15. 2015. 98. ÅRGANG. MEDLEMSBLAD FOR DEN DANSKE DYRLÆGEFORENING

Dansk Veterinær tidsskrift

Nordisk tema om antibiotikaresistens

Norden inspirerer resten af Europa til restriktiv brug af antibiotika
Side 10

Fornuftig anvendelse af antibiotika i svine-produktionen
Side 21

Interview: »Vi mangler stadig saglig viden om MRSA og resistens«
Side 24

Previcox®
firocoxib

LAD IKKE **LEDSMERTER** BINDE HUNDEN TIL HJEMMET

Previcox®
60 stk pakning
med **NY NEDSAT pris**
- Ideel til
langtidsbehandling
af **osteoartrit**

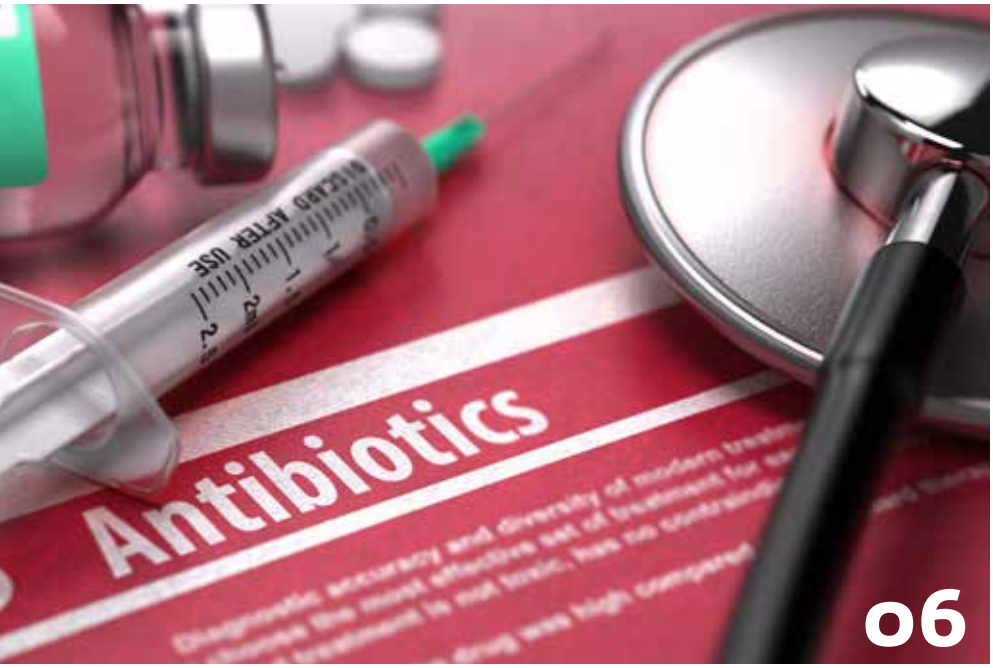
57 mg:
376,10 kr*

227 mg:
688,10 kr*

Previcox, firocoxib. Indikationer: Til lindring af postoperativ smerte og betændelse i forbindelse med bløddels-, knogle-, og tandkirurgi samt smerte og betændelse i forbindelse med osteoarthritis hos hund. **Kontraindikationer:** Bør ikke anvendes til drægtige og diegivende tæver, hunde under 10 uger eller under 3 kg lgvgt. eller dyr med gastrointestinale blødninger, bloddyskrasi eller blødningsforstyrrelser. **Bivirkninger:** Opkastning og diarré er af og til iagttaget. Disse reaktioner er sædvanligvis af forbigående karakter og reversible, når behandlingen ophører. Renale eller hepatiske lidelser er rapporteret i meget sjældne tilfælde samt sygdomme i nervesystemet. **Interaktioner:** Bør ikke anvendes samtidig med andre NSAID-præparater eller glukokortikosteroider. Ved opstart med Previcox efter forudgående behandling med sådanne præparater bør der være en behandlingsfri periode på mindst 24 timer. Samtidig behandling med lægemidler som påvirker den renale gennemstrømning, som diuretika eller ACE-hæmmere, kræver klinisk overvågning. Samtidig anvendelse af potentielt nyretoksiske præparater bør undgås. Da anæstetika kan påvirke den renale perfusion, bør anvendelse af parenteral væsketerapi under kirurgi overvejes. **Cave:** Den anbefalede dosis bør ikke overskrides. Anvendelse til meget unge dyr eller dyr med nedsat nyre-, hjerte- eller leverfunktion kan medføre øget risiko. Undgå anvendelse til dehydrerede, hypovolæmiske eller hypotensive dyr. Undgå samtidig anvendelse af potentielt nyretoksiske stoffer. Det anbefales derfor at udføre relevante laboratorie-undersøgelser før og under behandlingen. Behandlingen bør ophøre ved: gentagen diarré, opkastning, blod i fæces, pludseligt vægttab, nedsat ædelyst, sløvhed, ændring af renale eller hepatiske biokemiske værdier. **Dosering:** 5 mg pr. kg lgvgt. en gang dagligt. Ved postoperativ smerte i op til 3 dage efter behov. Behandlingen kan, efter dyrlægens vurdering, fortsætte ud over de 3 første dage efter knoglekirurgi, afhængig af det observerede respons. Behandling påbegyndes ca. 2 timer før operation. Tabletterne kan anvendes samtidig med eller uafhængig af fodring. Behandling ud over 90 dage bør overvåges af en dyrlæge. Halverede tabletter skal lægges tilbage i originalpakningen og kan opbevares i 7 dage. **Pakninger og priser** (incl. moms): *57 mg tyggetabletter:* Æske med 1x10 tabletter i blister. Æske med 3x10 tabletter i blister. Æske med 18x10 tabletter i blister. Plastikbeholder med 60 tabletter. *227 mg tyggetabletter:* Æske med 1x10 tabletter i blister. Æske med 3x10 tabletter i blister. Æske med 18x10 tabletter i blister. Plastikbeholder med 60 tabletter. Se aktuel dagspris på medicinpriser.dk. **Udl.** B.
PRE/DK/ADV/38.15
* Apotekets udsalgspris inkl. moms.

Billedet er fremstillet uden at gøre skade på eller binde hunden.

MERIAL
A SANOFI COMPANY



Den vigtigste drivkraft for udvikling og spredning af antibiotikaresistens er brugen af antibiotika i human- og veterinærmedicin. Og der er behov for en One health-tilgang for at imødegå denne udfordring.

06 En one health-tilgang er nødvendig for at bekæmpe antibiotikaresistens

10 Nordisk forbrug og udfordringer

12 Norden inspirerer resten af Europa til restriktiv brug af antibiotika

14 Mere faglighed i bekæmpelsen af antibiotikaresistens

15 Danske antibiotikavejledninger

16 God hygiejne er det vigtigste i den moderne smådyrsklinik

21 Fornuftig anvendelse af antibiotika i svineproduktionen

24 »Vi mangler stadig saglig viden om MRSA og resistens«

26 Antibiotikaresistens blandt kliniske bakterieisolater fra hunde og katte i 2013 og 2014

32 LA-MRSA CC398 (Svine MRSA)

36 Svensk antibiotikapolitik for hund og kat

38 Indsatsen må øges massivt over hele verden

41 Godkendelse af antibiotika til svin ud fra en miljømæssig synsvinkel

45 Debat – kommentar

Sverige har siden 2013 haft en lov med krav om hygiejneregler i veterinære virksomheder.

Marianne Sunde, seniorforsker ved Veterinærinstituttet og seniorrådgiver ved Folkehelseinstituttet (FHI) i Norge, kalder antibiotikaresistens for en stille epidemi.

FASTE SIDER

46 VET Nyt
46 DetViTænker
47 Nyt fra DTU Veterinærinstituttet
48 Kurser
49 Stillinger
50 Faglige annoncer

Få et indblik i den hidtil største undersøgelse af resistensforekomsten blandt kliniske bakterie-isolater fra hunde og katte i Danmark.

EVIDENSIA Academy

SPECIALISEREDE MODULKURSER

- afsluttes med eksamen og ESVPS certifikat

HER ER 5 KURSER SOM DU ENDNU KAN NÅ AT TILMELDE DIG

SPECIALISEREDE MODULKURSER FOR DYRLÆGER

GPCert Feline Medicine

Gennem forelæsninger og interaktive caseorienterede sessioner vil undervisningen komme rundt i stort set alle områder indenfor kattens sygdomme.

- **2-årigt kursus**
- **Kursussted:** Evidensia Karlslunde Dyrehospital
- **Første kursusdato:** 1. december 2015

GPCert Dermatology

Diagnostikken og behandlingen af hudsygdomme repræsenterer en stor del af de udfordringer, som man møder i praksis. Deltagerne bliver således klædt på til meget bedre at kunne håndtere den dermatologiske patient.

- **2-årigt kursus**
- **Kursussted:** Evidensia Karlslunde Dyrehospital
- **Første kursusdato:** 10. december 2015

General Practitioners Certificate (4-year)
Nyt kursus opstartes igen primo 2016

På grund af ekstraordinær stor tilslutning (115 deltagere) starter vi et ekstra forløb op.
Dette 4-årige forløb giver dig en bred faglig fordybning og kompetence, i de fagområder, du behøver som praktiserende smådyrsdyrlæge.

- **4-årigt kursus**
- **Kursussted:** Evidensia Karlslunde Dyrehospital
- **Første kursusdato:** 10. maj 2016

SPECIALISEREDE MODULKURSER FOR VETERINÆRSYGEPLEJERSKER

NCert Rehabilitation

Det er nu muligt at tage i et Nurse Certificate i Rehabilitation i Danmark. Med dette modulkursus opnår du faglig og praktisk kompetence til at kunne genoptræne patienter inden for smådyrspraksis.

- **2-årigt kursus**
- **Kursussted:** Evidensia Karlslunde Dyrehospital
- **Opstartet - stadig ledige pladser**

NCert Anaesthesia and Analgesia

Dette 2-års kursus for veterinærsygeplejersker er et modulært kursus, som vil forøge dine kompetencer som veterinærsygeplejerske indenfor anæstesi og analgesi.

- **2-årigt kursus**
- **Kursussted:** Evidensia Karlslunde Dyrehospital
- **Første kursusdato:** 3. februar 2016

NCert Emergency and Critical Care

Emergency patienter er et af de mest udfordrende områder for både dyrlæger og veterinærsygeplejersker. Dette kursusforløb giver kompetencen og redskaberne for veterinærsygeplejersken, så det optimale udfald og overlevelse for de akutte patienter sikres.

- **2-årigt kursus**
- **Kursussted:** Evidensia Djursjukhuset, **Malmö**
- **Første kursusdato:** 25. februar 2016

Alle kursusbeskrivelser, praktiske oplysninger samt tilmelding finder du på:
WWW.EVIDENSIAACADEMY.COM

Evidensia Academy tilbyder også enkeltkurser til veterinærsygeplejersker. Læs mere på hjemmesiden.

EVIDENSIA Academy

Greve Main 41, DK-2670 Greve, Denmark · academy@evidensia.dk · www.evidensiaacademy.com

Antibiotika – vidundermiddel med begrænsninger

I slutningen af 1940'erne lykkedes det at iværksætte en industriel produktion af penicillin, som skotten Alexander Flemming havde opdaget i 1928. Fremkomsten af penicillin betød en revolution i bekæmpelsen af en lang række alvorlige infektioner. Nu var det muligt at kurere sygdomme som lungebetændelse, difteri og skarlagensfeber. Snart blev der udviklet andre antimikrobielle stoffer, og det gav mulighed for at behandle endnu flere alvorlige sygdomme.

Også den veterinære verden tog de nye midler til sig – det var nu muligt effektivt at bekæmpe sygdomme som diarré og yverbetændelse, og ligesom i den humane verden betød fremkomsten af antibiotika en revolution af den hidtil anvendte veterinære sygdomsbehandling. Udviklingen i brugen af antibiotika tog fart, og fx steg det humane forbrug på verdensplan med 36 % fra år 2000 til 73 milliarder doser årligt i 2010. Hertil kommer forbruget til dyr – såvel terapeutisk som til vækstfremmere.

Selv om antibiotikaforbruget er langt større til mennesker end til dyr i alle de nordiske lande, har både Danmark, Sverige og Norge heldigvis et relativt lavt forbrug af antibiotika i forhold til de fleste andre europæiske lande. Brug af antibiotika er nemlig ikke uden problemer. Enhver brug af antimikrobielle stoffer bidrager til udvikling af resistens. Derfor er der al mulig grund til at begrænse brugen af antibiotika, og fokus må især være rettet mod det »unødvendige forbrug«. Nøglen er restriktiv brug af lægemidler og desuden mere holistiske metoder i sygdomsbekæmpelsen – eksempelvis via en One health-tankegang.

De praktiserende læger er blevet mere tilbageholdende og selektive, når der udskrives antibiotika. Hospitalslægerne er også meget fokuserede på at målrette deres behandlinger. Dyrlægerne har gennem snart mange år arbejdet med at nedbringe antibiotikaforbruget – ikke mindst i svinebesætninger, men generelt også ved selektive valg af smalspektrede antibiotika og inddragelse af forudgående laboratorietests.

De nordiske veterinærtidsskrifter i Sverige, Norge, Finland og Danmark har et løbende redaktionelt samarbejde og har i fællesskab valgt at sætte fokus på antibiotikaresistens. Resultatet er dette temanummer, hvortil alle de fire lande har bidraget med artikler. Artiklerne bringes på den måde i alle fire nordiske tidsskrifter. I DVT er der også suppleret med andre temaartikler.

Antibiotikaresistens som tema er et stort og bredt emne, som kan belyses fra mange vinkler. Målet med dette temanummer er at give en bred forståelse af problemerne med antibiotikaresistens og at anvise nogle mulige veje ud af problemerne. Der er ingen snuptagsløsninger, men nok farbare veje – selv om der er langt til målet.

DANSK VETERINÆRTIDSSKRIFT

UDGIVER
Den Danske Dyrlægeforening
Peter Bangs Vej 30
2000 Frederiksberg
Telefon 38 71 08 88
dvt@ddd.dk
www.ddd.dk

ÅRSABONNEMENT
Kr. 1.200 ekskl. moms og forsendelse (16 numre)

Dansk Veterinærtidsskrift udkommer næste gang 13. december 2015.

REDAKTION
Pia Rindom (ansvarshavende)
pr@ddd.dk

Katja Ambech
kam@ddd.dk

ANNONCEKONTAKT
Produktannoncer, indstik og kursusannoncer
Vendemus ApS, telefon 72 22 70 80 / 22 76 70 81
dvt@vendemus.dk

Stillingsannoncer og rubrikannoncer
Telefon 38 71 08 88, dvt@ddd.dk

Annoncer i DVT er ikke et udtryk for DDDs holdning.

FASTE SKRIBENTER
Dyrlæge, Irene Krøjer Hansen
Dyrlæge, mph Lotte Frandsen
Dyrlæge, ph.d. Aage Kristian Olsen Alstrup
Dyrlæge, ph.d. Anders Permin
Agronom, ph.d. Finn Strudsholm
Dyrlæge Susanne Albæk Andersen

Lederen i Dansk Veterinærtidsskrift udtrykker Den Danske Dyrlægeforenings synspunkter.

Optagelse af artikler aftales med redaktionen.

OPLAG
3.922 ifølge seneste tal fra Danske Mediers Oplagskontrol

ISSN 0106-6854

Afleveret til Bladkompagniet fredag den 20. november 2015

TRYK
Jørn Thomsen Elbo A/S

FORSIDE
Peter Klint/POLFOTO

DEN DANSKE DYRLÆGEFORENING

HOVEDBESTYRELSE
Carsten Jensen (formand)
Kirkedalsvej 13, Hvilsom, 9500 Hobro
Mobil 27 80 17 24
E-mail crj@ddd.dk

Bente L. Nielsen
Prv. 27 85 13 74
Anders Permin
Arb. 61 61 15 61, prv. 31 35 53 94
Frederikke C.B. Lindenberg
Prv. 23 26 10 02

Jens Eslau
Arb. 36 17 57 11, prv. 36 30 09 80
Jens J. Sørensen
Arb. 85 54 47 00, prv. 86 54 00 28
Christine Fossing
Arb. 47 98 34 35, prv. 25 15 56 52

En ONE HEALTH-tilgang er nødvendig for at bekæmpe antibiotikaresistens

Den hurtige udvikling af antibiotikaresistens truer både menneskers og dyrs sundhed i hele verden. Den vigtigste drivkraft for udvikling og spredning af antibiotikaresistens er brugen af antibiotika i human- og veterinærmedicin og i produktionssystemer. Dyrlæger er her i en nøgleposition til at forebygge udvikling og spredning af antibiotikaresistens på disse områder. Der er behov for en One health-tilgang for at imødegå denne udfordring

TEKST ANNEMARI HEIKINHEIMO / DYRLÆGE, POSTDOC, HELSINKI UNIVERSITET

Infektionssygdomme har historisk set været en stor trussel mod menneskers og dyrs helbred. Det er derfor ikke overraskende, at opdagelsen af antibiotika til behandling af bakterieinfektioner anses for at være en af de største nyskabelser inden for medicin.

Den antimikrobielle virkning af penicillin blev opdaget i 1929 og blev med succes anvendt til at redde mange soldaters liv under Anden Verdenskrig. Men penicillin blev ikke kommercielt tilgængeligt, før oprensning af procainpenicillin G blev udviklet i en større målestok. Opdageren af penicillin og de, der fandt ud af, hvorledes stoffet kunne fremstilles syntetisk, blev tildelt nobelprisen i medicin som en anerkendelse af vigtigheden af dette revolutionerende middel til behandling af bakterielle infektioner.

Et stort antal nye antibiotika blev i løbet af de følgende årtier opdaget og udviklet. Ud over at blive brugt til behandling af infektioner hos mennesker blev antibiotika indført i veterinærmedicinen og husdyrhold.

Den globale udvikling af antibiotikaresistens

Der opstod hurtigt resistens over for antibiotika efter indførelse af behandling af bakterielle infektioner med disse stoffer. I dag er det kendt, at den vigtigste drivkraft for udvikling og spredning af antibiotikaresistens er den udbredte anvendelse af antimikrobielle midler til både mennesker og dyr, og at antibiotikaresistens er blevet et verdensomspændende sundhedsproblem. I alt lider 400.000 mennesker i Europa årligt af infektioner, der er forårsaget af multiresistente bakterier, og af disse dør flere end 25.000 mennesker af sådanne infektioner. De ekstra omkostninger til behandling af disse mennesker beløber sig hvert år til mere end € 1.5 mia.

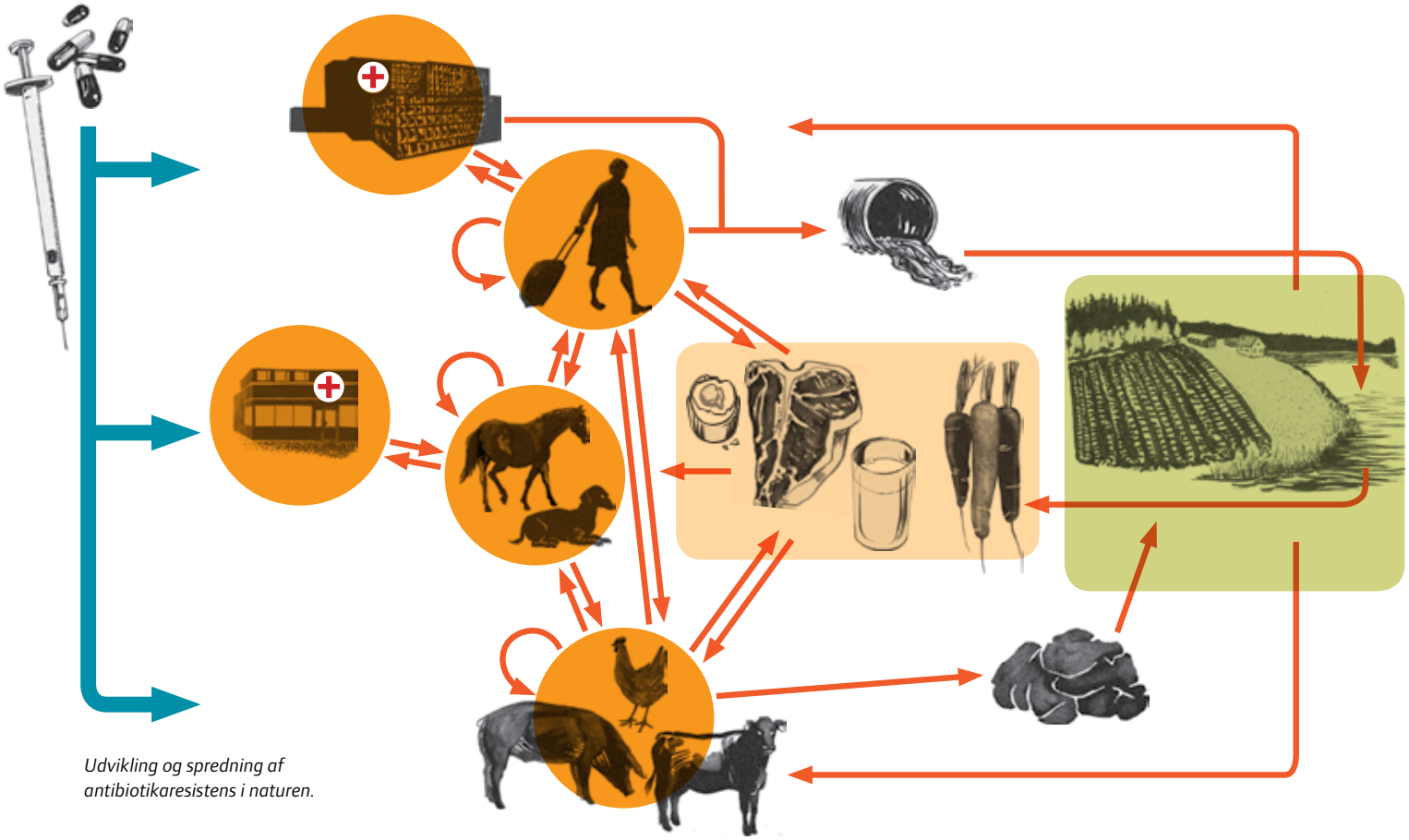
Infektioner, der er forårsaget af multi- og panresistente bakterier, forekommer både på hospitaler og ude i samfundet. Manglen på effektive lægemidler har drevet »One health-organisationen« til at identificere og opliste antimikrobielle klasser, som er kritisk vigtige til behandling af mennesker. Disse er quinoloner, 3. og 4. generationscefalosporiner og også makrolider. Disse lægemidler er de eneste tilgængelige til behandling af visse infektioner hos mennesker, og deres anvendelse bør begrænses til behandling af infektioner hos mennesker.

Overførsel mellem dyr og mennesker

Det første tilfælde af overførsel af multiresistente bakterier til mennesker blev rapporteret i Storbritannien og går tilbage til 1968, hvor *Salmonella Typhimurium* DT29 blev overført fra kalve med diarré til mennesker. Det blev klart, at anvendelsen af antimikrobielle stoffer som vækstfremmere til produktionsdyr forårsagede antibiotikaresistens, som derefter blev overført til mennesker via fødekæden.

Swann-komiteen var den første, der i 1969 anbefalede, at antibiotika ikke skulle anvendes som vækstfremmere, hvis de også blev brugt som terapeutiske midler til mennesker og dyr, eller hvis de blev forbundet med udviklingen af krydsresistens over for andre antibiotika, der anvendes til mennesker. Swann-rapporten var således den første officielle retningslinje, der blev udstukket, og som opfordrede til at forbyde/begrænse brugen af antibiotika til dyr som vækstfremmere. Siden da har mange lande forbudt brugen af antibiotiske vækstfremmere.

I 2006 trådte forbuddet mod antibiotiske vækstfremmere i kraft i EU. Flere af de nordiske lande havde allerede i 1998 på frivillig basis bandlyst anvendelse af alle antimikrobielle stoffer som vækstfremmere. Der er fra flere lande beviser på, at tilbagetrækningen af antibiotiske vækstfremmere har været en effektiv foranstaltning, fordi niveauerne i resistensen hos



Udvikling og spredning af antibiotikaresistens i naturen.

bakterier af animalsk oprindelse er blevet sænket efter indførelsen af forbuddet.

Lavt nordisk forbrug

Nøjagtige tal på det verdensomspændende forbrug af antibiotika er ikke tilgængelige. Det anslås imidlertid, at den globale volumen af antibiotikaforbruget til produktionsdyr overstiger det, der bruges til mennesker. Den mængde, der bruges til dyr, varierer meget fra land til land.

De nordiske lande er blandt de lande, der opsamler data på brugen af antibiotika, og Finland har det næstlaveste forbrug af antibiotika i hele EU. Ca. 28 % af alle antibiotika, der bruges i Finland, bruges til behandling af dyr. Den tilsvarende anvendelse af antimikrobielle midler skønnes i USA at være op til 80 %.

Flere mekanismer

Antibiotikaresistens er egentlig et oldgammelt fænomen. DNA fra bakterier taget fra permafrost har vist sig at bære flere resistensgener. Det lader derfor til, at bakterier tidligt i deres udvikling erhvervede mekanismer til at neutralisere virkningerne af antimikrobielle forbindelser, som var til stede i miljøet eller produceret af andre bakterier. Disse mekanismer omfatter følgende: at hindre den intracellulære adgang af det antimikrobielle middel ved lukning af kanaler i den bakterielle cellevægsmembran, at fjerne antimikrobielle stoffer fra bakteriecellen ved aktiv transport ved hjælp af energiafhængige pumper eller ved at producere enzymer, som nedbryder det antimikrobielle stofs kemiske struktur. Derudover kan bakteriecellen ændre sin oprindelige struktur for at undgå at blive genkendt af det antimikrobielle stof.

Kombinationen af flere mekanismer forekommer sædvanligt i multi- og panresistente bakterier. Den genetiske udvikling af resistens foregår også via flere mekanismer. Antibiotikaresistens kan være enten iboende eller erhvervet. Gramnegative bakterier er iboende resistente over for glycopeptider, fordi deres ydre membran er uigennemtrængelig for sådanne antimikrobielle midler. Erhvervet resistens er resultatet af genetiske ændringer i det bakterielle genom. Det kan ske ved mutation eller ved en horisontal overførsel af et mobilt genetisk element (MGE): Plasmider, transposoner, genomiske øer og integroner. Overførslen af MGE'er mellem bakteriestammer og -arter forklarer den hurtige globale udbredelse af nye resistensgener i kommensale og sygdomsfremkaldende bakterier.

Udvikling og udbredelse

Antimikrobiel behandling påvirker ikke kun målrettet et bestemt sygdomsfremkaldende patogen, men også kommensable mikroorganismer. Den øgede forekomst af antibiotikaresistente bakterier kan ses som en udvikling mod »survival of the fittest«. Varianter af bakterier – som besidder usædvanlige egenskaber – kan modstå virkningen af den antimikrobielle påvirkning og vil formere sig og videregive disse egenskaber og dermed med tiden blive den fremherskende bakteriestamme.

Resistente bakterier og resistensgener spredes yderligere på mange forskellige måder. Mennesker kan blive udsat for resistente bakterier via fødevarer og i nogle tilfælde ved direkte kontakt med dyrene. Dyregødning kan også forurene vandforsyninger, og forurenet vand kan bruges til vanding af planter og grøntsager. Ud over resistente bakterier fra dyr kan også resistente bakterier fra mennesker ende i miljøet og sendes videre til fødevarer til andre mennesker og i foderet til dyr. Resistente bakterier og resistente gener kan også spredes fra hospitaler til resten af samfundet.

En anden kilde omfatter et stigende antal familiedyr, som behandles på dyrehospitaler og –klinikker, hvorfra resistente bakterier også kan spredes. Trækfugle, andre vilde dyr og akvakultur bidrager alle som vektorer til spredning af resistente >

bakterier. Den globale trafik af fødevarer, dyr og mennesker har en massiv og hurtig indvirken over et stort område og muliggør den hurtige spredning af resistente bakterier. Antibiotikaresistens respekterer hverken geografiske eller biologiske grænser. Derfor kan brugen af antibiotika i én sektor give problemer i en anden sektor. Der er masser af kvalitative data om resistente bakterier og resistensgener, der bruger disse ruter, men der er stadig en begrænset mængde af kvantitative data om, hvilken rolle disse individuelle måder spiller.

Dyrlæger spiller en central rolle

Antibiotikaresistens er et væsentligt problem med dens hurtige udvikling og spredning globalt. Brugen af antibiotika eller misbrug deraf er den største drivkraft til resistensudvikling. Man kan drage en parallel mellem antibiotikaresistens og klimaændringer, da fænomenet resistens ligesom klimaændringer altid har været der, men nu er blevet fremskyndet på grund af menneskelige aktiviteter. Ét lands praksis kan influere på andres. Der er derfor behov for forskellige tværsektorielle og koordinerede multinationale aktiviteter til at imødegå udfordringen.

Dyrlæger er i en nøgleposition til at spille en rolle i forbedringen af udviklingen og spredningen af antibiotikaresistens hos bakterier af animalsk oprindelse. Fx har praktiserende dyrlæger en central rolle i at sikre, at der anvendes effektive antibiotika i primærproduktionen og i den kliniske veterinærmedicin. Det er vigtigt at behandle inficerede dyr, men det skal ske på det rigtige tidspunkt for at optimere behandlingen og på grundlag af mikrobiologiske diagnoser og resistensbestemmelser af det relevante agens, som er årsag til infektionen. Smalspektrede antibiotika skal anvendes specifikt, og flokbehandling skal så vidt muligt undgås, hvor det er muligt. Producenten skal instrueres i, at antibiotika kun skal bruges mod infektioner, men aldrig for at øge produktionen. Sådan skal det helst virke under optimale omstændigheder, men den reelle situation er ofte mere kompliceret.

Dyrlæger i andre sektioner af faget har ligeledes vigtige roller at spille. De, der arbejder som statslige myndigheder, har et stort ansvar for at indsamle data om brugen af antimikrobielle midler og forekomsten af antibiotikaresistens hos bakterier af animalsk oprindelse. Myndighederne bør også sikre, at der tildeles ressourcer til laboratoriefaciliteter til diagnosticering og resistensbestemmelse af sygdomsfremkaldende infektioner hos dyr og zoonotiske patogener. Det kan også være nødvendigt at inddrage den private sektor for at tilbyde servicer, der kan få mikrobiologiske prøver analyseret hurtigt og effektivt.

Dyrlæger, der er forskere, skal producere flere kvantitative data om antimikrobiel brug samt udvikling og spredning af resistente bakterier i fødekæden og hos familiedyr.

Lægemiddelindustrien har brug for forskere, der kan opdage nye medicinske molekyler til behandling af infektioner, der er forårsaget af multiresistente bakterier. Dyrlæger, der er undervisere, kan dele deres viden med hinanden og indflette deres ressourcer i studieplaner for undervisningen af veterinærstuderende for at sprede relevant viden om forbindelsen mellem brugen af antibiotika og antibiotikaresistens.

På det tidspunkt, da Swann-rapporten blev skrevet i 1969, var der allerede bekymring for, at brugen af antimikrobielle midler som vækstfremmere kunne forårsage en øget udvikling af antibiotikaresistens hos bakterier af animalsk oprindelse. Siden da er brugen af antibiotika steget endnu mere inden for nye sektorer, hvoraf familiedyr udgør en vis andel af medicinsk behandlede dyr. Forøgelsen af multi- og endda panresistente bakterier hos familiedyr understreger det faktum, at også denne dyregruppe har en signifikant betydning for folkesundheden, når der er tale om udviklingen af resistens.

EU-Kommissionen har for nylig offentliggjort retningslinjer for intelligent anvendelse af antimikrobielle stoffer i veterinærmedicinen for at bekæmpe antibiotikaresistens. Nordisk Ministerråd udsendte også for nylig en »Erklæring om antimikrobiel resistens set ud fra et One Health-perspektiv« - en erklæring, som tilrådede en styrkelse af det nordiske samarbejde for at bibeholde den intelligente brug af antimikrobielle midler for at bekæmpe antibiotikaresistens.

Disse råd bør følges. Bakterier udvikler sig - det bør vi også gøre. ■

Oversættelse Søren Nielsen

Bakterier, der har betydning for folkesundheden

Campylobacter jejuni og C. coli
- Resistent for quinoloner
- Gastroenteritis sædvanligvis erhvervet fra fjerkrækød

Salmonella enterica spp.
- Resistent for quinoloner og cefalosporiner
- Gastroenteritis erhvervet fra forskellige fødemidler

Enterococcus faecalis og E. faecium
- Infektion via blodbanen hos mennesker
- Vancomycinresistens blev forøget med brugen af vækstfremmere, men svandt ved indførelsen af forbuddet

Extended-Spectrum β-lactamase (ESBL)-producerende *Enterobacteriaceae*
- Flere forskellige humane infektioner
- De mest almindelige typer SHV, TEM, CTX-M og AmpC type CMY-2
- Findes hos mennesker og hos forskellige produktionsdyr (fx slagtekyllinger)
- Hos familiedyr og i deres hospitaler og klinikker

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Forskellige humane infektioner
- Fundet hos mennesker i forskellige produktionsdyr såvel som hos familiedyr og deres hospitaler/klinikker
- MRSA CC398 i svineproduktionen overalt i verden
- Mennesker, der arbejder med dyr, risikerer at blive inficeret med MRSA CC398.

KLAR • PARAT • START

Gør hverdagen let med præfyldte sprøjter

equilis prequenza

Equilis Prequenza: Injektionsvæske, suspension (vaccine) til heste. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Intervet International BV, Wim de Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Holland. **Dansk repræsentant:** Intervet Danmark A/S, Lautrupbjerg 4, 2750 Ballerup. **Terapeutiske indikationer:** Aktiv immunisering af heste fra 6 måneders alderen mod equin influenza for at reducere kliniske symptomer og udskillelse af virus efter infektion. Influenza: *Immunitetens indtræden:* 2 uger efter grundvaccination. *Immunitetens længde:* 5 måneder efter grundvaccination; 12 måneder efter den første revaccination. **Særlige advarsler:** Føl bør ikke vaccineres, før de er 6 måneder gamle, især ikke hvis hoppen blev revaccineret i de sidste to måneder af drægtigheden, da der er mulighed for interferens med maternelt overførte antistoffer. **Bivirkninger:** En diffus hård eller blød hævelse (maks. 5 cm i diameter) kan opstå på injektionsstedet, men forsvinder inden for 2 døgn. I meget sjældne tilfælde kan en lokal reaktion opstå, som overstiger 5 cm og muligvis vedvarer længere end 2 døgn. I sjældne tilfælde kan der opstå smerter på injektionsstedet, som kan resultere i forbigående dysfunktion (stivhed). I meget sjældne tilfælde kan der forekomme feber, sommetider ledsaget af sløvhed og nedsat ædelyst i et døgn og i usædvanlige tilfælde op til 3 døgn. **Drægtighed og laktation:** Kan anvendes. **Interaktion:** Der foreligger ingen oplysninger om sikkerhed og effekt af vaccinen ved samtidig brug med andre lægemidler til dyr. **Dosering og indgivelsesvej:** Indgiv én dosis (1 ml) strikt intramuskulært efter følgende program: *Grundvaccination:* Første vaccination fra 6 måneders alderen, anden vaccination 4 uger senere. *Revaccination:* En enkelt dosis som booster til heste, som allerede har modtaget grundvaccination, hvor anvendte vacciner indeholder samme type equin influenza virus, som er inkluderet i denne vaccine. Den første revaccination (tredje dosis) gives 5 måneder efter grundvaccinationen. Denne revaccination giver en immunitet mod equin influenza, der varer i mindst 12 måneder. Anden revaccination gives 12 måneder efter første revaccination. Vekslende anvendelse, med 12 måneders interval, af en egnet vaccine mod equin influenza indeholdende stammerne A/equine-2/Sydafrika/4/03 og A/equine-2/Newmarket-2/93 anbefales for at opretholde immunitetsniveauet for influenzakomponenten. I tilfælde af øget smitterisiko eller utilstrækkelig indtagelse af kolostrum, kan der gives en ekstra vaccination ved 4 måneders alderen efterfulgt af et fuldt grundvaccinationsforløb. **Overdosering:** Efter administration af en dobbelt vaccinedosis er der set de tidligere omtalte bivirkninger samt nogen nedstemthed på vaccinationsdagen. **Tilbageholdelsestid:** 0 døgn. **Udlevering:** BP. **Pakninger pr.november 2015:** Præfyldte sprøjter 10 x 1 ds. **Produktresumeet er ikke gengivet i sin helhed, men kan gratis bestilles hos MSD Animal Health eller hentes på www.ema.europa.eu.**

MSD Animal Health • Lautrupbjerg 4 • 2750 Ballerup • Telefon: 44 82 42 00 • Fax: 44 82 42 50

MSD Animal Health

Nordisk
forbrug og udfordringer

Gynnsamt läge med vissa varningssignaler i Sverige

När det gäller antibiotikaresistens hos bakterier från människor och djur har Sverige en gynnsam situation sett i ett internationellt perspektiv. Ändå beskriver 2014 års Swres-Svarm-rapport även ogynnsamma trender, till exempel sjukhusutbrott med VRE (vankomycinresistenta enterokocker) och humana fall av Enterobacteriaceae med ESBLCARBA (betalaktamas med utvidgat spektrum som även har aktivitet mot karbapenemer) som smittats inrikes och där smittkällorna är okända. Detta betonar att arbetet med att optimera antibiotikaanvändningen, förebygga infektioner och minska spridningen av resistenta bakterier måste fortgå och ständigt förbättras.

Under 2014 förbrukades 60,5 och 10,2 ton antibiotika inom human- respektive veterinärmedicin. Mätt som milligram aktiv substans per skattad kilogram biomassa var förbrukningen 96,4 respektive 12,7 milligram per kilogram. Förbrukning inom humanmedicin dominerade alla antibiotikaklasser utom trimetoprim-sulfa och aminoglykosider.

Av den totala förbrukningen till djur, uttryckt som kg aktiv substans, bestod ca 90 procent av produkter för behandling av enskilda djur (injicerbara, tabletter, intramammarier) och ca 10 procent av produkter för behandling av grupper eller flockar (premixer, orala pulver, lösningar för vattenmedicinering). 2014 var den totala redovisade försäljningen från svenska apotek av antibiotika för djur 10 271 kg, varav 53 procent var benzylpenicillin.

Resistens hos *Escherichia coli, E faecalis* och *E faecium* från tarmfloran hos friska djur kan användas som indikator för utbredningen av antibiotikaresistens hos bakteriefloran i en djurpopulation. Indirekt kan den även visa på omfattningen av antibiotikaanvändning till djuren. I Sverige är förekomsten av resistens hos dessa indikatorbakterier låg hos de flesta undersökta djurslag och situationen är gynnsam i ett internationellt perspektiv.

Källa: Swedres-Svarm 2014, Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden.

Danske tal om antibiotika

Antibiotikaforbruget til dyr i Danmark er faldet i 2014 især på grund af et mindre forbrug til svin. Kritisk vigtige antibiotika, der bliver brugt til at behandle mennesker, bruges generelt kun lidt i husdyrproduktionen. Forbruget af kritisk vigtige antibiotika til kæledyr er også faldet. Det viser den årlige DANMAP-rapport fra Statens Serum Institut og DTU Fødevareinstituttet.

I 2014 er det samlede antibiotikaforbrug til husdyr og kæledyr i Danmark 2 % lavere end året før målt i kilo antibiotika. Samlet set blev der brugt 114 ton antibiotika (kg aktivt stof).

Fordelt på dyrearter står svin for cirka 76 % af antibiotikaforbruget i 2014, kvæg for 11 %, akvakultur for 4 %, fjerkræ for 1 %, pelsdyr for 4 % og kæledyr, heste og andre dyr for de resterende 4 %.

Det totale antibiotikaforbrug til svin i 2014 var på ca. 86 ton aktivt stof, hvilket i forhold til 2013 udgør et fald på 5 %. Reduktionen skyldtes især et fald i forbruget af tetracykliner, men også i forbruget af pleuromutiliner og makrolider. Pleuromutiliner og tetracykliner tilsættes primært til foder eller vand i forbindelse med mave-tarm lidelser.

I 2014 var antibiotikaforbruget i fjerkræproduktionen til gengæld 22 % højere end året før og er dermed det højeste forbrug i 10 år. Særligt forbruget af tetracykliner og bredspektrede penicilliner er steget det seneste år.

Generelt er forbruget af antibiotika til behandling af kvæg, heste og fisk steget i 2014 i forhold til året før. Det er dog ikke forbruget af kritisk vigtige antibiotika, som er årsag til stigningen, da et lavere forbrug er registreret af både cefalosporiner og fluorokinoloner end i 2013. Forbruget af særligt penicilliner og antibiotika af

Vad är utmaningen i Finland?

De flesta mikrobläkemedel används på produktionsdjur, men större delen är smalspektrigt G-penicillin. Resistensläget för sjukdomsalstrare hos produktionsdjur är fortfarande tämligen bra, även om resistenta stammar är vanliga i kolibakterier som orsakar diarré hos grisar. Den största utmaningen gäller inte produktionsdjur, utan sällskaps- och hobbydjur. Hos dem har infektioner orsakade av multiresistenta bakterier ökat på ett oroväckande sätt i Finland.

Sällskaps- och hobbydjur behandlas som individer, de är kära familjemedlemmar eller värdefulla idrottsdjur. Hundraser har förädlats på bekostnad av djurets hälsa. Inflammerade hudveck och luftvägsinfektioner måste behandlas med mikrobläkemedel, även om den yttersta orsaken till infektionen är anatomisk. Särskilt vid hudinfektioner används mikrobläkemedel upprepade gånger och i långa kurer utan att de predisponerande faktorerna utreds och behandlas.

Sällskapsdjuren är i nära kontakt med familjemedlemmarna. Detta gör det möjligt för bakterier och resistensfaktorer att föras över från djur till människa och tvärtom. Veterinärerna måste satsa på en kontrollerad användning av mikrobläkemedel för att den nuvarande resistensutvecklingen inte ska fortsätta. Även ägarnas förståelse för de risker som förknippas med användningen av mikrobläkemedel måste ökas.

En annan stor utmaning som framkommit på senare tid är, överraskande nog, problem med tillgången av läkemedel. Under årens lopp har vi i Finland blivit vana vid att det förekommer avbrott i tillgången av vaccin. Däremot äventyrar en omfattande, långvarig störning i tillgången av G-penicillin etablerade rutiner för behandling av produktionsdjur och det goda resistensläget. Vi måste kunna förbättra beredskapen för motsvarande situationer avsevärt för att problemen i medicineringen av djur inte ska orsaka oöverstigliga problem på fältet.

Henriette Helin-Soilevaara och Liisa Kaartinen
tillsyn över medicinsk behandling,
Livsmedelssäkerhetsverket Evira

typen sulfonamid/trimethroprim er derimod steget.

Kæledyr står for cirka 47 % af det samlede veterinære forbrug af fluorokinoloner og cirka 66 % af det samlede forbrug af cephalosporiner til dyr.

I både 2013 og 2014 er forbruget af antibiotika til pelsdyr (mink) faldet. I 2014 blev der brugt 4.202 kg aktivt stof, hvilket var 14 % mindre end året for.

Kilder

DANMAP 2014. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark, www.food.dtu.dk

Forbruket av antibiotika til dyr synker

Siden 1995 har forbruket af veterinære antibiotika på landdyr blitt redusert med 38 % i Norge. Landet har i dag det laveste forbruket av 26 EU/EØS-land. Det viser statusrapporten NORM VET 2014. Landbruket står for en tiendedel av totalforbruket av antibiotika i Norge. For familiedyr øker forbruket.

Blant produksjonsdyr er reduksjonen 41 %, mens salget av veterinære antibiotika for kjæledyr har økt med 19 %. Hos oppdrettsfisk er antibiotikaforbruket svært lavt (0,9 %). Siden 1987 er forbruket redusert med 99 % på dette feltet. Mye skyldes innføringen av mer effektive vaksiner for laks og ørret, men også infeksjonsforebyggende tiltak og bedring av miljøforhold ved oppdrettsanlegg.

Statusrapporten bekrefter at antibiotikaresistens er et begrenset problem blant dyr i Norge på grunn av det lave antibiotikaforbruket. De nordiske landene ligger gunstig an i forhold til det vesentlig høyere forbruket av antibiotika i andre land. Det innebærer en risiko for innførsel av resistente bakterier til Norge.

Rapporten viser at norske strategier for antibiotikabruk og antibiotikaresistens har hatt gunstig virkning både når det gjelder i husdyrhold og hos mennesker. Utfordringene ligger i den økte faren ved import fra land som har høy forekomst av antibiotikaresistens. Det gjelder import via utenlandsk arbeidskraft, import av dyr og mat, og import via reisevirksomhet. For å redusere trusselen som kommer fra utlandet må Norge bidra i strategiarbeidet internasjonalt.

NORM VET 2014 er den femtende felles rapporten fra Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens i mikrober (NORM) og Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens i mikrober fra fôr, dyr og næringsmidler (NORM-VET). Den presenterer data om forekomst av antibiotikaresistens og forbruk av antibiotika hos mennesker og dyr

Frauke Becher, redaksjonssekretær

Kilde: NORM-VET 2014, Veterinærinstituttets nettside 16. oktober 2015: www.vetinst.no

Norden inspirerer resten af Europa til restriktiv brug af antibiotika

De nordiske lande har længe haft et fornuftigt forhold til brugen af antibiotika, og reduktionen i forbruget bevæger sig trinvis sydpå

TEKST LOTTE FRANDSEN / DYRLÆGE OG FREELANCEJOURNALIST

- Man vil nok altid diskutere, om forbruget af antibiotika skal være højere eller lavere, men vi er overbevist om, at vi i Norden har den gode historie med vores restriktive tilgang, siger dyrlæge Arne Skjoldager, nyudnævnt bestyrelsesmedlem i den europæiske sammenslutning af dyrlæger (FVE).

- I Danmark har vi Gult kort-ordningen, i Norge vaccinerer man ørreder i stedet for at bruge antibiotika, og svenskerne var først med en behandlingsvejledning til smådyr. Så vi har alle sammen noget at bidrage med.

De nordiske sundheds- og fødevareministre har netop vedtaget at nedsætte et One Health-strategiudvalg og arbejde endnu tættere sammen for at styrke den restriktive brug af antibiotika. Og det et godt initiativ, mener Arne Skjoldager:

- Det bliver sværere og sværere for os i Norden at være meget restriktive på et globalt marked, hvor også landbruget synes, vi stiller for mange krav, og at det er konkurrenceforvridende. Så den bedste måde at opretholde og videreudvikle et lavt niveau er at få andre lande op på vores niveau, i stedet for at gå ned på deres. Det arbejder vi på i FVE. Vi er ikke kommet så langt endnu, og entusiasmen er forskellig, men retningen er sat, og det begynder at lykkes nu. Vi har fx fået en invitation fra Spanien til at fortælle om, hvordan vi gør i Norden.

Arne Skjoldager understreger, at de nordiske lande ikke har en formaliseret klub inden for det europæiske samarbejde, men tit bliver opfattet som en samlet gruppe.

- Nogle gange bliver vi drillet med, at vi er så selvgode i Norden, men det er i al venskabelighed. Måske misunder de andre lande os, for vi er tit enige om, hvilke punkter vi gerne vil have på dagsordenen, og det giver en større styrke, når vi er fem lande, der står sammen.

Arbejdet går trægt

Selvom antibiotikadagsordenen er varm, og det er lykkedes for os i Norden, går udviklingen langsomt.

- Arbejdet i FVE går, som i de fleste internationale organisationer, generelt ekstremt langsomt. Vi er mange lande med forskellige kulturer, og man skal hele tiden indgå kompromisser. Hvis man bliver mismodig over at have en god historie, og der ikke rigtig sker noget, skal man ikke bruge sin energi i det her system. Personligt trives jeg godt med at arbejde på den måde, men man skal ikke være rastløs og utålmodig af natur.

Omvendt kan den træge langsommelighed pludselig vende, hvis der kommer en aktuel skandale.

»Den bedste måde at opretholde og videreudvikle et lavt niveau er at få andre lande op på vores niveau, i stedet for at gå ned på deres«, siger nyvalgt bestyrelsesmedlem af FVE Arne Skjoldager.

- Så sker der lige pludselig enormt meget på kort tid. Sådan er det også at arbejde i FVE, at man pludselig skal tage stilling til en masse spørgsmål. Men 95 procent af tiden er arbejdet det lange, seje træk. Det tager tid at opbygge netværk og relationer, og det tager ekstra lang tid på internationalt niveau. Men FVE gør det godt. Vi får henvendelser fra både Parlamentet og fra Kommissionen, hvor de direkte beder os

om at komme til møder og deltage i arbejdsgrupper. Politikerne ved, at de kan stole på dyrlægerne.

One Health er mere end antibiotika

I begyndelsen af antibiotikadiskussionen sad dyrlæger og læger i hver deres skyttegrav med gensidige beskyldninger.

- Lægerne sagde, at det stigende problem med resistens var dyrlægernes problem, fordi de ordinerede for meget, mens dyrlægerne beskyldte lægerne for ikke at have styr på hygiejnen på sygehusene. I Danmark fik vi hurtigt et godt samarbejde med Lægeforeningen. Både fagligt og politisk er det et givtigt samarbejde for dyrlægerne. Lægeforeningen har en langt større stemme end Dyrlægeforeningen både på grund af deres antal og deres rolle i samfundet. Det har været en stor hjælp, at vi arbejder sammen. Den udvikling er ved at forplante sig i FVE, hvor man tilstræber et større og større strategisk samarbejde med lægeforeningerne.

Arne Skjoldager hilser den udvikling meget velkommen, for arbejdet med antibiotikaresistens skal foregå i samarbejde med andre faggrupper og ikke være en ren dyrlægeproblematik, mener han.

- Vi vil gerne have, at hele One Health begrebet får politisk bevågenhed. Og der er jo ikke lighedstegn mellem antibiotika og One Health. En restriktiv antibiotikapolitik er bare en lille flig af hele One Health tankegangen. Men af strategiske grunde valgte vi i starten at koncentrere os om antibiotika. Det kan være vanskeligt at komme med for mange budskaber, og vi så det som et springbræt til at få politikerne til at have mere end en tåget forestilling om, hvad One Health er for noget. Og vores strategi er lykkedes. Nu ved alle beslutningstagere i al fald, at One Health er en god ting, som vi skal have noget mere af.

One Health begrebet bredes ud

Nu er tiden moden til at brede One Health tankegangen ud, og det er en af de opgaver, FVE aktuelt står overfor. Et af fokuspunkterne bliver forholdet mellem dyr og mennesker.

- Animal – Human Interaction (AHI) er blevet et veldefineret begreb, der opererer med de sociale, mentale og medicinske effekter af dyr. Fx har vi længe kendt til den positive effekt af klappe-hunde på plejehjem, men som noget relativt nyt er man begyndt at se på forholdet mellem dyr og mennesker under katastrofer. Vi har haft besøg af både japanere og amerikanere, der fortalte om, hvor vanskeligt det er at få folk til at forlade deres dyr selv under meget store katastrofer, hvor de bliver opfordret til at blive evakueret. Hvis folk ikke kan få deres dyr med, nægter de at forlade stedet. Det gælder både kæledyr og produktionsdyr. Selv hvis det lykkes at evakuere folk, bliver de ved med at kæmpe sig tilbage til deres oversvømmede huse for at finde deres dyr. Det har været overraskende.

Ifølge Arne Skjoldager og hans FVE kollegaer er man nødt til at tænke det aspekt ind i beredskabsplaner i risikoområderne.

- I Frankrig er man langt fremme, og brandvæsenet har fast tilknyttet dyrlæger. De hører med som en helt naturlig del af beredskabet, fordi man har indset, at det er nødvendigt. Folk er stærkt knyttet til deres dyr både emotionelt og økonomisk. Det må man forholde sig til og tænke ind i beredskabsplanerne, så man også kan flytte fx 2.000 køer.

En anden udfordring, FVE står overfor, er hele det etiske spørgsmål. Medlemslandene er langt fra enige om, hvorvidt man som forening skal have en holdning til etiske spørgsmål.

FVE (Federation of Veterinarians of Europe)

Den Europæiske Dyrlægeforening (FVE) blev etableret i 1975 og repræsenterer 46 veterinære organisationer fordelt på 38 europæiske lande.

Bestyrelsen består af:
Formand: Rafael Laguens, Spanien
Fire næstformænd: Arne Skjoldager, DK, Andrew Robinson, UK, Zsolt Pinter, Ungarn og Rens van Dobbenburg, Holland.
Bestyrelsen er valgt for to år.
Læs mere om Den Europæiske Dyrlægeforening på www.fve.org

Gult kort-ordningen

I 2010 blev Gult kort-ordningen indført i Danmark. Ordningen betyder, at hvis en landmand overskrider de fastsatte grænseværdier for antibiotikaforbrug, får han en advarsel – et gult kort – og påbydes dermed at reducere sit forbrug af antibiotika. Ordningen er målrettet de svinebesætninger, der har et stort og rutinemæssigt forbrug, fx i forbindelse med flokbehandling af svin via foder og vand.

Kilde: Fødevarestyrelsen.dk

- Vi har et fælles kodeks for, hvordan man skal opføre sig som dyrlæge. Det kan vi alle sammen blive enige om. Men skal foreningen fx mene noget om dyresex? Det er vi meget uenige om. Personligt mener jeg ikke, vi som forening skal have en holdning til etiske spørgsmål, som enhver borger kan have en relevant holdning til. Vi tager diskussionen op på vores næste generalforsamling i november, og jeg er meget spændt på, hvor det ender.

Andre aktuelle emner på FVEs dagsorden er dyrlægernes rolle i ante mortem-kontrollen.

- Vi er landet på, at dyrlægerne beholder ante mortem-kontrollen, dog ikke hos fjerkræ. Det er der ikke megen logik i, men argumenterne er, at det er en top-industrialiseret produktion, hvor man har alle relevante informationer. Jeg ser det som et faresignal, for de argumenter kan man bruge på en stor del af den moderne husdyrsproduktion.

- Og endelig har vi netop vundet en stor sejr om ordinationsretten af veterinære lægemidler. Fremover er det kun dyrlæger, der må udskrive medicin. Så langt så godt. Nu skal vi arbejde på at få vedtaget, at dyrlæger ikke må sælge medicin. Det princip står vi meget isoleret med i Norden, og det er et irritationsmoment for vores europæiske kollegaer. I Tyskland og Holland kommer en stor del af produktionsdyrlægernes indkomst ved salg af medicin, og i Spanien og Frankrig er det helt udpræget, for de har en meget lav honorarindtægt. Det er en hel anden verden. Det kræver tålmodighed. Men nu har vi ordinationsretten på plads, og næste gang får vi måske en luns mere. ■

Mere faglighed i bekæmpelsen af antibiotikaresistens

Hvordan ser medicinalindustrien på udfordringerne med antibiotikaresistens? DVT har spurgt Veterinærmedicinsk Industriforening (VIF)

TEKST MARGIT ANDREASEN[1] OG HENRIETTE PAGH KOHL[2] PÅ VEGNE AF VIF
[1]TEKNISK CHEF, DYRLÆGE, PH.D., VIF
[2]SEKRETARIATSLEDER, VIF

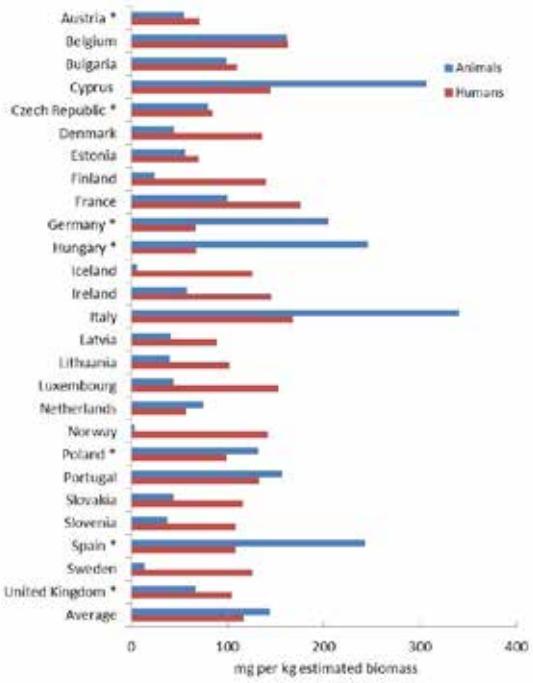
Syge dyr og mennesker skal også i fremtiden kunne behandles effektivt med antibiotika, og det er derfor i alles interesse at bekæmpe antibiotikaresistens. For at nå dette mål er det vigtigt, at beslutninger om bekæmpelse og forebyggelse af resistens baseres på faglige – og ikke politiske hensyn.

Det er også vigtigt, at initiativer på området retter sig mod en generel bekæmpelse af resistens og ikke kun enkelte resistensformer som fx MRSA.

Syge dyr skal have den rigtige behandling

De nordiske lande har alle et meget lavt antibiotikaforbrug (Figur 1). Forbruget er nu så lavt, at krav om yderligere reduktion kan få konsekvenser for dyrevelfærden. Der er i Danmark set eksempler på, at svineproducenter underbehandler som reaktion på Gult kort-ordningen med heraf følgende risiko for ineffektiv sygdomsbekæmpelse og udvikling af mere resistens. Gult kort-ordningen betyder, at landmænd, der overskrider fastsatte grænseværdier for antibiotikaforbrug, får en advarsel – et gult kort – og dermed påbydes at reducere deres forbrug af antibiotika.

Figur 1. Der anvendes mere antibiotika til behandling af mennesker end dyr i de nordiske lande (ECDC/EFSA/EMA, 2015) .



Fokus bør i stedet være på ansvarlig brug af antibiotika – det vil sige, antibiotika skal anvendes fagligt korrekt, og kun, når det er nødvendigt. Såvel ejere af produktionsdyr som familiedyr skal motiveres til at gennemføre antibiotikabehandlinger, som foreskrevet af deres dyrlæger. Det vil sige, at de skal følge den anbefalede dosering, behandlingslængde og –frekvens. Desuden skal dyreejere tilskyndes til at bekæmpe sygdom med andet end antibiotika, herunder god hygiejne, ernæring og brug af sygdomsforebyggende foranstaltninger som vaccination.

Evidensbaseret håndtering af brugen af antibiotika

Antibiotikavejledninger kan bruges til at fremme et ansvarligt brug af antibiotika. I Danmark har Dyrlægeforeningen og Fødevarestyrelsen i samarbejde med andre interessenter udarbejdet evidensbaserede – dvs. videnskabeligt funderede – vejledninger i korrekt brug af antibiotika til hhv. familiedyr, hest, svin og kvæg. Vejledningerne er gode værktøjer, som kan medvirke til mindske resistensudvikling og sikre en effektiv behandling af syge dyr. Men da de har indflydelse på anvendelse af antibiotika, er det vigtigt, at de forbliver strikt evidensbaserede – dvs. ikke påvirkes af følelser eller politiske hensyn – og at de løbende opdateres.

Udfasninger skal være fagligt velbegrundede

I Danmark er der indført flere restriktioner i brugen af enkelte klasser af antibiotika i landbruget. Quinoloner og cephalosporiner må kun anvendes på dispensation, og for nylig er der som led i en MRSA-handlingsplan truffet beslutning om at udfase brugen af tetracyklin i svineproduktionen.

Når sådanne beslutninger tages, er det ikke uden risiko. Som konsekvens af forbud mod anvendelse af bestemte klasser af antibiotika som tetracykliner indskrænkes dyrlægers muligheder for at behandle infektioner. Syge dyr skal behandles, og derfor øges forbruget af andre antibiotikaklasser og dermed risikoen for resistens over for disse. Vi kan derfor stik mod intentionerne bag forbuddet risikere at få mere og ikke mindre resistens.

Kampen mod resistens kræver, at dyrlægerne har adgang til hele værktøjskassen af lægemidler. I stedet for at udelukke dyrlægen fra at anvende visse typer af antibiotika, bør man fokusere på at anvende antibiotika fagligt ansvarligt, hvilket vil sige varieret og målrettet.

Interventioners effekt på resistens skal måles

Det er primært hensynet til menneskers sundhed, der styrer reguleringen af antibiotikaforbruget til vore produktionsdyr. Men effekten – dvs. resistensforekomsten hos mennesker – af de tiltag, der iværksættes

for at regulere forbruget, måles sjældent. Det virker nytteløst at fortsætte med at reducere antibiotikaforbruget og forbyde brugen af enkelt-typer af antibiotika til dyr, hvis man ikke ved, om disse tiltag rent faktisk virker efter hensigten. I værste fald kan interventionerne have den modsatte effekt af det, vi ønsker, med konsekvenser for både dyrs og menneskers sundhed.

Internationalt bør der derfor fastsættes fælles måleparametre, der kan bruges til at følge, om interventioner til regulering af det veterinære antibiotikabrug har en reducerende effekt på overførslen af resistens til mennesker.

Fælles europæisk indsats og harmonisering

Alle løsninger på resistensproblemer bør være internationale. Resistens kender som bekendt ingen grænser. Der er i EU publiceret flere vejledninger, der kan danne grundlag for en fælleseuropæisk antibiotikapolitik. For nylig har Det Europæiske Medicinagentur (EMA) udarbejdet vejledninger om ansvarlig brug af veterinært antibiotika, hvor både hensynet til forebyggelse af resistensudvikling, dyresundhed og -velfærd tilgodeses. Vejledningerne indgår som en del af EU-Kommissionens handlingsplan mod antibiotikaresistens og er baseret på ekspertvurderinger om konsekvenserne af brugen af veterinært antibiotika for menneskers og dyrs sundhed. Også de nordiske lande bør følge disse vejledninger, der sikrer en fornuftig evidensbaseret antibiotikapolitik.

Dystre udsigter for udvikling af nye veterinære antibiotika

Skal der også fremover være de nødvendige antibiotika til rådighed til behandling af syge dyr, er det vigtigt, at der forskes i udvikling af nye antibiotika. Desværre er udviklingen af nye antibiotika og andre lægemidler til dyr i EU stort set gået i stå – bl.a. på grund af stadig flere og komplekse EU-krav til godkendelse. Der er nye regler undervejs, som vil øge incitamentet til at udvikle veterinære lægemidler i EU. Men der stilles mange ekstra krav til udviklingen, godkendelsen og anvendelsen af antibiotika i forhold til andre lægemidler. Samtidig er der risiko for, at visse antibiotika efterfølgende forbeholdes human brug. Disse forhold vil fremover være en barriere for udvikling af nye antibiotika.

Mere afbalanceret debat om resistens ønskes

En EU-analyse viser, at antibiotikaforbruget i 2012 var signifikant højere til mennesker end til produktionsdyr i samtlige nordiske lande (Figur 1). Tallene stammer fra den første sammenlignende EU-analyse af antibiotikaforbruget i 26 europæiske lande (ECDC/EFSA/EMA, 2015). Rapporten opgør forbruget i mg/kg biomasse, og muliggør derved sammenligningen mellem dyr og mennesker. Selvom rapporten er et øjebliksbillede, og tallene svinger fra år til år, er der ingen tvivl om, at mennesker står for langt det største forbrug af antibiotika i Norden.

Undersøgelsen illustrerer også, at de nordiske lande har et meget lavt forbrug af antibiotika i forhold til de fleste andre europæiske lande.

Rapporten bør give anledning til eftertanke og skabe en mere afbalanceret debat om resistens. ■

Referencer

Answer to the Request for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. EMA/381884/2014

ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. EFSA Journal 2015;13(1):4006, 114 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4006

Danske antibiotikavejledninger

Alle Dyrlægeforeningens dyreartsspecifikke sektioner (kvæg, svin, heste og smådyr) har udarbejdet antibiotikavejledninger til støtte for praktiserende dyrlægers korrekte valg og anvendelse af antibiotika.

IDA TINGMAN MØLLER / FAGPOLITISK KONSULENT, DDD

»Evidensbaseret behandlingsvejledning til svin« udkom i 2011. Vejledningen er udarbejdet DDDs sektion svin i fællesskab med Fødevarestyrelsen og flere andre interessenter som et redskab til brug for svinedyrlægers antibiotikabehandling af svin.

Smådyrssektionen (SvHKS) udkom i 2012 med den danske »Antibiotikavejledning til Familiedyr«. Vejledningen er udformet som et opslagsværk, opdelt på organer. Siden udgivelsen af antibiotikavejledningen har SvHKS arbejdet videre med implementering af rationel antibiotikabrug i praksis. Indsatsen har i høj grad været koncentreret om at styrke forståelsen blandt medlemmerne for anbefalingerne og samtidig gøre det lettere at føre dem ud i livet på klinikkerne. I 2013 blev vejledningen oversat til engelsk, og i 2014 udkom vejledningen som en app.

I 2013 udkom kvægsektionen med »Retningslinjer for brug af antibiotika til kvæg i Danmark«. Retningslinjerne beskriver, hvordan antibiotika anvendes mest hensigtsmæssigt og ansvarligt på kvægbedriften og tager udgangspunkt i gældende bekendtgørelser samt behandlingsvejledningen for kvæg. Denne vejledning er udarbejdet i fællesskab med KU SUND, Aarhus Universitet og Landbrug & Fødevarer.

Hestesektionens antibiotikavejledning udkom i 2014, og den er ligeledes tilgængelig som en app. App'en har ni indgange, hvoraf de otte er opdelt efter organsystemer, og den 9'ende er forslag til dosering for udvalgte antibiotika. ■

God hygiejne
er det vigtigste i den moderne smådyrsklinik

Hvor høj er patientsikkerheden på jeres klinik eller jeres sygehus? Bliver patienterne smittet af andre patienter eller af personalet? I givet fald hvor ofte og med hvilke agens? Hvor godt fungerer jeres hygiejnerutiner? Hvis hygiejnen svigter, spredes smitten let, og det kan få skæbnesvangre konsekvenser

TEKST ULRIKA GRÖNLUND / DYRLÆGE, KVALITETSMANAGER, ANICURA, DANDERYD

I smådyrsklinikken beror graden af hygiejne ofte på graden af smittetryk hos den enkelte patient. Men det er vigtigt at huske på, at patienter med klinisk infektion bare udgør toppen af isbjerget, og at der findes mange individer uden tegn på infektion, som også kan sprede smitte. I dag findes desuden en ny problematik: Antallet af multiresistente bakterier øges dramatisk og spredes mellem mennesker og dyr. Langt flere af vores patienter vil være symptomløse bærere af disse bakterier. Derfor er det nødvendigt for veterinærer at iagttage et højt hygiejneniveau ved hver eneste patient.

Sygehusrelaterede infektioner

Sygehusmiljøer, både humane og veterinære, er effektive inkubatorer for forskellige mikroorganismer. Særligt de mere resistente bakterier har gode muligheder for at overleve og sprede sig i miljøer, hvor man bruger meget antibiotika. Eksempler på sådanne bakterier er meticillinresistente stafylokokker og tarmbakterier, der er resistente mod tredjegenerations cefalosporiner samt Pseudomonas spp. Infektion med disse bakterier kan blive en stor udfordring, hvis patienten skal behandles med antibiotika.

Mikroorganismer, som florerer i sygehusmiljøet, kan forårsage sygehusrelaterede infektioner hos patienterne. Inden for humansektoren ved man, at sådanne infektioner koster både penge og lidelse (2). I Sverige måler man hvert år prævalensen af sygehusrelaterede infektioner, og for 2014 siger tallene, at næsten hver tiende patient blev ramt (9,1 %) (7). Urinvejsinfektionerne dominerede. Det er uklart, hvordan situationen ser ud i smådyrssektoren. Måske er tallene lavere, fordi vi ikke her ser de meget alvorligt syge og de immunsupprimerede patienter. Men antallet kan hurtigt ændre sig i takt med, at behandlingerne og indgrebene bliver mere avancerede. Der bliver flere og flere patienter, som får intensiv behandling, eller som behandles med immunsupprimerende midler. Dyr, som tidligere blev aflivet på grund af alvorlig sygdom, bliver behandlet i dag, og mange overlever og bliver mere modtagelige over for en infektion (6).

Bryd smittekæden

Der er givetvis en risiko ved at være patient, hvad enten man er dyr eller menneske. En vis smittespredning er umulig at undgå, men i humansektoren mener man, at 10-70 procent af de sygehusrelaterede infektioner kan undgås ved god hygiejne (1). Målet med hygiejnerutiner er at forhindre smittespredning og dermed mindske antallet af sygehusrelaterede infektioner. Dertil kommer, at arbejdet med god hygiejne mindsker smittespredningen fra patient til personale og dermed forbedrer arbejdsmiljøet.

Hygiejnerutiner bør være skriftlige og indgå som en del af et kontrolprogram mod infektioner. Retningslinjer for infektionskontrol i smådyrssektoren er siden 2011 varetaget af Den Svenske Dyrlægeforening (8). Desuden har Sverige siden 2013 haft en lov med krav om hygiejneregler i veterinære virksomheder (5). Håndhævelse af reglerne bør varetages af personer, som er særligt ansvarlige for hygiejnen på arbejdspladsen. I det følgende beskrives et udvalg af rutinerne i korthed:

FOTOS JOHAN BECK-FRIIS

Både humane og veterinære sygehusmiljøer er effektive inkubatorer for forskellige mikroorganismer.

Det er både hurtigere og mere effektivt at bruge alkoholbaserede hånddesinfektionsmidler end vand og sæbe.

Håndhygiejne

Indirekte kontaktsmitte er den almindeligste smittevej i plejen, og smitteoverførsel via hænder er noget af det sværeste at undgå. I veterinærsektoren er vi vant til at vaske hænder med vand og sæbe. Men denne metode desinficerer ikke tilstrækkeligt godt til at være effektiv – den er tidskrævende og udtørrer huden, så der kommer sprækker. En tør hud med sprækker spreder givetvis flere mikroorganismer end en blød hud. Det er både hurtigere og mere effektivt at anvende alkoholbaserede hånddesinfektionsmidler. Glycerolen i disse midler gør desuden hænderne bløde. Hænderne skal dog vaskes med vand og sæbe, hvis de er synligt beskidte eller føles snavsede. Organisk materiale inaktiverer nemlig alkohol.

Med god håndhygiejne menes, at hænderne desinficeres før og efter hver patientkontakt, mellem arbejdsgange, før og efter handskerne tages af og på, og efter at skoovertræk tages af.

På trods af, at håndhygiejnen er den enkeltstående vigtigste rutine til at forhindre smittespredning, er der kun få, der gør det korrekt. Udenlandske studier viser, at kun 20 procent af personalet i smådyrssektoren udfører korrekt rengøring af hænderne mellem patienterne (3,10).

Beklædning

For at understøtte håndhygiejnen bør personalet gå med kortærmet arbejdstøj og ikke bære ure, ringe eller andre smykker. Desuden bør neglene være korte og fri for neglelak. Arbejdstøjet bør udleveres af arbejdsgiveren og bør ikke anvendes uden for arbejdstiden. Arbejdstøjet skal skiftes dagligt eller oftere, hvis det er blevet vådt eller synligt snavset. Det er vigtigt, at tøjet kan vaskes ved 60 grader og siden tørretumbles ved høj temperatur.

Handsker og anden beskyttelse

Handsker og plastikforklæde er en del af den personlige smittebeskyttelse og bør anvendes, når man ønsker at mindske kontaminationen af personalets hænder og tøj. Handsker gør behovet for håndvask med vand og sæbe mindre.

Handsker bør anvendes ved kontakt eller formodning om kontakt med kropsvæsker. Derudover bør personalet, der rengør eller desinficerer bure og håndterer beskidt vasketøj, have handsker på. Handskerne bør skiftes ved overgangen fra beskidte til rene arbejdsopgaver på samme patient og mellem patienter. Når handskerne tages af, skal de smides ud.

For at beskytte arbejdstøjet bør man bruge engangsforklæde ved tæt kontakt med patienter, når der er risiko for kontakt med kropsvæsker og ved håndtering af vasketøj og opvask. Og selvsagt bør forklædet skiftes mellem hver patient.

Rengøring og desinfektion af overflader og lokaler

Her gælder det, at arbejdet skal kunne gøres både hurtigt og effektivt. Der bør være tydelige rutiner, og tre slags produkter er tilstrækkelige: Et rengøringsmiddel, et kombinatonspræparat (overfladeaktivt stof og alkohol) og et desinfektionsmiddel. Tjeklister med, hvad der skal gøres, som skrives under og dateres, er en god idé. Hvordan man gør rent mest effektivt, er et temmelig uudforsket område. Vigtige grundprincipper er dog at anvende så lidt vand som muligt, så overfladerne tørrer hurtigt, at mekanisk rengøring altid går forud for desinfektion, og at arbejdsgangen sker fra et rent til et beskidt område (Se figur 4).

Håndtering, rengøring og desinfektion af instrumenter

Rutiner for håndtering, rengøring og desinfektion af instrumenter, der bruges flere gange, er stedmoderligt behandlet. Instrumenter, som penetrerer huden eller slimhinder, skal være sterile (4). Det indebærer, at instrumenterne skal være meget rene, inden de autoklaveres. En effektiv måde at rengøre instrumenter på er at køre dem i en opvaskemaskine, der skyller, rengør og desinficerer.

Instrumenter, der kommer i kontakt med flere patienter, fx stetoskoper, bør tørres af med et kombinationspræparat inden brug.

Håndtering af patienter

Håndteringen af patienter omfatter først og fremmest rutiner vedrørende isolation: Hvilke patienter bør isoleres, og hvordan skal arbejdet med de isolerede patienter tilrettelægges. Her kan de fysiske rammer opleves som en begrænsende faktor, men det vigtigste er, at håndhygiejnen og beskyttelsesforanstaltningerne fungerer.

Operation

Operationsrutinerne skal indebære en så høj grad af aseptik på operationsbordet som muligt. Det medfører blandt andet, at >

For at beskytte arbejdstøjet bør man anvende engangsforklæder ved tæt kontakt med patienter.

Mekanisk rengøring skal altid gå forud for desinfektion, og arbejdet skal altid udføres fra det rene til det beskidte område.

FOTO ANNA SELIN, ANICURA DJURSJUKHUSET ALBANO.

patienten bør forberedes til operationen i et separat rum, at man undgår trafik mellem rummene, at man bruger specielt operationstøj, og at både patient og kirurg forberedes hygiejnisk korrekt.

Egenkontrol og overvågning

Skriftlige rutiner må ikke blive et rent skrivebordsprodukt. Det skal måles, om rutinerne bliver overholdt enten af en observatør eller ved egenkontrol. Det er også nødvendigt at kortlægge antallet af sygehusrelaterede infektioner for hurtigt at opdage eventuelle udbrud, og det er vigtigt at få beskrevet et basisniveau for arbejdspladsen, så man kan sammenligne sig med andre klinikker. Prævalensen for sårinfektion i operationsområdet er en velegnet parameter. Der findes internationale data, som varierer fra 0,8 til 21,3 procent, når det gælder sårinfektioner efter en operation. For at mindske mørketallet bør de kirurgiske patienter kontaktes og i tilfælde af sårinfektion, bør man dyrke og resistensbestemme materiale fra såret. Det er vigtigt, at resultaterne fra overvågning og egenkontrol formidles til personale og ledelse, så man kan træffe de nødvendige forholdsregler.

For at få etableret et effektivt infektionskontrolprogram skal den del af personalet, der har et særskilt ansvar for hygiejnen, have tid at udføre deres job, og ledelse skal indse, hvor vigtigt det er at minimere smittespredningen (7). ■

Oversættelse Lotte Frandsen

Referencer

1. Harbarth S, Sax H & Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. J Hosp Infect, 2003, 54, 258-66.
2. Scott II R D. The direct medical costs of hospital-associated infections in US hospitals and the benefits of prevention. Rapport, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Healthcare Quality Promotion, Atlanta, 2009.
3. Shea A & Shaw S. Evaluation of an educational campaign to increase hand hygiene at a small animal veterinary teaching hospital. J Am Vet Med Assoc, 2012, 240, 61-64.
4. Spaulding EH. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Lawrence C and Block SS, (eds), Disinfection, sterilization and preservation. Philadelphia, Lea & Febiger, 1968, 517-31.
5. Statens jordbruksverks författningssamling. Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd om förebyggande och särskilda åtgärder avseende hygien m.m. för att förhindra spridning av zoonoser och andra smittämnen, SJVFS 2013:14
Saknr K 112.
6. Stull WJ & Weese JS. Hospital-associated infections in small animal practice. Vet Clin Small Anim, 2015, 45, 217-233.
7. Sveriges Kommuner och Landsting. Vårdrelaterade infektioner, framgångsfaktorer som förebygger. Rapport, Sveriges Kommuner och Landsting, Avdelningen för vård och omsorg, Stockholm, 2014.
8. Sveriges Veterinärförbund. Sveriges Veterinärförbunds riktlinjer för infektionskontroll inom smådjursjukvården. Policydokument, 2011.
9. Verwilghen D & Singh A. Fighting Surgical Site Infections in Small Animals. Vet Clin Small Anim, 2015, 45, 243-276.
10. Wright JG, Jung S, Holman RC, Marano NN & McQuiston JH. Infection control practices and zoonotic disease risks among veterinarians in the United States. J Am Vet Med Assoc, 2008, 232, 1863-1872.

Livslang tryghed

Agria Dyreforsikring fordi vi:

- er **specialister** i dyreforsikring
- har samme dækning hele livet + **livslang** sygeforsikring
- har skadesbehandling v. **veterinærsygeplejersker**
- har **lokale ombud** – arrangementer på klinikken
- tilbyder struktureret **direkte skadesrefusion**
- laver **skræddersyede** forsikringer
- støtter forskning via **Agria´s forskningsfond**

www.agria.dk – telefon 70 10 10 65

Agria er specialister i dyreforsikringer.
Vi har forsikret hunde siden 1924.

Agria Dyreforsikring

Hvordan håndterer I de digitale billeder?

Vores billedhåndteringsløsning til veterinærer er en løsning der letter jeres arbejde når I skal gennemgå de digitale billeder fra røntgen, ultralyd, MR, CT og lignende. Løsningen effektiviserer arbejdsgangene og gør det nemt at distribuere billederne rundt, både internt og eksternt - gør eksempelvis billederne nemt tilgængelige vha. et link sendt pr. mail.

Alt er med i pakken, heriblandt licenser, installation, hardware, arkivering, backup, support og meget andet. I får en professionel og fremtidssikret løsning - **den rigtige løsning** - til en meget fair pris.

Vi har mange års erfaring inden for både veterinær- og sundhedssektoren og vi er en af de største leverandører af PACS. Vi har I flere år haft et samarbejde med KRUUSE om distribution af vores PACS løsning.

Sectra (det tidligere it-mark)
Tlf.: 45650600 - info.dk@sectra.com - www.sectra.dk

MHyogen®

- KOMPROMISLØS BESKYTTELSE MOD **ENZOOTISK PNEUMONI**
- EN OPDATERET VACCINE MED NY AKTUEL ***M.HYO*-STAMME**
- **NY ADJUVANS** SÆTTER IMMUNSYSTEMET I ALARMBEREDSKAB

www.ceva.dk

Ceva

MHyogen, inaktiveret vaccine til svin mod Mycoplasma hyopneumoniae. **Indehaver af markedsføringstilladelsen:** Ceva Animal Health A/S, Ladegårdsvej 2, 7100 Vejle. **Dyrearter:** Svin (til opfedning). **Indikationer:** Til aktiv immunisering af svin fra 3-ugers alderen for at reducere forekomsten og sværhedsgraden af lungeforandringer forårsaget af Mycoplasma hyopneumoniae infektion. **Kontraindikationer:** Ingen. **Særlige forsigtighedsregler for dyret:** Vaccinér kun raske dyr. **Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet:** I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. **Bivirkninger:** Forbigående temperaturstigning på op til 1,3 °C er meget almindelig på vaccinationsdagen. I enkelte svin kan forøgelsen være op til 2 °C, men i alle tilfælde er legemstemperaturen igen normal efter et døgn. Det er meget almindeligt, at der forekommer en forbigående lokal hævelse på injektionsstedet, op til 5 cm i diameter, der kan vare i op til 3 døgn. Disse reaktioner er forbigående og kræver ingen behandling. En mild hypersensitivitetslignende reaktion (frekvens ikke almindelig) kan forekomme umiddelbart efter vaccination, som kan medføre forbigående kliniske symptomer som f.eks. opkastning. Symptomerne forsvinder normalt uden behandling. **Dosering og indgivelsesmåde:** Til intramuskulær anvendelse. Vaccinen skal injiceres på siden af halsen. Der injiceres en enkelt dosis á 2 ml fra 3-ugers alderen. **Tilbageholdelsestid:** Slagtning: 0 døgn. **Pakning:** 100 ml (50 doser), 5x100 ml (250 doser). **Udl.:** BP. *Denne tekst er forkortet men det fulde Produktresumé kan rekvireres hos Ceva Animal Health A/S eller downloades fra www.ceva.dk*

Fornuftig anvendelse af antibiotika i svineproduktionen

I Danmark forskes der intensivt i at begrænse og optimere brugen af antibiotika i svineproduktionen for derved at minimere udvikling af antibiotikaresistens

TEKST JENS PETER NIELSEN / PROFESSOR I SVINESYGDOMME, INSTITUT FOR PRODUKTIONSDYR OG HESTE, DET SUNDHEDVIDENSKABELIGE FAKULTET, KØBENHAVNS UNIVERSITET

Besætningsdyrlæger har en række vigtige ansvarsområder ved anvendelse af antibiotika til svin. Herunder at syge dyrs velfærd sikres gennem behandling og håndtering, at behandlingen baseres på en velunderbygget diagnose, at præparatvalg og behandlingsstrategi sikrer effektiv helbredelse uden tilbagefald, at unødig eller rutinemæssig behandling forhindres, at behandling på længere sigt erstattes af forebyggelse, og at resistensudvikling af betydning for folkesundheden minimeres.

I det følgende beskrives det samlede antibiotikaforbrug til svin og de nationale initiativer til reduktion af forbrug og resistensudvikling. Desuden fremlægges ny forskningsbaseret viden om forbedret antibiotikaanvendelse i svinebesætninger med særligt fokus på diarresygdomme hos fravænnede grise. Forskningen er udført af Københavns Universitet i samarbejde med DTU og SEGES Videncenter for Svineproduktion bl.a. i form af ph.d.-projekter.

Antibiotikaforbruget til svin i Danmark

Forbruget af antibiotika per produceret svin inklusive sohold var i 2014 gennemsnitligt 2,9 gram, hvilket fx kan sammenholdes med et årligt forbrug på gennemsnitligt 9,3 gram per indbygger i Danmark i 2014 (1). Det danske antibiotikaforbrug per produceret svin ligger således i både global og i EU-sammenhæng særdeles lavt, men er dog højere end i de øvrige nordiske lande, hvor svineproduktionen primært er rettet mod hjemmemarkedet.

Til den danske svineproduktion på godt 30 millioner dyr årligt udgjorde det samlede antibiotikaforbrug 86 ton i 2014, hvilket svarer til ca. 80 % af den samlede danske antibiotikaanvendelse til dyr. Altså en ganske stor andel, og det er på denne baggrund, at diskussionen om antibiotikaforbruget i husdyrbruget ofte tager udgangspunkt i svineproduktionen.

Siden år 2000 er antibiotikaforbruget på besætningsniveau kortlagt i det danske register over receptpligtige lægemidler til dyr - VetStat. Det fremgår heraf, at den hyppigste behandlingsårsag er mave-tarmlidelser hos fravænnede smågrise, som udgør ca. 80 % af de anvendte doser til svin. Det skønnes, at godt 90 % af besætninger med smågrise anvender oral medicinering mod diarresygdomme.

Med henblik på at reducere antibiotikaforbruget hos svin er der i de seneste årtier gennemført forskellige nationale tiltag. I 1994 blev lovgivningen om dyrlægers fortjeneste ved salg af antibiotika strammet, i 2000 blev antibiotiske vækstfremmere helt udfaset fra foder til svin og i 2010, hvor antibiotikaforbruget til svin udgjorde 101 ton, indførte Fødevarestyrelsen grænseværdier for antibiotikaanvendelse - den såkaldte Gult kort-ordning. Grænseværdierne er politisk bestemte og er foreløbig sænket to gange med henblik på reduktion af antibiotikaforbruget. Efter indførsel af Gult kort-ordningen faldt antibiotikaforbruget med visse fluktuationer til 84 ton i 2014 på trods af en svag stigning i svineproduktionen i samme periode. I første halvår 2015 er forbruget faldet yderligere, hvilket skal ses i forhold til den danske regerings mål om en samlet reduktion på 15 % i perioden 2014-2018 og svinebranchens mål om en reduktion på 10 % i perioden 2014-2020.

Undgå kritisk vigtige antibiotika

Visse antibiotika er særligt vigtige i den humane klinik, idet de anvendes som førstevalgspræparater ved behandling af livstruende sygdomsforløb forårsaget af fx zoonoser som salmonella og campylobacter. Disse stoffer bør derfor forbeholdes human anvendelse for at undgå bidrag til resistensudvikling fra den animalske sektor.

FOTO WINNIE LARSEN, VSP

Ved hjælp af »sokker« anbragt uden på rene gummistøvler går man en tur igennem stierne, der hvor der er mest gødning. Derefter tages sokkerne af, puttes i en pose og sendes til laboratoriet.

Ved rangering af stofferne kan der tages udgangspunkt i WHOs vurdering af stoffernes vigtighed.

På denne baggrund blev kravene til anvendelse af quinoloner til produktionsdyr strammet i 2002 og anvendelsen dermed i praksis indstillet. I 2010 blev dette fulgt op af en aftale i svinebranchen om stop for anvendelse af cephalosporiner for at reducere risikoen for ESBL-producerende *E. Coli*. I 2014 besluttede svinebranchen endvidere at reducere anvendelsen af tetracyklin med 50 % i løbet af 2015. Dette skete angiveligt som følge af politiske krav om indsats mod tetracyklinresistente MRSA CC398, på trods af at der ikke forelå dokumentation af effekten af denne reduktion.

Det er et åbent spørgsmål, hvorvidt en yderligere rangering af antibiotika i forhold til resistensrisiko i den humane klinik er meningsfyldt. En sådan rangering bør i givet fald ske i et »One health« samarbejde mellem læger og dyrlæger. I Danmark har Fødevarestyrelsen iværksat et udviklingsprojekt med henblik på udvikling af et differentieret Gult kort, der skal tage hensyn til stofgruppernes betydning for folkesundheden, udbredelse af MRSA CC398 og det generelle ønske om et reduceret antibiotikaforbrug i svineproduktionen.

Forbedret besætningsdiagnostik

Baseret på dyrlægens diagnoser og behandlingsvejledninger kan den enkelte svineproducent med rådgivningsaftale gennemføre enkeltdyrs- og flokmedicinering af svin. Dyrlægernes diagnoser kan stilles på baggrund af anamnese og kliniske tegn evt. suppleret med obduktioner. Kliniske sygdomstegn som fx diarre, hoste, halthed, utrivelighed mv. er dog ofte så uspecifikke, at en ætiologisk diagnose må baseres på laboratoriediagnostik.

Ny forskning i infektiøse diarresygdomme hos fravænningsgrise har resulteret i stærkt forbedrede værktøjer til besætningsdiagnostik og dermed forbedret fagligt grundlag for forebyggelse og behandling af dette vigtige sygdomskompleks (2).

Diagnostikken baseres på gødningsprøver opsamlet fra alle stier i en sektion ved hjælp af »sokker« anbragt uden på rene gummistøvler. Efter indsendelse til laboratorium udføres kvantitativ PCR-undersøgelse for *Lawsonia intracellularis*, *E. coli* F4 og F18 samt *Brachyspira pilosicoli*. Tolkningen af resultater fra disse »sokkeprøver« baseres på det samlede antal bakterielle patogen-genomer, der kan påvises i prøven.

Der er gennemført sammenlignende studier af individuelle fæcesprøver og sokkeprøver i en række besætninger og på denne baggrund valgt et cut-off for behandlingskrævende diarre på sektionsniveau svarende til en prævalens af enteritis på mindst 15 %. Ved påvisning af færre end 35.000 patogen-genomer per gram fæces i sokkeprøver kan det anbefales, forsøgsvist, at undlade behandling. Ved påvisning af flere end 35.000 patogen-genomer i forbindelse med diarreudbrud, kan der tages stilling til behandling eller forebyggelse baseret på forekomsten af de dominerende smitstoffer. *E. coli*-diarre kan ofte forebygges ved foderinterventioner, som fx gradvis foderskift, høj proteinkvalitet, grov foderformalingsgrad eller tilsætning af organiske syrer, mens der er mulighed for vaccination og hygiejnemæssige tiltag mod *Lawsonia intracellularis*.

I en nylig publiceret undersøgelse af 38 besætninger med diarreudbrud var 18 % af udbruddene ikke behandlingskrævende i forhold til ovenstående definition (3). Endvidere oplyste de deltagende dyrlæger, at resultatet af sokkeprøverne i 32 % af besætningerne havde medført ændringer i behandlings- eller forebyggelsesstrategi.

Anvendelse af diagnostik baseret på sokkeprøver er således et godt redskab til at træffe beslutning om behandlings- og forebyggelsesstrategi ved diarreudbrud hos smågrise. Undersøgelsen viste dog også, at der ved gentagen prøvning af tre på hinanden følgende ugehold kun i 16 % af besætningerne forekom samme diarreårsag i alle tre prøverunder. Det fulde udbytte af sokkeprøvediagnostik vil derfor først opnås, hvis resultaterne kan relateres til det enkelte hold, som overvejes behandlet.

Igangværende forskning belyser sokkeprøvernes anvendelighed til tidlig påvisning af diarresygdom, hvor effekten af behandling kan være større som følge af, at grisene udvikler mindre skader på tarmvæggen. Endvidere undersøges anvendelse af sokkeprøver til resistensundersøgelse på flokniveau.

Valg af behandlingsstrategi ved diarresygdomme

De vigtigste strategier ved antibiotikabehandling er individuel injektionsbehandling samt sti- eller sektionsvis behandling per os (oral administration) via vand eller foder. Sidstnævnte orale behandlinger betegnes i den danske lovgivning som »flokmedicinering« og er underlagt særlige krav om systematisk veterinær rådgivning og diagnostisk verifikation af diagnose mindst en gang årligt. MRSA-handlingsplanen indeholder et mål om reduktion af flokbehandlinger.

Når oral flokbehandling i politisk sammenhæng står i et dårligt lys, skyldes det sandsynligvis en bekymring for, at flokbehandlingen rammer så bredt, at raske dyr blandt de behandlingskrævende dyr

behandles unødigt, og at risikoen for resistensudvikling dermed samtidig øges.

Disse bekymringer skal imidlertid ses i forhold til de behandlingsmæssige fordele, som kan opnås ved en korrekt udført flokmedicinering baseret på en sikker diagnose. Korrekt udførelse indebærer præcis dosering og afgrænsning af de behandlingskrævende dyr, således at medicineringen anvendes til grupper af dyr med ensartet infektionsstatus i form af klinisk sygdom, subklinisk sygdom eller dyr i en veldefineret inkubationsfase. Sådanne grupper af ensartet inficerede dyr ses fx i ugehold af grise født i samme periode, tildelt samme foder og opstaldet under samme klimatiske og hygiejniske forhold i samme staldrum. Undersøgelser har vist, at der ved udbrud af diarresygdom i sådanne grupper oftest vil forekomme ensartet smitte i hele gruppen. Det er endvidere dokumenteret, at der ikke er en entydig sammenhæng mellem forekomsten af enteritis (patologiske tarmforandringer) og forekomsten af kliniske tegn hos det enkelte dyr. En behandlingsstrategi, der udelukkende baseres på at udpege og behandle klinisk påvirkede dyr, vil således ikke sikre, at alle behandlingskrævende dyr bliver identificeret og behandlet.

FOTO COLOURBOX

Antibiotika i svineproduktionen

Fornuftig veterinær antibiotikaanvendelse i svineproduktionen bygger på:

1. Undgå antibiotika, der er kritisk vigtige for humansektoren
2. Besætningsdiagnostik, der sikrer korrekt behandling og modvirker unødvendigt forbrug
3. Effektiv behandlingsstrategi, som reducerer risiko for tilbagefald
4. Minimering af risiko for resistensudvikling ved valg af behandlingsstrategi
5. Gode opgørelser over antibiotikaanvendelse på besætningsplan
6. Overvågning af resistensudvikling – gerne på besætningsplan
7. Incitamenter til lavt forbrug og anvendelse af alternativer til antibiotika.

Københavns Universitet gennemførte for nylig et projekt med oxytetracyklinbehandling af *Lawsonia intracellularis* enteritis hos grise 3-6 uger efter fravænning i fem besætninger (4). I undersøgelsen blev effekten af enkeltdyrs-injektionsbehandling sammenlignet med stivis og sektionsvis vandmedicinering ved udbrud af diarre. Behandlingsperioden var i alle tilfælde fem dage, og behandlingerne blev randomiseret på 37 sektioner (staldrum), der indeholdt grise fravænnet på samme tidspunkt. Alle behandlinger blev iværksat af den samme dyrlæge på klinisk grundlag ved diarreudbrud.

På trods af en særdeles intensiv enkeltdyrsbehandling, hvor 55 % af grisene i sektionerne blev behandlet med injektion, var effekten på enteritis, diagnosticeret som højgradig udskillelse af *Lawsonia intracellularis*, signifikant ringere ved enkeltdyrsbehandling og stivis behandling end ved sektionsvis behandling af alle dyr i staldrummet. Den manglende effekt af enkeltdyrsbehandling skyldtes, at en stor andel af grisene med et højt niveau af udskillelse af *Lawsonia intracellularis*-infektion ikke kunne erkendes klinisk. Endvidere var der en øget risiko for genbehandling i grupperne med enkeltdyrsbehandling. I de undersøgte besætninger var sektionsvis flokmedicinering således den mest effektive strategi til behandling af diarreudbrud og sikring mod tilbagefald.

For at undersøge behandlingsstrategiernes effekt på resistensudvikling blev fæcesprøver undersøgt på DTU Veterinærinstituttet for forekomst af tetracyklinresistent *E. coli* og resistensgener i øvrigt. Der kunne ikke påvises signifikante forskelle i tetracyklinresistens-niveauer mellem enkeltdyrs og sektionsvist behandlede grise, og studiet gav derfor, isoleret set, ikke anledning til bekymring for øget resistensudvikling i forbindelse med flokmedicinering.

Afslutning

Antibiotikaforbruget i dansk svineproduktion har i en årrække været faldende som følge af holdningsændringer, Gult kortordningen og andre initiativer.

Det er vigtigt at bevare muligheden for en fornuftig antibiotikabehandling af infektionssygdomme af hensyn til dyrevelfærden. Fornuftig antibiotikaanvendelse skal sikre en målrettet og effektiv behandling baseret på velunderbyggede diagnoser og med hensyntagen til de særlige populationsdynamiske forhold i svinebesætninger, herunder anvendelse af flokbehandling.

Af hensyn til risikoen for resistensudvikling skal antibiotikaanvendelse kunne forsvares og forklares over for myndigheder, befolkning og politikere, hvilket kræver et højt veterinærfagligt niveau hos besætningsdyrlæger.

Forebyggelse af diarresygdomme, fx ved hjælp af robuste fravænningsgrise, smitteafbrydelse, samt forbedret fodring, pasning og vaccineanvendelse vil på længere sigt kunne reducere antibiotikaforbruget til svin yderligere. ■

Kilder

1. DANMAP 2014
2. Pedersen et al. 2014. Herd diagnosis of low pathogen diarrhoea in growing pigs – a pilot study. Irish Veterinary Journal 67(1):24.
3. Pedersen et al., 2015. Clinical utility and performance of sock sampling in weaner pig diarrhea. Preventive Veterinary Medicine 120(3-4): p. 313-320.
4. Larsen, I. et al., 2014. Effect of individual pig, pen-wise and room-wise treatment on faecal shedding of L. intracellularis Proceedings of the 23rd IPVS Congress, p. 318

Vi mangler stadig saglig viden om MRSA og resistens

Det er ikke mange kendte resistente bakterier hos dyr, som professor i veterinær bakteriologi Karl Pedersen ikke har undersøgt i laboratoriet. Lige nu er han sammen med kolleger fra DTU Veterinærinstituttet og Statens Serum Institut dybt begravet i et storstilet projekt, der bl.a. skal kortlægge smittetryk, smitteveje og vurdere mulighederne for at bekæmpe svine-MRSA

TEKST PIA RINDOM

Fem små blå prikker i petriskålen afslører, at der var resistente MRSA-bakterier på støvpartiklerne i luften i den stald, som Karl Pedersen og hans ph.d.-studerende Julie Elvekjær Hansen var ude at tage prøver i dagen før. Det er på ingen måde nogen overraskelse. Det interessante er antallet af prikker. De skal sammen med resultater fra en lang række andre prøver være med til at give et fingerpeg om smittetryk og smittespredning af MRSA i danske svinebesætninger.

Det treårige MRSA-projekt blev for knap et år siden igangsat af Fødevareministeriet (nu Fødevare- og Miljøministeriet, red.), der med en bevilling på 35 mio. kr. ønsker at få kortlagt viden om smittespredning af resistente bakterier som MRSA og mulighederne for bekæmpelse.

Projektet udføres af DTU Veterinærinstituttet i tæt samarbejde med Statens Serum Institut, og på hver sit felt fokuserer de to forskningsenheder på epidemiologien og mikrobiologien for henholdsvis dyr og mennesker.

- Vi er bl.a. ude i svinebesætninger for at tage prøver fra dyr og i luften for at se, om vi kan kvantificere på MRSA. Og SSI indsamler tilsvarende viden på humansiden i forhold til personer, der arbejder i besætningerne. Forhåbentlig kan det give os mere viden om smitteveje, og hvor meget de forskellige smitteveje betyder for smitte til mennesker, fortæller Karl Pedersen, der sammen med professor Nils Toft, der er leder af Sektion for Epidemiologi ved DTU Veterinærinstituttet, står for den veterinære del af MRSA-projektet.

Resistensforhold hos mink

Karl Pedersen blev dyrlæge i 1985, og siden har bakteriologiske infektioner hos dyr, zoonotiske bakterier og deres resistens over for antibiotika været omdrejningspunktet for hans virke. Gennem årene er det blevet til et utal af undersøgelse af infektioner fra et bredt felt af forskellige dyrearter – både fisk, fugle og krybdyr samt vilde dyr og firbenede familie- og husdyr. Fokus er lige nu primært på svin, kvæg og mink.

Karl Pedersen forklarer, at bestemte sygdomskomplekser knytter sig til de forskellige dyrearter. De fleste er velkendte, men især hos pelsdyr dukker der jævnligt nye sygdomme op, som ikke er set før.

- Det skyldes bl.a., at Danmark er et af de lande, der har en meget høj produktion af

Karl Pedersen håber, at de første resultater om resistensforholdene hos dyr kommer med i DANMAP-rapporten, når den udkommer til næste år.

Karl Pedersen er uddannet dyrlæge og har en ph.d. og en doktorgrad i veterinær mikrobiologi. Han blev udnævnt til professor i 2014. Tidligere har han ledet det nationale zoonoselaboratorium ved DTU Fødevareinstituttet. Karl Pedersen har også været seniorforsker ved DTU Veterinærinstituttets afdeling i Aarhus, og arbejdede her med forskning og diagnostik af bakterielle infektioner hos fjerkræ, fisk og pelsdyr. Han har haft flere studieophold i udlandet, ligesom Karl Pedersen tidligere også har arbejdet ved Institut for Veterinær Mikrobiologi samt Statens Veterinære Serumlaboratorium.

FOTOS: PIA RINDOM

Julie Elvekjær Hansen er en af Karl Pedersens tre ph.d.-studerende. De skal bl.a. være med til at skaffe mere viden om MRSA, som er en voksende udfordring for sundhedssektoren og landbruget.

pelsdyr. Og der er ikke de mange års erfaring med sygdomme som med de øvrige husdyr. Mange minksygdomme kan godt have eksisteret, men de er bare ikke beskrevet, fordi de ikke er blevet undersøgt.

Karl Pedersen har del i en bevilling fra Pelsdyrafgiftsfonden til specifikt at undersøge resistensforhold hos bakterier hos mink. Det handler meget om kortlægning, fortæller han.

- Hvis det fx drejer sig om *coli*-bakterier hos mink, så kigger vi på, hvor stor en andel der er resistente over for tetracykliner, eller hvor mange der er resistente over for ampicilliner – altså de forskellige klasser af antibiotika. Sigtet er at kortlægge resistensforholdene. Håbet er blandt andet at kunne give bedre rådgivning til dyrlægerne i praksis om præparatvalg, både til gavn for dyresundheden og risikoen for udvikling af resistens.

Mangelfuld viden om resistens hos dyr

Selv om der er mange resistensdata præsenteret for bakterier fra mennesker, ser billedet anderledes ud for dyr.

- Vi har kendskab til nogle indikatorbakterier, der ikke har forårsaget infektion, men som er til stede i tarmen på grise, kvæg og fjerkræ og i forskellige fødevarer. Derudover ved vi ikke særlig meget om resistensforholdene hos dyr, for der har ikke været nogen systematisk overvågning.

Men der er udsigt til, at der kommer mere viden på området. Karl Pedersen har en bevilling fra Fødevarestyrelsen til at undersøge resistensforholdene i væsentlige veterinære patogener, og han håber, at de første resultater kommer med i DANMAP-rapporten, når den udkommer til næste år. Som en del af arbejdet får han bl.a. tilsendt både bakterieisolater og data fra SEGES svinelaboratorium i Kjellerup, sådan at han kan fortage nogle nærmere studier af resistensforholdene hos svin.

- Hvis vi kan få lov til at videreføre arbejdet, vil vi prøve at få kvæg og andre dyrearter med, og det vil over tid være muligt se tendenser for bakterier, der ændrer resistensmønstre. Udover at det er interessant at vide, hvordan det forholder sig med resistens, og om der er en sammenhæng mellem, hvad der bliver brugt af de forskellige typer af antibiotika, er det også muligt at lave nogle bedre behandlingsvejledninger.

Bedre redskaber

Der er ikke bare brug for bedre behandlingsvejledninger, der er også brug for bedre metoder til at begrænse brugen af antibiotika.

- Det kunne fx være mere udstrakt brug af vacciner eller andre alternativer til antibiotika såsom forskellige produkter, der kan tilsættes foderet – probiotika eller prebiotika. Til forskningen i disse forhold bruger vi nu de nye muligheder, der ligger i genomsekventering, siger Karl Pedersen.

For ud over at kunne følge en smittevej, kan man også undersøge bakterier for, hvilke genetiske egenskaber der gør, at de giver infektion.

- Vi har sekventeret på *Clostridium perfringens*, der med forskellige typer af isolater giver infektioner hos både grise, slagtekyllinger og kalkuner. Og vi kan faktisk se ud fra genomsekvenserne, hvad det er for egenskaber, de hver især har og gør, at de giver infektion. Med den viden og tilsvarende viden om andre bakterier kan man håbe på, at man på sigt fx kan være nogle skridt foran ved fx design af bedre vacciner.

Karl Pedersen ser også muligheder i brugen af PCR, der på Veterinærinstituttet især bliver brugt til virusdiagnostik, men i bakteriologien til bl.a. at identificere mecA genet i MRSA-bakterier.

- Jeg kan godt forestille mig, at der om nogle år ved brug af nanoteknologi kan blive udviklet miniture-diagnostiske PCR-baserede hurtigmetoder, som man kan tage med ud i stalden og dermed stille diagnoser meget hurtigt.

Resistensudfordringen

- Vi ved, at der er en sammenhæng mellem brugen af antibiotika og udvikling af resistens. Så skal man resistensudviklingen til livs, skal man reducere antibiotikaforbruget. En af udfordringerne er at få andre lande til at bruge ligeså lidt, som vi gør i nordiske lande. Antibiotikaresistens er ligesom fødevarebårne sygdomsudbrud – det er et globalt fænomen, så hvis ikke vi kan dæmme op for det globalt, kan vi gøre, så meget vi vil i Danmark. Det hjælper ikke ret meget, påpeger Karl Pedersen og føjer til, at man også kan se det i DANMAP-rapporten.

- De fleste humane *Salmonella enteritidis* er importerede tilfælde, når folk tager på ferie. Det ser man også i forhold til MRSA. Godt nok er svine-MRSA på fremmarch, men når man ser på de importerede tilfælde, er de også stigende.

Karl Pedersen udelukker ikke, at nye typer af antibiotika måske kan løse problemet, men han påpeger samtidig, at man også bare må erkende, at der inden for nu en lang årrække stort set ikke er kommet nye typer til.

- Vi må derfor økonomisere med dem, vi har, og sørge for, at de bliver ved med at virke på det, de skal virke på.

Mange andre forskningsopgaver

Selv siger Karl Pedersen, at han er rodet ind i frygtelig mange ting. Aktuelt er han fx involveret i et GUDP-projekt (Grønt Udviklings- og Demonstrationsprogram), der har som mål at udvikle beslutningsværktøjer, der kan bidrage til at forbedre malkekøers yversundhed.

Derudover har han netop fået bevilliget penge til et forskningsprojekt fra Fjerkræsafgiftsfonden. Karl Pedersen skal i samarbejde med Rikke Heidemann Olsen, KU SUND, være med til at finde ud af, hvad det er for sygdomskomplekser, der er årsag til, at antibiotikaforbruget i fjerkræbranchen er fordoblet på to år. Der er fundet nogle *E. coli*-bakterier, som vi skal undersøge nærmere med helgenomsekventering. Sammenfaldende sygdomsproblemer ses i Finland, Norge og Sverige. I det nye projekt skal vi bl.a. forsøge at afdække, om der er sammenfald mellem problemerne i de fire lande, og hvilke egenskaber de fundne bakterier har. ■

Antibiotikaresistens
blandt kliniske bakterieisolater fra hunde og katte i 2013 og 2014

- den hidtil største undersøgelse af resistensforekomsten i danske kæledyr

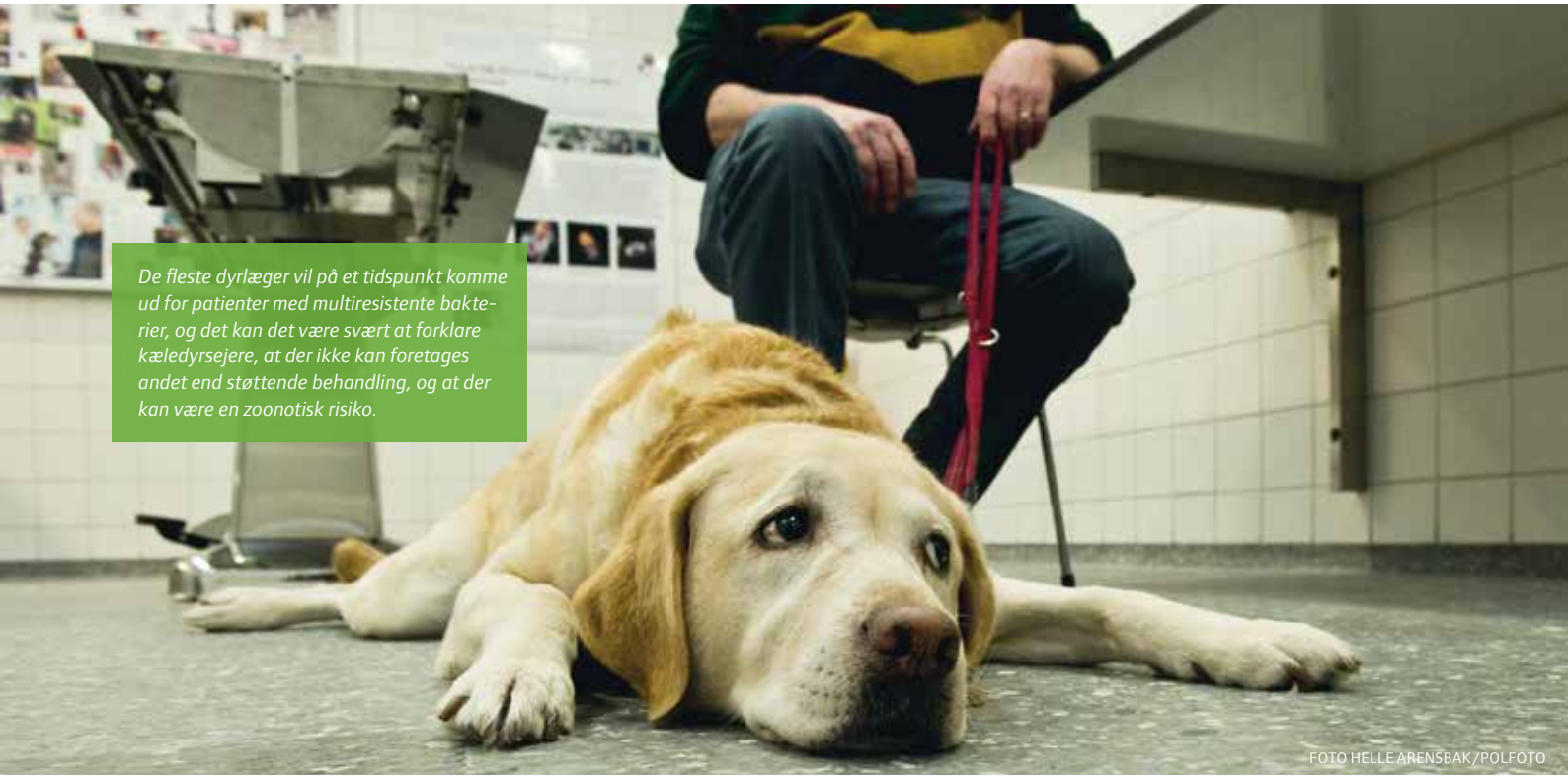
TEKST PETER DAMBORG / LEKTOR, LEDER AF SUND VET DIAGNOSTIK, INSTITUT FOR VETERINÆR SYGDOMSBIOLOGI, STIGBØJLEN 4, 1870 FREDERIKSBERG C

Summary

Important multidrug-resistant bacteria have emerged in household pets worldwide during the last decade. Antibiotic resistance in these animals is generally reported sporadically, which is also the case for Denmark, where only a few studies exist. In this study, the occurrence of antibiotic resistance among 3.844 clinical isolates belonging to five bacterial species from dogs and cats were analyzed for the years 2013 and 2014. Overall, resistance levels in these two years did not deviate substantially from comparable data obtained previously. However, among dogs the occurrence of 3rd generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli* (indicating the presence of extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) increased significantly from 2013 (1.7 %) to 2014 (3.8 %). On the contrary, the occurrence of oxacillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* (indicating methicillin resistance, MRSP) decreased from 4.7 % in 2013 to 3.0 % in 2014. Isolates that would be untreatable by systemic veterinary antibiotics were detected among both of these important resistance phenotypes. This study shows that the occurrence of antibiotic resistance is stable and moderate to low among clinical isolates from dogs and cats. However, we are one step behind Sweden – also with regards to conducting systematic surveillance of antibiotic resistance in household pets. Veterinarians should make an effort to treat rationally with antimicrobial agents and continue the recent tendency of lower use of critically important drugs like cephalosporins and fluoroquinolones. Together with focus on infection control, this will keep our resistance levels low.

Sammendrag

På verdensplan er der særligt i det seneste årti påvist en stigende forekomst af vigtige multiresistente og zoonotiske bakterier i kæledyr. Antibiotikaresistens i disse dyr rapporteres dog oftest sporadisk, og dette gælder også i Danmark, hvor hidtil kun få studier har analyseret resistens i kæledyr. I dette studie blev resistensforekomsten blandt 3.844 kliniske isolater, der tilhører fem bakterielle species fra hund og kat, analyseret for 2013 og 2014. Overordnet afveg resistensen ikke meget fra tidligere danske studier. For hundeisolater steg forekomsten af Escherichia coliresistent over for 3. generationscefalosporin (indikator for extended-spektrum beta-laktamase, ESBL) dog signifikant fra 1,7 % i 2013 til 3,8 % i 2014. Modsat faldt forekomsten af oxacillinresistente Staphylococcus pseudintermedius (indikator for methicillinresistente stammer, MRSP) fra 4,7 % i 2013 til 3,0 % i 2014. Blandt begge disse vigtige resistenstyper var der isolater, som ikke vil kunne behandles systemisk med veterinært registrerede antibiotika. Studiet viser, at der i Danmark pt. er et stabilt og moderat til lavt niveau af resistens blandt kæledyrsisolater, men vi er et skridt bagefter vores naboland Sverige – også i forhold til at overvåge antibiotikaresistens i kæledyr systematisk. Dyrlæger bør fortsat stræbe efter at behandle rationelt med antibiotika, så de seneste to års tendens med mindre forbrug af kritisk vigtige antibiotika som cefalosporiner og fluorokinoloner kan fortsætte. Dette vil sammen med fokus på infektionshygiejne, kunne bidrage til at holde de resistente bakterier i skak.



De fleste dyrlæger vil på et tidspunkt komme ud for patienter med multiresistente bakterier, og det kan det være svært at forklare kæledyrsejere, at der ikke kan foretages andet end støttende behandling, og at der kan være en zoonotisk risiko.

FOTO HELLE ARENSBAK/POLFOTO

Indledning

Antibiotikaresistens i dyr er et emne, som ofte er til debat. Fokus har traditionelt været på produktionsdyr, og hvorvidt resistens fra disse dyr kan overføres til mennesker. Til sammenligning vides relativt lidt om resistensforhold i kæledyr til trods for, at de generelt behandles med mere bredspektrede antibiotikaklasser end andre dyr. Formålet med denne artikel er at give et indblik i og diskutere resistensforekomsten blandt kliniske bakterieisolater fra hunde og katte i Danmark i 2013 og 2014.

Baggrund

I modsætning til mennesker og produktionsdyr er der i Danmark ingen systematisk overvågning af antibiotikaresistens i kæledyr. Dette er tankevækkende set i lyset af, at vigtige zoonotiske og resistente bakterier som methicillinresistente stafylokokker og extended-spektrum beta-laktamase (ESBL)-producerende *Escherichia coli* er beskrevet med stigende hyppighed i kæledyr over det meste af verden – særligt gennem det seneste årti (1, 2). I modsætning til Danmark holder vores naboland Sverige et vågent øje med resistensudviklingen i hunde og katte via deres nationale overvågning kaldet Swedres-Svarm (3).

Resistensopgørelser kan klæde praktiserende dyrlæger på til at forstå rationalet bag antibiotikavejledninger og til at forstå lokale resistensforhold, så rationelle valg om empirisk brug af antibiotika kan træffes. Opgørelser kan også bruges til at forstå, hvorvidt ændringer i antibiotikaforbrug afspejler sig i resistensforekomsten. Myndigheder kan ud fra sådanne sammenligninger udstikke nye retningslinjer og love om brug af antibiotika. Dette kan i sidste ende modvirke, at problemer udvikler sig og stikker af, som det er set i fx Italien, hvor omkring halvdelen af kliniske *Staphylococcus pseudintermedius*- isolater er methicillinresistente og umulige at bekæmpe med antibiotika registreret til dyr (4).

Til trods for den manglende systematiske overvågning har der i Danmark været sporadiske opgørelser af antibiotikaresistens i kæledyr. Den hidtil største opgørelse – der omfattede 780 kliniske isolater, indsamlet fra hunde – blev foretaget af Pedersen et al. (5). I 2011 og 2012 udgav denne artikels forfatter opgørelser af resistens i hunde og katte til kunder af det diagnostiske laboratorium Sund Vet Diagnostik (6, 7). I mangel af bedre vil disse få opgørelser samt data fra Sverige udgøre det primære sammenligningsgrundlag for denne artikel, hvor vi præsenterer resistensdata for kliniske isolater fra hunde og katte i 2013 og 2014.

Metoder

Resistensdata i denne artikel stammer fra de diagnostiske laboratorier IDEXX Laboratories (Ludwigsburg, Tyskland) og Sund Vet Diagnostik (Institut for Veterinær Sygdomsbiologi, Frederiksberg, Danmark), herfra kaldet »SVD«. Data blev opgjort for

Tabel 1. Oversigt over isolaters oprindelse. De to hyppigste organer for hver bakteriespecies er vist.

Bakterieart	Hund	Kat[a]
E. coli		
- Fæces	531	126
- Urin	371	87
- Andre organer/ukendt	414	37
S. pseudintermedius		
- Hud	700	-
- Øre	524	-
- Andre organer/ukendt	314	-
P. aeruginosa		
- Øre	325	-
- Hud	56	-
- Andre organer/ukendt	153	-
S. aureus		
- Hud	31	13
- Øre	10	8
- Andre organer/ukendt	30	7
P. multocida		
- Næse	4	15
- Hud	8	10
- Andre organer/ukendt	24	46

[a]S. pseudintermedius og P. aeruginosa fra kat blev ikke medtaget i analysen, da de udgjorde for få isolater og er af ringe klinisk relevans i denne dyreart.

>

i alt 3.844 kliniske isolater dyrket fra forskellige infektioner i hunde (n=3.495) og katte (n=349) i 2013 og 2014. Antal og oprindelse af de inkluderede bakterielle species (*E. coli*, *S. pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, og *Pasteurella multocida*) er vist i Tabel 1. Disse species blev valgt vilkårligt ud fra deres hyppighed og relevans i infektioner fra hunde og katte. Kun den først isolerede bakterie blev inkluderet i analysen i de tilfælde, hvor der fra ét dyr var flere isolater af samme species fra samme organ over tid.

I begge laboratorier blev isolaterne identificeret på speciesniveau via matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-TOF) massespektrometri. De blev yderligere testet for antibiotikafølsomhed via MIC-bestemmelse ifølge gældende standarder til veterinære isolater (8, 9); isolater fra IDEXX Laboratories blev testet med Vitekpaneler fra bioMeriéux, og isolater fra SVD med Sensititre paneler fra ThermoFisher. Resistensdata for *E. coli* blev analyseret separat for hhv. hunde og katte, mens data for *P. aeruginosa* og *S. pseudintermedius* kun blev opgjort for hunde. Data for hhv. *S. aureus* og *P. multocida* i hunde og katte blev slået sammen, da der ellers var for få isolater fra hver dyreart til en meningsfuld analyse.

Proportioner af resistente bakterier i 2013 og 2014 blev sammenlignet statistisk for hvert antibiotikum med en z-test i programmet EpiTools (http://epitools.ausvet.com.au). Et signifikansniveau på 5 % blev anvendt ($P < 0.05$).

Resultater og diskussion

I de følgende afsnit vil resultater blive analyseret separat for hver bakteriel species med fokus på klinisk relevante antibiotika og antibiotika, der bruges som markører for vigtige multiresistensfænotyper.

Escherichia coli (Tabel 2)

Kliniske *E. coli*-isolater i dette studie stammer primært fra tarm- og urinvejsinfektioner (Tabel 1). Blandt *E. coli* fra hunde blev der for 13 af 14 antibiotika observeret stigninger i resistensforekomsten fra 2013 til 2014, og heraf var stigningerne for cefpodoxim og sulfonamid/trimethoprim signifikante (Tabel 2). Der skete ikke en signifikant stigning i resistens blandt katteisolater, dog var en større andel resistente over for blandt andet cefpodoxim (6,1 % i 2014) sammenlignet med hundeisolater (3,8 % i 2014). Cefpodoxim er en indikator for ESBL-bakterier, der er resistente over for de fleste beta-laktamer og ofte andre klasser af antibiotika samtidig. Således var ét af ESBL-isolaterne kun følsomt overfor amikacin og kloramfenikol samt intermediær over for amoxicillin/klavulansyre. Blandt disse antibiotika er kun amoxicillin/klavulansyre registreret til kæledyr. Selvom beta-laktamer frarådes til infektioner med ESBL-bakterier, er behandling med amoxicillin/klavulansyre teoretisk muligt, såfremt højest mulige dosis anvendes, og hvis infektionen er lokaliseret et sted, hvor stoffet opkoncentreres (fx i urinvejene).

Genotypning af tilgængelige cefpodoximresistente *E. coli* viste, at CMY-2 var den hyppigste ESBL-type (n=9) efterfulgt af CTX-M-15 (n=2) og CTX-M-1 (n=1). Denne fordeling afspejler et generelt mønster for ESBL-typer i kæledyr fra Danmark og udlandet, selv om der kan være store lokale forskelle (1, 6, 7, 10). Det er værd at notere, at særligt CTX-M-15, men også de to andre typer, forekommer blandt humane ESBL-isolater i Danmark (11). Dyrlæger og ejere af ESBL-positive kæledyr bør derfor være opmærksomme på en risiko for zoonotisk overførsel. Det skal bemærkes, at forekomsten af cefpodoximresistens i 2014 var lavere end de knap 5 %, der blev observeret blandt alle diagnostiske *E. coli* i SVD i 2011/12 (7). Stigningen i denne undersøgelse kan derfor være udtryk for fluktuation snarere end en trend.

Amoxicillin og sulfonamid/trimethoprim anbefales som hhv. første- og andet valg til empirisk behandling af infektioner i nedre urinveje hos kæledyr (12). Amoxicillin repræsenteres i resistenspanelerne af ampicillin. I 2014 var ca. en fjerdedel og en tredjedel af *E. coli* fra hhv. hunde og katte resistente over for dette antibiotikum, og dette er tæt på niveauet fra 2011/12 (7). Tallet for hunde var dog lavere, hvis der udelukkende beregnes på isolater fra urinvejsinfektion (ca. 20 % resistente), og erfaringsmæssigt er tallet for førstegangsinfektioner endnu lavere.

Tabel 2. Forekomst af resistens i kliniske Escherichia coli-isolater fra hunde og katte i 2013 og 2014. Tallene indikerer prævalens (%), og tal fra 2014 markeret med fed skrift indikerer signifikant stigning eller fald i forhold til året før.

	Hunde		Katte	
Antibiotika	2013 (n=535)	2014 (n=781)	2013 (n=103)	2014 (n=147)
Amikacin	0.2	0.3	1.0	0.7
Amoxicillin/klavulansyre	3.2	5.4	4.9	6.1
Ampicillin	23.9	25.9	28.2	34.0
1. gen. cephalosporin[a]	4.5	7.0	4.9	8.8
3. gen. cefalosporin[b]	1.7	**3.8**	4.9	6.1
Enrofloxacin	2.1	2.7	1.0	0.7
Gentamicin	0.4	1.0	2.9	0.7
Imipenem	0	0	0	0
Kloramfenikol	3.9	3.5	1.9	3.4
Marbofloxacin	2.1	2.6	1.0	1.4
Sulfonamid/trimethoprim	6.7	**11.5**	5.8	4.1
Tetracyklin[c]	8.0	10.1	8.7	6.1

[a] *Repræsenteret af cefalexin (IDEXX Laboratories) og cefazolin (SVD)*
[b] *Repræsenteret af cefpodoxim*
[c] *Repræsenteret af tetracyklin (IDEXX Laboratories) og doxycyklin (SVD)*

Anbefalingen af amoxicillin som empirisk førstevalg til urinvejsinfektion er derfor stadig relevant, specielt set i lyset af, at sulfonamid/trimethoprim ikke pt. markedsføres til kæledyr i Danmark. Netop for sidstnævnte stof ses en begrænset forekomst af resistens særligt i katte (4,1 % i 2014). Stigningen blandt hunde fra 6,7 % i 2013 til 11,5 % i 2014 (Tabel 2) er svær at forklare, dels fordi der i samme periode er sket et mindre fald i brugen af sulfonamid/trimethoprim (11), dels fordi denne stigning ikke blev observeret i begge laboratorier.

Amoxicillin/klavulansyre og enrofloxacin anbefales til empirisk behandling af infektioner i de øvre urinveje, herunder pyelonefritis (12). For disse relativt bredspektrede antibiotika var der omkring eller under 5 % resistens. Den lille stigning i resistens for amoxicillin/klavulansyre fra 2013 til 2014 (Tabel 2) bør følges fremover, da der gennem de seneste år er set en kraftig stigning i brugen af netop dette antibiotikum til kæledyr. Der er endnu ikke registreret resistens overfor imipenem i *E. coli* fra danske kæledyr. Imipenem repræsenterer de meget bredspektrede karbapenemer, som ikke er registreret til dyr. De er tilmed absolut »last choice«-antibiotika til mennesker og bør derfor ikke anvendes veterinært medmindre en række kriterier er opfyldt (12).

Staphylococcus pseudintermedius (Tabel 3)

De fleste *S. pseudintermedius* i denne opgørelse stammer fra infektioner i integumentet (Tabel 1). Fra 2013 til 2014 var der kun små udsving i forekomsten af resistens i *S. pseudintermedius*, og ingen af disse var signifikante (Tabel 3). Blandt de klinisk relevante antibiotika er clindamycin særligt interessant, fordi det er empirisk førstevalg til systemisk behandling af hudinfektioner (12). Tidligere har knap 30 % af isolater været rapporteret som clindamycinresistente (7), men i 2013 og 2014 var tilsvarende tal kun lige over 20 % (Tabel 3). Clindamycinresistens er endvidere relativt sjældent blandt isolater fra førstegangspyodermier. Dette blev vist i et nyligt studie udført af Dansk Veterinærdermatologisk Netværk, hvor kun 14 % af *S. pseudintermedius* fra pustler i hunde, der ikke tidligere var behandlet med antibiotika, var clindamycinresistente (13). Alt dette bevirker, at ovennævnte anbefaling i antibiotikavejledningen stadig er relevant, idet clindamycin har et relativt smalt spektrum sammenlignet med andre antibiotika, der kan anvendes til hudinfektion.

En anden meget vigtig gruppe af antibiotika til hudinfektioner hos hunde er betalaktamerne. Af særlig interesse er oxacillin, idet dette antibiotikum er en indikator for MRSP, som er kendetegnet ved at være resistent overfor alle beta-laktamer (både med/uden klavulansyre) og ofte andre klasser af antibiotika. Fra 2013 til 2014 faldt forekomsten af oxacillinresistens fra 4,7 % til 3,0 %, hvilket var på grænsen til at være signifikant (p=0.08). Det skal i den forbindelse bemærkes, at ikke alle oxacillinresistente *S. pseudintermedius* kan bekræftes som MRSP. Forekomsten i 2014 er derfor formentlig lidt lavere end 3 %. Dette er det laveste niveau, der hidtil er observeret af SVD, og det er meget vigtigt, da MRSP-infektioner ofte er endnu mere resistente end ESBL. En af de særligt resistente kloner (ST71) har ved genotypning vist sig at være den hyppigste blandt danske isolater, og nogle af disse var kun følsomme over for kloramfenikol. Danmark og andre skandinaviske lande oplever dog i disse år, at ST71 gradvis erstattes af andre MRSP-kloner, som er følsomme overfor flere antibiotikaklasser og derfor formentlig nemmere kan bekæmpes (14). I parentes skal det nævnes, at topikal, antiseptisk behandling af pyodermi ofte er at foretrække frem for antibiotika, da dette ikke selekterer for MRSP og i mange tilfælde har god klinisk effekt.

Den meget høje forekomst af penicillinresistens (~73 %) var forventet, da de fleste stafylokokker – uanset species – producerer en beta-laktamase, som nedbryder penicillin, amoxicillin og ampicillin. Det er netop derfor, at disse antibiotika ikke anbefales til empirisk behandling af pyodermi trods deres relativt smalle spektrum sammenlignet med fx cefalosporiner. Disse stoffer kan dog udmærket benyttes, såfremt isolater er følsomme ifølge resistenstest.

Omkring eller under 5 % af isolaterne var resistente over for sulfonamid/trimethoprim og fluorokinolonerne enrofloxacin og marbofloxacin. Det skal hertil bemærkes, at sulfonamid/trimethoprim, som følge af bivirkningsprofilen, ikke er optimalt til længere tids terapi, hvilket ofte kræves til hudinfektioner. Fluorokinoloner er kritisk vigtige i human medicin, og bør derfor reserveres til tilfælde, hvor ingen andre antibiotika har effekt.

Pasteurella multocida, Pseudomonas aeruginosa, og Staphylococcus aureus (Tabel 4-6)

P. aeruginosa isoleres langt oftest fra øregangsinfektioner, og denne species er ken- >

Tabel 3. Forekomst af resistens i kliniske Staphylococcus pseudintermedius-isolater fra hunde i 2013 og 2014. Tallene indikerer prævalens (%). Der skete ingen signifikante ændringer fra 2013 til 2014.

Antibiotika	2013 (n=794)	2014 (n=744)
Amikacin	0.5	1.4
Amoxicillin/klavulansyre	5.0	3.2
1. gen. cephalosporin[a]	3.4	4.1
Clindamycin	22.8	21.5
Enrofloxacin	2.9	1.9
Erythromycin	23.9	24.9
Gentamicin	2.4	2.4
Kloramfenikol	13.9	14.4
Marbofloxacin	3.3	2.3
Oxacillin	4.7	3.0
Penicillin	73.7	72.6
Sulfonamid/trimethoprim	5.2	5.1
Tetracyklin[b]	30.7	32.3

[a] *Repræsenteret af cefazolin (SVD)*
[b] *Repræsenteret af tetracyklin (IDEXX Laboratories)*

ANTIBIOTIKARESISTENS TYPE 1

detegnet ved at være naturligt resistent over for mange antibiotikaklasser. Den eneste virksomme antibiotikaklasse, registreret til systemisk brug i kæledyr, er fluorokinolonerne, og her ses moderat resistens, idet 10-15 % af isolaterne fra 2013 og 2014 var resistente overfor enrofloxacin og marbofloxacin (Tabel 4). Det er tæt på niveauet fundet i Danmark i 2011/12 (7). Blandt de øvrige antibiotika skete der en signifikant stigning i resistens over for polymyxin B og gentamicin til hhv. 16,3 % og 14,6 % i 2014 (Tabel 4).

Pasteurella multocida kan isoleres fra en række forskellige infektioner og er kendt som den hyppigste bakterielle agens i bidinfektioner forårsaget af kæledyr (15). Modsat *Pseudomonas* er *P. multocida* meget følsom for antibiotika. Dette afspejles tydeligt i tabel 5, idet der blandt testede antibiotika kun blev observeret resistens overfor tetracyklin i få isolater. Pasteurellainfektioner kan derfor nemt behandles med fx smalspektrede penicillinpræparater.

Staphylococcus aureus er primært associeret med infektioner i integumentet, men denne species isoleres meget sjældent fra hunde sammenlignet med *S. pseudintermedius*. Cefoxitin bruges som indikator til identifikation af methicillinresistente *S. aureus* (MRSA), og her var den samlede prævalens for 2013 og 2014 på 5,1 % (Tabel 6). Formodede MRSA er ikke blevet genotypet, men det er velkendt, at MRSA i kæledyr ofte tilhører samme typer, som der findes i mennesker (fx ST22) (16). Blandt andre antibiotika testet i *S. aureus* var resistensniveauet nogenlunde som *S. pseudintermedius*, dog var en relativt lille andel af isolater (7,1%) resistente overfor clindamycin.

Tabel 4. Forekomst af resistens i kliniske Pseudomonas aeruginosa-isolater fra hunde i 2013 og 2014. Tallene indikerer prævalens (%), og tal fra 2014 markeret med fed skrift indikerer signifikant stigning eller fald i forhold til året før.

Antibiotika	2013 (n=218)	2014 (n=316)
Amikacin	3.2	6.0
Enrofloxacin	15.1	13.9
Gentamicin	4.1	**14.6**
Marbofloxacin	9.6	11.0
Polymyxin B	9.6	**16.3**

Tabel 5. Forekomst af resistens i kliniske Pasteurella multocida-isolater fra hunde (n=36) og katte (n=71) slået sammen for 2013 og 2014. Tallene indikerer prævalens (%).

Antibiotika	2013 + 2014 (n=87)
Ampicillin	0
Enrofloxacin	0
Gentamicin	0
Penicillin	0
Sulfonamid/trimethoprim	0
Tetracyklin	4.4

Resistensniveau og andre studier

Overordnet ser resistensniveauet i de undersøgte bakterier ud til at ligge på et nogenlunde stabilt niveau, der ikke varierer meget fra lignende, mindre undersøgelser af data fra SVD i perioden 2010 til 2012 (6, 7). Det er generelt svært at sammenligne med øvrige undersøgelser, da patientbaggrunden kan være forskellig, og fordi de testede antibiotika og anvendte grænseværdier for fortolkning af antibiotikafølsomhed ofte varierer mellem studier. Med disse forbehold in mente er det dog relevant at sammenligne med Pedersen et al. (5), som undersøgte kliniske isolater fra hunde i Danmark i perioden 2000 til 2005. For *E. coli* var forekomsten af ampicillinresistens i 2014 næsten som 10 år forinden (25,9 % vs 26,3 %), mens der ser ud til at være sket en mindre stigning i ESBL-forekomsten, idet kun 1,6 % var resistente over for 3. generationscefalosporin dengang modsat 3,8 % i 2014.

For *S. pseudintermedius* var forekomsten af clindamycinresistens en smule lavere i 2014 sammenlignet med tidligere (21,5 % vs. 27,4 %). Oxacillin blev ikke testet af Pedersen et al., men fravær af resistens overfor visse andre beta-laktamer indikerer, at MRSP ikke var til stede. Dette bekræfter den gængse opfattelse af, at MRSP først er opstået og spredt globalt siden 2005 (2). En anden relevant sammenligning er med Sverige, hvor nationale kampagner og guidelines til brug af antibiotika i kæledyr har været fremme, længe før samme fokus opstod i Danmark (17). *E. coli* fra urinvejsinfektioner i hunde og katte i Sverige havde i 2014 et lavt niveau af resistens, blandt andet var kun hhv. 16 % og 1 % af isolater resistente overfor ampicillin og 3. generationscefalosporin. For *S. pseudintermedius* var forskellene til vores data generelt mindre, men det kunne tyde på, at en stor svensk indsats mod MRSP har virket, idet kun 0,4 % af isolaterne var resistente overfor oxacillin (3).

Konklusioner

Dette studie er den hidtil største undersøgelse af resistensforekomsten i danske kæledyr, og det store datamateriale er tilvejebragt via et samarbejde mellem et privat laboratorium og Københavns Universitet. Fremtidige opgørelser af resistens bør så vidt muligt ske efter lignende strategier, hvor flere kilder anvendes for at få det bedst mulige datagrundlag.

Spørgsmålet er, om vi kan være tilfredse med en moderat til lav og stabil forekomst af resistens blandt kæledyr i Danmark?

Tabel 6. Forekomst af resistens i kliniske Staphylococcus aureus-isolater fra hunde (n=71) og katte (n=28) slået sammen for 2013 og 2014. Tallene indikerer prævalens (%).

Antibiotika	2013 + 2014 (n=99)
Amikacin	2.0
Amoxicillin/klavulansyre	8.1
Cefoxitin	5.1
Clindamycin	7.1
Enrofloxacin	3.0
Erythromycin	6.1
Gentamicin	1.0
Kloramfenikol	1.0
Marbofloxacin	3.0
Penicillin	70.1
Sulfonamid/trimethoprim	4.0
Tetracyklin[a]	7.9

[a]*Repræsenteret af tetracyklin (IDEXX Laboratories)*

Svaret er et forsigtigt »ja«, men derfor bør vi ikke hvile på laurbærrene. De fleste dyrlæger vil på et tidspunkt komme ud for patienter med de multiresistente bakterier, som er beskrevet i denne artikel. I sådanne tilfælde kan det være svært at forklare kæledyrsejere, at der ikke kan foretages andet end støttende behandling, og at der kan være en zoonotisk risiko. For at minimere sådanne scenarier, bør vi stile efter at bruge antibiotika så rationelt som muligt. En enkel måde at gøre dette er ved at følge anbefalingerne fra antibiotikavejledningen. Heldigvis tyder det på, at en del dyrlæger gør det allerede, da der i de forløbne to år – trods et næsten uændret samlet forbrug – er sket et fald i brugen af cefalosporiner og fluorokinoloner til kæledyr på hhv. 22 % og 9 % (11). Netop disse to klasser af antibiotika er kritisk vigtige i human medicin og kan selektere for blandt andet ESBL-producerende bakterier og methicillinresistente stafylokokker.

Derudover er det vigtigt at få etableret ordentlige protokoller for infektionshygiejne, idet bakterier som MRSP og ESBL trives rigtig godt i hospitalsmiljøer og nemt kan spredes direkte eller indirekte mellem patienter. Sidst, men ikke mindst bør der jævnligt følges op på opgørelser som denne, så nye resistensproblemer kan spores i tide, og det kan afgøres, om ændringer i resistensforekomst er tilfældige eller udtryk for tendenser, der fortsætter år efter år.

Forfatteren vil gerne rette en stor tak til Peter Kopp, Hanne Friis, Christiane Schmidt og Daniela Kraus fra IDEXX Laboratories for at gøre datamateriale for kæledyr tilgængeligt. Der skal også rettes en stor tak til danske dyrlæger for indsendelse af det prøvmateriale, der ligger til grund for studiet. ■

Referencer

1. Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH. Extended-spectrum β-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. Clin Microbiol Infect. 2012. 18:646-655.
2. Perreten V, Kadlec K, Schwarz S, Grönlund Andersson U, Finn M, Greko C, Moodley A, Kania SA, Frank LA, Bemis DA, Franco A, Iurescia M, Battisti A, Duim B, Wagenaar JA, van Duijkeren E, Weese JS, Fitzgerald JR, Rossano A, Guardabassi L. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2010, 65:1145-1154.
3. Swedres-Svarm 2014. Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Solna/Uppsala, Sverige. ISSN 1650-6332 (www.sva.se).
4. Casagrande Proietti P, Bietta A, Coletti M, Marenzoni ML, Scorza AV, Passamonti F. Insertion sequence IS256 in canine pyoderma isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* associated with antibiotic resistance. Vet Microbiol. 2012, 157:376-382.
5. Pedersen K, Pedersen K, Jensen H, Finster K, Jensen VF, Heuer OE. Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs. J Antimicrob Chemother. 2007, 60:775-781.
6. Damborg P, Guardabassi L. Rapport over antibiotikaresistens I kliniske isolater fra hunde og katte (juni 2010 - juni 2011). Ikke publiceret rapport sendt til kunder af Sund Vet Diagnostik.
7. Damborg P, Guardabassi L. Rapport over antibiotikaresistens I kliniske isolater fra hunde og katte (juni 2011 - juni 2012). Ikke publiceret rapport sendt til kunder af Sund Vet Diagnostik.
8. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard – third ed., M31-A3, vol. 28(8) CLSI, Wayne, PA, USA.
9. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2013. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; second informational supplement. VET01S2. CLSI, Wayne, PA, USA.
10. Damborg P, Gaustad IB, Olsen JE, Guardabassi L. Selection of CMY-2 producing *Escherichia coli* in the faecal flora of dogs treated with cephalexin. Vet Microbiol. 2011. 151:404-408.
11. DANMAP 2014. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032 (www.danmap.org).
12. Jessen LR, Damborg P, Spohr A, Schjøth B, Wiinberg B, Houser G, Willesen J, Schjærff M, Eriksen T, Jensen VF, Guardabassi L. Antibiotikavejledning til familiedyr. Den danske dyrlægeforenings sektion for hund, kat & smådyr, SvHKS, Nov. 2012 (www.ddd.dk).
13. Larsen R, Boysen L, Berg J, Guardabassi L, Damborg P. Lincosamide resistance is less frequent in Denmark in *Staphylococcus pseudintermedius* from first-time canine superficial pyoderma compared with skin isolates from clinical samples with unknown clinical background. Vet Dermatol. 2015. 26:202-205
14. Osland AM, Vestby LK, Fanuelsen H, Slettemeås JS, Sunde M. Clonal diversity and biofilm-forming ability of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. J Antimicrob Chemother. 2012. 67:841-848.
15. Oehler RL, Velez AP, Mizrachi M, Lamarche J, Gompf S. Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. Lancet Infect Dis. 2009. 9:439-447.
16. Boost MV, O'Donoghue MM, Siu KH. Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from dogs and their owners. Clin Microbiol Infect. 2007. 13:731-733.
17. SVARM 2010. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Uppsala, Sverige. ISSN 1650-6332 (www.sva.se).

LA-MRSA CC398 (Svine-MRSA)

– et indblik i prævalens og nuværende zoonotiske risiko

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) tilhørende det klonale kompleks 398, i medier ofte omtalt som »Svine MRSA«, har været genstand for megen offentlig debat de seneste år. Debatten har været præget af mange forskellige synspunkter, og ofte synes debatten at være præget mere af frygt end af fakta. Men hvad er egentlig den zoonotiske risiko for smitte fra svin til mennesker og mellem mennesker af denne type MRSA? Det har et nyligt afsluttet veterinært bachelorprojekt forsøgt at afdække ved en systematisk gennemgang og analyse af publicerede forskningsresultater om MRSA CC398. I denne artikel vil vi præsentere de vigtigste konklusioner fra bachelorprojektet samt DANMAP-rapporten 2014.

KATJA EHLIG-JENSEN[1], RIKKE HEIDEMANN OLSEN[2] OG ROBERT LEO SKOV[3]
[1]TIDLIGERE STUD.MED.VET., NU STUD.MED.,
[2]DYRLÆGE, ADJUNKT, INSTITUT FOR VETERINÆR SYGDOMSBIOLOGI, SUND-KU
[3]OVERLÆGE, STATENS SERUM INSTITUT

Staphylococcus aureus er en naturligt forekommende kommensal på huden og slimhinder af såvel mennesker som svin. Op mod hver 3. dansker bærer staphylokokker på næseslimhinden i perioder af deres liv, og ca. 20 % har dem livet igennem. Hos det ikke-svækkede individ giver *S. aureus* sjældent anledning til sygdom og betragtes i vid udstrækning som en asymptomatisk kolonisering. Men ved læsioner i huden, som rifter og sår, vil der kunne opstå infektion i disse. Hos svækkede individer, fx hospitaliserede patienter, vil *S. aureus* kunne give meget alvorlige infektioner, inklusive bakteræmi. I disse tilfælde er det livsvigtigt at kunne behandle infektionen med antibiotika.

At visse typer af *S. aureus* ikke er følsomme over for alle typer af antibiotika, er ikke en ny opdagelse. Allerede i 1961 blev der rapporteret om et *S. aureus*-isolat, der ikke var følsomt over for det netop udviklede antibiotikum, methicillin (1). *S. aureus* med denne type resistens blev herefter kaldt Methicillin Resistent *S. aureus* eller blot MRSA.

Opdeling og karakterisering

MRSA inddeles ved epidemiologisk karakterisering i tre grupper: Hospitalsassocierede MRSA (HA-MRSA), samfundsassocierede MRSA (community) (CA-MRSA) og husdyrsassocierede MRSA (livestock associated) (LA-MRSA). Med moderne DNA-baserede metoder kan *S. aureus* underdeles i subtyper ved brug af metoder som multilocus sekvens-typning (MLST) og spa-typning. MLST undertyper refereres til som sekvenstyper (ST), fx LA-MRSA ST398. Er der isolater, der er meget tæt beslægtede ved typning med MLST, danner disse et klonal komplex. Dvs., at MRSA CC398 indeholder forskellige *S. aureus*-stammer, der alle er nært beslægtede med ST398. Spa-typning er en mere detaljeret typningsmetode, der baserer sig på DNA-sekvensen af det såkaldte spa-gen, som er til stede hos alle isolater af *S. aureus*. Spa-typer benævnes txxx, fx *S. aureus* t034. MRSA er således ikke bare én stamme af *S. aureus*, men betegnelsen for en række forskellige isolater af *S. aureus*, der som minimum deler den fælles karakteristika, at de ikke er modtagelige for behandling med methicillin (og ofte en række øvrige antibiotika, derfor bliver forkortelsen MRSA tit fejlagtigt tolket som en forkortelse for multiresistent *S. aureus*). En overordnet indsigt i denne terminologi er nødvendig for at kunne forstå, diskutere og konkludere på epidemiologi, smitteveje og primær reservoir for forskellige typer af MRSA.

Svinene kom ind i billedet

I 2004 blev der i Holland rapporteret om en klinisk MRSA-infektion hos en datter til en svinebonde, og samtidig viste det sig, at 23 % af undersøgte svinebønder i den samme region var seropositive for MRSA CC398 (10). Denne type MRSA blev derfor tilskrevet LA-MRSA gruppen. I Danmark blev LA-MRSA CC398 påvist for første gang hos mennesker i 2004 og hos dyr i 2006. I dag er LA-MRSA CC398 isoleret fra en lang række lande verden over, og fra mange forskellige dyrearter, hvor grisen betragtes som det dominerende reservoir. Der er også identificeret andre typer af LA-MRSA fra husdyr, men LA-MRSA CC398 er i Europa den primære type associeret med svin.

I en dansk undersøgelse fra 2014 kunne det konstateres, at 44/70 undersøgte produktionsbesætninger, samt 139/205 produktionsbesætninger var positive for LA-MRSA CC398. Bakterien har, i få tilfælde, været isoleret i forbindelse med sygdom hos svin, fx exudativ dermatitis, men der er ikke noget, der tyder på, at MRSA er mere patogene end methicillinsensitive *S. aureus* (MSSA). Så i forhold til den almene sundhed hos svin, udgør MRSA ikke et større problem end MSSA. Der kan altså konkluderes, at MRSA CC398 ikke udgør hverken en produktions- eller dyrevelfærdsmæssig udfordring i den danske svineproduktion. Men hvilken betydning har et animalsk reservoir af LA-MRSA CC398 for den almene humane sundhed?

MRSA er anmeldepligtig ved observation hos mennesker. I 2007 blev der rapporteret om 14 tilfælde af LA-MRSA CC398, og på syv år er tallet næsten 100-dobblet. Fra 2013 til 2014 steg det totale antal af nye MRSA-tilfælde fra 2092 til 2965. Af disse tilfælde udgjorde LA-MRSA (primært CC398) 43 % af alle tilfælde. I denne kontekst dækker begrebet »tilfælde« såvel personer med infektioner som asymptomatiske bærere af MRSA CC398. Stigningen skyldes først og fremmest øget screening som følge af ændringen i Sundhedsstyrelsens MRSA-vejledning i december 2012, hvorefter alle med kontakt til svin screenes ved hospitalsindlæggelse. Antal tilfælde med infektioner er dog også steget som udtryk for en stadig større udbredelse af MRSA CC398 blandt de danske besætninger (Tabel 2).

Antallet af patienter, som blev smittet med LA-MRSA CC398 ved hospitalsindlæggelse, udgjorde 3 % af alle hospitalserhvervede MRSA-infektioner.

I 2014 døde der otte personer af andre typer MRSA end LA-MRSA CC398, mens der i perioden 2012-2015 er rapporteret om fem dødsfald som følge af infektion med LA-MRSA CC398. I alle tilfælde var der tale om i forvejen svækkede patienter, fx en patient med svær åreforkalkning. Ingen af patienterne havde haft direkte kontakt til svin, og det er stadig ukendt, hvordan og hvornår disse patienter blev smittet med LA-MRSA CC398.

Knap 90 % (1140/1277) af LA-MRSA CC398-positive personer i 2014 havde tæt kontakt til husdyr eller boede i husstande med personer, der havde direkte kontakt med MRSA-positive husdyr. Der er store geografiske forskelle på udbredelsen af MRSA CC398 blandt mennesker i Danmark, og der er en klar sammenhæng mellem bosted i områder med høj koncentration af svinebesætninger, fx Fyn og Jylland, og prævalensen af MRSA-positive individer. Til trods for at enkle studier rapporterer om, at op mod 20 % af alle pakker med svinekød i danske supermarkeder er MRSA-positive, indikerer den lave spredning af MRSA CC398 til personer i byområder, at fødevarer ikke bidrager nævneværdigt til spredningen af LA-MRSA CC398 fra dyr til mennesker.

Oprindeligt fra humane MSSA

Ved at DNA-sekventere en lang række isolater af både MSSA CC398 og MRSA CC398 har man fundet evidens for, at MRSA CC398 faktisk stammer fra en human MSSA CC398 stamme (14). Efter stammen blev introduceret i svinebesætninger, skete der en række ændringer i dens DNA, som har gjort den bedre svinetilpasset (adapteret), men samtidig mistede den nogle phage-medierede virulensgener, som har nedsat dens evne til at sprede sig fra menneske og dermed givet den et reduceret humant spredningspotentiale (14). Størstedelen af alle mennesker vil blive koloniseret i fx næseslim- >

Tabel 1. Klonale komplexer (CC) af MRSA i Europa sammenlignet med deres mest prævalente spa-typer.

CC:	CC398	CC8	CC30	CC80	CC5	CC22	CC45	Ref.
LA-MRSA	t034, t011 t108 t567							2-9
CA-MRSA		t008 t304	t019	t044				4,5,7,9
HA-MRSA			Epidemisk klonal komplex på hospitaler i UK(3)		t002 t003	t032 t223	t065	3-5,7,9

År	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Total LA- MRSA CC398 tilfælde	14	65	42	111	164	232	643	1276
Infektioner	6	16	16	38	63	92	156	240
% infektioner	43	25	38	34	38	40	24	19
Total humane MRSA tilfælde	647	781	775	987	1129	1334	1451	1689
Infektioner	364	430	470	611	681	746	775	875
% infektioner	56	55	61	62	60	56	53	52

Tabel 2. Totale antal af MRSA-tilfælde inkl. infektioner i Danmark, 2007-2014 (11,12,13)

hinde efter at have været i en MRSA CC398-positiv besætning, men på grund af den dårlige humane adaption vil langt de fleste hurtigt (dage) have clearet sig for bakterien, såfremt man ikke re-koloniseres ved at vende tilbage til smittekilden (fx ved dagligt arbejde i en svinebesætning). I perioden, hvor en person er koloniseret med MRSA CC398 (eller andre typer), er det muligt at smitte andre personer ved tæt fysisk kontakt. Det understreges af, at familiemedlemmer i samme hushold som en landmand, der arbejder i en MRSA-positiv besætning, har en større risiko for at blive smittet med LA-MRSA CC398 end personer uden tilknytning til landbruget.

Kort efter at den humane linje af MSSA CC398 havde adapteret sig til svin, erhvervede den sig gener, som koder for resistens for methicillin (og tetracyklin), og skiftede derfor status fra MSSA CC398 til MRSA CC398.

En dybdegående analyse af den opstående (svinetilpassede) MRSA CC398-linje viste også, at det gen-område (kaldet en kassette), der koder for MRSA-resistens, den såkaldte SCCmec kassette, er anderledes i LA-MRSA i forhold til dem, der ses hos HA- og CA-MRSA (15,16). SCCmec-kassetten er ikke naturligt forekommende i *S. aureus* men »importeret« fra en anden bakterie. Det vil altså sige, at denne kassette er mobil, og der er en risiko for, at denne kan overføres horisontalt til andre klonale linjer af *S. aureus*, der kan have et andet, og evt. større, spredningspotentiale (dvs. være bedre humanadapterede) end MRSA CC398.

Ud over antibiotikaresistens indeholder SCCmec i hovedparten af de danske LA-MRSA CC398 også gener, der koder for resistens mod zink og andre tungmetaller. Der er derfor risiko for, at en øget prævalens af MRSA CC398 ikke kun er relateret til brugen af antibiotika, men også til brugen af zink, da der gradvist vil ske en selektion af zink-resistente *S. aureus*, herunder LA- MRSA CC398.

Hvem er i risikogruppen

Risikoen kan defineres ud fra to kriterier: 1) Risikoen for at blive koloniseret med MRSA CC398 (asyptomatisk bærer) og 2) risikoen for at få infektion med MRSA.

MRSA findes på huden og i trynen af svin, men også i støv og på staldinventar. Risikoen for at blive koloniseret (primært i næseslimhinden) er stærkt korreleret til fysisk kontakt eller tilstedeværelse i staldfacilliter, hvor der er svin koloniseret med LA-MRSA CC398. Dvs. denne gruppe består primært af personer, der arbejdsmæssigt er tilknyttet svineproduktionen, inklusive dyrlæger, der måtte komme i besætningen. Op mod 70 % af personer med daglig gang i den MRSA-positive besætning vil kunne testes positiv for MRSA i næseslimhinden. En mindre, men ikke ubetydelig risiko, er ved den indirekte kontakt, altså smitte fra personer med fysisk kontakt med dyr koloniseret med MRSA CC398 til mennesker uden kontakt. Risikoen for at gå fra at være asymptomatisk bærer til at blive inficeret øges signifikant, hvis bæreren oplever svækkelse, fx ved store, åbne sår eller alvorlig sygdom, da det primært er patients egen flora, herunder MRSA såfremt den er tilstede i floraen, der giver anledning til infektion.

Risikoen for at få en alvorlig infektion med LA-MRSA CC398 er således meget lav for raske, unge personer. MRSA CC398 er, som almindelige stafylokokker, *opportunistiske* patogener, der slår til, når muligheden er der, altså ved tilstedeværelsen af en prædisponerende faktor som traume eller immunosuppression. Undersøgelser af virulensfaktorerne hos den samlede MRSA-population har desuden vist, at disse er varierende i forhold til, om man kigger på humane MRSA-typer eller LA-MRSA. Der er fx fundet, at visse virulensfaktorer, som er vigtige for *S. aureus'* evne til at invadere det humane immunsystem – specielt Panton-valentine leukocidine og Immune evasion faktor – kun ses sjældent i LA-MRSA CC398 (17).

Hvad er fremtidsudsigterne?

Såfremt der ikke gøres tiltag for at begrænse smittepresset og/smitteoverførsel, vil antallet af LA-MRSA CC398 tilfælde sandsynligvis blot fortsætte med at stige. Jo flere svin, der er positive, jo flere mennesker vil med al sandsynlighed blive smittet. Jo større population af LA-MRSA CC398, der er til stede hos mennesker, jo større er risikoen for, at der opstår tilfældige mutationer, som vil øge den bakterielle fitness af LA-MRSA CC398, således at den re-adapteres til den human hud- og slimhindeflora. Konsekvensen vil være, at koloniseringstiden blandt bærere af LA-MRSA CC398 øges, hvilket også øger risikoen for smitte fra menneske til menneske, og dermed vil den kunne spredes yderligere i den generelle befolkning. Der er også en risiko for, at bakterien udvikler en værtsadaption til mennesker uden at miste sin svineadaption. I så tilfælde vil fødevarer kunne komme til at udgøre en langt større risiko som smittekilde end i dag.

I Norge har man valgt en »nul-tolerance« over for MRSA CC398, hvor man har saneret MRSA CC398-positive besætninger, desinficeret staldinventaret og kun indsat MRSA-negative svin. I Danmark er der i stedet vedtaget en handlingsplan, hvor det primære formål er at begrænse smitte fra »stald til hus«, og der tolereres et lavt niveau af LA-MRSA i svinebesætninger. Planen baserer sig på følgende overordnede fem punkter:

1. Krav om tøjskift og håndvask, når man forlader stalden
2. Krav om smittebeskyttelsesplan
3. Rutinemæssig flokmedicinering stoppes
4. Ny MRSA-rådgivningstjeneste
5. Undersøgelse af afgiftsstruktur på antibiotika.

Fødevareministeriets fulde MRSA-risikovurdering og beskrivelse af 5-punkts handlingsplanen kan findes i øvrigt findes på http://mfvm.dk/landbrug/indsatsomraader/mrsa/mrsa-rapport-2014/

Konklusioner

På baggrund af en systematisk litteraturgennemgang af videnskabelige studier vedrørende den zoonotiske risiko ved LA-MRSA CC398 samt overvågningsdata fra DANMAP-rapporterne kan der konkluderes:

- Siden 2007 er der sket en signifikant stigning i antallet af svinebesætninger og personer, der testes positive for LA-MRSA CC398. I 2014 var ca. en femtedel af alle påviste LA-MRSA CC398-til-

fælde associeret med infektioner, resten var asymptomatiske bærere.

- Den helt overvejende andel af personer, der testes positive for LA-MRSA CC398, har haft direkte kontakt med MRSA-positive svinebesætninger eller bor i husstande med person med direkte kontakt.
- Der er ikke undersøgelser, der tyder på, at LA-MRSA CC398 er mere sygdomsfremkaldende for mennesker end andre stafylokokker. Ydermere er LA-MRSA CC398 bedre tilpasset til at kolonisere hud og slimhinder på svin end hos mennesker, hvorfor de fleste hurtigt (dage) er fri for bakterien igen, såfremt de ikke re-koloniseres (ved at vende tilbage til smittekilde, fx en MRSA-positiv svinebesætning).
- Der er risiko for, at bakterien via mutationer re-adapteres til bedre (langvarig) kolonisering af den humane hud og slimhinder, som sandsynligvis vil betyde, at bakterien vil kunne spredes i langt større omfang i den generelle befolkning. Risikoen for at mutationer i bakterier opstår, stiger med antallet af mennesker, der koloniseres med den nuværende (og dårligt human-adapterede) LA-MRSA CC398. Derfor skal smitte til og blandt mennesker begrænses.
- LA-MRSA CC398 indeholder SCCmec kassetter (indeholdende resistensgener), som er mobile og kan overføres til andre klonale linjer af *S. aureus*, som derved også bliver antibiotika- (og zink-)resistente. Ved at have en enorm pool af SCCmec-kassetter øges risikoen for, at disse optages af humanadapterede *S. aureus*, hvilket sandsynligvis vil betyde, at bakterien vil kunne spredes i langt større omfang i den generelle befolkning. Derfor skal niveauet af LA-MRSA CC398 ned. ■

Ved spørgsmål til artiklen eller rekvirering af den fulde bachelorrapport: Kontakt Rikke H. Olsen (cava@sund.ku.dk)

FOTO: COLOURBOX

Referencer

1. Jevons MP, Coe AW, Parker MT. 1963. »Methicillin resistance in staphylococci«. Lancet, 1, 904-907.
2. Williams REO. 1963. »Healthy carriage of Staphylococcus aureus: its prevalence and importance«. Bacteriology Reviews. 27, 56–71.
3. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, Jensen BJ, Killgore G, Tenover FC, Kuehnert MJ. 2008. »Changes in the prevalence of nasal colonization with stafylococcus aureus in the United States«, 2001-2004. The Journal of Infectious Diseases, 197, 1226-1234.
4. Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. 2011. »Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intenstity of animal contact«. Plos One, 6, 1-7.
5. Anonym. »Vejledning om forebyggelse af spredning af MRSA«. [http://sundhedsstyrelsen.dk/]. 2012 [cited 2015 April 26]; 48 p. Available from: http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/MRSAvejl2udg.pdf
6. Kluytmans J. 1998. »Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of Stafylococcus aureus«. Journal of Hospital Infection. 40, 25-29.
7. Van Rijen MML, Bode LGM, Baak DA, Kluytmans JAJW, Vos MC. 2012. »Reduced costs for Stafylococcus aureus carriers treated prophylactically with Mupirocin and Chlorhexidine in cardiothoracic and orthopaedic surgery«. Plos One, 7, 1-6.
8. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA. 2006. »Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department«. The New England Journal of Medicine, 355, 666-674.
9. Otter JA, French GL. 2006. »Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant Stafylococcus aureus: an emerging threat«. The Lancet, 6, 753-755.
10. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. 2005. »Methicillin-resistant Stafylococcus aureus in pig farming«. Emerging Infectious Diseases, 11, 1965-1966.
11. Anonym. »EPI-NYT: MRSA CC398-epidemiologien i Danmark«. [http://www.ssi.dk/] 2014. Tilgængelig via: http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2014/Uge%2024a%20-%202014.aspx
12. Anonym. »EPI-NYT: MRSA 2014«. [http://www.ssi.dk/] 2015 [cited 2015 June 4]; 4 p. Tilgængelig via: http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2015/Uge%2023%20-%202015.aspx
13. Anonym. DANMAP rapporterne 2007-2014. Rapporterne er tilgængelige på http://www.danmap.org/
14. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, Pearson T, Waters AE, Foster JT, Schupp J, Gillece J, Driebe E, Liu CM, Springer B, Zdovc I, Battisti A, Franco A, Zmudzki J, Schwarz S, Butaye P, Jouy E, Pomba C, Porrero MC, Ruimy R, Smith TC, Robinson DA, Weese JS, Arriola CS, Yu F, Laurant F, Keim P, Skov R, Aarestrup FM. 2012. »Stafylococcus aureus CC398: Host adaption and emergence of methicillin resistance in livestock«. mBio, 3, 1-6.
15. Köck R, Schaumburg F, Mellmann A, Köksal M, Jurke A, Becker K, Friedrich AW. 2013. »Livestock-associated methicillin-resistant Stafylococcus aureus (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany«. Plos One, 8, 1-6.
16. Verkade E, Kluytmans J. 2014. »Livestock-associated Stafylococcus aureus CC398: Animal reservoirs and human infections«. Infection, Genetics and Evolution, 21, 523-530.
17. Ballhausen B, Jung P, Kriegeskorte A, Makgotlho PE, Ruffing U, Müller LV, Köck R, Peters G, Herrmann M, Ziebuhr W, Becker K, Bischoff M, 2014. »LA-MRSA CC398 differ from classical community acquired-MRSA and hospital acquired-MRSA lineages: Functional analysis of infection and colonization processes«. International Journal of Microbiology. 304, 777-786.

Svensk antibiotikapolitik for hund og kat

Sverige udarbejdede i 2002 som det første land i Norden en antibiotikapolitik for hunde og katte. Politikken blev siden opdateret i 2009. Artiklens forfatter var formand for den seneste arbejdsgruppe og beskriver her sine erfaringer med og tanker om arbejdet. Ifølge hende har mange svenske veterinærer taget politikken til sig. Det har givet gode resultater, men der er stadig plads til forbedring

TEKST MARGARETA WELLANDER / FAGDYRLÆGE I HUNDE- OG KATTESYGDOMME, EVIDENSIA DYREHOSPITALET I VÄSTERORT, STOCKHOLM

I 1980'erne og 1990'erne begyndte man at sætte spørgsmålstegn ved den ubegrænsede brug af antibiotika til dyr. Det Svenske Veterinærmedicinske Selskab (SVS) nedsatte derfor en arbejdsgruppe, der skulle komme med en generel antibiotikapolitik og forslag til retningslinjer for artsspecifikke behandlinger.

Den første antibiotikapolitik fra SVS blev vedtaget i oktober 2002. Arbejdsgruppen var forpligtet til at ændre sine anbefalinger i takt med, at der fremkom ny viden på området. Det arbejde blev påbegyndt i 2008 og blev året efter præsenteret på Veterinærkongressen.

Arbejdet med opdatering af antibiotikapolitikken blev aktualiseret af, at man i 2006 kunne påvise både meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) hos hund. For MRSPs vedkommende viste videre undersøgelser, at det var en multiresistent klon, som blev spredt mellem dyr og dyrehospitaler.

Hygiejnerutiner i smådyrssektoren

Forekomsten af både MRSA og MRSP og det voksende problem med antibiotikaresistens gjorde det nødvendigt at begynde at arbejde med hygiejnerutiner i smådyrssektoren. På foranledning af SVS blev der nedsat en arbejdsgruppe, der fik til opgave at udforme hygiejneregler for området. Der har siden 2011 været en sådan politik.

De væsentligste hygiejneregler er basale anbefalinger med størst fokus på håndhygiejne og beklædning samt en ansvarsfuld omgang med antibiotika. Gennem de seneste år er der gjort meget for at implementere hygiejnerutinerne. Der er beskrevet hygiejneregler for dyreklinikker og –hospitaler og beskrevet, hvordan man skal forholde sig ved udbrud af MRSA og MRSP. Ifølge reglerne skal der findes en hygiejneplan på alle klinikker og hospitaler for dyr, og planen skal opdateres en gang om året.

Øget indsigt hos veterinærer

Påvisningen af MRSA og MRSP og den omtale, det resulterede i, medførte, at veterinærer fik en øget indsigt i risikoen ved uhæmmet brug af antibiotika. Debatten har fx ført til, at man kun anvender antibiotika, når der forekommer en verificeret infektion. I visse situationer kan det derfor blive et valg mellem at afstå fra antibiotikabehandling eller at vælge en anden behandling.

Det er også væsentligt at udrede grunden til eventuelt gentagne infektioner, så man behandler det bagvedliggende problem. Inden for dermatologien er der fx et problem med sekundære pyodermier, når pyodermien behandles med antibiotika. Ved gentagne tilfælde af pyodermi er den udløsende årsag ofte allergi eller hormonelle sygdomme.

I 2006 blev der påvist MRSA hos en hund i Sverige, og blandt andet derfor blev det aktuelt med en opdatering af den eksisterende antibiotikapolitik.

På de fleste klinikker i dag er det nu en selvfølge, at man laver en dyrkning og foretager en resistensundersøgelse, før man behandler med antibiotika.

Foranstaltningerne har effekt

De beskrevne hygiejneregler og den øgede indsigt i resistensproblematikken har haft god effekt. Ifølge statistik fra SVARM (Swedish Veterinary Antibiotic Resistance Monitoring) i 2014 er udskrivningen af antibiotika til hund og kat halveret i Sverige siden 2006. Myndighederne har tilmed indført restriktioner for udskrivningen af visse typer af antibiotika. Det gælder kinologer samt tredje og fjerde generations cefalosporiner, som reguleres af Landbrugsministeriets forskrift om lægemidler og anvendelse af lægemidler.

Den svenske antibiotikapolitik for hund og kat har givet genlyd internationalt. Takket være arbejdet fra SVS' smådyrssektion og deres engagerede medlemmer er antibiotikapolitikken blevet oversat til engelsk. Derudover er politikken blevet distribueret til samtlige FECAVAs (Federation of European Companion Animal Veterinary Associations) 37 medlemslande. Dette har bidraget til, at flere europæiske lande har formuleret deres egne politikker om antibiotika til deres smådyrsveterinærer. En arbejdsgruppe under FECAVA har desuden fremstillet posters med anbefalinger af ansvarlig brug af antibiotika. Disse posters kan ses på FECAVAs hjemmeside.

Stor spredning blandt veterinærer

Samtidig med at den svenske opdatering af antibiotikapolitikken var klar i 2009, blev den sendt ud til alle abonnenter på Svensk Veterinærtidsskrift. For arbejdsgruppen, der skrev politikken, var det et ønske, at dokumentet skulle distribueres til alle landets veterinærer i trykt form. Det var vigtigt, at landets veterinærer blev informeret om det ændrede syn på brug af antibiotika, og at de blev klar over, at der var sket en del opdateringer, siden den første politik blev skrevet.

I dag anvendes politikken regelmæssigt i undervisningen af veterinærstuderende i Sverige. På mange dyrehospitaler og – klinikker er dokumentet vejledende ved valg af antibiotika.

I de senere år har mange svenske veterinærer gennemgået en del af deres uddannelse i andre EU-lande, og udenlandske veterinærkollegaer arbejder i Sverige. For disse grupper er det ekstra vigtigt at kende til den svenske antibiotikapolitik. Dokumentet er altid tilgængeligt på: www.svf.se

Refleksioner fra klinikken

Til sidst vil jeg gerne videregive nogle af mine personlige erfaringer fra det kliniske arbejde med fokus på antibiotikapolitikken.

Efter min opfattelse er anbefalingerne til stor hjælp i klinikarbejdet. Siden antibiotikapolitikken blev udformet, er min udskrivning af antibiotika blevet mere restriktiv. Mine ordinationer har i de fleste tilfælde et mere behersket syn på, hvordan antibiotika skal anvendes. Men situationen kan blive endnu bedre. Man bør spørge alle veterinærer, der arbejder klinisk, hvor meget de bruger politikken, for på den måde at få et troværdigt billede. Dette kan fx gøres ved et spørgeskema fra SVS eller måske som et eksamensprojekt for en veterinærstuderende.

Det er også væsentligt at pointere, at politikken er skrevet ud fra svenske forhold. I mange andre lande bruger man antibiotika mere generøst. Med det store udbud af internationale kurser og kongresser, der findes nu, er det vigtigt at forholde sig kritisk til information om brug af antibiotika ved forskellige sygdomme.

Ønsker for fremtiden

Som praktiserende dyrlæge er der en række tiltag, jeg gerne så indført, for yderligere at kunne minimere brugen af antibiotika. Fx at få fenoxymetylpenicillin og kombinationspræparater af trimetoprim og sulfonamid indregistreret til per oral behandling af hund og kat. Det var præparaterne tidligere, men nu er de blevet afregistreret i Sverige. I de tilfælde, hvor antibiotika er påkrævet fx ved ukomplicerede bidsår hos hund, er fenoxymetylpenicillin et smalspektret antibiotika, som ofte kan anvendes. Ved infektioner i urogenitalorganerne er trimetoprim og sulfonamid virksomt, men det mangler i dag som registreret præparat.

Et brist i den nuværende antibiotikapolitik er, at den ikke giver klare retningslinjer for behandling af blandt andet neurologiske sygdomme og skelet- og ledsygdomme. Ved næste opdatering af politikken er det noget, som bør tilføjes. En politik af denne slags er et dokument, som skal holdes levende og opdateres med jævne mellemrum, da man konstant får ny viden eller indsigt. ■

I flere og flere situationer bliver det et valg mellem at afstå fra antibiotika og finde på en anden behandling.

På mange dyrehospitaler og – klinikker er politikken vejledende ved valg af antibiotika.

Indsatsen må øges massivt over hele verden

»Jeg er så heldig, at jeg får lov at arbejde med de her vigtige emner, siger veterinær Marianne Sunde. Hun har skrevet ph.d.-afhandling om antibiotikaresistens og spiller en central rolle i arbejdet med antibiotikaresistens i Norge. Sunde er ansat som seniorforsker ved Veterinærinstituttet og er seniorrådgiver ved Folkehelseinstituttet (FHI)

TEKST ODDVAR LIND / FREELANCEJOURNALIST

– Antibiotikaresistens angår hele samfundet. Skrækscenariet er, at vi løber tør for effektive antibiotika. Derfor er det positivt og nødvendigt, at den norske regering nu prioriterer arbejdet med antibiotikaresistens. Den norske sundhedsminister, Bent Høie, har kaldt antibiotikaresistens for sundhedssektorens klimaudfordring. Det, synes jeg, er et godt billede, men også andre sektorer må inddrages, understreger hun.

Antibiotikaresistens blev inden for EU/EØS anslået til at være ansvarlig for 25.000 ekstra dødsfald i 2007. En britisk rapport baseret på modellering af statistisk materiale viser, at 10 millioner mennesker kan dø af antibiotikaresistente bakterier verden over inden 2050. Ifølge Sunde kan tallene blive højere eller lavere i de kommende år afhængigt af indsatsen, som bliver iværksat nationalt og globalt. Får vi ny antibiotika og effektive vacciner på markedet, kan tallene blive lavere, påpeger hun.

Ville være praktiker

Sunde brænder for arbejdet med antibiotikaresistens både som forsker, rådgiver og debattør. Hun er en flittig skribent og foredragsholder. Bag et stilfærdigt ydre skjuler sig et stærkt engagement og en smittende entusiasme. Hun er også optaget af den globale dimension af antibiotikaresistens. Men dette fagområde er et helt andet end det, hun havde i tankerne før og under studietiden.

– Jeg var en hestepige i 70'erne og ville være dyrlæge. Som nyuddannet dyrlæge ved Norges Veterinærhøgskole (NVH, nu NMBU Veterinærhøgskolen) i 1991 fik jeg arbejde som praktiserende dyrlæge. Jeg har stor erfaring med store dyr. Derudover kørte jeg dyrlægevagt i weekender og ferier i næsten 10 år, mens jeg arbejdede som ph.d.-studerende og amanuensis på NVH. Det var en travl tid, men det arbejde gav masser af værdifuld erfaring, fortæller hun.

> I Indien er udslippene ufatteligt store, så store at de kunne have behandlet tusindvis af mennesker hver dag.

Marianne Sunde skrev i 2001 en ph.d. om antibiotikaresistens ved Institut for mikrobiologi og immunologi på NVH. Derefter fortsatte hun som forsker på Veterinærinstituttet frem til foråret 2014, hvor hun fik arbejde som seniorrådgiver ved Folkehelseinstituttet. I dag er hun ansat begge steder.

Stille epidemi

Du kalder antibiotikaresistens en stille epidemi. Hvorfor?

– Simpelthen fordi antibiotikaresistens ikke altid er lige så synlig som andre epidemier. Den vokser meget hurtigt over store dele af verden. Derfor kommer modtiltagene ofte for sent. I virkeligheden er den ude af kontrol mange steder. Samtidig er det sådan, at dyrlæger i mange lande på kontinentet får en stor del af deres indtægt fra udskrivning og salg af antibiotika. Det er en uheldig kombination og en praksis, der bør standses. Vi må sætte ressourcer ind på at reducere brugen af antibiotika, både til dyr og mennesker.

Men er Norge i en gunstig situation?

– Ja, Norge er stadig i gunstig situation. Faktisk blev arbejdet med antibiotikaresistens på veterinærområdet nedprioriteret i en periode, fordi det ikke blev anset som et problem. Men der er sket mere på det område i løbet af de sidste 3-4 år end i de foregående 10 år. I 2011 kom de høje tale

FOTO ODDVAR LIND

for ESBL i kyllingebestandene. Dengang fandt vi, at 43 procent af kyllingebestandene havde ESBL-bakterier. Vi har stadig ESBL i kylling, og der må fokuseres på gode initiativer til at reducere forekomsten. I 2013 opdagede vi MRSA i flere svinebesætninger. Og sidste år havde vi en voldsom debat i medierne og i fagmiljøerne om naracin i kylling. Så besluttede industrien, at dette tilsætningsstof skal udfases inden udgangen af 2016. Mange forbrugere reagerede med at vælge kylling fra, selv om det ikke er påvist, at det er farligt at spise kylling. Men vigtigheden af god køkkenhygiejne må præciseres.

MRSA-problemer

Var MRSA-saneringen vellykket?

– Det ser sådan ud. Her var Mattilsynets (den norske Fødevarestyrelsen, red.) medarbejdere både modige og offensive. De fortjener ros. Norge var faktisk det første land i verden, som gennemførte en sådan MRSA-sanering. Indtil videre har den været vellykket, men der mangler stadig nogle undersøgelser, før vi kan drage den endelige konklusion. Det gode samarbejde mellem Mattilsynet, industrien og fagmiljøerne var afgørende, for at vi kunne satse på den strategi. Overvågningen af svinebesætningerne skal fortsætte, og her spiller dyrlægerne en vigtig rolle. Vi bør have en bedre kontrol og screening af folk, som rejser ind og ud af landet, og som eksponeres for MRSA i andre lande. Landmænd bør kræve testning. En stor del af dem, som arbejder med svin, kommer fra lande med MRSA-problemer. Der er mistanke om, at udenlandske arbejdere bragte MRSA-smitten ind i de norske besætninger. Ideelt set bør man have strengere krav til folk fra andre lande, som skal arbejde i husdyrsproduktionen. Men det vil hurtigt komme i konflikt med EØS-reglerne om fri bevægelighed af arbejdskraft over landegrænserne.

Bliver det meste antibiotika brugt til mennesker?

– Ja, men tallene varierer en hel del fra land til land. I Norge bruges ca. 85 % af alt antibiotika til mennesker. Forbruget toppede i 2012, men er stadigt for højt og bør reduceres. I Norge har vi et forbrug til mennesker, som er blandt de bedste i Europa, men i både Sverige og i Holland er forbruget lavere. Sverige har arbejdet systematisk over længere tid med at reducere brugen af antibiotika, og svenskerne har udført mere forskning, end vi har gjort. Vi kan lære en hel del af svenskerne. Ambitionen bør være, at vi er mindst lige så gode som de bedste i Europa.

Udslip til miljøet

Du er optaget af den internationale dimension af problemet?

– Ja, antibiotikaresistens er et stort problem i mange lande. Det skyldes blandt andet elendige sanitære forhold i en række lande. Det bidrager til smittespredning over store områder. Derfor er det absolut nødvendigt med en langvarig indsats for at rydde op i disse forhold. Vi skal skaffe rent vand og gode sanitære forhold til alle mennesker. Samtidig må vi forbyde antibiotika til raske dyr og standse udslippene af antibiotika til miljøet. Husk, at verden stadig bliver mindre. Vi rejser mere og mere. Resistente bakterier spreder sig over landegrænserne. Mange nordmænd smittes i forbindelse med ferierejser, og når de kommer på hospitalet i Sydeuropa eller andre steder af verden. Muligvis er import af madvarer også en kilde til spredning af bakterier. Men der er også andre store problemer, vi skal tage fat på at løse. Kina og Indien er verdens største producenter af antibiotika, og nogle af fabrikkerne slipper store mængder antibiotikarester ud i miljøet, blandt andet de såkaldte fluorokinoloner. I Indien er udslippene ufatteligt store, så store at de kunne have behandlet tusindvis af mennesker hver dag. Udslippene fører til et massivt selektionspres på miljøbakterier. I disse miljøer stortrives multiresistente bakterier. Derfor bør de nationale og multinationale selskaber, som står bag denne produktion, ansvarliggøres, sådan at de indfører effektive rensningstiltag ved fabrikkerne.

Nye initiativer

Hvad med ny antibiotika? Skal samfundet ikke gøre noget her?

– Jo, det er en stor udfordring. I løbet af de sidste 20-30 år er der næsten ikke kommet ny antibiotika på markedet, fordi den farmaceutiske industri ikke har prioriteret det. Derfor arbejdes der nu med nye modeller for finasiering af forskning og udvikling af ny antibiotika. Modellerne indebærer, at den farmaceutiske industri får penge til at udvikle ny antibiotika, men at de ikke skal ikke være afhængige af fortjenesten af salget.

Mener du også, at det er vigtigt med nye initiativer?

– Uden tvivl. Det gælder både for landbruget, fødevarekæderne og samfundet, ikke mindst sundhedssektoren. I Storbritannien har de gennemført kampagner for at reducere MRSA i sundhedsvæsnet. Det har givet resultater. Udgifterne, der er knyttet til disse problemer, er faldet de sidste 5-6 år. I Norge har vi set, at salget af kyllingefileter er faldet efter debatten om tilsætningsstoffet naracin. Forbrugerne er den vigtigste faktor her, og det ved fødevareproducenterne og deres organisationer godt. Selv er jeg leder af et forskningsprojekt, der arbejder med ESBL i kylling. Det er delvist finasieret af industrien, som erkender, at ESBL kan være et muligt problem. Her kommer industriens folk med vigtige faglige bidrag, sådan at det måske bliver muligt at reducere disse bakterier på sigt, siger Sunde til sidst. ■

FIREWALL

Europæisk influenzavaccine

Fra en og samme vaccineproducent:

- Forskning og udvikling ...
- Fremstilling ...
- Faglig sparring ...

... om Europas trivalente influenzavaccine.

RESPIPORC FLU3

Kontakt vores tekniske serviceafdeling: techsupport@idt-biologika.com

IDT Biologika
Lyngbyvej 20 • 2100 København
Tel. +45 3031 9444 • www.shigatoxin.com/dk

IDT

VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN: RESPIPORC FLU3 injektionsvæske, suspension, til svin. **INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN:** IDT Biologika GmbH, Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Tyskland. **DANSK REPRÆSENTANT:** IDT Biologika Aps, Lyngbyvej 20, 2100 København Ø. **INDIKATIONER:** Aktiv immunisering af svin fra de er 56 dage gamle samt drægtige søer mod svineinfluenza forårsaget af subtyperne H1N1, H3N2 og H1N2 for at reducere kliniske symptomer og spredning af virus til lungerne efter infektion. Indtræden af immunitet: 7 dage efter basisvaccination. Varighed af immunitet: 4 måneder hos grise, der blev vaccineret i alderen mellem 56 og 96 dage. 6 måneder hos grise, der blev vaccineret første gang fra 96-dages alderen og ældre. Aktiv immunisering af basisvaccinerede, drægtige søer ved administration af en enkelt dosis 14 dage før faring for at opnå et højt immunindhold i kolostrum, der giver pattegrisene klinisk beskyttelse i mindst 33 dage efter fødsel. **BIVIRKNINGER:** Der kan hos få dyr forekomme forbigående let hævelse på injektionsstedet efter vaccination, som aftager inden for 2 dage. Af og til ses en forbigående, let stigning i legemstemperatur efter vaccination. **DOSERING:** Intramuskulær anvendelse. **Pattegrise:** Basisvaccination: 2 injektioner á 1 dosis (2 ml) fra en alder på 96 dage, med et interval på 3 uger mellem injektionerne for at opnå en varighed af immunitet på over 6 måneder, eller mellem 56 og 96 dage gamle, med et interval på 3 uger mellem injektionerne for at opnå en varighed af immunitet på over 4 måneder. **Polte, gylte og søer:** Basisvaccination: se ovenfor. Revaccination kan foretages i alle stadier af drægtighed eller diegivning: Ved vaccination 14 dage før faring med 1 dosis på 2 ml opnås overførsel af maternel immunitet til pattegrisene, der beskytter dem mod kliniske symptomer på influenza i minimum 33 dage efter fødsel. Maternel overførsel af immunitet til pattegrisene vil have indvirkning på antistofdannelsen. Varigheden af maternelle antistoffer efter vaccination vil generelt være ca. 5-8 uger efter fødsel. I særlige tilfælde, hvor søerne har hyppig kontakt med antigener (naturlige infektioner + vaccination), kan varigheden af de antistoffer, der er overført til pattegrisene, være op til 12-ugers alderen. I disse tilfælde bør pattegrisene vaccineres igen efter 96-dages alderen. **ANVENDELSE UNDER DRÆGTIGHED OG LAKTATION:** Kan anvendes. **TILBAGEHOLDELSESTID:** 0 dage. **SÆRLIGE ADVARSLER:** I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld forventes kun en mindre lokal reaktion på injektionsstedet. **PAKNINGSSTØRRELSER:** 10, 25 og 50 doser i hætteglas af glas eller PET – ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført. **UDLEVERING:** BP. Der henvises endvidere til oplysningerne i indlægssedlen og på emballagen. Produktresuméet er ikke gengivet i sin heldhed, hvorfor det kan rekvireres hos den danske repræsentant eller hentes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: www.ema.europa.eu

09/14 1.0

Godkendelse af antibiotika

til svin ud fra en miljømæssig synsvinkel

Hvorfor spiller de reelle forhold i Danmark ikke ind, når den endelige miljøvurdering skal gives?

CAMILLA SKAARUP[1] OG MADS THOR MADSEN[2]
[1]CAND.PHARM. JACOBSEN PHARMA & MEDTECH ADVICE A/S
[2]CAND.MED.VET., JACOBSEN PHARMA & MEDTECH ADVICE A/S

I 2013 blev der brugt ca. 116 tons antibiotika målt som aktivt stof til dyr i Danmark, hvoraf den porcine del udgjorde ca. 78 % (1). Sammenlignet med 2012 var dette en stigning i antibiotika til svin med 5 %, men sammenlignes der derimod med tal fra begyndelsen af årtusindeskiftet er niveauerne sammenlignelige (ca. 90 tons aktivt stof). Dette til trods for at produktionen af svin i Danmark er steget betydeligt i perioden. Anvendes et såkaldt mængdeindex, er svineproduktionen gået fra 100 i 2000 til 112,6 i 2012 (2).

At der er fokus på brugen af antibiotika i svineproduktionen, når vi taler resiste<nsproblematik, er helt berettiget. Dels fordi antibiotikaresistens kan begrænse effekten af sygdomsbehandling hos svin, dels fordi antibiotikaresistente zoonotiske bakterier kan overføres fra svin til mennesker, fx via fødevarer. Derfor har tiltagene fra branche og politikere gennem tiden været mange – fx stop for brug af vækstfremmere, overvågningsprogrammer, behandlingsvejledning og Gult kort-ordning. I tabel 1 er angivet de væsentligste tiltag, frivillige eller tvungne, opstillet kronologisk for nedbringelse af antibiotika til svin i Danmark.

Specielt ét tiltag, Gult kort-ordningen (fra 2010), er møntet på at nedbringe antibiotika ved flokmedicinering, som fx er nødvendig ved smitsomme diarre- og lungesygdomme hos svin. Ordningen opererer med en grænse for, hvor meget antibiotika, der må anvendes i den enkelte svineproduktion fordelt på aldersgrupper. Overskrides disse grænser, udløser dette et gult kort og krav om besætningsbesøg fra dyrlægen, hvor bl.a. behandlingsstrategi i besætningen skal udredes. Da ordningen blev indført i juli 2010, sås et fald i anvendelse af vand- og fodermedicinering (3). Dette varede dog ikke ved, og myndighederne strammede derfor de gældende krav i både 2012 og 2014.

Udover øgede krav ved anvendelsen af antibiotika som vand- og fodermedicinering i svinebesætninger er der også øget fokus på de miljømæssige krav ved selve registreringen af produkterne. Her virker det som om, den miljømæssige vurdering tillægges meget stor værdi af myndighederne i forhold til produktets sikkerhed og anvendelse over for dyr og mennesker samt effektivitet overfor tilstedeværende bakterier.

Figur 1. Ligning til udregning af PEC_{jord}

$$PEC_{jord} = \frac{DxTxBWxPx170xFx}{1.500x10.000x0,20xNxH} \times 1000$$

D = dosis (mg per kg kropsvægt per dag)
T = antal daglige behandlinger
BW = gennemsnitlig legemsvægt (kg)
P = antal dyr opdrættet per plads per år
170 = grænse (EU) for nitrogen per år (kg N / hektar per år)
Fx = besætnings-fraktion behandlet (værdi mellem 0 og 1)
1.500 = tør jords-densitet (gennemsnit) (tørvægt/volumen) (kg/m^3)
10.000 = areal per hektar (m^2)
0,20 = penetrationsdybde i jorden (pløjedybde) (m)
N = nitrogenindhold af gylle i opstaldningsperioden (kg N/opstaldningsplads/år)
H = Opstaldningsfaktor (andelen af dage på stald om året (værdi mellem 0 – 1))

Registreringsprocedure i EU

Ved registrering af antibiotika til svin i Danmark følger den gældende lovgivning på området de fastsatte direktiver i EU (4, 5, 6, 7, 8). Ansvarlig myndighed er Sundhedsstyrelsen (SST) (fra 2016 Lægemiddelstyrelsen), og her gælder en fast procedure ved valg af ansøgningstype, opbygning af ansøgning tillige med faste tidsfrister. Valg af procedure afhænger af, hvor mange lande man ønsker at søge godkendelse i, samt om produktet (eller et tilsvarende produkt) har været godkendt i et EU-land.

Ansøgningen er opbygget i fire dele som beskrevet i tabel 2. Her er det hyppigst farmaceuter, som udarbejder Part 1–2 (administrative- og farmaceutisk/tekniske data), mens dyrlæger står for Part 3–4 (non-kliniske (sikkerheds-) og kliniske (effektivitets-)data).

Ved indsendelse af en ansøgning (fx en ny national ansøgning) har SST en sagsbehandlingstid på 150 dage for udarbejdelse af en evalueringsrapport (assessment report), mens ansøger har 180 dage til at besvare denne (kan dog forlænges med yderligere 6 mdr.). Til gennemlæsning og eventuelle yderligere spørgsmål har SST nu 90 dage, før en ansøgning afvises eller godkendes. Altså en sagsbehandlingstid i alt på 480 dage svarende til 16 måneder, hvis alt går vel.

Gebyr for indsendelse af veterinære ansøgninger i Danmark ligger på ca. kr. 80.000 alt efter ansøgningstype. Den såkaldte bibliografiske ansøgning skiller sig dog ud, da denne koster det dobbelte. En bibliografisk ansøgning bygger primært på indhentning af artikler og ikke studier, som

Tabel 1. Kronologisk oversigt over tiltag til nedbringelse af forbrug af antibiotika til svin i Danmark

År	Tiltag	Hvordan	Beskrivelse
1994	Sundhedsaftaler	Lovgivning	Aftale om månedlige besøg som krav for udlevering af antibiotika
1994	Forbud mod fortjeneste ved salg af antibiotika (dyrlæger)	Lovgivning	For at fjerne det økonomiske incitament for ordinering af medicin
1995	Overvågningsprogram (VetStat)	Lovgivning	Opgørelse af anvendt antibiotika på art, aldersgruppe og sygdom
1998	Stop for brug af vækstfremmere	Frivillig aftale	Antibiotika tilsat foderet, som giver en øget vækst og sundhed
2000	Stop for brug af vækstfremmere	Lovgivning	Antibiotika tilsat foderet, som giver en øget vækst og sundhed
2002	Ophør af brug af flouroquinoloner	Lovgivning	Kritisk vigtig antibiotika-gruppe til human anvendelse
2005	Behandlingsvejledning fra det offentlige	Lovgivning	Evidensbaseret (bl.a MIC*) vejledning, hvor smal-spektrede antibiotika er første valg
2010	Gult kort-ordningen	Lovgivning	Max-grænse for anvendt mængde af antibiotika i den enkelte besætning
2010	Ophør af brug af cephalosporiner	Frivillig aftale	Kritisk vigtig antibiotika-gruppe til human anvendelse
2012 + 2014	Gult kort-ordningen (opstramning)	Lovgivning	Max-grænse for anvendt mængde af antibiotika i den enkelte besætning

**MIC = Minimum inhibitory concentration*

Ved registrering af veterinærlægemidler til svin kræves der bl.a. en miljømæssig vurdering af, om det aktive stof i lægemidlet er til skade for naturen.

FOTO COLOURBOX

kan underbygge, at præparatet er sikkert og viser den ønskede effekt.

Risikovurdering for miljøet

Som en del af Part 3 indgår den såkaldte ERA (Environmental risk assessment), dvs. en egentlig miljøvurdering af, hvilken skade »overskydende« antibiotikum kan forvolde i naturen. Vurderingen af antibiotika til svin skal foretages på den del af antibiotikummet eller metabolitter heraf, som findes i gyllen ved fx udbringning på marken. Undersøgelserne er rent lovgivningsmæssigt delt op i to faser (Fase I og II) (9, 10, 11).

I Fase I kræves udregning af den forventede miljømæssige belastning af jorden, hvorfor PEC_{jord} (Predicted Environmental Concentration) anvendes. Til udregning af PEC_{jord} kræves dosis og behandlingsvarighed for den enkelte aldersgruppe af svin, samt om det aktive stof nedbrydes/omdannes i dyret eller gyllen. De resterende faktorer til udregningen er fastsat af lovgivningen, fx den anvendte pløjedybde (penetrationsfaktor), besætningsfraktion behandlet og årlig omsætning af dyr per staldplads. Ligningen for udregning af PEC_{jord} er angivet i figur 1 (11). Grænseværdien for Fase I er et maksimum på 100 µg per kg jord. Overskrides denne grænseværdi, skal undersøgelserne fortsætte i Fase II. I Fase II skal deciderede undersøgelser udføres med bakterier, in-vertebra, vertebra, udregning af nedbrydningshalveringstid mv.

Anvendes ligningen i figur 1 til udregning af PEC_{jord} for fx neomycinsulfat, skal følgende værdier anvendes: For neomycinsulfat til behandling af enteritis hos fravænnede grise forårsaget af neomycinfølsomme *E. coli* anvendes en dosis på op til 10–15 mg per kilo legemsvægt dagligt i tre dage tildelt i drikkevandet i henhold til produktbladet. Værdier taget fra den gældende lovgivning på området (11) er gennemsnitlig legemsvægt = 12,5 kg, antal dyr opdrættet per plads per år = 6,9, besætningsfraktion behandlet = 1, nitrogen-indholdet i gyllen = 2,25 og opstaldningsfaktor = 1.

Dette giver en PEC_{jord} på 325,8 µg neomycinsulfat per kg jord. Det er over den fastsatte grænse på 100 µg, hvilket betyder, at miljøundersøgelserne skal fortsætte i Fase II. En fortsættelse i Fase II er oftest en bekostelig affære med en omkostning på ca. 250.000 Euro.

Danske forhold

Ved udregningen af PEC_{jord} for neomycinsulfat er anvendt »tvungne« værdier fastsat i EU. Det vil sige en pløjedybde/penetrationsdybde på 0,05 m (læs 5 cm) ved udbringning af gyllen på markjord. Dette til trods for at man i Danmark ikke pløjer mindre end 18–20 cm (12). De EU-fastsatte værdier angiver også, at ved vand- og fodermedicinering af svin skal en behandlingsfraktion på 100 % anvendes, dvs. at samtlige svin i samme aldersinterval, fx fravænnede grise, bliver behandlet. I Danmark er dette ikke korrekt, da de danske svineproducenter anvender holddrift, hvilket kræver sektionering og dermed adskillelse mellem de forskellige hold. Hermed vil andelen af behandlede dyr blive mindre. Udregnes PEC-værdien på baggrund af de danske forhold, både hvad angår pløjedybde og behandlingsfraktion for neomycinsulfat, så ville PEC_{jord} blive mindre end 100 µg og produktet godkendt ud fra en miljømæssig synsvinkel – og en bekostelig Fase II ville ikke være nødvendig.

Tabel 2. Krav til dokumentation for godkendelse af veterinærmedicin i EU.

Part	Overskrift	Indhold
1	Dokumentation for ansøger inkl. produktanvendelse og summary af non-kliniske og kliniske forsøg	Ansøgningsskema Summary of Product Information (SmPC) (produktblad) Patient Information Leaflet (PIL) (indlægsseddel) Labelling (mærkning) Mock-ups (layout af emballage) Ekspertrapporter Pharmacovigilancesystem
2	Dokumentation for fremstillingen af råvarer såvel som færdigprodukt (præparatkvalitet)	Komposition Specifikation af aktivt stof og hjælpestoffer Stabilitetsundersøgelser Fremstillingsprocessen Analysemetoder Specifikation af færdigt produkt
3	Dokumentation for sikkerheden af produktet og dets metabolitter – mennesker, dyr og miljø	Farmakokinetik (ADME*) Farmakodynamik Toksikologi (single/repeated dose, genotoxicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet) Lokal tolerance Risikovurdering for dyr og bruger Risikovurdering for restkoncentration (fx kød, mælk, æg) Risikovurdering for miljøet
4	Dokumentation for effekt af produktet	Kliniske studier med bevis for effekt af produktet med hensyn til: • Dosis • Behandlingsvarighed • Target species • Indikation

**ADME = Absorption, Distrubution, Metabolisme og Ekskretion*

Diskussion og konklusion

Ved registrering af veterinærlægemidler til svin, herunder antibiotika, er kravet bl.a. en miljømæssig vurdering, altså om det aktive stof i lægemidlet er til skade for naturen. Her er fastsat en øvre grænse på 100 µg aktivt stof per kg jord fx ved udbringning af svinegylle på marken. Grænsen på 100 µg er den samme, uanset om det er zinkoxid, orale jernprodukter eller antibiotika, der undersøges. Grænsen synes derfor ikke at være videnskabeligt underbygget.

Ved udregning af den forventede mængde antibiotika tilstede i fx gyllen og effekten på miljøet kræver lovgivningen, at der anvendes tal, som ikke er realistiske under danske forhold – fx en for lille pløjedybde og en for stor behandlingsfraktion af besætningen. Dette gør, at registrering af fx antibiotika til vand- og fodermedicinering, hvor reglerne fastsætter en behandlingsfraktion på 100 % (dvs. at hele aldersintervallet af dyr behandles), bliver væsentlig dyrere, da studier i miljøgodkendelsens Fase II skal udføres. En Fase II-undersøgelse vil give en ekstra >

økonomisk udgift til medicinalfirmaet på ca. 250.000 Euro eller medføre, at firmaet ikke vil fortsætte registreringen af lægemidlet.

Sluttelig skal det nævnes, at Fødevarestyrelsen pt. gennemfører kampagnen »Flokbehandling af svin« (13). Her vil dyrlæger såvel som svineproducenter blive kontrolleret for, om prøveudtagning for agens og resistens er foretaget, før flokbehandling er initieret – og om laboratoriesvar har givet grund til ændring af valgte antibiotikum, samt om der i besætninger, der anvender vand- eller fodermedicinering, er udarbejdet handlingsplaner for nedbringelse af antibiotikaforbruget. ■

Litteratur

1. DANMAP 2013 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Statens Serum Institut, DTU Vet (National Veterinary Institute) & DTU Food (National Food Institute), 2014
2. Hansen, J. Udviklingen i den primære svineproduktion og i slagteriindustrien. Fødevareøkonomisk Institut, Københavns Universitet, journal nr. 030-0026/12-0720. 21-12-2012
3. DANMAP 2010 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Statens Serum Institut, Danish Medicines Agency, National Veterinary Institute, Technical University of Denmark & National Food Institute, Technical University of Denmark
4. Directive 2001/82/EC of the European parliament and of the council of 6th November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products
5. Directive 2004/28/EC of the European parliament and the council of 31st of March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products
6. Notice to applicants - Veterinary medicinal products – Volume 6A – Procedures for marketing authorization – January 2007
7. Notice to applicants – Veterinary medicinal products – Volume 6B – Presentation and content of the dossier - 2004
8. Notice to applicants – Medicinal products for veterinary use – Volume 6B – Presentation and content of the dossier-Part 1 – Summary of the dossier Part 1A – Application form – January 2014
9. Guideline on environmental impact assessment (eias) for veterinary medicinal products – Phase I, CVMP/VICH/592/98-FINAL, 30th of June 2000
10. Environmental impact assessment for veterinary medicinal products – Phase II guidance, VICH GL38 (Ecotoxicity phase II, October 2004
11. Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products – in support of the VICH guidelines GL6 and GL38, CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1, 23rd of June 2008
12. Hvid, S. K. Kulturteknik, Oversigten over landsforsøg. 239–249, Landbrugets Rådgivningscenter, 1999
13. Nyhedsbrev til dyrlæger den 14. august 2015. Fødevarestyrelsen, Miljø- og Fødevareministeriet, 2015

På nuværende tidspunkt kan vi behandle MRSA med antibiotika, der allerede er på markedet!

Jette E. Kristiansen[1], Søren Nielsen[2] og Jens Laurits Larsen[3] skriver:

Kommentar til artiklen: MRSA gennembrud: Kur mod multiresistente bakterier fundet . (1)

Meropenem har et meget bredt antibakterielt spektrum omfattende næsten alle grampositive og gramnegative bakterier såvel anaerobe som aerobe; dog virker det ikke overfor *Stenotrophomonas maltophilia*.

Meropenem anvendes ofte ved svære bakterielle infektioner. Desværre så kan det ses i efterforløbet af en meropenemkur, at den multiresistente bakterie *Stenotrophomonas maltophilia* efter kuren kan have fået fodfæste hos patienten.

Visse sygehusafdelinger anvender allerede Meropenem til behandling af MRSA. Meropenem hæmmer væksten af MRSA. MRSA er som oftest følsomme for lægemidler, som vi allerede har på markedet: Linezolid og Vancomycin.

Det er endvidere ikke umuligt at behandle MRSA med gængse midler, der således allerede er på markedet. Piperacillin samt Tazobactam er også på markedet som Tazocin. Her er det bakteriologiske spektrum også meget bredt. Piperacillin virker således også på mange gramnegative bakterier, og tilsætningen af Tazobactam hæmmer yderligere nogle betalactamaseenzymer, som bakterierne ellers er i stand til at beskytte sig selv imod.

Meropenem sammen med Piperacillin og Tazobactam rammer således både hver for sig og tilsammen et meget bredt udsnit af bakterier. Den foreslåede kombination til MRSA beskrevet i artiklen: »MRSA-gennembrud: Kur mod multiresistente bakterier fundet« (1) er en meget bred behandling in vivo (til mennesker og dyr), og man kan frygte, at den »normale bakterieflora«, vi og dyrene er udstyret med, vil blive udsat for en uhyre stor antibakteriel udfordring.

Den foreslåede behandling med fx penicilliner kombineret med betalactamasehæmmere er kendt, og der er fremstillet penicillinpræparater sammen med betalactamasehæmmere. Et af de første præparater, der kom på markedet, var Amoxicillin + Clavulansyre. Senere er der kommet andre præparatkombinationer, af hvilke kombinationen Piperacillin og Tazobactam er den bedst kendte. Der er bred erfaring med disse stoffer, der er til gavn for mange patienter. Det er dog her en uomtvistelig kendsgerning, at hvis stafylokokkerne som følge af, at forskellige antibiotika i præparatkombinationen ændrer deres penicillinbindende proteiner, så vil disse bakterier også være i stand til at beskytte sig mod penicilliner bygget sammen med betalactamasehæmmerne.

Her vil vi gerne igen gentage: På nuværende tidspunkt kan vi behandle MRSA med antibiotika, der allerede er på markedet.

Som det er beskrevet, har vi udviklet og dokumenteret en anvendelig teknisk løsningsmodel, der benytter et phenothiazin som »Helper compound« (JEK47) sammen med klassiske antibiotika. I den forbindelse har vi valgt at betragte vores opfindelse som en »videnskabelig døråbner« for mange af de problemer, som netop højresistente bakterier stiller os over for. Vi hilser naturligvis ethvert nyt konstruktivt forsøg på at forfølge denne model med andre antibiotika og/eller non-antibiotika velkommen.

Vurderingen af MRSA CC398 fra svin antyder, at det er en muteret, svækket, human MRSA med begrænset virulens. Derfor kan den nye »kur« synes meget kostbar og ude af proportioner, hvis det alene drejer sig om den svinespecifikke MRSA. Men som en mulighed ved livstruende MRSA-infektioner i al almindelighed kan den vælges.

Princippet med resistensblokkere er netop taget op i England af Helperby Therapeutics (2013). Novozymes går ind i probiotikaforskningen, og »coli-bakterier« kan ved »bioengeenering« bruges til at producere nye antibiotika. (2) Receptorblokade med fx D-mannose ved cystitis (*E. coli*) hos menneske og anvendelse af andre oligosaccharider og pektinfibre (prebiotics) er alternative metoder. Resistensforskrækkelsen og bl.a. vores pionerarbejde har med andre ord også inspireret andre forskere. At behandle resistente bakterieinfektioner er så stor en udfordring, at der kræves megen nytænkning, stor viden og nye strategier baseret på forståelsen af almene basale mikrobiologiske principper.■

[1]Dr. med. speciallæge i klinisk mikrobiologi,
[2]Dyrlæge
[3]Dyrlæge, dr.med.vet., professor emeritus,
medlemmer af Abildgaard Kredsen

Litteraturhenvisninger

1. Gonzales, P. R. et al.: Synergistic, collaterally beta-lactam combinations suppress resistance in MRSA. Nature Chemical Biology. 2015, DOI: 10. 1038/hchembiol. 1911
2. Guojian Zhang: Researchers engineer E. coli to produce new forms of popular antibiotics. Science News 2015 http:/www.sciencedaily.com/releases/2015/05/15o529144721.htm. VWn2dPQSO-8.m

Valgene til Overvoldgiftsretten

Jørgen Lindahl og Thomas Jersild Egelund er valgt som medlemmer af Overvoldgiftsretten. Ole Gaardsted Jørgensen er valgt som 1. suppleant, mens Peter Høgedal Jørgensen er valgt som 2. suppleant.

Fondsmidler til uddeling

I forbindelse med Foreningen af Veterinærvidenskabelige Medarbejderes julearrangement torsdag den 10. december 2015 kan der uddeles kr. 37.000 - svarende til 80 % af fondens renteindtægter i det sidste år. Tildelingen kan ske til veterinærvidenskabelige opgaver i bredeste forstand, især sådanne, der ikke normalt subsideres fra anden side.

Ansøgning sendes senest 1. december 2015 via mail til: Docent,vet.med.dr. J. Steen Dirch Poulsen, e-mail: dirch@vestnet.dk eller via post til adressen: Sct. Georgs Vej 8, 4500 Nykøbing Sj.

Valg til Sektion vedrørende Kvæg

Urafstemningen om valg af tre medlemmer til Sektion vedrørende Kvægs bestyrelse er slut. Resultatet blev valg til Anne Nymand, Lise Møller Grønbæk og Henrik Bruun Schmidt. Der var ikke valg til Lene Jensen.

Den samlede bestyrelse for SvK består pr. 1. januar 2016 af: Jens Philipsen (formand), Helle Mørk Andreasen, Kurt Bach, Anne Nymand, Lise Møller Grønbæk og Henrik Bruun Schmidt.

Ledigheden stiger igen

Efter fem måneder med fald er den gennemsnitlige bruttoledighed for dyrlæger steget fra 2,5 % til 3,0 % fra august til september. Dimittendledigheden er ligeledes steget en anelse fra 18,1 % til 20 % i samme periode. Bruttoledigheden for akademikere generelt er uændret 4,5 %, mens dimittendledigheden er faldet en smule fra 32,3 % til 30,8 %.

Kilde: www.ac.dk

3R-pris til forkæmper for forsøgsdyrsvelfærd

Dyrlæge Hanne Gamst-Andersen, der igennem årtier har sat forsøgsdyrs velfærd på dagsordenen i Novo Nordisk modtog for nylig årets 3R-pris. Det sker bl.a. som en påskønnelse for at være en af drivkræfterne bag, at Novo Nordisk fik en politik for at anvende forsøgsdyr. En politik, der i dag varetages af flere interne organer i virksomheden. Gennem sin position i Novo har Hanne Gamst-Andersen ligeledes været aktivt engageret i udviklingen af lovgivningen på området og har været anerkendt som en stor kapacitet på området i resten medicinalbranchen, der ofte har spurgt hende til råds om forsøgsdyrsvelfærd.

3R-prisen består af 10.000 kroner og uddeles af Danmarks 3R-center.

Praksisanalysen er udkommet

PDA er udkommet med praksisanalysen for regnskabsåret 2014. Praksisanalysen giver et hurtigt overblik over økonomien i praksis og omfatter i år data fra 264 praksis. I næste nummer af DVT vil du kunne læse en artikel med tal, sammenligninger, hovedkonklusioner og tendenser fra analysen.

Alle medlemmer af PDA kan hente analysen på ddd.dk > Praksisejere > Ledelse og drift > Praksisanalyse

Nyudklækkede veterinærsygeplejersker

Kærester, mænd, koner, børn, forældre, bedsteforældre, venner og lærere var den 9. oktober samlet til dimissionsreception i teatersalen på Comwell Kolding for at fejre 93 nyuddannede veterinærsygeplejersker – fordelt på 33 nordmænd og 63 danskere. Godt gået - stort tillykke til alle.

DET VI TÆNKER

Dræb og drik

Som respons på udtalelser ved Dyrlægernes Dag om zoonose-risikoen ved at indtage vildt har vi modtaget:

Såfremt man før, under og efter, såvel nedlægning og tilberedning af vildt anvender rigelige mængder af rødvin og Jägermeister, så ingen problemer!

I forening: Jagtpartiet »De grønne« og Dyrenes Beskydelse

PrisAktuelt

Nobelprisen i medicin 2015 går til kineseren Youyou Tu, som (udover at have inspireret tilblivelsen af et kendt irsk rockband) i 1980'erne fremlagde banebrydende forskning i malariamedicin.

Blandt de nominerede til næste års Nobelpris i medicin finder man bl.a. Alexander Fleming for interessante resultater med skimmelsvampe.

PalsHof

Danske PPV-stammer har ændret sig genetisk

I 2015 er der set en markant stigning i antallet af positive fund af porcin parvovirus (PPV) i indsendelser til undersøgelse af svineaborter (Tabel 1).

PPV forekommer udbredt i svinebesætninger og kan forårsage reproduktionsproblemer. Disse kan imidlertid kontrolleres med vaccine, der dog ikke forhindrer infektion og virusudskillelse fra søerne, men beskytter mod reproduktionsproblemerne. PPV-viruspartiklerne er meget modstandsdygtige overfor nedbrydelse i omgivelserne, så da virus formodentlig findes i de fleste besætninger, er det vigtigt med effektiv vaccination af alle avlsdyr for at beskytte mod PPV-relaterede reproduktionsproblemer.

Tidligere studier har vist, at europæiske PPV-virus, inklusive de danske, kan inddeles i to grupper (genotyper) baseret på forskelle i deres gensekvenser.

For at undersøge de danske PPV-virus fra 2015 nærmere, har vi bestemt DNA-sekvensen af hele virusgenomet fra fire af de positive indsendelser fra 2015. De fremkomne sekvenser er blevet sammenlignet med sekvenser fra ældre danske prøver og udvalgte referencesekvenser fra udenlandske studier og vaccinesekvenser. Undersøgelsen viste, at de danske virus fra 2015 ligger i gruppe 2 sammen med et enkelt dansk virus fra 2009 og nyere tyske virus inkl. genotype 2 referencestammen 27a. De øvrige danske virus fra 2006-2009, der var med i undersøgelsen, ligger i gruppe 1 sammen med vaccinestammer som IDT og NADL2-stammerne.

Et tysk studie viste, at der er antigene forskelle og nedsat krydsreaktion mellem virus i de to grupper. Et eksperimentelt studium af den samme forskningsgruppe viste dog, at vaccination med genotype 1-baserede vacciner beskyttede mod infektion af fostrene, men ikke mod infektion og virusudskillelse fra soen, da de blev inficeret med genotype 2 referencestammen 27a.

Det er således uvist, om årsagen til stigningen i antallet af PPV-positive abortindsendelser skyldes en øget udbredelse af genotype 2 virus i Danmark, og der er ingen dokumentation for, at stigningen skyldes vaccinesvigt. Yderligere undersøgelser er således nødvendige for at afklare, om den genetiske forskel mellem vaccinestammerne og de cirkulerende vildtypestammer har betydning for vaccinernes effekt.

Mummificerede svinefostre. Foto C.K. Hjulsager, DTU Veterinærinstituttet.

Tabel 1. Oversigt over antallet af indsendelser til DTU Veterinærinstituttet, herunder rekvisitioner fra Laboratorium for Svinesygdomme i Kjellerup, til undersøgelse for PPV, og andelen af indsendelser, hvor PPV blev påvist. De positive indsendelser er fra besætninger, der er registreret med forskellige CHR.-numre.

År	Antal indsendelser	% PPV-positive
2010	35	2,9
2011	27	3,7
2012	26	3,8
2013	56	5,4
2014	77	2,6
*2015	63	12,7

**pr. 1.10.2015*

Af seniorrådgiver Charlotte K. Hjulsager, forsker Jesper S. Krog og professor Lars E. Larsen; Sektion for Diagnostik og Beredskab og Sektion for Virologi, DTU Veterinærinstituttet.

Få hurtig hjælp, sparring og kvalitetskontrol

Er du gået i stå med din jobsøgning, eller mangler du ny inspiration? Kan du ikke finde den rigtige jobdatabase til dig som akademiker? Bliver du ikke indkaldt til samtaler på dine ansøgninger? Der er hjælp at hente i sekretariatet.

Læs mere på www.ddd.dk > Ansatte dyrlæger > Karriere og kompetence > Jobsøgning og CV-tjek

DDD | Kursus

KURSER | EFTERUDDANNELSE | KONFERENCER | LÆRING | ÅRSMØDER | KARRIERE

E-LÆRINGSKURSER FOR DYRLÆGER

WVA (World Veterinary Association) Education Portal

WVA har etableret en efteruddannelsesportal med mere end 800 e-læringskurser udviklet for dyrlæger. Mange af kurserne er gratis. Du får adgang til kurserne ved at oprette din egen konto. Her holder du også styr på, hvilke kurser du har gennemført. Læs mere på http://wva.learning.education/

> Deltagerne i et e-læringsforløb har mulighed for at fordybe sig i materialet og kan arbejde med det, når tiden og lysten er tilstede. Læringen foregår i deltagerens tempo, uafhængigt af skemaer og tidsplaner.

MENTORORDNING FOR DYRLÆGER

Bliv mentor for andre dyrlæger

ADO tilbyder sammen med sektionerne VAFU, FOLT og Fødevarer og Miljø en mentorordning for dyrlæger. Formålet er at give dyrlæger mulighed for at sparre med en mere erfaren dyrlæge, fx om karrieren eller faglige og personlige kompetencer. Den tætte kontakt mellem mentor og mentee betyder ofte udvikling for begge parter. Ordningen er åben for alle medlemmer af DDD. Er du interesseret i at tilmelde dig som mentor, kan du læse mere og tilmelde dig på www.ddd.dk ved at søge på »mentorordning« i søgefeltet.

Har du brug for en mentor?

Tjek »mentoroversigten« på Dyrlægeforeningens hjemmeside, og find en erfaren dyrlæge, der kan fungere som din mentor, fx om karriereudviklingsmuligheder samt udfordringer og ønsker i arbejdslivet. Du finder oversigten ved at søge på »mentoroversigt« i søgefeltet.
Læs mere om dine efteruddannelsesmuligheder og tilmeld dig på www.ddd.dk under »DDD Kursus«.

FAG-VSP UDDANNELSER

Ny fagveterinærsygeplejerskeuddannelse i rehabilitering

Veterinærsygeplejerskernes Fagforening, Universitetshospitalet for Familiedyr, KU SUND og DDD udbyder i samarbejde en ny fagveterinærsygeplejerskeuddannelse i rehabilitering. Uddannelsen foregår på dansk og starter i efteråret 2016. Efter gennemført uddannelse, praktik og eksamen kan kursisterne blive godkendt som »Fagveterinærsygeplejerske i rehabilitering«. Interesserede kan forhåndstilmelde sig ved at sende en e-mail til kursus@ddd.dk.

Fagveterinærsygeplejerskeuddannelse i anæstesi

Der er åbnet for forhåndstilmelding til fagveterinærsygeplejerskeuddannelsen i anæstesi, der udbydes i samarbejde mellem Veterinærsygeplejerskernes Fagforening, Universitetshospitalet for Familiedyr, KU SUND og Den Danske Dyrlægeforening. Uddannelsesforløbet foregår på dansk, og første modul forventes afholdt i august 2016. Efter gennemført uddannelse, praktik og eksamen, kan kursisterne opnå godkendelse som »Fagveterinærsygeplejerske i anæstesi«. Forhåndstilmelding sker ved at sende en e-mail til kursus@ddd.dk.

Scan QR-koden og læs mere om tilmelding, kursuspriser og mulighed for reduceret pris.

Læs mere om kurserne og tilmeld på www.ddd.dk under »DDD Kursus«

DDD og JA inviterer til gå-hjem-møde i Odense, Aarhus og Aalborg

Lønforhandling kan læres

DDD og JA har i samarbejde med en række andreakademikerorganisationer arrangeret lønforhandling kan læres, som er et medlemsmøde for privatansatte medlemmer, der selv forhandler løn.

Mange er nervøse for at forhandle deres egen løn. De bryder sig ikke om at skulle sidde foran chefen og argumentere for, hvorfor de er mere værd – og slet ikke i krisetider. Så er det nemmere at lade være.

Passivitet er imidlertid en dårlig strategi, for pengene fordeles i stor grad til dem, der beder om dem. Og det behøver ikke være en dårlig oplevelse at tage en lønforhandling. Forhandling er en slags samtale, hvor der er regler og ritualer, som sagtens kan læres.

Oplægsholder er journalist Solveig Schmidt. Hun vil afdække forhandlingens mysterier og give deltagerne konkrete og praktiske redskaber, som klæder dem på til selv at forberede og gennemføre en forhandling.

Der bliver rig lejlighed til at stille spørgsmål.

Deltagelse er gratis, men tilmelding er nødvendig af hensyn til forplejning.

Journalist Solveig Schmidt er lektor og kvalitetschef på Danmarks medie- og Journalisthøjskole.

Tid og sted

6. januar 2016
kl. 17-20
Kulturmaskinen
Farvergården 7
5000 Odense C

12. januar 2016
kl. 17-20
Dansk Psykolog Forening
Fiskergade 41, 4
8000 Aarhus

14. januar 2016
kl. 17-20
Aalborg Hovedbibliotek
Mødelokale 4
Rendsburggade 2
9000 Aalborg

Målgruppe
Privatansatte medlem-mer, der selv forhandler løn

Traktement
Sandwich, vand, kaffe/te

Tilmeldingsfrist
Den 10. december 2015
Tilmeld dig på hhv.

www.ja.dk / arrangementskalender
eller
www.ddd.dk / arrangementskalender

Der er begrænsede pladser, så skynd dig at tilmelde dig

Dyrlæge søges til smådyrsklinik syd for København

Erfaren dyrlæge søges til 1-årigt barselsvikariat. Efter vikariatets udløb er det tanken, at vikariatet konverteres til en fast stilling evt. med overtagelse af klinikken.
Klinikken er en ren smådyrsklinik uden vagt, og vi er pt. 2 fuldtidsdyrlæger og 3 veterinærsygeplejersker.
Tiltrædelse 1. april 2016.
Havdrup Dyreklinik v. Kirsten Køhler, Skolevej 3 4622 Havdrup.
Tlf. 46188808 (Aften:5687 2725)
E-mail: mail@havdrupdyreklinik.dk

Er du vores nye medarbejder?

Vi mangler en dyrlæge pr. 01.01.2016. Der er tale om en halvtidsansættelse, og ansøgere med erfaring fra såvel smådyrs- som stordyrspraksis vil blive prioriteret. Det forventes, at du vil arbejde med alle områder i vores praksis.
Lidt om os: Klovborg Dyreklinik er beliggende i det midtjyske. Vi arbejder med både kvæg, heste og smådyr med hovedvægten på smådyr. Vi er tilknyttet Dyrenes Beskyttelses Internat i Brande og arbejder på internatet flere gange ugentligt. Vi har også kvægbesætninger med sundhedsrådgivningsaftaler ligesom der er en del arbejde i hestepraksis. Vi har intet vagtsamarbejde.
Skriftlig ansøgning sendes senest 15.12.2015: info@klovborgdyrekli nik.dk eller til Klovborg Dyreklinik I/S, Skadevej 6, 8765 Klovborg.

Er du dyrlæge *og vil du hjælpe dyr i nød?*

Dyrenes Beskyttelse er nu klar til at åbne en dyreklinik på Roskilde Internat, og vi søger derfor en dygtig dyrlæge.

Du vil få en spændende og varieret hverdag, som vil byde på opgaver, der spænder over mærkning og neutralisering af internatets dyr, drift af dyrlægeklinik på markedsvilkår, undervisning i sheltermedicin m.v.

Læs mere om stillingen på www.dyrenesbeskyttelse.dk/dyrlæge

DYRENES BESKYTTELSE

Diverse

Exotics
Spec. fugle, kaniner, krybdyr.
Dyrlæge Bjarne Ø. Rasmussen
Hårlev Dyreklinik, 56 28 61 68

Progesteronbestemmelse udføres på hundeserum
Frysning og opbevaring af hundesperma
VÆRLØSE DYREKLINIK
Kr. Værløsevej 26
3500 Værløse, tlf. 44 48 27 12

Røntgenbilleder
Bedømmes
P. G. Rasmussen, Bastholmen 41
3520 Farum, 44 95 00 89

Billeddiagnostik
Klinisk, billeddiagnostisk vurdering af røntgen- CT- og MR-optagelser udføres. »Second opinion«, forsikrings- og handelstvistigheder vurderes.
Jens Arnbjerg, specialdyrlæge,
Europæisk specialist (DipECVDI)
Tlf. 43 96 71 26, jarn@image.dk - www.nordicvetimaging.dk

Fuglepatologi og –diagnostik
Fjerkræklinikken v. dyrlæge
Susanne Kabell Korsebjergvej 10,
5491 Blommenslyst Tlf. 2282 8004,
sk@poultryvet.dk

Dyrehospitaler og -klinikker

AniCura Aarhus Dyrehospital A/S
Hasselager Centervej 12, 8260 Viby J.
Tlf. 86 28 27 88. Fax 86 28 80 80
E-mail: henvisning@aarhusdyrehospital.dk
Henvisningshospital:
CT, MR, ryg- og knoglekirurgi, neurologi, øre-næse-hals, øjensygdomme, onkologi, hudsygdomme, endoskopi
Specialdyrlæge Claus Bundgaard Nielsen
Dyrlæge Nanna Enemark
Dyrlæge Lars Langerhuus
Specialdyrlæge, Cert.Onc. Steen Engermann
Dyrlæge, ph.d. Rikke Fast
Dyrlæge Rune Petersen
Dyrlæge Lasse Hørlyck
www.aarhusdyrehospital.dk
www.oejendyrlaegen.dk

Ekkogruppen

Hjælp til diagnosticering af **hjertelidelser** eller andre lidelser, der kræver viden om og udstyr til **ultralyds-scanning,** tilbydes af følgende dyrlæger:

Christian Mogensen, Varde Dyrehospital, Varde	8844 4222
Gustaf Valentiner-Branth, Bygholm Dyrehospital, Horsens	7561 1444
Jakob Willesen, KU SUND	4022 3993
Jørgen Have, Evidensia, Næstved Dyrehospital, Næstved	5577 1477
Jørgen Koch, KU LIFE	4022 3714
Mette Rønn Landbo, Aalborg Dyrehospital, Ålborg	9818 1911
Peter Knold, Årslev Dyreklinik, Årslev	6599 1211
Stig Majlandt, Dyrehospitalet Gråsten, Gråsten	7443 7000
Ulrik Westrup, Helsingør	2030 5070

Vi kan også tilbyde 48 timers Holtermonitorering (EKG) af hunde med arytmier eller mistanke herom.

DEN DANSKE DYRLÆGEFORENING

Peter Bangs Vej 30, 2000 Frederiksberg
Telefon 38 71 08 88
E-mail ddd@ddd.dk, www.ddd.dk

Sekretariatets åbningstider
Mandag-torsdag: Kl. 8.30-16.00.
Fredag: Kl. 8.30-15.00

Sekretariatet
Direktør Børge Jørgensen

Medlemsadministration, Økonomi og It
Afdelingsleder Ulrich Koch Mortensen

Lønbogholder Pia Marianne Jensen
Bogholder Søs Rebstorf Holmlund

Hunderegister
Kontorfuldmægtig Anne-Marie Berggren

Katteregister
Kontorassistent Lotte Dalgaard
Medlemsregister og kontingent
Kontorfuldmægtig Alice Gottschalck

Pulje Kontorassistent Susanne Vilbrand

Medlemsbetjening - Forhandling & Arbejdsmarked
Afdelingschef Keld Olsen

Hovedbestyrelse
Chefsekretær Cecilie Pramming
Statsansatte og undervisning
Forhandlingskonsulent Lone Rente Hansen,
Forhandlingskonsulent Jane Ravn
Kontorfuldmægtig Pernille Mørch Christensen
Kommuner
Forhandlingskonsulent Rune Leth
Assistenter i praksis og øvrige privat ansatte
Forhandlingskonsulent Liselotte Wittendorff, kontorfuldmægtig Solveig Hansen
Liberalt erhverv
Forhandlingskonsulent Anne Jakobsen, kontorfuldmægtig Anette V. Pedersen
Professionsforhold
Fagpolitisk konsulent Ida Tingman Møller, fagpolitisk konsulent Sophie Christensen, kontorfuldmægtig Annette Overgaard

Medlemsaktiviteter og Kommunikation
Direktør, kommunikations- og uddannelseschef Børge Jørgensen

Presse
Kommunikationskonsulent Susanne Kragholm
Dansk Veterinærtidsskrift
Redaktør Pia Rindom
Redaktionssekretær Katja Ambech

Hjemmeside
Kommunikationskonsulent Laurs Møller
Webredaktør Pia Rindom
DDD Kursus
Chefkonsulent Gert Aagaard van Hauen
Kursus- og konferencetilmelding
Kursussekretær Anita Christensen
Kompetenceudvikling
Karriere- og kompetencekonsulent Hanne Jensen

Aalborg Dyrehospital - Ekspertise og omsorg

Henvisninger til kirurgisk og medicinsk problemløsning modtages fra kolleger.

Dyrlægerne Mette Rønn-Landbo · Berit Aakjær Sørensen · Mia Huus

Michael Butler · Veterinærsygeplejerske Elaine Derry

Aalborg Dyrehospital · Fredrikstadvej 10 · 9200 Aalborg SV
Tlf. 98 18 19 11 · www.aalborgdyrehospital.dk

LASERKIRURGI

Henvisninger til laserkirurgi modtages fra kolleger.
Der tilbydes **6 års erfaring** i denne disciplin, som er:
Meget velegnet til enhver form for bløddelskirurgi og:
Specielt velegnet til operation for *brachycephalt syndrom*.

Dyrlæge Bastholm, Østerbrogade 75
9400 Nørresundby, Tlf. 98 19 00 25
www.dyrlaege-bastholm.dk

Flere og flere medlemmer får allerede mere ud af deres penge

Hvad med dig? Som medlem af DDD kan du få LSBprivat®Løn som giver dig hele 5% i rente på de første 50.000 kr. Og ja, så er der 0% på resten. Det betyder, at du får mere ud af din månedsløn – hver eneste dag.

Sådan får du 5% på din lønkonto – Danmarks højeste rente

Du skal være medlem af DDD – og have afsluttet din uddannelse. LSBprivat®Løn er en del af en samlet pakke af produkter og services. Derfor skal hele din privatøkonomi samles hos os, så vi kan kreditvurdere den i forhold til den samlede pakke.

Du behøver dog ikke flytte dit eksisterende realkreditlån, men nye lån og evt. ændringer skal formidles gennem Lån & Spar og Totalkredit. Rentesatserne er variable og gældende pr. 4. marts 2015.

Fokus på det, der er vigtigt for dig

Hos Lån & Spar får du en personlig rådgiver, som investerer tid til at høre dine behov og ønsker og du får klar besked.

Hvis det er det du kigger efter, så ring til os direkte på **3378 1983** – eller gå på **lsb.dk/ddd** og vælg 'book møde', så kontakter vi dig.

Lån & Spar har eksisteret siden 1880. Vi har altid sørget for, at helt almindelige mennesker kan gøre bankforretninger på ordentlige betingelser.

Ring til Lån & Spar: **3378 1983**
eller book møde på: **lsb.dk/ddd**

DDD

lån & spar
din personlige bank

Lån & Spar Bank A/S, Højbro Plads 9-11, 1200 København K, Cvr.nr. 13 53 85 30. Forbehold for trykfejl.

ORION PHARMA

Sileo®
dexmedetomidin

NYHED!

Sileo®
– Når lyd bliver skræmmende

Det eneste veterinære lægemiddel godkendt til hunde til dæmpning af akut angst og frygt fremkaldt af lyde.

Sileo® (Dexmedetomidin hydrochlorid 0,1mg), mundhulegel. Indikation: Hund: Til dæmpning af akut angst og frygt fremkaldt af lyde. Kontraindikationer: Må ikke anvendes til hunde med alvorlige hjertekarsygdomme. Må ikke anvendes til hunde med alvorlig systemisk sygdom (klassificeret som ASA III-IV), f.eks. nyre- eller leversvigt i sidste fase. Må ikke anvendes i tilfælde af kendt overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Må ikke anvendes til hunde, der tydeligt stadig er sederet af tidligere doser. Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr: Mundhulegelen mister virkningen, hvis den synkes. Derfor bør hunden ikke fodres eller gives godbidder de første 15 minutter efter brug af gelen. Hvis gelen sluges, kan hunden gives en ny dosis 2 timer efter den foregående dosis, hvis der er behov for det. Niveauerne af endogene katecholaminer er ofte høje i meget nervøse, ophidsede eller urolige dyr. Den farmakologiske reaktion, der fremkaldes af alpha-2- agonister (herunder dexmedetomidin), kan være nedsat i sådanne dyr. Sikkerheden ved dexmedetomidin-behandling af hvalpe under 16 uger eller hunde over 17 år er ikke undersøgt. Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr: I tilfælde af indtagelse eller længerevarende kontakt med slimhinder ved hændeligt uheld skal der straks søges læge-hjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Undlad kørsel, da der kan forekomme sedation og ændring af blodtrykket. Undgå kontakt med hud, øjne og slimhinder. Benyt uigennemtrængelige engangshandsker ved håndtering af veterinærlægemidlet. Ved kontakt med huden vaskes den eksponerede hud øjeblikkeligt efter eksponeringen med store mængder vand, og kontamineret tøj fjernes. Ved kontakt med øjne eller slimhinder, skylles med rigelige mængder ferskvand. Kontakt en læge, hvis der forekommer symptomer. Personer med kendt overfølsomhed over for dexmedetomidin eller over for et eller flere af hjælpestofferne bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Gravide kvinder bør undgå kontakt med produktet. Der kan forekomme sammentrækninger af livmoderen og mindsket blodtryk hos fosteret efter systemisk optagelse af dexmedetomidin. Til lægen: Dexmedetomidin, den aktive ingrediens i Sileo®, er en alpha-2 adrenoceptor-agonist. Symptomer efter absorbering kan omfatte kliniske effekter såsom dosisafhængig sedation, åndenød, bradykardi, hypotension, tørhed i munden og hyperglykæmi. Ventrikulær arytmi er også set. Da virkningerne er dosisafhængige, er de mere udtalte hos små børn end hos voksne. Respiratoriske og hæmodynamiske symptomer bør behandles symptomatisk. Den specifikke alpha-2 adrenoceptor-antagonist, atipamezol, der er godkendt til brug til dyr, har været brugt til mennesker, men kun eksperimentelt til at modvirke dexmedetomidinfremkaldte virkninger. Bivirkninger: På grund af perifer karforsnævring kan slimhinderne omkring det behandlede sted kortvarigt blive blege. Andre almindeligt observerede bivirkninger ved kliniske forsøg har været sedation, opkastninger og urininkontinens. Ualmindelige bivirkninger ved kliniske forsøg har været angst, periorbital væskeansamling, døsighed og tegn på gastroenteritis. Drægtighed og laktation: Frarådes da sikkerheden ikke er fastslået. Interaktioner: Brug af midler, der virker på centralnervesystemet, forventes at forstærke virkningen af dexmedetomidin, og derfor bør dosis justeres i henhold til dette. Dosering: Anvendes i mundhulen, produktet placeres mellem kinden og gummerne med en dosis på 125mikrogram/m² jf.doseringstabellen i indlægssedlen. Den første dosis bør gives, så snart hunden viser de første tegn på angst, eller når ejeren registrerer en typisk stimulus (f.eks. lyden af fyrværkeri eller torden), der kan fremkalde angst eller frygt hos den pågældende hund. Typiske tegn på angst og frygt er, når hunden gisper, ryster, går frem og tilbage (flytter sig hyppigt, løber rundt eller er rastløs), søger hen til mennesker ("klæber", gemmer sig bag, berører med poterne, følger efter), gemmer sig (under/bag møbler, i mørke rum), forsøger at løbe væk, fryser (ingen bevægelser), ikke vil spise foder eller godbidder, tisser eller har afføring på uhensigtsmæssige steder, savler osv. Hvis den angstfremkaldende stimulus fortsætter, og hunden igen viser tegn på angst og frygt, kan der gendoseres, når der er gået 2 timer efter den foregående dosis. Produktet kan doseres op til 5 gange under hver hændelse. Dosering bør foretages af en voksen. For klargøring af mundsprøjte læs indlægsseddel. Overdosering: Der kan forekomme tegn på sedation, når dosis overskrides. Graden og varigheden af sedationen er dosisafhængig. Hvis der forekommer sedation, skal hunden holdes varm. Der kan forekomme nedsat hjertefrekvens, hvis der indgives Sileo-gel i mængder, der ligger over det anbefalede. Blodtrykket falder til lidt under det normale niveau. Respirationsfrekvensen kan undertiden falde. Sileo-gel i doser, der ligger over det anbefalede, kan også fremkalde en række øvrige alpha-2 adrenoceptor-formidlede virkninger, herunder pupiludvidelse, hæmning af mave-tarm-kanalens motoriske og sekretoriske funktioner, midlertidige AV-blokeringer, diurese og hyperglykæmi. Der kan observeres et let fald i kropstemperaturen. Virkningerne af dexmedetomidin kan elimineres med en specifik antidote, atipamezol (alpha-2 adrenoceptor-antagonist). I tilfælde af overdosis vil den passende dosis atipamezol beregnet i mikrogram være 3 gange (3X) den dosis dexmedetomidin hydrochlorid i Sileo-gel, der blev indgivet. Atipamezol-dosis (ved en koncentration af 5 mg/ml) i milliliter er en sekstendedel (1/16) dosisstørrelsen for Sileo-gelen. Pakning og pris: Mundhulesprøjte 3ml. Erhvervspris (eksl. Moms) 157 kr. Udleveringsgruppe: B. Der er yderligere oplysninger I produktresuméet, der kan findes på www.orionvet.dk. Markedsføringstilladelsen indehaves af Orion Cooperation.

Orion Pharma Animal Health | Ørestads Boulevard 73 | 2300 København S | Tlf. 86 14 00 00 | www.orionvet.dk