

## **Baggrund for Fødevarestyrelsens risikohåndtering:**

### **Risikovurdering i forbindelse med udarbejdelse af antibiotikavejledningen til svin**

Syge dyr skal behandles. Og humant vigtige antibiotikatyper bør så vidt muligt ikke anvendes til behandling af svin. En ny vejledning fra Fødevarestyrelsen opfordrer dyrlæger og landmænd til fortsat kun at bruge antibiotika, hvor der er et veterinærfagligt behov.

Målet er at flytte forbruget, fra de antibiotikatyper, der skaber resistens over mod de typer, hvor der er lavere risiko for udvikling af resistens der har human betydning. Humant vigtige antibiotikatyper bør reserveres, til de situationer hvor alle andre muligheder – både landmandsfagligt og veterinærfagligt - er udtømte.

### **Risikovurdering for udvikling af antibiotikaresistens af betydning for mennesker i Danmark**

Antibiotikavejledningen er udtryk for Fødevarestyrelsens anbefalinger, der er udarbejdet på baggrund af drøftelserne i en bredt sammensat arbejdsgruppe bestående af Statens Seruminstitut (SSI), Lægemiddelstyrelsen, KU, DTU, Dyrlægeforeningen - faggruppe svin, Landbrug & Fødevarer og VIF (nu ViNordic). Arbejdsgruppen har gennemført regelrette risikovurderinger af amoxycillin, pleuromutiliner og tetracykliner. Risikovurderingen af pleuromutiliner er publiceret internationalt som et eksempel på en regelret risikovurdering (1). Herudover har DTU og SSI i fællesskab udarbejdet en risikoprofilering, der dækker alle relevante antibiotika. I den forbindelse anses et antibiotikum for relevant, hvis det er markedsført til behandling af svin. Risikovurdering af alle antibiotika er et omfattende arbejde, som skal udføres i regi af det kommende Veterinærmedicinske ekspertråd, der blev aftalt med Veterinærforsøg III fra december 2017, som alle Folketingets partier står bag. Ud fra risikovurderingerne og risikoprofileringen har Fødevarestyrelsen opdelt de relevante antibiotika i tre kategorier (se tabel 1).

### **Hvad er en risikovurdering og hvad er en risikoprofilering?**

Ved en risikovurdering af en antibiotikagrupper vurderes risiko for udvikling af bakteriel resistens af betydning for mennesker. I Codex Alimentarius har Danmark deltaget i en international beskrivelse af hvad, der kræves for en scientific risk assesment, der blev vedtaget i 2011 (2).


Risikoprofilering har samme formål som risikovurdering, men der anvendes en mere enkel procedure, som er beskrevet i *FDA guidance 152 'Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbial effects on bacteria of human health concern* (3). DTU og SSI oplyser at FDA guidance 152 er kombineret med principperne i OIE-guidelines og hertil en vurdering af den fremtidige betydning for sundhed for mennesker. I den tidligere behandlingsvejledning fra 2010, blev risikoprofilering efter FDA metoden anvendt som primær kilde. Det er Fødevarestyrelsens mål at få nationale risikovurdering alle relevante antibiotika. Som grundlag for antibiotikavejledningen er de tre risikovurderinger suppleret med risikoprofilering af de øvrige antibiotikagrupper.

### **Tetracykliner er 2. valgs antibiotika**

Den øgede forekomst af MRSA hos grise – og den risiko dette udgør for mennesker – førte i 2014 til nedsættelse af MRSA Ekspertgruppen, der anbefalede reduceret anvendelse af antibiotika til svin generelt. I den politiske handlingsplan fra 2015 blev det aftalt, at forbruget af tetracykliner skulle reduceres, og at et differentieret gult kort skulle implementeres. Det differentierede gule kort blev søsat i juli 2016, og blev

tilpasset med en øget vægt på tetracyclin (faktor 1,5) i december 2016. Dette er videreført i det Veterinærforsøg III fra december 2017. Dette er baggrunden for at Fødevarestyrelsen har valgt at placere tetracyclinerne som 2. valgs antibiotika, hvor anvendelse frarådes, hvis der er '1. valgs antibiotika', der kan forventes at være effektive.

**Tabel 1:** Fødevarestyrelsens vejledning om ordinerer af antibiotika til svin udsendt april 2018

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

### Aminoglycosiderne apramycin og gentamicin er 2. valgs antibiotika

Indtil en national risikovurdering foreligger for alle relevante antibiotika har Fødevarestyrelsen valgt tildels at basere sin vejledning på en risikoprofilering udarbejdet i samarbejde mellem SSI og DTU. Risikoprofileringen omfatter alle relevante antibiotika. DTU og SSI har - som foreskrevet - i deres risikoprofilering vurderet sandsynligheden for selektion, eksponering af mennesker og nuværende og fremtidig konsekvens for mennesker. Apramycin og gentamicin er rangeret som meget højt i denne risikoprofilering, fordi gentamycinerne er særdeles vigtige i den humane behandling. Fødevarestyrelsen har derfor valgt at placere apramycin og gentamicin som 2. valgs antibiotika, hvor der som ved tetracyclin bør foreligge dokumentation for at ingen '1. valgs antibiotika' kan forventes at være effektive. Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) har et igangværende arbejde med det formål at vurdere risikoen ved anvendelse af aminoglycosider til produktionsdyr på europæisk plan, og resultatet forventes senere i 2018.

### Colistin er blevet 3. valgs antibiotika

Colistin er skiftet fra gruppen af 1. valgs antibiotika til et 3. valgs antibiotikum. Det er et eksempel på, at Fødevarestyrelsens vurdering af et antibiotikum kan skifte – og nogen gange hurtigt. Colistin har i Danmark været brugt siden 1970'erne, uden at der er set udvikling af resistens i danske bakterieisolater. I 2015 blev der i Asien fundet overførbart colistinresistens i Salmonella, Shigella og E.coli, og i 2016 stod det klart, at denne type resistens også havde bredt sig til Europa, idet der blev fundet enkelte isolater med resistensen.

Samtidigt har lægerne taget colistin ind i behandling af multiresistente infektioner hos mennesker, dog som den sidste mulighed, fordi colistin kan være toksisk, når det anvendes til behandling af mennesker.

EMA anbefalede i 2016, at colistinforbruget til produktionsdyr skulle begrænses mest muligt, på baggrund af, at det nu blev vurderet som kritisk vigtigt til behandling af mennesker. I Danmark blev langt det meste colistin på daværende tidspunkt ordineret til svin. Ud fra et forsigtighedsprincip blev det besluttet at reducere colistinforbruget kraftigt ved at vægte colistin med faktor 10 i det differentierede gule kort. Denne indsats blev gennemført i april 2017. Fødevarestyrelsen signalerer hermed, at colistin så vidt muligt ikke bør anvendes.

### **3. og 4. generations cefalosporiner og fluorokinoloner er fortsat 3. valgs antibiotika**

Disse antibiotika er i mange situationer afgørende vigtige for behandling af mennesker, og de bør derfor så vidt muligt *ikke anvendes til produktionsdyr*. Siden 2002 har anvendelsen af fluorokinoloner til produktionsdyr været underlagt restriktion, fordi det er afgørende vigtigt til behandling af salmonella infektioner og blodforgiftning (sepsis) hos mennesker, og en øget forekomst af resistens gav anledning til bekymring. I 2010 udfasede svineerhvervet på frivillig basis anvendelsen af 3. og 4. generations cefalosporiner, et ansvarligt tiltag, hvorved dansk svineproduktion har markeret sig som en konstruktiv medspiller i indsatsen mod resistens. For cefalosporinerne var det en risiko for øget ESBL resistens, der var baggrund.

### **Antibiotikavejledningen vil blive opdateret**

Fødevarestyrelsens antibiotikavejledninger er dynamiske dokumenter, der bygger på den viden, der foreligger. Fremkommer der ny, relevant viden som fx nye nationale risikovurderinger, europæiske risikovurderinger, bekymrende udviklinger i forbrug eller resistens, vil Fødevarestyrelsen vurdere situationen, forelægge fakta for det Veterinærmedicinske Råd og på det samlede grundlag revidere vejledningerne efter behov.

### *Kilder*

1. Lis Alban, Johanne Ellis-Iversen, Margit Andreasen, Jan Dahl, and Ute W. Sönksen 2017: Assessment of the Risk to Public Health due to Use of Antimicrobials in Pigs - An Example of Pleuromutilins in Denmark, *Front Vet Sci.* 2017; 4: 74.
2. GUIDELINES FOR RISK ANALYSIS OF FOODBORNE ANTIMICROBIAL RESISTANCE CAC/GL 77- 2011 [file:///C:/Users/b026732/Downloads/CXG\\_077e.pdf](file:///C:/Users/b026732/Downloads/CXG_077e.pdf)
3. FDA guidance 152 'Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbial effects on bacteria of human health concern'