængde antibiotika som normalbefolkningen, vel vidende at de formodentlig adskiller sig på nogle områder: Mænd er overrepræsenteret, og mænd bruger i denne aldersgruppe generelt mindre antibiotika end kvinder; aldersfordelingen er forskellig fra befolkningen som helhed ligesom de unge generelt bruger mindre antibiotika end børn og ældre. Til gengæld vil der være en overrepræsentation af personer der nyligt har været i behandling mod visse sygdomme der hører ungdommen til, f.eks. chlamydiainfektioner og acne.

Svineproducenter. Denne gruppe eksponeres for antibiotika i forbindelse med håndtering af foder med vækstfremmende og ved behandling af syge dyr. Prøverne er indsamlet ved lejligheder hvor svineproducenterne naturligt var samlet i anledning af kurser, møder, osv. Personerne er ikke randomiseret og selv om det antages, at de er repræsentative for individer i den pågældende erhvervsgruppe kan det ikke udelukkes, at resultaterne er behæftet med bias.

Svineproducenterne er forsøgt opdelt i to grupper: En gruppe der bruger vækstfremmende i produktionen og én der ikke gør. Der kan dog i begge grupper være producenter, der retteligen burde høre til den anden gruppe. Dels har enkelte fra ikke vækstfremmende gruppen anvendt vækstfremmende op til prøvetagningstidspunktet, og dels er der enkelte fra

vækstfremmergruppen der ikke har brugt vækstfremmende i deres dyreproduktion.

I begge grupper kan eksponeringsgraden for antibiotika have varieret idet der i de større bedrifter ofte vil være ansat en fodermester der så vil have den tætteste omgang med foder, dyr og antibiotika til behandling.

Slagteriarbejdere. Ansatte beskæftiget i stalden eller på slagelinien på et svineslagteri udsættes i varierende grad for bakterier, der kommer fra de slagtede svins tarmsystem. Det kunne derfor tænkes, at de relativt mere resistente bakterier, der er i dyrenes tarm vil have mulighed for at kolonisere slagteriarbejdernes tarm. Slagteriarbejderne, der indgår i undersøgelsen er overvejende ansat på et enkelt slagteri.

Hospitalsansatte. Sygeplejersker færdes i et miljø med intensiv brug af antibiotika. Med overholdelse af de hygiejniske forholdsregler skulle den direkte eksponering for antibiotika dog være minimal. Det kan være af større betydning, at sygeplejersker opholder sig i omgivelser, hvor der er en speciel hospitalsflora af bakterier. De kunne, som patienterne, blive koloniseret med denne flora. Prøverne er taget fortinvis på afdelinger med et højt antibiotika-forbrug, bl.a. hæmatologiske og nefrologiske afdelinger, idet dog et mindre antal sygeplejersker var beskæftiget på afdelinger med et lavt antibiotika-forbrug.

For Campylobacter er de første 10 isolater fra klinisk materiale der hver måned er indsendt til Statens Serum Institut blevet udvalgt til resistensbestemmelse. En patient indgår kun én gang i materialet.

Blandt Salmonella er alle S. Typhimurium blevet resistensbestemt, mens det for S. Enteritidis drejer sig om ca. 25% tilfældigt udvalgte isolater. Det er dog tilstræbt at resistensbestemme mindst 25 hver måned. Det gælder som for campylobacter, at en patient kun indgår én gang.

Mikrobiologisk påvisning

Prøver fra dyr

Modtagne prøver opbevares på køl indtil den bakteriologiske undersøgelse påbegyndes.

Salmonella. Undersøgelse af prøver fra kvæg og svin sker ved non-selektiv opformering af 22 g tarmindhold i 200 ml peptonbuffer, der inkuberes ved 37°C natten over. Derefter udsåes 100 ml opformeringskultur fordelt som 3 dråber på Modified Semisolid Rappaport-Vassiliadis medie, som inkuberes ved 41,5 °C natten over. Serotyping ved objektglasagglutination.

Prøver fra fjerkræ undersøges ved non-selektiv opformering af fæcessamleprøver, subsidiært organprøver, i peptonbuffer i forholdet 1:9 ved 37 °C natten over, efterfulgt af selektiv opformering af 0,1 ml opformeringskultur i 9,9 ml Rappaport-Vassiliadis (RV) bouillon, som ligeledes inkuberes ved 41,5 °C natten over. Fra RV bouillon såes ud på Rambach agar, der inkuberes ved 37 °C natten over. Præsumptive salmonella isolater verificeres og types ved objektglasagglutination.

Campylobacter. Prøverne undersøges såvel ved direkte udsæd på selektiv agar, som ved opformering i selektivt medie. Den selektive agar er CCD-agar, som inkuberes i mikroaerofil atmosfære med ca. 5% brint i 1-5 dage ved 42 °C. Selektiv opformering sker ved podning af Preston-bouillon i forholdet 1:10, efterfulgt af inkubering i mikroaerofil atmosfære i 1 døgn ved 42 °C. Derefter podes CCD-agar med 10 ml opformeringskultur, efterfulgt af inkubering som beskrevet ovenfor. Isolaterne speciesbestemmes ved katalasetest og efter deres evne til at hydrolysere henholdsvis hippurat og indoxylacetat, samt efter deres følsomhed overfor cephalothin.

Y. enterocolitica. Prøverne undersøges for Yersinia ved non-selektiv opformering af 20 g blindtarmsindhold i 180 ml fosfatsorbitolbuffer, efterfulgt af inkubering i 3 timer ved stuetemperatur og derefter i 3 døgn ved 4 °C. To ml præopformerings-kultur overføres til 100 ml ITC (Irgasan-Ticarcillin-kalium Chlorat) bouillon, som inkuberes 2-4 dage ved 24 °C. Derefter overføres 10 ml kultur til CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin) agar. Efter inkubering natten over ved 30 °C subkultiveres røde kolonier med mørkt centrum på brillantgrønt-sorbitol agar. Sorbitol positive kolonier undersøges for ureaseaktivitet og identificeres biokemisk og verificeres ved agglutination med typespecifikke sera.

E. coli. Ved undersøgelse for E. coli stryges prøvemateriale direkte ud på drigalski agar. Pladerne inkuberes natten over ved 37 °C. Én gul koloni

subkultiveres på blodagar. Gule kolonier, der er katalasepositive og oxidasenegative identificeres efter følgende standardkriterier: indol, citrat, methylrødt og Voges-Proskauer.

Enterokokker. Ved undersøgelse for enterokokker udstryges materiale direkte på Slanetz agar, som inkuberes ved 37 °C. Fra Slanetz subkultiveres 3 kolonier på æsculinagar. Æsculinpositive, hvide kolonier identificeres efter følgende kriterier: bevægelighed, arginin dihydrolase samt evnen til at forgære mannitol, sorbitol, arabinose, raffinose og melibiose.

Patogene bakterier. Diagnostiske indsendelser blev undersøgt for forekomst af patogene bakterier efter laboratoriernes standardprocedurer.

Prøver fra levnedsmidler

Isolationen af indikatorbakterierne fra levnedsmidler blev udført af LKE-laboratorierne. Stammerne blev efterfølgende sendt til Veterinær- og Fødevare-direktoratet i standard transport medier. Ved Afdeling for Mikrobiologisk Sikkerhed blev identiteten af isolaterne verificeret inden stammerne blev testet for antibiotikaresistens.

Fra hver levnedsmiddelprøve blev der kun isoleret ét E. coli og eller ét enterokok isolat.

Escherichia coli. Til isolation af E. coli blev der anvendt 5 gram levnedsmiddel, der blev inkuberet ved 44°C i 18-24 timer i 45 ml MacConkey- eller laurylsulfate-bouillon. Fra opformeringbouillon blev der lavet udsæd på rød-violet galde agar med øjepodenål, efterfulgt af 48 timers inkubation ved 44°C. Presumptive E. coli blev efterfølgende rendyrket på blodagar, overført til et standard transport medie og sendt til Veterinær- og Fødevaredirektoratet.

Enterokokker. Fem gram levnedsmiddel blev analyseret for forekomst af enterokokker (E. faecium og E. faecalis) ved at til sætte 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 rendyrket på blodagar, overført til et standard transport medie og sendt til Veterinær- og Fødevaredirektoratet.

Enkelte af indikatorbakteriestammerne blev isoleret efter de kvantitative metoder der er angivet af Nor-

disk Metodik Komité för Livsmedel (NMKL). Enterokokker er således isoleret efter NMKL No. 68, 2. udgave, 1992 og *E. coli* er isoleret efter NMKL No. 125, 3. udgave, 1996.

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

Salmonella. *Salmonella* blev isoleret efter proceduren angivet i NMKL nr. 71, 4. udgave, 1991 eller LST cirkulære 6.3.17.2 , 1996.

Ved Veterinær- og Fødevareministeriet blev alle tilsendte isolater identificeret ved hjælp af standard morfologiske undersøgelser og biokemiske tests. *Salmonella* blev serotyptet på Statens Veterinære Serumlaboratorium.

Påvisning af vancomycinresistente enterokokker. I efteråret 1997 blev der fra detailleredet indkøbt 60 danske slagtekyllinger. 5 gram halsskind blev udtaget fra hver kylling og inkuberet med 40 ml azid-dextrose bouillon ved 44°C i 18 - 24 timer. Efter denne opformering blev der foretaget overfladeudsæd på selektivt og non-selektivt medie, henholdsvis Slanetz & Bartley agar med 50ppm vancomycin og Slanetz & Bartley uden vancomycin. Isolaterne blev herefter undersøgt for vancomycinresistens ved tabletdiffusionsmetoden. Resistente isolater blev undersøgt for tilstedeværelsen af *vanA* genet ved PCR analyse.

Prøver fra mennesker

Alle prøver blev undersøgt for indikatorbakterier: koagulase negative stafylokokker i hudprøverne og *E. coli* og enterokokker i endetarmsprøverne. Endetarmsprøver fra slagteriarbejdere blev endvidere undersøgt for indhold af thermofile *Campylobacter*, *Salmonella* samt *Yersinia enterocolitica*. Det var ikke muligt at isolere alle bakterier fra alle personer. Det fremgår af tabellerne hvor mange isolater der er undersøgt i de enkelte grupper.

Prøveudtagningen blev gennemført således: Fra alle deltagere blev taget to forskellige prøver, en afsvabring med en fugtet vatpind af huden i albuebøjningen og en prøve fra endetarmen, ligeledes med en fugtet vatpind. Podepindene blev opbevaret og forsendt i SSI-transportmedium.

Prøverne blev undersøgt på Statens Serum Institut. Efter ankomst til laboratoriet blev vatpinden omrystet

i fysiologisk kogsaltopløsning og sået ud på vækstmedie med henblik på isolation og dyrkning af henholdsvis *E. coli*, enterokokker og koagulase-negative staphylokokker.

Med henblik på at isolere enterokokker blev 200 ul af den tidligere nævnte opløsning sået ud på en galdeæsculinazid agar (plade 1). For at øge sandsynligheden for at isolere vancomycinresistente enterokokker blev der også sået ud på en plade med samme medie der yderligere indeholdt 8 mg/l vancomycin (plade 2). Var der vækst på plade 1 blev en tilfældig koloni af bakterier udvalgt til videre analyse; bestemmelse af art og resistensmønster. Hvis der var vækst på pladen med vancomycin blev der fra denne plade valgt et isolat der yderligere blev undersøgt med PCR for kendte vancomycin resistensgener. For enterokokker gælder således at antallet af isolerede enterokokker på plade 1 i de enkelte grupper er udtryk for hvor mange der er bærere af enterokokker når denne vatpindsmetode anvendes. Fordelingen af de forskellige enterokokarter blandt disse isolater vil - da de er udvalgt tilfældigt - være udtryk for fordelingen af enterokokker i den pågældende gruppe af mennesker.

Ved også at så prøven ud på et vækstmedium med vancomycin øges sensiteten af undersøgelsen betragteligt. Er der bare en enkelt enterokok der er vancomycinresistent vil den vokse på mediet og det vil være muligt at udtales sig om, hvor mange af de undersøgte personer der med denne metode havde vancomycinresistente enterokokker i prøven.

De humanpatogene bakterier der indgår i denne rapport er alle indsendt som en klinisk patientprøve til et klinisk mikrobiologisk laboratorium: Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Århus Kommunehospital eller Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Statens Serum Institut. For nogle isolater er der som led i pågående nationale overvågningsprojekter indsendt bakterier til Statens Serum Institut, hvor der er foretaget yderligere undersøgelser fx. resistensbestemmelser med standard metoder der rutinemæssigt anvendes på Statens Serum Institut. I Århus anvendes Præ-diffusionsmetoden, som den er beskrevet i Villy Frølund Thomsen: Om teknikken ved resistensbestemmelse med særligt henblik på anvendelse af prædiffusion. Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busch, København 1967. 146 s.

Resistensbestemmelse

Interkalibrering af metoder

Statens Veterinære Serumlaboratorium. Veterinær- og Fødevaredirektoratet og Statens Serum Institut anvender hver deres metode til følsomhedsbestemmelse af de bakterier der indgår i overvågningen. For at være sikker på at man kan sammenligne resultaterne fra de tre institutioner er der blevet lavet en interkalibreringsundersøgelse. Ved en sådan undersøgelse bestemmer de tre institutioner resistensen hos de samme bakterier for at se om de får ens resultater når de anvender hver deres metode. I undersøgelsen indgik 119 stammer, bestående af *E. coli* (46), *Klebsiella oxytoca* (13), *Klebsiella pneumoniae* (17), *Salmonella species* (10), *S. aureus* (10), koagulase negative stafylokokker (10), *Enterococcus species* (13). Derudover blev medtaget 6 ATCC kontrolstammer: *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25923, *E. coli* 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853 og *E. faecalis* ATCC 29212. Stammerne var udvalgt med henblik på at dække et bredt følsomhedsområde for de tre antibiotika som indgik i undersøgelsen: ampicillin, gentamicin og tetracyclin.

På Statens Veterinære Serumlaboratorium blev stammerne testet med Sensititer systemet (Accumed), mens de i Veterinær- og Fødevaredirektoratet blev undersøgt med tablet diffusions metoden (NeoSensitabs, Rosco) på Mueller Hinton BBL2 medie.

På Statens Serum Institut blev stammerne undersøgt med plade fortynding på Mueller Hinton BBL2 medie ifølge NCCLS's anbefalinger. Resultater fra Statens Serum Institut blev valgt som referenceværdi. Stammerne blev bestemt som følsomme (F), intermediær resistente (I) eller resistente (R) ud fra NCCLS MIC breakpoint eller zone breakpoint (DANMAP rapport 1997). Stammer blev udtaget fra

Tabel A1.1 Sammenligning af MIC-resultater fundet på SSI og SVS.
Comparison of MIC results from SSI and SVS

		SVS									DANMAP 97								
		Ampicillin			Gentamicin			Tetracyclin			Ampicillin			Gentamicin			Tetracyclin		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
SSI	Referenceværdi:																		
	Følsom (S)	36			81	1		69	1	4	78	1		75					
	Intermediær (I)	1	2			1			1		2		1				1		
	Resistent (R)	4		49			15			18		3		32					

resultatopgørelsen, hvis der mangler en værdi for det undersøgte antibiotikum.

Den største uoverensstemmelse sås for ampicillin og tetracyclin, hvor fire ampicillin følsomme stammer blev bestemt som resistente på Statens Veterinære Serumlaboratorium og fire tetracyclin følsomme stammer blev fundet resistente på Statens Veterinære Serumlaboratorium, Tabel A1.1. Tre af disse stammer var de samme for de to stoffer, hvilket kunne tyde på at uoverensstemmelsen skyldes at de tre isolater ikke har været de samme på Statens Serum Institut og Statens Veterinære Serumlaboratorium. Ved sammenligning af MIC resultater fra Statens Veterinære Serumlaboratorium og hæmningszone resultater for Veterinær- og Fødevaredirektoratet fås også en udmærket korrelation (Tabel A1.2).

Tabel A1.2 Sammenligning af MIC-resultater fra SSI og hæmningszone resultater fra VFD.

Comparison of MIC results from SSI and inhibitions zones from VFD

		VFD									
		Ampicillin				Gentamicin				Tetracyclin	
		S/I	R	S/I	R	S/I	R	S/I	R	S/I	R
SSI	Referenceværdi:										
	Følsom (S)	36				78	1	75			
	Intermediær (I)	1	2			2		1			
	Resistent (R)	4	49			1	18	3		32	

Den største uoverensstemmelse sås i dette tilfælde for ampicillin hvor fire stammer der var fundet resistente ved MIC blev bestemt som følsomme/intermediær resistente i Veterinær- og Fødevaredirektoratet. Ligeledes blev tre tetracyclin resistente stammer bestemt som ikke-resistente i Veterinær- og Fødevaredirektoratet. En enkelt af disse stammer er den samme for de to antibiotika.

Resultatet af interkalibreringsundersøgelsen viste, at metoder anvendt til følsomhedstestning på de tre institutioner var sammenlignelige. Det er hensigten at der fremover skal være en årlig interkalibrering.

Der er ikke nogen standardmetode til at resistensbestemme *Campylobacter*, og de tre deltagende institutioner har hver brugt deres egen metode. Det har derfor været nødvendigt af foretage en sammen-

ligning af metoder på dette område, med udsendelse af de samme stammer til de tre institutioner. Resultaterne fra denne undersøgelse er ved af blive opgjort og foreløbige resultater tyder på, at der ikke skulle være problemer med at sammenligne resultaterne, med undtagelse af resultater for ampicillin, som derfor er udeladt.

For at sikre at de tre institutioner opnår ens identifikation af enterokokker er 60 isolater blevet undersøgt dobbelt blindet; 55 af disse var udvalgt tilfældigt og 5 udvalgt da der tidligere havde været uoverensstemmelse i identifikationen. Af de 60 isolater var der ved denne interkalibreringsundersøgelse uoverensstemmelse ved tre isolater. Det svarer til 5%. I alle tre tilfælde var der tale om faecium/faecalis ombytninger.

Metoder til resistensbestemmelse

Bakterieisolater fra dyr. Resistens overfor vækstfremmerne avoparcin, avilamycin, flavomycin, monensin, salinomycin, carbadox og olaquindox bestemmes som MIC efter pladefortyndingsmetoden. Campylobacterisolater fra dyr resistensbestemmes overfor alle antibiotika ved hjælp af pladefortynding. Isolater af *Actinobacillus* resistensbestemmes ved hjælp af tabletmetoden, bortset fra resistens overfor carbadox og olaquindox.

Alle andre bakterier resistensundersøges i Sensititre (Accumed), som er en kommersielt tilgængelig metode til MIC-bestemmelse under anvendelse af dehydrerede medier i mikrotiterbrønde. Brøndene inoculeres i overensstemmelse med NCCLS retningslinier og inkuberes aerobt ved 37 °C i 18-20 timer. MIC defineres som den laveste antibiotika-koncentration hvor der ikke er synlig vækst. De anvendte breakpoints er angivet i Tabel A1.3.

For en nærmere beskrivelse af metoderne til resistensbestemmelse ved hjælp af tabletter og ved pladefortynding henvises til DANMAP rapport nr. 1 fra februar 1997.

Følgende stammer blev brugt til kvalitetskontrol: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 og *E. faecalis* ATCC 29212. Ved resistensbestemmelse i Sensititre inkuleres et sæt plader med kontrolstammerne og inkuberes sammen med isolaterne, der skal resistensbestemmes. Ved MIC-bestemmelse ved pladefortynding bliver alle 4 kontrolstammer inkluderet på hver plade.

MIC-værdierne for kontrolstammer vurderes hver dag, og såfremt de er uden for de definerede intervaler undersøges alle isolater igen. Samtlige isolater nedfrysес og gemmes med henblik på evt. opfølgende undersøgelser.

Bakterier fra levnedsmidler. Alle isolater blev undersøgt for resistens overfor en række forskellige terapeutiske og vækstfremmende antibiotika.

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

Resistensbestemmelserne af *Campylobacter* blev udført efter en modifieret tabletmetode, hvor en suspension af *Campylobacter* blev tilsat Blod agar base No.2 (Oxoid), inden agaren størknede. Efterfølgende blev tabletterne placeret på overfladen af agaren. Inkubation ved 42 °C i 48 timer under mikroaerofile forhold.

De grænser (breakpoints) der er anvendt til at skelne mellem følsomme og resistente isolater for forskellige antibiotika er angivet i (Tabel A1.4).

For tabletbestemmelserne er anvendt de fra Rosco foreslæde breakpoints. For vækstfremmende antibiotika er fastlagt arbitrære breakpoints ud fra analyseresultaterne. For *Campylobacter* er arbitrære breakpoints ligeledes fastlagt efter analyse af resultaterne.

Bakterier fra mennesker. Til resistensundersøgelse af bakterier fra de humane normalmateriale blev anvendt tabletmetoden (Rosco-diagnostica) eller MIC-bestemmelse ved pladefortynding. Med mindre det specifikt fremgår af tabellerne i Appendiks 2 at resistens er bestemt som MIC er der anvendt tablet diffusion.

Beskrivelse af datahåndtering

Bakterieisolater fra husdyr. Resultater af den primære undersøgelse af slagteriprøver for de ønskede bakterier – positive såvel som negative fund - samt af resistensbestemmelserne indføres i en

Tabel A1.3 Breakpoints og fortyndinger brugt ved test af bakterier fra dyr. Isolater med en MIC højere (eller en hæmningszone mindre) end vist blev betragtet som resistente.

Breakpoints and range of dilutions used for testing bacteria from animals. Isolates with MIC higher (or inhibitions zones smaller) than the figures shown were considered resistant.

Antimicrobial agent	DANMAP 97									
	Salmonella, Yersinia, E. coli		Staphylococci		Enterococci		Campylobacter		A. pleuropneumoniae (tablet diffusion)	
	Breakpoints µg/ml	Range	Breakpoints µg/ml	Range	Breakpoints µg/ml	Range	Breakpoints µg/ml	Range	Breakpoints	
Ampicillin	16	0.5-32			8	0.25-512			17 mm	
Apramycin	8	0.5-64	32	0.25-32	32	1-128	16	0.25-32	18 mm	
Avilamycin			8	0.125-128	8	0.125-128				
Avoparcin			8	0.25-128	8	0.25-128				
Bacitracin			64	1-128	64	1-128				
Carbadox	64	2-256					64	0.0625-128	64 µg/ml	
Ceftiofur	16	0.25-16	16	0.25-32	16	0.25-32				
Chloramphenicol	16	1-128	16	0.5-64	16	0.5-64	16	0.25-32	24 mm	
Colistin	8	1-64					32	0.125-256	18 mm	
Enrofloxacin	2	0.06-8	2	0.125-16			2	0.25-32	17 mm	
Erythromycin			4	0.25-32	4	0.25-32	16	0.25-32	23 mm	
Flavomycin			8	0.125-128	8	0.125-128				
Gentamicin	8	0.25-32	8	0.25-32	500	1-2048	16	0.25-32	23 mm	
Kanamycin	32	0.25-32								
Lincosamycin			2	0.25-32	2	0.25-32				
Monensin			8	0.125-128	16	0.125-128				
Nalidixic acid	16	1-128					16	1-128	23 mm	
Neomycin	8	0.5-64	64	0.5-64	64	1-2048	8	0.5-64	20 mm	
Olaquindox	64	0.125-256					64	0.0625-128	64 µg/ml	
Penicillin			0.12	0.12-16	8	1-2048			10 mm	
Pristinamycin			2	0.25-32	2	0.25-32				
Salinomycin			8	0.125-128	8	0.125-128				
Spectinomycin	32	1-128	64	1-128	64	1-256	16	0.25-32	20 mm	
Spiramycin			16	0.5-32	16	0.5-32	16	0.25-32	20 mm	
Streptomycin	16	2-256	16	1-128	1000	1-2048	32	1-128	23 mm	
Sulfonamide	128	2-256	256	4-512			256	4-512	20 mm	
Teicoplanin			16	0.5-32	16	0.5-32				
Tetracycline	8	0.5-32	8	0.25-32	8	0.25-32	4	0.25-32	20 mm	
Trimethoprim	8	0.25-32	8	0.5-32	8	0.5-32			16 mm	
Tylosin			4	0.25-32	4	0.25-32	64	0.5-128	19 mm	
Vancomycin			16	0.5-64	16	0.5-64				
Virginiamycin			4	0.125-128	4	0.125-128				

Oracle ver. 7 database. Resistensresultater gemmes som kontinuerte værdier (MIC eller mm hæmningszone) samt tolket som følsom, respektive resistent efter det gældende breakpoint. For hvert isolat findes oplysning om dato og sted for udtagning af prøve samt om hvilken dyreart den stammer fra. Endvidere er oplysning om oprindelsesbesættning tilgængelig. Al opgørelse af resultater sker ved hjælp af SAS version 6.12.

Bakterieisolater fra levnedsmidler. Resultaterne fra undersøgelsen af levnedsmiddelprøver bliver indrapporteret fra LKE-laboratorierne til Veterinær- og Fødevaredirektoratet via den levnedsmiddel-mikrobiologiske database (LMD) eller på indberetningsskemaer, som løbende indsendes til Veterinær- og Fødevaredirektoratet. Resultaterne af resistensbestemmelserne gemmes i en Paradox 3.5 database som mm hæmningszone eller MIC-værdi. For hvert isolat findes oplysninger om prøvetype,

bakterieart, undersøgelsesdato, hvilken Levnedsmiddelkontrolenhed, der har forestået analysen samt LKE-referencenr., som gør det muligt at indhente supplerende oplysninger om isolatet fra LKE-laboratoriet. Endvidere registreres prøvens oprindelsesland i det omfang oplysningerne er tilgængelige. Opgørelse af resistensdata er foretaget som udtræk fra Paradox.

For at illustrere forskelle og ligheder mellem bakterier isoleret fra forskellige kilder er i visse tilfælde lavet en fordeling af isolaterne efter, hvor mange antibiotika de er resistent overfor. Disse opgørelser er lavet således, at resistens overfor f.eks. et eller flere makrolider kun tæller een gang.

Tabel A1.4 Anvendte breakpoints til bakterier fra levnedsmidler. Isolater betragtes som resistente hvis deres MIC-værdi er højere eller hæmningszone mindre end vist i tabellen.
Breakpoints used for bacteria from foods. Isolates were considered resistant if they had MIC's higher or inhibitions zones less than shown in the table.

Antimicrobial agent	Bacterial genera						DANMAP 97
	E. coli	Salmonella Enterica	Yersinia enterocolitica	Campylobacter	Listeria / S. aureus	Enterococci	
Ampicillin	23 mm	23 mm	-	-	-	-	
Apramycin	23 mm	23 mm	23 mm	23 mm	23 mm	-	
Avilamycin	-	-	-	-	-	8 µg/ml	
Bacitracin	-	-	-	-	17 mm	17 mm	
Carbadox	64 µg/ml	-	-	-	-	-	
Ceftiofur	23 mm	23 mm	23 mm	-	23 mm	-	
Chloramphenicol	24 mm	24 mm	24 mm	24 mm	24 mm	24 mm	
Colistin	18 mm	18 mm	18 mm	18 mm	-	-	
Enrofloxacin	21 mm	21 mm	21 mm	21 mm	21 mm	21 mm	
Erythromycin	-	-	-	23 mm	23 mm	23 mm	
Flavomycin	-	-	-	-	-	8 µg/ml	
Fusidin	-	-	-	-	23 mm	-	
Gentamycin	23 mm	23 mm	23 mm	23 mm	23 mm	15 mm	
Kanamycin	23 mm	23 mm	23 mm	23 mm	23 mm	-	
Lincomycin	-	-	-	-	23 mm	-	
Methicillin	-	-	-	-	20 mm	-	
Monensin	-	-	-	-	-	16 µg/ml	
Nalidixic acid	23 mm	23 mm	23 mm	23 mm	-	-	
Nitrofurantoin	23 mm	23 mm	23 mm	-	-	20 mm	
Olaquindox	64 µg/ml	-	-	-	-	-	
Penicillin	-	-	-	-	24 mm	10 mm	
Pristinamycin	-	-	-	-	23 mm	23 mm	
Salinomycin	-	-	-	-	-	8 µg/ml	
Spectinomycin	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	-	-	
Streptomycin	24 mm	24 mm	24 mm	24 mm	24 mm	15 mm	
Sulfonamid	24 mm	-	24 mm	-	24 mm	-	
Tetracyclin	24 mm	-	24 mm	24 mm	24 mm	24 mm	
Trimethoprim	16 mm	16 mm	16 mm	-	17 mm	-	
Tylosin	-	-	-	-	21 mm	21 mm	
Vancomycin	-	-	-	-	11 mm	11 mm	
Virginiamycin	-	-	-	-	23 mm	23 mm	

Materials and methods

Data on antibiotic usage

Antibiotics in animals. Data on antibiotic usage in animals presented in this report came from 2 sources. Usage for the period until 1995 has been collated by section head N. E. Rønn, the Federation of Danish Pig Producers and Slaughterhouses and E. Jacobsen, the Danish Pharmaceutical Association. The results are based on voluntary reporting to Danish Medical Statistics and may be incomplete. The results should therefore be regarded as estimates although they probably reflect rather accurately the true trend in usage of antimicrobials for therapy.

Results for 1996 onwards are based on compulsory reporting by medical companies to the Danish Drug Agency of the quantity of drugs sold. This statistic will be affected by changes in the stocks held by

wholesalers and pharmacies but is expected to provide a rather accurate estimate of the quantities of antimicrobials used in food animals. Products and formulations obviously intended for use only in pet animals have been excluded from the statistic.

After collation of the data, the figures presented in Table A2.1 were rounded, so that quantities between 1 and 25 are shown as " < 25 "; quantities between 25 and 100 were rounded to the nearest figure divisible by 25; quantities over 100 kg were rounded to the nearest 50 and those over 1,000 to the nearest 100.

The Danish Plant Directorate is responsible for the collection of data on the use of antimicrobials for growth promotion. The statistic is based on the compulsory reporting by companies licensed to produce premixes containing antimicrobials.

Antimicrobials used in humans. Data on the consumption of antimicrobials in humans were collated by the Danish Drug Agency on the basis of sales at Danish pharmacies, including hospital pharmacies. In the first DANMAP report we presented data for the usage of antimicrobials in hospitals in 1996. Those data have turned out to contain inaccuracies and comparison with 1997 data will not be valid. For this reason data for 1996 have not been included in the present report. However, the distribution of the consumption of antimicrobials between antimicrobial families is comparable.

Collection of bacterial isolates

Isolates from animals. Bacterial isolates included in the monitoring programme were collected from animals at slaughter (*Escherichia coli*, *enterococci*, *Campylobacter* and *Yersinia enterocolitica*), as well as from diagnostic submissions (*Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Staphylococcus hyicus* from pigs, coagulase negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* from examination of cattle for mastitis, and *E. coli* from diarrhoea in cattle and pigs and septicemia in poultry). Finally, *Salmonella* isolates from subclinical salmonella infections as well as from cases of clinical salmonellosis were included.

The slaughter samples were collected by meat inspection staff or company personnel and sent to the Danish Veterinary Laboratory for examination. The plants have been instructed to collect the samples so that if at all possible each sample represents a herd. Samples were collected once a month (for broilers weekly) and the number of samples per plant has been determined in proportion to the annual kill at the plants. The broiler, cattle and pig slaughter plants included in the surveillance programme are responsible for 98%, 80% and 95%, respectively, of the total national production of these animal species. The bacterial isolates may therefore be regarded as resulting from a stratified random sample of these animal populations, so that the occurrence of resistance provides a good estimate of the true occurrence in the populations.

Salmonella isolates for inclusion in the programme were selected as a true random sample among isolates serotyped at the Danish Veterinary Laboratory. The DVL is national reference laboratory

with respect to salmonella in animals, feed stuffs and food and receives all such isolates for typing. Bacterial isolates from diagnostic submissions were selected by a pseudo-random process among isolates from submissions to the DVL, the Cattle Health Laboratory in Ladefjord and the laboratory of the Federation of Danish Pig Producers and Slaughterhouses in Kjellerup. Accordingly, for these pathogens the programme achieved nation-wide coverage.

Isolates from food. Food samples were collected at retail outlets by 20 Municipal Food and Environmental Laboratories (MFEL). The material represented food samples taken as part of the routine-control programmes of the MFEL and samples that were requested specifically for the DANMAP surveillance programme.

The collection of food samples for analyses of indicator bacteria was planned by the Danish Veterinary and Food Administration (DVFA) and representatives of the following 7 types of foods were analysed: beef, pork, chicken, other poultry, dairy products, fish, fruit and vegetables. The material consisted of both Danish and imported foods.

Isolates from humans. The resistance frequencies in bacteria from humans exposed by different selection pressures are presented. Samples were obtained from skin swabs from the fossa cubiti (coagulase negative staphylococci) and rectal swabs (*E. coli* and *enterococci*). Swabs were collected from the following groups:

Army recruits. Although assumed to constitute a random sample of people with a "typical" exposure to antimicrobials (community sample of individuals) it is appreciated that this is not entirely correct. For example, there is an over representation of younger males and young people in general are known to have a relatively high use of tetracycline for treatment of for example acne and chlamydia infections.

Pig producers. Professionally this group of people spend much time in surroundings with an elevated level of antimicrobials. Furthermore they are exposed to the natural flora of pigs.

Abattoir workers. Abattoir staff employed in the yard area or on the slaughter line are exposed to the natural gut flora of pigs, however not to antibiotics used in pig production.

Nurses. In their daily work nurses are in contact

with antibiotics. Although the use of closed systems and flow benches should minimise this exposure, we know from the occurrence of allergy to antimicrobials among nurses that the exposure is not negligible. In addition, nurses are exposed to the local hospital strains.

Clinical isolates from humans are all isolates submitted to the Departments for Clinical Microbiology at Aarhus Kommunehospital and Roskilde Amtssygehus as well as Statens Serum Institut. *E. coli* isolates from the primary health care sector in Roskilde County are from a separate study of primary urinary tract infection, and the resistance frequencies are not comparable with the results from Aarhus County.

Isolation of bacteria

Samples from animals. All samples were stored at 4 °C until start of the bacteriological examination.

Salmonella. Examination of samples from cattle and pigs was done by non-selective pre-enrichment of 22 g material in 200 ml of PBS and incubation over night at 37 °C. A plate with Modified Semi-solid Rappaport-Vassiliadis medium was inoculated with 100 ml of pre-enrichment broth deposited on the agar as 3 drops. Incubation overnight at 41.5 °C was followed by serotyping by slide agglutination of suspect colonies.

Samples from poultry were examined by nonselective pre-enrichment in PBS of pooled drop-pings, or homogenized organs, at a ratio of 1:9 and incubated at 37 °C over night. Selective enrichment by inoculation of 9.9 ml Rappaport-Vassiliadis broth with 0.1 ml pre-enrichment broth and incubation at 41.5 °C over night. The selective broth was inoculated onto Rambach agar. Presumptive *Salmonella* isolates were verified and typed by slide agglutination.

Campylobacter. The samples were examined by direct inoculation of selective agar as well as by selective enrichment. As selective agar was used CCD agar, which was incubated in microaerophilic atmosphere with 5% hydrogen for 1-5 days at 42 °C. Selective enrichment was done by inoculation of Preston broth at a ratio of 1:10, followed by incubation in microaerophilic atmosphere for 24 h at 42 °C. Ten ml of this enrichment culture was inoculated onto CCD agar and incubated as described above. *Campylobacter*-like colonies were identified by their

catalase activity, by their ability to hydrolyse hippurate and indoxyl acetate, respectively, and by their susceptibility to cephalothine.

Y. enterocolitica. The samples were examined for *Yersinia* by non-selective pre-enrichment of 20 g caecal contents in 180 mls of PSB, which was incubated for 3 hours at room temperature followed by 3 days at 4 °C. Two ml of pre-enrichment culture was transferred to 100 ml of ITC (Irgasan-Ticarcillin-potassium Chlorate) broth, which was incubated for 2-4 days at 24 °C. Ten ml of enrichment culture was inoculated onto CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin) agar. Following incubation over night at 30 °C red colonies with a red centre were sub-cultivated on BS (Brilliant green sorbitol) agar. Sorbitol positive colonies were examined for urease activity and identified biochemically. *Yersinia enterocolitica* suspect strains were verified by slide agglutination with type specific sera.

E. coli. The material was inoculated directly onto drigalski agar and incubated at 37 °C over night. One yellow colony sub-cultivated on blood agar. Yellow colonies that were catalase positive and oxidase negative were identified according to the following standard criteria: indole, citrate, methyl red and Voges-Proskauer.

Enterococci. The sample material was inoculated directly onto Slanetz agar and incubated at 37 °C over night. Three colonies were sub-cultivated onto aesculin agar. Aesculin positive, white colonies were identified according to the following criteria: motility, arginine dihydrolase as well as the ability to ferment mannitol, sorbitol, arabinose, raffinose and melibiose.

Pathogens. The diagnostic submissions were examined for pathogenic bacteria according to the standard procedures employed by the participating laboratories.

Samples from food. The primary isolation of indicator organisms from food samples was performed by the MFEL. Isolates were subsequently shipped to the Danish Veterinary and Food Administration in standard transport media. Verification of identity and determination of antimicrobial resistance was performed at Division of Microbiological Safety. Only one strain of *E. coli* and/or *Enterococcus* was isolated from each food sample.

E. coli. The isolation method for *E. coli* employed 5 grams of food incubated at 44 °C for 18-24 hours in 45 ml of MacConkey- or laurylsulfate-broth. The broth was streak-inoculated onto violet red bile agar and incubated for 48 hours at 44 °C. Presumptive *E. coli* were subcultured on blood agar, transferred to standard transport medium and shipped to the DVFA.

Enterococcus. Five grams of foods were analyzed for the presence of *Enterococcus* (*E. faecium* and *E. faecalis*) by adding 45 ml of azide dextrose broth followed by incubation at 44 °C for 18-24 hours. The enrichment culture was streak inoculated onto Slanetz-Bartley agar. After incubation at 44 °C for 48 hours the plates were examined for growth and typical red colonies were subcultured on blood agar, transferred to transport medium and shipped to the DVFA.

A few of the *Enterococcus* and *E. coli* strains were isolated in accordance with Nordic Committee on Food Analysis (NMKL) No. 68, 2nd ed., 1992 (*Enterococcus*) and NMKL No. 125, 3. ed., 1996 (*E. coli*).

Campylobacter. Thermotolerant *Campylobacter* were isolated according to NMKL No. 119, 2nd ed. 1990.

Salmonella. *Salmonella* were isolated according to NMKL no. 71, 4th ed., 1991 or Danish Food Agency cirkular no. 6.3.17.2, 1996.

All strains submitted by the MFEL were identified to species level at the DVFA, using standard morphological examinations and biochemical tests.

Methods for isolation of VRE. In the autumn of 1997 sixty broilers of Danish origin were purchased from retail outlets. The birds were examined by inoculating five grams of skin and 40 ml of azide dextrose broth for 18-24 h at 44 °C. This was followed by streak inoculation onto selective and non-selective medium, respectively Slanetz & Bartley agar with 50 µg/ml vancomycin and Slanetz & Bartley agar without vancomycin.

The isolated strains were tested for vancomycin-resistance by tablet diffusion test and examined for presence of the vanA gene by PCR analysis.

Samples from humans. The rectal swabs from the 4 occupational groups were whirled in 1 ml broth.

From this 200 microlitre was used for isolating *E. coli* on the Brome thymol blue agar plate (SSI) and 200 microlitre used to isolate enterococci on a Bile esculin azid plate with and without 8 microgram/ml vancomycin. An additional 200 microlitre were incubated in Enterococcosel with vancomycin and aztreonam. One randomly selected colony was taken for further investigation including PCR for vancomycin resistance genes. If there was any growth on the plate with vancomycin or in the Enterococcosel one additional isolate was taken from there.

Using this procedure it has been possible to compare the relative occurrence of different bacterial species in the different groups of people investigated, as well as the carrier rate of vancomycin resistant enterococci when using the rectal swab method.

Coagulase negative staphylococci were isolated after incubation for 24 h in broth and spread of 10 microlitre on 5% Danish Blood Agar.

Susceptibility testing

Comparison of methods

Comparison of methods between the participating Clinical Microbiological Departments is conducted routinely and independently of the DANMAP programme. In DANMAP a comparison of the methods used by the three participating laboratories has been carried out. 119 strains (46 *E. coli*, 13 *Klebsiella*, 10 *salmonella*, 10 *Staphylococcus aureus*, 10 coagulase negative staphylococci, 13 enterococci and 6 ATCC strains) with different susceptibility patterns were tested for resistance against tetracycline, ampicillin and gentamicin. No major differences in the results from the three laboratories were seen (results in Tables A1.1 and A1.2, this Appendix).

Additional comparisons of the methods used for *Campylobacter* showed good agreement except for the results for ampicillin which have therefore been excluded.

To ensure that the participating laboratories speciate correctly enterococci, a double blinded comparison of 60 isolates was carried out. Fifty-five isolates had been randomly selected while 5 had been selected because of previous disagreement about their speciation. The comparison found disagreement

about 3 of the 60 isolates, corresponding to 5%. In all three instances there had been confusion of *E. faecium* with *E. faecalis*.

Methods used for susceptibility testing

Bacterial isolates from animals. Susceptibility to the growth promoters avoparcin, avilamycin, flavomycin, monensin, salinomycin, carbadox and olaquindox was determined as MIC (minimum inhibitory concentration) according to NCCLS guidelines. *Campylobacter* isolates were also examined using plate dilution. Isolates of *Actinobacillus* were examined using tablet diffusion on Müller-Hinton II agar, except for susceptibility to carbadox and olaquindox.

The susceptibility of all other isolates was examined using Sensititre (Accumed), a commercially available MIC technique using dehydrated media in microtitre wells. The wells were inoculated according to NCCLS guidelines and incubated aerobically at 37 °C for 18-20 hours. MIC was defined as the lowest concentration of antimicrobial where there was no visible growth.

Further details on the use of plate dilution and tablet diffusion have been provided in DANMAP report no. 1 from February 1997.

The following strains were used for quality control: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. faecalis* ATCC 29212. In Sensititre, a set of wells were inoculated and incubated with the test strains. With plate dilution all 4 control strains were included on each plate.

MIC values for the control strains were evaluated daily and the tests re-done if the values were out of range.

All isolates are stored at –80 °C for further study as required.

Bacteria from foods. All isolates were tested for susceptibility to a range of different therapeutic and growth promoting antibiotics.

The sensitivity testing was performed by tablet diffusion (Neo-sensitabs, Rosco Diagnostica) on Müller-Hinton II agar, where sensitivity was monitored as the diameter of a inhibition zone (mm) or by determination of minimum inhibitory concent-

ration (MIC) by the agar dilution method of NCCLS (Müller-Hinton II agar).

The susceptibility of *Campylobacter* was determined by a modified tablet diffusion method, where *Campylobacter* were added to Blood agar Base No. 2 supplemented with 5% horseblood (final concentration of approximately 10⁴ CFU/ml) before the agar was allowed to solidify. Tablets (Neo-sensitabs, Rosco Diagnostica) were subsequently placed on the agar surface. Plates were incubated at 42 °C for 48 hours under microaerophilic conditions.

The breakpoints used to discriminate between sensitive and resistant isolates for the different antimicrobial agents are shown in Table A1.4.

Zone diameter interpretative standards as suggested by Rosco were used as breakpoints for tablet diffusion tests. For the antimicrobial feed additives (growth promoting antibiotics) arbitrary breakpoints were established by analysis of the results. Likewise, arbitrary breakpoints were determined for *Campylobacter*.

Bacteria from humans. Clinical bacterial isolates were obtained and examined on a routine basis at the laboratories using the local standard methods. In the county of Roskilde tablet diffusion (Rosco diagnostica, Roskilde, Denmark) was used with break points as recommended by Rosco. In Aarhus County the prediffusion method was used as described in Villy Frølund Thomsen: Om teknikken ved resistensbestemmelse med særlig henblik på anvendelse af prædiffusion. Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck, Copenhagen, 1967 (English summary).

The data on resistance occurrence was collated and presented in this report. Only one isolate per patient/episode was included.

For coagulase negative staphylococci susceptibility testing was done using tablet diffusion and MIC.

Data handling

Animal samples. Results of the primary examination of slaughterhouse samples for the bacteria of interest – positive as well as negative findings – and of the susceptibility testing were stored in an Oracle ver. 7 database. Antimicrobial susceptibility data were stored as continuous values

(MIC or mm inhibition zones) as well as categorized as susceptible or resistant, respectively, as defined by the relevant breakpoint. Each isolate is identified by date and place of sampling and species of animal. On record is also information on the herd or flock of origin. All handling and evaluation of results was carried out using PC SAS, ver. 6.12.

Food samples. Results from the analysis of food samples were reported from the MFEL to the DVFA via the Food Microbiology Database or mailed as written datasheets. Results of all susceptibility tests were saved in a Paradox 3.5 data bank as inhibition zones (mm) or MIC-values ($\mu\text{g}/\text{ml}$). For each bacterial isolate information is available on type of food sample, bacterial species, date of sample examination, the MFEL that collected and processed the sample, and a MFEL identification number which allows for further information about the isolate from the laboratory. Information about country of origin was registered as far as circumstances permitted. The processing of resistance data was performed in Paradox.

Appendiks 2

Tabel A2.1 Forbrug af antibiotika (kg aktivt stof) til husdyr i 1996 og 1997. Fordeling på stofgrupper og administrationsmåde.

Consumption of antimicrobials (kg active compound) in production animals in 1996 and 1997. Grouped by family of compound and route of administration.

Antibiotic group	Compound	DANMAP 97									
		Oral		Injection		Intramammary		Intrauterine		Total	
		1996	1997	1996	1997	1996	1997	1996	1997	1996	1997
Amfenicol	Florfenicol	0	0	50	50	0	0	0	0	50	50
Aminoglycosides	Gentamicin	<25	<25	0	0	0	0	0	0	<25	<25
	Neomycin	3,300	2,900	0	0	75	75	0	0	3,300	3,000
	Spectinomycin	750	550	100	200	0	0	0	0	900	800
	Streptomycin	100	100	2,400	2,100	300	100	150	150	2,900	2,400
Cephalosporin	Cephalosporins	0	0	<25	25	<25	<25	0	0	25	50
Fluoroquinolone	Fluoroquinolones	250	250	150	200	0	0	0	0	400	450
Lincosamide	Lincomycin	1,000	750	750	1,400	0	0	0	0	1,700	2,100
Macrolides	Spiramycin	75	50	300	400	0	0	0	0	350	450
	Tylosin	1,200	950	150	150	0	0	0	0	1,400	1,100
Penicillins	Penicillin,										
	Extended Spectrum a)	2,800	3,900	3,000	2,000	50	100	0	0	5,800	6,100
	Penicillin,										
	Narrow spectrum b)	0	0	7,000	11,000	150	100	50	75	207	11,200
Pleuromulin deriv.	Tiamulin	2,600	2,800	150	200	0	0	0	0	2,800	2,900
Polymyxin	Colistin	150	150	0	0	0	0	0	0	150	150
Polypeptide	Bacitracin	0	0	0	0	<25	<25	0	0	<25	<25
Sulfonamides	Sulphonamide	0	0	950	400	0	0	1200	1,000	2,100	401
	TMP+Sulfonamide	2,100	4,000	2,600	2,900	0	0	0	0	4,800	6,900
Tetracyclines	Chlortetracycline	9,900	11,100	0	0	0	0	0	0	9,9	11,1
	Oxytetracycline	250	250	2,700	2,300	0	0	<25	<25	3,000	2,600
	Tetracycline	-	0	-	0	-	25	-	0	0	25
Total		24,400	27,700	20,300	23,400	550	450	1,400	1,200	46,700	52,800

a) Udvidet spektrum: Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin+Clav., Cloxacillin og Nafcillin.

b) Smalspektret: Pencillin G(Na/K, procaine, benzathine) and Penethamate.

a) Extended Spectrum: Ampicillin, Amoxicillin, Amoxicillin+Clav., Cloxacillin and Nafcillin.

b) Narrow spectrum: Pencillin G(Na/K, procaine, benzathine) and Penethamate.

Tabel A2.2 Forbrug (DDD/1000 indbyggere/år) af antibiotika til systemisk brug (ATC-gruppe J01) i Danmark.
Use (DDD/1000 inhab./year) of antibiotics for systemic use (ATC-group J01) in Denmark.

ATC-group	Therapeutic group	DANMAP 97				
		1994	1995	1996	1997	1997
J01A	Tetracyclines	628	578	391	357	4,2
J01B	Amphenicols	0.21	0.04	0.05	0.04	0,01
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	2,802	2,835	2,640	2,669	272
J01D	Other beta-lactam antibacterials	6.31	6.23	5.98	5.51	40
J01E	Sulfonamides and trimethoprim	312	302	292	290	25
J01F	Macrolides and lincosamides	756	771	691	716	41
J01G	Aminoglycoside antibacterials	0.72	0.66	0.16	0.14	39
J01M	Quinolone antibacterials	132	113	87.4	80.1	17
J01X	Other antibacterials	14.9	14.5	14.9	15.8	22
J01	Total	4,652	4,620	4,122	4,134	459

DANMAP 97			
Serotypes	Poultry	Cattle	Pigs
4.12:b:-	11	0	0
Derby	0	0	5
Dublin	0	74	0
Enteritidis	34	2	1
Infantis	13	0	3
Typhimurium	28	18	81
Others	13	5	8
Unknown	1	2	2
Number of isolates	275	110	295

Tabel A2.3 Procentvis fordeling af salmonellaserotyper fra fjerkræ, kvæg og svin.
Distribution in percent of salmonella serotypes from poultry, cattle and pigs.

Tabel A2.4 Følsomhed og forekomst af resistens blandt *Salmonella* og *Yersinia* isoleret fra produktionsdyr overfor de vigtigste antibiotika.
*Susceptibility and occurrence of resistance among *Salmonella* and *Yersinia* isolates from food animals to important antimicrobials.*

DANMAP 97																	
Antibiotic group	Compound	Salmonella enterica												Yersinia enterocolitica			
		Poultry				Cattle				Pigs				Pigs			
		Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant
Aminoglycosides	Apramycin	1-8	2	4	0	1-4	2	4	0	1-8	2	4	0	1-8	4	4	0
	Gentamicin	0.25-2	0.5	0.5	0	0.25-1	0.25	0.5	0	0.25-1	0.5	0.5	0	0.25-1	0.5	1	0
	Kanamycin	1-32	2	4	0	0.5-8	2	2	0	1-32	2	4	0	1-4	2	4	0
	Neomycin	0.5-32	0.5	1	0	0.5-2	0.5	0.5	0	0.5-64	0.5	1	7	0.5-1	1	1	0
	Spectinomycin	1-128	32	32	3	16-64	32	32	5	16-128	32	128	15	2-128	8	8	4
	Streptomycin	2-128	8	16	4	2-256	16	32	27	2-256	16	256	24	2-64	8	8	6
Amphenicol	Chloramphenicol	2-32	8	8	0	2-8	4	8	0	2-128	8	8	4	1-32	4	8	2
Cephalosporine	Ceftiofur	0.25-8	0.5	1	0	0.25-1	0.5	1	0	0.25-2	0.5	1	0	0.25-0.5	0.25	0.25	0
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	0.25-32	0.25	0.5	1	0.25-2	0.25	0.5	0	0.06-32	0.25	0.5	5	0.5-32	2	4	2
Penicillins	Ampicillin	0.5-32	2	2	4	0.5-32	1	2	1	1-32	2	4	7	8-32	32	32	90
Polymyxine	Colistin	1-32	1	2	1	1-4	2	4	0	1-64	1	1	1	1-2	1	1	0
Quinolones	Nalidixic acid	2-128	4	8	5	2-128	4	32	11	2-128	4	8	2	1-128	2	2	2
Quinoxalines	Enrofloxacin	0.06-1	0.06	0.125	0	0.06-1	0.06	0.06	0	0.06-2	0.06	0.06	0	0.06-2	0.06	0.06	0
	Carbadox	1-256	16	32	0	2-64	16	32	0	2-64	8	16	0	2-16	4	4	0
Sulfonamide	Olaquindox	8-64	16	32	0	8-64	32	64	0	8-256	16	32	0	8-32	8	16	0
	Sulfonamide	8-256	64	256	13	4-256	32	256	11	4-256	64	256	27	2-256	8	16	4
	Tetracycline	1-32	2	2	1	0.5-32	1	2	6	1-32	2	32	16	0.5-32	1	2	2
Number of isolates		275				108				295				50			

Tabel A2.5 Følsomhed og resistensforekomst hos *Salmonella Typhimurium* og *Salmonella Enteritidis* fra produktionsdyr.

*Susceptibility and occurrence of resistance among *Salmonella Typhimurium* and *Salmonella Enteritidis* from food animals.*

DANMAP 97

Antibiotic groups	Compound	S. Enteritidis				S. Typhimurium						%	
		Poultry				Poultry			Cattle				
		Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	resistant
Aminoglycosides	Apramycin	1-8	2	4	0	2-4	4	4	0	2-4	2	4	0
	Gentamicin	0.25-1	0.25	0.5	0	0.25-2	0.5	0.5	0	0.25-1	0.25	0.5	0
	Kanamycin	1-32	2	2	0	1-8	2	4	0	1-4	2	2	0
	Spectinomycin	1-32	16	32	0	16-128	32	32	4	32-32	32	32	0
	Streptomycin	2-32	4	8	1	8-32	16	16	5	8-32	8	16	5
Amphenicol	Chloramphenicol	2-8	8	8	0	4-8	8	8	0	2-8	8	8	0
Cephalosporins	Ceftiofur	0.5-1	0.5	1	0	0.5-8	0.5	1	0	0.5-1	0.5	1	0
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	0.25-1	0.25	0.5	0	0.25-32	0.25	0.5	1	0.25-1	0.25	0.5	0
Penicillins	Ampicillin	1-4	2	2	0	0.5-32	2	2	9	1-2	2	2	0
Polimyxin	Colistin	1-4	1	2	0	1-32	1	1	3	1-2	1	2	0
Quinolones	Enrofloxacin	0.06-0.12	0.06	0.06	0	0.06-0.25	0.06	0.12	0	0.06-0.06	0.06	0.06	0
	Nalidixic acid	2-8	4	4	0	2-32	4	8	1	4-32	4	8	10
Sulfonamides	Sulfonamid	16-128	64	64	0	8-256	64	256	28	4-256	32	64	5
Tetracyclines	Tetracyclin	1-32	2	2	1	1-4	2	2	0	1-32	2	2	5
Number of isolates					94				78				20

Tabel A2.6 Serotypefordeling (%) af *Salmonella* isoleret fra levnedsmidler.

*Distribution in % of serotypes of *Salmonella* from foods.*

DANMAP 97

	Beef	Pork	Chicken meat	Other poultry	Other foods
Typhimurium	30	58	15	15	21
Enteritidis	11	8	29	19	30
Other	59	31	56	63	37
Unknown	0	2	0	4	12
Number of isolates	27	86	52	48	43

Tabel A2.7 Forekomst af resistens (%) blandt salmonellaisolater fra levnedsmidler, alle salmonella-serotyper indgår.

Occurrence of resistance (%) among Salmonella from food. All serotypes are included.

DANMAP 97					
Antibiotic group	Compound	Beef	Pork	Broiler meat	Other poultry products
Aminoglycosides	Apramycin	0	0	2	4
	Gentamycin	0	0	0	2
	Kanamycin	7	1	4	6
	Spectinomycin	15	1	10	15
	Streptomycin	30	7	21	31
Amphenicol	Chloramphenicol	15	1	10	10
Cephalosporines	Cefthiofur	0	0	0	0
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	15	7	19	10
Penicillins	Ampicillin	19	3	23	33
Polymyxines	Colistin	0	0	0	2
Quinolones	Ciprofloxacin	0	0	0	0
	Nalidixic acid	4	4	12	33
	Nitrofuran	22	7	38	23
Number of isolates		27	86	52	48

Tabel A2.8 Resistensforekomst (%) blandt Salmonella Typhimurium isoleret fra mennesker i 1995 og i 1997 og blandt Salmonella Enteritidis isoleret fra 1995-97.

Occurrence of resistance (%) among Salmonella Typhimurium isolated from humans in 1995 and in 1997 and among Salmonella Enteritidis isolated from 1995 to 1997.

DANMAP 97						
Antibiotic group	Compound	ATC-kode	Salmonella Enteritidis			Salmonella Typhimurium
			1995	1996	1997	
Aminoglycosides	Apramycin		0	0	0	<1
	Gentamicin	J01GB03	<1	0	<1	<1
	Kanamycin		-	0	0 a)	-
	Spectinomycin		2	<1	<1	9
	Streptomycin		3	0	<1	19
Amphenicol	Chloramphenicol	J01BA01	<1	0	0	8
Cephalosporines	Ceftriaxon	J01DA13	-	0	0*	-
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	J01EA01	<1	<1	<1	3
Penicillins	Ampicillin	J01CA01	3	1	2	10
Polymyxines	Colistin	J01XB01	0	0	<1	0
Quinolones	Ciprofloxacin	J01MA02	0	0	0	0
	Nalidixic acid	G04AB01	<1	<1	<1	<1
	Sulfonamides	J01EB02	3	<1	<1	18
Tetracyclines	Tetracyclin	J01AA07	1	<1	<1	19
Nitrofuran derivates	Nitrofurantoin	G04AC01	-	35	44 a)	-
Number of isolates			384	206	658	398
						644

a) n=584; b) n=110

Tabel A2.9 Prævalens af *Campylobacter* i prøver fra kyllinger, kvæg og svin ved slagtning.

Prevalence of Campylobacter in samples from boilers, cattle and pigs collected at slaughter.

DANMAP 97

	No. Samples	C. jejuni			C. coli		
		No. Positive	%	No. resistance tested	No. Positive	%	No. resistance tested
Broilers	783	181	23	75	32	4	19
Cattle	80	46	58	46	1	1	-
Pigs	245	6	3	-	128	53	116

Tabel A2.10 Følsomhed blandt *Campylobacter* isoleret fra produktionsdyr overfor de vigtigste antibiotika samt forekomsten af resistens.

Susceptibility of campylobacter isolates from food animals to important antimicrobials and occurrence of resistance.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	Broilers N=783								Cattle N=80								Pigs N=245							
		C. coli				C. jejuni				C. jejuni				C. coli				C. coli				% resistant			
		Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant
Aminoglycosides	Apramycin	0.5-4	1	2	0	0.25-2	1	1	0	0.25-8	1	2	0	0.25-16	1	2	0	0.25-16	1	2	0	0.25-1	0.25	0.5	0
	Gentamicin	0.25-0.5	0.25	0.5	0	0.25-0.5	0.25	0.5	0	0.25-2	0.25	0.5	0	0.25-1	0.25	0.5	0	0.25-1	0.25	0.5	0	0.25-1	0.25	0.5	0
	Neomycin	0.5-1	0.5	1	0	0.5-128	0.5	1	3	0.5-8	0.5	1	0	0.5-8	1	1	0	0.5-8	1	1	0	0.5-8	1	1	0
	Spectinomycin	1-64	4	16	5	0.25-16	8	16	0	0.5-64	8	16	2	0.25-64	8	16	4	0.25-64	8	16	4	0.25-64	8	16	4
	Streptomycin	1-256	2	128	21	1-128	1	2	7	1-256	1	32	9	1-256	32	256	41	1-256	32	256	41	1-256	32	256	41
Amphenicol	Chloramphenicol	1-32	4	16	5	0.5-16	4	4	0	0.25-16	2	4	0	0.5-32	4	16	1	0.5-32	4	16	1	0.5-32	4	16	1
Macrolides	Erythromycin	0.25-64	64	64	58	0.25-64	0.5	2	1	0.25-64	0.5	4	4	0.25-128	64	64	71	0.25-64	64	64	68	0.25-64	64	64	68
	Spiramycin	0.5-64	64	64	53	0.25-64	1	8	1	0.25-64	1	8	4	0.25-64	64	64	66	0.25-64	64	256	66	0.25-64	64	256	66
	Tylosin	0.25-256	128	256	53	0.25-128	8	16	1	0.25-256	4	32	9	0.25-256	256	256	66	0.25-256	256	256	66	0.25-256	256	256	66
Polymyxin	Colistin	0.125-16	2	16	0	0.5-32	8	16	0	0.125-16	4	8	0	0.125-16	2	8	0	0.125-16	2	8	0	0.125-16	2	8	0
Quinolones	Nalidixic acid	1-32	8	32	16	1-256	8	8	3	1-32	4	8	2	0.5-256	8	16	9	0.5-256	8	16	9	0.5-256	0.25	0.25	4
	Enrofloxacin	0.25-1	0.25	0.25	0	0.25-8	0.25	0.25	1	0.25-8	0.25	0.25	2	0.25-8	0.25	0.25	4	0.25-8	0.25	0.25	4	0.25-8	0.25	0.25	4
Quinoxalines	Carbadox	0.06-4	0.25	2	0	0.125-4	0.06	0.25	0	0.06-32	0.06	0.25	0	0.06-4	0.5	2	0	0.06-4	0.5	2	0	0.06-4	1	4	0
	Olaquindox	0.5-4	1	4	0	0.25-4	1	1	0	0.06-32	1	2	0	0.06-8	1	4	0	0.06-8	1	4	0	0.06-8	1	4	0
Sulfonamides	Sulfonamide	4-512	16	64	5	4-1024	64	256	8	4-256	32	256	0	4-1024	32	64	3	4-1024	32	64	3	4-1024	32	64	3
Tetracyclines	Tetracycline	0.25-1	0.25	1	0	0.25-32	0.25	0.5	3	0.25-4	0.25	0.5	0	0.25-32	0.5	1	1	0.25-32	0.5	1	1	0.25-32	0.5	1	1
Number of isolates		19				75				46				116											

Tabel A2.11 Forekomsten af resistens (%) blandt campylobacterisolater fra fjerkrækød.
Occurrence of resistance (%) among Campylobacter from poultry products.

Antibiotic group	Compound	DANMAP 97			
		Broiler meat		Other poultry a)	Poultry b)
		C. jejuni	C. coli		Total
Aminoglycosides	Apramycin	0	4	0	1
	Gentamycin	0	4	0	1
	Kanamycin	0	8	6	4
	Spectinomycin	0	0	0	0
	Streptomycin	3	3	6	4
Amphenicol	Chloramphenicol	0	0	0	0
Macrolides	Erythromycin	3	13	2	4
Polymyxines	Colistin	0	0	0	0
Quinolones	Ciprofloxacin	5	13	10	13
	Nalidixic acid	5	17	10	13
Tetracyclines	Tetracyclin	8	13	22	15
Number of isolates		40	24	51	137

a) Kategorien Andet fjerkræ består altovrejende af isolater fra kalkunkød.

a) *These isolates were mainly from turkey meat*

b) C. jejuni=97 (for 6 isolater var fjerkrætypen ikke oplyst) C. coli=35, 11 af disse C. coli stammer fra andet fjerkræ, C lari=2 og species mangler=3

b) *C. jejuni=97 (for 6 of the isolates the type of poultry was unknown) C. coli=35 (11 were from „other poultry“, C. lari=2, Campylobacter, not specified=3*

Tabel A2.12 Forekomsten af resistens (%) blandt humane campylobacterisolater.
Occurrence of resistance (%) among Campylobacter from humans.

Antibiotic groups	Compound	ATC-kode	DANMAP 97	
			1996	1997
Aminoglycosides	Apramycin		0	0
	Gentamicin	J01GB03	2	0
	Kanamycin		-	2
	Spectinomycin		2	2
	Streptomycin		3	7
Amphenicol	Kloramphenicol	J01BA01	1	2
Macrolides	Erythromycin	J01FA01	2	2
Polymyxines	Colistin	J01XB01	1	0
Quinolones	Ciprofloxacin	J01MA02	13	12
	Nalidixic acid	G04AB01	14	14
Tetracyclines	Tetracyclin	J01AA07	8	9
Metronidazol	Metronidazol	J01XD01	-	55
Nitrofuran derivates	Nitrofurantoin	G04AC01	-	0
Number of isolates			93	111

Tabel A2.13 Prævalens af Enterokokker i prøver fra kyllinger, kvæg og svin ved slagtning.

Prevalence of Enterococci in samples collected from broilers, cattle and pigs at slaughter.

DANMAP 97

	No. Samples	E. faecium			E. faecalis		
		No. positive	%	No. resistance tested	No. Positive	%	No. resistance tested
Broilers	882	218	25	211	ND	ND	ND
Cattle	258	17	7	16	13	5	ND
Pigs	902	55	6	54	270	30	245

ND: Not done

Tabel A2.14 Følsomhed og forekomst af resistens blandt enterokokker fra produktionsdyr overfor de vigtigste antibiotika.
Susceptibility and occurrence of resistance among enterococci isolated from food animals to important antimicrobials.

Antibiotic group	Compound	E. faecium										E. faecalis					
		Broilers N=882					Cattle N=258					Pigs N=902		Pigs N=902			
		Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant
Aminoglycosides	Apramycin	1-128	64	128	84	64-128	128	128	100	16-128	128	128	92	16-128	128	128	99
	Gentamycin	1-1024	8	16	0	8-16	16	16	0	2-128	8	16	0	1-2048	16	32	2
	Neomycin	2-2048	16	32	2	8-2048	32	2048	13	4-2048	32	2048	25	1-2048	128	2048	55
	Spectinomycin	16-256	64	64	2	32-64	64	64	0	16-256	64	256	19	1-256	64	256	21
	Streptomycin	16-2048	64	128	5	32-2048	64	2048	13	32-2048	128	2048	36	16-2048	256	2048	43
Amphenicol	Chloramphenicol	2-32	8	8	0	4-8	8	8	0	4-32	8	16	4	2-64	16	16	10
Cephalosporin	Ceftiofur	0.25-32	4	32	45	16-32	32	32	87	0.25-32	32	32	93	0.25-32	32	32	83
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	0.5-32	0.5	0.5	8	0.5-32	0.5	16	13	0.5-32	0.5	32	20	0.5-32	0.5	1	7
Flavofosfopolipol	Flavomycin	1-256	128	256	65	0.5-256	256	256	87	0.25-256	256	256	81	0.25-256	0.5	1	1
Glycopeptide	Avoparcin	1-256	2	128	22	2-8	2	4	0	0.5-256	2	128	20	0.5-8	2	4	0
	Tetrapeptidin	0.5-32	0.5	32	21	0.5-4	0.5	2	0	0.5-32	0.5	32	20	0.5-2	0.5	1	0
	Vancomycin	0.5-64	1	64	21	0.5-4	1	2	0	0.5-64	1	64	20	0.5-8	2	2	0
Ionophore	Monensin	0.5-16	4	0	4	4-8	4	8	0	2-4	4	4	0	1-32	4	4	0
Lincosamides	Salinomycin	0.25-8	4	4	0	0.5-2	0.5	1	0	0.25-2	0.5	1	0	0.25-64	0.5	1	0
Macrolides	Lincosamides	0.25-32	32	32	98	1-32	16	32	60	0.5-32	32	32	94	0.25-32	32	32	100
	Erythromycin	0.25-32	32	76	0.25-32	4	32	20	1-32	32	32	87	0.5-32	32	32	91	
	Spiramycin	0.5-32	32	74	1-32	2	32	13	1-32	32	32	80	1-32	32	32	92	
	Tylosin	0.5-32	32	78	2-32	4	32	27	2-32	32	32	93	1-32	32	32	93	
Oligosaccharides	Avilamycin	0.5-256	32	128	65	2-64	2	4	40	1-32	2	2	2	0.5-256	2	4	4
Penicillins	Ampicillin	0.25-32	1	4	1	0.25-4	2	2	0	0.25-8	2	8	0	0.25-512	1	2	1
	Penicillin	1-64	2	16	19	1-16	4	16	13	1-64	8	32	47	1-2048	2	4	1
Polypeptides	Bacitracin	2-128	128	85	1-128	128	128	60	1-128	32	128	34	1-128	32	64	6	
	Streptogramins	0.25-32	8	16	67	0.25-8	1	4	13	0.25-32	2	4	44	1-32	4	8	-
Tetracyclines	Virginiamycin	0.5-256	16	32	66	0.5-32	2	16	13	0.25-64	2	16	37	0.25-64	32	64	-
	Tetracycline	0.25-32	0.5	32	20	0.5-32	0.5	32	13	0.25-32	32	32	67	0.25-32	32	32	86
	Number of isolates					207				15			54			247	

Tabel A2.15 Forekomst af enterokokker i prøver af levnedsmidler.
Occurrence of enterococci in food samples.

DANMAP 97

	No. Samples	E. faecium		E. faecalis	
		No. Positive	%	No. Positive	%
Beef	101	39	39	21	21
Pork	153	61	40	58	38
Broiler meat	166	86	52	66	40
Other poultry meat	160	82	51	39	24
Milk products	172	44	26	27	16
Fish	182	57	31	40	22
Fruit and vegetables	114	22	19	8	7

Kategorien „Other poultry meat“ er udspecifieret i tabel A2.16
The category „Other poultry meat“ is specified in table A2.16

Tabel A2.16 Fjerkræ i kategorien
 ”Andet fjerkræ”.
*Type of poultry in the
 category „Other
 poultry“.*

DANMAP 97

	No. samples with Enterocooci
Turkey	50
Duck	24
Pigeon	4
Quail	4
Poussin	4
Guinea fowl	2
Ostrich	2
Pheasant	2
Unknown	29
Total	121

Tabel A2.17 Forekomst af resistens (%) blandt enterokokisolater fra levnedsmidler.
Occurrence of resistance (%) among enterococci from food.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	Pork N=153		Beef N=101		Broiler meat N=166		Other poultry meat N=160		Milk products N=172		Fish N=182	
		E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis
Aminoglycosides	Gentamicin	0	0	3	0	0	0	2	5	5	0	0	0
	Streptomycin	0	5	3	5	3	11	6	28	0	0	0	0
Amphenicol	Chloramph.	5	4	8	10	6	11	10	28	0	4	0	0
Bacitracin	Bacitracin	3	0	5	0	71	47	16	31	0	0	2	0
Flavofosfopol	Flavomycin	34 a)	10 b)	c)	-	61 d)	0 e)	85 f)	-	-	-	-	-
Glycopeptide	Vancomycin	0	0	0	0	9	0	4	0	0	0	0	0
Ionophore	Moneinsin	0 a)	0 b)	-	-	0 d)	0 e)	0 f)	-	-	-	-	-
	Salinomycin	0 a)	0 b)	-	-	0 d)	0 e)	0 f)	-	-	-	-	-
Macrolides	Erythromycin	26	7	36	5	71	27	40	54	9	0	21	21
	Tyosin	11	5	5	0	62	27	33	59	0	0	2	2
Oligosaccharides	Avilamycin	0 a)	0 b)	-	-	50 d)	0 e)	0 f)	0	-	-	-	-
Penicillins	Penicillin	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
Streptogramins	Fristaramycin	9	-	3	-	58	-	28	-	0	-	0	0
	Virginiamycin	10	ND	3	ND	59	ND	33	ND	0	ND	2	2
Tetracyclines	Tetracyclin	5	19	3	5	15	53	33	59	25	19	2	2
Nitrofuran derivates	Nitrofurantoin	0	0	0	0	10	0	2	0	0	0	0	0
Number of isolates		61	58	39	21	86	66	82	39	44	27	57	

a: n=17

b: n=22

c: - <15 isolates tested, results not shown

d: n=36

e: n=33

f: n=21

DANMAP 97

Tabel A2.18 Forekomst af resistens (ratio) blandt enterokokisolater fra raske mennesker.

Occurrence of resistance (ratio) among enterococci from healthy humans.

Antibiotic group	Compound	ATC-kode	Pig producers N=60		Abattoir workers N=58		Nurses N=57		Army recruits N=112	
			E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis	E. faecium	E. faecalis
Aminoglycosides	Gentamicin a)	J01GB03	0/13	0/25	0/3	0/25	0/2	0/25	0/7	0/22
Amphenicol	Chloramphenicol	J01BA01	0/13	7/25	0/3	0/27	0/2	0/25	0/7	1/22
Bacitracin	Bacitracin		3/13	4/25	0/3	5/27	0/2	3/25	1/7	2/22
Flavofosfolipol	Flavomycin a)		13/13	1/24	2/2	0/25				
Glycopeptide	Vancomycin a)	J01XA01	0/13	0/25	0/3	0/25	0/2	0/25	0/7	0/22
Ionophore	Monensin a)		0/13	0/24	0/2	0/25				
	Salinomycin a)		0/13	0/24	0/2	0/25				
Macrolides	Erythromycin a)	J01FA01	1/13	5/25	0/3	1/25	0/2	1/25	1/7	1/22
Oligosaccharides	Avilamycin a)		0/13	0/24	0/2	0/25				
Penicillins	Ampicillin a)	J01CA01	0/13	0/25	0/3	0/25	0/2	0/25	1/7	0/22
	Penicillin	J01CE01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Streptograminer	Virginiamycin a)		1/13	ND	1/2	ND	1/2	ND	4/7	ND
Tetracyclines	Tetracyklin a)	J01AA07	1/13	11/25	0/3	7/25	0/2	11/25	1/7	9/22
Nitrofuran derivates	Nitrofurantoin	G04AC01	11/13	19/25	3/3	9/27	2/2	14/25	4/7	12/22

a) Angiver at MIC er anvendt til resistensbestemmelse mens tabletbestemmelse er anvendt i de øvrige

a) Indicate that MIC was used for determination of resistance while tablet diffusion was used in the others

Tabel A2.19 Prævalens af Escherichia coli i prøver fra kyllinger, kvæg og svin ved slagtning.

Prevalence of Escherichia coli in samples from broiler, cattle and pigs at slaughter.

DANMAP 97

	No. samples	No. positive	%	No. resistance tested
Broilers	797	421	53	191
Cattle	124	112	90	106
Pigs	410	287	70	287

Tabel A2.20 Følsomhed og forekomst af resistens blandt Escherichia coli isoleret fra dyr ved slagtning og i forbindelse med sygdom.

Susceptibility and occurrence of resistance among Escherichia coli isolated from animals at slaughter and from diagnostic submissions.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	E. coli (from healthy animals)										E. coli (from diagnostic submissions)														
		Broilers N=797					Cattle N=124					Pigs N=410					Poultry					Cattle				
		Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	Range	MIC50	MIC90	% resistant	
Aminoglycosides	Apramycin	2-16	4	8	1	1-8	4	8	0	1-16	4	8	1	2-8	4	4	0	2-64	4	8	2	0.5-8	2	4	0	
	Gentamicin	0.25-2	0.5	1	0	0.25-16	0.5	1	1	0.25-2	0.5	1	0	0.25-16	0.5	0.5	4	0.25-32	0.5	16	20	0.25-2	0.5	0.5	0	
	Kanamycin	0.5-32	2	4	0	0.5-32	4	4	0	1-32	4	16	0	1-32	2	4	0	1-32	4	32	0	1-32	2	32	0	
	Neomycin	0.5-16	1	1	1	0.5-64	1	2	4	0.5-64	1	4	8	0.5-2	1	1	0	0.5-64	1	64	22	0.5-64	1	64	29	
	Spectinomycin	1-128	16	16	7	4-128	16	16	7	1-128	128	128	70	4-128	16	128	25	8-128	16	128	28	8-128	128	128	69	
	Streptomycin	4-256	8	16	9	4-256	8	128	21	2-256	32	128	64	2-256	8	256	21	4-256	256	256	85	2-256	64	256	65	
Amphenicols	Chloramphenicol	1-8	4	8	0	2-128	8	8	1	2-128	8	16	9	4-8	4	8	0	4-128	8	16	9	1-128	4	64	18	
Cephalosporines	Ceftiofur	0.25-0.5	0.25	0.5	0	0.25-2	0.25	0.5	0	0.25-2	0.25	0.5	0	0.25-0.5	0.25	0.5	0	0.25-16	0.25	0.5	0	0.25-8	0.25	0.5	0	
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	0.25-32	0.25	0.5	3	0.25-32	0.25	1	8	0.25-32	0.25	1	6	0.25-32	0.5	32	14	0.25-32	32	32	64	0.25-32	0.25	32	33	
Penicillins	Ampicillin	0.5-32	2	32	11	0.5-32	4	32	10	0.5-32	4	32	10	1-32	4	32	14	2-32	32	32	83	0.5-32	4	32	25	
Polymyxines	Colistin	1-2	1	1	0	1-2	1	1	0	1-4	1	1	0	1-1	1	1	0	1-64	1	1	1	1-2	1	1	0	
Quinolones	Enrofloxacin	0.06-1	0.06	0.06	0	0.06-0.06	0.06	0.06	0	0.06-0.5	0.06	0.06	0	0.06-2	0.06	1	0	0.06-8	0.06	0.25	5	0.06-8	0.06	0.5	2	
	Nalidixic acid	1-128	2	12	8	2-16	2	4	0	1-128	2	4	0	1-128	4	128	32	2-128	2	8	9	1-128	2	128	19	
Quinoxalines	Carbadox	2-64	4	8	0	2-32	4	8	0	2-32	4	8	0	2-16	4	8	0	2-256	4	16	1	2-128	8	16	1	
	Olaquindox	4-32	8	16	0	8-32	16	16	0	2-32	8	16	0	8-64	16	32	0	8-64	16	32	0	8-128	16	32	1	
Sulfonamides	Sulfonamide	2-256	16	256	25	2-256	16	256	25	2-256	32	256	47	4-256	256	256	64	2-256	256	256	91	2-256	256	256	74	
Tetracyclines	Tetracycline	0.5-32	2	32	11	0.5-32	2	32	17	0.5-32	2	32	37	0.5-32	2	32	43	1-32	32	32	71	0.5-32	32	32	62	
Number of isolates		191					106					287					28					86				

Tabel A2.21 Forekomst af Escherichia coli i prøver af levnedsmidler.
Occurrence of Escherichia coli in food samples.

DANMAP 97			
	No. samples	No. positive	%
Beef	105	75	71
Pork	207	159	77
Broiler meat	229	187	82
Other poultry	165	136	82
Milk products	175	34	19
Fish	198	57	29
Fruit and vegetables	109	21	19

Tabel A2.22 Forekomst af resistens (%) blandt Escherichia coli isoleret fra levnedsmidler.
Occurrence of resistance (%) among Escherichia coli from food.

DANMAP 97								
Antibiotic group	Compound	Pork	Beef	Broiler meat	Other poultry meat	Milk products	Fish	Fruit/Vegetables
		N=207	N=105	N=229	N=165	N=175	N=198	N=109
Aminoglycosides	Apramycin	1	0	0	1	0	0	0
	Gentamycin	2	0	0	3	0	0	0
	Kanamycin	8	0	3	13	0	0	0
	Spectinomycin	2	0	1	1	2	0	0
	Streptomycin	15	4	8	23	0	0	5
Amphenicol	Chloramphenicol	5	3	3	13	0	0	10
Cephalosporines	Cefthiofur	0	0	0	0	0	0	0
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	3	3	13	30	2	0	10
Penicillins	Ampicillin	30	5	14	31	3	2	10
Polymyxin	Colistin	0	0	0	0	0	0	0
Quinolones	Ciprofloxacin	0	0	1	2	0	0	0
	Nalidixic acid	1	0	6	27	0	0	5
	Quinoxalines	Carbadox	4 a)	0 b)	0 c)	0 d)	-f)	4 g)
Sulfonamides	Olaquindox	2 a)	0 b)	0 c)	0 e)	-	0 g)	-
	Sulfonamid	19	8	22	42	5	7	10
	Tetracyclines	28	15	19	59	5	7	19
Nitrofuran derivates	Nitrofurantoin	2	0	3	12	2	0	5
Number of isolates		159	75	187	136	34	57	21

a: n=48

b: n=43

c: n=107

d: n=72

e: n=74

f: n= - :<15 isolates tested, results not shown

g: n=27

Tabel A2.23 Forekomst af resistens (%) blandt
Escherichia coli fra kategorien "Andet fjerkræ"
 af dansk oprindelse henholdvis importeret.
Occurrence of resistance (%) among
Escherichia coli from the category "Other
poultry" of Danish origin and from imported
products.

DANMAP 97			
Antibiotic group	Compound	Denmark	Imported a)
Aminoglycosides	Gentamycin	6	0
	Kanamycin	11	14
Amphenicol	Chloramphenicol	9	17
Penicillins	Ampicillin	20	40
Quinolones	Ciprofloxacin	3	5
	Nalidixic acid	17	32
Sulfonamides	Sulfonamide	23	54
Tetracyclines	Tetracyclin	49	69
Number of isolates		35	65

a) 42 isolater fra fransk fjerkræ, 14 isolater fra britisk fjerkræ, 6 isolater fra tysk fjerkræ og 3 isolater fra andre lande.

a) 42 isolates from French, 14 from British, 6 from German and 3 isolates from poultry from other countries

Tabel A2.24 Forekomst af resistens (%) blandt *Escherichia coli* isoleret fra raske mennesker.
Occurrence of resistance (%) among Escherichia coli isolated from healthy humans.

DANMAP 97						
Antibiotic group	Compound	ATC-kode	Pig producers N=60	Abattoir workers N=58	Nurses N=57	Army recruits N=112
Aminoglycosides	Gentamicin	J01GB03	0	0	2 e)	0
	Kanamycin	J01GB04	10	29	12 c)	7
	Streptomycin	J01GA01	20	12	29 d)	25
Amphenicol	Chloramphenicol	J01BA01	0	2	4 c)	6
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	J01EA01	14	10	12	14
Penicillins	Ampicillin a)	J01CA01	16	15 b)	13 d)	26 f)
Quinolones	Ciprofloxacin	J01MA02	2	0	0	0
	Nalidixic acid	G04AB01	4	0	6 c)	6
Sulfonamides	Sulfamethizol	J01EB02	30	17	26	40
Tetracyclines	Tetracyclin a)	J01AA07	22	18 b)	18 c)	29 f)
Nitrofuran derivates	Nitrofurantoin	G04AC01	20	20	14 c)	2
Number of isolates			50	41	50	88

a) Angiver at MIC er anvendt til resistensbestemmelse mens tabletbestemmelse er anvendt i de resterende tilfælde

a) Indicates that the results were obtained using MIC

b) n=40; c) n=49; d) n=48; e) n=50; f) n=90

Tabel A2.25 Følsomhed og forekomst af resistens blandt stafylokokker og *Actinobacillus pleuropnemonia* isoleret fra dyr i for bindelse med sygdom.

*Susceptibility and occurrence of resistance among staphylococci and *Actinobacillus pleuropnemonia* isolated from animals from diagnostic submissions.*

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	Staphylococcer										A. pleuropnemonia					
		Cattle					Pigs					Pigs					
		CNS		S. aureus			S. hyicus										
		Range	MIC50	MIC90	% resistant		Range	MIC50	MIC90	% resistant		Range	MIC50	MIC90	% resistant		
Aminoglycosides	Apramycin	0.25-8	1	2	0	0.5-8	4	8	0	0.5-8	2	2	0	19-39	24	29	0
	Gentamicin	0.25-0.5	0.25	0.25	0	0.25-1	0.25	0.5	0	0.25-0.5	0.25	0.25	0	23-39	28	33	0
	Neomycin	0.5-8	0.5	0.5	0	0.5-8	0.5	1	0	0.5-64	0.5	4	0	22-41	26	32	0
	Spectinomycin	8-128	32	64	2	16-128	32	64	5	16-128	32	128	19	24-44	31	37	0
	Streptomycin	1-128	2	8	3	1-128	4	8	5	2-128	16	128	46	21-44	31	37	1
Amphenicol	Chloramphenicol	2-32	8	8	0	1-16	8	16	0	2-16	8	8	0	24-44	36	41	0
Cephalosporine	Ceftiofur	0.25-4	0.5	1	0	0.25-1	0.5	1	0	0.25-1	0.5	1	0	-	-	-	-
Diaminopyrimedin	Trimethoprim	0.06-32	2	32	24	0.5-32	1	4	8	0.5-32	16	32	51	9-38	23	30	14
Flavofosfolipol	Flavomycin	0.25-2	0.25	0.25	0	0.125-0.5	0.125	0.25	0	0.06-2	0.25	0.25	0	-	-	-	-
Glycopeptides	Avoparcin	0.5-32	2	4	2	0.5-8	2	4	0	2-4	2	2	0	-	-	-	-
Ionophoreres	Teicoplanin	0.5-32	0.5	2	0	0.5-2	0.5	0.5	0	0.5-2	0.5	1	0	-	-	-	-
	Vancomycin	0.5-2	1	2	0	0.5-2	1	1	0	0.5-4	1	1	0	-	-	-	-
	Monensin	2-32	2	8	2	0.5-4	2	4	0	0.5-4	2	4	0	-	-	-	-
	Salinomycin	0.25-4	1	1	0	0.125-2	1	1	0	0.5-2	1	1	0	-	-	-	-
Lincosamide	Lincomycin	0.25-32	1	2	6	0.25-32	1	1	2	0.25-32	32	32	66	-	-	-	-
Macrolides	Erythromycin	0.25-32	0.25	0.5	2	0.25-32	0.25	0.5	3	0.25-32	32	32	63	20-37	28	32	3
	Spiramycin	0.5-32	4	8	1	0.5-32	4	8	1	1-32	32	32	66	15-32	25	28	1
	Tylosin	0.25-32	1	2	1	0.25-32	1	1	1	0.25-32	32	32	63	19-38	23	26	0
Oligosaccharide	Avilamycin	1-32	2	16	12	1-8	4	4	0	2-32	2	4	1	-	-	-	-
Penicillins	Ampicillin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14-44	34	39	1	
	Oxacillin	0.5-1	0.5	0.5	0	0.5-1	0.5	0.5	0	0.5-1	0.5	0.5	0	-	-	-	-
	Penicillin	0.125-16	0.125	0.5	24	0.125-16	0.125	8	26	0.125-16	2	8	62	9-39	24	29	2
Polimyxines	Colistin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18-32	21	24	0
Polypeptides	Bacitracin	1-128	16	64	5	1-64	4	16	0	2-64	16	32	0	-	-	-	-
Quinolones	Enrofloxacin	0.125-2	0.125	0.25	0	0.125-0.5	0.125	0.25	0	0.125-8	0.125	1	6	21-40	31	35	0
Quinoxalines	Nalidixic acid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9-38	29	34	9
	Carbadox	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1-16	4	16	0
	Olaquindox	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.125-64	8	16	0
Streptogramins	Pristinamycin	0.25-1	0.25	0.5	0	0.25-8	0.25	0.25	1	0.25-16	0.5	2	6	-	-	-	-
	Virginiamycin	0.125-4	1	2	0	0.25-4	1	2	0	0.125-32	1	4	10	-	-	-	-
Sulfonamides	Sulfonamide	4-512	512	512	51	4-512	512	512	53	4-512	32	512	26	9-38	17	25	69
Tetracyclines	Tetracycline	0.25-32	0.5	1	1	0.25-32	0.5	1	4	0.25-32	0.5	32	29	12-36	27	31	14
Number of isolates		208					133					90		103			

Tabel A2.26 Forekomst af resistens (%) blandt *Staphylococcus aureus* fra levnedsmidler.
*Occurrence of resistance (%) among *Staphylococcus aureus* from food.*

DANMAP 97		
Antibiotic group	Compound	Pct. resistant
Aminoglycosides	Apramycin	0
	Gentamycin	0
	Kanamycin	0
	Streptomycin	3
Amphenicol	Chloramphenicol	0
Bacitracin	Bacitracin	0
Cephalosporines	Ceftiofur	0
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	0
Fusidin	Fusidin	0
Glycopeptide	Vancomycin	0
Lincosamides	Lincomycin	5
Macrolides	Erythromycin	5
	Tylosin	5
Penicillins	Methicillin	0
	Penicillin	58
Quinolones	Ciprofloxacin	0
Streptogramins	Pristinamycin	0
	Virginiamycin	0
Sulfonamides	Sulfonamid	21
Tetracyclines	Tetracycline	3
Number of isolates		38

Tabel A2.27 Forekomst af resistens (%) blandt *Listeria monocytogenes* fra levnedsmidler.
*Occurrence of resistance (%) among *Listeria monocytogenes* from food.*

DANMAP 97		
Antibiotic group	Compound	Pct. resistant
Aminoglycosides	Apramycin	17
	Gentamycin	4
	Kanamycin	3
	Streptomycin	4
Amphenicol	Chloramphenicol	0
Bacitracin	Bacitracin	0
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	3
Fusidin	Fusidin	0
Glycopeptide	Vancomycin	0
Lincosamides	Lincomycin	3
Macrolides	Erythromycin	0
	Tylosin	0
Penicillins	Penicillin	0
Quinolones	Ciprofloxacin	6
Streptogramins	Pristinamycin	3
	Virginiamycin	1
Sulfonamides	Sulfonamid	51
Tetracyclines	Tetracycline	2
Number of isolates		129

Tabel A2.28 Forekomst af resistens blandt humane Eschericia coli fra klinisk materiale fra mennesker i perioden 1995-97.

Occurrence of resistance among Eschericia coli from diagnostic submissions from humans from 1995 to 1997.

DANMAP 97

Antibiotic group	Compound	ATC-kode	Hospitals												General practice					
			Blood						Urine						Urine					
			Roskilde			Aarhus			Aarhus			Roskilde		Aarhus						
			1995	1996	1997	1995	1996	1997	1995	1996	1997	1997	1997	1995	1996	1997				
Aminoglycosides	Gentamicin	J01GB03	1	0	1	1	1	2						3						
Cephalosporines	Cefuroxim	J01DA06	1	4	1	5	8	9	-	12	7	0	-	5	5					
Diaminopyrimidine	Trimethoprim	J01EA01	24	20	9	15	15	16	16	17	17	22	19	20						
Penicillins	Ampicillin	J01CA01	35	34	30	32	37	39	35	37	38	24	35	37	35					
	Medicillinam	J01CA11							7	7	8									
Quinolones	Ciprofloxacin	J01MA02	2	0	0	<1	5	5	<1	3	4	0	1	4	3					
Sulfonamides	Sulfamethizol	J01EB02	-	-	-	34	36	36	29	33	33	30	35	36	35					
Tetracyclines	Tetracycline	J01AA07	29	23	-	23	23	25												
Nitrofuran derivates	Nitrofurantoin	G04AC01							<1	<1	1	1	1	1	1	1	1			
Number of isolates			62	108	109	443	564	566	4832	4782	4666	94	3225	3433	3670					

Appendiks 3

Følgende videnskabelige publikationer er udarbejdet i forbindelse med DANMAP programmet.

Videnskabelige publikationer:

1996

Aarestrup FM, Ahrens P, Madsen M, Pallesen LV, Poulsen RL, Westh H. 1996. Glycopeptide susceptibility among Danish *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates of animal and human origin and PCR identification of genes within the VanA cluster. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 1938-1940.

1997

Aarestrup FM, Nielsen EM, Madsen M, Engberg J. 1997. Antimicrobial susceptibility patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. from humans, pigs, cattle, and broilers in Denmark. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 2244-2250.

Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. 1997. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev. Vet. Med.* 31: 95-112.

Frimodt-Møller N, Espersen F, Jacobsen B, Schlundt J, Meyling A, Wegener HC. 1997. Problems with antibiotic resistance in Spain and their relation to antibiotic use in humans elsewhere. *CID*, 25, 939-941.

van den Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE. 1997. Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers. *N. Engl. J. Med.* 337: 1558-1559.

Wegener HC, Madsen M, Nielsen N, Aarestrup FM. 1997. Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. *Int. J. Food. Microbiol.* 35: 57-66.

1998

Aarestrup FM, Jorsal SE, Jensen NE. 1998. Serological characterization and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolates from

diagnostic samples in Denmark during 1995 and 1996. *Vet. Microbiol.* 60: 59-66.

Aarestrup FM, Friis NF. 1998. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycoplasma hyosynoviae* isolated from pigs during 1968 to 1971 and during 1995 and 1996. *Vet. Microbiol.* 61: 33-39.

Aarestrup FM. 1998. Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human diseases, evernynomycin (SCH 27899), and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals, avilamycin. *Microb. Drug Resist.* 4: 137-141.

Aarestrup FM, Bager F, Madsen M, Jensen NE, Meyling A, Wegener HC. 1998. Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *APMIS* 106: 606-622.

Aarestrup FM, Jensen NE. Susceptibility testing of *Actinobacillus pleuropneumoniae* in Denmark. Evaluation of three different media for MIC-determinations and tablet diffusion tests. *Vet. Microbiol.* (In press).

Aarestrup FM, Bager F, Jensen NE, Madsen M, Meyling A, Wegener HC. Resistance to antimicrobial agents used for animal therapy in pathogenic-, zoonotic- and indicator bacteria isolated from different food animals in Denmark: A baseline study for the Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring Programme (DANMAP). *APMIS* (In press).

Aarestrup FM, Carstensen B. Effect of tylosin used as a growth promoter on the occurrence of macrolide resistant enterococci and staphylococci in pigs. *Microb. Drug Resist.* (Accepted).

Aarestrup FM, Rasmussen SR, Artursson K, Jensen NE. Trends in the resistance to antimicrobial agents of *Streptococcus suis* isolates from Denmark and Sweden. *Vet. Microbiol.* (In press).

Bager F, Aarestrup FM, Jensen NE, Madsen M, Meyling A, Wegener HC. Design of a system for monitoring antimicrobial resistance in pathogenic, zoonotic and indicator bacteria from food animals. *Acta Vet. Scand.* (In press).

- Baggesen DL, Wingstrand A, Carstensen B, Nielsen B, Aarestrup FM. The effect of tylosin containing feed on subclinical infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in experimentally infected pigs. Am. J. Vet. Res. (Accepted).
- Frimodt-Møller N, Rosdahl N, Wegener HC. 1998. Microbiological resistance promoted by the misuse of antibiotics: a public health concern. Eur. J. Publ. Health, 8, 193-194.
- Jensen LB, Ahrens P, Dons L, Jones RN, Hammarum A, Aarestrup FM. 1998. Molecular analysis of the Tn1546 in *Enterococcus faecium* isolated from animals and humans. J. Clin. Microbiol. 36: 437-442.
- Jensen LB. Differences in the occurrence of two base pair variants of Tn1546 from vancomycin-resistant enterococci from humans, pigs and poultry. Antimicrob. Agents Chemother. (Accepted).
- Sørensen TL, Frimodt-Møller N, Espersen F. Use of antimicrobials and resistance in bacteria isolated from blood cultures in a Danish county from 1992 to 1995. Clin. Microb. Inf. (Accepted).
- Wegener HC. Historical usage of glycopeptides for animals and humans- the American-European paradox revisited. Antimicrob. Agents Chemother. (Accepted).
- Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammarum AM, Bager F. 1998. The association between the use of antimicrobial growth promoters and development of resistance in pathogenic bacteria towards growth promoting and therapeutic antimicrobials. J. Anim. Feed Sci., 7, 7-14.
- Wegener HC, Aarestrup FM, Gerner-Smidt P, Bager F. Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man. Acta Vet Scand. (In press).
- 1997**
- Aarestrup FM. 1997. Resistensmæssige problemer ved anvendelse af vækstfremmere. DS-nyt, 9: 8-10.
- Nielsen B, Olsen JE, Aarestrup FM. 1997. Antibiotikaresistens - Er det gammel vin på nye flasker ? Veterinærinformation, 1: 3-10.
- Wegener HC, Bager F, Aarestrup FM. 1997. Surveillance of antimicrobial resistance in humans, food stuffs and livestock in Denmark. Eurosurveillance, 2: 17-19.
- 1998**
- Aarestrup FM. 1998. Århundredets medicinske mirakel. Landsbladet Kvæg, 2: 29.
- Aarestrup FM. 1998. Stigende problemer med resistens mod antibiotika. Landsbladet Kvæg, 3: 26-27.
- Aarestrup FM. 1998. Forbruget af antibiotika halveret siden 1994. Landsbladet Kvæg, 4: 26.
- Aarestrup FM. 1998. Vækstfremmere. Dansk Veterinær Tidsskrift, 8: 307-314.
- Pedersen KB, Aarestrup FM. 1998. Ansvarlig brug af antibiotika i landbruget. Landbrugsforlaget.

Andre publikationer:

1996

Wegener HC, Bager F. 1996. Vækstfremmere. Alimenta, 19, 5-8.

