



MRSA
Risiko og håndtering
Rapport ved
MRSA-ekspertgruppen

August 2017

Indhold

Formål med ekspertgruppens arbejde.....	5
Sammenfatning og anbefalinger	7
Antibiotikaresistens	12
Antibiotikaresistens er, når bakterier kan modstå antibiotika	12
Faktuelt om MRSA, herunder husdyr-MRSA.....	12
Husdyr-MRSA – humane data.....	16
Husdyr-MRSA – veterinære data.....	19
Hvorledes forebygges resistensudvikling	21
Andre problematiske typer antibiotikaresistens	22
Andre problematiske resistente bakterier– humane data	23
MRSA, herunder husdyr-MRSA, i forhold til andre resistensproblemer	24
Betydningen af antibiotikaforbruget for spredning af husdyr-MRSA	25
Faktuelt om dyrs behov for kobber og zink samt lovgivning.....	26
Betydningen af kobber og zink for husdyr-MRSA.....	27
MRSA's betydning for human sundhed og sundhedsvæsenet i dag	27
Faser af smitstoffers spredning.....	28
Risikovurderinger og dilemmaer.....	29
Risikovurdering for husdyr-MRSA 2017	29
Dilemmaet: Manglende motivation.....	30
Dilemmaet: Syge dyr skal behandles.....	30
Økonomiske betragtninger.....	31
Opdatering af KORA's sundhedsøkonomiske vurdering af husdyr-MRSA	31
IFRO's økonomiske udregninger.....	32
Hvornår kan kontakt til svin fjernes som risikogruppe på hospitalerne?	33
Husdyr-MRSA initiativer gennem tiden.....	34
Håndtering af husdyr-MRSA i sundhedsvæsenet.....	34
Håndtering af husdyr-MRSA i fødevareministerielt regi	34
Husdyr-MRSA forskning.....	35
Overvågning af husdyr-MRSA hos produktions- og kæledyr.....	37

Husdyr-MRSA hos svin.....	37
Status på husdyr-MRSA i Norge.....	37
Dansk svineproduktion.....	39
Produktionsforholdenes betydning for vedligeholdelse af husdyr-MRSA.....	39
Avlstoppens betydning for smittespredning og smitteveje.....	39
Fravænningsalderens indflydelse på forbruget af antibiotika og zink.....	40
Initiativer til at udrydde/reducere husdyr-MRSA i den konventionelle svineproduktion i Danmark.....	41
Scenarie 1: Udrydde husdyr-MRSA hos svin.....	41
Udrydde husdyr-MRSA ved samtidig sanering i hele Danmark.....	42
Udrydde husdyr-MRSA ved at starte i en landsdel og udvide gradvist.....	42
Scenarie 2: Reducere forekomsten af husdyr-MRSA i besætningerne.....	43
Scenarie 3: Holde husdyr-MRSA inde i besætningerne.....	43
Husdyr-MRSA fri produktionslinje.....	44
Husdyr-MRSA hos andre produktionsdyr end konventionelle svin.....	45
Initiativer til at udrydde/reducere husdyr-MRSA hos andre produktionsdyr end konventionelle svin.....	45
Husdyr-MRSA handlingsplanen.....	47
Anbefalinger set i lyset af sundhedsrisiko, samfundsøkonomi og statsfinanser.....	48
Faglige indsatsområder i prioriteret rækkefølge.....	48
Yderligere relevant forskning i prioriteret rækkefølge.....	52
Samfundsøkonomi ved mulige indsatsområder samt forskning.....	54
Bilag.....	61
Bilag 1: Kommissorium for MRSA ekspertgruppen 2017.....	61
Bilag 2: Handlingsplan for husdyr-MRSA, 2015.....	62
Bilag 3: Oversigt over status på initiativer i handlingsplan for husdyr-MRSA.....	63
Bilag 4: MRSA screeningsresultater fra 2015 og 2016.....	76
Bilag 5: Hvad er antibiotikaresistens?.....	77
Bilag 6: Hvorledes forebygges resistensudvikling – de fem grundpiller.....	78
Bilag 7: Hvad er konsekvenserne af antibiotikaresistens.....	80
Bilag 8: En vurdering af betydningen af MRSA i forhold til andre resistente bakterier.....	81
Bilag 9: En beskrivelse af betydningen af kobber og zink for udviklingen af resistens.....	89
Bilag 10: Vurdering af risiko for smitte.....	91
Bilag 11: Oversigt over risikosituationer for MRSA i sundhedsvæsenet.....	95
Bilag 12: Sundhedsstyrelsens seneste vejledning fra 2016.....	97

Bilag 13: Kontakt til levende svin som risikofaktor for MRSA - hvor langt ned skal forekomsten før risikoen kan fjernes som almen risikofaktor i sundhedsvæsenet.....	98
Bilag 14: Kobber og zink - igangværende og eksisterende initiativer	100
Bilag 15: Norske erfaringer med husdyr-MRSA i svinebesætninger	104
Bilag 16 Fravænningsalderens indflydelse på forbruget af antibiotika og zink.....	105
Bilag 17: Husdyr- MRSA fri produktionslinjer i Danmark fra avl til køledisk” anvendt til orientering af forligsparterne til delafrapporteringen den 20. april 2017	107
Bilag 18: MRSA-ekspertgruppens bemærkninger til oplæg om husdyr-MRSA fri produktionslinjer	108
Bilag 19: Bemærkninger til indsatsområder for husdyr-MRSA fra Veterinærsiden	109
Bilag 20: Beskrivelse af avlssystemet	112
Bilag 21: IFRO rapport med bilagsrapporter	114
Bilag 22: Forskningsprojekter	115
Bilag 23: Strategi for overvågning af husdyr-MRSA af forskellige dyrearter og kæledyr	127
Bilag 24: Reduktion af antibiotikaforbruget - igangværende initiativer	129
Bilag 25: Smittebeskyttelse på besætningsniveau – nuværende regler	133

Formål med ekspertgruppens arbejde

Den daværende miljø- og fødevarerminister Eva Kjer Hansen og daværende sundheds- og ældreminister Sophie Løhde blev i foråret 2016 enige om, at MRSA-ekspertgruppen skulle genindkaldes til efteråret 2016 med henblik på at gøre status over initiativerne i "Handlingsplan for husdyr-MRSA" fra april 2015, herunder resultaterne af de foreløbige screeninger og indikatorer fra den igangværende forskning for at se på, om der er grundlag for at justere indsatsen.

Den 3. november 2016 holdt miljø- og fødevarerminister Esben Lunde Larsen møde med kredsens bag handlingsplanen for husdyr-MRSA for at drøfte sammensætningen af ekspertgruppen og emner, som gruppen kan behandle.

MRSA-ekspertgruppen er sammensat af repræsentanter fra Den Danske Dyrlegeforening, Danmarks Tekniske Universitet, Københavns Universitet, Lægeforeningen, De Lægevidenskabelige Selskaber, Danske Regioner, Sundheds- og Ældreministeriet, Veterinærinstituttet i Norge og Fødevarestyrelsen. Formandsposten varetages af Erik Jacobsen, tidligere departementschef i Miljøministeriet.

Ekspertgruppen skal med udgangspunkt i risikovurderingen fra 2014 og under inddragelse af den nyeste viden, herunder screeningsresultater og indikationer fra igangværende forskning, vurdere initiativerne i "Handlingsplan for husdyr-MRSA" og tage stilling til, om der er grundlag for at justere indsatsen for bekæmpelse af husdyr-MRSA.

Miljø- og fødevarerministeren har besluttet, at ekspertgruppen skal:

- Gøre status over initiativerne i "Handlingsplan for husdyr-MRSA".
- Behandle avlstoppens betydning for smittespredning og smitteveje.
- Undersøge hvorledes MRSA holdes væk fra besætninger med kalve og fjerkræ.
- Vurdere hvorledes forekomsten hos de økologiske svinebesætninger holdes på et lavt niveau og om muligt helt fjernes fra de besætninger.

Ekspertgruppen har endvidere fået til opgave at inddrage andre emner af relevans, ligesom eksperterne i gruppen er forpligtede til at inddrage input fra eksperter fra eget bagland, der ikke er en del af ekspertgruppen i relevant omfang. Herudover skal MRSA ekspertgruppen afholde en offentlig MRSA høring for at sikre, at alle interesserede får mulighed for at komme med input til ekspertgruppen.

Ekspertgruppens rapport skal indeholde anbefalinger i prioriteret rækkefølge efter forventet virkning. Ekspertgruppen skal i den forbindelse i sit arbejde så vidt muligt anvende en helhedsorienteret tilgang til fremtidige indsatser, hvorved der tages hensyn til de samfundsøkonomiske konsekvenser, herunder både de erhvervsøkonomiske, statsfinansielle og sundhedsøkonomiske omkostninger i overensstemmelse med Rigsrevisionens beretning om Fødevarerministeriets indsats mod husdyr-MRSA, oktober 2015.

Det endelige kommissorium for arbejdsgruppen er altså udfærdiget ud fra både emner ministeren finder relevante og emner fra kredsens bag handlingsplanen samt emner, som eksperterne fandt relevante (bilag 1).

Ekspertgruppen har efterfølgende fået tilføjet en specificeret opgave fra Ministeren og kredsens bag handlingsplanen, som følge af stigningen i forekomst af husdyr-MRSA fra 2014 til 2016. Fødevarestyrelsens husdyr-MRSA screening i 2016 viser, at forekomsten i slagtesvinebesætninger er steget fra 68 % i 2014 til 88 % i 2016 (bilag 4). På et møde med ordførerne den 22. februar 2017 aftalte ministeren bl.a., at der skulle iværksættes et initiativ omkring MRSA fri produktionslinjer. Initiativet omfatter en præcis beskrivelse af forudsætningerne for at etablere og opretholde husdyr-MRSA fri produktionslinjer fra avl til køledisk. Initiativet indgår allerede delvist i kommissoriet for MRSA-ekspertgruppen, og der skal ikke iværksættes

yderligere. Afrapporteringen af denne del af ekspertgruppens arbejde skete til delafrapporteringen til kredsen i april 2017.

Den offentlige høring, der er en del af kommissoriet blev afholdt af ekspertgruppen den 2. marts 2017 i Landstingssalen med ca. 100 deltagere. Til stede var politikere, myndigheder, universiteter, erhvervet, NGO'er og medier. Miljø- og fødevarerministeren åbnede høringen, hvorefter der var oplæg om de danske veterinære tiltag, de norske erfaringer samt status på MRSA-udviklingen i Danmark, og de foreløbige forskningsresultater i forhold til humansiden. Derefter var der debat i salen, som resulterede i mange gode input og synspunkter. Debatten gav en indikation af, hvor de forskellige interessenter finder det særligt vigtigst at sætte ind. Generelt var der bred enighed om, at der skal fokuseres på at nedbringes antibiotikaforbruget og særligt forbruget af de kritisk vigtige typer af antibiotika.

Læsevejledning

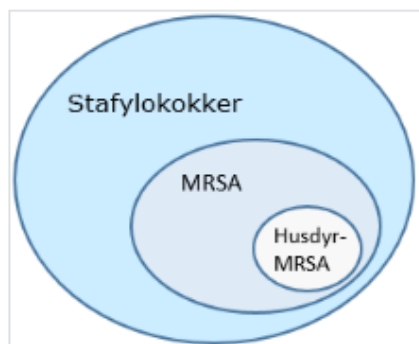
Denne rapport er skrevet på baggrund af bidrag modtaget fra MRSA-ekspertgruppens medlemmer. Sekretariatet har efterfølgende justeret bidragene med henblik på at ensarte sproget, samt gøre rapporten kort og forståelig for ikke-fagfolk. De justerede bidrag i hovedrapporten er alle godkendt af den oprindelige forfatter samt resten af gruppen. Uddybende input fra eksperterne, som er vurderet vigtigt i forhold til den dybdegående faglige forståelse kan læses i rapportens bilag. Udover disse input findes i bilagene andre relevante dokumenter, såsom kommissorium og handlingsplan for husdyr-MRSA fra 2015.

Sammenfatning og anbefalinger

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at husdyr-MRSA udgør et lille sundhedsproblem for befolkningen som helhed. Husdyr-MRSA udgør dog et voksende sundhedsproblem især for syge og svagelige patienter.

Resistensproblemet

Udfordringerne med stafylokokker, herunder MRSA og husdyr-MRSA, er illustreret i figuren herunder, hvor den store cirkel illustrer alle stafylokokker, hvoraf MRSA og husdyr-MRSA udgør en mindre mængde.



MRSA består af mange forskellige undertyper, som alle er resistente over for antibiotika, der normalt anvendes mod stafylokokinfektioner. Husdyr-MRSA er én af disse undertyper. Arealet af de viste grupper afspejler ikke den nøjagtigt indbyrdes fordeling. Figur 1 på side 15 viser den nøjagtige fordeling for blodforgiftninger.

Der er i MRSA-ekspertgruppen enighed om, at MRSA, herunder husdyr-MRSA, er en trussel for syge og svagelige patienter i det danske sundhedsvæsen.

Husdyr-MRSA er herudover en del af det samlede resistensproblem i verden. I Danmark er husdyr-MRSA dog ikke den mest alvorlige resistenstrussel. En større trussel er en række svært multiresistente bakterier (Vancomycin-resistente-enterokokker, Carbapenem-resistente bakterier (CPE-bakterier), Extended spectrum beta-lactamase-producerende bakterier (ESBL) og *Clostridium difficile*). Infektioner med disse bakterier kan nemlig kun vanskeligt behandles, og nogle af disse bakterietyper er på vej til at blive pan-resistente (resistente mod alle typer kendte antibiotika).

Udbredelsen af husdyr-MRSA-infektioner i Danmark bør søges begrænset. Både af hensyn til den enkelte borger/patient, men også for at fastholde muligheden for at behandle med smalspektret antibiotika i sundhedsvæsenet. Jo flere i befolkningen, der er bærere af husdyr-MRSA, jo flere syge og svækkede personer risikerer at få husdyr-MRSA, som kan forårsage alvorlig sygdom. Det er derfor vigtigt at begrænse udbredelsen af husdyr-MRSA i befolkningen, men man skal samtidig tage hensyn til, at husdyr-MRSA kun sjældent er årsag til alvorlig sygdom hos sunde og raske personer.

Antibiotika i husdyrproduktionen

MRSA-ekspertgruppen finder det helt centralt for kampen mod antibiotikaresistens i husdyrproduktionen, at der fortsat sker en reduktion i antibiotikaforbruget i landbruget og særligt i svineproduktionen, også selvom der ikke er tydelig evidens for en sammenhæng mellem antibiotikaforbrug og forekomsten af husdyr-MRSA.

I den forbindelse noterer MRSA-ekspertgruppen sig, at Det Europæiske Lægemiddelagentur i december 2016 har indstillet, at lægemidler med zinkoxid til forebyggelse af diarre hos smågrise trækkes af markedet af miljøhensyn. Europa-Kommissionen har den 26. juni 2017 vedtaget en afgørelse, der indebærer, at medlemsstaterne skal tilbagekalde alle markedsføringstilladelser for veterinære lægemidler, der indeholder zinkoxid, som indgives oralt til svin. MRSA-ekspertgruppen betragter det som vigtigt, at udfasning af zinkoxid som lægemiddel til grise ikke fører til øget brug af antibiotika og opfordrer til at omstille produktionen, så fravæning af smågrise sker på en måde, der ikke i så høj grad fører til tarmbetændelse hos grisene.

Udgifter i sundhedsvæsenet

Sundhedsvæsenet bruger betragtelige ressourcer på at forebygge spredning af husdyr-MRSA på de danske sygehuse. Husdyr-MRSA skal imidlertid stort set udryddes i Danmark (forekomst under 5 % hos mennesker med direkte kontakt til svin), før forebyggelsen af husdyr-MRSA ikke længere er nødvendig på sygehusene. Derfor er det vigtigste fokuspunkt på nuværende tidspunkt at begrænse risikoen for at bære husdyr-MRSA fra svinestaldene ud i samfundet. Man skal med andre ord tilstræbe, at færre mennesker bliver bærere af husdyr-MRSA, og at færre dermed kan bære det ind på sygehuset til syge og svagelige personer.

Smitter husdyr-MRSA via kød?

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at risikoen for smitte til mennesker via kød er begrænset. Selvom kød kan være overfladekontamineret med husdyr-MRSA, vurderes risikoen for smitte via kød uændret i forhold til risikovurderingen i 2014. Der er således ikke fundet yderligere evidens for, at kødet kan udgøre en risiko for smitte.

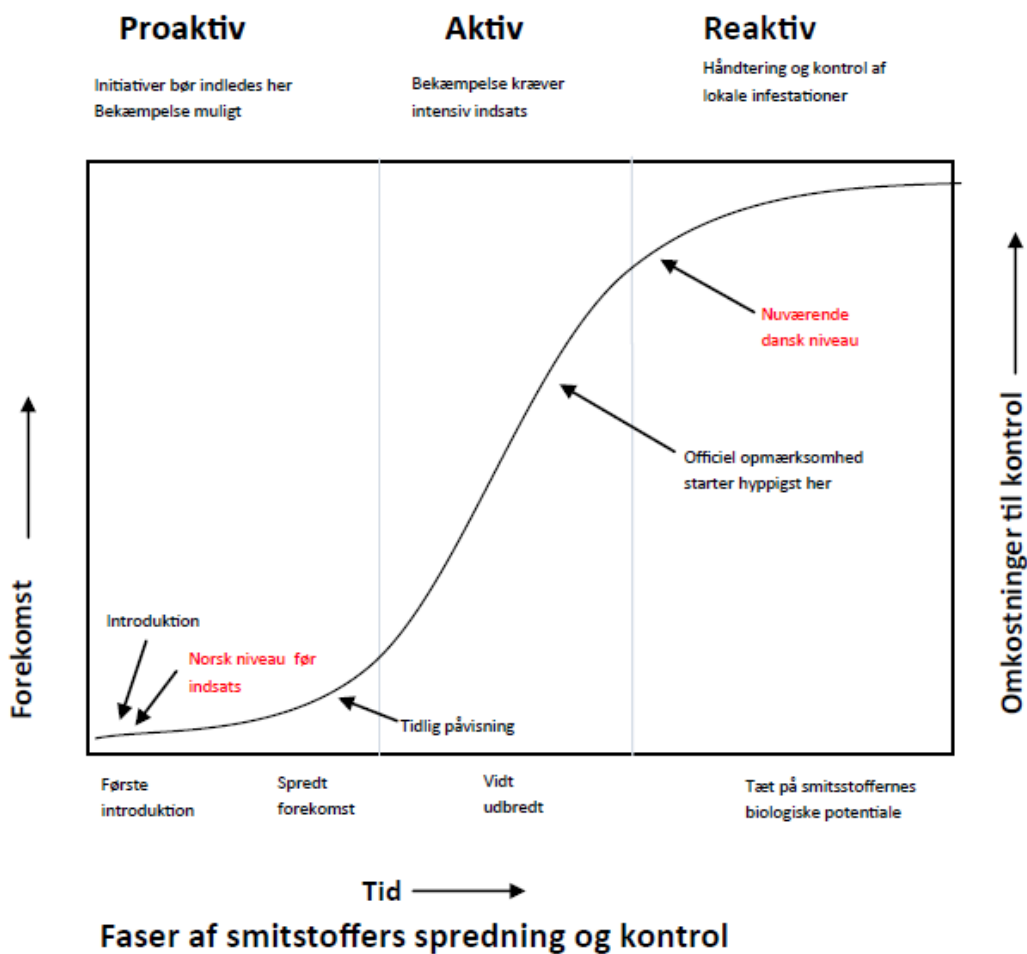
Kan vi gøre som i Norge?

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at forekomsten af husdyr-MRSA sandsynligvis vil kunne elimineres over en længere årrække ved saneringsinitiativer efter lignende principper, som er blevet anvendt i Norge. En væsentlig forskel er imidlertid, at næsten alle besætninger i Danmark er smittede modsat den daværende situation i Norge, hvor kun få besætninger var husdyr-MRSA positive ved programmets start (se figur 2 herunder).

Norge befandt sig altså tæt på første introduktion, jf. figur 2, da de startede på udryddelse. Danmark har på nuværende tidspunkt en langt højere forekomst af husdyr-MRSA. På baggrund af den nuværende epidemiologiske viden anbefaler MRSA-ekspertgruppen, at man på dette niveau håndterer og kontrollerer situationen, men ikke søger at udrydde, som man gjorde i Norge.

Ifølge konservativt skønnede beregninger fra Københavns Universitet, Institut for Fødevarer- og Ressourceøkonomi, vil det koste ca. 14 mia. kr. at udrydde husdyr-MRSA i Danmark.

En sådan løsning må opvejes mod den samlede risiko, husdyr-MRSA udgør for folkesundheden.



Figuren: De forskellige faser af smitstoffers spredning over tid. Figuren illustrerer, hvilke handlinger, der kan være det optimale valg alt efter, hvor udbredt smitstoffet er.

På den baggrund anbefaler MRSA-ekspertgruppen at fastholde fokus på initiativer, der styrker smittebarriererne mellem svinestald og samfund på den ene side og mellem samfund og sygehus på den anden side. Målet er at begrænse spredningen i befolkningen og risikoen for introduktion og spredning på sygehusene. Dette kan ske ved:

- at styrke de eksisterende smittebarrierer mellem svinestald og samfund, så husdyr-MRSA i videst muligt omfang bliver i stalden uden at kontaminere det omgivende miljø. Konkret peger MRSA-ekspertgruppen bl.a. på at pålægge besætningsejerne at etablere bedefaciliteter i tilknytning til staldene og at pålægge personer, der arbejder i svinestalde at tage bad ved arbejdstids ophør mv. Sådanne initiativer bør håndhæves med kontrol og fremmes gennem en udbygget oplysningsindsats. Herudover anbefaler MRSA-ekspertgruppen konkrete hygiejnetiltag i forhold til hyppige gæster, der kun er kortvarigt i svinestalde, herunder dyrlæger, landbrugskonsulenter og håndværkere.
- at styrke tiltag i sundhedsvæsenet med henblik på mere systematisk tilskyndelse til, at personalet overholder de generelle infektionshygiejniske retningslinjer og Sundhedsstyrelsens vejledning om MRSA, bl.a. hvad angår at spørge om patienten har kontakt med levende svin.

Overvågning af MRSA-spredning til andre dyr

MRSA-ekspertgruppen peger endvidere på at øge overvågning af husdyr med indførelse af faste screeningsundersøgelser for husdyr-MRSA. Der bør fastsættes et aktionsniveau på 10 %. Det betyder, at hvis forekomsten af husdyr-MRSA kommer over 10 % i en husdyrart, skal MRSA-ekspertgruppen indkaldes med henblik på at vurdere situationen og komme med anbefalinger til initiativer i relation til den pågældende dyreart.

Forskningsinitiativer

MRSA-ekspertgruppen anbefaler endvidere, at der igangsættes forskning indenfor flere forskellige områder med sigte på at sænke antibiotikaforbruget for at hæmme resistensudviklingen, herunder udviklingen af husdyr-MRSA, så vi fortsat har virksomme antibiotika.

Ekspertgruppen foreslår:

- Forskning i eventuelle fordele ved alternativer til antibiotika
- Forskning i opdræt af svin med reduceret anvendelse af antibiotika med henblik på at udbrede denne produktionsform til store dele af produktionen
- Forskning i fravænningsvægtens og -alderens betydning for forbruget af antibiotika og zink/kobber bl.a.:
 - Øget forskning i om højere fravænningsvægt eller -alder eller forhold vedrørende fravænnning vil reducere antibiotikaanvendelse og -resistens generelt, herunder husdyr-MRSA.
 - Øget forskning i betydning af øvrige forhold vedrørende fravænnning for udvikling af mavetarmlidelser hos smågrise.

Herudover anbefaler MRSA-ekspertgruppen, at der iværksættes forskningsinitiativer, der kan styrke viden om smittebarrieren og dermed på sigt medvirke til at reducere spredning af husdyr-MRSA fra stald til samfund yderligere.

Det drejer det sig om forskning, der konkret vil kunne gøre smittebarriererne mellem stald og samfund endnu mere effektiv. Ekspertgruppen foreslår:

- Forskning i, om anvendelse af støvmaske for personer, der hyppigt har kortvarige arbejdsbesøg i svinestalde, yder beskyttelse mod spredning af husdyr-MRSA i en hverdagssituation.
 - Der er tale om forskning, der skal kunne dokumentere, hvor stor effekten af brug af masker er. Den allerede gennemførte forskning i brug af støvmasker har vist nogen forebyggende effekt. Den anbefalede forskning skal udføres som et "real life" forsøg (forsøg der ligner hverdagen helt). Det skal kunne vises under almindeligt arbejde i en hverdagssituation, at der er effekt af at anvende maske. Hvis anvendelse af maske for personer, der hyppigt kommer kortvarigt i staldene (fx dyrlæger, landbrugskonsulenter og håndværkere), beskytter mod spredning af husdyr-MRSA fra staldene, bør det overvejes at gøre anvendelse af maske obligatorisk.

Ekspertterne vurderer, at det teoretisk er muligt at reducere forekomsten af husdyr-MRSA hos svin i staldene. Der er endnu ikke videnskabelig dokumentation for metoder hertil. Reduktion af mængden af husdyr-MRSA i staldene vil nedsætte den eksponering, som de arbejdende i staldene vil blive udsat for, hvorfor det vil medvirke til at reducere den samlede mængde husdyr-MRSA, der bringes fra stalden videre ud i samfundet.

Økologisk og frilandsproduktion

Når de igangværende forskningsinitiativer om reduktion af husdyr-MRSA niveauet i staldene (bl.a. om rengøring, desinfektion og støv) er tilendebragt i 2018, bør det overvejes, om forskningen peger på initiativer, der kan igangsættes straks til at reducere eller helt fjerne husdyr-MRSA fra svinestalde, samt om der er behov for at igangsætte yderligere forskning i rengøring og desinfektion eller andre MRSA-reducerende metoder, herunder afdække årsagsforholdene bag økologisk/frilandsproduktions lave husdyr-MRSA niveau.

- Forskning i eventuelle faktorer i svineproduktionen, der i økologiske eller frilandsbesætninger er medvirkende til et lavt smitteniveau, selvom disse svin også kommer på stald, dog tidligst lige efter fravæning.
- Forskning i eventuelle fordele ved alternative staldsystemer.

Etablering af få husdyr-MRSA-fri produktionslinjer

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at et begrænset antal husdyr-MRSA fri-produktionslinjer ikke vil have nævneværdig betydning for forekomsten af personer i befolkningen, der bærer husdyr-MRSA. Dermed vil et sådant initiativ ikke have betydning for folkesundheden. Eventuelle MRSA-fri produktionslinjer vil kun berøre en lille del af besætningerne. Derved vil initiativet ikke fjerne behovet og omkostningerne i hospitalsvæsenet til at screene personer med kontakt til svinebesætninger.

For så vidt angår den sidste del af produktionslinjen fra slagteriet og ud i køledisken anbefaler ekspertgruppen, at denne del ikke medinddrages i et eventuelt forsøg, idet smitterisikoen ved kød er vurderet til at være begrænset. Der bør dog opretholdes en overvågning af kød.

Hvis der er et politisk ønske om husdyr-MRSA fri produktionslinjer, anbefaler MRSA ekspertgruppen det gennemført som et forskningsprojekt med sigte på initiativer til at styrke smittebarrieren imellem stald og omverdenen.

Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens er, når bakterier kan modstå antibiotika.

Ligesom der findes mange forskellige arter af bakterier, findes der flere forskellige typer antibiotika. Der er ingen antibiotika, der virker mod alle bakteriearter. Bakterier bliver kun meget sjældent resistente overfor alle typer antibiotika. I langt de fleste tilfælde er det således stadig muligt at finde et antibiotikum, der kan behandle infektionen. Denne situation er imidlertid truet, idet der er beskrevet enkelte bakterier, der har udviklet resistens over for alle de antibiotika, som sædvanligvis kan anvendes i behandling. Dette gælder fx nogle tuberkulosebakterier, ligesom der med de mest resistente *E. coli* bakterier i dag ikke er gode behandlingsmuligheder. For flere detaljer henvises til bilag 5 og bilag 7.

Der findes naturlig resistens, hvilket er et udtryk for, at der for alle bakterier findes antibiotika, som de naturligt er resistente overfor. Derudover findes erhvervet resistens, hvor bakterier bliver i stand til at modstå antibiotika, som tidligere kunne dræbe eller hæmme væksten af dem. Erhvervet resistens induceres bl.a. af for stort og uhensigtsmæssigt brug af antibiotika, som kan være:

- Når antibiotika anvendes mod infektioner, som de ikke virker på. Antibiotika virker kun mod bakterier og ikke mod virus sygdomme som fx forkølelse og influenza.
- Når antibiotika ikke udskrives i rette mængde eller styrke, samt når varigheden af behandlingen ikke er korrekt. For lav dosis, for kort eller for lang varighed af behandling og forkert behandlingsinterval fastholder infektionen og fremmer udviklingen af resistens.
- Når antibiotika tages forkert, fx hvis patienten ikke tager medicinen sådan som lægen har ordineret den (fx færre gange dagligt eller i for få dage). Patienten vil ikke have nok antibiotika i kroppen til at bekæmpe infektionen, så bakterierne vil overleve og kan udvikle resistens.
- Når antibiotikabehandlingen ikke justeres i takt med, at der opnås viden om hvilken bakterie, der er skyld i sygdommen via undersøgelser. Ved alvorlige infektioner anvendes der indledningsvist bredspektrede antibiotika for at give effektiv behandling mod flest mulige bakteriearter. Når bakteriearten kendes skal behandlingen justeres til en mere målrettet type antibiotika ellers er der risiko for udvikling af resistens.

Der er stor forskel på omfanget af uhensigtsmæssig brug af antibiotika i forskellige dele af verden. I Danmark er antibiotika receptpligtig, og der har været tradition for at bruge smalspektret antibiotika, der kun virker mod få bestemte bakterier. Både det samlede forbrug og forbruget af bredspektret antibiotika er dog også i Danmark steget betydeligt gennem de senere år.

I mange lande, både indenfor og udenfor Europa, kan man købe antibiotika uden recept, og dette medfører et meget stort og ukontrollabelt forbrug af antibiotika. I nogle lande er der ikke adskillelse mellem udskrivning af recepter og apoteksfunktion. Det betyder at receptudskriver via apoteksfunktionen kan have en ekstra indkomst på salg af antibiotika, hvilket øger forbruget. I sådanne lande er det almindeligt med bakterier, der er resistente over for både én og flere typer antibiotika (multiresistens). Efter udlandsrejser er der således risiko for, at man bringer resistente bakterier med tilbage til Danmark, hvor de måske kan sprede sig.

Det viser også vigtigheden af at indsatsen mod antibiotikaresistens generelt bør være en global indsats.

Faktuelt om MRSA, herunder husdyr-MRSA

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) er en bakterie, der findes udbredt hos mennesker og mange dyr. Bakterien er i stand til at overleve i miljøet igennem længere tid.

Der findes mange forskellige stafylokok-bakteriearter, men når man snakker om stafylokokinfektion hos mennesker, menes der oftest infektion med *S. aureus*. Denne bakterie er naturligt forekommende, som en del af den normale flora hovedsageligt på huden samt i næsehule og svelg hos ca. 50-70 % af befolkningen, dog uden at give symptomer (det vil sige, man er rask bærer af bakterien). Ca. 20 % har altid *S. aureus* som en del af deres normalflora uden at være syge, mens 30-50 % kun bærer *S. aureus* i perioder uden at være syge, hvorefter de mister bakterien igen.

Bakterien kan give infektion i alle væv, når lejligheden byder sig og kan dermed forårsage flere forskellige infektioner. Mest hyppigt er infektioner som fx betændelser i rifter, sår og andre læsioner i huden, børnesår samt bylder. *S. aureus* kan også forårsage alvorlige infektioner som blodforgiftning, knoglebetændelse, ledbetændelse, hjerteklapbetændelse, og lungebetændelse. Mange indgreb og procedurer, der foretages på sygehuse, som for eksempel anlæggelse af katetre i blodårene, dræn samt operationer øger risikoen for stafylokokinfektioner.

S. aureus er meget hårdføre bakterier og kan overleve i omgivelserne i flere måneder (fx på dørhåndtag, mobiltelefoner, tastaturer og i støv).

Smitteforhold for *Staphylococcus aureus*

Smitte med *S. aureus* foregår først og fremmest ved tæt direkte kontakt med mennesker (fx husstandslignende kontakt) eller husdyr, der er positive for *S. aureus*.

Der er også en risiko for indirekte smitte via kontakt med omgivelser, hvor der er *S. aureus* (fx i sengetøj, på møbler, gulve, gelændere, tastaturer, pengesedler og mobiltelefoner). Støv er ligeledes en smittekilde, da *S. aureus* bindes til hudceller, og afstødte hudceller er en bestanddel af støv.

Som det fremgår ovenfor er det langt fra hver gang, at en person, der udsættes for kontakt med *S. aureus*, bliver egentlig bærer af bakterien. Hvad der afgør, om man bliver bærer af *S. aureus* er ikke fuldstændigt klarlagt, men det afhænger af en række faktorer, herunder mængden af bakterier man udsættes for, varighed og hyppighed af eksponering samt ens egen modtagelighed. Den individuelle modtagelighed er desuden afhængig af en række risikofaktorer som tilstedeværelsen af skægvækst, tobaksrygning, blodsukkerniveau, immunologiske forhold samt sammensætningen af den eksisterende bakterielle flora (mikrobiomet) i næse-svælget.

På hospitalerne er overførsel via hænderne den hyppigste smittevej, og vask af hænder/brug af hånd-desinfektion er på hospitalerne den væsentligste metode til at afbryde smittevejen på.

Methicillin Resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA er *S. aureus*, der er resistente over for antibiotika tilhørende penicillin-gruppen bl.a. methicillin samt lignende antibiotika¹. Methicillin-resistens kodes af to gener (*mecA* og *mecC*), der ikke oprindeligt forekom hos *S. aureus*, men som er blevet overført fra en anden stafylokok-bakterieart. Som følge af dette kræver udvikling af methicillin-resistens at bakterien optager et af disse gener. Antibiotikas påvirkning af en *S. aureus* kan således ikke i sig selv gøre den til en MRSA, men kan fremme overlevelse af allerede eksisterende MRSA-stammer eller andre methicillin-resistente stafylokok-bakteriearter (selektion) og formentlig også fremme udveksling af genet mellem forskellige stafylokok-bakteriearter.

MRSA blev første gang påvist i 1961 i England, og har siden bredt sig til hele verden. MRSA forekom tidligere næsten kun i hospitalsmiljøet (hospitalserhvervet MRSA), men i slutningen af 1990'erne ændredes sygdomsmønstret sig væsentligt, og MRSA begyndte i stigende grad at trives uden for hospitalsmiljøet. Disse bakterier kaldes samfundserhvervede MRSA. Samfundserhvervet MRSA udgør på nuværende tidspunkt den hyppigste form for MRSA i Danmark. MRSA fandtes stort set kun hos mennesker indtil midten af 2000, hvor MRSA lavede et værtsspring til husdyr.

¹ β -laktamantibiotika som udgøres af penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer

MRSA spredes på samme måde som ikke-resistente *S. aureus* og har samme reservoirs og smitteveje. Den hyppigste smittevej er tæt fysisk kontakt til personer med MRSA, og håndhygiejne er ligeledes den vigtigste metode til at afbryde person-til-person smitte med MRSA. MRSA giver samme typer af infektioner som ikke-resistente *S. aureus*, men kan ikke behandles med de antibiotika, som normalt er første valg til behandling af stafylokokinfektioner. Dette vil ofte betyde, at korrekt behandling først iværksættes efter mikrobiologisk dyrkning og resistensbestemmelse. Udbredelsen af husdyr-MRSA-infektioner i Danmark skal derfor søges begrænset, både af hensyn til den enkelte borger/patient og sundhedsvæsenet samt for at fastholde muligheden for at behandle med smalspektret antibiotika.

Husdyr-MRSA

Hos husdyr findes MRSA CC398, som også betegnes husdyr-MRSA. MRSA CC398 typen (husdyr-MRSA) findes, ligesom flere andre MRSA typer, både i en methicillin-resistent (MRSA) og en methicillin-sensitiv (MSSA) form. Begge er tetracyclin-resistente, men de fleste husdyr-MRSA har et ekstra tetracyclin resistens gen som gør dem mere resistente end husdyr-MSSA.

Husdyr-MRSA blev først beskrevet i 1972. Gennemgang af både veterinære og humane laboratoriedatabaser har ikke kunnet påvise husdyr-MRSA før år 2002-2003, hverken i Danmark eller i udlandet. Derimod er der fundet MSSA af CC398-typen af ældre dato. Indtil for ca. 10 år siden var fund af MRSA i husdyr dog sjældent forekommende og sporadisk rapporteret.

Undersøgelser viser, at husdyr-MRSA i svin oprindeligt stammer fra humane MSSA CC398. Efter overførsel fra menneske til svin blev bakterierne resistente overfor først tetracykliner og dernæst methicillin, hvorfor den nu betegnes MRSA CC398. Husdyr-MRSA har herefter spredt sig i svinebesætninger i mange lande og derfra til mennesker med svinekontakt. Der findes andre humane varianter af MRSA CC398, der ikke er relateret til husdyr. Disse udgør en meget lille del af MRSA CC398 i Danmark². Husdyr-MRSA er desuden ofte resistente overfor flere andre antibiotikagrupper, hvilket også er gældende for de andre MRSA typer.

De første fund af husdyr-MRSA var altså af "den humane" typer, som tidligere nævnt, og det menes, at disse fund primært skyldtes smitte fra menneske til dyr. I 2005 blev der både i Holland og Frankrig beskrevet, MRSA CC398 (husdyr-MRSA)³, både hos svin og hos mennesker, der arbejdede med svin.

Husdyr-MRSA er siden påvist hos husdyr i store dele af verden. I Asien domineres MRSA-epidemiologien i husdyr dog af en anden subtype (CC9). Udover CC398 og CC9 er der beskrevet andre CC typer i svin både i Europa (fx Italien) og i USA og Canada (CC5). Sådanne CC typer kendes fra humane tilfælde i Danmark, men kendes på nuværende tidspunkt ikke eller kun i ubetydelig grad fra husdyr.

Husdyr-MRSA menes at have tilpasset sig svin og dermed have en ringere evne til at kolonisere (etablere sig i næsehulen og svelget hos mennesker) og spredes imellem mennesker end MRSA typer, der er tilpasset mennesker.

Andre typer husdyr-MRSA end CC398 af relevans i Danmark

I 2011 er der yderligere fundet en type MRSA både i England og Danmark, der synes associeret til kontakt med dyr, herunder køer og får (CC130). Denne type indeholder en anden variant af resistensgenet (*mecC*). Disse bakterier har vist sig at forekomme hos mennesker helt tilbage i 1975, men udgør fortsat kun en mindre del (1-2 %) af nye MRSA tilfælde i Danmark. Disse bakterier synes ikke at være i stigning og behandles ikke yderligere i denne rapport.

² Andre humane varianter end husdyr-MRSA er fratrukket i opgørelserne af husdyr-MRSA i afsnittet "Husdyr-MRSA - humane data".

³ MRSA CC398 af husdyrtype. Bemærk, at der findes en PVL+ CC398, der ikke er af husdyrtype.

Overvågning i Danmark af MRSA, herunder husdyr-MRSA

I Danmark er MRSA blevet overvåget på Statens Serum Institut, siden MRSA blev fundet 1. gang i 1961. Fra 1988 er der systematisk indsamlet en MRSA stamme fra hver person, der er fundet positiv med MRSA. Epidemiologiske data er indhentet på alle personer med påvist MRSA siden 1999. Første humane tilfælde med husdyr-MRSA i Danmark blev fundet i 2004.

Siden 2006, hvor "Vejledning om forebyggelse af MRSA, Sundhedsstyrelsen" kom i 1. udgave, har MRSA været anmeldeligt både for laboratorier, praktiserende læger og sygehuse. Anmeldepligten omfatter ikke alene personer med sygdom (infektion), men også raske personer, der gennem screening har fået påvist MRSA-bæretilstand, fx husstandsmedlemmer til MRSA-patienter. Anmeldepligten gælder for hvert tilfælde af en ny type MRSA hos en given person. Herudover overvåges MRSA blodforgiftninger.

Husstandsmedlemmer til MRSA-patienter tilbydes behandling for at fjerne bæretilstand og dermed som minimum at mindske eller helt stoppe risikoen for videresmitte. For husdyr-MRSA anbefales det dog ikke at behandle bæretilstanden hos personer med dagligt/regelmæssigt arbejde i en svinebesætning, da de hurtigt vil gensmittes. Gentagne antibiotikabehandlinger har stor risiko for at føre til resistensudvikling mod det antibiotikum, der anvendes til fjernelse af bæretilstand. Personer med husdyr-MRSA, der ikke kommer regelmæssigt i svinestalde herunder husstandsmedlemmer til positive svinepassere, sættes derimod i behandling som andre med MRSA, idet kun ca. 10 % af husstandsmedlemmer smittes.

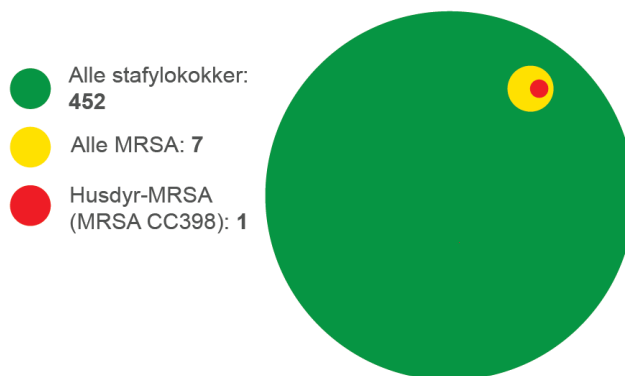
Alvorlige risici ved stafylokokker, herunder MRSA og husdyr-MRSA

Almindelige stafylokokker, som ikke er antibiotikaresistente, er lige så sygdomsfremkaldende som husdyr-MRSA og andre MRSA. Det er kun, hvis man får en stafylokokinfektion, som skal behandles, at der er en forskel, idet MRSA-resistens uanset typen af MRSA medfører færre behandlingsmuligheder, hvorved den behandling, der virker, i nogen tilfælde først påbegyndes senere.

Der gælder det samme for både husdyr-MRSA som for andre typer MRSA: man kan godt være smittet uden at blive syg. De nyeste undersøgelser, udført i forbindelse med det store husdyr-MRSA forskningsprojekt iværksat i regi af handlingsplan for husdyr-MRSA fra april 2015, tyder ikke på, at husdyr-MRSA er værre eller farligere end andre typer MRSA. Tværtimod tyder nyeste forskning på, at for de ikke alvorlige infektioner, giver husdyr-MRSA færre indlæggelser end MRSA. For de alvorlige infektioner ses der ingen forskel.

Hos ældre og personer med svækket immunforsvar kan infektioner med stafylokokker generelt være alvorlige og i værste fald dødelige. Dødsfald vil oftest skyldes blodforgiftning.

Figur 1 illustrerer, i hvilket omfang stafylokokker i 2015 var årsag til dødsfald, sammenholdt med de resistente stafylokokker (MRSA) og husdyr-MRSA. Af figuren fremgår det, at i de tilfælde, hvor der opstår dødbringende blodforgiftning, fylder husdyr-MRSA en meget lille del af statistikken.



Figur 1. Antal døde af blodforgiftning forårsaget af MRSA i 2015 (Kilde; SSI).

<http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Viden%20og%20raad%20om%20MRSA/Husdyr%20MRSA.aspx>

Husdyr-MRSA – humane data

Forekomst af husdyr-MRSA hos mennesker

Der er i perioden 2007–2016 registreret 18.067 tilfælde af MRSA, heraf 4.953 tilfælde med husdyr-MRSA hvoraf ca. 85 % har oplysninger om direkte eller indirekte dyrekontakt. De resterende 15 % har ikke registreret kendt kontakt til husdyr. Størrelsen af denne kategori er indikator for problemerne for befolkningen som helhed. Andelen kan være overvurderet, idet igangværende forskning viser, at der faktisk er kontakt til husdyr blandt patienter, hvor en sådan kontakt ikke er registreret. I 2014 var antallet 137 personer, mens det var 140 i 2015 og i 2016 er steget til 209.

Antallet af nye tilfælde af husdyr-MRSA (figur 2) er steget siden det første tilfælde i 2004. Stigningen har været særlig stor fra 2013 og frem. Dette er dels en konsekvens af en ændring af MRSA-vejledningen i november 2012 (senest ændret i 2016 – bilag 12). Ændringen af MRSA-vejledningen medførte, at der for første gang blev indført krav om screening for MRSA ved hospitalsindlæggelser, hvis den undersøgte person selv eller et husstandsmedlem til dagligt arbejder i en svinebesætning. En stor andel af fundene siden 2013 er netop diagnosticeret ved screening. I 2014, blev det hidtil højeste antal husdyr-MRSA tilfælde registreret med 1.277 nye tilfælde. Antallet af nye tilfælde er mindre i 2015 og 2016, hhv. 1.173 og 1.249 nye tilfælde. Det ser således ud til, at niveauet af ny-smittede er stagneret.

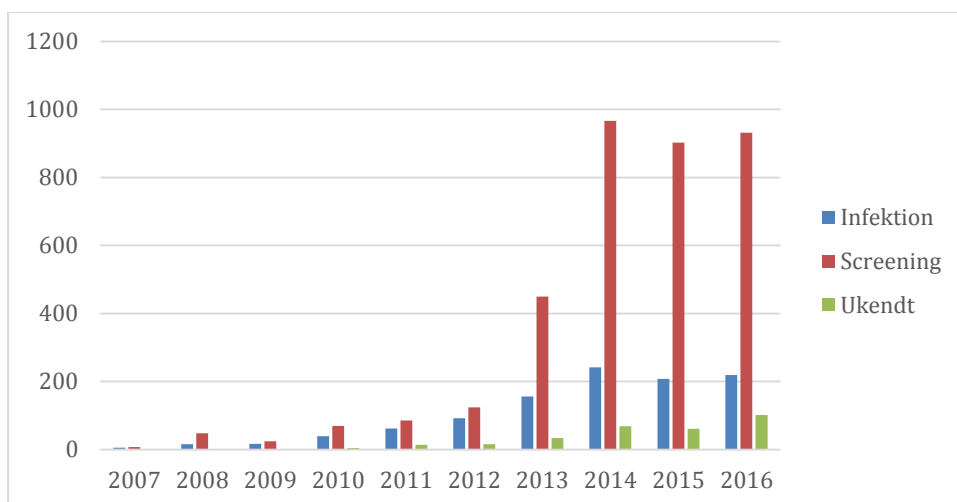
Stagningen var forventet, idet et stort antal personer med kontakt til svin samt deres familier er blevet screenet netop som konsekvens af den reviderede MRSA-vejledning fra 2012. Fokus på et område øger screeningsintensiteten for en periode, hvorfor screeningsintensiteten vil variere fra sted til sted og over tid. Da MRSA-registreringen kun vedrører første gang personer findes positive med en given MRSA type, vil disse tilfælde ikke kunne optræde igen senere, hvorved et fald over tid er forventeligt i denne mindre befolkningsgruppe, efterhånden som flere og flere er undersøgt.

Alle tilfælde af blodforgiftning registreres i systemet. Det bedste mål for den epidemiologiske udvikling er formentlig at se på alle nyregistrerede tilfælde med infektion, som følge af MRSA jf. tabel 1. Det giver et mere retvisende billede af forekomsten og udbredelsen af husdyr-MRSA end antallet af positive nye bærere tilfælde. Antallet af nye positive MRSA bærere indeholder også data for raske bærere. Antallet af raske bærere, der findes positive, vil i højere grad afhænge af screeningsintensiteten, som varierer alt efter ændringer i Sundhedsstyrelsens vejledning og øvrigt fokus på området.

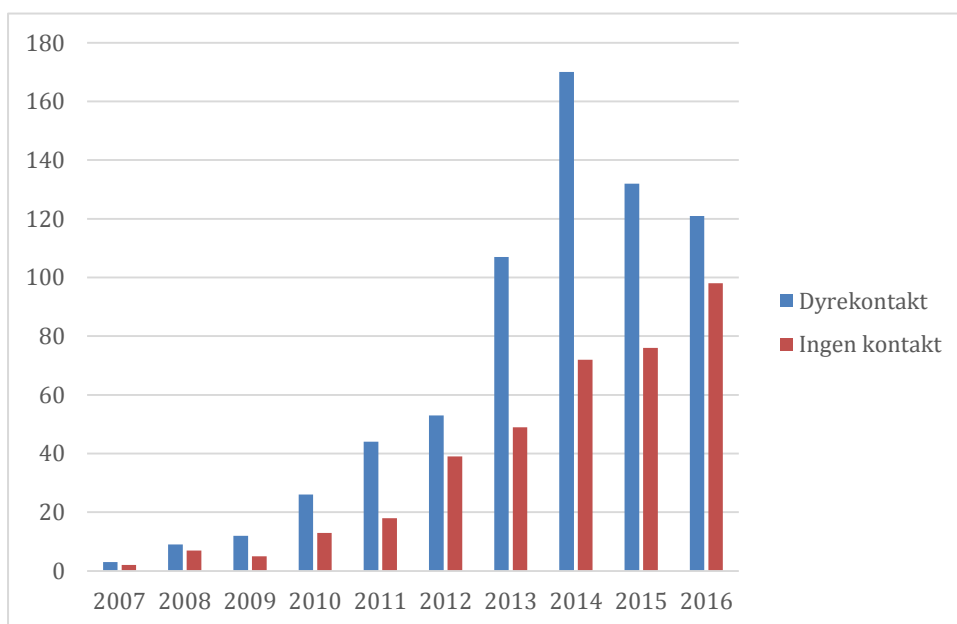
Som konsekvens af overvågningens afgrænsning til registrering af personer første gang de findes MRSA positive, kendes den samlede sygdomsbyrde ikke for husdyr-MRSA eller andre typer MRSA. Sygdomsbyrden undersøges imidlertid i det igangværende store forskningsprojekt⁴ igangsat i relation til handlingsplan for husdyr-MRSA fra april 2015.

Figurer og tabeller i dette afsnit undtagen tabel 2 dækker perioden 2007-16, hvor data er indsamlet og opgjort ensartet. Data er opgjort på Statens Serum Institut ud fra data i den nationale MRSA overvågning.

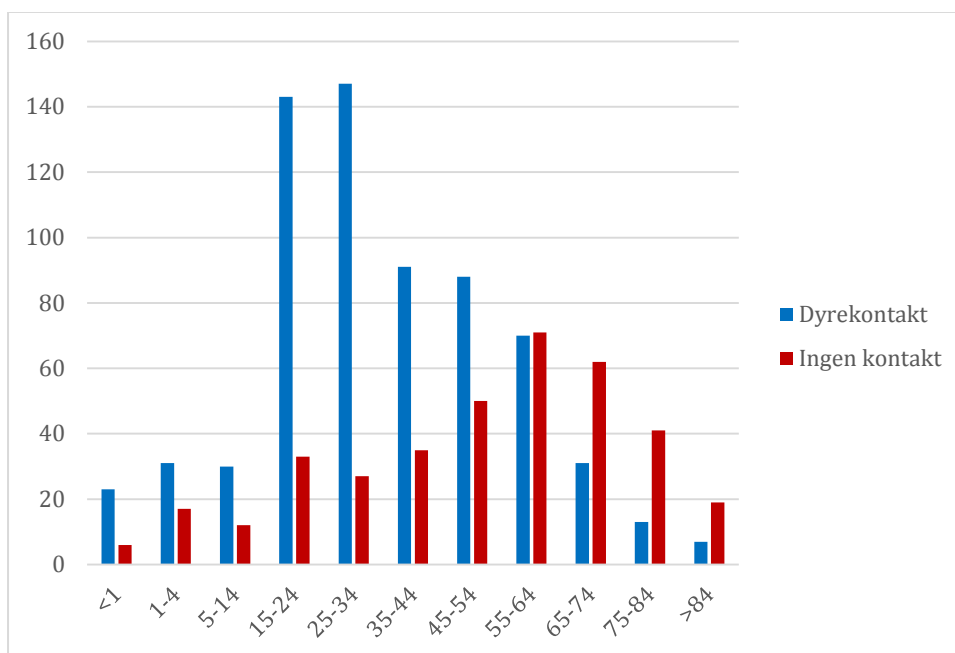
⁴ Project description of the proposed studies to underpin decisions towards a strategy to control livestock associated LA-MRSA and limit its spread to humans



Figur 2. Antal nye husdyr-MRSA påvisninger, 2007-2016



Figur 3. Antal nye husdyr-MRSA infektioner hos personer med og uden dyrekontakt, 2007-2016



Figur 4. Aldersfordeling af nye patienter med husdyr-MRSA infektion, 2007-2016

Jf. tabel 1 nedenfor er Husdyr-MRSA primært forbundet med sår i hud og bindevæv. Husdyr-MRSA kan forårsage mere alvorlige og decideret livstruende infektioner, såsom blodforgiftning. I Danmark blev første tilfælde af blodforgiftning med husdyr-MRSA fundet i 2010. I perioden 2010-2016 har i alt 24 personer haft blodforgiftning med husdyr-MRSA. Der er i alt registeret 7 dødsfald i relation til blodforgiftning med husdyr-MRSA i perioden 2010-2016. Ingen af de 7 afdøde patienter havde kontakt til husdyr, og led alle i forvejen af en række alvorlige underliggende sygdomme, bl.a. kræft. Til sammenligning fik 145 personer blodforgiftning med andre typer af MRSA i den samme periode, hvoraf 31 døde i forbindelse med infektionen.

Blodforgiftninger udgør en større andel af det totale antal husdyr-MRSA infektioner hos personer uden husdyrkontakt end hos personer med husdyrkontakt. Dette afspejler, at de personer, der arbejder i svinebesætninger, generelt er raske og yngre end de personer, der er mest udsatte for at få blodforgiftninger.

Tabel 1. Oversigt over de forskellige typer af husdyr-MRSA infektioner, 2007-2016

Type af infektion	Antal (%)	
	Husdyrkontakt	
	Ja	Nej
Hud og bløddel/bindevæv	614 (90,7 %)	315 (82,5 %)
Øjne og ører	17 (2,5 %)	10 (2,6 %)
Luftveje	5 (0,7 %)	19 (5,0 %)
Urin	4 (0,6 %)	7 (1,8 %)
Andre invasive prøver og væsker	3 (0,4 %)	2 (0,5 %)
Blodforgiftning	7 (1,0 %)	17 (4,5 %)
- relaterede dødsfald*	0	7
Ukendt	27 (4,0 %)	12 (3,1 %)

*Dødsfald i relation til *S. aureus* blodforgiftning opgøres ud fra, om patienten er død op til 30 dage efter diagnostidspunktet uanset dødsårsag.

Langt de fleste husdyr-MRSA infektioner forekommer i landområder, mens infektioner hos personer i storbyerne er relativt sjældne (tabel 2). F. eks. er husdyr-MRSA årsag til 46 % af alle MRSA infektioner i Vestjylland mod kun 2,5 % i København. Hvis man derimod kigger på den overordnede forekomst af alle ny-smittede MRSA infektioner i 2015, ligger Vestjylland i midterfeltet, mens København ligger højest.

Table 2. Antal og incidens/ 100.000 indbyggere af nye MRSA infektioner, 2016

Landsdel	Husdyr-MRSA		Alle MRSA typer		% husdyr-MRSA
	Antal	Incidens	Antal	Incidens	
København by	3	0,40	276	36,52	1,09
Københavns omegn	5	0,92	151	27,93	3,31
Nordsjælland	4	0,87	108	23,53	3,70
Bornholm	2	5,02	9	22,60	22,22
Østsjælland	1	0,41	42	17,09	2,38
Vest- og Sydsjælland	16	2,74	112	19,15	14,29
Fyn	18	3,65	111	22,54	16,22
Sydjylland	38	5,26	170	23,54	22,35
Østjylland	39	4,49	129	14,85	30,23
Vestjylland	39	9,09	84	19,58	46,43
Nordjylland	54	9,21	155	26,45	34,84

Husdyr-MRSA – veterinære data

I Danmark findes husdyr-MRSA overvejende hos svin, og der er kun udført enkelte danske screeninger af andre dyrearter. Det bør bemærkes, at ikke alle de danske undersøgelser er udført med det formål, at give et udtryk for forekomsten i hele Danmark. Der kan være andre forskningsmæssige formål, som gør at undersøgelsen ikke er repræsentativ for forekomsten i Danmark. I bilag 4 findes de nyeste resultater af undersøgelser foretaget af Fødevarestyrelsen i forskellige dyrearter.

I udlandet er husdyr-MRSA også fundet i svin, men også i en række andre husdyr, herunder slagtekalve, kyllinger, kalkuner samt heste og sjældnere i malkekøer. I Holland fx er slagtekalveproduktionen intensiv, og i 2010 var situationen den, at 88 % af besætningerne havde mindst ét dyr med husdyr-MRSA.

Udvikling blandt danske svinebesætninger

I Danmark blev første tilfælde af husdyr-MRSA hos svin fundet i 2007. En stikprøve i 2010 viste en forekomst i danske svinebesætninger på 16 % (DANMAP 2010). Undersøgelser af forekomsten af husdyr-MRSA gennemført i 2014 viste en forekomst hos slagtesvin på 68 %, mens undersøgelserne i 2016 viste en forekomst på 88 % i slagtesvin.

Udvikling blandt andre husdyr i Danmark

Fjerkræ

I fjerkræ blev der i screeningen fra 2010 ikke fundet husdyr-MRSA. I 2015 foretog Fødevarestyrelsen en screening af fjerkræ, hvor slagtekyllinge- og kalkunbesætninger blev screenet i samme gruppe (bilag 4). Den samlede forekomst var 2 % positive besætninger, hvilket en enkelt positiv kalkunbesætning alene stod for. Der er således ikke noget, der tyder på, at der for øjeblikket er nogen større forekomst i dansk fjerkræ. Til gengæld vides det fra udenlandske studier, at husdyr-MRSA er udbredt i bl.a. tyske fjerkræbesætninger hos både slagtekyllinger og -kalkuner.

Kvæg

Fødevarestyrelsens screenede slagtekalve i 2015 og fandt, at 10 % af besætningerne var positive (bilag 4). En undersøgelse fra 2015 af 93 slagtekalve på slagteri viste ingen positive dyr. I en undersøgelse af slagtekalve fra 2015, gennemført af Danmarks Tekniske Universitet (DTU), Veterinærinstituttet, blev der derimod fundet 2 positive besætninger ud af 17 besætninger. Der blev kun fundet enkelte positive dyr i begge besætninger ud af

mindst 25 undersøgte dyr per besætning. Ved et nyt besøg 1-2 uger efter, blev ingen af de positive dyr eller stifæller fundet positive, hvilket tyder på en meget lav forekomst, og at der er tale om en forbigående kolonisering, hvorefter bakterien forsvinder fra dyret igen.

For malkekvæg er der i Danmark i 2011 undersøgt 200 tankmælksprøver for husdyr-MRSA, og 4 prøver fandtes positive svarende til 2 %. Ved en tilsvarende undersøgelse i 2015 af 50 tankmælksprøver fandtes 1 positiv svarende til 2 %. I efterfølgende undersøgelser over tid af den positive besætning fandtes både positive og negative tankmælksprøver. Ved undersøgelser af ejerens 4 andre besætninger fandtes ligeledes over tid både positive og negative tankmælksprøver i samme besætninger. Der var dog 2 af besætningerne, der var negative gennem alle prøverne.

Resultaterne tyder på, at husdyr-MRSA kan forekomme hos malkekvæg, men i lavt niveau, som ikke menes at udgøre nogen risiko for mennesker. Det skal fremhæves, at husdyr-MRSA og andre typer af MRSA ikke kan overleve varmebehandling, og der er derfor ingen risiko for smitte ved indtagelse af almindelig lavpasteuriseret konsummælk.

Økologiske svin

Fødevarestyrelsens screening i 2015 af 64 økologiske slagtesvinebesætninger viste, at kun 4 af disse, svarende til 6 %, var positive for husdyr-MRSA (bilag 4), hvilket ligger væsentligt under tallene for konventionelle slagtesvinebesætninger, som i Fødevarestyrelsens undersøgelse i 2016 viste en forekomst på 88 % husdyr-MRSA positive besætninger.

Heste

Fund af husdyr-MRSA hos mennesker med kontakt til heste har givet mistanke om, at også danske heste kan bære bakterien.

Fødevarestyrelsen undersøgte i 2015 56 heste umiddelbart før slagtning uden at finde husdyr-MRSA. En anden undersøgelse udført af Københavns Universitet (KU), Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet fra 2015 af i alt 401 heste fra 74 besætninger viste at 4,3 % af hestene og 9 % af besætningerne var positive for MRSA. Studiet afdækkede en variant af husdyr-MRSA CC398, t011, der tidligere er blevet relateret til heste i Centraleuropa og som adskiller sig fra den almindelige husdyr-MRSA CC398 t034. Hestevarianten af husdyr-MRSA blev fundet i 10 ud af de 17 husdyr-MRSA positive heste. Husdyr-MRSA CC398 t034, som er den variant der oftest ses hos svin blev fundet i 4 heste, mens de resterende tre havde andre MRSA typer (CC130:t528).

Mink

I 2013 blev der fundet husdyr-MRSA i 2 mink. Fødevarestyrelsens screening i 2015 fandt husdyr-MRSA i 16 % af minkfarmene og 8 % af minkenes fodersteder. Af mink-kadavere, indsendt til DTU Veterinærinstituttet til undersøgelse i anden anledning var der 34 % positive indsendelser både i 2015 og 2016. En undersøgelse fra 2016 udført af DTU Veterinærinstituttet (under publicering) fandt husdyr-MRSA i 40 % af de undersøgte minkbesætninger ved undersøgelse af raske dyr ved pelsning. Der blev endvidere undersøgt prøver fra fodercentraler, hvoraf ca. 19 % af prøverne var positive for husdyr-MRSA. Foder til mink består til dels af slagteaffald fra svin.

Som det fremgår af ovenstående er der således stadig ret sparsom viden om forekomsten af husdyr-MRSA i andre dyrearter end svin i Danmark.

Hvorledes forebygges resistensudvikling

MRSA er et humant sundhedsproblem relateret til antibiotikaresistens. Helt overordnet er det forbruget af antibiotika, der driver selektionen af resistente bakterier og dermed udviklingen af resistens. Den primære vej til en reduktion af resistensudviklingen er derfor en reduktion af forbruget. Dette kan faciliteres på forskellig vis. Der er følgende fem grundpiller i enhver strategi med henblik på at reducere resistensproblemer og forebygge resistensudvikling – se bilag 6 for en uddybet forklaring af grundpillerne:

1. Højne sundheden ved at reducere forekomst af infektioner blandt dyr og mennesker.
Alle tiltag, der medfører mindre modtagelighed for infektioner og forebygger spredning af infektioner blandt dyr og mennesker, vil medvirke til at mindske brugen af antibiotika. Dette punkt omfatter såvel medicinske som mere generelle hygiejneforhold i samfundet og i landbruget.
2. Stimulere en generel reduktion i antibiotikaforbrug.
Både humant og veterinært er der en sikker overordnet sammenhæng mellem resistensforekomst og antibiotikaforbrug, men sammenhængen er ikke entydig for alle kombinationer af bakterier og antibiotika. Trods de uafklarede punkter, må reduktion af antibiotikaforbrug anses som det vigtigste i forebyggelse af resistensudvikling, idet antibiotika slår de modtagelige bakterier ihjel og lader de resistente leve videre med det resultat, at de kan overføres til andre (selektion). Veterinært er der indført reduktionsmål ved hjælp af ”Gult kort ordningen” (bilag 24). Humant er der i regi af Sundheds- og Ældreministeriet, og med EU kommissionen som drivkraft, i juli 2017 blevet lanceret en human national handleplan. I handleplanen opstilles tre målbare mål for en reduktion af antibiotikaforbruget frem mod 2020.
(<https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/031F24D886C84FF3B55FABF7F5AAE54E.ashx>)
3. Forbedre diagnostikken, så der kun anvendes antibiotika, hvor det er relevant, og altid det mest optimale antibiotika både til dyr og mennesker.
Alle internationale planer for reduktion af antibiotikaresistens lægger vægt på udvikling af forbedrede diagnosemetoder. Optimalt skal disse kunne hjælpe læger og dyrlæger i behandlingssituationen ved at klarlægge årsagen til sygdommen og også klarlægge, hvilket antibiotikum der vil være virksomt. Det største unødvendige forbrug af antibiotika vedrører formentlig behandling af infektioner, der skyldes virus og ikke bakterier. Hurtigmetoder til diagnostik findes i dag kun i et begrænset omfang primært til diagnostik af luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner hos mennesker. Udvikling af bedre diagnostiske hurtigmetoder, der kan skelne mellem en virus- eller bakterieinfektion både hos mennesker og dyr, er derfor højt prioritet internationalt.
4. Undgå anvendelse af de (for human sundhed) mest kritiske vigtige antibiotika i situationer, hvor dette ikke er nødvendigt.
WHO har udviklet en liste der rangerer antibiotika efter deres relative vigtighed for behandling af mennesker. De mest kritisk vigtige antibiotika falder indenfor klasserne carbapenemer, 3./4. generations cefalosporiner, flouroquinoloner og colistin. I Danmark er det ikke tilladt at anvende carbapenemer til dyr og forbruget af 3./4. generations cefalosporiner og colistin er meget begrænset i husdyrproduktionen. Bestræbelser på at opnå reduktion i brugen af disse retter sig derfor overvejende mod human-sektoren. Sundhedsstyrelsen har fastsat begrænsning i lægers brug af carbapenemer, og de nye nationale mål for antibiotikabrug i human-medicin indeholder mål for reduktion af disse antibiotikatyper i hospitalsvæsnet.
(<https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/031F24D886C84FF3B55FABF7F5AAE54E.ashx>)

Antibiotika kan ændre status over tid, og kan lokalt blive anset for mere væsentlige end WHO har angivet. I Europa bliver colistin, der tidligere blev anset som ubrugeligt til mennesker, nu anset som kritisk vigtigt for mennesker. Tilsvarende anses brugen af tetracyclin i Danmark for uønsket grundet husdyr-MRSA, selvom det ikke er på WHO's liste over særligt kritiske antibiotika.

5. Udarbejde guidelines der støtter læger og dyrlæger i valg af antibiotika og fastlægger gode kriterier for antibiotikabehandling.

Hvor der ikke udtrykkeligt er fastsat begrænsninger, har dyrlæger og læger fri ordinationsret for antibiotika. Det er vigtigt at udarbejde guidelines, der oplyser om, hvilke antibiotika der, ud fra farmakologiske og resistensmæssige forhold og ønsket om at kunne behandle infektioner i fremtiden, må anses som det mest optimale ved en given lidelse. Sådanne vejledninger er veterinært udarbejdet for kvægdyrlæger, svinedyrlæger og dyrlæger, der beskæftiger sig med hobbydyr. På humansiden udarbejdes guidelines nationalt af Medicinrådet og derudover udarbejdes på regionalt niveau guidelines til hospitalssektoren.

Forekomsten af resistente bakterier er ujævnt fordelt verden over og afhænger bl.a. i høj grad af det lokale antibiotikaforbrug. Et højt og ukorrekt antibiotikaforbrug kan udvikle resistente bakterier. Til gengæld kan reduktion af antibiotikaforbruget sænke forekomsten af antibiotikaresistens. Resistensudvikling hos den enkelte bakterie sker i de fleste tilfælde delvist på bekostning af evnen til at overleve i et 'normalt' antibiotikafrit miljø. Således vil resistente bakterier sædvanligvis klare sig dårligere end ikke-resistente bakterier i et miljø, hvor antibiotikaforbruget aftager. Derfor svinger forekomsten af resistens i enkelte lande afhængigt af bl.a. antibiotikaforbruget.

Andre problematiske typer antibiotikaresistens

Alle bakteriearter kan principielt udvikle resistens. Der er mange eksempler på at resistensudvikling kan ske hurtigt. Eksempelvis udviklede *S. aureus*, som oprindeligt var følsomme for penicillin, resistens overfor dette antibiotikum kun få år efter opdagelsen og anvendelsen af penicillin. I dag er kun knap 30 % af de almindelige stafylokokker hos mennesker i Danmark følsomme for penicillin.

Visse typer resistens hos bestemte bakterier er særligt kritiske, enten fordi det er overfor vigtige antibiotika de er resistente, eller fordi det er overfor en bredere gruppe af antibiotika, der udvises resistens.

Husdyr-MRSA er en del af det samlede resistensproblem i verden. I Danmark er husdyr-MRSA dog ikke den mest alvorlige resistenstrussel. En større trussel er de svært multiresistente bakterier Vancomycin-resistente enterokokker, Carbapenem-resistente bakterier (CPE-typen), Extended spectrum beta-lactamase-producerende bakterier (ESBL) og *Clostridium difficile*, som beskrives nærmere her:

- **VRE:** Vancomycin-resistente enterokokker er tarmbakterier, der er naturligt resistente mod en lang række antibiotika, og som hos syge mennesker kan forårsage alvorlige infektioner. VRE er bl.a. resistente mod vancomycin, som er det primære valgt til behandling af enterokokinfektioner. Mange VRE er desuden resistente overfor ampicillin og gentamicin, hvilket efterlader få behandlingsmuligheder.
- **CPE:** Carbapenemase-producerende enterobakterier (CPE-bakterier) er svært multiresistente bakterier. De er særligt bekymrende, fordi disse bakterier er i stand til at nedbryde carbapenemer, som er den mest bredspektrede antibiotikagruppe, der haves. Carbapenemer er det foretrukne middel til behandling af ESBL-producerende bakterier. Dette betyder, at der i praksis er få og oftest ikke optimale antibiotika til rådighed til behandling af infektioner med CPE-bakterier. Man har derfor måtte anvende ældre typer antibiotika som fx colistin, som man ellers overvejende havde forladt pga. bivirkningsprofilen. Imidlertid er der indenfor de senere år fundet bakterier, der også har udviklet resistens mod colistin. Herved har man nu bakterier, der er resistente mod det sidste antibiotikum, der anvendes mod disse svært multiresistente bakterier.
- **ESBL:** Extended spectrum beta-lactamase producerende bakterier (ESBL-producerende bakterier), der er resistente overfor en stor gruppe af almindeligt anvendte antibiotika, der rækker fra bredspektrede penicillin præparater til mere specialiserede antibiotika som 3./4. generations cephalosporiner. Dette gør

det vanskeligere at behandle og forebygge disse infektioner. ESBL er betegnelsen for et enzym i bakterier, der kan nedbryde visse typer af beta-laktam antibiotika og på den måde gøre bakterien resistent overfor antibiotika.

- ***Clostridium difficile***: Bakterien er almindelig årsag til hospitalserhvervet diarré især i Region Hovedstaden men også i andre dele af landet. Sygdom er associeret til hospitalsindlæggelse og antibiotikabehandling. Der er et muligt fødevarereservoir specielt for ribotype O78 hvor fordelingen blandt mennesker med diarré ligner fordelingen i grise. I de senere år har der været særligt fokus på den multiresistente *C. difficile* O27 klon (CDO27), som overvejende er associeret til mennesker.

I bilag 8 findes en mere omfattende vurdering af andre resistenstyper end husdyr-MRSA.

Andre problematiske resistente bakterier – humane data

I Danmark er der en meget lang tradition for indsamling af data vedrørende stafylokok-bakteriæmier, herunder MRSA, og siden 2006 har der været en meget detaljeret national overvågning af MRSA. For de andre resistente bakterier er der ikke den samme finmaskede overvågning. Det betyder, at det ikke er muligt direkte at sammenligne data på de forskellige resistente bakterier. Hvis der skal sammenlignes, er det nødvendigt at med en række antagelser og ud fra dem drage konklusioner om hyppighed og konsekvenser.

Generelt er tal om VRE, CPO/CPE og ESBL-producerende bakterier fra før 2016 taget fra DANMAP-rapporten for 2015. Statens Serum Institut (SSI) oplyser, at tallene for 2016 er foreløbige.

VRE

Data er opgjort på baggrund af de isolater, der er indsendt til VRE-overvågningen på SSI fra landets klinisk mikrobiologiske afdelinger.

I 2016 var der 432 patienter med kliniske VRE sammenlignet med 371 patienter med VRE i 2015. VRE fra fækale screeningsprøver indgik ikke i overvågningen. Der var 51 tilfælde med blodforgiftninger med VRE i 2016 og 26 tilfælde i 2015.

CPO/CPE

Data er opgjort på baggrund af de isolater, der er indsendt til CPO-overvågningen på SSI fra landets klinisk mikrobiologiske afdelinger. CPE er en delmængde af CPO. CPO står for carbapenemase-producerende organismer inkl. bakterier. CPE står for carbapenemase producerende enterobakterier og er nærmere beskrevet i afsnittet "Andre problematiske typer antibiotikaresistens" lige ovenfor.

I 2016 blev der isoleret 115 carbapenemase producerende organismer/bakterier (CPO) fra 99 patienter sammenholdt med 91 CPO fra 85 patienter i 2015. I 2016 var der 9 patienter der havde blodforgiftning med CPO sammenlignet med 8 i 2015. Af de 115 CPO fra 2016 var 94 isolater fra kliniske prøver og 21 var fra screeningsprøver.

I 2016 blev der isoleret 82 carbapenemase producerende enterobakterer (CPE) fra 72 patienter sammenlignet med 63 CPE i 2015. Otte patienter havde blodforgiftninger med CPE i 2016.

ESBL-producerende bakterier

Data er opgjort på baggrund af data indsendt til DANMAP-rapporterne fra landets klinisk mikrobiologiske afdelinger og er baseret på resistens overfor 3. generations cefolsporiner for *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae*. ESBL-producerende bakterier fra fækale screeningsprøver indgik ikke i overvågningen.

I 2016 var der 6821 patienter, der havde infektioner med ESBL-producerende bakterier, sammenlignet med 5729 patienter i 2015. I 2016 havde 402 af patienterne blodforgiftninger med ESBL-producerende bakterier (398 i 2015).

Clostridium difficile

Det årlige antal diagnosticerede *C. difficile* infektioner i Danmark er >5000 (heraf ca. 3800 hospital-acquired iflg. overvågningssystemet HAIBA). I de senere år har der været særligt fokus på den multiresistente *C. difficile* 027 klon (CD027), som indberettes særskilt. De fleste klinisk mikrobiologiske afdelinger på sygehusene har hurtig-diagnostik, som kan påvise denne klon. Derfor indsendes disse som hovedregel ikke til videre typning på SSI. Antallet af CD027 har i en periode været aftagende (2013-15) og ligget lidt under 500 per år i 2015 og 2016.

Tabel 3. Samlet oversigt over antal indsendte tilfælde, 2015-2016

	2015	2016	Blodisolater 2016	30-dages dødelighed
VRE	371	434	51	**
CPO	85	99	9	**
ESBL	5729	6821	402	**
<i>C. difficile</i> total*	4100* (ca. 5200)	Ukomplette data (ca. 5200)		13 % (beregnet på stikprøve)
CD027	388	422		

*Antal laboratorie-anmeldte *C. difficile* cases, manuelt registreret. Det reelle tal er ca. 5200 per år, men dette kan først angives korrekt når fuldstændige data er tilgængelige. Derfor ikke muligt at estimere forskellen mellem 2015 og 2016.

** Der er ikke beregnet 30 dages mortalitet for VRE, CPO/CPE eller for ESBL. Det skyldes, at der ikke modtages klinisk anmeldelser. Anmeldelsen er laboratoriebaseret. Der foreligger derfor ingen oplysninger om underliggende sygdom og beregningen af 30 dages mortaliteten vil derfor være misvisende.

MRSA, herunder husdyr-MRSA, i forhold til andre resistensproblemer

Udbredelsen af husdyr-MRSA-infektioner i Danmark skal søges begrænset, både af hensyn til den enkelte borger/patient og sundhedsvæsenet samt for at fastholde muligheden for at behandle med smalspektret antibiotika. Jo flere i befolkningen, der er bærere af husdyr-MRSA, jo større er risikoen for at syge og svækkede personer kan få husdyr-MRSA og dermed få en alvorlig infektion forårsaget af husdyr-MRSA. Det er derfor vigtigt at begrænse udbredelsen af husdyr-MRSA i befolkningen, men forholdsreglerne skal samtidig tage hensyn til, at husdyr-MRSA kun sjældent er årsag til alvorlig sygdom hos sunde og raske personer.

MRSA-ekspertgruppen finder det helt centralt for kampen mod antibiotikaresistens i husdyrproduktionen, at der fortsat sker en reduktion i antibiotikaforbruget i landbruget og særligt i svineproduktionen, også selvom der ikke er tydelig evidens for en sammenhæng mellem antibiotikaforbruget og forekomsten af husdyr-MRSA.

Der er i MRSA-ekspertgruppen enighed om, at MRSA, herunder husdyr-MRSA, er en trussel for syge og svagelige personer og en del af det samlede resistensproblem i verden. I Danmark og mange andre lande er husdyr-MRSA dog ikke den mest alvorlige resistenstrussel. En større trussel er de svært multiresistente bakterier som VRE, CPE, ESBL og *Clostridium difficile*. Infektioner med disse bakterier kan kun vanskeligt

behandles, og nogle af disse bakterietyper er på vej til at blive pan-resistente (resistente mod alle typer kendte antibiotika).

En præcis risikovurdering af MRSA, herunder husdyr-MRSA i forhold til andre resistente bakterier er ikke mulig. Dette skyldes, at de tilgængelige data er begrænsede, og at et fokus alene på fx blodforgiftninger kun vil beskrive toppen af isbjerget. Der er derfor brug for yderligere undersøgelser på området. En begrænsning ved en risikovurdering vil desuden være, at disse ofte er udformet som en beskrivelse af situationen i det skrevne øjeblik. Idet dynamikken inden for resistente bakterier er hurtigt skiftende, kan man risikere at binde politiske initiativer op på gamle problemstillinger og dermed overse nye og mere akutte trusler. Således er vi i Danmark i dag stærkt udfordret af VRE og CPE, hvilket ikke var tilfældet for blot få år siden. I bilag 8 refereres til forskellige internationale undersøgelser, hvor de forskellige resistenstyper inkl. MRSA vurderes efter, hvilke der udgør den største risiko. Der er dog ingen af disse, der fokuserer specifikt på husdyr-MRSA.

Flere af de virkemidler, der kan tænkes at have en effekt på MRSA medvirker også til at forebygge infektioner med andre resistente bakterier. Mange af de erfaringer, der er udsprunget fra MRSA-indsatsen kan overføres direkte i håndteringen af andre resistente bakterier, såsom hygiejne-standarter, isolationsforanstaltninger, screeningsprogrammer, overvågningssystemer, isolat-opbevaring og molekylær epidemiologi. Det er vigtigt at være opmærksom på, at det væsentlige mål med MRSA indsatsen er at forebygge introduktion af MRSA, herunder husdyr MRSA i vores sygehuse.

Derfor er det vigtigste fokuspunkt på nuværende tidspunkt for husdyr-MRSA at begrænse risikoen for at bære husdyr-MRSA fra svinestaldene ud i samfundet. Man skal med andre ord tilstræbe, at færre mennesker bliver bærere af husdyr-MRSA, og at færre kan bære det ind på sygehusene til syge og svagelige personer.

MRSA-ekspertgruppen bemærker dog, at det er vigtigt, at der foretages en nøje afvejning, når der afsættes midler til MRSA bl.a. til forskning, således at der også bliver midler til forskning i andre mere alvorlige resistente bakterier.

Se bilag 8 for det oprindelige bidrag ”en vurdering af betydningen af husdyr-MRSA i forhold til andre resistente bakterier.

Betydningen af antibiotikaforbruget for spredning af husdyr-MRSA

Husdyr-MRSA er resistente mod gruppen af penicillin-lignende antibiotika og mod tetracyclin. På grund af den universelle forekomst af tetracyclin-resistens og det faktum, at tetracyclin har været det mest anvendte antibiotikum til grise i stort set alle lande med intensiv svineproduktion, mistænkes brugen af dette antibiotikum for at have bidraget væsentligt til den store udbredelse af husdyr-MRSA blandt svin. Dette er dog ikke dokumenteret og husdyr-MRSA findes også udbredt i besætninger, der slet ikke anvender tetracyclin.

Der er to uafklarede forhold i denne problematik. Det ene er, hvorvidt antibiotika, herunder tetracyclin spiller en rolle for at husdyr-MRSA kommer ind i den enkelte husdyr-MRSA negative besætning (første etablering af smitte med husdyr-MRSA). Det andet er, om antibiotika spiller en rolle for spredning, hvis bakterien er kommet ind i besætningen.

Sammenhæng mellem brug af antibiotika og risikoen for smitte med husdyr-MRSA

Smitte af husdyr-MRSA negative besætninger sker overvejende ved indkøb af husdyr-MRSA positive dyr og, fra mennesker, der er bærere af bakterien. Andre faktorer har imidlertid også betydning. I Holland er der konstateret positive besætninger, hvor der ikke kan konstateres kontakt til andre positive besætninger. I områder, hvor besætningerne ligger tæt, hvilket er tilfældet flere steder i Holland, kan der være tale om luftbåren smitte om end introduktion af smitte via human kontakt også er en vigtig risikofaktor jf. norske erfaringer.

Flere forhold taler imod, at brugen af tetracyclin og andre antibiotika er en væsentlig risikofaktor i forbindelse med etablering af MRSA i en MRSA negativ besætning. Under eksperimentelle forhold har dyr, der behandles med tetracyclin ikke en højere risiko end ubehandlede dyr for at blive smittet med husdyr-MRSA. De dyr, der behandles, har dog et højere antal bakterier i næsehulen. Tilsvarende bliver husdyr-MRSA-negative grise positive ved at dele sti med grise, der er bærere af bakterien, uanset om der bruges antibiotika eller ej. Det er dog ikke overraskende, idet stafylokokbakterier primært smitter ved kontakt. Husdyr-MRSA er altså fuldt ud i stand til at smitte hovedparten af dyrene, selvom der ikke anvendes antibiotika..

Samlet set har antibiotika, herunder tetracyclin derfor næppe den store betydning for, at husdyr-MRSA negative besætninger får husdyr-MRSA ind i stalden. Fokus, i bestræbelserne på at undgå etablering af smitte med husdyr-MRSA i negative besætninger, bør derfor stadig være på at undgå kontakt med inficerede dyr og mennesker.

Sammenhæng mellem brug af antibiotika og risikoen for spredning af husdyr-MRSA

Systematiske undersøgelser af risikofaktorer, der påvirker sandsynligheden for at teste positiv for husdyr-MRSA viser en sammenhæng mellem antibiotikaforbruget, især via flokmedicinering og sandsynligheden for at en gris i besætningen tester positiv. I tråd hermed viser danske undersøgelser, at når bakterien er inde i stalden, har antibiotika betydning for spredning af husdyr-MRSA via selektion og opretholdelse af resistente bakterier. Der er dog ingen af de udenlandske videnskabelige undersøgelser, der fremhæver tetracyclin som særligt farlig i forhold til de andre typer af antibiotika, som husdyr-MRSA er resistente imod.

I andre undersøgelser er brugen af antibiotika dog ikke udpeget som en væsentlig risikofaktor. Det skyldes sikkert, at der er tæt sammenhæng mellem, hvilken produktionsform besætningen har og hvilken måde antibiotika anvendes på. Driftsformen kan så i disse tilfælde skjule antibiotikas virkning, netop fordi den i sig selv er en væsentlig risikofaktor.

Samlet set må det konkluderes at brug af antibiotika, herunder tetracyclin formentlig ikke er en væsentlig faktor i forbindelse med nysmitte, men at intensivt antibiotikaforbrug sandsynligvis bidrager til, at husdyr-MRSA nemmere udbredes blandt grise i besætningen, når smitten er kommet ind. Om man kan drage den omvendte konklusion, at nedsat forbrug vil lede til mindre smittespredning, er uafklaret.

Faktuelt om dyrs behov for kobber og zink samt lovgivning

Alle levende organismer har et ernæringsmæssigt behov for kobber og zink, som skal dækkes af foderet. De to mikromineraler findes naturligt i alle fodermidler af plante- og dyreoprindelse, men indholdet er ofte for lavt til at dække behovet. For at undgå mangelsygdomme er det derfor ofte nødvendigt at tilsætte ekstra kobber- og zinkforbindelser til grisenes foder. I EU er brugen af kobber og zink til dækning af dyrs fysiologiske behov reguleret som fodertilsætningsstof. Der er fastlagt maksimumgrænser bestemt ud fra viden om dyrenes fysiologiske behov. Der pågår et arbejde på Aarhus Universitet om at få yderligere viden om dyrs fysiologiske behov som grundlag for eventuelle tilpasninger af grænseværdierne.

EU har i juli 2016 vedtaget justeringer af maksimumgrænseværdierne for zink i foder. For svin betød det, at den gældende maksimumgrænse på 150 mg zink/kg fuldfoder blev bibeholdt for smågrise og søer, mens den blev reduceret fra 150 til 120 mg/kg for slagtesvin. De nye grænser indføres over en 1-2-årig overgangsperiode.

EFSA kom ligeledes i juli 2016 med en udtalelse om brugen af kobber som tilsætningsstof i foder. EFSA foreslår en reduceret grænseværdi på 25 mg/kg for smågrise mod den nuværende grænseværdi på 170 mg/kg fuldfoder. Dette vil formodentlig danne grundlag for nedjustering af de gældende maksimumsgrænser for kobber i EU. Det norske Veterinærinstitut oplyser, at det fysiologiske behov for kobber hos smågrise ifølge de fleste reviews blot er på 6 mg/kg foder.

I den forbindelse noterer MRSA-ekspertgruppen sig, at Det Europæiske Lægemiddelagentur i december 2016 har indstillet, at lægemidler med zinkoxid til forebyggelse af diarre hos smågrise trækkes af markedet af miljøhensyn. Europa-Kommissionen har den 26. juni 2017 vedtaget en afgørelse, der indebærer, at medlemsstaterne skal tilbagekalde alle markedsføringstilladelser for veterinære lægemidler, der indeholder zinkoxid, som indgives oralt til svin. MRSA-ekspertgruppen betragter det som vigtigt, at udfasning af zinkoxid som lægemiddel til grise ikke fører til øget brug af antibiotika og opfordrer til at omstille produktionen, så fravæning af smågrise sker på en måde, der ikke i så høj grad fører til tarmbetændelse hos grisene.

Betydningen af kobber og zink for husdyr-MRSA

Zinkoxid ordineres som lægemiddel i vid udstrækning til kontrol af diarré hos smågrise i de første to uger efter fravæning. Zinkoxid er stort set uopløseligt. Det ordineres i koncentrationer på typisk 2.500 ppm (2,5 g/kilo foder). Forbruget svarer til cirka 16 g zinkoxid per gris. Disse mængder er langt over grisenes fysiologiske behov, men det angives at have en effekt imod fravæningsdiarré, selvom virkningsmekanismen er ukendt. Forbruget af lægemiddelzink er steget stærkt i perioden 2005 – 2011, fra omkring 170 tons zinkoxid til omkring 500 tons, men har ligget nogenlunde stabilt siden. Denne stigning er dog ikke blevet modsvaret af et tilsvarende fald i forbruget af antibiotika til svin (DANMAP 2015).

Husdyr-MRSA har en høj grad af resistens overfor zink. Dette skyldes, at denne MRSA-type ofte har et specielt gen (*czrC*), som koder for zinkresistens. Zinkresistens genet er oftest koblet til MRSA genet (*mecA*) i husdyr-MRSA og brugen af zinkoxid kan således tænkes at medvirke til opretholdelse og udbredelse af husdyr-MRSA.

Resistens overfor kobber er ikke beskrevet specifikt i forhold til husdyr-MRSA, men kendes og er beskrevet hos *Enterococcus faecium*, hvor genet er koblet til gener, der koder for resistens overfor antibiotikagrupperne makrolider og vancomycin (bilag 9).

MRSA's betydning for human sundhed og sundhedsvæsenet i dag

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at husdyr-MRSA udgør et lille sundhedsproblem for befolkningen som helhed. Husdyr-MRSA udgør dog et voksende sundhedsproblem især for syge og svagelige patienter.

Sundhedsvæsenet skelner generelt ikke imellem husdyr-MRSA og andre typer MRSA, idet alle typer af MRSA er uønsket i det danske sundhedsvæsen både på sygehusene og plejehjem m.v. Der skelnes ikke, idet alle typer MRSA, herunder husdyr-MRSA anses for en trussel for syge og svagelige patienter. Overordnet håndteres husdyr-MRSA altså som andre MRSA-typer. Sundhedsvæsenets indsats har dels til formål at give den enkelte den bedst mulige behandling, hvis man har MRSA, dels at beskytte andre sårbare mod smitte, især på hospitaler, plejehjem mv.

Husdyr-MRSA adskiller sig på flere måder fra andre MRSA typer idet;

- 1) Personer, der arbejder i svinebesætninger bliver ikke behandlet for husdyr-MRSA så længe de arbejder i en svinebesætning og dermed løbende er udsat for smitte, hvilket indebærer, at en bærertilstand kan blive langvarig med hvad deraf følger, fx risiko for videresmitte og at personen på et tidspunkt får en infektion. Dette for ikke at inducere mulighed for yderligere resistens
- 2) Personer, der får husdyr-MRSA er typisk yngre og mere raske, end hvad gælder for øvrige MRSA-typer
- 3) Bærertilstand erhverves typisk gennem arbejdet.

I Sundhedsstyrelsens "Vejledningen om forebyggelse af spredning af MRSA" fokuseres på sundhedsvæsenets indsats i forhold til at begrænse sygdom og spredning af MRSA på hospitaler, på plejehjem og andre steder, hvor syge og svækkede personer opholder sig. Det skyldes, at personer, der i forvejen er syge eller svækkede, er i størst risiko for at få alvorlig sygdom forårsaget af stafylokokker, herunder MRSA inklusiv husdyr-MRSA.

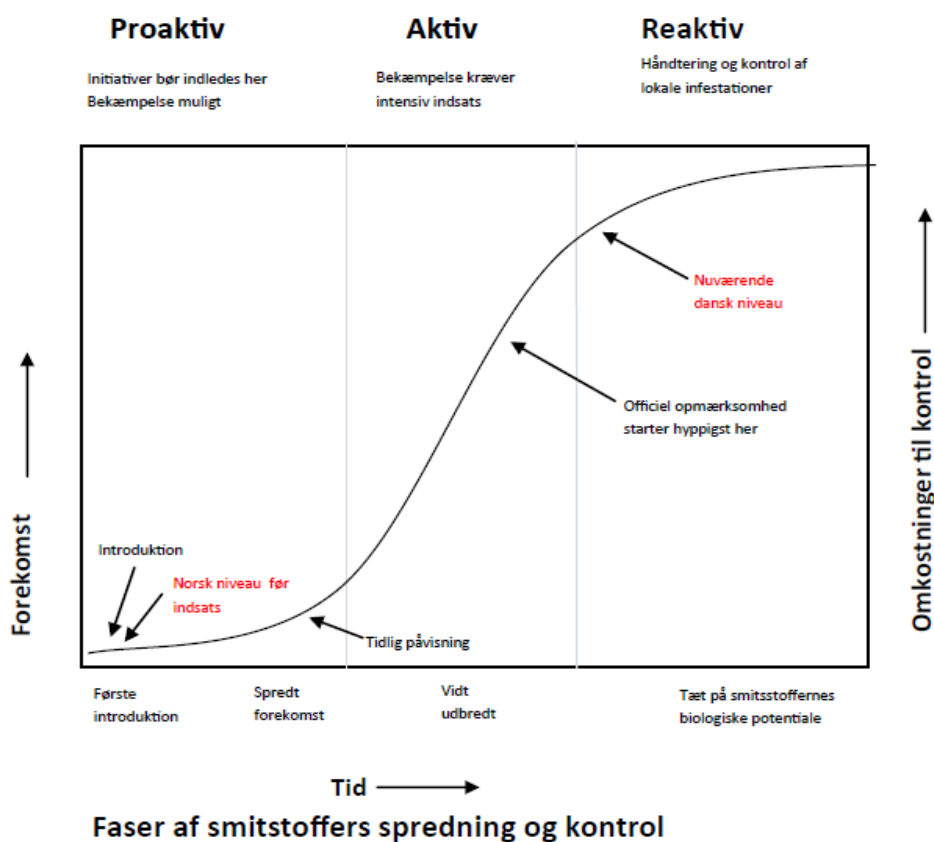
Forebyggelsen i sundhedsvæsenet bygger både på hygiejne og på behandling af MRSA-bærertilstand. Personalet skal ved overholdelse af de infektionshygiejniske retningslinjer forebygge spredning, hvad enten det er fra en patient på et hospital, fra en beboer i en plejebolig eller fra en borger, der modtager hjemmepleje.

For at forebygge spredning i sundhedsvæsenet og behandle bærere af MRSA, herunder også husdyr-MRSA screenes der for MRSA smitte i forbindelse med indlæggelser. Når der screenes, skelnes der, i forhold til håndtering, heller ikke imellem de forskellige MRSA typer. Situationer, der disponerer for smitte med MRSA, betegnes som risikosituationer. Risikosituationer deles i almene risikosituationer og specielle risikosituationer. Der er fire almene risikosituationer, hvor kontakt til svin er en af dem. For almene risikosituationer skal personalet spørge hver gang. Derudover er der specielle risikosituationer, hvor der ikke skal spørges rutinemæssigt. Bilag 11 indeholder skema over alle risikosituationerne.

Husdyr-MRSA (CC398) udgør ca. 1/3 af alle nye fund af MRSA i Danmark. Da kun en mindre andel findes i forbindelse med infektioner udgør husdyr-MRSA ikke et større human klinisk problem end andre MRSA typer. I 2016, udgjorde husdyr-MRSA således 218/1356 (16 %) infektioner med MRSA. Spredning fra staldene til det omgivende samfund har været proportionel over tid, således har husdyr-MRSA tilsyneladende ikke etableret sig med et selvstændigt reservoir i befolkningen uden dyrekontakt. Det kan skyldes at husdyr-MRSA er dårligere tilpasset mennesker end andre humane MRSA typer. Dette billede kan ændre sig, da der sporadisk findes mere humant tilpassede varianter af husdyr-MRSA.

Faser af smitstoffers spredning

Figur 5 viser muligheder for bekæmpelse af en infektion ud fra forekomsten angivet ved selve kurven.



Figur 5. De forskellige faser af smitstoffers spredning over tid. Figuren illustrerer, hvilke bekæmpelsesmuligheder der kan være det optimale valg i alt efter, hvor udbredt smitstoffet er.

Når der skal tages stilling til tiltag for infektion/smitstoffer, som fx en given sygdom, eller som her en specifik resistent bakterie, som fx husdyr-MRSA, skal man kende forekomsten af bakterien i den population, hvor man gerne vil indføre tiltag. Forekomsten skal beregnes ud fra en repræsentativ stikprøve af en størrelse, der giver 95 % sikkerhed for at resultatet er korrekt. Herefter er det muligt ud fra forekomsten, at vurdere, hvor på kurven over en epidemiologisk udvikling forekomsten er. Det kan bruges som støtte til at vurdere, hvilke tiltag der vurderes at være de mest hensigtsmæssige.

Tidligt i forløbet vil udryddelse være lettest, mens det senere i forløbet vil blive sværere. Kurven bygger på tidligere erfaringer, der viser at det senere i forløbet, vil være mest hensigtsmæssigt at håndtere situationen med andre initiativer end udryddelse.

Risikovurderinger og dilemmaer

Risikovurdering for husdyr-MRSA 2017

MRSA-ekspertgruppen er i 2017 enige om, at den overordnede konklusion i risikovurderingen fra 2014 i princippet stadig er gældende (bilag 10). Det skal dog nævnes, at udbredelsen af husdyr-MRSA i slagtesvinebesætninger er steget fra 68 % i 2014 til 88 % i 2016, og i takt med denne stigning er antallet af personer med husdyr-MRSA, der ikke har kendt kontakt til dyr også steget. I 2014 var antallet 137 personer, 140 i 2015 og i 2016 var antallet steget til 209. På denne baggrund er det relevant at nuancere konklusionerne. Konklusionerne af den humane sygdomsrisiko mv. ved husdyr-MRSA lyder derfor:

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at husdyr-MRSA udgør et lille sundhedsproblem for befolkningen som helhed. Husdyr-MRSA udgør dog et voksende sundhedsproblem især for syge og svagelige patienter.

De sundhedsmæssige, økonomiske og sociale problemer ved forekomst af husdyr-MRSA vedrører:

- Gruppen af syge og svagelige personer, der generelt har en øget risiko for at få alvorlige behandlingskrævende stafylokokinfektioner, samt personer i øvrigt i forbindelse med operative indgreb. For disse vil en infektion med MRSA, herunder husdyr-MRSA, kunne resultere i, at sygdomsforløbet bliver mere langvarigt. Danske data tyder dog ikke på, at risikoen for dødsfald er øget ved infektion med husdyr-MRSA i forhold til andre MRSA typer.
- Sammenlignet med andre MRSA typer er der ikke data der tyder på, at infektion med eller bærerskab af husdyr-MRSA indebærer en større risiko for senere *S. aureus* relateret sygelighed i en 2-årig opfølgingsperiode, længere tid i sygehus, eller overdødelighed. Disse data er præliminære og stammer fra SSI/DTU husdyr-MRSA forskningsprojektet initieret under husdyr-MRSA handlingsplanen.
- Personer, der får påvist husdyr-MRSA og deres husstandsmedlemmer, udsættes ofte for stigmatisering i lokalsamfundet til trods for, at de ikke udgør en sundhedsrisiko for andre mennesker. Dette gælder i dag i særlig grad personer, der arbejder i svinebesætninger og deres familier. Det har vist sig at være vanskeligt at kommunikere budskabet om, at personer med direkte eller indirekte kontakt (husstandsmedlemmer) til svinebesætninger kun udgør en lille smitterisiko for det omgivende samfund.
- Sundhedsvæsenet bruger betragtelige ressourcer på at forebygge spredning af husdyr-MRSA blandt mennesker, blandt andet ved test, isolation og forebyggende behandling af patienter, der har husdyr-MRSA inden hospitalsindlæggelser. Det koster sundhedsvæsenet 48 mio. kr., som nærmere beskrevet i afsnittet "Opdatering af KORA's sundhedsøkonomiske vurdering af husdyr-MRSA". Hvis husdyr-MRSA bliver mere udbredt i samfundet, kan man ikke længere afgrænse MRSA testningen på hospitalerne til personer (og deres husstandsmedlemmer), der arbejder med svin, personer der har

haft MRSA eller personer, der har været indlagt i udlandet. Som konsekvens heraf kan smittespredning, ressourcer til behandling m.v. blive forøget. Konkretisering af denne merrisiko, der afhænger stærkt af, om bakterien kan begrænses til svinebesætninger, og kvantificering af yderligere ressourceforbrug i sundhedsvæsenet, er vanskeligt pga. en række usikkerhedsmomenter.

- En yderligere stigning i forekomsten af MRSA, herunder husdyr-MRSA, i samfundet vil få konsekvenser for brugen af antibiotika (mere bredspektret behandling som 1. valg), hvilket vil medføre andre resistensproblematikker og øgede meromkostninger.

Risikoen for smitte fra kød er begrænset

Risikoen for smitte via kød blev i 2014 vurderet til at være begrænset. Selvom kød stadig kan være overfladekontamineret med husdyr-MRSA, vurderes risikoen for smitte via kød uændret. Siden risikovurderingen i 2014 er der ikke fundet yderligere evidens for at kødet kan udgøre en risiko, hvorfor risikoen for smitte fra kød i 2017 stadig vurderes til at være begrænset.

I 2016 fandt Fødevarestyrelsen husdyr-MRSA i 40 % af de undersøgte prøver med svinekød - se bilag 4. Da kød ikke er en væsentlig smitekilde til husdyr-MRSA, er resultatet ikke problematisk. Eventuel smitte fra kød sker mest sandsynligt ved håndteringen af fersk kød og næppe ved indtagelse. Ved anvendelse af almindelig god køkkenhygiejne ved tilberedning af kød undgås smitte fra fødevarer. Det samme gælder og har været gældende igennem flere år for kød indeholdende andre bakterier så som salmonella, campylobacter mv.

I bilag 10 findes en detaljeret beskrivelse af vurdering af risiko for smitte for flere forskellige smitteveje, fx smitte via kød eller fra dyr til mennesker.

Dilemmaet: Manglende motivation

Ekspertgruppen bemærker, at det altid vil være en udfordring at få alle til at efterleve regler uanset, hvor fornuftige reglerne er set fra et infektionshygiejnisk synspunkt. Den enkeltes motivation vil i den forbindelse være en afgørende del af løsningen. Det er vigtigt at motivere den enkelte til at foretage den rigtige handling. Derfor er tilskyndelse ved fx kampagner, strukturelle interventioner (fx med henblik på at reducere smittepresset i staldene) eller anvendelse af nudging samt gentagelser af kampagner med passende intervaller vigtige redskaber. Det, at gentagelse er vigtigt, er et kendt fænomen fra flere forskellige typer kampagner fx hastighedskampagner. Foruden tilskyndelse er det også muligt at foretage kontrol af forholdene kombineret med en vejledning, idet kontrol ikke er motiverende i sig selv.

Dilemmaet: Syge dyr skal behandles

Når antibiotika anvendes til behandling af dyr, er der (ligesom for anvendelse af antibiotika til mennesker) en risiko for, at der udvikles resistente bakterier. Resistens betyder uanset hvorfra det er opstået, at der kan være problemer med virksomme antibiotika til behandlingskrævende infektioner og der tapes behandlingsmuligheder. Brugen af antibiotika i husdyrproduktionen skal ske, så det fortsat er muligt at behandle syge mennesker. Svineproduktionen står for ca. 75 % af det samlede antibiotika til dyr.

Reduktion af antibiotikaforbruget i husdyrproduktionen bør også ske med opmærksomhed på de etiske dilemmaer, det indebærer for dyrevelfærden. Det er også et etisk dilemma i, at dyr aflives i stedet for at blive behandlet. En anden udfordring er, at samtidig med at forbruget reduceres, skal det sikres, at der ikke skabes incitament til at undlade at behandle syge dyr eller til ulovlig anskaffelse og anvendelse af antibiotika. Ved brug af ulovligt anskaffet antibiotika kan registrering af forbrug og dermed gult kort undgås. (bilag 24).

MRSA ekspertgruppen bemærker, at det etiske dilemma med behandling af syge dyr er en særskilt diskussion, som på nuværende tidspunkt ikke berøres yderligere.

Økonomiske betragtninger

Opdatering af KORA's sundhedsøkonomiske vurdering af husdyr-MRSA

I 2015 gennemførte Det Nationale Institut for Kommuner og Regioners Analyse og Forskning (KORA) på opdrag af Sundheds og Ældreministeriet en analyse af omkostninger ved husdyr-MRSA for sundhedsvæsenet i Danmark.

Det primære formål med undersøgelsen var at opgøre de økonomiske omkostninger ved husdyr-MRSA i Danmark i 2015 set fra sundhedsvæsenets perspektiv fordelt på regioner, kommuner og stat. Opgørelsen var afgrænset til de direkte omkostninger for den offentlige del af sundheds- og plejesektoren.

Et sekundært formål var at fremskrive de årlige omkostninger forbundet med husdyr-MRSA til 2025 ved forskellige scenarier for udviklingen i smittetrykket.

De samlede årlige omkostninger og gennemsnitlige omkostninger pr. smittet blev opgjort ud fra antallet af smittede med husdyr-MRSA i 2014 og gældende retningslinjer i henhold til Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2012.

Undersøgelsen viste, at de samlede årlige omkostninger ved husdyr-MRSA for sundhedsvæsenet i Danmark i 2014 var ca. 43 mio. kr., svarende til 19.266 kr. pr. person smittet med husdyr-MRSA. Rapporten fra 2015 indikerede, at omkostningerne ved husdyr-MRSA vil stige fremover, selvom antallet af nye tilfælde måtte stagnere eller falde. Det er de vedvarende positive, personer smittet med husdyr-MRSA, som ikke behandles for bærertilstand på grund af daglig kontakt med levende svin eller af andre årsager, der er årsag til denne forventede stigning.

Størstedelen af omkostningerne vedrører forebyggelse af smittespredning (75 %). De største poster herunder er screening på sygehuse (13,0 mio. kr.), laboratorieanalyser (7,1 mio. kr.) og isolation af patienter på sygehuse (6,8 mio. kr.).

De samlede årlige omkostninger ved husdyr-MRSA fordelte sig med 86 % i regionerne, 6 % i kommunerne og 8 % i staten. Omkostningerne i regionerne fordelte sig med 95 % på sygehuse inkl. MRSA-enheder og 5 % på sygesikringen (honorarer til alment praktiserende læger, tilskud til medicin mv.).

Der findes ikke tidligere undersøgelser af omkostninger ved husdyr-MRSA for sundhedsvæsenet i Danmark, som man kan sammenligne resultatet med. Resultaterne af undersøgelsen stemte godt overens med resultater af en undersøgelse af omkostninger ved husdyr-MRSA i Norge.

Sundhedsstyrelsen finder, at de beregnede udgifter for sundhedsvæsenet fortsat er gældende i 2017. Dog må der tillægges en merudgift til implementering af Sundhedsstyrelsens reviderede vejledning fra 2016 (bilag 12 giver detaljer omkring udvidelsen), hvor følgende punkter blev tilføjet:

1. Udvidelse af risikogrupper: Som en del af de specielle risikosituationer er indføjet tilfælde, hvor personer har haft arbejde på minkfarme eller er husstandsmedlem til person, der har.
2. Isolationsregler ved mistanke om smitte med husdyr-MRSA smitte: Fremover skal personer, der jævnligt har direkte kontakt til levende svin, isoleres allerede ved indlæggelse og ikke først ved positivt prøvesvar, som praksis har været hidtil.

Ad 1. Der er tale om en udvidelse af antallet af personer, der i forbindelse med indlæggelse skal undersøges, behandles og følges op. I Danmark arbejder 6.000 personer med mink, heraf har ikke alle dog arbejde på minkfarme. Dertil skal lægges 2,1 husstandsmedlemmer pr. husstand. Dermed er et kvalificeret bud, at risikogruppen udvides med maksimalt 12.600 personer, jf. forbeholdet ovenfor.

En arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen dokumenterede i 2006 priserne for bl.a. laboratorieundersøgelser i relation til prøvetagning for MRSA. Dengang kostede en såkaldt basisanalyse for MRSA 1.065 kr. pr. negativ

prøve. Såfremt en prøve er positiv, tillægges yderligere undersøgelsesomkostninger i forbindelse med konfirmation af diagnose og subtypebestemmelse.

Ad 2. Der er tale om en udvidelse af foranstaltningerne i forbindelse med prøvetagning af personer med direkte kontakt til svin. Dette skyldes, at mindst 88 % af gårde med svin i dag er positive (FVST 2016), og at der derfor er meget stor risiko for, at man er positiv for MRSA, hvis man arbejder med svin. De nye isolationsregler skønnes at kunne medføre en meromkostning, idet flere personer vil skulle isoleres straks ved indlæggelse og ikke først efter fremkomst af positivt prøvesvar (1-2 døgn ekstra isolering). I den vejledning, som KORA udregningen fra 2015 bygger på anbefales det først at isolere den pågældende risikogruppe ved positivt prøvesvar. Til gengæld skønnes den tidlige isolering at kunne forhindre smittespredning til medpatienter på samme stue, som derved undgår at skulle podes og eventuelt isoleres.

I Danmark arbejder ca. 10.300 personer i svinesektoren. En arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen dokumenterede i 2006 priserne for bl.a. at isolere patienter på baggrund af smitte med MRSA. Dengang var omkostningerne pr. dag på enestue 3.000 kr.

Konklusion

Den af KORA i 2015 gennemførte analyse af omkostninger ved husdyr-MRSA for sundhedsvæsenet i Danmark viste, at de samlede årlige omkostninger ved husdyr-MRSA for sundhedsvæsenet i Danmark i 2014 var ca. 43 mio. kr. Sundhedsstyrelsen finder at de beregnede udgifter for sundhedsvæsenet fortsat er gældende i 2017. Dog må der tillægges en merudgift til implementering af Sundhedsstyrelsens reviderede vejledning fra 2016. Sundhedsstyrelsen vurderer, at udgivelsen af Sundhedsstyrelsens reviderede vejledning til forebyggelse af spredning af MRSA i 2016 er forbundet med en årlig meromkostning på omkring fem millioner kroner.

IFRO's økonomiske udregninger

MRSA-ekspertgruppens rapport skal ifølge kommissoriet for dens arbejde bl.a. indeholde en beskrivelse af, hvilke initiativer der skal til for at udrydde/reducere husdyr-MRSA i svineproduktionen og andre husdyrarter. Det er i den forbindelse forudsat, at der så vidt muligt skal anvendes en helhedsorienteret tilgang til fremtidige indsatser, hvorved der tages hensyn til de samfundsøkonomiske konsekvenser, herunder både de erhvervsøkonomiske, statsfinansielle og sundhedsøkonomiske omkostninger i overensstemmelse med Rigsrevisionens beretning om det tidligere Fødevareministeries indsats mod husdyr-MRSA, oktober 2015.

Med henblik på at udrede de samfundsøkonomiske omkostninger ved at håndtere og bekæmpe husdyr-MRSA som beskrevet i MRSA-ekspertgruppens rapport har Miljø- og Fødevareministeriet indgået aftale med Københavns Universitet, Institut for Fødevarer- og Ressourceøkonomi (IFRO), om at levere en beskrivelse af de samfundsøkonomiske konsekvenser ved de nævnte scenarier opdelt på erhvervsøkonomiske, sundhedsøkonomiske og øvrige samfundsøkonomiske konsekvenser. IFRO's sundhedsøkonomiske vurdering af husdyr-MRSA bygger videre på rapporten udarbejdet af KORA i 2015.

Konklusionen af IFRO's rapport:

Sammenfattende analyse af omkostningerne ved sanering eller forsøge at holde husdyr-MRSA i besætningerne

Omkostningerne er af IFRO vurderet ved henholdsvis en sanering af svineproduktionen med henblik på udryddelse af husdyr-MRSA i produktionsleddet (scenarie 1) og ved en inddæmningsstrategi, hvor man forsøger at holde husdyr-MRSA på bedriften (scenarie 3).

Det skønnes, at det over en 15 års tidshorizont samlet vil koste det danske samfund i størrelsesorden 14-15 mia. kr. (nutidsværdi) at sanere den danske svineproduktion for husdyr-MRSA, med den største del af omkostningerne i den 5-årige saneringsperiode, men også med omkostninger i de efterfølgende år som følge af reinfektioner og langsigtede følger af tabt avlsfremgang.

Langt hovedparten af omkostningerne ligger i selve svinesektoren i form af rengøringsomkostninger, produktionstab og tabt værdi af avlsarbejdet, mens andre erhverv i tilknytning til svinesektoren kan imødesee samlet tab på cirka 5 mia. kr.

Analyserne viser endvidere, at en landsdækkende saneringsstrategi vil kunne medføre tab af op mod 4.500 fuldtidsstillinger i de år, hvor beskæftigelseseffekterne er størst (2022-2024), navnlig i slagterisektoren. Også efter saneringsperiodens ophør vil der være et tab af arbejdspladser – samlet i størrelsesorden 300 fuldtidsstillinger per år.

De sundhedsøkonomiske gevinster, som over en 15 års tidshorizont kan opnås gennem sanering, skønnes at have en samlet værdi på 0,5-1 mia. kr.

Det skønnes af IFRO, at de foreslåede tiltag for at holde husdyr-MRSA inde i besætningerne og herved undgå spredning til det omgivende samfund (scenarie 3) vil koste det danske samfund under 1 mia. kr.

I scenarie 3 skønnes, at omkostningerne i Sundhedsvæsenet til forebyggelse samt generel overvågning og rådgivning, som udgør 93 procent af omkostningerne, ikke vil blive reduceret. De sundhedsøkonomiske besparelser vil dermed bestå af færre omkostninger til behandling af husdyr-MRSA-betinget sygdom, og de skønnes at udgøre højst 70 mio. kr. over den 15 årige periode (nutidsværdi).

IFRO har ikke taget stilling til skattemæssige forhold, finansiering eller omkostningsfordeling mellem stat og erhverv i scenarierne, ligesom der ikke er inddraget vurderinger af, hvilke tiltag der vil være nødvendige for at sikre efterlevelse af de påtænkte krav.

Flere detaljer om de samfundsøkonomiske konsekvenser kan findes i selve IFRO's rapport "Analyser af omkostninger for håndtering og bekæmpelse af husdyr-MRSA i svin", som findes i bilag 21. Bilaget indeholder endvidere følgende bagvedliggende rapporter: "Bilagsrapport om erhvervsøkonomiske analyser af omkostninger for håndtering og bekæmpelse af husdyr-MRSA i svin", "Bilagsrapport om sundhedsøkonomiske analyser af forekomst af husdyr-MRSA i svin" og "Bilagsrapport om analyser af økonomiske konsekvenser for forsynings- og forarbejdnings erhvervene ved sanering for husdyr-MRSA".

Hvornår kan kontakt til svin fjernes som risikogruppe på hospitalerne?

Ud fra et sundhedsfagligt og sundhedsøkonomisk perspektiv er det interessant, hvornår det vil være muligt at udelade kontakt til svin som en almen risikosituation. I den situation vil der være penge at spare i sundhedsvæsenet. I den nuværende vejledning om MRSA-screening for sundhedspersonale (bilag 11) er hyppig kontakt til svin en almen risikofaktor for husdyr-MRSA.

Udregninger viser, at forekomsten hos de mennesker, der har kontakt til svin skal sænkes til et niveau under 5 %, før det kan være relevant helt at fjerne "kontakt til svin" som en risikofaktor i MRSA-vejledningen for sundhedspersonale (bilag 13). Dette er under forudsætning af, at der ikke sker en udvikling, så forekomsten i befolkningen stiger, idet udregningerne er baseret på, at forekomsten af husdyr-MRSA generelt er konstant. Når forekomsten hos mennesker med kontakt til svin kommer under 20 % kan man overveje at flytte risikoen fra almen risikosituation til speciel risikosituation, hvilket indebærer, at ikke alle skal spørges ved indlæggelse, men at patienten selv kan oplyse om kontakten med svin og at den praktiserende læge, der bedre kender patienten kan være opmærksom herpå ved planlagt indlæggelse (som var strategien i starten, jf. nedenstående afsnit) og som i dag gælder ved kontakt med mink. Det bør bemærkes, at ud af de 88 % procent

positive svinebesætninger er 70 % af de personer, der arbejder i staldene positive. Forekomsten hos mennesker uden hyppig kontakt til levende svin er mindre end 1 %.

Husdyr-MRSA initiativer gennem tiden

Håndtering af husdyr-MRSA i sundhedsvæsenet

I den første udgave af Sundhedsstyrelsens MRSA-vejledning, der udkom i november 2006 indgik husdyr-MRSA ikke. Kort tid efter udgivelsen blev husdyr-MRSA dog erkendt som et muligt problem. Sundhedsstyrelsen nedsatte en tværsektoriel arbejdsgruppe herom i december 2006. En projektgruppe gennemførte flere forskningsprojekter.

I 2008 blev Fødevarer-, Sundheds- og Beskæftigelsesministeriet informeret om, at der var risiko forbundet med at arbejde i svinebesætninger. De første informationsbreve blev udsendt i 2008 til husstande med kontakt til en svinebesætning, hvor husdyr-MRSA enten direkte var påvist hos dyrene i besætningen eller hos en person med tæt kontakt til besætningen. Af brevet fremgik det bl.a., at pågældende selv skulle informere ved kontakt med sundhedsvæsenet. Brevet blev revideret flere gange og i 2011 blev målgruppen ændret til "Til dig og din husstand, hvis du dagligt arbejder i en svinestald (eller på anden måde arbejder med levende svin) - eller har fået påvist MRSA af svinetype (kaldet MRSA 398)".

Den nye "brede" risikogruppe, hvor også hyppig kontakt til levende svin blev en almen risikosituation, kom med i 2. udgave af Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2012, som en af fire almene risikosituationer, hvor sundhedspersonale aktivt skal spørge patienten ved indlæggelse mv. Seneste udgave er 3. udgaven fra 2016, hvor bl.a. kontakt til mink kom med som speciel risikosituation (bilag 11).

Håndtering af husdyr-MRSA i fødevarerministerielt regi

Fødevarestyrelsen blev gjort bekendt med husdyr-MRSA første gang i 2006 af Danmarks Tekniske Universitet (DTU), som på baggrund af udenlandske studier beskrev husdyr-MRSA som en "nyopdaget zoonose". Siden da er der foretaget adskillige screeninger af forekomsten primært i svin og flere tiltag er iværksat.

Hidtidige indsatser som etablering af "forum for husdyr-MRSA", "ministerens 5- punkts plan", generelle antibiotikareducerende tiltag som "gult kort ordningen", "skærpede regler for flokmedicinering" og "differentierede afgifter på antibiotika" er alle tiltag, der er iværksat forud for MRSA risikovurderingen fra december 2014. Læs mere på Fødevarestyrelsens hjemmeside:

https://www.foedevarestyrelsen.dk/SiteCollectionDocuments/25_PDF_word_filer%20til%20download/o8k_ontor/Pressesager/Pressemeddelelser%202014/Rapport_fra_MRSA-ekspertgruppe.pdf

I april 2015 indgik miljø- og fødevarerministeren på baggrund af MRSA risikovurderingen fra 2014 et bredt forlig om en 4- årig handlingsplan for husdyr-MRSA.

Handlingsplanen (bilag 1) indeholder en lang række områder, hvor der sættes ind med tiltag og forskning for at begrænse spredningen af husdyr-MRSA. De overordnede områder i handlingsplanen er:

1. Reduktion i antibiotikaforbruget til svin med 15 % fra 2015 – 2018 (bilag 14 – Kobber og Zink - Igangværende initiativer og bilag 24 – Reduktion i antibiotikaforbruget - igangværende initiativer)
2. Hygiejnetiltag der har fokus på at hindre spredning af husdyr-MRSA til det omgivende samfund samt hensynet til arbejdsmiljøet (bilag 25 – "Smittebeskyttelse – nuværende regler")
3. Reduktion af smitte i de enkelte besætninger – indgår i forskningsprojektet igangsat i regi af handlingsplanen (bilag 22 – "Forskningsprojekter")
4. Overvågning af udviklingen af husdyr-MRSA forekomsten over tid (bilag 4 – "Screeningsresultater")
5. Forskning i husdyr-MRSA (bilag 22 – "Forskningsresultater")
6. International indsats.

Husdyr-MRSA forskning

I regi af handlingsplan for husdyr-MRSA fra april 2015 blev der igangsat et stort husdyr-MRSA forskningsprojekt med titlen ” *Studies to underpin decisions towards a strategy to control livestock associated LA-MRSA and limit its spread to humans* ” som løber 2015-2018. Herudover er der yderligere end del forskning i gang på området. Når alt forskningen er afsluttet, vil det bidrage til at give et endnu mere fuldstændigt billede af, hvordan husdyr-MRSA bedst håndteres. I bilag 22 findes en liste over de af MRSA-ekspertgruppen vurderede relevante forskningsprojekter.

Herunder findes et resumé af de mest aktuelle forskningsresultater. Der er både resultater fra det store husdyr-MRSA forskningsprojekt igangsat i regi af handlingsplan for husdyr-MRSA (*Studies to underpin decisions towards a strategy to control livestock associated LA-MRSA and limit its spread to humans*) samt øvrig relevant forskning.

Human kolonisering ved korttids ophold i svinestald

Undersøgelser af, hvorvidt frivillige deltagere, der opholder sig i en husdyr-MRSA positiv svinebesætning bliver positive. Over fire uger blev der gennemført forsøg med i alt 96 frivillige personer for at bestemme, hvad arbejdet i stalden betyder for etablering af husdyr-MRSA bærerstatus hos staldarbejdere (kolonisering), i forhold til en kontrolgruppe, der kun opholdt sig i stalden som passive tilskuere uden at gå ind til dyrene. Forsøget viste en sammenhæng imellem mængden af den i luften målte MRSA, mængden af MRSA i staldstøv og graden af MRSA kolonisering hos forsøgsdeltagerne. Kontrolgruppen blev også koloniseret under opholdet. Den høje frekvens af kolonisering under besøget afløstes af et meget hurtigt tab af MRSA hos forsøgsdeltagerne, typisk indenfor timer til dage. Af deltagerne var 94 % negative efter 48 timer mens én deltager var positiv efter 1 uge for derefter at være negativ ved prøvetagningen 2 uger efter.

Maskebrug som intervention imod kolonisering under staldbesøg

Som en intervention imod den etablering af husdyr-MRSA bærerstatus, som sker ved arbejde og passivt ophold i en svinestald er brugen af masker blevet undersøgt. Der er gennemført et staldforsøg i en husdyr-MRSA positiv besætning. Her bar 20 frivillige deltagere hhv. en P2 eller en P3 ansigtsmaske. Maskerne gav god beskyttelse af forsøgsdeltagerne og uden forskel på de to masketyper. I forlængelse af ovenstående har SSI og SEGES gennemført forsøg med elever fra 4 danske landbrugsskoler. Indtil videre har 120 elever deltaget. 50 % af deltagerne bar P2 masker og de øvrige bar ingen maske under et ophold på 1 time i en MRSA positiv svinestald. De foreløbige resultater viser at maskerne yder en statistisk signifikant beskyttelse af forsøgsdeltagerne.

Undersøgelse af næse mikrobiomet hos landmænd

Undersøgelse af næsefloraen (næsemikrobiomet) hos landmænd ved prøvetagninger morgen og aften i hverdage og efter weekend med arbejdsophør har vist at landmændene opretholdt for størstedelens vedkommende husdyr-MRSA som en del af mikrobiomet igennem alle dagene og også efter weekend uden staldkontakt. Dette resultat er i modsætning til observationerne af et hurtigt tab af husdyr-MRSA hos korttidsbesøgende, som beskrevet tidligere.

Afstand til svinefarm som risikofaktor for smitte med husdyr-MRSA

I en anden dansk undersøgelse (landsdækkende GIS-studie) blev afstand til svinefarm som risikofaktor for smitte med husdyr-MRSA af typen CC398 bestemt. Generelt boede personer smittet med MRSA CC398, som ikke havde kendt kontakt til svin, i højere grad end baggrundsbefolkningen i områder med svinebesætninger.

I sådanne områder boede bærere af husdyr-MRSA ikke tættere på svinebesætninger end baggrundsbefolkningen. Dette tyder på, at der ikke sker direkte smitte fra gårdene gennem miljøet til personer, der ikke har kendt svinekontakt.

Spredning af husdyr-MRSA til husstandsmedlemmer

En undersøgelse har fulgt spredningen af husdyr-MRSA fra staldmedarbejdere i svinebesætninger til deres husstandsmedlemmer. Undersøgelsen har vist, at 10-14 % af husstandsmedlemmerne er positive for husdyr-MRSA.

Sygdomsbyrde ved husdyr-MRSA

Sygdomsbyrde ved husdyr-MRSA bliver undersøgt i to studier. I studierne adresseres sygdomsbyrde målt dels i form af infektioner generelt inkl. de, som ikke resulterer i sygehushenvendelse, dels i form af sværere infektioner som kræver hospitalsindlæggelse. Disse studier er igangværende, men helt indledende analyser tyder ikke på, at smitte med husdyr-MRSA af typen CC398 i højere grad medfører infektioner end andre MRSA-typer.

Risikofaktorer for husdyr-MRSA

Risikofaktorer for at få husdyr-MRSA undersøges i et 2-årigt interviewstudie 2016-17 blandt personer, der ikke har kendt kontakt til svin. Foreløbige analyser udført i efteråret 2016 tyder på, at disse personer alligevel i højere grad end personer med andre MRSA-typer og den generelle befolkning har direkte eller indirekte kontakt til svin. Disse foreløbige resultater bekræfter således den primære rolle svin spiller som risikofaktor for husdyr-MRSA, og at den løbende humane overvågning, hvor ikke alt registreres, kan undervurdere betydningen af direkte kontakt til husdyr som risikofaktor.

Husdyr-MRSA undergrupper i de danske svinebesætninger

Der er foretaget undersøgelser af, hvilke undergrupper (kloner) som husdyr-MRSA (CC398) i de danske svinebesætninger tilhører. Dette har vist 3 dominerende kloner, som også har kunnet genfindes i de humane prøver. Undersøgelse af klonernes udvikling over tid viser en større udbredelse, der bl.a. skyldes disse kloners introduktion i avlstoppen, og spredning via handel med dyr ned igennem produktionspyramiden. Dette studie dokumenterer, både ud fra mikrobiologiske data og data om handelsrelationer, at handel med grise er en vigtig faktor for spredningen af husdyr-MRSA i Danmark.

MRSA blodforgiftninger i Danmark.

En undersøgelse offentliggjort i maj 2017 har set på alle tilfælde af blodforgiftninger, der skyldes husdyr-MRSA i perioden 2010 – 2015. Tilfældene er sammenlignet med tilfælde af blodforgiftninger der skyldes andre typer MRSA og tilfælde af hud- og bløddelsinfektioner, der skyldes husdyr-MRSA. Antallet af blodforgiftninger samt hud og bløddelsinfektioner, der skyldes husdyr-MRSA, er steget i perioden 2010-2015. Antallet er steget i perioden med flest tilfælde i 2014, hvor husdyr-MRSA stod for henholdsvis 16 % af alle MRSA blodforgiftninger og 21 % af alle hud og bløddelsinfektioner. De fleste af patienterne med blodforgiftninger havde ikke haft kontakt til svin, selvom der var en tendens til, at patienterne levede uden for storbyerne.

Forholdet mellem blodforgiftninger og hud og bløddelsinfektioner for husdyr-MRSA var det samme som for andre typer af MRSA. Det tyder på, at husdyr-MRSA ikke er mere sygdomsfremkaldende end MRSA generelt. Der blev endvidere anvendt helgenomsekventering for at undersøge, om husdyr-MRSA undertyperne fundet

ved blodforgiftningerne samt hud og bløddelsinfektionerne i Danmark var de samme undertyper, som ses i de danske svinebesætninger. Resultaterne viste, at det var tilfældet. Husdyr-MRSA fra blodforgiftningerne og fra hud og bløddelsinfektionerne var tæt koblet til husdyr-MRSA fra den danske svinepopulation.

Studiet konkluderer, at det stigende antal tilfælde af husdyr-MRSA fra blodforgiftninger, hud og bløddelsinfektioner er diagnosticeret parallelt med et stigende svinereservoir.

Overvågning af husdyr-MRSA hos produktions- og kæledyr

Der er forskellige strategiske muligheder for overvågning alt efter, hvilken model der ønskes. For at bestemme den optimale model er det nødvendigt at gøre sig klart, hvad formålet med overvågningen er. For eksempel er det muligt at overvåge om forekomsten i en dyreart ændres eller om forekomsten i en given dyreart kommer over en bestemt fastsat grænse for forekomst. Antallet af undersøgelser afhænger af, hvilken model der vælges samt, hvor lille en forekomst, det skal være muligt at finde, og hvor stor sikkerhed, der ønskes, for at resultatets afspejler den sande forekomst (bilag 23).

For at fastslå en forekomst på 10 % med 95 % sikkerhed (det vil sige, at resultatet rammer indenfor +/- 5 % af den sande forekomst), skal der undersøges 140 besætninger med produktionsdyr pr. dyreart (www.itve.dk)

For at fastslå en forekomst på 90 %, vil stikprøvestørrelsen være den samme, hvis en præcision på +/- 5 % ønskes. Hvis den sande prævalens forekomst i en population er tættere på 50 %, så skal stikprøven være større, hvis den samme præcision skal opretholdes. Omvendt må det anses for mindre relevant med et meget præcist resultat, hvis forekomsten ligger i intervallet 30 % - 70 % af sådanne estimater.

Det foreslås derfor at undersøge 140 besætninger per dyreart, idet det anses som passende for samtlige produktionsdyrearter.

For kæledyr (fx hunde og katte) giver det umiddelbart mest mening at se på forekomsten i individer. Det kan også være en mulighed for heste, men disse er retteligt kategoriseret som produktionsdyr, idet de kan anvendes til konsum. Såfremt der undersøges 140-150 individer og såfremt husdyr-MRSA findes i betydelig mængde i kæledyr, vil forekomsten blive bestemt med samme præcision som for de øvrige dyrearter. Samtidig vil 140 negative prøver give 95 % sikkerhed for, at prævalensen er maksimalt 2 %, hvilket må betragtes som meget lavt.

Det foreslås derfor at undersøge 140-150 individer per år af hver af de relevante dyrearter.

Det er vigtigt, at undersøgelserne gennemføres efter en standardiseret protokol, således at resultaterne er sammenlignelige på tværs af undersøgelserne.

Husdyr-MRSA hos svin

Status på husdyr-MRSA i Norge

Fakta om svineproduktion i Norge

Norge har en årlig svineproduktion på 1.6 mio. slagtesvin⁵. Der findes i alt 1.100 sobesætninger (heraf 90 avlsbesætninger) og 800 slagtesvinebesætninger i Norge. Den gennemsnitlige besætningsstørrelse var i 2015 på 116 årssøer, når "Purkering"⁶ regnes med og 84 årssøer, når "Purkering" holdes udenfor. Den norske

⁵ Baseret på data fra 2016

⁶ "Purkering" henviser til produktionsformen i Norge, hvor den samme so kan opholdes sig i to forskellige besætninger alt efter hvor i cyklus den er.

svinepopulation er organiseret i en avlspyramide, hvor toppen af pyramiden udgøres af 40 topavlsbesætninger (forædlingsbesætninger) med renracede dyr. Som næste led i pyramiden er der 50 opformeringsbesætninger, der producerer krydsningssoer til sobesætningerne. Nederst i pyramiden findes brugsbesætningerne, der producerer med henblik på, at dyrene ender til konsum på slagteriet. Norge's import af levende svin er så lille, at der kan ses bort fra denne faktor.

Det norske valg baseret på den lave forekomst i Norge

I Norge blev husdyr-MRSA CC398 påvist i prøver fra svin første gang i 2011. Overvågningsprogrammene i 2008, 2011 og 2012 indikerede en meget lav forekomst af husdyr-MRSA positive svinebesætninger i Norge. Norge stod på daværende tidspunkt overfor valget mellem at stoppe husdyr-MRSA på vej ind i svinebesætningerne, eller på trappen til sygehuset. Norge valgte at stoppe husdyr-MRSA på vej ind i besætningerne for at forhindre husdyr-MRSA i at etablere sig i de norske besætninger. Beslutningen blev taget i Norge, da undersøgelser havde vist at forekomsten i sobesætninger var meget lav (<1 %) og på et tidspunkt, hvor flere andre lande i Europa allerede havde meget højere forekomster. Der var altså kendskab til, hvorledes det kunne gå, hvis Norge ikke agerede, mens forekomsten var lav.

Kurven i figur 5-”Bekæmpelsesmuligheder i forskellige faser af en infektion” på side 27 giver et indblik i det norske valg og hvorfor det gav mening for Norge at gå efter at holde husdyr-MRSA ude af de norske svinebesætninger.

Fra 2013 har Norge gennemført bekæmpelse af husdyr-MRSA ved sanering af husdyr-MRSA positive svinebesætninger. Saneringen bliver pålagt af Mattilsynet ved påvisning af husdyr-MRSA, og består af fuldstændig tømning af svinebesætningen ved slagtning af de dyr, det er muligt at slagte og aflivning af resten, efterfulgt af omfattende vask og desinfektion.

Ved overvågning og kontaktsporing er der påvist husdyr-MRSA i totalt 68 norske svinebesætninger i perioden 2013 til og med 2016. Alle besætninger er sanerede.

Opfølgning efter sanering har vist lovende resultater med en saneringseffekt på >90 %, og de fleste sanerede besætninger er testet negative flere gange efter indsætning af nye dyr. Af de besætninger som på nuværende tidspunkt er nået til at være testet efter indsætning af nye svin, er der fundet 3 besætninger med mislykket sanering (heraf én besætning med mislykket sanering flere gange).

Epidemiologiske undersøgelser har vist, at mennesker med arbejdsmæssig kontakt til svinebesætninger har været den mest sandsynlige kilde til introduktion i den norske svinepopulation. Derudover er handel med levende svin identificeret som den mest almindelige smittevej for spredning af husdyr-MRSA mellem besætningerne, men også personer med kontakt til flere svinebesætninger og biler til transport af levende svin har betydning for spredning.

Norge anser det for afgørende at teste personer for husdyr-MRSA forud for arbejde i svinebesætningerne, for at forhindre bakterien i at etablere sig i den norske svineproduktion.

Målet med den norske bekæmpelsesstrategi er at forebygge, at norske svinebesætninger bliver et vedvarende reservoir for indenlandsk smitte af husdyr-MRSA til mennesker med deraf følgende implikationer for sundhedsvæsenet.

Se bilag 15 for en nærmere beskrivelse af de norske erfaringer med husdyr-MRSA.

Dansk svineproduktion

Fakta om svineproduktion i Danmark

Danmark har en årlig svineproduktion på ca. 19 mio. slagtesvin⁷. Hertil kommer eksport af ca. 12 millioner grise. Den danske svinepopulation er organiseret i en avlspyramide, hvor toppen af pyramiden udgøres af 25 avlere (forædlingsbesætninger) med renracede dyr. Herunder er der ca. 110 opformeringsbesætninger, der producerer krydsningssøer til sobesætningerne. Ofte er avls- og opformeringsbesætninger ejet af den samme person og kan derfor i flere tilfælde ses som en samlet epidemiologisk enhed. Resten af besætningerne er produktionsbesætninger, hvoraf nogle er integrerede med eget sohold, hvor smågrise produceres til egen slagtesvineproduktion eller til eksport eller besætninger, der indkøber smågrise til opfedning til slagting. Danmarks import af levende svin er så lille, at det ikke er en væsentlig faktor.

I Danmark er der ifølge Det Centrale Husdyrregister 13.498.749 svin fordelt i 8713 besætninger pr. 15. august 2017.

Produktionsforholdenes betydning for vedligeholdelse af husdyr-MRSA

Undersøgelser foretaget ved DTU Veterinærinstituttet har vist, at der er relativt store forskelle på niveauerne af husdyr-MRSA i smittede besætninger: Det er dårligt belyst, hvad årsagen er til disse forskelle.

Undersøgelserne har vist, at niveauerne af husdyr-MRSA indenfor besætningerne er højest i fravænningsstalde/klimastalde og dernæst i farestalde nogen tid efter faringerne. De laveste niveauer findes generelt i drægtighedsstalde, mens slagtesvinene ligger derimellem. Det formodes at have sammenhæng med dyretæthed, luftvolumen og luftudskiftning.

At dyretætheden kan have en betydning, synes undersøgelser af økologiske og frilandsbesætninger at underbygge. Se mere i underafsnittet "Økologisk svineproduktion" i afsnittet "Husdyr-MRSA hos andre produktionsdyr end konventionelle svin".

Avlstoppens betydning for smittespredning og smitteveje

Toppen af dansk svineavl udgøres af ca. 2000 søer af hver af de tre racer: Landrace(L), Yorkshire(Y) og Duroc(D). Disse dyr er fordelt på ca. 25 avlere, der kan have en eller flere racer. Alle avlsbesætninger er reelt lukkede besætninger, der kun indkøber enkelte avlsdyr (bilag 20).

Laget under denne absolutte avlstop udgøres af ca. 110 opformeringsbesætninger. Enkelte af opformeringsbesætningerne indkøber renracede polte fra avlsbesætninger, men flertallet af disse producerer selv renracede polte og er dermed reelt lukkede besætninger med meget begrænset indkøb af dyr. Typisk har ejerne af avlsbesætningerne også en opformeringsbesætning, så de kan levere polte til produktionsbesætningerne. Undersøgelsen af avlstoppen i 2014 bestod af avlsbesætningerne plus deres tilknyttede opformerings- og slagtesvinebesætninger. Status for de opformeringsbesætninger, der ikke er ejet af en avlsbesætning kendes derfor ikke.

I de offentlige registre kan der ikke skelnes mellem avlsbesætninger og opformeringsbesætninger. Dette vanskeliggør egentlige analyser af reelle flyttemønstre mellem disse besætninger. I en analyse af generelle flyttemønstre er det dog vist, at avls- og opformeringsbesætninger samlet set har flere udgående kontakter end andre typer af besætninger og derfor potentielt set bidrager mere til spredning af smitte, herunder husdyr-MRSA, gennem flytninger af LY-polte ud til produktionsbesætninger.

⁷ Baseret på 2016-data fra Landbrug & Fødevarer

En anden potentiel smittevej fra avls- og opformeringsbesætninger er sæd fra Duroc orner, men det er ikke undersøgt, om sæd udgør en reel smitterisiko.

Avlstoppens betydning for husdyr-MRSA smittespredning er altså primært ved handel med dyr og er derfor ikke anderledes end al anden handel med grise, der foregår udenfor avlstoppen. I og med at opformeringsbesætningerne sælger dyr til et stort antal produktionsbesætninger, får netop disse besætninger en stor betydning for, hvordan og hvor hurtigt infektioner som fx husdyr-MRSA spredes i den danske svinepopulation.

Undersøgelser udført i forbindelse med det igangværende store forskningsprojekt under handlingsplan for husdyr-MRSA fra april 2015 understøtter, at handel med svin er en dominerende risikofaktor for spredning af husdyr-MRSA. Ud fra analyse af handel kan det vises, at der er en 4 gange højere risiko for, at en besætning er positiv, såfremt besætningen har handlet med en husdyr-MRSA positiv besætning end, hvis den handler med en husdyr-MRSA negativ besætning. Samtidigt viser undersøgelse af klonernes (husdyr-MRSA undergruppe) udvikling over tid en større udbredelse, der bl.a. skyldes disse kloners introduktion i avlstoppen, og spredning via handel med dyr ned igennem produktionspyramiden.

Den epidemiologiske analyse understøttes af molekylærepidemiologiske analyser, der viser, at der primært er spredning af kun tre hovedkloner af husdyr-MRSA i Danmark. Disse fund sandsynliggør, at smitten i høj grad er sket via handel med dyr (vertikalt), om end introduktioner gennem medarbejdere, redskaber mv kan have bidraget til smitte, som også de norske erfaringer viser.

Fravænningsalderens indflydelse på forbruget af antibiotika og zink

Der er kun sparsomme referencer i litteraturen, som beskriver fravænningsalder og forbruget af antibiotika, og resultaterne er ikke entydige.

Det er endnu ikke belyst, om senere fravæning har effekt i forhold til husdyr-MRSA. En senere fravæning og en reduktion af antibiotikaforbruget til fravænningsdiarre kan ikke forventes at fjerne problemet med husdyr-MRSA.

Grise bliver i Danmark i reglen fravænnet ved 4-ugersalderen. Økologiske grise skal dog være mindst 7 uger før, de fravænnes. Fravænningsdiarre forekommer i de første to uger efter fravæning og skyldes opformering af enterotoxigene *E. coli* i tarmen, der kan føre til akutte dødsfald især blandt de største fravænnede grise. Høje niveauer af zink (2000 – 4000 ppm) i fravænningsfoderet er beskrevet at give en vis beskyttelse imod tarmsygdomme og hæmme patogene *E. coli*, om end virkningsmekanismen er ukendt.

Fravænningsdiarré påvirkes også af en lang række faktorer såsom fodertype og fodringsstrategi, hygiejne, staldklima, management, fravænningsvægt- og alder, dyretæthed og immunologiske forhold. På grund af den omfattende brug af lægemiddelzink (medicinsk zinkoxid) er anvendelsen af antibiotika til klassisk fravænningsdiarre forholdsvis beskeden. Når forbuddet mod lægemiddelzink er fuldt implementeret vil antibiotikaforbruget til denne sygdom sandsynligvis stige.

Restriktiv fodring i den første uge efter fravæning kan reducere forekomsten af fravænningsdiarre, men det er ikke uden problemer, idet restriktiv fodring kan beskadige tarmsystemet, og dermed gøre grise endnu mere udsatte for at udvikle *E. coli* diarre samtidig med at tilvæksten reduceres. Flere forskere har peget på, at et lavt proteinindhold i foderet lige efter fravæning både kan reducere antallet af behandlinger markant, samtidig med at incidensen og graden af diarre reduceres, men dette medfører også nedsat tilvækst.

Tilsætning af organiske syrer til fravænningsfoderet, propionsyre, mælkesyre, myresyre, benzoesyre, æblesyre eller andre, har også en sikker forebyggende effekt på udvikling af diarre. Ved anvendelse af flydende, fermenteret foder umiddelbart efter fravæning kan en lignende effekt på øget tilvækst og tarmsundhed måske opnås. Der er for nyligt markedsført vacciner til beskyttelse mod *E. coli* fravænningsdiarre, men virkningen af disse er endnu ikke veldokumenteret.

Sammenfattende kan man sige, at en senere fravæning end de nuværende ca. fire uger sandsynligvis vil reducere forekomsten af fravæningsdiarre forårsaget af *E. coli* og dermed behovet for behandling og deraf følgende risiko for selektion af antibiotikaresistente bakterier generelt, mens der ikke er data, der viser en effekt specifikt på husdyr-MRSA. En senere fravæning har imidlertid konsekvenser, idet søernes produktivitet tilsvarende reduceres. Alt efter hvor meget fravæningsalderen øges, kan der ydermere opstå øget behov for sti-areal i fare-staldene, ligesom der kan være en risiko for øget so-dødelighed m.m.. Mange andre forhold end fravæningsalder er af betydning for udvikling af fravæningsdiarre. Der er således et behov for udvikling af generelt forbedrede fodrings- og managementstrategier omkring fravæning (bilag 16).

Initiativer til at udrydde/reducere husdyr-MRSA i den konventionelle svineproduktion i Danmark

Scenarie 1: Udrydde husdyr-MRSA hos svin

Udryddelse af infektioner fra hele svineproduktionen i Danmark er i nogle tilfælde en praktisk mulig og ønskelig bekæmpelsesmetode. I Danmark blev det senest gennemførte nationale udryddelsesprogram påbegyndt i 1980 og afsluttet i 1991, hvor landet blev erklæret fri for virus sygdommen Aujeszky's disease. Derimod blev et forsøg på at udrydde den resistente *Salmonella Typhimurium* DT104 i et mindre antal besætninger opgivet i år 2000 efter få års forsøg.

Nationale udryddelsesprogrammer udføres som oftest i et samarbejde mellem myndigheder og husdyrbranchen på baggrund af overvejelser om økonomi og folkesundhed, herunder sikring af landbrugseksporten. I Danmark findes et meget veletableret Specifik Patogen Fri (SPF) produktionssystem, der garanterer frihed for en række almindeligt forekommende og økonomisk betydningsfulde infektioner i størstedelen af den danske svineproduktion. SPF-infektioner er karakteriseret ved at være meget værtspecifikke, have kendte smitteveje, giver kliniske symptomer og skal kunne diagnosticeres sikkert. SPF-systemet er udelukkende baseret på frivillig deltagelse af besætninger, der ønsker infektionsfrihed. Etablering af SPF-besætninger sker ved indsættelse af dyr fra infektionsfrie besætninger i tomme rengjorte stalde eller ved at anvende særlige teknikker til at udrydde infektioner fra besætninger, hvor avlsdyrene bevares.

For at kunne udrydde husdyr-MRSA i svineproduktionen er der visse forudsætninger, der skal være opfyldt. For det første skal der være sikre diagnostiske tests til at påvise smittede besætninger og til at verificere frihed for infektion. På nuværende tidspunkt undersøges besætninger for husdyr-MRSA ved en mikrobiologisk, dyrkningsbaseret metode. Denne metode er forholdsvis dyr og må forventes at have lav følsomhed i besætninger med lav infektionsgrad. I praksis betyder det at besætninger med kun få inficerede dyr ikke vil blive opdaget. For det andet skal det være muligt at forhindre smitteintroduktion i besætninger, som er frie for husdyr-MRSA. Smitteintroduktion kan ske gennem indkøb af smittede dyr, fx indkøbte polte i en sobesætning.

Endvidere vides det fra Norge, at mennesker kan introducere husdyr-MRSA til besætninger. Dette er også en sandsynlig smitekilde i de danske avls- og opformeringsbesætninger, som på trods af en meget strikt smittebeskyttelse er blevet husdyr-MRSA positive. Hvorvidt smittespredning af husdyr-MRSA mellem besætninger kan ske luftbåret er ikke tilstrækkelig belyst. Dog tyder undersøgelser på, at det kan lade sig gøre over korte afstande med støv.

Ligeledes er det påvist, at der i staldluft kan findes husdyr-MRSA, som bliver suget ud med ventilationsluften og frigives i miljøet. I tyske undersøgelser er der både påvist husdyr-MRSA i vindretningen fra inficerede svinestalde, og i jordprøver. Positive prøver kunne påvises 300 hundrede meter fra staldene i vindretningen.

Undersøgelser foretaget på Veterinærinstituttet har dokumenteret (publikation under udarbejdelse), at husdyr-MRSA også kan påvises i gylle, især i gyllekanaler under stierne, men også i gylletanke, og bakterien kan overleve i lang tid i gylle, afhængig af temperaturen – jo lavere temperatur, jo bedre overlevelse.

Ligeledes kan husdyr-MRSA påvises i/på fluer i inficerede besætninger. Disse fluer vil også blive suget ud med ventilationsluft i et vist omfang og fluer kan flyve over længere afstande. Der er ikke grund til at formode, at hverken gylle eller fluer udgør nogen risiko for smitte af mennesker, men kan have betydning i relation til et scenarie om total udryddelse af husdyr-MRSA i Danmark.

Man har ikke nogen viden om, hvor længe husdyr-MRSA bakterierne kan overleve i miljøet; det formodes at afhænge af vejrmæssige faktorer, såsom temperatur, nedbør, udtørring og UV-indstråling fra solen.

Mere end 95 % af de danske søer løbes med sæd indkøbt fra ornestationer. Disse stationer modtager orner fra flere avlsbesætninger og må derfor anses for at være smittede. Det er ukendt, hvorvidt husdyr-MRSA kan overføres passivt til sæden ved tapningen, via overfladeinfektion i forhuden eller evt. via støvpartikler udenpå ornen, hvis besætningen er husdyr-MRSA positiv. Det vides endnu ikke om smitten kan overføres til soen via kontamineret sæd.

Udrydde husdyr-MRSA ved samtidig sanering i hele Danmark

For at kunne udrydde husdyr-MRSA, skal man kunne holde bakterierne ude af de negative besætninger. Det kræver i første omgang, at man ikke flytter dyr med husdyr-MRSA ind i negative besætninger. Der er altså brug for en SPF-lignende deklARATION af besætningers status med hensyn til husdyr-MRSA. Om denne deklARATION skal omfatte månedlig test af status som i de såkaldte røde SPF-besætninger, årlig som i de blå SPF-besætninger, eller noget midt i mellem afhænger af en række øvrige faktorer og kræver yderligere analyser. Jo hyppigere test, jo mindre risiko for spredning gennem re-introduktion ved flytning af smittede dyr.

Den simpleste, men langsomste løsning, er først at etablere en husdyr-MRSA-fri avlstop, dernæst husdyr-MRSA-fri opformering fulgt af sobesætninger og til sidst slagtesvinebesætninger. Dette kan fx ske ved sanering som i de norske besætninger. Der findes ikke viden om risikoen for re-introduktion af husdyr-MRSA i danske besætninger under en udryddelseskampagne. Dette vil skulle evalueres løbende gennem etablering af et overvågningsprogram samt epidemiologiske udredninger af besætninger, hvor husdyr-MRSA reintroduceres.

Udrydde husdyr-MRSA ved at starte i en landsdel og udvide gradvist

For at kunne sanere en landsdel med henblik på evt. regionalisering vil en ekstra udfordring være transport af MRSA frie grise ind i regionen fra andre ikke husdyr-MRSA fri dele af landet. Specielt avlsdyr omsættes over hele landet, og det vil være forbundet med et større tab i avlsfremgang at lave restriktioner på dette.

For at sanere en landsdel/region kræves i princippet de samme tiltag som nævnt under afsnittet ”Udrydde husdyr-MRSA ved samtidig sanering i hele Danmark”. Dertil kommer yderligere restriktioner i form af handel ind i regionen, hvor det bør overvejes at forbyde MRSA-positive besætninger at handle, uanset status på modtager. Igen vil dette kræve etablering af nøje overvågning.

Scenarie 2: Reducere forekomsten af husdyr-MRSA i besætningerne

Der er forskning i gang for at identificere tiltag, der kan reducere forekomsten af husdyr-MRSA i besætninger, men der er ingen konkrete resultater endnu. Der er således ikke videnskabelig dokumentation for metoder, der kan reducere eller helt fjerne husdyr-MRSA fra svin og dermed fra besætninger.

Tiltag, der kan sænke støv- og mængden af MRSA-bakterier i staldene forventes at kunne sænke antallet af dage, hvor personalet forlader stalden som husdyr-MRSA positive, hvilket overordnet reducerer mængden af husdyr-MRSA, der frigives til det omgivende samfund.

De foreløbige undersøgelser i økologiske besætninger tyder på, at forekomsten af husdyr-MRSA er betydelig mindre end i de konventionelle (både mellem og inden for besætningerne). Der er behov for yderligere undersøgelser for at identificere, hvilke elementer, der skaber denne situation, således at denne viden kan anvendes i de konventionelle besætninger, hvis det er muligt.

Scenarie 3: Holde husdyr-MRSA inde i besætningerne

I scenarie 3 er ideen at håndtere problemet ved at holde husdyr-MRSA inde i besætningerne og derved undgå spredning til det omgivende samfund.

Der er flere smitteveje ud af en besætning, men den primære må antages at være personer, der arbejder i svinebesætninger og dagligt håndterer svin. Andre mulige smitteveje er fx luft, gylle, insekter og gnavnere. Disse antages dog at være af mindre betydning.

Hygiejnetiltag ved udgang fra stalden er vigtigt, hvis de personer, der hyppigt kommer kortvarigt i staldene skal undgå at bringe smitten med ud. Det bedste tiltag er sandsynligvis bad og tøjskifte, samt evt. brug af værnemidler (maske eller lign) ved ophold i stalden. Alternativt skal der forskes i løsninger, der forhindrer arbejdere i at blive bærere af husdyr-MRSA (fx probiotisk næsespray eller bakteriofag lysiner).

Andre tiltag kunne være ansigtsvask og tøjskift samt tiltag til at tilskynde til overholdelse af hygiejneforskrifterne ved udgang fra stalden. Det kan overvejes at arbejde mere systematisk med tilskyndelser med henblik på at sikre overholdelse af hygiejne (nudging, teknologiske løsninger samt vejledning og undervisning).

Vedrørende anvendelse af maskebrug viser foreløbige resultater fra studier i husdyr-MRSA forskningsprojektet under husdyr-MRSA fra april 2015 at denne giver en god beskyttelse mod kontaminering ved korttidsbesøg i svinestalde. Maskebrug blandt staldarbejdere vurderes ikke praktisk muligt blandt andet af arbejdsmiljømæssige grunde, men kunne være relevant for gruppen af montører, veterinærer, konsulenter m.m., da de kun opholder sig i stalden i kortere tid ad gangen. Derudover vil de ved maskebrug også kunne mindske overførslen af MRSA imellem besætninger, hvis de besøger flere på samme dag.

Det vil være relevant forud for en eventuel endelig anbefaling, at lave et estimat af antal risikodøgn, hvor personer efter korttidsbesøg i stalden potentielt kan udsætte andre for smitte på baggrund af fundene fra de igangværende studier om brug af P2 masker under besøg i stalde. Det vil kræve undersøgelser at dokumentere, hvor hensigtsmæssig denne tilgang er i praksis.

Husdyr-MRSA fri produktionslinje

Fødevarestyrelsens husdyr-MRSA screening i 2016 viser, at forekomsten i slagtesvinebesætninger er steget fra 68 % i 2014 til 88 % i 2016 (bilag 4). På den baggrund tilføjedes i februar 2017 en præcis beskrivelse af forudsætningerne for at kunne etablere og opretholde husdyr-MRSA fri produktionslinjer fra avl til køledisk til MRSA-ekspertgruppens arbejde. Initiativet indgik allerede delvist i kommissoriet for MRSA-ekspertgruppen, og der blev ikke iværksat yderligere, udover at afrapporteringen af denne del af ekspertgruppens arbejde indgik i delafrapporteringen i april 2017. Etablering af relativ få husdyr-MRSA produktionslinjer (10 sobesætninger med produktion af 150.000 slagtesvin) vil ikke have betydning for folkesundheden.

Da kød ikke er en væsentlig smittevej for husdyr-MRSA, bør der kun være fokus på levende dyr, hvorfor sidste del af kæden fra besætning til slagteri og videre ud til detailed ikke er relevant at håndtere ud fra en fødevarerisikervinkel og derfor ikke bør indgå i husdyr-MRSA fri produktionslinjer.

MRSA-ekspertgruppens bemærkninger til notatet om husdyr-MRSA fri produktionslinje udfærdiget til delafrapporteringen til forligskredsen i april 2017 er gengivet i korte træk herunder. Se bilag 18 for en uddybning af MRSA-ekspertgruppens bemærkninger.

MRSA-ekspertgruppens bemærker til MRSA fri produktionslinjer, at det rent fagligt er meget vanskeligt på nuværende tidspunkt at vurdere, om risikoen for reinfektion af husdyr-MRSA fri besætninger kan bringes ned på et acceptabelt niveau. Derfor stiller ekspertgruppen sig tvivlende overfor etablering og især fastholdelse af husdyr-MRSA fri produktionslinjer i Danmark, fordi reinfektionsrisikoen i en årrække vil være stor. Der skal i givet fald være meget stærkt fokus på smittebeskyttelse, herunder specielt reinfektion af besætningerne med humane smittebærere, potentielt kontaminerede redskaber m.v. Det bemærkes, at omkostningen ved en evt. reinfektion vil være høj, da sanering i givet fald vil skulle gentages helt forfra. Bortset fra handel med inficerede dyr, findes der endnu ringe viden om, hvordan infektionen præcist kommer ind i besætningerne, og det er derfor vanskeligt med den nuværende viden at give konkrete forslag til foranstaltninger til at hindre reinfektion, udover de almindelige hygiejne- og biosecurity regler.

De norske medlemmer af MRSA-ekspertgruppen, som har erfaring med husdyr-MRSA sanering, bemærkede, at selv med Norges lave forekomst er det svært at holde husdyr-MRSA helt ude af besætningerne.

Såfremt der er et politisk ønske om at etablere rene produktionslinjer, bør det som følge af den umiddelbare minimale betydning for folkesundheden udelukkende ske i forskningsmæssigt regi med vægt på at opnå smitteforskningsmæssig viden om spredning af husdyr-MRSA via medarbejdere til samfundet alt efter niveauet af husdyr-MRSA i besætningen. Det må forventes, at tiltag med henblik på reduktion af smitteniveauerne med husdyr-MRSA i de enkelte besætninger vil have større effekt og vil, hvis nogle metoder findes effektive, kunne implementeres i et større antal besætninger.

Husdyr-MRSA fri slagtedyrl vil kunne kontamineres under transport eller ved kontakt med andre dyr på slagteriet, med mindre sådanne dyr holdes helt adskilt. Ligeledes vil kød fra husdyr-MRSA fri dyr kunne kontamineres under slagtning og opskæring, med mindre husdyr-MRSA fri dyr slagtes helt separat fra andre dyr, fx som de første om morgenen. Slagteprocessen og håndtering af detailed vil således udgøre en stor logistisk udfordring.

Bilag 17 indeholder beskrivelsen af husdyr-MRSA fri produktionslinjer anvendt til delafrapporteringen.

Husdyr-MRSA hos andre produktionsdyr end konventionelle svin

Initiativer til at udrydde/reducere husdyr-MRSA hos andre produktionsdyr end konventionelle svin

Der henvises til afsnittet "Faser af smitstoffers spredning", hvor figur 5 viser en kurve over en epidemiologisk udvikling samt mulige initiativer alt efter, hvor langt epidemien er nået. For at vurdere situationen er det nødvendigt at kende forekomsten i dyrearterne ud fra en repræsentativ stikprøve. Først når der er sikkerhed for at stikprøven er repræsentativ for hele populationen er det muligt, at tage stilling til, hvor på epidemikurven de danske husdyr besætninger befinder sig i.

Som tidligere nævnt er der ikke et særligt godt kendskab til husdyr-MRSA i andre dyrearter end konventionelle svin. Det anbefales altså at skaffe mere viden via overvågning ved repræsentative stikprøver forud for stillingtagen til beskyttelsesmæssige initiativer.

Ovenstående er baggrunden for, at de specifikke scenarier, som er beskrevet for svin ikke tilsvarende er beskrevet for kvæg og fjerkræ.

Ligeledes er det baggrunden for at MRSA-ekspertgruppen ikke på nuværende tidspunkt har specifikke forslag til indsatsområder for kvæg, fjerkræ, mink og økologisk svineproduktion.

Herunder angives, hvad der på nuværende tidspunkt vides om de forskellige produktionsdyrearter.

Fjerkræ

Screeningen, foretaget af Fødevarestyrelsen i 2015 viste, at der ikke fandtes smittede slagtekyllingeflokkede. Det tyder på, at husdyr-MRSA ikke på nuværende tidspunkt udgør et væsentligt problem i fjerkræ i Danmark. Produktionen i slagtekyllingeb Branchen er opbygget således, at daggamle kyllinger indkøbes fra et rugeri og indsættes i kyllingehuse. Herfra leveres kyllingerne til slagtning ca. 36 dage senere. Kyllingehusene rengøres og desinficeres inden nye daggamle kyllinger indsættes. Slagtekyllingeb Branchen har således en meget høj biosecurity, hvorfor det vurderes mindre sandsynligt, at husdyr-MRSA skulle blive udbredt i slagtekyllingeproduktionen. Imidlertid er der undersøgelser fra Tyskland, der har vist, at husdyr-MRSA kan forekomme i slagtekyllinger. Det må derfor anbefales, at der foretages screening af et antal besætninger med passende mellemrum.

For æglæggere er situationen anderledes, idet disse dyr lever længere. Der er ikke undersøgelser af æglæggere i Danmark. Det må derfor anbefales, at der foretages screening af et antal besætninger med passende mellemrum.

Slagtealderen for kalkuner er noget højere end for slagtekyllinger, hvorved risikoen for, at der i produktionsperioden indføres husdyr-MRSA er større. Bortset fra den ene flok, der blev fundet positiv i 2015, findes der ikke danske undersøgelser af fjerkræ. I Tyskland er husdyr-MRSA velkendt i kalkunproduktionen. En stor del af den danske kalkunproduktion er baseret på import af daggamle kalkunkyllinger fra Tyskland. Det må derfor anbefales, at der ligeledes foretages screening af kalkunbesætninger for forekomst af husdyr-MRSA med passende mellemrum.

Kvæg

For slagtekalve tyder forskningsresultater på, at kalvene mister husdyr-MRSA i løbet af et par uger. Derfor mener MRSA-ekspertgruppen ikke, at husdyr-MRSA udgør noget væsentligt problem i slagtekalveproduktionen i Danmark på nuværende tidspunkt. Det må dog anbefales, at der foretages screening af et antal besætninger med passende mellemrum.

For malkekvæg viser forskningsresultater af tankmælksundersøgelserne i 2011 og 2015, at der ikke er sket en stigning i perioden ligesom det er forskelligt om husdyr-MRSA kan genfindes i besætningerne ved efterfølgende prøver. Resultaterne tyder på, at husdyr-MRSA kan forekomme hos malkekvæg, men i lavt niveau, som ikke menes at udgøre nogen risiko for mennesker. Det må dog anbefales, at der foretages screening af et passende antal besætninger med passende interval for at følge en eventuel udvikling.

Mink

Hos mink er der påvist husdyr-MRSA både på minkfarmene og på minkfodercentralerne. Fund af husdyr-MRSA i minkfoder koblet med det faktum, at minkene hyppigst var positive på poterne tyder på, at smitten hos mink er foderbåren, hvorfor en indsats overfor husdyr-MRSA hos mink formentlig med fordel kan rettes imod nedbringelse af smitten i foderet. Det skal dog stadig først vurderes om screeningsresultaterne er repræsentative for forekomsten i danske minkfarme. Det anbefales, at der foretages screening af et antal besætninger med passende mellemrum.

Økologisk svineproduktion

Ved en samlet vurdering af resultater i tilgængeligt litteratur var økologisk produktion ikke en beskyttende faktor mod husdyr-MRSA. Dette svarer dog ikke til de danske erfaringer, hvor økologiske og andre grise i udendørs produktion i Danmark har en lavere forekomst af husdyr-MRSA, formentlig fordi grise renser sig, hvis der ikke er et vedvarende højt smittetryk.

I efteråret 2016 blev der foretaget et opklarende studium på baggrund af resultaterne fra Fødevarestyrelsens screening i 2015 af økologiske slagtesvin (bilag 4). I den opklarende undersøgelse indgik 5 økologiske og 1 frilandsbesætning, der blev screenet flere gange.

Økologiske besætninger har lov til at indkøbe op til 20 % avlsdyr fra konventionelle avlsbesætninger, en praksis som mange besætninger anvender. Derved er der stor risiko for, at de økologiske besætninger indfører husdyr-MRSA smittede dyr. Undersøgelserne viste da også, at de allerfleste indkøbte avlsdyr var smittede, men efter nogen tid på friland, kunne der fra de samme dyr i de fleste tilfælde ikke længere påvises husdyr-MRSA, ligesom de medarbejdere, som passede dyrene i reglen heller ikke var smittede med MRSA.

Der er således meget, der tyder på, at adgang til udearealer stærkt nedsætter mængden af husdyr-MRSA. Det er endnu uvist præcist, hvad dette skyldes, men en arbejdshypotese er, at grisene på friland ikke hele tiden udsættes for smitte fra støv og tæt berøring med andre dyr, eftersom dyretætheden er lavere, ligesom det at kunne rode og rulle sig i græs, jord eller mudder kan tænkes at fjerne bakterierne fra hud og næse. Det kræver dog flere undersøgelser at afklare disse årsagsforhold.

Såfremt yderligere forskning afklarer årsagsforholdene bag at dyrene renser sig selv ved livet på friland, som hidtidige undersøgelser peger på, er det formentlig ikke nødvendigt, at der bliver taget initiativer i den økologiske svineproduktion for at holde niveauet lavt eller reducere det yderligere.

Det anbefales, at der foretages screening af et antal økologiske svinebesætninger med passende mellemrum.

Heste

Hos heste er det, som tidligere nævnt primært en hesteassocieret husdyr-MRSA type CC398 t011, der findes i Centraleuropa. I Danmark er der kun få undersøgelser af heste. I en undersøgelse er der primært fundet den hesteassocierede type, mens der i Fødevarestyrelsens undersøgelse ikke blev fundet positive heste.

Det er behov for flere undersøgelser for at få kendskab til om husdyr-MRSA i heste udgør et problem.

Det anbefales, at der foretages screening af et antal besætninger med passende mellemrum.

Husdyr-MRSA handlingsplanen

MRSA-Ekspertgruppen har vurderet de enkelte initiativer i handlingsplan for husdyr-MRSA fra april 2015 (bilag 2) og taget stilling til om der skal justeres på initiativerne, samt hvorvidt initiativerne skal fortsætte efter handlingsplanens udløb i 2018. De forslag, der skal videreføres er medtaget i anbefalingerne i afsnittene ”Faglige indsatsområder i prioriteret rækkefølge” og ”Yderligere relevant forskning i prioriteret rækkefølge”. I bilag 3 findes bemærkningerne til de enkelte punkter i handlingsplanen. MRSA-ekspertgruppens generelle betragtninger til de 6 hovedområder er følgende:

1) Reduktion af antibiotikaforbrug til svin med 15 pct. fra 2015 til 2018

MRSA-ekspertgruppen er enig om, at nedsættes forbruget af antibiotika modvirkes resistens generelt. Hvorvidt reduktionen samtidigt reducerer forekomsten af husdyr-MRSA i besætningerne er dog mere uklart i litteraturen, der peger i forskellige retninger.

2) Hygiejnetiltag, der har fokus på at hindre spredning af husdyr-MRSA til det omgivende samfund samt hensynet til arbejdsmiljøet

MRSA-ekspertgruppen finder, at det er vigtigt fortsat at have fokus på hygiejnetiltagene og hvor det er muligt styrke disse, for at forhindre, at husdyr-MRSA kommer ud af stalden til det omgivende samfund. MRSA-ekspertgruppen foreslår derfor, at alle tiltag der vedrører hygiejnen fortsættes og styrkes, hvor det er muligt bl.a. ved skærpelse af reglerne, kontrol, vejledning og brug af nudging.

3) Reduktion af husdyr-MRSA i de enkelte besætninger

MRSA-ekspertgruppen anbefaler reduktion af niveauet af husdyr-MRSA i de enkelte besætninger. Det er der flere fordele ved. Tiltag der reducerer niveauet af husdyr-MRSA i besætningerne forventes også at have virkning på andre sygdomsfremkaldende agens, hvorfor det forventes, at antibiotikaforbruget vil blive reduceret. Såfremt metoden til reduktion af husdyr-MRSA i stalden sker ved at reducere støvmængden i stalden vil det sandsynligvis også betyde, at mennesker, der arbejder i staldene og personer, der lejlighedsvis kommer i staldene bringer mindre husdyr-MRSA ud til det omgivende samfund.

4) Overvågning af udviklingen i husdyr-MRSA forekomsten over tid

MRSA-ekspertgruppen har som en af opgaverne i Kommissoriet (bilag 1) set på strategier for overvågning, hvilket findes beskrevet i afsnittet ”Overvågning af husdyr-MRSA hos produktions- og kæledyr”

Generelt er MRSA-ekspertgruppen enige om, at det er nødvendigt at følge udviklingen ved screeninger for at kunne gribe ind med håndtering af situationen på det rette tidspunkt. Det er ligeledes nødvendigt, at screeningen og de efterfølgende laboratorietests er udført ensartet med bl.a. repræsentative stikprøver og samme test, således at resultatet giver et faktisk billede af den sande forekomst i Danmark. Ensartetheden er også vigtig af hensyn til at sammenligne resultaterne med senere screeninger således at ændringen over tid kan følges.

5) Forskning i husdyr-MRSA

MRSA-ekspertgruppen har peget på områder, der endnu ikke er godt belyst, og hvor forskning vil kunne tilvejebringe den manglende viden.

6) International indsats

MRSA-ekspertgruppen mener, at det er vigtigt fortsat at presse på i internationale fora for at bekæmpe antibiotikaresistens generelt. Indsatsen mod antibiotikaresistens generelt bør være en global indsats.

Anbefalinger set i lyset af sundhedsrisiko, samfundsøkonomi og statsfinanser

MRSA-ekspertgruppen peger på en række konkrete, faglige anbefalinger og prioriteringer i form af såvel konkrete tiltag som forskningsinitiativer. Som ønsket i kommissoriet har MRSA-ekspertgruppen sat samfundsøkonomiske omkostninger på tiltag og forskningsinitiativer. MRSA-ekspertgruppen mener dog, at det bør være en politisk beslutning at fastsætte, hvilke initiativer der konkret skal iværksættes på grundlag af rapporten, og overlader på den baggrund den endelige prioritering til ministre og Folketing.

Faglige indsatsområder i prioriteret rækkefølge

1. Antibiotika og lægemiddelzink:

MRSA-ekspertgruppen finder det helt afgørende for kampen mod antibiotikaresistens, at der fortsat sker en reduktion i antibiotikaforbruget i landbruget og særligt i svineproduktionen, som står for ca. 75 % af det samlede antibiotikaforbrug til dyr. Der er dog ikke tydelig evidens for sammenhæng mellem antibiotikaforbruget og forekomsten af husdyr-MRSA. Alligevel er der bred enighed om, at der bør arbejdes videre med generelt at reducere antibiotikaforbruget for at modvirke udvikling, selektion og spredning af resistente bakterier generelt, også selvom det er uvist, hvilken effekt det vil få på husdyr-MRSA. Særligt vigtigt er det at fortsætte reduktionen af brugen af de typer af antibiotika, som i særlig grad er vigtige for at behandle infektioner hos mennesker, eller som udgør en risiko for udvikling af resistens.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har i december 2016 indstillet, at lægemidler med zinkoxid til forebyggelse af diarree hos smågrise trækkes af markedet af miljømæssige hensyn. Europa-Kommissionen har den 26. juni 2017 vedtaget en afgørelse, der indebærer, at medlemsstaterne skal tilbagekalde alle markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid, som indgives oralt til svin. MRSA-ekspertgrupperne noterer sig, at lægemiddelzink trækkes af markedet, og finder det hensigtsmæssigt, at lægemiddelzink således er håndteret på europæisk niveau. Gruppen finder det essentielt, at zink ikke erstattes med antibiotika. Derfor ser gruppen med tilfredshed, at branchen til stadighed arbejder for at finde nye løsninger til sikring af dyresundheden, så forbruget af lægemiddelzink løbende kan skaleres ned indenfor udfasningsperioden på de 5 år.

Et andet område af betydning for antibiotikaforbruget er flokmedicinering samt sektionering. MRSA-ekspertgruppen finder, at det er vigtigt at fokusere overordnet på reduktion af flokmedicinering og øget sektionering i forhold til at nedsætte antibiotikaforbruget. Flokmedicinering er i visse tilfælde den veterinærfaglige korrekte behandlingsform, men den skal reserveres til situationer, hvor andre behandlingsformer eller forebyggende tiltag er utilstrækkelige.

MRSA ekspertgruppen har følgende anbefalinger:

- Der arbejdes videre efter målsætningen i handlingsplanen for husdyr-MRSA, hvor et af målene er at reducere antibiotikaforbruget til svin med 15 pct. fra 2015 til 2018 (målt i forhold til forbruget i 2014). Ved handlingsplanens udløb i 2018 bør der ud fra en evaluering af de seneste data omkring antibiotikaforbruget og nyeste viden om forbrug og resistens sættes nye mål for reduktion af antibiotika.
 - Tiltaget er allerede i gang og bør evalueres ved handlingsplanens udløb, hvorefter det bør fortsætte med nye mål

- Der iværksættes initiativer i dialog med Landbrug & Fødevarer, der skal sikre, at landbruget gøres klar til hurtig udfasning af lægemiddelzink⁸.
 - Tiltaget er ikke i gang.
- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's fokus på intern smittebeskyttelse⁹, som bør fortsætte efter handlingsplanens udløb 2018. Der bør som led i den interne smittebeskyttelse i staldene arbejdes med sektionering i dialog mellem erhvervets parter. Erhvervets svinerådgivning, herunder dyrlægenes rådgivning i forbindelse med sundhedsrådgivning, fortsætter med øget fokus på intern smittebeskyttelse herunder anvendelse af sektionering.
 - Tiltaget "dialog mellem erhvervets parter" er ikke i gang.
- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's fokus på flokmedicinering¹⁰, som bør fortsætte efter handlingsplanens udløb 2018. Der bør arbejdes med at øge kravene til "good clinical practice", som sikrer, at en række veldefinerede kriterier er opfyldt før iværksættelse af flokmedicinering. Det er i denne forbindelse relevant at indføre såkaldte "kvalitetsindikatorer", så behandlingskvalitet på såvel besætnings- som dyrlægepraksisniveau kan vurderes objektivt.
 - Tiltaget med at øge kravene til "good clinical practice" er ikke i gang.
- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's ordning med differentieret gult kort for nedbringelse af brugen af kritisk vigtige antibiotika¹¹. Ordningen bør fortsætte efter handlingsplanens udløb 2018.
 - Tiltaget er allerede i gang.

2. Smittebarriere:

For at holde forekomsten af personer i befolkningen, der bærer husdyr-MRSA, nede, anbefaler MRSA-ekspertgruppen at fastholde fokus på smittebarrierer mellem svinestald og samfund på den ene side og samfund og sygehus på den anden side.

Sundhedsvæsenet bruger betragtelige ressourcer på at forebygge spredning af husdyr-MRSA på de danske sygehuse. Husdyr-MRSA skal stort set udryddes i Danmark (til en forekomst under 5 % hos mennesker med direkte kontakt til svin), før denne forebyggelse af husdyr-MRSA ikke længere er nødvendig.

Derfor er det vigtigste fokuspunkt på nuværende tidspunkt at begrænse risikoen for at bære husdyr-MRSA fra svinestaldene ud i samfundet, så færre i befolkningen bliver bærere af husdyr-MRSA, og færre dermed kan bære det ind på sygehuse til syge og svagelige personer. Konkret gøres det ved at styrke de eksisterende smittebarrierer mellem svinestald og samfund, så husdyr-MRSA i videst muligt omfang bliver i stalden uden at kontaminere det omgivende miljø.

Initiativerne vil formentlig også kunne reducere overførsel af andre bakterier og virus, herunder fx salmonella, influenza mv.

MRSA- ekspertgruppen har følgende anbefalinger:

⁸ Jf. handlingsplanens punkt 1.6.

⁹ Jf. handlingsplanens punkt 3.2.

¹⁰ Jf. handlingsplanens punkt 1.2

¹¹ Jf. handlingsplanens punkt 1.1.

Tiltag i staldene:

- Hygiejnereglerne skal generelt skærpes, og håndhævelsen intensiveres, fx ved øget kontrol. Herudover skal mere vejledning og anvendelse af fx nudging bidrage til at øge overholdelsen af hygiejnereglerne. Der skal være rent i forrum. Reglerne om, at der skal være effektiv adskillelse mellem rent tøj og staldtøj, så risiko for at slæbe husdyr-MRSA bakterier med ud i det omgivende samfund begrænses, skal ligeledes overholdes, ligesom der skal være sæbe i dispenserne og sprit til hånddesinfektion.
- Der skal være krav om obligatorisk bad for staldarbejdere, inden de forlader staldbygningen efter endt arbejdsdag.
- Der skal være specifikke krav til at sikre smittebarrieren for personer, der hyppigt kommer kortvarigt i staldene (dyrlæge, håndværkere, landbrugskonsulenter mv.):
 - Krav om anvendelse af engangsovertræksdragt med hætte eller staldkedeldragt (der kun bruges i den specifikke stald) med brug af hovedbeklædning (hue der dækker håret) indføres i stalden sammen med tilbud om brug af maske.
Krav om at tøjet personerne har på udenfor stalden, med undtagelse af undertøj, ikke bæres i besætningerne.
- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's krav om obligatorisk hygiejnekursus¹², herunder evaluering i 2018, når det har været muligt at gennemføre kurset i en periode. Kurset bør stadig være obligatorisk og fortsat udbydes efter 2018. Fødevarestyrelsen bør gennemføre kontrol med, at kurset gennemføres.
 - Tiltaget er i gang og 1. januar 2018 forventes kurset at blive obligatorisk.
- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's initiativ vedr. sundhedsrådgivning¹³. Smittebeskyttelse som årligt fokuspunkt i sundhedsrådgivningen bør videreføres efter handlingsplanens udløb i 2018.
 - Tiltaget er allerede i gang.

Tiltag i sundhedsvæsenet:

- Der skal arbejdes på at styrke tiltag i sundhedsvæsenet med henblik på mere systematisk tilskyndelse til, at personalet og patienterne på hospitalerne overholder de generelle infektionshygiejniske forholdsregler. Formålet er at sikre smittebarrieren, så husdyr-MRSA ikke spredes på hospitalet. Herved reduceres risikoen for at smitte i forvejen svækkede patienter.
- Ved screening for husdyr-MRSA på hospitalerne kan der gøres en indsats for at informere om, at formålet med at spørge om "ugentlig eller hyppigere kontakt til levende svin" (jf. Sundhedsstyrelsens vejledning) også er at få undersøgt personer, der hyppigt har kortvarige besøg i forskellige stalde som fx dyrlæger og landbrugskonsulenter. På den måde sikres det at sundhedsstyrelsens vejledning i højere grad efterleves.

¹² Jf. handlingsplanens punkt 2.3.

¹³ Jf. handlingsplanens punkt 3.1.

- Den eksisterende husdyr-MRSA rådgivningstjeneste¹⁴ videreføres efter handlingsplanens udløb i 2018.
 - Tiltaget er i gang

3. Overvågning af husdyr-MRSA i produktionsdyr

Overvågning for forekomst af husdyr-MRSA i en husdyrart har to formål. Det ene er at give sundhedsvæsenet mulighed for at tilføje personer med hyppig kontakt til en specifik husdyrart til deres vejledning om MRSA, når forekomsten indikerer, at det vil være relevant. Det andet formål er, at kortlægge spredningen indenfor dyrearten således, at der kan gribes ind med forebyggende tiltag, hvis det bliver nødvendigt.

På den baggrund anbefaler MRSA-ekspertgruppen øget overvågning af husdyr med indførelse af faste screeningsintervaller. For at kunne agere tids nok foreslås det, at der fastsættes et aktionsniveau på 10 %. Hvis forekomsten af husdyr-MRSA kommer over aktionsniveauet i pågældende dyreart, skal MRSA-ekspertgruppen genindkaldes med henblik på at vurdere situationen og komme med anbefalinger til initiativer i relation til den pågældende dyreart.

MRSA-ekspertgruppen har følgende anbefalinger til systematisk overvågning for husdyr-MRSA:

- Dyrearter med høj prævalens
 - Svin – Konventionelle avls-, opformerings- og produktionsbesætninger undersøges hvert 3. år svarende til EFSA's anbefaling fra 2012
- Produktionsdyrearter med lav forekomst undersøges hvert eller hvert andet år afhængig af forekomsten ved foregående screening. Så længe forekomsten er under 5 % på besætningsniveau skal dyrearten undersøges hvert andet år. Når forekomsten er over 5 % på besætningsniveau skal dyrearten undersøges hvert år.
 - Kvæg: Malkekvæg og slagtekalve (FVST 2015: slagtekalve 10 %)
 - Fjerkræ: Kalkuner, æglæggende høner og slagtekyllinger (FVST 2015: Fjerkræ samlet 2 %)
 - Mink (FVST 2015: 16 %)
 - Slagtesvin i økologi- og frilandsbesætninger (FVST 2015: 6 %)
 - Heste (FVST 2015: 0 % i en enkeltdyrsundersøgelse)

Såfremt kredsens bag ”Handlingsplan for husdyr-MRSA” beslutter at øge overvågningen som beskrevet ovenfor, skal det vurderes, hvorvidt de forelæggende prævalensundersøgelser for produktionsdyr, undtaget konventionelle svin, er repræsentative stikprøver, dvs. om de giver et retvisende billede af forekomsten af husdyr-MRSA for den givne dyreart i Danmark.

Ovenstående er baggrunden for, at MRSA-ekspertgruppen ikke på nuværende tidspunkt har specifikke forslag for kvæg, fjerkræ og økologisk svineproduktion.

¹⁴ Jf. handlingsplanens pkt. 2.4.

4. Udryddelse af husdyr-MRSA i de danske svinebesætninger enten i hele Danmark på en gang eller ved at starte i en landsdel og udvide gradvist

Udryddelse af husdyr-MRSA i hele Danmark

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at forekomsten af husdyr-MRSA sandsynligvis vil kunne elimineres over en længere årrække ved saneringsinitiativer efter lignende principper, som er blevet anvendt i Norge. En væsentlig forskel er imidlertid, at næsten alle besætninger i Danmark er smittede modsat den daværende situation i Norge, hvor kun få besætninger var husdyr-MRSA positive ved programmets start. Norge befandt sig altså tæt på første introduktion, da de startede på udryddelse. Danmark har på nuværende tidspunkt en langt højere forekomst af husdyr-MRSA.

Der er ikke fuldt kendskab til, hvorledes re-infektion i sanerede besætninger undgås. Der mangler endvidere viden om smittespredning. Epidemiologiske undersøgelser har vist, at mennesker med arbejdsmæssig kontakt til svinebesætninger har været den mest sandsynlige kilde til introduktion i den norske svinepopulation. Derudover er handel med levende svin identificeret som almindelig smittevej for spredning af husdyr-MRSA mellem besætninger, men også personer med kontakt til flere svinebesætninger og biler til transport af levende svin har betydning for spredning, om end mekanismen bag dette ikke er klarlagt i detaljer.

Re-infektion har været en udfordring i Norge, hvor flere besætninger er saneret mere end en gang og en enkelt hele 2 gange. Det må derfor forventes, at mange af besætningerne i Danmark skal saneres flere gange.

Som følge af re-infektionsrisikoen, og den høje forekomst af husdyr-MRSA i Danmark på nuværende tidspunkt, hvor 88 % af slagtesvinebesætningerne er husdyr-MRSA positive, vurderes saneringen at ville tage 15- 20 år.

På baggrund af den nuværende epidemiologiske viden anbefaler MRSA-ekspertgruppen, at man på dette niveau håndterer og kontrollerer situationen, men ikke forsøger at udrydde, som man gør i Norge.

Udryddelse af husdyr-MRSA ved at ved at starte i en landsdel og udvide gradvist

Forskellen mellem udryddelse i hele Danmark og scenariet, hvor udryddelsen starter i en landsdel og udvides gradvist er, at tidsperspektivet må forventes at blive øget, når den gradvise model anvendes. Ekspertgruppen stiller sig tvivlende overfor, om det overhovedet kan lade sig gøre at starte i en landsdel og udvide gradvist. Det vil være overordentlig vanskeligt grundet det forhold, at dyr og personer transporteres mellem landsdele, hvorved der er en stor risiko for, at husdyr-MRSA bringes ind i de husdyr-MRSA fri landsdele og reinficerer husdyr-MRSA frie besætninger.

Det anbefales ligeledes at håndtere og kontrollere situationen på nuværende niveau, men ikke forsøger at udrydde landsdelsvis.

Yderligere relevant forskning i prioriteret rækkefølge

1. Forskning med sigte på initiativer til at sænke antibiotikaforbruget

For at modvirke antibiotikaresistens generelt, herunder husdyr-MRSA, bør der igangsættes forskning med sigte på at sænke antibiotikaforbruget og vedblive at have virksomme antibiotika.

For at kunne fortsætte med at reducere antibiotikaforbruget er det vigtigt at fremme tiltag, som vil kunne medvirke til at reducere behovet for antibiotika ved, at dyrene bliver sundere, hvorved forbruget af antibiotika automatisk falder. Herunder hører tiltag til håndtering af hele det multifaktorielle kompleks med diarre i smågriseperioden og foderkvalitetens betydning. MRSA-ekspertgruppen bemærker, at der er områder, der endnu ikke er fuldt belyst omkring komplekset, hvor forskning, der bidrager til at øge viden på området bl.a.

om øget fravænningsvægt og -alder, kan medvirke til reduceret antibiotikaforbrug og resistensudvikling generelt. Effekten kendes ikke, og tidshorizonten er forholdsvis lang.

Ekspertgruppen foreslår forskning i:

- Forskning i eventuelle fordele ved alternativer til antibiotika
- Forskning i opdræt af svin ved reduceret anvendelse af antibiotika med henblik på at udbrede denne produktionsform til store dele af produktionen
- Forskning i fravænningsvægtens og -alderens betydning for forbruget af antibiotika og zink/kobber bl.a.:
 - Øget forskning i om højere fravænningsvægt eller -alder eller forhold vedrørende fravæning vil reducere antibiotikaanvendelse og -resistens generelt, herunder husdyr-MRSA.
 - Øget forskning i betydning af øvrige forhold vedrørende fravæning for udvikling af mavetarmlidelser hos smågrise.

2. Forskning med sigte på initiativer til at styrke smittebarrieren imellem stald og samfund:

MRSA-ekspertgruppen anbefaler, at der iværksættes forskningsinitiativer, der kan øge viden om tiltag, der kan styrke smittebarrieren og dermed på sigt medvirke til at reducere spredning af husdyr-MRSA fra stald til samfund yderligere.

Det drejer sig om forskning, der konkret vil kunne gøre smittebarriererne mellem stald og samfund endnu mere effektiv.

MRSA-ekspertgruppen anbefaler indenfor styrkelse af smittebarrieren:

- Forskning i om anvendelse af støvmaske for personer, der hyppigt har kortvarige arbejdsbesøg i svinestalde (dyrlæger, landbrugskonsulenter, håndværkere m.m.) yder beskyttelse mod spredning af husdyr-MRSA også i en hverdagssituation.
 - Der er tale om forskning, der skal kunne dokumentere, hvor stor effekten af brug af masker er. Den allerede gennemførte forskning i brug af støvmasker har vist nogen forebyggende effekt. Den anbefalede forskning skal udføres som et "real life" forsøg (forsøg der ligner hverdagen helt). Det skal kunne vises under almindeligt arbejde i en hverdagssituation, at der er effekt af at anvende maske. Hvis anvendelse af maske for personer, der hyppigt kommer kortvarigt i staldene (fx dyrlæger, landbrugskonsulenter og håndværkere), beskytter mod spredning af husdyr-MRSA fra staldene, bør det overvejes at gøre anvendelse af maske obligatorisk.

3. Forskning med sigte på initiativer til at reducere husdyr-MRSA i besætningerne:

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at det teoretisk er muligt, at reducere husdyr-MRSA fra svin i staldene. Der er dog endnu ikke videnskabelig dokumentation for metoder hertil.

Det antages, at husdyr-MRSA i høj grad er bundet til støv i stalden. Der kan sættes ind over for det støv, som husdyr-MRSA bakterierne er bundet til, eller man kan gå målrettet efter at dræbe husdyr-MRSA bakterier. Reduktion af mængden af husdyr-MRSA i staldene vil nedsætte den eksponering, som de arbejdende i stalden vil blive udsat for, hvorfor det vil medvirke til at reducere den samlede mængde husdyr-MRSA, der bringes fra stalden videre ud i samfundet.

Når de igangværende forskningsinitiativer om reduktion af husdyr-MRSA niveauet hos grise i staldene (bl.a. om rengøring, desinfektion og støv) er tilendebragt i 2018, bør det overvejes, om forskningen peger på

initiativer, der kan igangsættes straks til at reducere eller helt fjerne husdyr-MRSA fra svinestalde, samt om der er behov for at igangsætte yderligere forskning i rengøring og desinfektion eller andre MRSA-reducerende metoder, herunder afdække årsagsforholdene bag økologisk/frilandsproduktions lave husdyr-MRSA niveau.

- Forskning i eventuelle faktorer i svineproduktionen der i økologiske eller frilandsbesætninger er medvirkende til et lavt smitteniveau, selvom disse svin også kommer på stald dog tidligst lige efter fravæning.
- Forskning i eventuelle fordele ved alternative staldsystemer.

4. Forskning med sigte på det ønskede initiativ vedrørende husdyr-MRSA fri produktionslinje

Det er muligt at etablere fx 10 husdyr-MRSA-frie produktionslinjer uden inddragelse af avstoppelsen på forholdsvis kort tid, hvilket fremgår af bilag 4. Hvis der startes op med besætninger, der er negative under forudsætning af, at der stadig findes negative besætninger her i 2017, vil en husdyr-MRSA fri produktionslinje kunne starte op i løbet af få uger efter, at screeningsprogrammet har fundet besætningerne, mens det vil være nødvendigt med driftsstop i 8-12 måneder, hvis der anvendes husdyr-MRSA positive besætninger, som skal saneres først.

MRSA-ekspertgruppen vurderer, at et begrænset antal husdyr-MRSA fri-produktionslinjer ikke vil have nævneværdig betydning for forekomsten af personer i befolkningen, der bærer husdyr-MRSA – og dermed ikke for folkesundheden. De MRSA-fri produktionslinjer vil kun berøre en lille del af besætningerne. Derved vil initiativet ikke fjerne behovet i hospitalsvæsenet for at screene personer med kontakt til svinebesætninger.

Hvis der er et politisk ønske om en husdyr-MRSA fri produktionslinje, anbefaler MRSA-ekspertgruppen det kun som forskningsprojekt med sigte på initiativer til at mindske husdyr-MRSA reservoiret samt styrke smittebarrieren imellem stald og samfund.

Et forskningsprojekt til etablering af husdyr-MRSA fri produktionslinjer (fx 10 konventionelle sobesætninger med opdræt) forventes at have en vis smitteforskningsmæssig værdi. Der er behov for mere viden om, hvordan frie besætninger/linjer kan bevares MRSA frie i et inficeret område, herunder til afklaring af, om der kan ske kontaminering af sæden i forbindelse med tapningen fra orner med husdyr-MRSA. Initiativet forudsætter dog, at et tilstrækkeligt antal landmænd vil deltage frivilligt med den nødvendige økonomiske kompensation for ekstraomkostninger.

Samfundsøkonomi ved mulige indsatsområder samt forskning

I. Udgifter til faglige indsatsområder

Som ønsket i kommissoriet har MRSA-ekspertgruppen sat samfundsøkonomiske omkostninger på de omtalte indsatsområder og forskningsinitiativer. Der er sat udgifter på alle de faglige indsatsmuligheder og forskningsinitiativer, både dem MRSA-ekspertgruppen anbefaler og dem som ikke anbefales.

1. Antibiotika og lægemiddelzink

MRSA-ekspertgruppen har følgende anbefalinger til initiativer på området antibiotika og lægemiddelzink i en ikke prioriteret rækkefølge:

- Der arbejdes videre efter målsætningen i handlingsplanen for husdyr-MRSA, hvor et af målene er at reducere antibiotikaforbruget til svin med 15 pct. fra 2015 til 2018 (målt i forhold til forbruget i 2014). Ved

handlingsplanens udløb i 2018 bør der ud fra en evaluering af de seneste data omkring antibiotikaforbruget og nyeste viden om forbrug og resistens sættes nye mål for reduktion af antibiotika.

- Tiltaget er allerede i gang og bør evalueres ved handlingsplanens udløb, hvorefter det bør fortsætte med nye mål

Pris: Fødevarestyrelsens udgifter til indsatsen afholdes inden for styrelsens eksisterende bevillingsramme på finansloven. Det vurderes ikke, at Fødevarestyrelsens udgifter i forbindelse med indsatsen ændres væsentligt efter 2018.

- Der iværksættes initiativer i dialog med Landbrug & Fødevarer, der skal sikre, at landbruget er klar til hurtig udfasning af lægemiddelzink¹⁵.

- Tiltaget er ikke i gang.

Pris: Da det er uvist, hvilke initiativer der skal sættes i gang, kan udgifterne ikke vurderes på det foreliggende grundlag, men Fødevarestyrelsens udgifter til indsatsen forudsættes at kunne afholdes inden for styrelsens bevillingsramme på finansloven.

- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's fokus på intern smittebeskyttelse¹⁶, som bør fortsætte efter handlingsplanens udløb 2018. Der bør som led i den interne smittebeskyttelse i staldene arbejdes med sektionering i dialog mellem erhvervets parter. Erhvervets svinerådgivning, herunder dyrlægenes rådgivning i forbindelse med sundhedsrådgivning, fortsætter med øget fokus på intern smittebeskyttelse herunder anvendelse af sektionering..

- Tiltaget "dialog mellem erhvervets parter" er ikke i gang.

Pris: Fødevarestyrelsens udgifter til indsatsen forudsættes at kunne afholdes inden for styrelsens eksisterende bevillingsramme på finansloven.

- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's fokus på flokmedicinering¹⁷. Der bør arbejdes med at øge kravene til "good clinical practice", som sikrer, at en række veldefinerede kriterier er opfyldt før iværksættelse af flokmedicinering. Det er i denne forbindelse relevant at indføre såkaldte "kvalitetsindikatorer", således at behandlingskvaliteten på såvel besætnings- som dyrlægepraksisniveau kan vurderes objektivt.

- Tiltaget med at øge kravene til "good clinical practice" er ikke i gang.

Pris: Udgiften vil afhænge af, hvilke kvalitetsindikatorer der bør indføres, men Fødevarestyrelsens udgifter til indsatsen forudsættes at kunne afholdes inden for styrelsens eksisterende bevillingsramme på finansloven.

- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's ordning med differentieret gult kort for nedbringelse af brugen af kritisk vigtige antibiotika¹⁸. Ordningen bør fortsætte efter handlingsplanens udløb i 2018.

- Tiltaget er i gang.

¹⁵ Jf. handlingsplanens punkt 1.6

¹⁶ Jf. handlingsplanens punkt 3.2.

¹⁷ Jf. handlingsplanens punkt 1.2.

¹⁸ Jf. handlingsplanens punkt 1.1.

Pris: Ordningen er gebyrfinansieret.

De erhvervsøkonomiske omkostninger kan ikke opgøres på det foreliggende grundlag, da omkostningerne vil afhænge af, hvilke mål for antibiotikaanvendelsen der fastsættes politisk.

2. Smittebarrierer

MRSA-ekspertgruppen har følgende anbefalinger til initiativer vedrørende smittebarrierer i en ikke prioriteret rækkefølge:

- Hygiejnereglerne skal generelt skærpes og håndhævelsen intensiveres, fx ved øget kontrol. Herudover skal mere vejledning og anvendelse af fx nudging bidrage til at øge overholdelsen af hygiejnereglerne. Der skal være rent i forrum. Reglerne om, at der skal være effektiv adskillelse mellem rent tøj og staldtøj, så risiko for at slæbe husdyr-MRSA bakterier med ud i det omgivende samfund begrænses, skal ligeledes overholdes, ligesom der skal være sæbe i dispenserne og sprit til hånddesinfektion.

Pris: Fødevarestyrelsen estimerer, at en kontrolkampagne til håndhævelse af hygiejnereglerne vil beløbe sig til ca. 0,8 mio. kr. i 2018 samt ca. 0,1 mio. kr. til øget vejledning årligt fra 2018.

Indsatsen er ikke finansieret.

De erhvervsøkonomiske udgifter er ikke opgjort, men begrænser sig til landmandens tidsforbrug i forbindelse med kontrollbesøget.

- Der skal være krav om obligatorisk bad for staldarbejdere, inden de forlader staldbygningen efter endt arbejdsdag.

Pris: Fødevarestyrelsen estimerer, at udgifter til kontrol af regler om smittebarrierer i stalde vil beløbe sig til mellem 0,6 og 1,0 mio. kr. om året afhængigt af kontrolfrekvensen.

Københavns Universitet, Institut for Fødevarer- og Ressourceøkonomi (IFRO) har i IFRO's udredning "Analyser af omkostninger for håndtering og bekæmpelse af husdyr-MRSA i svin" beregnet, at de samfundsøkonomiske konsekvenser af at styrke smittebarrieren med indførelse af obligatorisk bad for alle, der arbejder i staldene, når de forlader stalden, samt hygiejneregler for hyppige gæster, der kun opholder sig kort tid i stalden, beløber sig til mellem 0,43 mia. kr. og 0,73 mia. kr. over en 15 årig periode afhængigt af, om det kun er svinebesætninger med sundhedsrådgivningsaftale eller alle svinebesætninger, der skal være omfattet af indsatsen.

Der henvises i øvrigt til KU IFRO's udredning i bilag 21.

- Der skal være specifikke krav til at sikre smittebarrieren for personer, der hyppigt kommer kortvarigt i staldene (dyrlæge, håndværkere, landbrugskonsulenter mv.):
 - Krav om anvendelse af engangsovertræksdragt med hætte eller staldkedeldragt (der kun bruges i den specifikke stald) med brug af hovedbeklædning (hue der dækker håret) indføres i stalden sammen med tilbud om brug af maske.
 - Krav om at tøjet, som personerne har på udenfor stalden, med undtagelse af undertøj, ikke bæres i besætningen

Pris: Se prisen under initiativet "Der skal være krav om obligatorisk bad for staldarbejdere, inden de forlader staldbygningen efter endt arbejdsdag."

- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's krav om obligatorisk hygiejnekursus¹⁹, herunder evaluering i 2018, når det har været muligt at gennemføre kurset i en periode. Kurset bør stadig være obligatorisk og fortsat udbydes efter 2018. Fødevarestyrelsen bør gennemføre kontrol med, at kurset gennemføres..

Pris: Fødevarestyrelsen estimerer, at det vil koste ca. 0,1 mio. kr. om året at gennemføre kontrollen. Statens Serum Institut estimerer den årlige driftsudgift til 1,6 mio. kr. De estimerede årlige omkostninger til at videreføre det obligatoriske hygiejnekursus udgør således i alt ca. 1,7 mio. kr. årligt fra 2018.

Udgiften dækker ikke eventuel videreudvikling af kurset, herunder oversættelse til flere sprog.

Aktiviteten er allerede finansieret af Fødevarer- og Landbrugspakken frem til og med 2021. I 2022 er det forudsat, at midler til aktiviteten finansieres i Miljø- og Fødevarerministeriet.

Aktiviteten er ikke finansieret fra 2023.

- Der arbejdes videre med handlingsplan for husdyr-MRSA's initiativ vedr. sundhedsrådgivning²⁰. Smittebeskyttelse som årligt fokuspunkt i sundhedsrådgivningen bør videreføres efter handlingsplanens udløb i 2018.
 - Tiltaget er i gang.

Pris: Fødevarestyrelsens udgifter til indsatsen afholdes inden for styrelsens eksisterende bevillingsramme på finansloven. Det vurderes ikke, at Fødevarestyrelsens udgifter i forbindelse med indsatsen ændrer sig væsentligt efter 2018.

3. Tiltag i sundhedsvæsenet

MRSA-ekspertgruppen har følgende anbefalinger til initiativer vedrørende smittebarrierer i en prioriteret rækkefølge:

- Der skal arbejdes mere systematisk på at styrke tiltag i sundhedsvæsenet med henblik på mere systematisk tilskyndelse til, at personalet på hospitaler overholder de generelle infektionshygiejniske forholdsregler. Formålet er at sikre smittebarrieren, så husdyr-MRSA ikke spredes på hospitalet. Herved reduceres risikoen for at smitte i forvejen svækkede patienter.

Pris: Initiativet er en justering af tiltag, der allerede er i gang, og udgifterne, der afholdes af sundhedsvæsenet, vurderes ikke på det foreliggende at medføre yderligere udgifter for stat og regioner.

- Ved screening for husdyr-MRSA på hospitalerne kan der gøres en indsats for at informere om, at formålet med at spørge om "ugentlig eller hyppigere kontakt til levende svin", jf. Sundhedsstyrelsens vejledning, også er at få undersøgt personer, der hyppigt har kortvarige besøg i forskellige stalde som fx dyrlæger og landbrugskonsulenter. På den måde sikres det, at Sundhedsstyrelsens vejledning i højere grad efterleves.

¹⁹ Jf. handlingsplanens punkt 2.3.

²⁰ Jf. handlingsplanens punkt 3.1.

Pris: Initiativet er en justering af tiltag, der allerede er i gang, og udgifterne, der afholdes af sundhedsvæsenet, vurderes ikke på det foreliggende at medføre yderligere udgifter for stat og regioner.

- Den eksisterende husdyr-MRSA rådgivningstjeneste²¹ videreføres efter handlingsplanens udløb i 2018.
 - Tiltaget er i gang.

Pris: En videreførelse af rådgivningstjenesten vil koste ca. 1,4 mio. kr. om året fra 2019. Udgiften har hidtil været delt med 0,7 mio. kr. fra Fødevarestyrelsen og 0,7 mio. kr. fra Sundhedsministeriet.

Fra 2019 er ikke afsat midler i Miljø- og Fødevarerministeriet eller i Sundheds- og Ældreministeriet. Indsatsen efter 2019 er således ikke finansieret.

4. Overvågning af husdyr-MRSA i husdyr

MRSA-ekspertgruppen har følgende anbefaling:

Dyrarter med høj prævalens

- Svin – Konventionelle avls-, opformerings- og produktionsbesætninger undersøges hvert 3. år svarende til EFSA's anbefaling fra 2012

Produktionsdyrearter undersøges i øvrigt hvert eller hvert andet år afhængig af forekomsten ved foregående screening. Så længe forekomsten er under 5 % skal dyrearten undersøges hvert andet år. Når forekomsten er over 5 % skal dyrearten undersøges hvert år.

- Kvæg: Malkekvæg og slagtekalve (FVST 2015: slagtekalve 10 %)
- Fjerkræ: Kalkuner, æglæggende høner og slagtekyllinger (FVST 2015: Fjerkræ samlet 2 %)
- Mink (FVST 2015: 16 %)
- Slagtesvin i økologi- og frilandsbesætninger (FVST 2015: 6 %)
- Heste (FVST screening: 2015 0 % i en enkeltdyrsundersøgelse)

Pris: Fødevarestyrelsen estimerer, at overvågningen vil koste ca. 5 mio. kr. om året fra 2018, inkl. overhead i Fødevarestyrelsen til at planlægge og administrere overvågningen.

Udgiften er ikke finansieret.

5. Udryddelse af husdyr-MRSA i de danske svinebesætninger enten i hele Danmark på en gang eller ved at starte i en landsdel og udvide gradvist

MRSA-ekspertgruppen anbefaler, på baggrund af den nuværende epidemiologiske viden, at man på dette niveau håndterer og kontrollerer situationen, men ikke forsøger at udrydde, som man gjorde i Norge.

Med hensyn til udryddelse ved at starte i en landsdel og udvide gradvist stiller ekspertgruppen sig tvivlende overfor, om det overhovedet kan lade sig gøre at starte i en landsdel og udvide gradvist. Det anbefales ligeledes at håndtere og kontrollere situationen på nuværende niveau, men ikke forsøger at udrydde landsdelsvis.

²¹ JF. handlingsplanens pkt. 2.4.

Københavns Universitet, Institut for Fødevarer- og Ressourceøkonomi (IFRO) har i IFRO Udredning "Analyser af omkostninger for håndtering og bekæmpelse af husdyr-MRSA i svin" udredt de samfundsøkonomisk omkostninger ved at sanere for husdyr-MRSA i hele Danmark. IFRO har vurderet, at det ikke var muligt at skelne imellem scenarierne "sanering i hele Danmark" og "sanering ved at starte i en landsdel-landsdelsvis", hvorfor IFRO har beregnet på omkostningerne ved sanering i hele Danmark.

Pris: København Universitets Institut for Fødevarer- og Ressourceøkonomi (IFRO) estimerer, at det vil koste ca. 14,4 mia. kr. over 15 år at udrydde husdyr-MRSA i de danske svinebesætninger. IFRO understreger, at dette er et konservativt bud.

Der henvises i øvrigt til KU IFRO's udredning i bilag 21.

II. Udgifter til yderligere relevant forskning

MRSA-ekspertgruppen anbefaler i prioriteret rækkefølge følgende forskningsinitiativer på MRSA området:

1. Forskning med sigte på initiativer til at sænke antibiotikaforbruget

- Forskning i eventuelle fordele ved alternativer til antibiotika

Pris: Udgiften vil først kunne estimeres endeligt, når konkrete projektbeskrivelser foreligger.

Fødevarestyrelsen vurderer på det foreliggende grundlag, at forskning på dette felt vil kunne iværksættes inden for en ramme på 18 mio. kr. over en 4-årig periode fra 2018.

- Forskning i opdræt af svin ved reduceret anvendelse af antibiotika med henblik på at udbrede denne produktionsform til størstedelen af produktionen
- Forskning i fravænningsvægtens og -alderens betydning for forbruget af antibiotika og zink/kobber bl.a.:
 - Øget forskning i om højere fravænningsvægt eller -alder eller forhold vedrørende fravænnning vil reducere antibiotikaanvendelse og -resistens generelt, herunder husdyr-MRSA.
 - Øget forskning i betydning af øvrige forhold vedrørende fravænnning for udvikling af mavetarmlidelser hos smågrise.

Pris: Udgifterne vil først kunne estimeres endeligt, når konkrete projektbeskrivelser foreligger.

Fødevarestyrelsen vurderer på det foreliggende grundlag, at forskning på disse felter vil kunne iværksættes inden for en ramme på 18 mio. kr. over en 4-årig periode fra 2018.

2. Forskning med sigte på initiativer til at styrke smittebarrieren imellem stald og samfund:

- Forskning i om anvendelse af støvmaske for personer, der hyppigt har kortvarige arbejdsbesøg i svinestalde (fx dyrlæger, landbrugskonsulenter og håndværkere), yder beskyttelse mod spredning af husdyr-MRSA til kontaktpersoner, også i en hverdagssituation.
 - Der er tale om forskning, der skal kunne dokumentere, hvor stor effekten af brug af masker er. Den allerede gennemførte forskning i brug af støvmasker har vist nogen forebyggende effekt. Den anbefalede forskning skal udføres som et "real life" forsøg (forsøg der ligner hverdagen helt). Det skal kunne vises under almindeligt arbejde i en hverdagssituation, at der er effekt af at anvende maske. Hvis anvendelse af maske for personer, der hyppigt kommer kortvarigt i staldene (fx dyrlæger, landbrugskonsulenter og håndværkere), beskytter

mod spredning af husdyr-MRSA fra staldene, bør det overvejes at gøre anvendelse af maske obligatorisk.

Pris: Udgiften vil først kunne estimeres endeligt, når konkrete projektbeskrivelser foreligger.

Fødevarestyrelsen vurderer på det foreliggende grundlag, at forskning på dette felt vil kunne iværksættes inden for en ramme på 3 mio. kr. i 2018.

3. Forskning med sigte på initiativer til at reducere husdyr-MRSA i besætningerne:

- Forskning i eventuelle faktorer i svineproduktionen der i økologiske eller frilandsbesætninger er medvirkende til et lavt smitteniveau, selvom disse svin også kommer på stald dog tidligst lige efter fravæning.
- Forskning i eventuelle fordele ved alternative staldsystemer

Pris: Udgiften vil først kunne estimeres endeligt, når konkrete projektbeskrivelser foreligger.

Fødevarestyrelsen vurderer på det foreliggende grundlag, at forskning på disse felter vil kunne iværksættes inden for en ramme på 20 mio. kr. over en 4-årig periode fra 2018.

4. Forskning med sigte på det ønskede initiativ vedrørende husdyr-MRSA fri produktionslinjer

- Forskning i husdyr-MRSA fri produktionslinjer kan bl.a. give en viden om yderligere initiativer, som fx kan medvirke til at forstærke den vigtigste barriere, nemlig fra stald til samfund.

Pris: Fødevarestyrelsen bemærker, at denne forskning kræver, at der først etableres husdyr-MRSA fri produktionslinjer, inden forskningen kan påbegynde.

Fødevarestyrelsen estimerer, at etableringen af husdyr-MRSA fri produktionslinjer vil koste ca. 10-12 mio. kr. i 2018 og ca. 8 mio. kr. i følgende år fra 2019.

MRSA-ekspertgruppen bemærker, at flere af de virkemidler, der kan tænkes at have en effekt på MRSA, også medvirker til at forebygge infektioner med andre resistente bakterier. Mange af de erfaringer, der er udsprunget fra den hidtidige MRSA-indsats kan overføres direkte i håndteringen af andre resistente bakterier. Forskning udelukkende med henblik på husdyr-MRSA kan derfor også give resultater, der kan reducere andre resistente bakterier.

MRSA-ekspertgruppen bemærker dog, at det er vigtigt at der foretages en nøje afvejning, når der afsættes midler til MRSA forskning, således at der også bliver midler til forskning i andre mere alvorlige resistente bakterier.

Bilag

Bilag 1: Kommissorium for MRSA ekspertgruppen 2017



Kommissorium
MRSA-ekspertgruppe

Bilag 2: Handlingsplan for husdyr-MRSA, 2015



Handlingsplan for
husdyr MRSA 2015

Bilag 3: Oversigt over status på initiativer i handlingsplan for husdyr-MRSA

Af handlingsplanen for husdyr-MRSA fremgår det, at der som opfølgning på ekspertgruppens anbefalinger, skal iværksættes en række initiativer under 6 hovedområder. Skemaet i dette bilag giver i de fire første kolonner en status på initiativerne og er udarbejdet af Fødevarestyrelsen.

En af opgaverne for MRSA ekspertgruppen anno 2017 er at vurdere husdyr-MRSA handlingsplanen for husdyr-MRSA fra april 2015 udfærdiget på baggrund af MRSA risikovurderingen fra december 2014. Ekspertgruppens bemærkninger til de enkelte initiativer findes i skemaets sidste kolonne og har særligt fokus på, hvorvidt de enkelte initiativer skal fortsætte, som fastsat i handlingsplanen eller om der kunne være et behov for at justere nogle af initiativerne.

1) **Reduktion af antibiotikaforbrug til svin med 15 pct. fra 2015 til 2018**

MRSA-ekspertgruppen er enig om, at nedsættes forbruget af antibiotika modvirkes resistens generelt. Hvorvidt reduktionen samtidigt reducerer forekomsten af husdyr-MRSA i besætningerne er dog mere uklart i litteraturen (bilag 19).

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
1.1. Udvikling og implementering af "Differentieret Gult Kort"	Indsatsen er udmøntet med ikrafttrædelse 30. juni 2016.	Bekendtgørelsen er fuldt implementeret 31. marts 2017, hvor der kan udpeges til gult kort-ordningen første gang på baggrund af den nye model for gult kort og nye grænseværdier. Pr. 31. december 2016 er faktoren for tetracyclin ændret til 1,5. Pr. 31. marts 2017 er faktoren for colistin ændret til 10, da colistin anses for at være kritisk vigtig for mennesker. Faktor 0,95 ændres endvidere til 1.	Implementeret.	Initiativet fortsætter også efter 2018, idet eksperterne forventer at gult kort-ordningen kører videre med løbende justeringer med henblik på at sikre at forbruget af de antibiotikatyper, som i særlig grad er nødvendige for at kunne behandle infektioner hos mennesker, eller som udgør en særlig resistensrisiko, fortsat reduceres.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
		Samtidigt er grænseværdierne sænket. Dette er fuldt implementeret per 31. december 2017.		
1.2. Stramning i forhold til anvendelse af flokmedicinering	Flokmedicineringsregler er evalueret og en kontrolkampagne vedr. samme er gennemført.	Resultater fra kampagnen er inddraget i evalueringen. Slutrapporten fra kampagnen er lagt på Fødevarestyrelsens hjemmeside i september 2016.	Både kontrolkampagne og evaluering er afsluttet.	Initiativet er afsluttet. Det er vigtigt forsat at fokusere på flokmedicinering mere overordnet i forhold til at nedsætte antibiotikaforbruget. Der kan fx yderligere fokuseres på, hvor hyppigt besætninger skal sende materiale til laboratoriet for at sikre en diagnose forud for flokmedicinering. Det er dog uvist, om det vil have en effekt på husdyr-MRSA niveauet. Korrekt anvendelse af antibiotika vil alt andet lige have positiv effekt på det generelle resistensniveau.
1.3. Reduktion af tetracykliner	Initiativet udmøntes sammen med initiativ 1.1.	Se initiativ 1.1.	Se initiativ 1.1.	Se initiativ 1.1.
1.4. Øget anvendelse af vacciner i husdyrproduktionen	Identifikation og formidling af best practice med hensyn til anvendelse af vacciner til svin med henblik på at reducere antibiotikaforbruget.	Arbejdsgruppe nedsat juni 2016. Første møde afholdt den 19. september 2016. Arbejdet forventes afsluttet i 2018.	Der er nedsat en arbejdsgruppe i 2. kvartal 2016 med FVST, erhvervet, dyrlægeforeningen og universiteterne.	Hvorvidt initiativet forsætter efter 2018, afventer anbefalingerne fra den arbejdsgruppe, der er nedsat til at se på "best practice med hensyn til anvendelse af vacciner til svin".
1.5. Kritisk vigtige antibiotika bør fortsat ikke anvendes i husdyrproduktionen	Med jævne mellemrum kontrollerer Fødevarestyrelsen forbruget	Forløber 2016, 2017 og 2018.	Ingen afvigelser.	Initiativet skal fortsætte også efter 2018.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
	af kritisk vigtige antibiotika administrativt, og følger op på om den krævede dokumentation for anvendelse foreligger.			
1.6. Fokus på reduktion af anvendelsen af zink	Information til landmænd og dyrlæger om regler for anvendelse af zink som lægemiddel. Kontrollkampagne af regelefterlevelsen september til december 2016. Efter kontrollkampagnens resultater foreligger, tages der stilling til konkrete initiativer i 2017 og 2018.	Der sættes informations- og kontrollkampagner i gang i samarbejde med L&F med fokus på anvendelsen af medicinsk zink i 2016, 2017 og 2018.	Der er udsendt nyhedsbrev til dyrlæger vedrørende regler for anvendelse af zink som lægemiddel, FVST's hjemmeside er opdateret med en ny side om zink som lægemiddel og zink som fokuspunkt er indarbejdet i en kontrollkampagne, som foregik september til december 2016. Kommunikation af kampagneresultater forventes i juni 2017.	<p>Det Europæiske Lægemiddelagentur har i december 2016 indstillet, at lægemidler med zinkoxid til forebyggelse af diarree hos smågrise trækkes af markedet, af miljømæssige hensyn.</p> <p>Europa-Kommissionen har den 26. juni 2017 vedtaget en afgørelse, der indebærer, at medlemsstaterne skal tilbagekalde alle markedsføringstilladelser for veterinærlægemidler, der indeholder zinkoxid, som indgives oralt til svin</p> <p>Det vurderes således ikke, at der er behov for at initiativet skal fortsætte længere end 2018.</p> <p>MRSA-ekspertgruppens anbefalinger går fremadrettet på at sikre, at udfasning af zinkoxid som lægemiddel til grise ikke fører til øget brug af antibiotika.</p>
1.7. Fokus på foderkvalitetens betydning for bedre dyresundhed	Der er udarbejdet en vidensyntese om alternative muligheder for håndtering af fravænningsdiarré som en	Opgaven blev igangsat på Aarhus universitet i starten af 2016. Vidensyntesen er afleveret	Vidensyntesen er afleveret til Fødevarerstyrelsen ved udgangen af april 2017.	Ingen bemærkninger fra ekspertgruppen.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
	konkret opgave i aftalen mellem ministeriet og Aarhus Universitet, DCA, om udførelse af forskningsbaseret myndighedsbetjening, 2016-2019. Videnssynthesen er udarbejdet af AAU.	til Fødevarestyrelsen ved udgangen af april 2017.		

2) Hygiejnetiltag der har fokus på at hindre spredning af husdyr-MRSA til det omgivende samfund samt hensynet til arbejdsmiljøet:

MRSA-ekspertgruppen finder, at det er vigtigt fortsat at have fokus på hygiejnetiltagene og hvor det er muligt styrke disse, for at forhindre, at husdyr-MRSA kommer ud af stalden til det omgivende samfund. MRSA-ekspertgruppen foreslår derfor, at alle tiltag der vedrører hygiejnen fortsættes og styrkes, hvor det er muligt bl.a. ved skærpelse af reglerne, kontrol, vejledning og brug af nudging.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
2.1. Fokus på bad som hygiejneforanstaltning	Fødevarestyrelsen har, i samarbejde med en lang række interessenter (Statens Serum Institut, Arbejdstilsynet, Landbrug & Fødevarer, SEGES, Den Danske Dyrlægeforening, Dansk Industri, GLS-A, BAR – transport og engros samt 3F) udarbejdet en oplysningskampagne, der skal formidle vigtigheden af, at medarbejdere i landets	Oplysningskampagnen blev lanceret i de første uger af 2017.	Nyhedsbreve fra SEGES og Fødevarestyrelsen blev udsendt 5. januar 2017. Der er udsendt mail til svineproducenter januar 2017. Informationsmaterialet består af to plancher og en informationsfolder, som sætter fokus på emnet. De to plancher er delt ud i besætningerne fra januar 2017. Materialet er oversat til engelsk og russisk og er i marts 2017 blevet lagt på Fødevarestyrelsens hjemmeside.	Initiativet bør som et hygiejnetiltag fortsætte og skærpes.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
	svinestalde husker at tage et bad, når arbejdspladsen forlades for at forhindre husdyr-MRSA i at sprede sig.			
2.2. Krav vedr. vask af arbejdstøj	Er implementeret pr. 1. september 2014 i bekendtgørelse om sundhedsrådgivningsaftaler for svinebesætninger. Bilag 3C i bekendtgørelsen beskriver, at den zoonotiske smittebeskyttelsesplan bl.a. skal omhandle håndtering og vask af tøj, der har været anvendt i besætningen, således at støv fra tøjet ikke spredes til omgivelserne.	Kravet har været gældende siden 1. september 2014.	Krav til håndtering og vask af arbejdstøj blev indført med den zoonotiske smittebeskyttelsesplan i forbindelse med den tidligere ministers fempunktsplan mod husdyr-MRSA i sommeren 2014. Vejledning til gældende regler i ny version af vejledningen den 1. december 2015.	Initiativet bør som et hygiejnetiltag forsætte og skærpes.
2.3. Indførelse af obligatorisk hygiejnekursus	Til udmøntning af punktet skal lov om hold af dyr ændres. Ændringen skal give ministeren mulighed for at fastsætte regler om at indføre et obligatorisk hygiejnekursus som e-læring. Efter loven er trådt i kraft vil reglen blive udmøntet i en bekendtgørelse.	Forventes udmøntet indenfor aftaleperioden. Loven er vedtaget og er trådt i kraft den 1. juli 2017. Reglen vil blive udmøntet i en bekendtgørelse med krav om obligatorisk hygiejnekursus som e-læring. Bekendtgørelsen forventes at træde i kraft 1.	Udarbejdelse af kurset: Fødevarestyrelsen orienteres løbende af Statens Serum Institut, som skal udarbejde hygiejnekurset til målgruppen baseret på e-læring. Kurset udvikles i to faser. Første del er udviklet og findes på SSL.dk. Fødevarestyrelsen indgår i styregruppen og der har været afholdt styregruppemøder.	Initiativet bør som et hygiejnetiltag forsætte og effekten skal evalueres efter 2018.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
	<p>Det er Statens Serum Institut (SSI) der har ekspertisen til at udvikle kurset, hvorfor opgaven med kurset er overdraget til SSI.</p>	<p>januar 2018.</p> <p>Kurset forventes færdigudviklet ved udgangen af 2017 eller første halvår 2018.</p> <p>Det er planlagt at kurset vil blive evalueret, når det har været gennemført i en periode. Det forventes at ske samtidigt med evaluering af de øvrige initiativer i handlingsplanen i 2018.</p>		
<p>2.4. Styrkelse af MRSA-rådgivningstjenesten</p>	<p>Igangsat i regi af Statens Serum Institut..</p> <p>MRSA – rådgivningstjenesten startede op forud for handlingsplan for husdyr-MRSA i regi af Statens Serum Institut. Der blev oprindeligt finansieret ud fra at MRSA rådgivningstjenesten skulle bestå af en person fra 1. juli 2014 til 1. juli 2017.</p>	<p>Styrkelsen af MRSA-rådgivningstjenesten er iværksat.</p>	<p>SSI har afsluttet processen med styrkelsen af MRSA rådgivningstjenesten. Det er aftalt imellem SUM og MFVM at Rådgivningstjenesten fortsætter på samme niveau som i 2016 frem til og med 2018.</p>	<p>Initiativet skal fortsætte også efter 2018.</p>

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
	<p>Styrkelsen af MRSA-rådgivningstjeneste med handlingsplan for husdyr-MRSA fra april 2015 blev udmøntet ved yderligere midler svarende til ca. et årsværk i 2016. Det er planlagt at tjenesten skal fortsætte på samme niveau som i 2016 frem til og med 2018.</p>			
<p>2.5. Styrket myndighedssamarbejde, information om MRSA og arbejdsmiljø</p>	<p>Det blev aftalt, at der skulle etableres et samarbejde, således at Arbejdstilsynet (AT) kan indberette til Fødevarestyrelsen (FVST), hvis de i forbindelse med deres kontrol konstaterer forhold, som ikke er i overensstemmelse med Fødevarestyrelsens regler. Udmøntningen blev, at der skulle oprettes en postkasse, så det var let for AT at indberette til FVST via denne postkasse.</p>	<p>Afsluttet. Samarbejdet fortsætter ved behov.</p>	<p>Samarbejde mellem Arbejdstilsynet (AT) og Fødevarestyrelsen (FVST) er etableret. Der er etableret en postkasse til indberetninger fra AT.</p>	<p>Initiativet skal fortsætte også efter 2018.</p>
<p>2.6. Korrekt opbevaring af døde dyr</p>	<p>Evaluerings af kontrolkampagnen i 2014 skal danne baggrund for</p>	<p>For fortsat at sikre korrekt opbevaring af døde dyr, vil der i begyndelsen af 2017</p>	<p>Evaluerings af kontrolkampagne fra 2014 er afsluttet. Det blev vurderet, at der ikke var basis for at gennemføre</p>	<p>Initiativet fortsætter og afsluttes som planlagt indenfor handlingsplanens</p>

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
	beslutning om at afvente informationskampagnen til 2017, idet der ikke er basis for en kampagne allerede i 2016. Der skal udarbejdes materiale til kampagnen.	blive udarbejdet informationsmateriale i samarbejde med erhvervet, der kan anvendes i en informationskampagne i 2017. Informationskampagnen løber fra maj til august 2017.	en informationskampagne. Kampagnes kontroller er afsluttet 1. august. Den endelig afrapportering afventer.	periode.

3) Reduktion af smitte i de enkelte besætninger

MRSA-ekspertgruppen anbefaler reduktion af niveauet af husdyr-MRSA i de enkelte besætninger. Det er der flere fordele ved. Tiltag der reducerer niveauet af husdyr-MRSA i besætningerne forventes også at have virkning på andre sygdomsfremkaldende agens, hvorfor det forventes, at antibiotikaforbruget vil blive reduceret. Såfremt metoden til reduktion af husdyr-MRSA i stalden sker ved at reducere støvmængden i stalden vil det sandsynligvis også betyde, at mennesker, der arbejder i staldene og personer, der lejlighedsvis kommer i staldene bringer mindre husdyr-MRSA ud til det omgivende samfund.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
3.1. Ændring af sundhedsrådgivningen	Er implementeret i bekendtgørelse om sundhedsrådgivningsaftale for svinebesætninger i form af krav om, at der mindst ved et årligt rådgivningsbesøg skal drøftes smittebeskyttelse med henblik på identifikation af forbedringsmuligheder på	Kravet blev implementeret d. 14. december 2016 i bekendtgørelser om sundhedsrådgivningsaftaler for svine- og kvægbesætninger. Anbefalingen vedrørende fokus i sundhedsrådgivningen på fravænningsalder er indsat	Implementeret sammen med dele af Veterinærforlig 2 i december 2016.	Initiativet forsætter også efter 2018.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
	den enkelte bedrift.	i vejledning om sundhedsrådgivningsaftaler for svinebesætninger.		
3.2. Fokus på øget anvendelse af sektionering	Sektionering som emne i sundhedsrådgivningen.	Emnet er omfattet af krav om rådgivning om smittebeskyttelse, som blev implementeret d. 14. december 2016 i bekendtgørelser om sundhedsrådgivningsaftaler for svine- og kvægbesætninger.	Sektionering indgår som emne i sundhedsrådgivningen, hvor dette er relevant for smittebeskyttelsen i den enkelte besætning, jf. de nye bekendtgørelser om sundhedsrådgivning med tilhørende vejledninger. Yderligere tiltag til, hvorledes fokus på sektionering kan øges, bør foregå i samarbejde mellem erhvervets parter.	Initiativet forsætter også efter 2018. Erhvervets svinerådgivning, herunder dyrlægenes rådgivning i forbindelse med sundhedsrådgivning, fortsætter det øgede fokus på anvendelse af sektionering. Der bør som led i den interne smittebeskyttelse i staldene arbejdes med sektionering i dialog med Landbrug & Fødevarer.
3.3. Reduktion af støvmængden i stalden	Afventer forskningsresultater.	Forskningsprojektperioden løber indtil 30. juni 2018.	Yderligere tiltag afventer forskningsresultater fra DTU samt eventuel ændring af handlingsplanen på baggrund af MRSA ekspertgruppens rapport i juni 2017.	Initiativet skal forsætte og evt. styrkes, alt efter resultaterne af forskningen, idet støv er en vigtig faktor i forhold til at holde MRSA inde i stalden.

4) Overvågning af udviklingen i husdyr-MRSA- forekomsten over tid

MRSA-ekspertgruppen har som en af opgaverne i Kommissoriet (bilag 1) set på strategier for overvågning, hvilket findes beskrevet i afsnittet ”Overvågning af husdyr-MRSA hos produktions- og kæledyr”

Generelt er MRSA-ekspertgruppen enige om, at det er nødvendigt at følge udviklingen ved screeninger for at kunne gribe ind med håndtering af situationen på det rette tidspunkt. Det er ligeledes nødvendigt, at screeningen og de efterfølgende laboratorietests er udført ensartet med bl.a. repræsentative stikprøver og samme test, således at resultatet giver et faktisk billede af den sande forekomst i

Danmark. Ensartetheden er også vigtig af hensyn til at sammenligne resultaterne med senere screeninger således at ændringen over tid kan følges.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
4.1. Løbende overvågningsprogram for husdyr-MRSA i svinebesætninger	Det er planen at foretage screening for husdyr-MRSA af 200 slagtesvinebesætninger i 2016. Ifølge handlingsplanen foretages løbende målinger hvert andet år, hvorfor målingen gentages i 2018.	Screening i 2016 og igen i 2018.	Screeningen i 2016 er gennemført som planlagt. Resultaterne er gjort op og offentliggjort på FVST.dk. Der skal screenes for husdyr-MRSA i svinebesætninger i 2018. Det er uafklaret hvorledes screeningen i 2018 skal finansieres, idet der ikke er bevilling hertil.	Initiativet fortsætter efter anbefalingerne til overvågning
4.2. Screeningsprogram for forekomst af husdyr- MRSA i andre dyrearter fx kvæg, mink, heste, fjerkræ, hunde, katte, gnavere såsom mus og rotter samt vilde fugle og insekter.	Screening skal foretages i 2015.	Screening i 2015.	Screeningen er gennemført som planlagt. Rapport med screeningsresultaterne er lagt på FVST's hjemmeside.	Initiativet fortsætter efter anbefalingerne til overvågning
4.3. Screening af økologiske svinebesætninger	Screeningen skal foretages i 2015	Screening i 4. kvartal af 2015	Screeningen er gennemført som planlagt. Rapport med screeningsresultaterne er lagt på FVST's hjemmeside.	Initiativet fortsætter efter anbefalingerne til overvågning

5) Forskning i husdyr-MRSA

MRSA-ekspertgruppen har peget på områder, der endnu ikke er godt belyst, og hvor forskning vil kunne tilvejebringe den manglende viden.

Initiativ	Udmøntning		Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
5.1. Styrket forskning i smitteveje for husdyr-MRSA	Afvente endelige forskningsresultater. Herefter evalueres, hvorvidt der er behov for yderligere tiltag.	Forskningsprojektperioden løber indtil 30. juni 2018.	Projekterne er sat i værk. Laboratorieundersøgelser har kørt siden årsskiftet 2014/2015, mens besætningsbesøg har først kunne starte fra omkring juni 2015. Der har været afholdt følgegruppemøder/workshop som planlagt for hele forskningsprojektet	Ingen bemærkninger
5.2. GUDP-projekter til forskning i alternativer til antibiotika	Fødevarestyrelsen skal samarbejde med Landbrugs- og Fiskeristyrelsen og pege på kriterier for udpegning af relevante projekter for husdyr-MRSA.	Ingen	Samarbejde mellem Fødevarestyrelsen og Landbrugs- og Fiskeristyrelsen er etableret. Fødevarestyrelsen har oplyst Landbrugs- og Fiskeristyrelsen om, hvilke kriterier, der vurderes vigtigt for projekter med relevans for husdyr-MRSA.	Ingen bemærkninger

6) International indsats

MRSA-ekspertgruppen mener, at det er vigtigt fortsat at presse på i internationale fora for at bekæmpe antibiotikaresistens generelt. Indsatsen bør være en global indsats.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
6.1 Fortsat pres på EU-Kommissionen for at fremme fælles EU-strategi for at			Samarbejdet med andre lande om bekæmpelse af antibiotikaresistens fremmes i internationale fora som	Ingen yderligere bemærkninger. Ekspertgruppen finder at indsatsen bør

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
begrænse antibiotikaresistens			<p>Nordisk Ministerråd, EU, Verdenssundhedsorganisationen (WHO), Verdensorganisationen for dyresundhed (OIE) og Verdensorganisationen for fødevarer og landbrug (FAO). Danmarks One Health strategi for bekæmpelse af antibiotikaresistens er blevet offentliggjort den 5. juli 2017, samtidig har Fødevarestyrelsen offentliggjort en handlingsplan for antibiotikaresistens på veterinærområdet i juli 2017. Disse initiativer følger op på rådskonklusionerne fra sommeren 2016. Desuden deltager ministeren og Fødevarestyrelsen i en lang række internationale aktiviteter på AMR-området bl.a.:</p> <p>1) EU-Kommissionen har besøgt Danmark i februar 2016 på en fact-finding mission vedrørende "Prudent use of antimicrobials", og Fødevarestyrelsen har efterfølgende bidraget med en national ekspert i tilsvarende missioner i hhv. Tyskland og Spanien.</p> <p>2) Ministeren har støttet Nederlandene i udarbejdelse af</p>	fortsætte.

Initiativ	Udmøntning	Tidsplan	Status august 2017	Bemærkninger fra MRSA-ekspertgruppen
			<p>rådskonklusioner om AMR.</p> <p>3) Ministeren har direkte EU's sundhedskommissær til at øge overvågning af antibiotikaforbrug til dyr under kommissærens besøg i Danmark i maj 2016, og Ministeriet og FVST har på embedsmandsniveau fulgt op på dette ved at mødes med EU-Kommissionen for at opfordre til, at en mere detaljeret overvågning af antibiotikaforbrug til dyr i hele EU.</p> <p>4) Fødevarestyrelsen deltager i nyetableret Codex Alimentarius arbejde med at revidere og operationalisere guides for antibiotikaforbrug og resistensovervågning.</p> <p>5) Fødevarestyrelsen deltager i nyt One Health Network AMR under EU-Kommissionen DG Sante F, første møde i februar 2017.</p> <p>7) Fødevarestyrelsen deltager som national ekspert i ECDC/DG Sante F One Health vet-human AMR besøg i Luxembourg i juni 2017.</p>	

Bilag 4: MRSA screeningsresultater fra 2015 og 2016



MRSA
screeningsresultater fra



MRSA Screening
2015



MRSA i kød

Bilag 5: Hvad er antibiotikaresistens?

Af Kåre Mølbak, Statens Serum Institut

Ligesom der findes mange forskellige arter af bakterier, findes der flere forskellige antibiotika. Der er ingen antibiotika, der virker mod alle bakteriearter. Alle antibiotika har et spektrum af bakterier, de som udgangspunkt er virksomme overfor. Nogle bakterier er dermed naturligt resistente over for visse antibiotika (naturlig resistens).

Når bakterier bliver i stand til at modstå antibiotika, som tidligere kunne dræbe eller hæmme væksten af disse bakterier, erhverver bakterierne resistens. Resistente bakterier er i stand til at vokse, dele sig og sprede sig, selvom de angribes af antibiotika.

Bakterier bliver kun meget sjældent resistente overfor alle typer antibiotika. I langt de fleste tilfælde er det således stadig muligt at finde et antibiotikum, der kan behandle infektionen. Denne situation er imidlertid truet nu, idet der er beskrevet enkelte bakterier, der har udviklet resistens over for alle de antibiotika, som sædvanligvis kan anvendes i behandling. Dette gælder fx nogle tuberkulosebakterier, ligesom der med de mest resistente *E. coli* bakterier i dag ikke er gode behandlingsmuligheder.

Bakterier erhverver typisk resistens på grund af ændringer i deres gener. Såfremt en bakterie spontant har muteret og dermed udviklet resistens, vil denne resistente bakterie vokse såfremt den udsættes for antibiotika, mens ikke-muterede bakterier vil hæmmes i væksten (selektion). I nogle tilfælde kan bakterier overtage resistensgener fra andre bakterier, og denne overførsel af resistens kan ligeledes stimuleres af udsætning for antibiotika. Problemerne med resistens hænger dermed sammen med vores forbrug af antibiotika. Jo mere antibiotika vi anvender, jo flere bakterier udvikler resistens. Dermed kan man ikke "behandle" sig ud af resistensproblemet med øget brug af antibiotika.

Resistente bakterier kan spredes fra person til person og forårsage infektioner. Nogle typer af resistente bakterier kan også videregive deres resistensgener til andre bakteriearter, herunder de nyttige bakterier, som vi alle har i og på kroppen, og som under ét kaldes menneskets normalflora eller menneskets mikrobiom.

Antibiotikaresistens kan forekomme ved mutationer (dvs. ændringer) i bakteriernes gener eller ved, at følsomme bakterier modtager gener fra resistente bakterier. Antibiotikaforbrug, både til dyr og mennesker, øger mutationshyppigheden i bakteriernes gener og fremmer derved udvikling af resistens (erhvervet resistens).

Overdreven og uhensigtsmæssig brug af antibiotika accelererer fremkomsten af antibiotikaresistente bakterier. Når bakterier udsættes for antibiotika vil de bakterier, der er følsomme over for den pågældende type antibiotika, blive dræbt, mens resistente bakterier kan fortsætte med at formere sig.

En af ulemperne ved brugen af bredspektrede antibiotika (antibiotika, der rammer flere forskellige bakteriearter samtidigt) er, at risikoen for resistensudvikling stiger. Det er derfor vigtigt, at disse typer af antibiotika kun anvendes til alvorlige infektioner og særligt hvor man ikke præcist kender den eller de bakterier, patienten er syg af.

Bilag 6: Hvorledes forebygges resistensudvikling – de fem grundpiller

Af Bolette Søborg, Sundhedsstyrelsen og John Elmerdahl Olsen, København Universitet

MRSA er et humant sundhedsproblem relateret til antibiotikaresistens. Denne rapport indeholder en vurdering af andre resistensproblemer i forhold til problemet husdyr MRSA CC398, og det er relevant at se på, hvilke tiltag der generelt kan gøres for at reducere antibiotikaresistens. Der er fem grundpiller i enhver strategi med henblik på at reducere resistensproblemer og forebygge resistensudvikling.

1. Højne sundheden ved at reducere forekomst af infektioner blandt dyr og mennesker.
2. Stimulere en generel reduktion i antibiotikaforbrug.
3. Forbedre diagnostikken, så der kun anvendes antibiotika, hvor det er relevant, og altid det mest optimale antibiotika både til dyr og mennesker.
4. Undgå anvendelse af de (for human sundhed) mest kritiske antibiotika i situationer, hvor dette ikke er nødvendigt.
5. Udarbejde guidelines, der støtter læger og dyrlæger i valg af antibiotika og fastlægger gode kriterier for antibiotikabehandling.

1. Sunde dyr og mennesker

Alle tiltag, der medfører mindre modtagelighed for infektioner og forebygger spredning af infektioner blandt dyr og mennesker vil medvirke til at mindske brug af antibiotika. Dette punkt omfatter såvel medicinske som mere generelle forhold i samfundet og i landbruget. Det er uden for denne rapportes formål at beskrive dette i detaljer, og der skal blot give få eksempler til sikring af forståelsen:

På det medicinske område kan en sikring af høj dækning i befolkningen og i husdyrbesætninger med tilgængelige vacciner medvirke til at reducere forekomst af infektionssygdomme. I tråd hermed er en stimulering af udvikling af nye og forbedrede vacciner vigtig. Høj hygiejne, både generelt, i institutioner, i sundhedsvæsenet og i husdyrbesætninger er ligeledes en væsentlig faktor.

Af mere generelle forhold kan nævnes at sundhed og ydre rammer ikke kan adskilles. At samle mange højt modtagelige individer på et sted, hvad enten det er børn i vuggestuer eller fravænnede grise i besætninger øger risikoen for smittespredning, og ændringer på dette område vil kunne medvirke til at reducere forekomsten af infektionssygdomme.

I landbruget arbejdes allerede med at optimere produktionsmetoder, så man undgår infektionssygdomme, og området er højt prioriteret i branchen. Udviklingen styres især af markedskræfter med en øget efterspørgsel af produkter, der stammer fra dyr opdrættet uden eller med minimal brug af antibiotika. Hvis efterspørgslen stiger, kan det forventes at denne udvikling tager endnu mere fart i Danmark, og ligeledes at der er et stort erhvervspotentiale for denne type produktion.

2. Reduktion af antibiotikaforbrug.

Både humant og veterinært er der en sikker overordnet sammenhæng mellem resistensforekomst og antibiotikaforbrug, men sammenhængen er ikke entydig for alle kombinationer af bakterier og antibiotika. Trods de uafklarede punkter, må reduktion af antibiotikaforbrug anses som det vigtigste i forebyggelse af resistensudvikling, idet antibiotika slår de modtagelige bakterier ihjel og lader de resistente leve videre med det resultat at de kan overføres til andre (selektion).

I Danmark sker reduktion veterinært via aftaler mellem de relevante parter (myndigheder, landbrug, dyrlæger) med reduktionsmål og ved hjælp af Gult-kort ordningen (bilag 24).

Humant er der i regi af Sundheds- og Ældreministeriet, og med EU kommissionen som drivkraft, i juli 2017 blevet lanceret en human national handleplan. I handleplanen opstilles tre målbare mål for en

reduktion af antibiotikaforbruget frem mod 2020.

(<https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~media/031F24D886C84FF3B55FABF7F5AAE54E.ashx>)

3. Forbedret diagnostik før brug af antibiotika

Alle internationale planer for reduktion af antibiotikaresistens lægger vægt på, at der er et behov for at udvikle forbedrede diagnosemetoder. Optimalt skal disse kunne hjælpe læger og dyrlæger i behandlingssituationen (bed-site, pen-site metoder) ved at klarlægge årsagen til sygdommen og også klarlægge hvilket antibiotikum, der vil være virksomt. Sådanne metoder findes kun i meget begrænset omfang. Indtil denne mangel overkommes, er det imidlertid stadig vigtigt at stimulere til øget brug af mikrobiologisk diagnostik, med henblik på at kunne stoppe unødvendige behandlinger og korrigere et forkert valg af antibiotika. Det største unødvendige forbrug vedrører formentlig behandling af infektioner, der skyldes virus og ikke bakterier. Udvikling af en metode, der klart kan afklare om der er tale om en virus- eller bakterieinfektion er derfor højt prioriteret internationalt.

I Danmark er der krav om mikrobiologisk diagnostik inden dyrlæger iværksætter flokmedicinering af grise. Besætningen skal mindst en gang årligt, og forud for nye besætningsdiagnoser (luftvejssygdom eller tarmbetændelse), der kræver flokmedicinering, dokumentere at der er tale om sygdom, der kan behandles med antibiotika.

4. Undgå brug af kritisk vigtige antibiotika.

WHO udarbejder jævnligt lister over, hvilke antibiotika, der især er kritisk vigtige for human sundhed. Det er vigtigt at brug af disse reduceres til et minimum, fordi de er kritiske til behandling af sygdomme, hvor andre antibiotika ikke virker, og fordi de i særlig grad selekterer for de resistente bakterier, som vi har størst problemer med. Begrænsning i brugen kan opnås via forbedret uddannelse af læger og dyrlæger, vedholdende oplysningskampagner, regler og guidelines.

De kritisk vigtige antibiotika falder især indenfor klasserne carbapenemer, potente cefalosporiner og flourquinoloner. I Danmark bruges næsten ikke kritisk vigtige antibiotika af disse klasser i husdyrproduktionen, og bestræbelser på at opnå reduktion i brug retter sig derfor overvejende mod human-sektoren. Sundhedsstyrelsen har fastsat begrænsning i lægers brug af carbapenemer, og de nye nationale mål for antibiotikabrug i human-medicin indeholder reduktion af disse antibiotikatyper i hospitalsvæsnet.

Antibiotika kan ændre status over tid, og kan lokalt blive anset for mere væsentlige end WHO har angivet. I Europa bliver colistin, der tidligere blev anset som ubrugeligt til mennesker, nu anset som kritisk vigtigt for mennesker, og brugen af dette stof i landbruget er derfor i Danmark belagt med en faktor 10 i Gult kort ordningen. Tilsvarende anses brug af tetracyclin for uønsket grundet husdyr-MRSA og er belagt med en faktor 1,5, selvom det ikke er på WHO's liste over særligt kritiske antibiotika.

5. Guidelines for brug af antibiotika

Hvor der ikke udtrykkeligt er fastsat begrænsninger, har dyrlæger og læger fri ordinationsret for antibiotika. Dette sikrer at antibiotika anvendes ud fra (det lokale) kendskab til klinisk effekt og resistensforhold. Ikke desto mindre er det vigtigt at udarbejde guidelines, der oplyser om, hvilke antibiotika, der ud fra farmakologiske og resistensmæssige forhold, og ønsket om at kunne behandle infektioner i fremtiden, må anses som det mest optimale ved en given lidelse. Dette styrer valg af antibiotika i højere grad end det begrænser brug af antibiotika. Sådanne vejledninger er veterinært udarbejdet for kvægdyrlæger, svinedyrlæger og dyrlæger der beskæftiger sig med hobbydyr. På humansiden udarbejdes guidelines på regionalt niveau og disse retter sig især mod hospitalssektoren.

Bilag 7: Hvad er konsekvenserne af antibiotikaresistens

Af Kåre Mølbak, Statens Serum Institut

Antallet af antibiotikatyper er begrænset, og der er ikke sket de samme fremskridt med hensyn til udvikling og produktion af nye typer antibiotika som fx udviklingen indenfor kræftmedicin. Populært sagt udvikler bakterierne resistens hurtigere, end der findes nye antibiotika, og selv de nyeste antibiotika er der beskrevet resistens over for. Grundlæggende er konsekvenserne af antibiotikaresistens derfor, at færre eller slet ingen typer antibiotika er virksomme mod de givne bakterier.

At der er færre virksomme antibiotika kan betyde, at de antibiotika, man kan anvende, er dårligere fungerende, er dyrere, eller har flere bivirkninger end de antibiotika, man sædvanligvis ville bruge i behandling. En infektion med resistente bakterier kan således være mere alvorlig, end hvis bakterierne ikke er resistente – og i visse tilfælde dødelig. Nogle mennesker kan måske ikke tåle de antibiotika, der er virksomme, men er allergiske over for dem. Endeligt kan det være nødvendigt at skulle give antibiotika i blodårene fremfor som tabletter, hvilket medfører større risiko for komplikationer, infektioner, hospitalsindlæggelser og langvarigt sygeforløb.

Ved resistens bliver man ofte nødt til at anvende antibiotika, der er mere bredspektrede end de antibiotika, man ideelt ønsker at bruge. Derved fremmes i sig selv resistens, da man ved bredspektrede antibiotika også rammer andre bakterier end de, man ønsker at ramme, fx normale bakterier i tarmen. Derved kan disse bakterier blive resistente.

I tilfælde af resistente bakterier hos en patient indlagt på hospital, skal patienten isoleres for ikke at sprede de resistente bakterier til andre patienter, der som udgangspunkt er svækkede og dermed i stor risiko for at få alvorlige og måske i sidste ende dødelige forløb af de resistente bakterier.

Resistente bakterier vil også lettere kunne smitte patienter, der er i antibiotisk behandling for andre sygdomme. Derfor ser man spredning af resistente bakterier i fx sygehusmiljøet eller andre steder, hvor der anvendes antibiotika. Derfor ser man ofte resistente bakterier som årsag til hospitalsinfektioner.

Samlet set medfører resistente bakterier helt generelt mere alvorlige sygdomsforløb, kan forlænge behandling, og er forbundet med øgede direkte og indirekte omkostninger.

I dag er ethvert klinisk speciale afhængigt af, at antibiotika virker. Uden antibiotika vil det eksempelvis blive sværere at behandle patienter mod kræft, at indsætte nye hofter, eller behandle for tidligt fødte børn. Som fremhævet af fx WHO vil vi uden effektive antibiotika se et helt andet sundhedssystem, end det vi kender i dag. Også store dele af den globale fødevarerproduktion er afhængige af antibiotika, i særdeleshed for at sikre tilstrækkeligt med protein. Dermed truer antibiotikaresistens selve sundhedssystemets fundament og den globale vækst og velfærd, som bl.a. fremhævet af O'Neill rapporten.

Bilag 8: En vurdering af betydningen af MRSA i forhold til andre resistente bakterier

Af Kåre Mølbak, Statens Serum Institut og Henrik Westh, Danske regioner

MRSA er en blandt flere resistente bakterier²². Bestræbelserne på at kontrollere MRSA skal naturligvis ses i sammenhæng med de trusler, der kommer fra andre mikroorganismer og resistensformer, og den indsats, der kan og bør gøres for at imødegå problemerne.

MRSA kan vurderes i forhold til andre bakterier ud fra flere forskellige perspektiver, og den relative risikorange af MRSA i forhold til andre resistente bakterier vil afhænge af, hvilket perspektiv man tager, Tabel 1.

Tabel 1. Perspektiver og videnskabelige spørgsmål i forhold til vurdering

Det videnskabelige spørgsmål	Eksempler
Klinisk betydning og sygdomsbyrde	Klinisk betydning: Behandlingsproblemer, dødelighed, ekstra sengedage, risiko for komplikationer Sygdomsbyrde: Disability adjusted life years, direkte og indirekte økonomiske omkostninger Makroøkonomi: Betydning af resistens for den økonomiske udvikling og de globale strategiske udviklingsmål ²³
Smittedynamik og tendenser	Betydning og fremskrivning af incidensen af infektioner med bestemte resistensegenskaber Tendensanalyse, fx den relative udvikling af resistente gram positive bakterier i forhold til gram negative bakterier
Trusselvurdering	Hvilke nye resistensformer kan forventes som aktuelle trusler og trusler i den nære fremtid, eksempelvis colistinresistens, linezolidresistens, pan-resistente bakterier, vancomycin resistens i enterokokker fra svin eller resistens i invasive svampe-infektioner (azoler)? En tilpasning af husdyr-MRSA til mere effektiv smitte blandt mennesker og som følge deraf spredning til hospitaler er en del af denne trusselvurdering. Som det fremgår tidligere i rapporten er der ikke evidens for, at dette er ved at ske, men er en faktor, der skal have i mente
Risikofaktorer	Hvilke faktorer driver udviklingen, eksempelvis hygiejne (vand, fødevarer), utilstrækkelig infektionskontrol, brug af antimikrobielle stoffer til fødevarerproduktion og til mennesker

De fleste studier har sammenlignet MRSA med andre resistente bakterier ud fra en klinisk vinkel eller ud fra en sygdomsbyrde vinkel. Kun få studier har forsøgt at lave prognoser om den fremtidige

²² Bilaget vurderer betydningen af MRSA generelt, dvs. alle typer, hvoraf husdyr MRSA (CC398) er én type MRSA, som kan smitte fra dyr. Se afsnittet "Faktuelt om MRSA herunder udviklingen af husdyr-MRSA"

²³ Se fx Jim O'Neill "Review on Antimicrobial Resistance" <https://amr-review.org/> og Jaskovsky et al. "Antimicrobial resistance: A threat to the worlds sustainable development" <http://www.daghammarskjold.se/publication/antimicrobial-resistance-threat-worlds-sustainable-development/>

udvikling med henblik på en mere proaktiv tilgang på området. Analyser af, hvad resistens betyder i forhold til de mere overordnede mål for samfundet er sjældent brudt ned på bestemte organismer eller resistensformer.

Uanset hvilket perspektiv man vælger på problemstillingen udgør datagrundlaget en udfordring. Kvalitet, omfang og detaljeringsgrad varierer meget mellem lande. Der er endvidere store forskelle i, hvilke organismer eller antibiotika der er omfattet eller belyst i forskellige overvågningssystemer og i de publicerede studier. I Danmark er der en meget lang tradition for indsamling af data vedrørende stafylokok-bakteriæmier, og siden 2006 har der været en meget detaljeret national overvågning af MRSA. Denne overvågning omfatter endda bærertilstand ved kontakt med sygehuse. For de andre resistente bakterier er der ikke den samme finmaskede overvågning. Det betyder, at det ikke er muligt direkte at sammenligne data på de forskellige resistente bakterier. Man er nødt til at lave mange antagelser om følsomhed i overvågningen og ”mørketal”, og ud fra det drage konklusioner om hyppighed og konsekvenser.

Ud over disse problemstillinger er der andre aspekter at have for øje:

- Resistensegenskaber der er lokaliseret på mobile genetiske elementer (horisontal overførsel af resistens) vil alt andet lige udgøre en større udfordring end bakterier der spredes klonalt. En stor del af problemstillingen vedr. de ESBL producerende bakterier skyldes i høj grad horisontal overførsel af gener. Dette giver et langt større spredningspotentiale i forhold til resistens, der spredes gennem kloner af bakterier.
- Det er vanskeligt at beskrive, hvilken andel af resistente bakterier der generelt kan tilskrives zoonotiske bakterier eller landbrugets brug af antibiotika ift. humant brug, nationalt eller internationalt. Pointen er, at ethvert brug af antibiotika eller antimikrobielle stoffer fremmer resistens, og behandling altid skal være en afvejning af fordele i forhold til risici.
 - For nogle patogener er smitteveje godt forstået, eksempelvis husdyr-MRSA der først og fremmest skyldes direkte kontakt til dyr, eller non-typhoide (zoonotiske) salmonella der erhverves gennem fødevarer. Men selv i denne simple situation vil også humant brug af antibiotika betyde noget. I en eksponeringssituation er personer, der af anden årsag er i behandling med antibiotika, i større risiko for at blive syge med zoonotiske bakterier, der er resistente, i forhold til personer der ikke modtager antibiotika.
 - De opgørelser, der findes over sygdomsbyrde som følge af resistente bakterier, analyserer typisk ikke data i forhold til smitemåde. Opgørelser over sygdomsbyrde som følge af MRSA omfatter alle MRSA typer og ikke husdyr MRSA ift. andre MRSA typer. Her vil den igangværende forskning udfylde et videnshul.

I 2009 udgav en arbejdsgruppe under European Centre for Disease prevention and control (ECDC) og European Medicines Agency (EMA, dengang EMEA), en rapport ”The bacterial challenge: time to react” der siden er blevet meget citeret²⁴. I rapporten forsøgte man bl.a. at estimere sygdomsbyrden som følge af MRSA, vancomycin-resistente enterokokker (VRE), penicillin-resistente pneumokokker, *Escherichia coli* (G3CREC) og *Klebsiella* spp. resistente over for 3. generations cefalosporinger samt carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*. Det blev i denne rapport vurderet, at alene blodforgiftninger fra disse bakterier på det tidspunkt stod for ca. 25.000 dødsfald i EU, hvoraf 22 % blev tilskrevet MRSA, tabel 2.

²⁴ http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf

Table 2. Estimated yearly human burden of infections due to the selected antibiotic-resistant bacteria and percentage of this burden due to bloodstream infections, EU Member States, Iceland and Norway, 2007.

Antibiotic-resistant bacteria ^a	No. cases of infection (four main types) ^b (% bloodstream infections)	No. extra deaths (% from bloodstream infections)	No. extra hospital days (% from bloodstream infections)
<i>Antibiotic-resistant Gram-positive bacteria</i>			
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	171 200 (12%)	5 400 (37%)	1 050 000 (16%)
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	18 100 (9%)	1 500 (28%)	111 000 (22%)
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> ^c	3 500 (27%)	- ^d	-
<i>Sub-total</i>	<i>192 800 (12%)</i>	<i>6 900 (35%)</i>	<i>1 161 000 (16%)</i>
<i>Antibiotic-resistant Gram-negative bacteria</i>			
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i> ^e	32 500 (27%)	5 100 (52%)	358 000 (27%)
Third-generation cephalosporin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 900 (27%)	2 900 (52%)	208 000 (27%)
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^f	141 900 (3%)	10 200 (7%)	809 000 (3%)
<i>Sub-total</i>	<i>193 300 (9%)</i>	<i>18 200 (27%)</i>	<i>1 375 000 (13%)</i>
Total	386 100 (11%)	25 100 (29%)	2 536 000 (14%)

^aData on antimicrobial resistance for *Klebsiella* sp. other than *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. and *Acinetobacter* spp. were not available from EARSS. Although coagulase-negative staphylococci as well as beta-haemolytic and viridans streptococci are among the 10 most common bacteria isolated from blood cultures [20], they were excluded from the study because reliable resistance data are not available for these bacteria.

^bBloodstream infections, lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections and urinary tract infections.

^cMost fully penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates are resistant to both penicillin and macrolides.

^dResistant to cefotaxime or ceftriaxone or ceftazidime.

^eResistant to imipenem or meropenem.

^f-, could not be calculated

Et hollandsk projekt - BURDEN projekt²⁵ undersøgte sygdomsbyrde i Europa som følge af bakteriemier forårsaget af MRSA og 3GCREC. Datagrundlaget var European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), og der blev ekstrapoleret ud fra disse overvågningsdata til at beregne overdødelighed, ekstra sengedage og omkostninger.

Tabel XX. Overdødelighed, ekstra sengedage og omkostninger som følge af MRSA og *E. coli* resistent over for 3. generations cefalosporiner (3GCEC), 2007. Baseret på overvågningsdata fra 31 europæiske lande.

Sygdomsbyrde bakteriemier, 2007	Antal bakteriemier	Overdødelighed (excess deaths)	Antal ekstra sengedage	Omkostninger i Euro
MRSA	27.711	5.503	255.683	44.0 mio
3GCREC	15.183	2.712	120.065	18.1 mio

Ud fra data fra EARSS undersøgte forfatterne tendenser i udviklingen, og konkluderede, at antallet af bakteriemier (BSI) forårsaget af 3GCEC i løbet af få år vil blive væsentligt højere end MRSA. Denne udvikling er blevet bekræftet af de senere overvågningsdata. Således var 13,1 % af *E. coli* i 2015 resistent over for 3GC, sammenlignet med 8,2 % i 2009. En stigning af ESBL er således også set i Danmark (frem til 2011, nu tilbage til 2009 niveau) mens CPE er i stigning. De fleste eksperter vil vurdere, at dette i dag udgør en større trussel end MRSA.

²⁵ Kraker et al., <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001104>

Begge opgørelser tager udgangspunkt i EARSNet (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) data fra 2007, men alligevel er estimaterne forskellige. Dette viser, hvor vanskeligt det er at vurdere sygdomsbyrden. ECDC/EMEA medtager også andre alvorlige infektioner udover bakteriemier. Dette gøres ved at anvende nogle multiplikator værdier ud fra en antagelse om, at der er en relation mellem antallet af bakteriemier og antallet af andre infektioner. Specifikt for MRSA skal det nævnes, at ECDC/EMEA baserer overdødeligheden på en metaanalyse der viser en overdødelighed for MRSA i forhold til MSSA. . Et igangværende dansk studie viser tilsvarende en overdødelighed blandt patienter med bakteriemie forårsaget af MRSA sammenlignet med MSSA patienter, om end antallet af MRSA patienter er beskedent (n=150). Der er derfor brug for yderligere forskning på området.

Det amerikanske CDC (Centre for Disease Control) udgav i 2013 rapporten "Antimicrobial resistance threats in the United States, 2013"²⁶ (senest opdateret i 2016). Her blev det estimeret, at 2 mio. amerikanere hvert år bliver syge som følge af antibiotikaresistens med mindst 23.000 dødsfald som konsekvens heraf. CDC prioriterede bakterier/svampe i en af tre kategorier: Haster (urgent), alvorlige (serious) og bekymrende (concerning):

Tabel 4. CDC's risikorangering, 2013

Urgent Threats

Clostridium difficile
Carbapenem-resistent Enterobacteriaceae (CPE)
Drug-resistent *Neisseria gonorrhoeae*

Serious Threats

Multidrug-resistent *Acinetobacter*
Drug-resistent *Campylobacter*
Fluconazole-resistent *Candida* (a fungus)
Extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBLs)
Vancomycin-resistent *Enterococcus* (VRE)
Multidrug-resistent *Pseudomonas aeruginosa*
Drug-resistent Non-typhoidal *Salmonella*
Drug-resistent *Salmonella* Typhi
Drug-resistent *Shigella*
Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA)
Drug-resistent *Streptococcus pneumoniae*
Drug-resistent tuberculosis

Concerning Threats

Vancomycin-resistent *Staphylococcus aureus* (VRSA)
Erythromycin-resistent Group A *Streptococcus*
Clindamycin-resistent Group B *Streptococcus*

²⁶ Se <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>

For MRSA blev der specifikt estimeret 80.000 årlige tilfælde og 11.000 (12,5 %) dødsfald, sammenlignet med 26.000 tilfælde og 1.700 (6,5 %) dødsfald af ESBL producerende enterobacteriaceae. Dermed ligger dødeligheden som følge af MRSA relativt højt i CDC's vurdering.

Herunder beskrives de 15 mikroorganismer ganske kort set fra en dansk vinkel.

De tre mikroorganismer i Urgent threats er:

1. *Clostridium difficile*
 - Denne bakterie forårsager alvorlig diare. Sygdom er associeret til hospitalsindlæggelse og antibiotikabehandling. Der er et muligt fødevarereservoir specielt for ribotype O78 hvor fordelingen blandt mennesker med diare ligner fordelingen i grise. Samme forbindelse er ikke fundet til den mest almindelige ribotype O78.
 - Derimod er den mere almindelige ribotype O27 overvejende associeret til mennesker og udbrud på hospitaler.
 - *Clostridium difficile* er almindelig årsag til hospitalserhvervet diare især i Region Hovedstaden men også i andre dele af landet. Sygdommen overvåges gennem overvågningssystemet HAIBA på SSI. Fra 2010 til 2014 blev der via HAIBA identificeret i alt 10.397 tilfælde af HOHA CDI og 9.696 tilfælde af COHA CDI. (<http://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2015/Uge%2010%20-%202015.aspx>)
2. Carbapenem-Resistente Enterobacteriaceae (CPE)
 - CPE omfatter bl.a. *E. coli* og *Klebsiella* arter, som er svært multiresistente. Der er nu beskrevet isolater der er pan-resistente og derfor ikke kan behandles. De er ofte erhvervet på hospitaler i hele verden. Men i forbindelse med turist rejser til mange globale destinationer kan disse CPE erhverves gennem lokale fødevarer og miljøet. SST laver derfor en National handleplan for at forebygge disse CPE.
 - I 2015 blev der fundet 63 tilfælde fra i alt 59 forskellige patienter i Danmark. (<http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Om%20overvaagning/Antibiotikaforbrug%20og%20resistens/Multiresistente%20bakterier/Carbapenemase-producerende%20enterobakterier.aspx>)
 - Betydelige reservoirer for disse resistensgener er fundet hos husdyr
 - Colistin er ofte sidste valg antibiotikum til mennesker men effekten trues af et ekstensivt forbrug af colistin i landbruget uden for Danmark.
3. *Neisseria gonorrhoeae*
 - Gonore er en seksuelt overførbart infektion. Antallet af infektioner er stærkt stigende i Danmark og i 2015 registreredes 2.735 tilfælde i MiBa.
 - *Neisseria gonorrhoeae* har udviklet resistens overfor alle kendte behandlinger og derfor anbefales behandling med to forskellige antibiotika i Danmark.

De 12 mikroorganismer nævnt i CDCs Serious threats er:

4. Multidrug-Resistant Acinetobacter
 - Overvejende et hospitalsproblem. Ofte årsag til alvorlige infektioner hos sårede soldater både i verden men også i Danmark.
5. Drug-Resistant Campylobacter.

- Et problem der kommer fra landbruget. Isolater er ofte resistente for makrolider og kinoloner. 4676 infektion påvist i Danmark i 2016, højeste antal siden registrering begyndte i 2001. (Kilde SSI)
6. Fluconazole-Resistant *Candida*.
 - Forbrug af azoler til forebyggelse af svampeinfektioner i afgrøder kan have betydning for resistens hos patienter inficeret med gær (*Candida*).
 7. Extended Spectrum Enterobacteriaceae (ESBL).
 - Disse *E. coli* og *Klebsiella* lignende bakterier er almindelige i husdyr. Betydelige reservoirer for disse resistensgener er fundet hos husdyr. De mest udbredte kloner synes dog at have resistensmekanismer der er skabt af mennesker
 8. Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE).
 - De fleste VRE bakterier erhverver mennesker når de kommer på hospitalet. De er ofte årsag til sygehuserhvervet-infektion hos immunsvækkede og antibiotikabehandlede patienter. I 2016 blev der påvist 432 infektioner i Danmark, hvilket er udtryk for en stigning (Kilde SSI). Bærerfrekvensen af VRE i tarmen er 10-20 gange højere end antallet af inficerede. VRE bærere har fået bakterien på hospitalet og er smitekilde til nye patienter.
 - Avoparcin brugt som vækstfremmer var årsag til VRE hos produktionsdyr (Danmap).
 9. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*
 - En hyppig årsag til hospitalserhvervet infektion. Almindelig hos patienter med cystisk fibrose
 10. Drug-Resistant Non-Typhoidal *Salmonella*.
 - Dette er en fødevejebåren bakterie. Der blev i 2016 registreret 1069 tilfælde i Danmark som årsag til diarré, hvoraf en del var resistente, se DANMAP for detaljer.
 11. Drug-Resistant *Salmonella* Serotype Typhi
 - Et globalt problem, men et lille problem i Danmark, med ca 30 tilfælde per år.
 12. Drug-Resistant *Shigella*.
 - 216 infektioner påvist i Danmark i 2016, næsthøjeste antal siden registrering begyndte i 2001. (Kilde SSI)
 13. Methicillin-Resistant *S. aureus* (MRSA).
 - 3512 nye påviste tilfælde (patienter med infektion og raske bærere) påvist i Danmark i 2016, det højeste antal siden registrering begyndte i 2007. (Kilde SSI)
 14. Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*
 - Hyppig årsag til pneumoni, bakterieæmi, meningitis og eksacerbation i kronisk obstruktiv lungesygdom.
 15. Drug-Resistant *Tuberculosis*.
 - 325 infektion påvist i Danmark i 2016, det laveste antal siden registrering begyndte i 2001. (Kilde SSI). Resistent TB er et stort problem i verden, og ses også i Danmark.

Konklusion

Uanset hvilket perspektiv der anlægges på resistens problemet er der enighed om, at MRSA er en alvorlig trussel og en vigtig del af det samlede resistens problem. I dag er der dog ingen, der fremhæver MRSA som den mest alvorlige trussel, om end sygdomsbyrden er betydelig. Dette skyldes først og fremmest, at der er meget alvorlige problemer med resistens i de gram-negative bakterier og på mange andre fronter, og at dette kræver umiddelbar handling.

Den største trussel er formentlig de carbapenem-resistente organismer (CPO/CPE). Infektioner med disse bakterier kan kun vanskeligt behandles, og nogle af disse er på vej til at blive pan-resistente bakterier. Desuden er der andre bekymrende tendenser som nævnt i Tabel 1, herunder resistens i enterokokker.

En præcis risikovurdering af MRSA i forhold til andre resistente bakterier er ikke mulig. Dette skyldes, at de tilgængelige data er begrænsede, og et fokus alene på fx bakteriamier vil beskrive toppen af isbjerget. Der er derfor brug for yderligere undersøgelser på området. En begrænsning ved en risikovurdering vil desuden være, at disse ofte er udformet som en situationsbeskrivelse. Idet dynamikken inden for resistente bakterier er hurtigt skiftende, kan man risikere at binde politiske initiativer op på gamle problemstillinger og dermed overse nye og mere akutte trusler. Således er vi i dag i Danmark stærkt udfordret af VRE og CPE, hvilket ikke var tilfældet for blot få år siden.

I en prioriteringsdiskussion vil det være problematisk at nedprioritere MRSA, herunder husdyr-MRSA i forhold til andre resistensformer. Dette er ikke alene et spørgsmål om signalværdi. Flere af de virkemidler, der kan tænkes at have en effekt på MRSA, herunder husdyr-MRSA helt generelt kan tænkes også at medvirke til at forebygge infektioner med andre resistente bakterier. Mange af de erfaringer, der er udsprunget fra MRSA indsatsen kan overføres direkte i håndteringen af andre resistente bakterier, såsom hygiejne-standarder, isolationsforanstaltninger, screenings programmer, overvågningssystemer, isolat-opbevaring og molekylær epidemiologi. Desuden vil en større neddrøling af MRSA indsatsen kunne føre til en yderligere stigning i MRSA problemet i sygehuse, hvilket vil være en stor fejl.

Referencer

Debast SB, van Leengoed LA, Goorhuis A, Harmanus C, Kuijper EJ, Bergwerff AA. Clostridium difficile PCR ribotype 078 toxinotype V found in diarrhoeal pigs identical to isolates from affected humans. *Environ Microbiol* 2009;11(2):505-511

Goorhuis A, Debast SB, van Leengoed LA, et al. Clostridium difficile PCR ribotype 078: an emerging strain in humans and in pigs? *J Clin Microbiol* 2008;46(3):1157. author reply,8.

Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008;47(9):1162-1170.

Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353(23):2442-2449.

Wang Y, Zhang R, Li J, Wu Z, Yin W, Schwarz S, Tyrrell JM, Zheng Y, Wang S, Shen Z, Liu Z, Liu J, Lei L, Li M, Zhang Q, Wu C, Zhang Q, Wu Y, Walsh TR, Shen J. Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. *Nat Microbiol*. 2017 Feb 6;2:16260. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.260. PubMed PMID: 28165472.

Rhouma M, Beaudry F, Thériault W, Letellier A. Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives. *Front Microbiol*. 2016 Nov 11;7:1789. Review. PubMed PMID: 27891118; PubMed Central PMCID: PMC5104958.

Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. *Nat Rev Urol*. 2017 Jan 10. doi: 10.1038/nrurol.2016.268. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28072403.

Evans BA, Amyes SG. OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr;27(2):241-63. doi: 10.1128/CMR.00117-13. Review. PubMed PMID: 24696435; PubMed Central PMCID: PMC3993105.

Aarestrup FM. The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Jun 5;370(1670):20140085. doi: 10.1098/rstb.2014.0085. Review. PubMed PMID: 25918442; PubMed Central PMCID: PMC4424434.

McCrackin MA, Helke KL, Galloway AM, Poole AZ, Salgado CD, Marriott BP. Effect of Antimicrobial Use in Agricultural Animals on Drug-resistant Foodborne *Campylobacteriosis* in Humans: A Systematic Literature Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Oct 2;56(13):2115-32. doi: 10.1080/10408398.2015.1119798. Review. PubMed PMID: 26580432.

Arendrup MC. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20 Suppl 6:42-8. doi: 10.1111/1469-0691.12513. Review. PubMed PMID: 24372701.

Madec JY, Haenni M, Nordmann P, Poirel L. ESBL/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jan 28. pii: S1198-743X(17)30046-0. doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.013. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28143782.

Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health hazard? *Foodborne Pathog Dis*. 2010 Oct;7(10):1137-46. doi: 10.1089/fpd.2010.0552. Review. PubMed PMID: 20578915.

El Zowalaty ME, Al Thani AA, Webster TJ, El Zowalaty AE, Schweizer HP, Nasrallah GK, Marei HE, Ashour HM. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol*. 2015;10(10):1683-706. doi: 10.2217/fmb.15.48. Review. PubMed PMID: 26439366.

Leekitcharoenphon P, Hendriksen RS, Le Hello S, Weill FX, Baggesen DL, Jun SR, Ussery DW, Lund O, Crook DW, Wilson DJ, Aarestrup FM. Global Genomic Epidemiology of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium DT104. *Appl Environ Microbiol*. 2016 Apr 4;82(8):2516-26. doi: 10.1128/AEM.03821-15. PubMed PMID: 26944846; PubMed Central PMCID: PMC4959494.

Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid Fever. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 15;50(2):241-6. doi: 10.1086/649541. Review. PubMed PMID: 20014951; PubMed Central PMCID: PMC2798017.

Kosek M, Yori PP, Olortegui MP. Shigellosis update: advancing antibiotic resistance, investment empowered vaccine development, and green bananas. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Oct;23(5):475-80. doi: 10.1097/QCO.0b013e32833da204. Review. PubMed PMID: 20689423.

Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jul;29(3):525-52. doi: 10.1128/CMR.00058-15. Review. PubMed PMID: 27076637; PubMed Central PMCID: PMC4861989.

WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update. Geneva: World Health Organization; 2016. PubMed PMID: 27748093.

Bilag 9: En beskrivelse af betydningen af kobber og zink for udviklingen af resistens

Af Karl Pedersen, DTU Veterinærinstituttet

Zink findes i kommercielle foderblandinger til svin i koncentrationer, der opfylder dyrenes fysiologiske behov, i reglen 75 – 150 ppm og typisk i form af et opløseligt zink-salt. Imidlertid anvendes i vid udstrækning tilsætning af dyrlægeordineret lægemiddelzinkoxid til foderet til fravænningsgrise i de første to uger efter fravæning. Zinkoxid er stort set uopløseligt, og anvendes i meget høje koncentrationer på typisk 2.500 ppm (2,5 g/kilo foder). Disse mængder er langt over grisenes fysiologiske behov, men angives at have en effekt imod fravænningsdiarre, selvom virkningsmekanismen er ukendt. Forbruget af medicinsk zink er steget stærkt i perioden 2005 – 2011, fra omkring 170 tons ZnO til omkring 500 tons, men har ligget nogenlunde stabil siden. Denne stigning er dog ikke blevet modsvaret af noget tilsvarende fald i forbruget af antibiotika til svin (DANMAP 2015).

Husdyr-MRSA er kendt for at have en høj grad af resistens overfor zink. Dette skyldes, at denne MRSA type ofte har et gen, *czrC*, som koder for zink-resistens.

Cavaco et al. (2011) undersøgte et stort antal MRSA isolater fra svin i Europa, Canada og Kina, og nogle MRSA isolater fra kalve. Der var en klar tendens til, at isolater fra svin i Europa havde en høj andel af *czrC* genet (74 %), mens andelen fra kalve (42 %) og canadiske svin (44 %) var lavere. Ingen af de kinesiske isolater havde *czrC* genet, men ingen af dem var CC398. Et antal MSSA fra svin i samme undersøgelse var alle negative for *czrC* genet. Undersøgelsens resultater tyder på, at brugen af zink i foder til svin, men ikke til kalve kan være med til at selektere for zinkresistente MRSA CC398 og dermed fremme udbredelsen af denne klon i svinebesætninger.

I en undersøgelse på 390 fravænningsgrise fra 26 besætninger i Canada, opdelt i 22 kohorter efter zink tildeling (Slifierz et al. 2015) blev der undersøgt en lang række faktorer og deres indflydelse på husdyr-MRSA. De eneste parametre, der var positivt associeret med husdyr-MRSA, var grise-tætheden i klimastaldene, brugen af lægemiddelzink, og brug af desinfektionsmidler. Således havde grise, der fik over 3000 mg Zn/kg foder 12,4 gang højere sandsynlighed for at være husdyr-MRSA positiv end grise, der fik under 250 mg/kg. Derimod havde brugen af tetracyclin ingen indflydelse.

Moodley et al. (2011) viste i et eksperiment, at grise, der fik foder med 2500 ppm zink eller 25 mg/kg tetracyclin havde højere antal husdyr-MRSA i næsen end ikke-behandlede. Undersøgelsen var imidlertid udført i forsøgsopstaldning og med kun 16 dyr, 4 i hver gruppe, og gengiver ikke nødvendigvis almindelige staldforhold. Undersøgelsen er da også blevet kritiseret en del for både forsøgsdesign og opgørelse af resultater (Burch 2014).

Også andre forskere har fundet en sammenhæng mellem zink og husdyr-MRSA bærerstatus. Amachawadi et al. (2015) fandt en dosis-respons sammenhæng mellem mængden af zink i foderet og antal husdyr-MRSA positive grise. Også dette studium var dog foretaget på et relativt lille antal dyr.

Der er således flere undersøgelser, der peger i retning af, at zink har en vis selekterende effekt i forhold til husdyr-MRSA, men forholdet er ikke veldokumenteret under produktionsforhold.

Resistens overfor kobber er ikke beskrevet specifikt i forhold til husdyr-MRSA, men kendes og er beskrevet hos *Enterococcus faecium*, hvor genet er koblet til gener, der koder for resistens overfor makrolider og vancomycin (Hasman og Aarestrup, 2002, Yasdankhah et al. 2014).

Referencer

Amachawadi, R.G., Scott, H.M., Nitikanchana, S., Vinasco J., Tokach, M.D., Dritz, S.S., Nelssen J.L., Goodband, R.D., Nagaraja T.G. Nasal carriage of *mecA*-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs exhibits dose-response to zinc supplementation. *Foodborne Pathog. Dis.* 2015;12(2): 159-163. doi:10.1089/fpd.2014.1851.

- Burch, D.G.S. Effects of tetracycline and zinc on selection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) sequence type 398 in pigs (Moodley et al., 2011). *Vet. Microbiol.* 2014;173(3-4):398-400.
- Cavaco, L.M., Hasman, H., Aarestrup F.M. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol.* 2011,150(3-4):344-348. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.02.014.
- Hasman, H., Aarestrup, F.M. *trcB*, a gene conferring transferable copper resistance in *Enterococcus faecium*: occurrence, transferability, and linkage to macrolide and glycopeptide resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:1410–1416
- Moodley, A., S. Saxmose Nielsen, L. Guardabassi. Effects of tetracycline and zinc on selection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) sequence type 398 in pigs. *Vet. Microbiol.* 2011;152(3-4):420-423.
- Slifierz, M.J., Friendship, R., Weese, J.S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in commercial swine herds is associated with disinfectant and zinc usage. *Appl Environ. Microbiol.* 2015a;81:2690–2695.
- Slifierz, M.J., Friendship, R., Weese, J.S. Zinc oxide therapy increases prevalence and persistence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs: a randomized controlled trial. *Zoonoses Public Health* 2015b;62:301-8. doi: 10.1111/zph.12150.
- Yazdankhah, S., Rudi, K., Bernhoft, A. Zinc and copper in animal feed – development of resistance and co-resistance to antimicrobial agents in bacteria of animal origin. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2014;25:25862 - <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.25862>

Bilag 10: Vurdering af risiko for smitte

Bilaget er udarbejdet med udgangspunkt i MRSA risikovurderingen fra 2014 med input fra bl.a. Kåre Mølbak, Statens Serum Institut, Anders Rhod Larsen Statens Serum Institut m.fl..

Risiko for smitte til personer med husdyrkontakt

Svin udgør det største reservoir for husdyr-MRSA i Danmark, og hovedparten af de personer, der findes positive for husdyr-MRSA, har enten direkte kontakt til svin eller deler husstand med en person med svinekontakt (indirekte kontakt). Langt de fleste personer med direkte kontakt arbejder på svinebedrifter. En dansk undersøgelse har vist, at husdyr-MRSA er til stede i ca. 70 % af de ansatte i positive svinebedrifter og i 10 % af deres husstandsmedlemmer.

Husdyr-MRSA er også til stede med en vis prævalens i danske minkfarme, og i 2015 blev det fundet hos 16 personer med direkte eller indirekte kontakt til mink. I alt er der fundet husdyr-MRSA hos 65 personer med minkkontakt i perioden 2007-2015. Det er endnu uafklaret, om smitte til mennesker, der arbejder med mink alene skyldes forurening af dyr og omgivelser med foderet, der kan indeholde slagteaffald med husdyr-MRSA eller om mink kan udgøre et selvstændigt reservoir. Husdyr-MRSA er i enkelte tilfælde fundet hos personer med kontakt til andre dyr end svin og mink, bl.a. heste, hvor der dog i de fleste tilfælde ses en hestespecifik husdyr-MRSA type. Udover husdyr-MRSA CC398 er der også fundet andre typer MRSA på nogle få danske svinebedrifter, ligesom der har været sporadiske fund af en anden type MRSA i kvæg og får. En svensk undersøgelse har desuden fundet MRSA i pindsvin og pindsvineplejere. Et lignende tilfælde er også fundet i Danmark. Det er endnu uklart, hvor stor en rolle disse fund har for den humane sundhed.

Ifølge data fra den danske overvågning forekommer husdyr -MRSA hos både dyrlæger og andre personer med direkte kontakt til husdyr, herunder besætningsrådgivere, inseminører, dyretransportører, håndværkere, slagteriarbejdere, mm. Den seneste danske undersøgelse af disse beskæftigelsesgrupper er fra 2010, og den viste, at 5 % af de deltagende svinedyrlæger (2/38) var positive for husdyr-MRSA. Det skal understreges, at der var meget færre positive svinebedrifter i 2010 (16 %) end der er i dag (88 %), så forekomsten af husdyr-MRSA blandt svinedyrlæger er sandsynligvis steget siden undersøgelsen. Der blev ikke fundet husdyr-MRSA hos de deltagende hestedyrlæger (n=4), kvægdyrlæger (n=44), smådyrspraktiserende dyrlæger (n=44), eller dyrlæger ansat i kødkontrollen (n=17). En undersøgelse fra 2015 af husdyr-MRSA i heste dokumenterede tilstedeværelse af en særlig type husdyr-MRSA, der er adapteret til heste. En hollandsk undersøgelse af 3 svineslagterier viste, at personale med kontakt til levende svin var mere eksponeret for husdyr-MRSA og havde en større risiko for bærerskab end personale, der arbejdede længere henne ad slagtelinjen. Dette resultat understreger, at direkte kontakt til levende dyr udgør en meget større risiko for husdyr-MRSA end håndtering af døde dyr, kød og kødprodukter.

Risiko for smitte fra dyr til mennesker med enkeltstående besøg i stalden

Risikoen for at blive bærer efter kortvarigt besøg i besætninger er blevet undersøgt i et af de igangværende forskningsprojekter. Det er vist, at korttidsophold af en times varighed medførte en høj risiko for at blive kontamineret (94 %) uanset, om man havde direkte kontakt med svin eller blot opholdt sig passivt i stalden. Niveaue af kontaminering var dog højest blandt dem, der havde direkte kontakt til grisene, hvilket korrelerede med MRSA eksponeringen via luft. Undersøgelserne viste endvidere at husdyr-MRSA blev tabt spontant, således at den kun var at finde i 23 % af deltagerne efter 2 timer, 11 % efter 24 timer, 94 % negative efter 48 timer mens én deltager var positiv efter 1 uge for derefter at være negativ ved prøvetagningen 2 uger efter. Projektet er nærmere beskrevet i afsnittet "Husdyr-MRSA forskning" og bilag 22.

På denne baggrund vurderes derfor, at der i praksis kun er lille risiko for at blive bærer ved enkeltstående besøg i en svinebesætning.

Foreløbige resultater fra undersøgelser af næsemikrobiomet hos landmænd indikerer dog at bærertiden kan være væsentlig længere hos dem sammenlignet med personer der ikke normalt har kontakt til svin og staldmiljøer. Vurderingen baseres dog på få studier.

For hunde og katte er der ikke noget, hverken i Danmark eller internationalt, der tyder på at hunde og katte udgør et væsentligt reservoir. Fødevarestyrelsen undersøgte i 2015 114 hunde og fandt én hund positiv.

Risiko for smitte fra miljøet og til det omgivende samfund

De fleste *S. aureus* typer har mennesket som deres primære vært, og smitte sker hyppigst ved kontakt mellem mennesker. Dog er der også en risiko for smitte fra miljøet, da bakterierne kan overleve i længere tid udenfor værten. Det er derfor sandsynligt, at personer med svinekontakt udgør den primære smittekilde til husdyr-MRSA hos den generelle befolkning. Dog kan man ikke udelukke, at husdyr -MRSA kan spredes til det omgivende samfund ad andre veje. Bl.a. har en dansk undersøgelse vist, at husdyr-MRSA findes i højt antal i staldluft (op til 5×10^4 bakterier per m^3), og udenlandske undersøgelser har påvist husdyr-MRSA op til 300 m fra fjerkræbesætninger og 150 m fra svinebesætninger i vindretningen. Et igangværende dansk studie har desuden vist, at husdyr-MRSA kan overleve i gylle i adskillige uger afhængigt af temperaturen. Det mangler at blive belyst, om de mængder af bakterien, som findes i luften udenfor staldene samt gylle, udgør en risiko for mennesker og dermed spredning til det omgivende samfund. En kortlægning af danske infektioner har således vist at, indenfor landkommuner med høj forekomst af husdyr-MRSA infektioner bor personer med husdyr-MRSA uden rapporteret dyrekontakt ikke tættere på svinebesætninger, end kontrolpersonerne gør (nyeste forskning).

Langt de fleste husdyr-MRSA infektioner forekommer i landsdele med megen husdyrproduktion, hvorimod der er forholdsvis få tilfælde i storbyerne. Selvom det at bo på landet er forbundet med en øget risiko i forhold til husdyr-MRSA, så er den overordnede risiko for at få en MRSA infektion faktisk større, hvis man bor i en storby såsom København. Den manglende evne til at sprede sig til storbyerne stemmer overens med, at husdyr-MRSA har tilpasset sig husdyr på bekostning af mennesker. F. eks. medførte værtsskiftet fra mennesker til husdyr at bakterierne mistede noget af deres DNA, som menes at have nedsat deres evne til at modstå det humane immunforsvar. Data fra den danske overvågning viser, at husdyr-MRSA kan generhverve det pågældende stykke DNA fra andre *S. aureus* bakterier, men der er ikke noget hidtil, der tyder på, at dette har ført til øget spredning mellem mennesker.

Risiko for smitte på hospitaler og plejehjem

MRSA-vejledningen fokuserer på at begrænse spredning af MRSA på hospitaler, på plejehjem og andre steder, hvor syge og svækkede personer opholder sig. På trods af den kraftige stigning af husdyr-MRSA tilfælde, både blandt personer med og uden husdyrkontakt, har der været forholdsvis få udbrud på danske hospitaler og plejehjem. I alt 32 personer uden dyrekontakt formodes at have erhvervet MRSA under indlæggelse i perioden 2007-2014, hvoraf de 22 havde en infektion på diagnosetidspunktet, mens yderligere 2 personer formodes smittet i deres plejehjem (Tabel 3). Disse tal skal tages med et vist forbehold. Det kan bl.a. ikke udelukkes, at en del af personerne har erhvervet MRSA før indlæggelse/indflytning, da man kan bære *S. aureus* og hermed MRSA inkl. husdyr-MRSA gennem længere tid uden symptomer.

Tabel 3. Antal husdyr -MRSA tilfælde som formodes smittet på hospital eller plejehjem, 2007-2015

År	Hospital			Plejehjem	
	Infektion	Screening	Ukendt	Infektion	Ukendt
2007	0	0	0	0	0
2008	2	0	0	0	0
2009	0	0	0	0	0
2010	1	0	0	0	0
2011	3	0	0	0	0
2012	5	2	0	0	0
2013	1	0	0	0	1
2014	5	4	0	1	0
2015	5	3	1	0	0

Risiko for smitte fra kødvarer

En række studier har vist forekomst af husdyr-MRSA på svinekød og andre kødtyper både i Danmark og i udlandet. I et hollandsk studie af over 2000 kødprøver fra detailhandelen blev MRSA fundet i 11 %, hvoraf 84 % var husdyr-MRSA (kalkun 31 %; kylling 27 %; kalvekød 17 % og svinekød 10 %).

I Danmark undersøgte man i perioden 2009 til 2011 årligt ca. 1000 prøver af dansk og importeret svine-, okse- og kyllingekød for forekomst af MRSA. Den højeste forekomst af MRSA blev fundet i importeret kyllingekød i 2011 (31 %). Den næsthøjeste forekomst blev fundet i dansk svinekød (10 %). Enkelte positive prøver blev fundet af oksekød, mens kun en enkelt prøve af dansk kyllingekød var positiv for MRSA. Det blev dog ikke undersøgt om den var husdyr-MRSA eller en anden type MRSA. I alle kødtyper var der overvejende tale om husdyr-MRSA. Studierne er kvalitative og siger ikke noget om mængden af MRSA på og i kødet. I de nyeste undersøgelser af husdyr-MRSA i svinekød blev den højeste forekomst fundet i konventionelt danske svinekød (48 %), lidt lavere i økologisk danske svinekød (32 %) og importeret svinekød (28 %).

En nyligt afsluttet dansk undersøgelse har vist, at det ikke kan udelukkes, at fjerkrækød udgør den mest sandsynlige smitekilde for en særlig undertype af husdyr-MRSA, som har forårsaget infektioner hos 7 danske byboere uden husdyrkontakt i perioden 2009-2015. Den pågældende undertype er hidtil aldrig fundet i danske husdyr eller kødprodukter, hvorimod den er fundet i både udenlandsk fjerkræ og fjerkrækød, herunder importerede produkter solgt i danske supermarkeder. Genetiske undersøgelser viste, at bakterien havde generhvervet det DNA, som gør den i stand til at modstå det humane immunforsvar. Der er dog ikke nogen viden om, hvorvidt de 7 personer har været i kontakt med det undersøgte fjerkrækød.

Selvom kød fra svin og specielt udenlandsk fjerkræ kan være kontamineret med husdyr-MRSA, er der fortsat meget få tilfælde i storbyerne. Derfor vurderes risikoen for smitte via kød at være meget begrænset. Når smitte forekommer, sker det formentlig ved håndtering af det rå kød, da mavetarmkanalen ikke anses for at udgøre et naturligt habitat for *S. aureus*. Risikoen ved kød er ved håndtering af det rå kød, består i at der kan være en risiko for enten at erhverve sig en infektion (fx ved at få bakterien i et åbent sår) eller blive bærer af bakterien. Denne vurdering bakkes op af fakta der viser, at de humane tilfælde af husdyr-MRSA ikke findes i fx København, Nord- og Østsjælland, hvor der er stor befolkningstæthed uden relation til landbruget. Hvis kødet var en smitekilde ville det forventes, at der også var tilfælde i områder uden relation til landbruget.

Risiko for smitte fra dyr til dyr

Smitte mellem besætninger vides at kunne foregå ved handel med grise, hvilket er vist fra blandt andet norske udbrud af MRSA CC398 i svinebesætninger, som i høj grad blev spredt via flytning af grise. Grise, der bærer MRSA CC398, tager således bakterien med til nye besætninger, og her kan bakterien sprede sig og etablere sig i den nye besætning. Dette er også dokumenteret i hollandske undersøgelser.

Der er dog også eksempler på, at besætninger kan være fri for MRSA, selvom de har modtaget grise fra inficerede besætninger. Dynamikken i, hvorledes MRSA smitter mellem grise indenfor samme besætning, er endnu uklar. Der kan ske en overførsel mellem grise ved direkte kontakt, men det er uvist i hvilket omfang, der sker overførsel via støvpartikler i luften eller via kontamineret inventar, redskaber og maskiner.

Den europæiske baseline-undersøgelse i 2007 viste, at der var en sammenhæng mellem besætningens størrelse og sandsynligheden for, at den var inficeret. Store besætninger var hyppigere inficerede end små besætninger. Generelt var avlsbesætninger og slagtesvinebesætninger nogenlunde lige hyppigt inficerede, hvilket blev tolket som et tegn på, smitten oftest foregik via handel med grise.

I princippet kan man forestille sig, at der kan ske introduktion af MRSA CC398 fra andre dyr, herunder husdyr, kæledyr samt insekter, fugle og gnavere som rotter og mus. Insekter som fx fluer vil kunne agere som passive vektorer analogt med, at fluer og vilde fugle kan introducere campylobacter i fjerkræbesætninger, ligesom der er fundet ESBL-bærende bakterier i fugleekskremitter. Der er kun få data på dette område.

Risiko for smitte fra mennesker til dyr

Den danske avlstop er et eksempel på, at lukkede besætninger, som ikke modtager grise fra andre besætninger, kan være inficerede med MRSA. Der må således være andre veje, en besætning kan blive inficeret ad, end via inficerede grise. Norske erfaringer tyder på, at en sådan introduktion kan ske fra personer, der har adgang til staldene. Sådanne personer kunne være medarbejdere, der tidligere har arbejdet i andre svinebesætninger eller gæster, såsom dyrlæger og håndværkere.

Da husdyr-MRSA mest sandsynligt er en muteret human MRSA stamme, der har tilpasset sig husdyr, må menneske til dyr smitte anses for en mulig smittevej. I Norge anses det for en mulig reel smitekilde med husdyr-MRSA. Norge har også konstateret andre MRSA bakterier end CC398 i deres besætninger.

De danske avlsbesætninger er lukkede besætninger med meget høj smittebeskyttelsesstandard. Den danske undersøgelse af avlsbesætninger i 2014 viser, at 63 % har MRSA. Denne observation tyder på, at andre smitteveje end handel med svin påvirker MRSA forekomsten. Disse smitteveje forebygges ikke med eksisterende smittebeskyttelsesforanstaltninger. Eksempler på sådanne smitteveje kan være mennesker eller spredning via støv i luften.

Risiko for smitte fra menneske til menneske

Smitte med MRSA CC398 mellem mennesker antages at have samme smitteveje som andre typer *S. aureus*, det vil sige først og fremmest ved tæt direkte kontakt mellem mennesker, men indirekte smitte via kontaminerede genstande må også antages at forekomme i et vist omfang. Flere undersøgelser har vist, at MRSA CC398 smitter dårligere mellem mennesker end andre humane MRSA-typer.

Bilag 11: Oversigt over risikosituationer for MRSA i sundhedsvæsenet

Screening for MRSA i sundhedsvæsenet

For at forebygge spredning af MRSA i sundhedsvæsenet, herunder også husdyr-MRSA screenes der for MRSA smitte i forbindelse med indlæggelser. Situationer, der disponerer for smitte med MRSA, betegnes som risikosituationer.

Risikosituationer kan deles i almene risikosituationer, hvilket bl.a. er kontakt til svin samt specielle risikosituationer, hvor der ikke rutinemæssigt skal spørges, men som sundhedspersonalet skal være opmærksom på (nedenfor ses skema over alle risikosituationerne). Der spørges til de almene risikosituationer i forbindelse med alle indlæggelser, samt ved relevante symptomatiske infektioner, der kan skyldes MRSA.

Da MRSA har vist sig at spredes meget hurtigt på neonatalafdelinger, anbefaler Sundhedsstyrelsen, at der er skærpet opmærksomhed på MRSA ved overflytning af børn mellem neonatalafdelinger.

Udbrud af MRSA i plejeboliger har vist sig at være vanskelige at bekæmpe. Der kan være sammenhæng mellem udbrud i plejeboliger og på hospitaler i samme område, hvilket skyldes, at plejehjemsbeboere og borgere, der står over for at skulle flytte i plejebolig, ofte indlægges. Det anbefales, at der i områder med MRSA-udbrud, indgås regionale/kommunale aftaler om i en periode at tilbyde at pøde borgere, der visiteres til permanent plejebolig.

Ved fund af MRSA hos en indlagt patient eller udbrud på en stue undersøges medpatienter, som patienten under den aktuelle indlæggelse har delt stue med. Medpatienter isoleres først ved eventuelt positivt prøvesvar.

De 4 almene risikosituationer for MRSA	
Ved indlæggelse eller før invasivt indgreb samt ved relevant klinik stilles følgende 4 spørgsmål:	Hvis der svares ja, skal nedenstående betingelser også være opfyldt:
1. Har personen <u>tidligere</u> fået påvist MRSA?	Og ikke er erklæret MRSA-fri*
2. Har personen inden for de sidste 6 måneder boet sammen med eller haft husstandslignende kontakt med <u>MRSA-positiv person</u> ?	
3. Har personen inden for de sidste 6 måneder modtaget behandling på hospital eller klinik i <u>udlandet</u> (uden for Norden)?	Og a) Opholdet på hospital eller klinik har varet over 24 timer <u>eller</u> b) Der har været udført invasivt indgreb** uanset opholdets varighed.
4. Har personen selv eller et husstandsmedlem haft ugentlig eller hyppigere kontakt til levende svin inden for de sidste 6 måneder?***	

* MRSA-frihed indebærer, at en tidligere MRSA-positiv person er testet MRSA-negativ mindst 6 måneder efter behandling.

** Ved invasive indgreb forstås i denne forbindelse også fx dræn eller katetre samt dialyse m.v., men ikke injektioner, perifert venekateter eller blodprøvetagning.

Specielle risikosituationer for MRSA

Ud over risikosituationerne nævnt ovenfor er der en række kendte risikosituationer, der ikke er så hyppige, at der rutinemæssigt skal spørges ind til disse, men kun hvis lægen (typisk patientens egen læge) finder anledning til det.

Specielle risikosituationer	
Spørges der kun til, hvis lægen (typisk patientens egen læge) finder anledning til det, fx på baggrund af kendskab til patienten. Personen kan også selv fx via sit arbejde kende til en risikosituation.	
Personen har inden for de sidste 6 måneder:	<ul style="list-style-type: none">- boet i eller haft dagligt ophold i plejeboliger eller lignende institutioner (fx for handicappede) med MRSA-udbrud eller været indlagt på hospitalsafdeling med MRSA-udbrud- arbejdet (herunder haft studie- og praktikophold med patientkontakt) på:<ul style="list-style-type: none">• udenlandsk hospital, plejebolig eller lignende institutioner uden for Norden• afdeling på hospital, plejebolig eller lignende institutioner i Danmark og øvrige Norden, hvor der har været udbrud af MRSA på den pågældende afdeling.- haft ophold eller arbejde under trange eller dårlige hygiejniske forhold (fx asylcenter, herberg for hjemløse, krigszoner, flygtningelejre eller på udenlandske børnehjem)- arbejdet på minkfarme eller er husstandsmedlem til person, der har arbejdet på minkfarme- haft husstandslignende kontakt med personer, der bor/har boet uden for Norden inden for de sidste 6 måneder (fx udenlandske adoptivbørn, au pair eller husstandsmedlemmer, der har været på længere udlandsrejse uden for Norden)- været i udlandet og har tegn/symptomer på stafylokokininfektion, specielt hvis personen har fået lavet tatovering eller piercing, delt udstyr (fx dykning) eller været i fængsel.

Bilag 12: Sundhedsstyrelsens seneste vejledning fra 2016

I den opdaterede vejledning bliver der blandt andet sat fokus på at undgå stigmatisering af patienter med MRSA.

Siden 2006 har Sundhedsstyrelsen haft en vejledning om, hvordan sundhedspersonale kan begrænse udbredelsen af infektioner forårsaget af MRSA. Formålet er blandt andet at bevare muligheden for at kunne behandle alvorlige MRSA-infektioner med antibiotika.

Af Sundhedsstyrelsens hjemmeside fremgår det, at detheldigvis kun er meget sjældent at MRSA er årsag til alvorlig sygdom hos folk, der ellers er sunde og raske. Folk, der er syge eller svækkede, har dog større risiko for at få en alvorlig sygdom forårsaget af MRSA. Derfor er det vigtigste formål med vejledningen, at få begrænset sygdom og spredning af bakterierne på blandt andet hospitaler.

I den nye udgave af vejledningen er det blandt andet blevet præciseret hvem, der må videregives oplysninger om MRSA-status til. Derudover skal patienter, hvis de indenfor de seneste seks måneder har haft direkte kontakt med en svinebesætning, isoleres allerede ved indlæggelse, mens man afventer svar på testen. Og så er der tilføjet et afsnit om at undgå stigmatisering, hvor det er blevet indskærpet, at personer med MRSA har samme ret til behandling som alle andre.

Vejledningen henvender sig til ledelse og personale inden for hele sundheds- og plejeområdet, det vil sige hospitaler, herunder privathospitaler, plejesektor, kommunal sundhedstjeneste samt klinikker uden for hospitaler herunder alment og andre praktiserende speciallæger, tandlæger, fysioterapeuter, fodterapeuter etc.

Vejledning om forebyggelse af spredning af MRSA, 3. udgave:

<https://www.sst.dk/da/nyheder/2016/~//media/430A2A77872E479FA9EBC42A5E053BFC.ashx>

I forbindelse med opdateringen af vejledningen har Central Enhed for Infektionshygiejne på Statens Serum Institut også udgivet opdaterede hygiejnebilag, der er at finde på deres hjemmeside: <http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Infektionshygiejne/Retningslinjer/Supplerende%20infektionshygiejniske%20retningslinjer/MRSA.aspx>

Læs mere om MRSA på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/smitsomme-sygdomme/mrsa>

Bilag 13: Kontakt til levende svin som risikofaktor for MRSA - hvor langt ned skal forekomsten før risikoen kan fjernes som almen risikofaktor i sundhedsvæsenet

Input fra humansiden ved Sundhedsstyrelsen, Tove Rønne og Bolette Søborg, Danske Regioner Henrik Torkil Westh, Lægeforeningen og De Lægevidenskabelige Selskaber, Svend Ellermann-Eriksen og Lars Bjerrum og Statens Serum Institut, Kåre Mølbak og Anders Rhod Larsen.

Ved 3. møde i MRSA ekspertgruppen blev det aftalt, at humansiden og veterinærsiden skulle komme med input til konkrete anbefalinger, samt hvilke forskningsresultater der bør inddrages i den samlede rapport.

Herunder findes den del af humansidens input, som ikke er indarbejdet direkte i rapporten. Såfremt forekomsten og mængden af husdyr MRSA i primærproduktionen falder, kan der forventes et fald i forekomsten af mennesker koloniserede eller inficerede med husdyr MRSA. Men den største gevinst af disse tiltag høstes først i den situation, hvor prævalensen er så lav, at kontakt til svin ikke længere betragtes som en væsentlig risikofaktor for MRSA.

For at belyse dette har vi lavet en simpel model, hvor der er en befolkning på 1000 personer der har kontakt med sygehus. Der er 5 % af disse, der har tilknytning til svin (eksponeret), og blandt disse varierer forekomsten af MRSA fra 5 % til 80% . Der er 95 % af populationen, der ikke er eksponeret, og af disse vil 1 % have MRSA.

Der beregnes efterfølgende hvilken sensitivitet et spørgsmål om ”Kontakt til svin” har som prædiktor for MRSA.

Definitioner:

- Sandt positive er personer, der har kontakt til svin og efterfølgende testes MRSA positive
- Sandt negative er personer, der ikke har kontakt til svin og ikke har MRSA
- Falsk positive er personer, der har kontakt til svin og efterfølgende testes MRSA negative. Andelen af disse forventes af stige, jo lavere forekomsten af MRSA er i svin
- Falsk negative er de personer, der er MRSA positive, men ikke fanges af spørgsmålet om ”Kontakt til svin”

Metoden er inspireret af undersøgelsen fra Sønderborg publiceret 2015 (Mogensen CB et al. MRSA screening in emergency department detects a minority of MRSA carriers, DMJ 2015;62/11)

Sensitivitet af spørgsmål om kontakt til svin						
Prævalens af MRSA i personer med kontakt til svin	80 %	60 %	40 %	20 %	10 %	5 %
Sandt positive (5 % med kontakt til industri)	40	30	20	10	5	2,5
Sandt negative	940,5	940,5	940,5	940,5	940,5	940,5
Falskt positive	10	20	30	40	45	47,5
Falskt negative (pos. blandt 95 % uden risiko)	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5
Sum	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Sensitivitet	0,81	0,76	0,68	0,51	0,34	0,21
Specificitet	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99

Beregningerne viser, at selv med en prævalens så lav som 5 % husdyr-MRSA i personer med kontakt til svin vil 21 % af alle MRSA cases findes ved at spørge om kontakt til svin. Det er derfor vanskeligt at forestille sig, at man fra sundhedsvæsenets side vil ignorere denne eksposition, før man kommer lavere

end 5 %, med mindre at der sker en udvikling så forekomsten af MRSA i den generelle befolkning stiger. En begrænsning ved denne model er, at forekomsten af MRSA generelt holdes konstant.

Man kan overveje en mere fokuseret strategi ved en prævalens i spændvidden 20 % til 5 %, fx spørge mere ud til type af kontakt eller type af produktion, udføre procedurerelateret screening eller lignende.

Bilag 14: Kobber og zink - igangværende og eksisterende initiativer

Af Elisabeth Okholm Nielsen, Mette Kirkeskov Sie og Kristina Rørbo, Fødevarestyrelsen

I de seneste år har forbruget af zink i den danske svineproduktion haft stor politisk og offentlig bevågenhed grundet zinks rolle i resistensudvikling og miljøskadelige påvirkning. Regeringen har siden et samråd ultimo 2015 anerkendt, at den nuværende anvendelse af zink ikke er bæredygtig på længere sigt. Dette skyldes både miljømæssige betragtninger i forhold til ophobning i jord og udvaskning til vandmiljøet samt risiko for resistensudvikling. Der blev dengang iværksat en række initiativer og undersøgelser med henblik på at finde løsninger og evt. alternativer. Resultaterne fra dette foreligger i løbet af de kommende få år.

Lægemedelzink

En række forsigtighedsregler angivet i produktresuméerne for lægemiddelzink er siden foråret 2016 håndteret ved, at kommunerne i forbindelse med miljøgodkendelsen af husdyrbrug med smågrise har skullet håndtere disse krav og fastsætte de nødvendige vilkår. Med lovforslag om ny lov husdyrbruglov, hvor arealdelen erstattes med generelle regler, bliver reglerne vedrørende zink også gennemført som generelle regler. Kravene er i overskriftsform:

- Der må højst udbringes 14 kg P/ha i husdyrgødning fra smågrise på bedrifter, hvor der anvendes receptpligtigt medicinsk zink.
- Husdyrgødning fra beholdere, hvor over 40 % kommer fra behandlede smågrise, må kun udbringes på samme arealer hvert 3. år.
- Et krav om kalkning ved lavt reaktionstal på sandjord (Rt under 6,0)
- Afstandskrav på 3/6 meter til vandløb (afhængig af andel fra behandlede smågrise)

I december 2016 besluttede CVMP²⁷ at indstille til Kommissionens Stående Udvalg for Veterinære Lægemedler, at zinkholdige lægemidlers markedsføringstilladelse bør trækkes tilbage af miljømæssige hensyn. Beslutningen om, at sådanne lægemidler skal være tilbagetrukket efter senest 5 år, er taget af EU-kommissionen den 19. juni 2017.

Igangsatte initiativer vedrørende zink og kobber som fodertilsætningsstoffer

Fødevarestyrelsen har i maj 2017 modtaget svar fra Aarhus Universitet på en bestilling om den eksisterende viden om grundlaget for anvendelsen af kobber og zink som fodertilsætningsstof i svineproduktionen. Universitets vurderinger skal bl.a. understøtte forhandlinger i EU om justering af maksimalgrænseværdierne for kobber og zink i foder til dækning af dyrenes fysiologiske behov. Maksimalgrænseværdierne for kobber forhandles i øjeblikket i EU.

Besvarelsen omfatter et notat om svins fysiologiske behov for zink og kobber og konsekvenserne for dyrene ved at reducere indholdet af kobber og zink i foderet, herunder også en vurdering af EFSA's anbefalinger til maksimalgrænseværdier. Desuden omfatter leveringen et notat om risikoen for udvikling og udbredelse af antibiotikaresistens i miljøet og landbrugsjordens økosystem samt en vurdering af beregninger af udskillelsen af zink og kobber med gødningen. Opsamlingen er nu ved at blive gennemgået i Fødevarestyrelsen.

I forlængelse af ovenstående er Fødevarestyrelsen i øjeblikket (juni 2017) i dialog med Aarhus Universitet om at iværksætte dyreforsøg til fastlæggelse af grises (smågrise og slagtesvin) fysiologiske

²⁷ Committee for Veterinary Medicinal Products ("Komiteen for veterinærlægemedler") under EMA (European Medicines Agency – Det Europæiske Lægemedelagentur)

behov for zink under danske produktionsforhold for nærmere at udbygge den eksisterende viden om svins fysiologiske behov for zink. Eventuelt skal universitetet også undersøge effekten af at tilsætte enzymet fytase til foderet på grisenes mulighed for at udnytte foderets indhold af zink. Hvis opgaven iværksættes, forventes den påbegyndt ultimo 2017/primo 2018 med færdiggørelse om ca. 3 år.

Projekt vedrørende håndtering af husdyrgødning.

Miljøstyrelsen har med Aarhus Universitet som hovedleverandør og i samarbejde med SEGES igangsat et case-studie på tre landbrug med smågriseproduktion. Undersøgelserne omfatter både foder- input samt optagelse, ophobning og udledning af zink til vandmiljøet ved forskellige afgrøder og jordtyper. Der er også et lille supplerende projekt i forhold til beregningen af zinktilførslen ved forskellige fosfornormer. Der foretages analyser i løbet af 2016 og vinteren 2016/2017 i forhold til drænmålingerne, hvorefter resultaterne skal bearbejdes.

Projekt vedrørende kildeopsporing i vandmiljøet.

Naturstyrelsen har ansøgt om midler til et projekt vedrørende kildeopsporing. Projektets formål er at afdække betydningen af udbringning af husdyrgødning på landbrugsarealer for tilførsel af zink til vandmiljøet i Danmark. Projektet skal belyse den konkrete påvirkning af vandmiljøet herunder hvor store mængder zink, der tilføres fra forskellige landbrugsarealer afhængigt af bl.a. jordtype og type af husdyrgødning (smågrise, svin og kvæg, økologiske og konventionelle bedrifter) samt opgøre den samlede mængde zink fra husdyrgødning, der tilføres overfladevandmiljøet. Kildeopsporingsprojektet fokuserer på målinger i overfladevand/vandløb. Projektet indeholder en beskrivelse af eksisterende viden om kilder til zink i vandmiljøet herunder en tidligere rapport fra COWI (Forurenende stoffer fra overløbsbygværker fra fælleskloakerede områder, By- og landskabsstyrelsen, 2010), undersøgelser fra andre lande fx Nederlandene (litteraturstudium) samt beskrivelse af forekomsten af zink i det danske vandmiljø (NOVANA).

Projekter i forhold til at reducere anvendelse af zink i foderet.

Fødevarestyrelsen har endvidere igangsat to undersøgelser om alternativer til antibiotika og lægemiddelzink ved håndtering af fravænningsdiarré hos smågrise, det er:

- Vidensyntese om alternative muligheder for håndtering af fravænningsdiarré hos grise, Aarhus Universitet
- Cost-effectiveness vurdering af alternativer til håndtering af diarré hos smågrise efter fravænningsdiarré. Københavns Universitet

Resultatet af vidensyntesen om alternative muligheder for håndtering af fravænningsdiarré hos grise viser, at de mest praktisk relevante tiltag er optimering af staldhygiejne, reduktion af foderets proteinindhold og øgning af fravænningsalderen. Herudover anfører Aarhus Universitet at organiske syrer, fermenteret vådfoder, samt anvendelse af antistoffer i foderet bør undersøges nærmere.

Resultaterne af Cost-effectiveness vurdering af alternativer til håndtering af diarré hos smågrise efter fravænningsdiarré fra Institut for fødevarer- og Ressourceøkonomi (IFRO) på Københavns Universitet viser følgende:

- Optimering af staldhygiejne: 1,25 kr. per gris
- Reduktion af foderets proteinindhold: 4-6 kr. per gris
- Øgning i fravænningsalderen fra 4 til 5 uger: 13-15 kr. per gris
- Øgning i fravænningsalderen fra 4 til 6 uger: ca. 30 kr. per gris

Aarhus Universitet og IFRO på Københavns Universitet oplyser, at det ikke har været muligt at finde dokumentation for, hvor meget de fire tiltag vil reducere forekomsten af fravænningsdiarré. IFRO har

antaget, at hvert af de fire tiltag vil kunne fjerne alle omkostninger til antibiotika og lægemiddelzink i forbindelse med diarré hos smågrise 7-30 kg, det er i størrelsesordenen 1-2 kr. per gris. Fremstillingsprisen per produceret smågris er mellem 367 og 387 kr.

IFRO anfører, at de fleste staldsystemer til farestier er dimensionerede til smågrise med en fravænningsalder på 4-5 uger, derfor vil der, hvis fravænningsalderen sættes op til 6 uger, opstå et øget behov for stiareal i farestaldene, ligesom der vil være en risiko for øget sodødelighed og længere goldperioder. Det øgede behov for stiareal i farestaldene, den øgede sodødelighed og de længere goldperioder indgår ikke i IFRO's estimat.

Sammenligningsgrundlaget i IFRO's beregninger er gennemsnit i SEGES Business Check 2015. IFRO antager at tiltagene allerede gennemføres i en vis andel af besætningerne, og at dette hæves til 100 procent. Beregningerne viser, at omkostningerne ved de undersøgte strategier vil være højere i mindre besætninger med færre end 500 årssøer – sammenlignet med besætninger med flere end 500 årssøer. IFRO har ikke beregnet cost-effectiveness for implementering af de forebyggende strategier i økologisk produktion.

Fødevarestyrelsen har i 2016 haft særligt fokus på anvendelsen af lægemiddelzink. Der er informeret om reglerne for anvendelse til landmænd og dyrlæger, og i efteråret 2016 gennemførte Fødevarestyrelsen en kontrolkampagne, hvor reglerne vedrørende anvendelse af lægemiddelzink blev kontrolleret. Der blev konstateret overtrædelser hos 38 pct. af de svinebedrifter, der anvendte lægemiddelzink. Overtrædelserne vedrørte i næsten alle tilfælde manglende optegnelser af anvendelsen. Ved opfølgende kontrol blev der konstateret en regelefterlevelse på 100 pct., hvilket Fødevarestyrelsen vurderer som tilfredsstillende.

Aarhus Universitet gennemfører selvstændigt et 3-årigt projekt om zinkbehov hos smågrise ved fravæning. Projektet er planlagt afsluttet i 2017.

Erhvervets initiativer.

SEGES - Svineproduktion har gennemført et forsøg med det formål at reducere indholdet af zink i slagtesvinenes foder. Undersøgelser, hvor antistoffer fra svineblodplasma kan erstatte brugen af zink, forventes afsluttet i 2017. Undersøgelse af effekten af natriumsalicylat på fravænningsdiarre forventes afsluttet oktober 2017. Herudover har SEGES i samarbejde med DTU undersøgt om rotavirus er årsag til diarre efter fravæning. Resultaterne viser, at rotavirus ikke kan påvises som årsag til diarre hos smågrise indtil 3 uger efter fravæning.

SEGES samarbejder med Københavns Universitet om at udvikle en metode til at vælge det rigtige tidspunkt for behandling af diarre hos smågrise og slagtesvin. Endvidere deltager SEGES, sammen med AU og KU, i et 4-årigt (2015 – 18) EU-netværk (PiGutNet) om faktorer, der påvirker den mikrobiologiske balance i mave- tarmkanalen og indvirkningen på sundhedsstatus hos svin.

SEGES har i et forsøg testet, om EFSA's anbefalinger og EU-Kommissionens forslag til nye grænseværdier for zink i foder til svin vil påvirke grisen fysiologisk. SEGES afprøvning med slagtesvin med to zink doseringer viser, at tilsætning kan nedsættes 70 mg zink/kg fuldfoder til slagtesvin, hvis foderet også tilsættes 200 % fytase kan zink tilsætning sænkes til 40 mg/kg foder (SEGES Med. 1082). Erhvervet's resultater viser, at man uden fysiologisk påvirkning af dyret kan halvere zinktildelingen i foder til slagtesvin, dermed vil udskillelsen af zink i slagtesvinegylle kunne halveres.

Miljøteknologi.

SEGES har kontaktet Aalborg Universitet (AAU) for at undersøge om det enkelt og billigt er muligt at bortfjerne metallerne fra gyllen ved hjælp af separationsteknik, kemiske reaktioner eller miljøteknologi

inden gyllen bringes ud på marken. AAU har specialistviden inden for slamseparation, fosforudvinding fra gylle, kemisk udfældning, affaldshåndtering samt bioforgasning.

Bilag 15: Norske erfaringer med husdyr-MRSA i svinebesætninger

Af Carl Andreas Grøntvedt og Anne Margrete Urdahl, Veterinærinstituttet, Oslo, Norge



Norske erfaringer

Bilag 16 Fravænningsalderens indflydelse på forbruget af antibiotika og zink

Af Karl Pedersen, DTU Veterinærinstituttet

Der er kun sparsomme referencer i litteraturen, som beskriver fravænningsalder og forbruget af antibiotika, og resultaterne er ikke entydige.

Det er endnu ikke fuldt belyst, om senere fravæning har effekt i forhold til husdyr-MRSA. En senere fravæning og en reduktion af antibiotikaforbruget til fravænningsdiarre kan således ikke forventes at fjerne problemet med husdyr-MRSA.

Grise bliver i Danmark i reglen fravænnet ved 4-ugersalderen. Økologiske grise skal dog være mindst 7 uger før, de fravænes. Fravænningsdiarre forekommer i de første to uger efter fravæning og skyldes opformering af enterotoxigene *E. coli* i tarmen, der kan føre til akutte dødsfald især blandt de største fravænnede grise. Høje niveauer af zink (2000 – 4000 ppm) i fravænningsfoderet er beskrevet at give en vis beskyttelse imod tarmsygdomme og hæmme patogene *E. coli* (Pettigrew *et al.* 2006, Namkung *et al.* 2006), om end virkningsmekanismen som tidligere nævnt er ukendt.

Sygdommen påvirkes også af en lang række faktorer såsom fodertype og fodringsstrategi, hygiejne, staldklima, management, fravænningsvægt- og alder, dyretæthed og immunologiske forhold (Sørensen *et al.* 2009, Madec *et al.* 1998). Hvis der indføres et forbud mod medicinsk Zinkoxid vil antibiotikaforbruget til denne sygdom med høj sandsynlighed stige.

Det er beskrevet, at senere fravæning, over 4 uger, kan reducere forekomsten af fravænningsdiarre, fordi grisene så vil være stærkere og have et bedre udviklet immunsystem og modnet tarmsystem, som er bedre vænnet til fast foder (Madec *et al.* 1998, Main *et al.* 2004, Niekamp *et al.* 2007), men der er ikke nogen studier, der viser, om det har nogen indflydelse på niveauet af husdyr-MRSA.

Restriktiv fodring i den første uge efter fravæning kan reducere forekomsten af fravænningsdiarre, men det er ikke uden problemer, idet restriktiv fodring kan beskadige tarmsystemet og dermed gøre grise endnu mere udsatte for at udvikle *E. coli* diarre (Carstensen *et al.* 2005) samtidig med at tilvæksten reduceres (Sørensen *et al.* 2009, McCracken *et al.* 1999), ligesom sådanne. Flere forskere har peget på, at et lavt proteinindhold i foderet lige efter fravæning både kan reducere antallet af behandlinger markant, samtidig med at incidensen og graden af diarre reduceres, men medfører også nedsat tilvækst (Callesen og Johansen 2006, Eggum *et al.* 1987 og Heo *et al.* 2009). Tilsætning af organiske syrer til fravænningsfoderet, propionsyre, mælkesyre, myresyre, benzoesyre, æblesyre eller andre, har også en sikker forebyggende effekt på udvikling af diarre (Tsiloyiannis *et al.* 2001). Ved anvendelse af flydende, fermenteret foder umiddelbart efter fravæning kan en lignende effekt på øget tilvækst og tarmsundhed måske opnås (Højberg *et al.* 2003). Der er for nyligt markedsført vacciner til beskyttelse mod *E. coli* fravænningsdiarre, men virkningen af disse er endnu ikke veldokumenteret.

Sammenfattende kan man sige, at en senere fravæning end de nuværende ca. fire uger sandsynligvis vil reducere forekomsten af fravænningsdiarre forårsaget af *E. coli* og dermed behovet for behandling og deraf følgende risiko for selektion af antibiotikaresistente bakterier generelt. En senere fravæning har imidlertid konsekvenser, idet søernes produktivitet tilsvarende reduceres. Alt efter hvor meget fravænningsalderen øges, kan der ydermere opstå øget behov for sti-areal i fare-staldene, ligesom der kan være en risiko for øget so-dødelighed og længere gold-perioder. Mange andre forhold end fravænningsalder er af betydning for udvikling af fravænningsdiarre. Der er således et behov for udvikling af generelt forbedrede fodrings og managementstrategier omkring fravæning.

Referencer

- Callesen, J., D. Halas, F. Thorup, K.E. Bach Knudsen, J.C. Kim, B.P. Mullan, D.J. Hampson, R.H. Wilson, J.R. Pluske. The effects of weaning age, diet composition, and categorisation of creep feed intake by piglets on diarrhoea and performance after weaning. *Livestock Science* 2007; 108, (1-3): 120–123. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2007.01.014>.
- Callesen, J., M. Johansen. Betydningen af foderets proteinindhold og sammensætning for tilvækst og fravænningsdiarre. Landsudvalget for Svin, VSP, Den Rullende Afprøvning, publ. nr. 740, 2006. http://svineproduktion.dk/Publikationer/Kilder/lu_medd/2006/740.aspx
- Carstensen, L., A.K. Ersbøll, K.H. Jensen, J.P. Nielsen. *Escherichia coli* post-weaning diarrhoea occurrence in piglets with monitored exposure to creep feed. *Vet. Microbiol.* 2005; 110,(1-2):113-23.
- Eggum, B.O., A. Chwalibog, H. E. Nielsen, V. Danielsen. The influence of dietary concentration of amino acids on protein and energy utilization in growing rats and piglets. 3. Diets of high biological value but different protein concentrations. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 1985; 57:52-64. DOI: 10.1111/j.1439-0396.1985.tb00016.
- Heo, J.M., J.C. Kim, C.F. Hansen, B.P. Mullan, D.J. Hampson, J.R. Pluske. Feeding a diet with decreased protein content reduces indices of protein fermentation and the incidence of postweaning diarrhea in weaned pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. *J. Anim. Sci.* 2009; 87: 2833-2843. DOI: 10.2527/jas.2008-1274.
- Højberg, O., N. Canibe, B. Knudsen, B.B. Jensen. Potential rates of fermentation in digesta from the gastrointestinal tract of pigs: Effect of feeding fermented liquid feed. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003; 69:408-418.
- McCracken, B.A., M.E. Spurlock, M.A. Roos, F.A. Zuckermann, H.R. Gaskins. Weaning anorexia may contribute to local inflammation in the piglet small intestine. *J. Nutr.* 1999; 129(3):613-9.
- Madec, F., N. Bridoux, S. Bounaix, A. Jestin. Measurement of digestive disorders in the piglet at weaning and related risk factors. *Prev. Vet. Microbiol.* 1998; 35:53-72.
- Main, R.G., S.S. Dritz, M.D. Tokach, R.D. Goodband, J.L. Nelssen. Increasing weaning age improves pig performance in a multisite production system. *J. Anim. Sci.* 2004; 82(5):1499-507.
- Namkung, H., J. Gong, H. Yu, C.F.M. de Lange. Effect of pharmacological intakes of zinc and copper on growth performance, circulating cytokines and gut microbiota of newly weaned piglets challenged with coliform lipopolysaccharides. *Can. J. Anim. Sci.* 2006; 86:511-522.
- Niekamp, S.R., M.A. Sutherland, G.E. Dahl, J.L. Salak-Johnson. Immune responses of piglets to weaning stress: impacts of photoperiod. *J. Anim. Sci.* 2007; 85(1):93-100.
- Pettigrew, J.E. Reduced use of antibiotics in diets fed to weanling pigs: dietary tools, part I. *Anim. Biotechnol.* 2006; 17:207-205.
- Sørensen, M.T., E.M. Vestergaard, S.K. Jensen, C. Lauridsen, S. Højsgaard. Performane and diarrhoea in piglets following weaning at seven weeks of age: challenge with *E. coli* O149 and effect of dietary factors. *Livestock Science* 2009,123314-321.
- Tsiloyiannis, V.K., S.C. Kyriakis, J. Vlemmas, K. Sarris. The effect of organic acids on the control of porcine post-weaning diarrhea. *Res. Vet. Sci.* 2001; 70:287-293.

Bilag 17: Husdyr- MRSA fri produktionslinjer i Danmark fra avl til køledisk” anvendt til orientering af forligsparterne til delaf rapporteringen den 20. april 2017



Husdyr MRSA fri produktionslinje

Bilag 18: MRSA-ekspertgruppens bemærkninger til oplæg om husdyr-MRSA fri produktionslinjer



MRSA

ekspertgruppens ber

Bilag 19: Bemærkninger til indsatsområder for husdyr-MRSA fra Veterinærsiden

INPUT fra veterinærsiden ved DTU Veterinærinstituttet, Karl Pedersen, Nils Toft, København universitet, Jens Peter Nielsen, John Elmerdahl Olsen og Den Danske Dyrlægeforening Ken Steen Petersen

Ved 3. møde i MRSA ekspertgruppen blev det aftalt, at humansiden og veterinærsiden skulle komme med input til konkrete anbefalinger, samt hvilke forskningsresultater der bør inddrages i den samlede rapport.

Herunder findes den del af veterinærsidens input, som ikke er indarbejdet direkte i rapporten.

Det må vurderes at blive både meget dyrt, meget besværligt og forbundet med meget lille chance for succes at foretage totalsanering af danske svinebesætninger for husdyr-MRSA. Norske erfaringer viser, at denne metode kan fungere, når der er et meget lavt niveau af smittede besætninger, og når saneringen støttes af et tæt overvågningssystem²⁸. Ingen af disse betingelser er imidlertid til stede i Danmark i dag. Som alternativ til fuldstændig sanering af svinebesætninger er det derfor vores opfattelse, at man i stedet bør sigte mod at reducere mængden af MRSA bakterier i inficerede besætninger. Der udføres i regi af DTU og SSI præliminære undersøgelser med forskellige teknologier til at opnå dette, men generelt er der ikke mange erfaringer med disse teknologier under feltforhold.

Flere undersøgelser i Holland har vist, at reduktion i brugen af antibiotika i svine- og kvægbesætninger har en mindre men dog positiv effekt på at reducere forekomsten af husdyr-MRSA²⁹, selvom en nylig hollandsk undersøgelse konkluderede, at der ikke overordnet set kunne påvises en reduktion i antallet af positive svin ved slagting³⁰. En mindre dansk undersøgelse viste en virkning af at undlade tetracyclin og zinkbehandling under eksperimentelle betingelser³¹. Hidtidige forsøg med rengøring og desinfektion har heller ikke vist lovende resultater. Kombination af grundig desinfektion af miljøet med vask og desinfektion af søerne var ikke nok til at vise en virkning på antallet af positive dyr i hollandsk svinefarme³². I en dansk undersøgelse sås positiv effekt af anvendelse af et pulver desinfektionsmiddel på bakterieniveauet i miljøet under eksperimentelle forhold³³, men det samme produkt viste ikke nogen effekt, da det blev testet i stor målestok i en besætning (ikke publiceret).

²⁸ Grøntvedt, C.A. MRSA – Surveillance and control in Norway. NKVet Symposium, Control and surveillance programs for health and welfare in production animals, Oslo, 11-12. January 2017

²⁹ Dorado-García, A. et al. Effects of reducing antimicrobial use and applying a cleaning and disinfection program in veal calf farming: Experiences from an intervention study to control livestock-associated MRSA. PLoS One 10, (2015a).

Dorado-García, A. et al. Dose-response relationship between antimicrobial drugs and livestock-associated MRSA in pig farming. Emerg. Infect. Dis. 21, 950 (2015b)

³⁰ Dierikx C.M., Hengeveld, P.D., Veldman, K.T., de Haan, A., van der Voorde, S., Dop, P.Y., Bosch, T., van Duijkeren, E. Ten years later: still a high prevalence of MRSA in slaughter pigs despite a significant reduction in antimicrobial usage in pigs the Netherlands. J. Antimicrob. Chemother. 71(9), 2414-2418 (2016). doi: 10.1093/jac/dkw190. Epub 2016 Jun 3.

³¹ Moodley, A., Nielsen, S. S. & Guardabassi, L. Effects of tetracycline and zinc on selection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

sequence type 398 in pigs. Vet. Microbiol. 152, 420-423 (2011).

³² Pletinckx, L. J. et al. Effect of a disinfection strategy on the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 prevalence of sows, their piglets and the barn environment. J. Appl. Microbiol. 114, 1634-1641 (2013).

³³ Espinosa-Gongora, C., Damborg, P., Nielsen, S. S., Gibbs, S. & Guardabassi, L. Effect of a disinfectant powder on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs, bedding and air samples under simulated farm conditions. Pig J. 68, 19-18 (2013).

Foreløbige resultater af en igangværende test (DTU-VET og SEGES) af effektiviteten af en biocid-baseret desinfektions protokol i en besætning viser ingen signifikante effekter efter seks måneder. I skrivende stund pågår testning af andre biocider i kombination med meget høj hygiejne.

Det er for indeværende således ikke muligt at pege på desinfektionsteknologier, som kan anvendes i besætninger til at reducere forekomsten af MRSA. Andre teknologier har potentiale til at kunne anvendes, mens dyrene stadig er til stede, og/eller imellem hold, og selv om der ikke er mange erfaringer at bygge på, vil afprøvning af disse være et omkostningsmæssigt billigt alternativ til totalsanering. Hvis en eller flere af disse teknologier skulle vise sig at have effekt på MRSA, kan de forventes tillige at have effekt overfor andre, svinepatogene mikroorganismer, således at der kan tænkes at være en produktionsgevinst.

Mulige teknologier indbefatter:

1. Reduktion af støv. Det er kendt, at MRSA bakterierne er knyttet til støvpartikler i luften, og at både grise og mennesker kan blive inficeret ved indånding af disse støvpartikler. Støvpartiklerne består af støv fra bl.a. foder, strøelse, afstødte hudceller fra grisene, og indtørrede dråbekerner fra host, nys, m.v.
Der findes mindst to forskellige teknikker til reduktion af støvmængden i luften:
 - (1) brug af en støv-bindende emulsion, hvor foder, strøelse og overflader behandles med en emulsion, som reducerer støvmængden. Virkningen på støv er dokumenteret, men der er aldrig foretaget forsøg med reduktion af MRSA.
 - (2) Flokkulering af støvpartikler, således at de lettere kan filtreres ud af luften. Denne teknologi er endnu uprøvet i svinestalde.
2. Selv-dekontaminerende fotokatalytiske overflader. Overflader af staldinventar kan påføres en behandling med maling tilsat fotokatalytiske stoffer, som ved belysning med primært UV lys danner reaktive radikaler, som angives at kunne nedbryde skadelige stoffer og bakterier. Der findes allerede produkter på markedet, og et af dem har vist effekt på reduktion af MRSA under eksperimentelle forhold, men de er ikke afprøvet under kontrollerede betingelser i besætninger.
3. UV belysning. UV lys har en kendt effekt overfor mikroorganismer. Et problem ved brug af UV lys i staldanlæg er, at strålerne også er skadelige overfor dyr og mennesker. Der findes mindst to måder at imødekomme dette problem:
 - (1) luft suges gennem en kolonne, hvor UV belysningen sker, uden at dyr eller mennesker rammes. Under eksperimentelle forhold har metoden vist effekt overfor MRSA
 - (2) de skadelige bølgelængder kan filtreres fra. Denne metode er ikke afprøvet.
4. Gavnige mikroorganismer. På samme måde som fx. mælkesyrebakterier kan have en gavnlig og regulerende effekt på tarmfloraen, findes der produkter indeholdende forskellige gavnlige mikroorganismer (hovedsagelig *Bacillus* og beslægtede arter), som angives at kolonisere miljøet og hæmme skadelige bakterier (competitive exclusion). Et produkt, markedsført af et belgisk firma er afprøvet i udenlandske besætninger, men der findes ikke meget dokumentation. Andre produkter er primært fremstillet til brug i sundhedssektoren, og er ikke afprøvet i svinebesætninger.
5. Rengøring og desinfektion mellem hold. Som nævnt har hidtidige forsøg med rengøring og desinfektion ikke har været så lovende. Der foregår stadig præliminære testninger af andre rengørings og desinfektionsmetoder, og såfremt disse viser lovende resultater, bør der

foretages undersøgelser, hvor disse stringente protokoller for rengøring og desinfektion anvendes i staldsektioner imellem hold.

Undersøgelser af ovennævnte bør koordineres med allerede planlagte eller igangværende undersøgelser og afprøvninger.

Ud over disse reduktionsstrategier kan det være hensigtsmæssigt at undersøge, om visse produktionsforhold har en u hensigtsmæssig indflydelse på niveauer af MRSA i svinebesætninger:

1. Tidlig fravæning, resulterende i grise med svag koloniseringsresistens. Senere fravæning giver mere robuste grise ved fravæning, som lettere vil klare sig uden behov for antibiotikabehandling, hvorved selektionspresset for resistente bakterier mindskes.
2. Høj belægningsgrad i svinestalde. Det vides ud fra kvantitative studier, at MRSA niveauerne er højest i de staldafsnit, hvor også dyretætheden er højest, dvs farestald og klimastald. Det må derfor forventes, at en reduktion i dyretætheden vil medføre en reduktion i MRSA niveauerne.

Det er erfaringen at grise fra konventionelle besætninger renser sig for husdyr-MRSA, når de flyttes til friluftsbesætninger. Dette er formentlig et tegn på, at hovedparten af grisene ville have et meget lavt niveau af MRSA hvis niveauet i luft og støv kunne reduceres. Der bør foretages opfølgende undersøgelser i forbindelse med flytning af MRSA positive grise fra kontaminerede til ikke kontaminerede (frilands) besætninger, så det bliver klart, hvor hurtigt dette sker, og om der er tale om et fuldstændigt tab af MRSA bakterier, eller blot en reduktion til under påvisningsgrænsen for de normale påvisningsmetoder. Man kan ligeledes overveje at etablere forsøgsbesætninger, hvor grise holdes i stalde, der som udgangspunkt ligner moderne kvægstalde med stor grad af naturlig ventilation.

Bilag 20: Beskrivelse af avlssystemet

Af Jakob Vesterlund Olsen, IFRO og Fødevarestyrelsen

Bilag omkring avlssystemet i Danmark er udfærdiget i forbindelse med notatet om MRSA rene produktionslinjer og er efterfølgende tilrettet.

Svineproduktion i Danmark

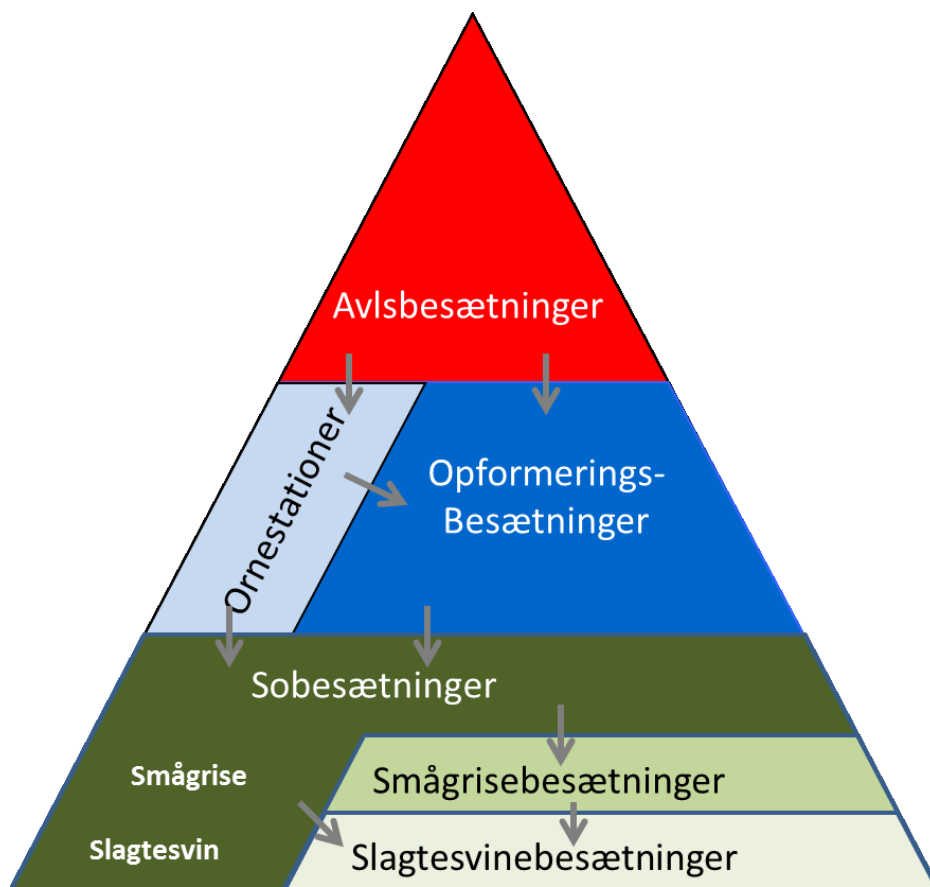
For at vurdere, hvad der kræves for at etablere MRSA frie produktionslinjer, er det nødvendigt at beskrive generelt, hvordan svineproduktionen hænger sammen i Danmark.

Avlstoppen: I avlsbesætningerne producerer besætningerne renracede dyr af racerne Duroc (D), Landrace (L) og Yorkshire (Y). Landrace og Yorkshire er solinjer, og disse racer anvendes som søer. Avlsbesætningerne leverer polte til nogle opformeringsbesætninger, men leverer primært orner til ornestationerne. For Duroc er det kun produktion af orner til indsætning på ornestationerne og til levering af besætningsorner i produktionsbesætningerne.

Ornestationerne: Ornestationerne sender sæd ud til avls-, opformerings- og produktionsbesætningerne. Det er kun Yorkshire- og Landracesæd til opformeringsbesætningerne, idet L søer krydset med Y orne og Y søer krydser med L Orne avlsmæssigt giver gode LY/YL sopolte. Til produktionsbesætningerne er det primært Durocsæd, idet det avlsmæssigt giver gode grise.

Opformeringsbesætningerne: Opformeringsbesætningerne krydser L søerne med indkøbt Yorkshiresæd og Y søerne med indkøbt Landracesæd og sender LY/YL sopolte videre til sobesætningerne. Nogle få opformeringsbesætninger køber renracede polte fra avlsbesætningerne, mens de fleste selv laver deres egne polte med brug af L og Y ornesæd fra ornestationerne på baggrund af de bedste søer i deres egen besætning.

Produktionsbesætningerne: Produktionsbesætningerne indkøber primært LY/YL sopolte, men kan også selv producere sopolte til eget brug. Til brug for inseminering, indkøbes sæd fra ornestationer, primært Duroc sæd, idet krydsning med Durocsæd avlsmæssigt giver gode grise, der fx vokser godt. Produktionsbesætningerne kan også indkøbe orner fra avlsbesætninger til at gøre en del af arbejdet. Produktionsbesætningerne producerer smågrise og evt. slagtesvin til eget brug eller til videresalg.



Figuren illustrerer flowet i den danske svineproduktion.

Bilag 21: IFRO rapport med bilagsrapporter

IFRO rapporten: Analyser af omkostninger for håndtering og bekæmpelse af husdyr-MRSA i svin.



IFRO udredning



Bilagsrapport A



Bilagsrapport B



Bilagsrapport C

Bilag 22: Forskningsprojekter

Af Karl Pedersen, DTU Veterinærinstituttet og Anders Rhod Larsen. Statens Serum Institut m.fl.

Denne liste beskriver relevant igangværende og nyligt afsluttet forskning. Forskningen er inddelt i Det store husdyr-MRSA forskningsprojekt igangsat i regi af handlingsplan for husdyr-MRSA og øvrig relevant afsluttet eller igangværende forskning. Af listen fremgår det, at der er en del forskning i gang på området. Denne forskning vil når det afsluttes bidrage til at give et endnu mere fuldstændigt billede af, hvordan husdyr-MRSA bedst håndteres.

Det store husdyr-MRSA forskningsprojekt igangsat i regi af handlingsplan for husdyr-MRSA, som samarbejdsprojekt mellem DTU og SSI: "Studies to underpin decisions towards a strategy to control livestock associated LA-MRSA and limit its spread to humans" (2015 – 2018) (OHLAM):

1. Resumé af Epidemiologisk modellering af husdyr MRSA spredning:

- a. Udvikling af en matematisk model, som kan bruges til at modellere spredning af husdyr-MRSA imellem og indenfor besætninger og studere effekten af mulige indsatser i den danske svineproduktion.
- b. Epidemiologiske undersøgelser af husdyr-MRSA i danske svinebesætninger ved brug af helgenomsekventering, og hvordan smitten er introduceret og spredt med handel og mennesker. I dette delprojekt ses der også på risikofaktorer for introduktion af husdyr-MRSA.
- c. En erhvervsøkonomisk analyse, hvor omkostningerne ved forskellige indsatser sættes i relation til de gevinster, der kan opnås. Fx beregnes, hvad omkostningerne ved en total sanering af den danske svinepopulation vil være.

2. Resumé af kvantitative studier af forekomst af husdyr-MRSA samt mulige interventionstiltag

- a. Kvantitative studier af husdyr-MRSA med henblik på at undersøge forekomsten og mængden af MRSA forskellige steder i besætningerne. Denne viden er vigtig for at forstå smittedynamikken og for at kunne foreslå samt afprøve interventioner i primærproduktionen. Ydermere er det nødvendigt med robuste metoder til kvantificering af LA-MRSA for at kunne dokumentere en reduktion i forekomsten i forbindelse med en intervention. En kvantificering kan også være med til at udpege risikofaktorer og rangere interventionsmuligheder i primærproduktionen og i miljøet.
- b. Udvalgte interventionsstudier der har til hensigt at reducere smittetrykket i besætningerne og at reducere smittetrykket til mennesker fra dyr, støv, luft, overflader osv.

3. Resumé af humanepidemiologiske studier:

- a. **Afstand til svinefarme som risikofaktor for smitte med husdyr-MRSA.** I et landsdækkende GIS-studie (Geographical information system) blev afstand til svinefarm som risikofaktor for smitte med husdyr-MRSA af typen CC398 bestemt. Generelt boede personer smittet med MRSA CC398, som ikke havde kendt kontakt til svin, i højere grad end baggrundsbefolkningen i områder med svinefarme, men i sådanne områder boede MRSA CC398-smittede ikke tættere på svinefarme end baggrundsbefolkningen. Dette tyder på, at der formentligt sker generel smitte i områder med svinefarme, fx ved kontakt til MRSA CC398-smittede personer, men at der ikke sker direkte smitte fra gårdene gennem miljøet til personer der ikke har kendt svinekontakt.

- b. **Risikofaktorer for husdyr-MRSA.** I et 2-årigt interviewstudie 2016-17 bestemmes mulige risikofaktorer for smitte med husdyr-MRSA af typen CC398 blandt personer, der ikke har kendt kontakt til svin. Foreløbige analyser udført i efteråret 2016 tyder på, at disse personer alligevel i højere grad end personer smittet med andre MRSA-typer og den generelle befolkning har direkte eller indirekte kontakt til svin. Disse foreløbige resultater bekræfter således den primære rolle svin spiller som risikofaktor for MRSA CC398.
- c. **Sygdomsbyrde ved husdyr-MRSA:** I to studier, ét interviewstudie og et registerbaseret studie, adresseres sygdomsbyrde målt dels i form af infektioner generelt inkl. de, som ikke resulterer i sygehushenvendelse, dels i form af sværere infektioner som kræver hospitalsindlæggelse. Disse studier er igangværende, men helt indledende analyser tyder ikke på, at smitte med husdyr-MRSA af typen CC398 i højere grad medfører infektioner end andre MRSA-typer.

4 Resumé af human mikrobiologiske studier

- a. **Husdyr-MRSA kloner i de danske svinebesætninger:** Baseret på indsamlingerne af prøver fra svin har SSI bestemt hvilke undergrupper (kloner) som husdyr-MRSA (CC398) i svinebesætningerne tilhører. Dette har vist 3 dominerende kloner, som også har kunnet genfindes i de humane prøver. Undersøgelse af klonernes udvikling over tid viser en større udbredelse, der bl.a. skyldes disse kloners introduktion i avlstoppen, og spredning via handel med dyr ned igennem produktionspyramiden.
- b. **Analyse af flytninger af dyr:** Baseret på en analyse af flytninger af dyr vurderes det, hvilken effekt flytninger har på besætningernes MRSA status.
- c. **Human kolonisering ved korttids ophold i en svinestald.**
 - i. Koloniseringsstudier af frivillige deltagere med ophold i CC398 MRSA positive svinebesætninger. Over fire uger blev der gennemført forsøg med i alt 96 frivillige personer for at bestemme betydningen af arbejdsrelaterede aktivitet for kolonisering med husdyr MRSA CC398. Forsøget viste en sammenhæng imellem mængden af den i luften målte MRSA, mængden af MRSA i staldstøv og graden af MRSA kolonisering hos forsøgsdeltagerne. Kontrolgruppen opholdt sig i stalden som passive observatører, men blev også koloniseret under opholdet. Den høje frekvens af kolonisering under besøget afløstes af et meget hurtigt tab af MRSA hos forsøgsdeltagerne, typisk indenfor timer til dage. Efter to dage var 94 % af deltagere negative og ved kontrolpodningen 2 uger efter, var alle negative.
 - ii. Maskebrug som intervention imod kolonisering under staldbesøg
 - 1. Der er gennemført et staldforsøg i en MRSA positiv besætning med 20 frivillige deltagere som bar hhv. en P2 (støvmaske, ikke bakterietæt) eller en P3 ansigtsmaske. Maskerne gav god beskyttelse af forsøgsdeltagerne og uden forskel på de to masketyper.
 - 2. I forlængelse af ovenstående har SSI og SEGES gennemført forsøg med elever fra 4 danske landbrugsskoler. Indtil videre har 120 elever deltaget. 50 % af deltagerne bar P2 masker og de øvrige bar ingen maske under et ophold på 1 time i en MRSA positiv svinestald. Forsøgene støtter hypotesen om, at MRSA i svinestalde i stor grad findes associeret til støvpartikler, og at en støvmaske synes at give adækvat beskyttelse mod kontamination af MRSA under et staldbesøg.

- d. **Undersøgelse af næse mikrobiomet hos landmænd:** Hos landmænd er næsemikrobiomet blevet undersøgt ved prøvetagninger morgen og aften i hverdage og efter weekend med arbejdsophør. Landmændene opretholdt for størstedelens vedkommende LA-MRSA som en del af mikrobiomet igennem alle dagene og også efter weekend uden staldkontakt, hvilket er i modsætning til observationerne af et hurtigt tab af Husdyr-MRSA blandt korttidsbesøgende.

Øvrig relevant afsluttet og igangværende forskning:

1. Husdyr-MRSA hos mink (2014 -2017)

- a. Med støtte fra Pelsdyrafgiftsfonden har DTU Veterinærinstituttet foretaget en systematisk screening af materiale fra mink, indsendt til laboratoriet til diagnostisk undersøgelse. Undersøgelserne har vist, at der kan findes husdyr-MRSA i ca. hver tredje indsendelse, og at bakterien især sidder på poter og i svælget hos mink. *Hansen et al.: Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus is widespread in farmed mink (Neovison vison). Vet. Microbiol. 2017, 2077:44-49.*

2. Husdyr-MRSA hos kvæg (2015)

- a. Hos slagtekvæg er der undersøgt et stort antal dyr fra 17 besætninger og på slagteri. I alt er der fundet 4 dyr positive fra i alt 2 besætninger, hvilket antyder, at husdyr-MRSA på nuværende tidspunkt er et meget lille problem i slagtekalve.
- b. Tilsvarende er der undersøgt 50 tankmælksprøver fra malkekvægsbesætninger, hvor en enkelt besætning blev fundet positiv. *Hansen JE et al. ISSSI2016, poster S12-14.*

3. Husdyr-MRSA hos økologiske og frilands-besætninger (2016): Fem økologiske besætninger og en frilandsbesætning blev fulgt med gentagne prøvetagninger, bl.a. umiddelbart efter modtagelse af avlsdyr fra konventionelle besætninger. Undersøgelserne viste, at indkøbte avlsdyr i reglen var positive for MRSA, men at dyrene blev negative efter en periode på friland. Ligeledes var de fleste prøver fra personer, som arbejdede i besætningerne negative for MRSA.

4. Spredning af Husdyr-MRSA til husstandsmedlemmer (Gate 1: Transmission of LA-MRSA from pig farms to household members.): Et tidligere igangsat projekt (GATE-1) har fulgt spredningen af Husdyr-MRSA fra svinebønder til deres husstandsmedlemmer. Det viser at blot 10-14 % af husstandsmedlemmer er positive for Husdyr MRSA.

5. Husdyr MRSA i Norge: I samarbejde med de norske myndigheder har SSI afdækket spredningen af husdyr-MRSA i Norge. Ved at hel-genom sekvensere Husdyr-MRSA CCC398 isolaterne kunne spredningsmønstrene afdækkes og det kunne også fastslås at der havde været gentagne introduktioner af Husdyr-MRSA til Norge. Med Norges strategi for bekæmpelse af Husdyr MRSA forventes der at megen værdifuld viden om Husdyr-MRSA spredning vil kunne udledes af det fortsatte samarbejde. *LA- MRSA CC398 i Norge. - Grøndtved CA et al. Clinical Infectious Disease December 2016.*

6. Tetracyklins betydning for fitness af husdyr MRSA-CC398 blev undersøgt i vækst forsøg. Et samarbejde imellem SSI og KU har vist at Husdyr-MRSA CC398 vokser bedre end Husdyr- MSSA CC398 i tilstedeværelse af lave tetracyklin koncentrationer (sub-MIC). Dette kan skyldes at Husdyr-MRSA CC398 har et ekstra tetracyklin resistens gen (*tetK*) sammenlignet med Husdyr-MSSA CC398. Tilstedeværelsen af tetracyklin giver således

Husdyr-MRSA CC398 en fitness fordel som kan have betydning for udviklingen og spredningen af Husdyr-MRSA. *Larsen J et al. Antimicrob Agents Chemother. June 2016*

7. **Husdyr-MRSA hos heste (2015):** En undersøgelse af i alt 401 heste fra 74 besætninger viste at 4,3 % af hestene og 9 % af besætningerne var positive for MRSA. Studiet afdækkede en dominerende variant af husdyr-MRSA CC398, der er tilpasset heste. Denne blev fundet i 10/17 heste, mens fire heste bærer den almindelige Husdyr-MRSA CC398 t034 og de resterende tre havde andre MRSA typer (CC130:t528). *Islam MZ et al. Front Microbiol. April 2017*
8. **Fund af MRSA i kødprodukter:** En undersøgelse af i alt 104 kødprodukter viste tilstedeværelse af MRSA i hhv, 4 %, 52 % og 15 % af kyllinge-, kalkun- og svine-kød. Kalkun kødet var af udenlandsk oprindelse, mens kyllinge- og svinekødet var dansk. 68 % af MRSA fundene tilhørte CC398, mens CC9 dominerede i kalkun kød. *Tan Y et al, [Int J Food Microbiol.](#) Maj 2017*
9. **Spredning af fugleadapteret variant af CC398 til mennesker via kød:** Transmission fra kød til mennesker- humane isolater fra Danmark af den særlige type CC398: t899 fra 1999-15 blev sammenlignet med en international samling t899 fra fugle og kødprodukter. CC398: t899 viste sig at have tilpasset sig fjerkræ ved optagelse af mobile genetiske elementer, der formentlig gør dem bedre i stand til at spredes hos fjerkræ. De 12 humane isolater kunne med hel-genom sekventering vises at være tæt relateret til fundene i fugle og kødprodukter og da ingen af personerne havde kontakt til levende dyr-/fugle må overførsel via fødevarer mistænkes som kilde til infektionerne. *Larsen J et al. Clinical Infectious Disease November 2016.*
10. **Interventionsstudier igangsat af ministeren i forbindelse med offentliggørelse af stigningen af husdyr- MRSA forekomsten til 88%:** Det er intentionen at undersøge metoder, som kan anvendes, mens dyrene stadig er i staldene (2017-2018).
 - a. I denne undersøgelse, som netop er ved at starte (maj 2017), vil der i samarbejde med en række virksomheder blive afprøvet teknologier, som kan have en effekt overfor husdyr-MRSA. Dette vil blandt andet dreje sig om forskellige metode til at reducere mængden af støv i staldene, enten ved filtrering, binding af støv til overflader ved særlig overfladebehandling, eller på anden vis.
 - b. Andre teknologier vil blive overvejet bl.a. særlige overfladebehandlinger af inventar, UV eller ozon-behandling af luften samt evt. andre teknologier
11. **Emergence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Denmark** *J. Larsen et al. Clinical Infectious Disease Maj 2017*

Undersøgelse af humane MRSA tilfælde fra den nationale MRSA overvågning viste at husdyr-MRSA i perioden 2010-2015 forårsagede et stigende antal blodforgiftninger . Patienterne levede overvejende udenfor de større byer og havde ikke kontakt til svin Hel- genom analyser viste at danske grise er den oprindelige smitekilde til disse tilfælde af sygdom hos mennesker. Link til artiklen:
<https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/cix504/3858784/Emergence-of-livestock-associated-methicillin>

Resumé af artiklen indgår i afsnittet ”Husdyr-MRSA forskning”

Yderligere til uddybning af ovenstående for de punkter, hvor der er udfærdiget yderligere. Nogle af projekterne er endnu ikke afsluttede, hvorfor der endnu ikke er udfærdiget yderligere.

Yderligere vedrørende punkterne i ” Det store husdyr-MRSA forskningsprojekt igangsat i regi af handlingsplan for husdyr-MRSA”(nr. refererer til nr. på listen):

Yderligere vedrørende pkt 4a.:

Population structure of LA-MRSA CC398 in Denmark 2004 – 2014

Isolates from farms tested positive for LA-MRSA CC398 in the 2014-survey by FVST formed several clusters in the maximum-likelihood phylogeny. Three major clusters (hereafter referred to as lineage C1 to lineage C3) contained all 46 (100%) isolates from breeding farms and 118 (86.1%) of the isolates from production farms (Table 1). The number of isolates clustering in the three lineages varied between 30 (16.4% of all isolates) in C1 to 96 (52.5%) in C3, but the proportion of isolates originating from breeding farms was similar in all three lineages (0.29, 0.20 and 0.30 in C1 to C3, respectively, Table 1). Clustering of older isolates indicates that all four lineages (C1 to C3) have been present before 2008 with the oldest isolates found in 2007, 2008 and 2006 for lineages C1 to C3, respectively.

Comparison of the lineages over time shows a rapid increase in prevalence for lineage C1 to C3, while other sub-lineages (e.g. C4) remained at constant prevalence (Figure 1). Hence, the spread of LA-MRSA through the Danish pig production system between 2010 and 2014 was caused by radiation of the three lineages C1 to C3.

The fact that all isolates from nucleus and multiplier farms from 2014 cluster in these sub-lineages suggests that the introduction of MRSA into the top of the production pyramid accelerates the spread of the bacteria drastically.

	n	C1	C2	C3	other
breeding farms	46	11 (23.9%)	6 (13.0%)	29 (63.0%)	0 (0.0%)
production farms	137	27 (19.7%)	24 (17.5%)	67 (48.9%)	19 (13.9%)
prop. of breeding farms	0.25	0.29	0.20	0.30	0.00
Total	183	38 (20.8%)	30 (16.4%)	96 (52.5%)	19 (10.4%)

Table 1: Distribution of isolates from pig farms in 2014 among the dominant sub-lineages (C1, C2, C3) by farm type of origin.

Yderligere vedrørende punkt 4b:

Estimation of the effect of animal movements on the MRSA status of a pig farm

We investigated the effect of the animal donor farm (deliverer) status on the status of the recipient farm, and controlled for the number of animals moved and for the time bias between the registered animal movements and the actual farm sampling time point. We included all animal movements into farms tested in the 2014 survey by FVST, which came from breeding, multiplier, weaner and production farms between 1.1.2011 and 31.12.2014.

We found a significant effect of the donor farm status on the recipient status and could conclude that

farms receiving animals from a MRSA positive farm has a 4.22 (3.31 - 5.39) times higher risk of being MRSA positive than farms receiving animals from a donor farm tested negative (Table 4). This effect is also found when distinguishing the MRSA positive farms by the phylogenetic clustering of the isolates found, at least for two out of the three clones responsible for the recent spread of LA-MRSA in the Danish pig production (clones C1 and C3, Table 4). Even though we have not statistically tested for this effect yet, farms tested negative in the 2014 survey have also registered markedly more movements between each other than with farms tested positive (Table 3).

Together, these results underline the important role of animal movements and vertical dissemination in the recent spread of LA-MRSA through the Danish pig production system. Measures targeting this transmission route will be essential when aiming for limiting introduction and re-introduction of LA-MRSA into Danish pig farms.

Effect	Total	C1	C2	C3
(Intercept)	0.226 (0.178 - 0.288)	0.134 (0.0907 - 0.199)	0.102 (0 - Inf)	0.463 (0.276 - 0.776)
Tested positive*	4.22 (3.31 - 5.39)	7.38 (4.39 - 12.4)	14.1 (0 - Inf)	1.84 (1.09 - 3.11)
Positive other clone*	-	0.0169 (0.00227 - 0.125)	4.85 (0 - Inf)	0.209 (0.115 - 0.38)
Not tested	3.5 (2.75 - 4.45)	0.793 (0.519 - 1.21)	2.12 (0 - Inf)	0.734 (0.436 - 1.24)

Table 4: Summary of estimates and confidence intervals for the effect of the donor farm status on the status of the recipient farm: Shown are incidence rate ratios compared to farms tested negative in the 2014 surveil. Numbers in brackets are 95%-confidence intervals. *: tested positive is MRSA positive for Total, and positive for clone for clones C1 to C3. Positive other clone collects all other positive farms (including positive for C4 and not defined) for clones C1 to C3.

Yderligere vedrørende punkt 4c.:

Spredning fra staldmiljø ved korttids ophold i en svinestald

OBJECTIVES: The objectives were to investigate the frequency and duration of MRSA carriage in human volunteers after a short time exposure in a swine farm.

METHODS: The experimental study included 34 human volunteers staying one hour in an MRSA-positive swine farm in four trials. In two of the trials, the influence of farm work involving pig contact was studied using a cross-over design. The quantity of MRSA in nasal swabs, throat swabs, and air samples were measured at different time points and analyzed in relation to relevant covariates.

RESULTS: This investigation showed that overall 94% of the volunteers acquired MRSA during the farm visit. Two hours after leaving the stable, the nasal MRSA count had declined to unquantifiable levels in 95% of the samples. After 48 hours, 94% of the volunteers were MRSA-negative. Nasal MRSA carriage was positively correlated to personal exposure to airborne MRSA and farm work involving pig contact and negatively correlated to smoking. No association was observed between MRSA carriage and face touching behavior, nasal MSSA carriage, age, and gender. The increase in human MRSA carriage among the volunteers with pig contact seems to be dependent on the increased MRSA and dust load of the surrounding air and not directly on the physical contact. An increased level of airborne MRSA had the highest impact on the nasal MRSA carriage among the volunteers performing farm work, probably reflecting a higher respiratory activity. MRSA was not detected in any of the throat samples.

CONCLUSIONS:

Short-time exposure to airborne MRSA poses a substantial risk for farm visitors to become nasal carriers but the carriage is typically cleared within hours to a few days. The experimental approach made it possible to elucidate the contributions of airborne MRSA levels and farm work on nasal MRSA carriage in a swine farm.

Yderligere vedrørende punkt 4d.:

Microbiome study: Carriage dynamics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and changes in the nasal microbiome after long- and short-term exposure to the pig farm environment.

Study: We conducted two prospective cohort studies with pig farm workers and human volunteers, respectively. In study 1, nasal swabs were collected twice daily before and after work for an entire work week from 31 pig farm workers on eight farms. In study 2, nasal swabs were collected from eight volunteers before, immediately after, and 48 h after a 1-hour farm visit. MRSA and *S. aureus* was quantified in all samples, and the microbiome diversity was determined in selected samples from pig farm workers and in all samples from volunteers based on 16s *rRNA* gene sequencing.

Results: Twenty-nine out of 31 pig farm workers carried high level of LA-MRSA (1-7 log₁₀ CFU/swab) during the entire week, including the weekend. Only two were almost always negative for LA-MRSA but carried high levels of *S. aureus*. There was no correlation between the number of working hours and the level of LA-MRSA carriage. On the other hand, all volunteers carried low levels of LA-MRSA (2 log₁₀ CFU/swab) immediately after the farm visit, but were negative before and 48 h after the farm visit. The pig farm workers' nasal microbiome did not change over the 1-week study period and contained a variety of bacteria usually found in the pig farm environment. In contrast, the volunteers' nasal microbiome changed significantly during the farm visit but reverted to its original composition within 48 h.

Conclusion: Pig farm workers harbor a stable "farm microbiome" in their nose, including LA-MRSA, during the length of a working week and even over the weekend, whereas the microbiome in short-term visitors changes only transiently. The observed difference in nasal microbiomes between farm workers and visitors may have implications for the overall risk for transmission to household members and the public. The transmission of the microbiome, e.g., LA-MRSA, is probably limited to the first few hours after the farm visit and is absent after 48 hours.

Yderligere vedrørende punkterne under "Øvrig relevant afsluttet og igangværende forskning" (nr. refererer til nr. på listen):

Yderligere vedrørende punkt 4:

Gate 1: Transmission of LA-MRSA from pig farms to household members

Table- Summary results : Prevalence of LA-MRSA in pig farms, farmers and household members

	Farm	Farrowing pig	Weaner pig	Slaughter pig	Farmers	Family members
Total sample	25	220	249	198	156	171
Total positiv	25	145	149	138	116	24
Percent positive	100	66	60	70	74	14

Some of the household members have contact with pigs, so the real prevalence will be <10%. Initial analysis shows that persons positive at farm are three times more likely to be positive at home. Risk of being positive for family members depends on number of farmers positive at farm.

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in Humans and Pigs in Norway: A “One Health” Perspective on Introduction and Transmission

Carl Andreas Grøndtved,^{1,2} Petter Elstrøm,^{2a} Marc Stegger,^{3b} Robert Leo Skov,⁵ Paal Skytt Andersen,^{3,6} Kjersti Wik Larsen,³ Anne Margrete Urdahl,¹ Øystein Angen,^{1,5} Jesper Larsen,⁵ Solfrid Åmdal,⁴ Siri Margrete Løtvedt,⁴ Marianne Sunde,^{1,2b} and Jørgen Vildershøj Bjørnholt^{2b}

¹The Norwegian Veterinary Institute, ²The Norwegian Institute of Public Health, Oslo, ^{2a}St Olavs Hospital, The Norwegian Reference Laboratory for MRSA, Trondheim, and ^{2b}The Norwegian Food Safety Authority, Brumunddal, ³Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, and ⁴Pathogen Genomics Division, Translational Genomics Research Institute (TIGR), Flagstaff, Arizona

Background. Emerging livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) persist in livestock populations and represent a reservoir for transmission to humans. Understanding the routes of introduction and further transmission is crucial to control this threat to human health.

Methods. All reported cases of livestock-associated MRSA (CC398) in humans and pigs in Norway between 2008 and 2014 were included. Data were collected during an extensive outbreak investigation, including contact tracing and stringent surveillance. Whole-genome sequencing of isolates from all human cases and pig farms was performed to support and expand the epidemiological findings. The national strategy furthermore included a “search-and-destroy” policy at the pig farm level.

Results. Three outbreak clusters were identified, including 26 pig farms, 2 slaughterhouses, and 36 humans. Primary introductions likely occurred by human transmission to 3 sow farms with secondary transmission to other pig farms, mainly through animal trade and to a lesser extent via humans or livestock trucks. All MRSA CC398 isolated from humans without an epidemiological link to the outbreaks were genetically distinct from isolates within the outbreak clusters indicating limited dissemination to the general population.

Conclusions. This study identified preventable routes of MRSA CC398 introduction and transmission: human occupational exposure, trade of pigs and livestock transport vehicles. These findings are essential for keeping pig populations MRSA free and, from a “One Health” perspective, preventing pig farms from becoming reservoirs for MRSA transmission to humans.

Keywords. LA-MRSA; humans; pigs; epidemiology; control

Staphylococcus aureus is one of the main causes of nosocomial and community-acquired infections, and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections are associated with increased morbidity and mortality rates and costs [1, 2]. For a long time, MRSA was almost exclusively a healthcare-associated problem, but the epidemiology has changed significantly since the late 1990s with dissemination of community-associated MRSA, and with further changes since the mid-2000s caused by emerging MRSA strains with a primary reservoir in livestock [3, 4].

Livestock-associated MRSA (LA-MRSA) has now spread worldwide, especially in pig farms where it is transmitted to

humans mainly by occupational exposure [5–7]. In countries with a low overall prevalence of MRSA in humans, such as Denmark and the Netherlands, LA-MRSA has greatly affected the notification rate of MRSA in humans and is increasingly found in persons without livestock contact [8–10].

LA-MRSA in pig holdings in Europe most commonly belong to the donal complex (CC) 398, but the prevalence varies greatly among European countries, with up to 70% of all farms positive in Denmark and the Netherlands [8, 11]. In contrast, several surveillance programs conducted in Norway, including the 2008 European Union baseline study and 2 more recent nationwide population surveillance programs, found either an absence or a very low prevalence of LA-MRSA in pigs [12–14]. Trade in pigs has been identified as the major risk factor for interfarm transmission of LA-MRSA [15, 16], including transboundary transmission [17]. In the period from 2000 to 2015, <80 live pigs were imported into the Norwegian commercial pig population, most of these in 2 separate imports of 49 and 20 breeding animals from Finland and the Netherlands respectively [18]. In the latter import, the animals were tested and confirmed to be negative for MRSA. Thus, the Norwegian pig population is de facto a “closed” production system.

Received 1 July 2016; accepted 2 August 2016; published online 11 August 2016.

^aC. A. G. and P. E. contributed equally to this work.

^bM. S. and J. V. B. contributed equally to this work.

Correspondence: C. A. Grøndtved, The Norwegian Veterinary Institute, PO Box 750 Sentrum, N-0106 Oslo, Norway (carl-andreas.grondtved@vetinst.no).

Clinical Infectious Diseases® 2016;63(11):1431–8

© The Author 2016. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, contact journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciw552

Yderligere vedrørende punkt 6: Copresence of *tet(K)* and *tet(M)* in Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 Is Associated with Increased Fitness during Exposure to Sublethal Concentrations of Tetracycline. Larsen J et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jun 20;60(7):4401-3



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY
Antimicrobial Agents and Chemotherapy



Copresence of *tet(K)* and *tet(M)* in Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 Is Associated with Increased Fitness during Exposure to Sublethal Concentrations of Tetracycline

Jesper Larsen,^a Julie Clasen,^a Julie E. Hansen,^{a,b} Wilhelm Paulander,^b Andreas Petersen,^{a,c} Anders R. Larsen,^a Dorte Frees^b

Department of Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark^a; Department of Veterinary Disease Biology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Frederiksberg C, Denmark^b; European Programme for Public Health Microbiology, European Centre for Disease Prevention and Control, Solna, Sweden^c

The tetracycline resistance gene *tet(K)* was shown to be integrated within the predominant staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) element of Danish livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 (LA-MRSA CC398). These LA-MRSA CC398 isolates already possessed *tet(M)*, but the acquisition of *tet(K)* significantly improved their fitness at sublethal concentrations of tetracycline. Because *tet(K)* is genetically linked to SCC*mec*, the use of tetracycline in food animals may have contributed to the successful spread of LA-MRSA CC398.

Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 (LA-MRSA CC398) has become a major public health concern as a result of its rapid, uncontrolled spread in food animals and farm workers, from which it spills over into the surrounding community (1–3). The emergence of LA-MRSA CC398 has been linked to the intensive use of antimicrobial drugs in food animals (4, 5). Tetracycline is one of the most commonly used antibiotic classes in food animals (6). In some LA-MRSA CC398 isolates, the tetracycline resistance plasmid pT181 is found integrated between the *ccr* region and the J1 region within the type Vc staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) element (7). The plasmid is flanked by IS257 (also known as IS431) and appears to have been integrated into SCC*mec* Vc as a consequence of IS257 insertion between the replication initiation gene, *repC*, and *tet(K)*, which encodes an efflux pump conferring tetracycline resistance (7, 8). However, it remains unclear whether acquisition of *tet(K)* plays a role in the coselection of methicillin resistance, given that virtually all LA-MRSA CC398 isolates are already resistant to tetracycline due to the presence of another tetracycline resistance gene, *tet(M)*, encoding a so-called ribosomal protection protein, which reduces the affinity of ribosomes for tetracycline when GTP is present (4, 9–11). To gain insights into the role of *tet(K)* in LA-MRSA CC398, we investigated the prevalence, genetic organization, and fitness effect of *tet(K)* during *in vitro* exposure to tetracycline.

The Danish LA-MRSA CC398 collection used in this study included 146 human isolates collected by Statens Serum Institut between 2004 and 2009; the isolates had been characterized previously for *spa* type, presence of *tet(M)*, and antimicrobial susceptibilities in a different study by Larsen and colleagues, who investigated the epidemiology of LA-MRSA CC398 in humans in Denmark from 1999 to 2011 (3). The presence of *tet(M)* and *tet(K)* was investigated using a PCR assay described elsewhere (12), and the results showed that *tet(M)* and *tet(K)* were present in 144 (99%) and 89 (61%) of the 146 LA-MRSA CC398 isolates, respectively. Of note, the two *tet(M)*-negative isolates were positive for *tet(K)*. SCC*mec* typing (see methodological details in the supplemental material) showed that 104 isolates carried SCC*mec*

Vc (71%). SCC*mec* IVa was found in 12 isolates, and SCC*mec* Vb was found in 14 isolates, while we detected nonsubtypeable SCC*mec* V elements in 11 isolates and a type VII-like SCC*mec* element in 5 isolates. The *tet(K)* gene was strongly associated with the predominant SCC*mec* Vc element; of the 89 *tet(K)*-bearing isolates, 86 also carried SCC*mec* Vc, while 3 isolates harbored nonsubtypeable SCC*mec* V elements. In other words, SCC*mec* Vc-bearing isolates carried the *tet(K)* gene at a much higher frequency than isolates harboring other types of SCC*mec* elements (83% [86 of 104 isolates] versus 7% [3 of 42 isolates]). Two in-house PCR assays were used to assess whether pT181 was present in the free form (PCR 1) or integrated into SCC*mec* (PCR 2). Primers were designed on the basis of the nucleotide sequence of SCC*mec* Vc in LA-MRSA CC398 strain JCSC6944 (DDBJ/EMBL/GenBank accession no. AB505629) (see Fig. S1 and Table S1 in the supplemental material). PCR 2 produced an amplicon with the expected size (1,119 bp) in all 86 *tet(K)*- and SCC*mec* Vc-bearing isolates, supporting their possession of the IS257-flanked integrated form of pT181 between the *ccr* region and the J1 region, which is similar to the genetic organization in strain JCSC6944 (7). Interestingly, PCR 1 resulted in a 1,235-bp amplicon in all 86 isolates, suggesting that they also harbor the free form of pT181, in which IS257 is inserted between *repC* and *tet(K)*. The presence of IS257 upstream

Received 23 February 2016. Returned for modification 7 April 2016.

Accepted 29 April 2016.

Accepted manuscript posted online 9 May 2016.

Citation: Larsen J, Clasen J, Hansen JE, Paulander W, Petersen A, Larsen AR, Frees D. 2016. Copresence of *tet(K)* and *tet(M)* in livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 is associated with increased fitness during exposure to sublethal concentrations of tetracycline. *Antimicrob Agents Chemother* 60:4401–4403. doi:10.1128/AAC.00426-16.

Address correspondence to Jesper Larsen, jrl@ssi.dk.

Supplemental material for this article may be found at <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00426-16>.

Copyright © 2016 Larsen et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Horses in Denmark Are a Reservoir of Diverse Clones of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus*

Md Zohorul Islam^{1,2†}, Carmen Espinosa-Gongora^{1,3†}, Peter Damborg¹, Raphael N. Sieber², Rikke Munk⁴, Louise Husted⁴, Arshnee Moodley¹, Robert Skov², Jesper Larsen² and Luca Guardabassi^{1,5*}

¹ Department of Veterinary Disease Biology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Frederiksberg C, Denmark, ² Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, ³ Section for Bacteriology, Pathology and Parasitology, National Veterinary Institute, Technical University of Denmark, Frederiksberg C, Denmark, ⁴ Højgård Hestehospital, Marud, Denmark, ⁵ Department of Biomedical Sciences, Ross University School of Veterinary Medicine, Basseterre, West Indies

OPEN ACCESS

Edited by:

Octavio Luiz Franco,
Universidade Católica de Brasília,
Brazil

Reviewed by:

Akos Tóth,
National Center for Epidemiology,
Hungary
Henning Serum,
Norwegian School of Veterinary
Science, Norway

*Correspondence:

Luca Guardabassi
lguardabassi@rossvet.edu.kn

[†] These authors have contributed
equally to this work.

Specialty section:

This article was submitted to
Antimicrobials, Resistance and
Chemotherapy,
a section of the journal
Frontiers in Microbiology

Received: 21 December 2016

Accepted: 15 March 2017

Published: 03 April 2017

Citation:

Islam MZ, Espinosa-Gongora C,
Damborg P, Sieber RN, Munk R,
Husted L, Moodley A, Skov R,
Larsen J and Guardabassi L (2017)
Horses in Denmark Are a Reservoir of
Diverse Clones of Methicillin-Resistant
and -Susceptible *Staphylococcus
aureus*. *Front. Microbiol.* 8:543.
doi: 10.3389/fmicb.2017.00543

Denmark is a country with high prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clonal complex (CC) 398 in pigs. Even though pig farming is regarded as the main source of human infection or colonization with MRSA CC398, 10–15% of the human cases appear not to be linked to pigs. Following the recent reports of MRSA CC398 in horses in other European countries and the lack of knowledge on *S. aureus* carriage in this animal species, we carried out a study to investigate whether horses constitute a reservoir of MRSA CC398 in Denmark, and to gain knowledge on the frequency and genetic diversity of *S. aureus* in horses, including both methicillin-resistant and -susceptible *S. aureus* (MSSA). Nasal swabs were collected from 401 horses originating from 74 farms, either at their farms or prior to admission to veterinary clinics. Following culture on selective media, species identification by MALDI-TOF MS and MRSA confirmation by standard PCR-based methods, *S. aureus* and MRSA were detected in 54 (13%) and 17 (4%) horses originating from 30 (40%) and 7 (9%) farms, respectively. Based on *spa* typing, MSSA differed genetically from MRSA isolates. The *spa* type prevalent among MSSA isolates was t127 (CC1), which was detected in 12 horses from 11 farms and represents the most common *S. aureus* clone isolated from human bacteremia cases in Denmark. Among the 17 MRSA carriers, 10 horses from three farms carried CC398 t011 harboring the immune evasion cluster (IEC), four horses from two farms carried IEC-negative CC398 t034, and three horses from two farms carried a *mecC*-positive MRSA lineage previously associated with wildlife and domestic ruminants (CC130 t528). Based on whole-genome phylogenetic analysis of the 14 MRSA CC398, t011 isolates belonged to the recently identified horse-adapted clone in Europe and were closely related to human t011 isolates from three Danish equine veterinarians, whereas t034 isolates belonged to pig-adapted clones. Our study confirms that horses carry an equine-specific clone of MRSA CC398 that can be transmitted to veterinary personnel, and reveals that these animals are exposed to MRSA and MSSA clones that are likely to originate from livestock and humans, respectively.

Keywords: horse, MRSA, MSSA, CC398, *mecA*, *mecC*, IEC, WGS

Yderligere vedrørende punkt 8:

Fund af MRSA i kød produkter. Tang et al. International J of Food Microbiology, March 2017

International Journal of Food Microbiology 249 (2017) 72–76



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Food Microbiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijfoodmicro



Short communication

Methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* from retail meat in Denmark



Yuanyue Tang^a, Jesper Larsen^b, Jette Kjeldgaard^{a,*}, Paal Skytt Andersen^{a,b}, Robert Skov^b, Hanne Ingmer^a

^a Department of Veterinary Disease Biology and Animal Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Stigboejlen 4, 1870 Frederiksberg C, Denmark

^b Department of Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 Copenhagen S, Denmark

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 August 2016

Received in revised form 2 March 2017

Accepted 3 March 2017

Available online 06 March 2017

Keywords:

Staphylococcus aureus

MRSA

MSSA

Retail meat

Chicken

spa typing

ABSTRACT

Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) is increasingly related to human infections. Farmers and veterinarians have the highest risk, but infections have also occurred in individuals without prior contact to livestock. Clonal complex (CC) 398 is the predominant LA-MRSA lineage causing human infections, and although pigs are the major source of CC398 worldwide, poultry and other animals are also reservoirs. This raises concern for transmission of MRSA via meat. In this study, the occurrence and characteristics of *S. aureus* isolated from Danish retail meat were examined with main focus on chicken meat.

A total of 145 meat samples from Danish supermarkets were examined, including chicken (Danish, $n = 102$), turkey (non-Danish origin; $n = 23$), and pork (Danish, $n = 20$). *S. aureus* was detected in 69% of the meat samples. MRSA was detected in 19 meat samples (13%), resulting in MRSA prevalence of 4% of chicken, 52% of turkey, and 15% of pork. Three MRSA positive samples were obtained by direct plating (*Brilliance* MRSA2), whereas 16 MRSA positive samples were detected only after enrichment (TSB + 6.5% NaCl and *Brilliance* MRSA2). Based on *spa* typing, 68% of MRSA isolates belonged to CC398 (*spa* t034, t011, t2582, t108), and hereof one isolate derived from chicken (1%). Further findings were *spa* type t1430 (CC9) in turkey samples (16%) and the human-associated t008 (CC8) in chicken samples (16%).

In conclusion, *S. aureus* was readily detected in Danish retail meat, but presence of MRSA in chicken meat is rare and it is unlikely to be an important transmission factor of MRSA to humans.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Yderligere vedrørende punkt 9:

Spredning af fugle adapteret variant af CC398 til mennesker via kød, Larsen J et al. *Clinical Infectious Disease* November 2016

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT



Evidence for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Jesper Larsen,¹ Marc Stegger,^{1,2} Paal S. Andersen,^{1,2} Anders Petersen,¹ Anders R. Larsen,¹ Henrik Wedh,^{2,3} Yvonne Agerso,⁴ Alexandra Fetsch,⁵ Britta Kraushaar,⁶ Annemarie Klisbohrer,⁷ Andrea T. Fejler,⁸ Stefan Schwarz,⁹ Christiane Cuny,⁹ Wolfgang Witte,⁹ Patrick Butaye,^{10,11} Olivier Denis,¹¹ Marisa Haenni,¹² Jean-Yves Madec,¹³ Eric Jouy,¹⁴ Frédéric Laurent,^{14,15} Antonio Battisti,¹⁶ Alessia Franco,¹⁷ Patricia Alba,¹⁷ Caterina Mammina,¹⁸ Anna Lisa Pantosti,¹⁸ Monica Monaco,¹⁹ Jaap A. Wagenaar,^{20,21} Enne de Boer,²¹ Engeline van Duikeren,²² Max Heck,²³ Lucas Dominguez,²⁴ Carmen Torres,²⁵ Myriam Zarazaga,²⁵ Lance B. Price,^{26,27} and Robert L. Skov^{1,8}

¹Statens Serum Institut, Copenhagen; ²University of Copenhagen, Frederiksberg; ³Midtøst Hospital, and ⁴Technical University of Denmark, Lyngby; ⁵Translational Genomics Research Institute, Flagstaff, Arizona; ⁶George Washington University, Washington D.C.; ⁷Federal Institute for Risk Assessment, Berlin; ⁸Friedrich-Loeffler-Institut, Neustadt-Mariensee, and ⁹Robert Koch Institut, Wernigerode, Germany; ¹⁰Ghent University, and ¹¹Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ¹²Ross University School of Veterinary Medicine, Basseterre, Saint Kitts and Nevis; ¹³French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety, Lyon; ¹⁴Université Claude Bernard Lyon 1, ¹⁵Hospices Civils de Lyon, and ¹⁶French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety, Ploufragan, France; ¹⁷Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Regioni Lazio e Toscana; ¹⁸Istituto Superiore di Sanità, Rome, and ¹⁹University of Palermo, Italy; ²⁰Utrecht University; ²¹Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority, Utrecht; ²²Central Veterinary Institute, Lelystad; and ²³National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; ²⁴Complutense University of Madrid; and ²⁵University of La Rioja, Logroño, Spain

We investigated the evolution and epidemiology of a novel livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain, which colonizes and infects urban-dwelling Danes even without a Danish animal reservoir. Genetic evidence suggests both poultry and human adaptation, with poultry meat implicated as a probable source.

Keywords. MRSA; host adaptation; foodborne transmission; poultry; livestock.

Food-producing animals constitute an expanding reservoir of so-called livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) strains worldwide, of which clonal complex (CC) 398 predominates in Europe [1]. Whole-genome phylogenetic analysis showed that CC398 consists of 2

epidemiologically and evolutionarily distinct groups: a human-adapted progenitor subpopulation and a livestock-adapted subpopulation derived thereof [2]. The analysis also showed that the human-to-livestock host jump was accompanied by the loss of the Φ Sa3 phage encoding proteins that protect *S. aureus* from the human innate immune response [2]. LA-MRSA CC398 is a frequent and increasing cause of infections among persons working in the livestock industry, and infection rates are also increasing among the general public [3, 4]. These patients usually live in rural areas where livestock is raised, suggesting that LA-MRSA CC398 in the general public is mainly due to spillover from nearby animal farms [3, 4].

LA-MRSA CC9/CC398 displaying *spa* type t899 represents a unique genotype that consists of a CC398 chromosomal backbone and a smaller CC9 region, which contains the staphylococcal protein A (*spa*) gene [2]. By analyzing national surveillance data, we observed that LA-MRSA CC9/CC398 has caused sporadic illness in persons living in urban areas of Denmark despite an apparent lack of a Danish livestock reservoir for this genotype (Supplementary Appendix 1 and Supplementary Table 1), raising questions about possible sources and modes of transmission. In the present study, we investigated the epidemiology of all LA-MRSA CC9/CC398 cases in Denmark and used whole-genome phylogenetic analysis to compare the Danish isolates with a European collection of *S. aureus* CC9/CC398 isolates from humans, animals, and retail foods.

METHODS

We reviewed the national MRSA database at Statens Serum Institut (Supplementary Appendix 2) for laboratory findings of all MRSA isolates collected from 1 January 1999 to 31 December 2015. MRSA isolates with *spa* type t899 (or derivatives thereof) were further investigated with a polymerase chain reaction assay that detects the *saui1-hsdS1* variant present in CC398 [5]. The staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) types and subtypes were evaluated for all CC9/CC398 isolates [6]. A case was defined as a person with a CC9/CC398-positive screening culture from the nares, throat, or perineum or with a CC9/CC398-positive clinical culture from a site of infection.

For comparative purposes, we obtained 110 CC9/CC398 isolates from different laboratories across Europe. The CC9/CC398 isolates, including 101 methicillin-resistant and 9 methicillin-susceptible isolates, were collected from humans, animals, and retail foods during 2006–2012 (Supplementary Table 2). We used whole-genome phylogenetic analysis to study the relationships among isolates from Danish CC9/CC398 cases, the European collection of CC9/CC398 isolates, and a worldwide collection of 85 archetypal CC398 isolates [2]. Genomes were

Received 2 May 2016; accepted 27 July 2016; published online 20 September 2016.

*L. B. P. and R. L. S. are joint senior authors.

Correspondence: J. Larsen, Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 Copenhagen S, Denmark (jrl@ssi.dk).

Clinical Infectious Diseases® 2016;63(10):1349–52

© The Author 2016. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial-NoDerivs license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, contact journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciw532

Bilag 23: Strategi for overvågning af husdyr-MRSA af forskellige dyrearter og kæledyr

Nils Toft, DTU Veterinærinstituttet uddybende bidrag, der bl.a. forklarer, hvorfor det er nødvendigt at evaluere de eksisterende overvågningsresultater nøje for at vurdere, hvorvidt de repræsenterer den faktiske forekomst i den pågældende dyreart.

For at bestemme den optimale strategi er det nødvendigt at gøre sig klart, hvad formålet med overvågningen er. For eksempel er en mulighed at overvåge om niveauet ændres, en anden mulighed er at overvåge om prævalensen i en dyreart kommer over en given tærskel. Når man skal overvåge om niveauet ændres er det nødvendigt at definere, hvor lille en ændring man vil kunne finde og hvad det nuværende niveau er. I det følgende antages at man udvælger enheder tilfældigt, samt at antallet af prøver i en enhed er stort nok til, at man er så godt som 100 % sikker på at finde MRSA, såfremt det er til stede. Dette vil være afhængigt af den valgte dyreart/produktionsform og bør afklares.

Tager man udgangspunkt i DANMAP 2015 (Tabel 1, side 127), hvor prævalensen er undersøgt i en række dyrearter og vælger man at sige fx en fordobling af prævalensen skal kunne identificeres, så giver det flg. stikprøver (vha regneark fra <http://www.itve.dk/>), såfremt man ønsker statistisk evidens for forskellen:

Dyreart	Prævalens (DANMAP 2015) [95 % CI]	Ny prævalens (fordobling)	Stikprøve pr år
Fjerkræ	2 % [0,1;11,2]	4 %	899
Økosvin	6 % [2,0;16,0]	12 %	281
Slagtekalve	10 % [3,7;22,6]	20 %	157
Mink	16 % [7,6;29,7]	32 %	88

I tabellen er udregnet 95 % sikkerhedsinterval for estimerne fra DANMAP rapporten for at illustrere den betydelige usikkerhed forbundet med disse estimer. Det er værd at bemærke at man reelt kun kan teste fjerkræ statistisk signifikant forskellige fra mink, mens de andre kombinationer alle er udtryk for ikke statistiske signifikante forskelle på 5 % signifikansniveau. Stikprøve pr år, er det antal man skal teste i hver af to perioder (som fx to år) for at teste den ønskede forskel signifikant. Man kan vælge at gentage undersøgelserne hvert år, men det kan også gennemføres fx hvert tredje, femte eller tiende år. Det vigtigste er blot, at undersøgelserne gennemføres efter en standardiseret protokol, således at resultaterne er sammenlignelige på tværs af undersøgelser. Set i forholdet til antallet af fx slagtekalvebesætninger og økologiske svineproducenter, så er disse stikprøver ganske store og andre muligheder bør overvejes.

For heste er prævalensen af positive besætninger blevet bestemt til 9,5 % (7/74) – det svarer til slagtekalve oven for og der skal altså undersøges 157 besætninger pr år. Vælger man i stedet for at se heste som individer, så er der fundet 4,2 % (17/402) positive heste. Det kræver 413 heste pr år at bestemme en fordobling til 8,2 %.

I praksis vil en statistisk signifikant fordobling ikke nødvendigvis være en relevant parameter i forhold til overvågning af husdyr-MRSA inden for/mellem dyrearter. I stedet kan man vælge en model, hvor det samme antal enheder testes i hver runde for hver dyreart.

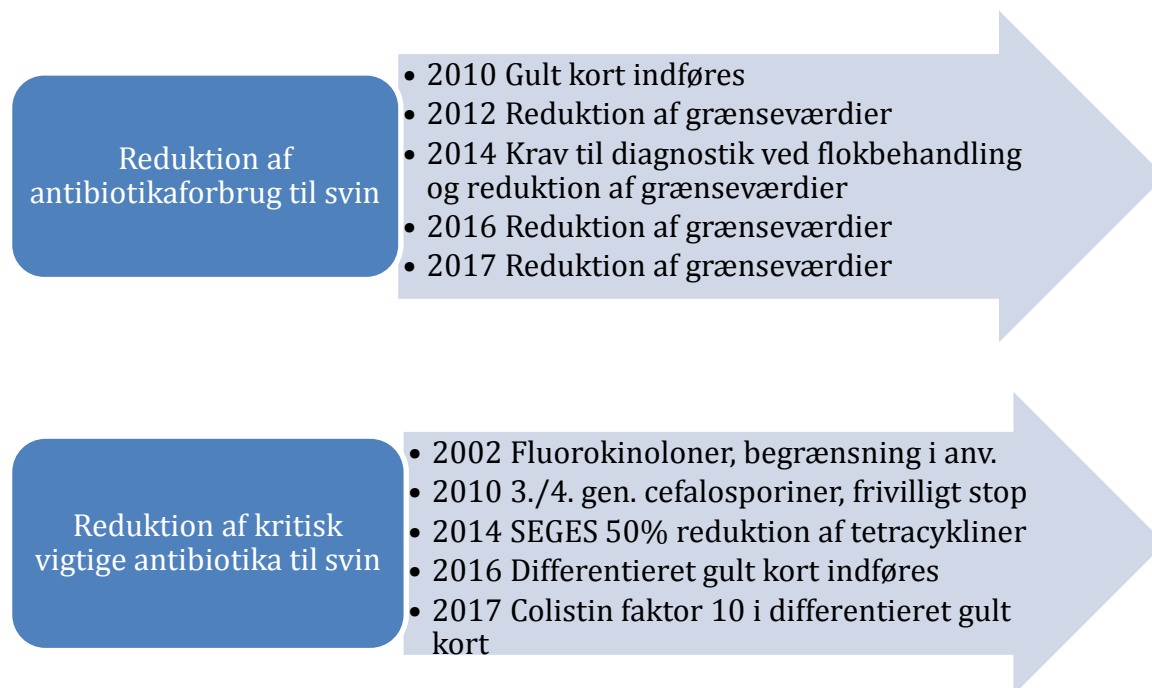
Givet et ønske om +/- 5 % -point præcision i et prævalensestimater og en antagelse om 10 % prævalens vil dette kræve 140 enheder pr dyreart (www.itve.dk). For 90 % prævalens vil stikprøvestørrelsen være den samme, hvis en præcision på +/- 5 % - point ønskes. Hvis den sande prævalens i en population er tættere på 50 % end 10 % hhv 90 %, så stiger stikprøven, hvis den samme præcision skal opretholdes.

Omvendt må det anses for mindre relevant med høj præcision af sådanne estimater. De 140 enheder må derfor anses for passende for samtlige produktionsdyr/heste.

For kæledyr (hunde/katte/fugle) giver det umiddelbart mest mening at se på forekomsten i individer. Det foreslås at teste 140-150 individer pr år af hver af de relevante dyrearter. Dette vil have to formål. Såfremt MRSA findes i betydelig mængde i kæledyr, vil prævalensen blive bestemt med samme præcision som for de øvrige dyrearter. Samtidig vil 140 negative prøver give 95 % sikkerhed for at prævalensen er maksimalt 2 %, hvilket må betragtes som meget lavt.

Bilag 24: Reduktion af antibiotikaforbruget - igangværende initiativer

De seneste år har Fødevarestyrelsen indført en række nye initiativer på antibiotikaområdet med det formål at begrænse forbruget af antibiotika til dyr, og styrke en ansvarlig anvendelse af antibiotika til dyr for på den måde at reducere risikoen for udvikling af antibiotikaresistens. De væsentligste af disse gennemgås kort nedenfor.



Målsætninger for antibiotikaforbrug

I oktober 2010 aftalte kredsen bag Veterinærforlig 1, at antibiotikaforbruget til besætninger skulle reduceres med 10 % frem mod 2014 (målt i forhold til 2009). Det blev i den forbindelse aftalt, at Gult kort ordningens grænseværdier for svinebesætninger skulle sikre, at målet blev nået. Dette mål blev opfyldt. I Handlingsplan for husdyr-MRSA foråret 2015 satte partierne bag planen en målsætning på en reduktion af antibiotikaforbrug til svin med 15 pct. fra 2015 til 2018. Samlet er der opnået en 9,1 pct's reduktion i antibiotikaforbruget til svin fra 2014 til 2016.

Monitorering af forbrug

Forbruget af antibiotika til dyr og mennesker har været monitoreret siden 1995 i DANMAP. Siden år 2000 er dyreart og årsag til ordination af antibiotika registreret i VetStat. Fra 2011 til 2014 er salg af antibiotika til dyr i 29 europæiske lande samlet i ESVAC rapporterne. ESVAC rapporterne opdeler ikke salget af antibiotika på dyrearter. Kun det samlede salg af antibiotika til produktionsdyr rapporteres.

Ingen fortjeneste til dyrlæger ved salg af antibiotika

Danske dyrlæger har ikke siden 1995 måtte have fortjeneste ved ordination og salg af antibiotika.

Gult kort ordning med grænseværdier for antibiotikaforbrug

I perioden op til 2009 steg det samlede antibiotikaforbrug til dyr. Antibiotikaforbruget til svin udgjorde ca. 80 pct. af det samlede antibiotikaforbrug til dyr. Med henblik på at stoppe denne stigning indførtes i 2010 Gult kort-ordningen for svineproduktionen. Gult kort-ordningen medfører, at en landmand, der overskrider fastsatte grænseværdier for antibiotikaforbrug, får en advarsel – et gult kort. Ordningen er således målrettet de svinebesætninger, der har et stort forbrug, fx i forbindelse med flokmedicinering af svin via foder og vand. Forvaltningsmæssigt er et gult kort et påbud om at

reducere forbruget af antibiotika til under grænseværdien inden 9 måneder. Samtidig øges antallet af dyrlægebesøg. Reduceres forbruget ikke, følger flere krav.

Fra slutningen af 2011 blev der igen observeret en stigning i forbruget af antibiotika til svin.

Grænseværdierne blev derfor justeret pr. 1. september 2012 (med virkning fra juni 2013) og igen pr. 28. februar 2014 (med virkning fra november 2014) for at imødegå denne stigning. Samtidig med ændringen i 2014 blev proceduren for fastsættelsen af Animal Daily Dose (ADD), der ligger til grund for hele ordningen, ændret til en mere solid model, så blandt andet orale tetracykliner blev opgjort ensartet.

Gult-kort ordningen har øget motivationen i svineproduktionen til at reducere antibiotikaforbruget. Under 1 pct. af besætningerne modtager et gult kort, så det vurderes endnu ikke, at ordningens mål er urealistiske, da langt størstedelen af svinebesætningerne nu producerer med et lavere antibiotikaforbrug. Der vurderes dog, at de yderligere reduktionsmål for antibiotikaforbruget på 15 % fra 2015-2018, der er vedtaget jf. Handlingsplan for husdyr-MRSA, vil reducere dette frirum. Dette kan øge incitamentet til ulovlig anskaffelse og anvendelse af antibiotika, så registrering af forbrug og dermed gult kort kan undgås. Dette er et område Fødevarestyrelsen er meget opmærksom på, og derfor følges udviklingen i antibiotikaforbrug og sanktionsniveau på gult kort-ordningen løbende.

Ny model for gult kort (differentieret gult kort)

På baggrund af MRSA-handlingsplanen blev det differentierede gule kort implementeret den 30. juni 2016. Løsningen blev en udbygning af den eksisterende gult kort ordning, hvor visse antibiotikatyper ved hjælp af faktorer kom til at tælle mere i landmandens medicinregnskab. Målet med den nye model er at sænke forbruget af de antibiotikatyper, som i særlig grad er nødvendige for fortsat at kunne behandle infektioner hos mennesker, eller som vurderes at udgøre en særlig resistensrisiko jf. MRSA-handlingsplanen som fx tetracyklin.

*Tetracyklin*forbruget skal reduceres og med tiden udfases under hensyntagen til at svineproducenterne skal kunne opretholde en dyrevelfærdsmæssig forsvarlig produktion. Tetracyklin blev derfor tildelt en faktor over 1 for at tilskynde til at opnå dette mål. På grund af det differentierede gule korts pionerstatus, var det ikke muligt at forudsige reduktionshastigheden sammenholdt med faktorens størrelse. Alt andet lige må en større reduktionshastighed forventes jo højere faktor. Tetracyklin blev tildelt en faktor 1,2 i juni 2016 ud fra en forventning om, at den kunne øges, såfremt en udfasning ikke skete hurtigt nok. Vægtningen er siden den 31. december 2016 øget til 1,5 for at øge motivationen til at vælge et andet antibiotikum end tetracyklin. Kritisk vigtige antibiotika blev tildelt faktor 10, se herunder. Endvidere indførtes en gruppe med faktor 0,95. Tanken med gruppen med faktor 0,95 var at styrke motivationen hos landmænd og dyrlæger til at vælge andre typer antibiotika end tetracykliner. Fra den 31. marts 2017 blev dette ændret, så alle antibiotika udover tetracyklin og de kritisk vigtige antibiotika er vægtet med faktor 1. Samtidig blev der indført faktor 10 for colistin.

Kritisk vigtige fluorokinoloner, 3. og 4. generations cefalosporiner samt Colistin

MRSA-handlingsplanen angiver at kritisk vigtige fluorokinoloner og 3. og 4. generations cefalosporiner fortsat ikke skal anvendes i husdyrproduktionen. Disse blev derfor vægtet med en faktor 10 i den nye model for gult kort. Dette er primært af signalværdi, da stofferne i praksis anvendes meget lidt i svineproduktionen, og faktoren har derfor ingen reel indflydelse på opgørelsen af antibiotikaforbruget.

Siden 2002 har anvendelse af fluorokinoloner i den danske animalske produktion været forbudt, medmindre en laboratorieprøve viser, at det er det eneste virksomme stof. I 2010 indførte svine-sektoren et frivilligt stop for brugen af 3. og 4. generations cefalosporiner, hvilket stort set med det samme førte til en eliminering af cefalosporinforbruget til svin. I 2014 fulgte kvægsektoren med en opfordring til at begrænse forbruget af 3. og 4. generations cefalosporiner. Effekten på opfordringen i kvægsektoren har ikke været lige så markant, som det sås i svine-sektoren, idet forbruget kun er

reduceret med ca. en tredjedel. Colistin blev fra d. 31. marts 2017 vægtet med faktor 10 i det differentierede gule kort ud fra et forsigtighedsprincip. En ny mobil colistin resistens har givet anledning til bekymring, da colistin kan være sidste behandlingsmulighed for mennesker. Derfor har det europæiske lægemiddelagentur i 2016 kategoriseret colistin som kritisk vigtigt.

Flokmedicineringsregler og diagnostik forud for anvendelse af antibiotika

Fra 1. juni 2014, som en del af Veterinærforlig 2, er der indført regler om, at dyrlægen, når denne ordinerer antibiotika til flokmedicinering af mave-/tarmlidelser eller luftvejsslidelser hos svin, skal udtage prøver til laboratorieundersøgelse til verifikation af den kliniske diagnose. Herudover er der fastsat regler om hyppige rådgivningsbesøg eller korte sygebesøg, såfremt der anvendes flokmedicinering.

Initiativet har til hensigt at modvirke u hensigtsmæssig anvendelse af flokmedicinering og er således en del af indsatsen for at sikre ansvarlig anvendelse af antibiotika med fastholdelse af det lave niveau for antibiotikaresistens.

Der er også krav om laboratoriediagnostik i andre situationer, når der anvendes antibiotika. (goldyverbehandling af køer, anvendelse af andet end simple penicilliner til yverbetændelse og ved anvendelse af fluorokinoloner). Diagnostik er et vigtigt værktøj for at sikre en ansvarlig anvendelse af antibiotika og for at mindske risikoen for udvikling af resistente bakterier.

Differentierede afgifter på antibiotika

I 2013 indførtes differentierede afgift på antibiotika og andre veterinære lægemidler til produktionsdyr. Ændringen er en del af Veterinærforlig 2 og betyder bl.a., at afgiften på kritisk vigtige antibiotika er steget, mens afgiften på simple smalspektrede penicilliner er uændret. Samtidig er afgiften på vacciner fjernet helt. En oversigt over afgiftssatserne fremgår af tabel 1..

Tabel 1 Overblik over afgiftssatser og merprovenu på antibiotika

Lægemiddelgruppe	Afgiftssats
Vacciner	0 %
Simple, smalspektrede penicilliner	0,84 %
Øvrige antibiotika til dyr	5,27 %
Kritisk vigtige antibiotika (3.-4. gen. cefalosporiner samt fluorokinoloner)	10,84 %
Øvrige lægemidler til dyr (ikke antibiotiske)	0,84 %

Differentierede afgifter skal ifølge veterinærforliget ”... styrke incitamentet til at vælge alternativer til antibiotikabehandling som fx forebyggende vaccination eller til – når antibiotikabehandling er påkrævet – at vælge de antibiotika, der er mindst kritiske, og som har den mindste risiko for resistensudvikling. Afgiftsprovenuet vil blive anvendt til at finansiere indsatsen i forhold til en ansvarlig anvendelse af antibiotika.”

Behandlingsvejledning

Som en del af risikohåndteringen omkring brug af antibiotika til svin, har Fødevarestyrelsens påtaget sig via en vejledning til dyrlæger, at angive hvilke antibiotika, der bør foretrækkes. Fødevarestyrelsen har i 2015 taget initiativ til en grundig revision af den evidensbaserede behandlingsvejledning til svin fra 2010. Den nye antibiotikavejledning forventes klar i 2017.

Frivillige indsatser fra erhvervet

Svineerhvervet har taget en række frivillige initiativer, hvor det frivillige stop for 3. og 4. generations cefalosporiner i 2010 har haft stor gennemslagskraft. I 2014 blev et mål om 50 pct.'s reduktion af tetracykliner i løbet af 2015 sat. Dette mål er ikke blevet opfyldt. Samtidig har erhvervet et langsigtet mål om 10 pct. reduktion af antibiotikaforbruget til svin fra 2015 til 2020.

Fokus på ulovlig import af antibiotika

Som en del af Veterinærforlig 2 er rapport om "Styrket indsats mod ulovlig indførsel af antibiotika til produktionsdyr" udkommet i 2016. Rapporten kan findes her:

http://mfvm.dk/fileadmin/user_upload/MFVM/Publikationer/Rapport_om_styrket_indsats_mod_ulovlig_indfoersel_af_antibiotika_til_produktionsdyr.pdf

Bilag 25: Smittebeskyttelse på besætningsniveau – nuværende regler

Af Helle Kjær Nielsen, Fødevarestyrelsen

Zoonotisk smittebeskyttelse

Som følge af den daværende Fødevareminister Dan Jørgensen lancerede en 5 punkts plan i juni 2013, blev der i september 2013 indført regler om zoonotisk smittebeskyttelse for alle svinebesætninger med sundhedsrådgivningsaftale.

Reglerne findes i bekendtgørelse nr. 1536 af 12/12/2016 om sundhedsrådgivningsaftaler for svinebesætninger - §§17-19 og bilag 3, afsnit B og C.

Reglerne kort:

- Personadgang til og fra besætningen skal ske via et forrum. Adgang til udegående dyr kan ske via et forrum, der ikke er placeret ”foran” besætningen, men som har samme funktion.
- I forrummet skal forefindes:
 - Håndvask med koldt og varmt vand
 - Håndsæbe
 - Hånddesinfektionsmiddel
 - Engangshåndklæder
 - Tøj eller overtrækstøj (evt. engangstøj) til anvendelse i besætningen
 - Gummistøvler eller andet fodtøj, der kan rengøres og desinficeres (evt. engangsstøvleovertræk) til anvendelse i besætningen
 - Faciliteter til vask og desinfektion af fortøj og evt. udstyr
- Den besætningsansvarlige skal efter rådgivning fra besætningsdyrlægen udarbejde en zoonotisk smittebeskyttelsesplan, som skal tage udgangspunkt i de konkrete forhold i besætningen, og som skal indeholde procedure for:
 - Håndvask med sæbe
 - Hånddesinfektion
 - Tøjskift, herunder en beskrivelse af, hvordan det hindres, at rent tøj forurenes ved kontakt med tøj, der har været anvendt i besætningen
 - Håndtering og vask af tøj, der har været anvendt i besætningen, således at støv fra tøjet ikke spredes til omgivelserne
 - Håndtering og bortskaffelse af engangsmaterialer
 - Fodtøjsskift eller vask og desinfektion af fodtøj, herunder en beskrivelse af, hvordan det hindres, at rent fodtøj forurenes ved kontakt med fodtøj der har været anvendt i besætningen og/eller ved kontakt med forurenede gulvarealer
 - Vask og desinfektion af udstyr eller værktøj, der har været medbragt i besætningen.
- Smittebeskyttelsesplanen skal indeholde en beskrivelse af, hvor og hvordan procedurerne ovenfor gennemføres, hvis der ikke forefindes et egentligt forrum (udegående dyr).
- I smittebeskyttelsesplanen skal det desuden beskrives hvordan procedurerne formidles til personer, der skal have adgang til besætningen.
- Smittebeskyttelsesplanen skal opbevares og kunne forevises/udlevere til kontrolmyndigheden.
- Den ansvarlige for besætningen skal efterleve de smitteforebyggende foranstaltninger, der fremgår af besætningens smittebeskyttelsesplan.
- Den ansvarlige for besætningen skal endvidere påse, at de i stk. 1 nævnte foranstaltninger efterleves af ansatte og alle øvrige personer, som har fast eller lejlighedsvist ærinde i besætningen.

- Mindst en gang årligt skal der ved et rådgivningsbesøg foretages en gennemgang og om nødvendigt en revision af besætningens zoonotiske smittebeskyttelsesplan. Konklusioner efter gennemgangen skal indgå i besætningsdyrlægens skriftlige besøgsrapport.

Rådgivning om smittebeskyttelse

Som en følge af Handlingsplan for husdyr-MRSA, pkt. 3.1. Ændring af sundhedsrådgivningen, kombineret med dele af VFII, for så vidt angår, at kravet om smittebeskyttelsesplaner skulle gøres mere dynamisk således, at det kunne udvides til at omfatter flere end kun de allerstørste besætninger med kvæg og svin, blev der i december 2016 indført regler om obligatorisk rådgivning om smittebeskyttelse i svine- og kvægbesætninger med sundhedsrådgivningsaftale.

Reglerne findes i bekendtgørelse nr. 1536 af 12/12/2016 om sundhedsrådgivningsaftaler for svinebesætninger og bekendtgørelse nr. 1537 af 12/12/2016 om sundhedsrådgivningsaftaler for kvægbesætninger med tilhørende vejledninger.

Reglerne kort:

- Besætningsdyrlægens rådgivning skal mindst en gang årligt omfattet besætningens smittebeskyttelse med henblik på identifikation af forbedringsmuligheder i besætninger omfattet af sundhedsrådgivningsaftalen.
- Der skal fokuseres på både smitte ind og ud af besætningen.
- Ved rådgivningen defineres det hvilke emner og arbejdsprocedurer, som udgør en særlig risiko for smittebeskyttelsen, og hvor der er potentiale for forbedringer.
- Besætningsdyrlægen skal sammen med besætningsejeren gennemgå de for besætningen og rådgivningen relevante produktionsdata.
- Konklusioner samt eventuelle aftalte handlingsplaner om smittebeskyttelse skal indgå i besætningsdyrlægens skriftlige besøgsrapport.