

Antibiotikaresistens

Robert Skov, overlæge

Infektionsberedskabet; Statens Serum Institut

Videnskabelig Direktør, ICARS



INTERNATIONAL
CENTRE FOR
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
SOLUTIONS

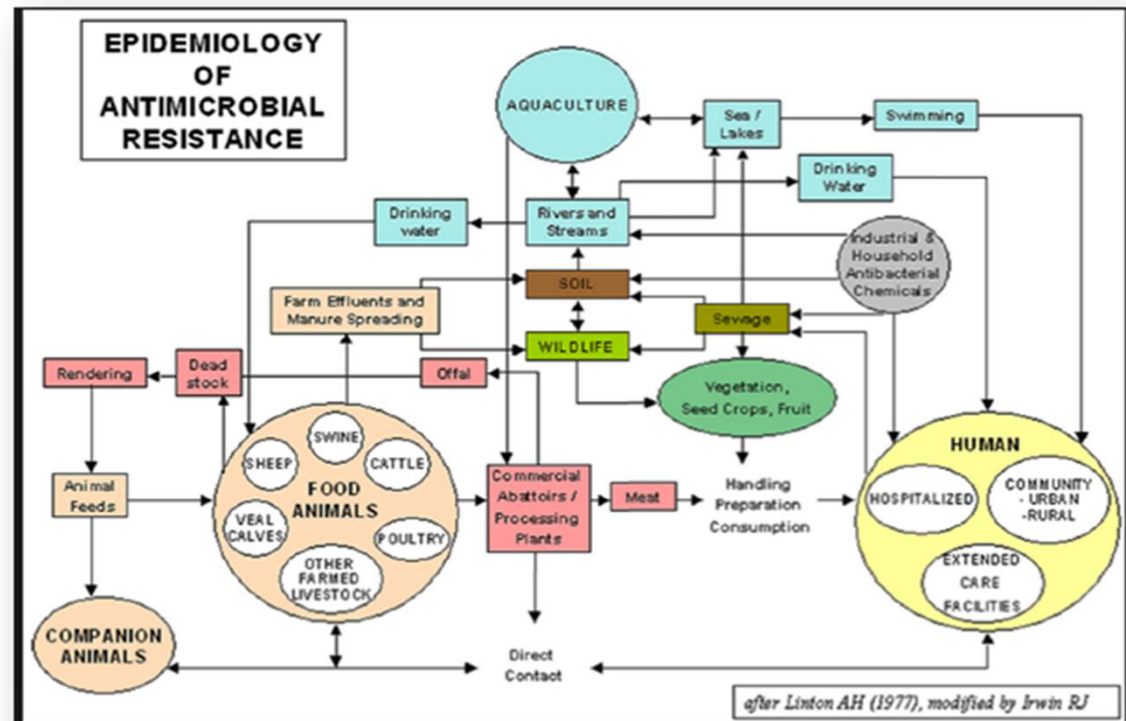


Resistens udvikling - AMR

- Antibiotika/antimikrobiel resistens (AMR) opstår både naturligt og ved brug af antibiotika/antimikrobielle midler **uanset** hvor og hvordan de bruges
 - Brug af antibiotika medfører drab ikke bare af sygdomsfremkaldende bakterier, men også af alle følsomme bakterier – inklusive vores normalflora
 - Giver “plads” til at resistente bakterier kan brede sig = selektion
 - Fremmer resistensmutationer og/eller optagelse af resistensgener fra andre bakterier

Resistens er komplekst

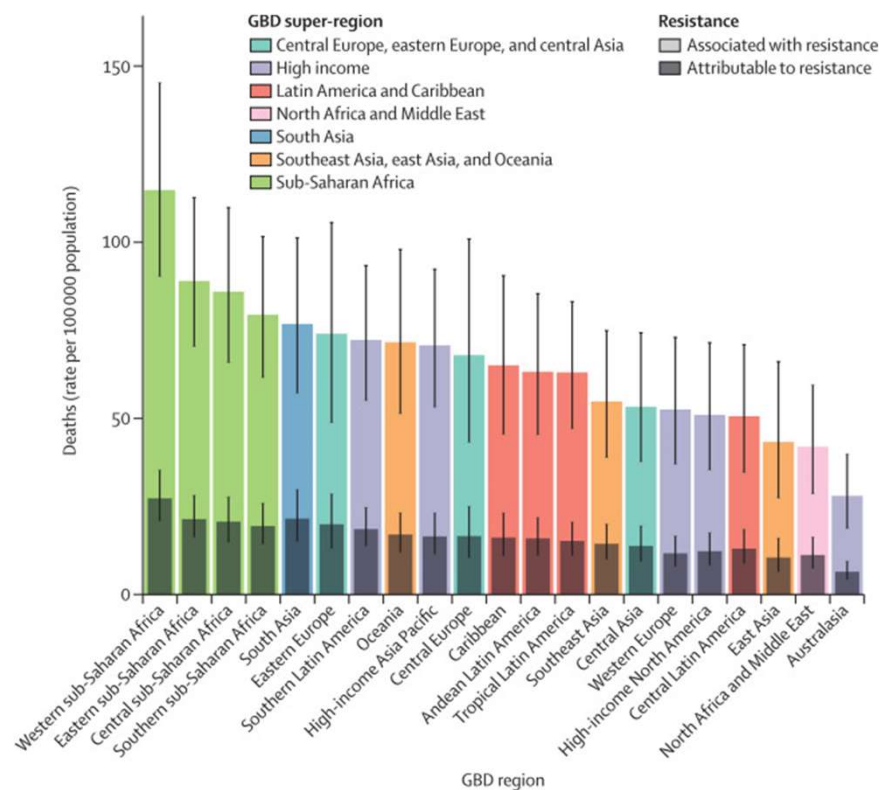
- Resistensgener og resistente bakterier spredes på tværs af grænser og sektorer
 - Et One Health problem
 - Kræver en One Health tilgang
 - Tværfaglige løsninger på tværs af sektorer
 - Globale og lokale løsninger = "glocalization"



Dødsfald på verdensplan, 2019



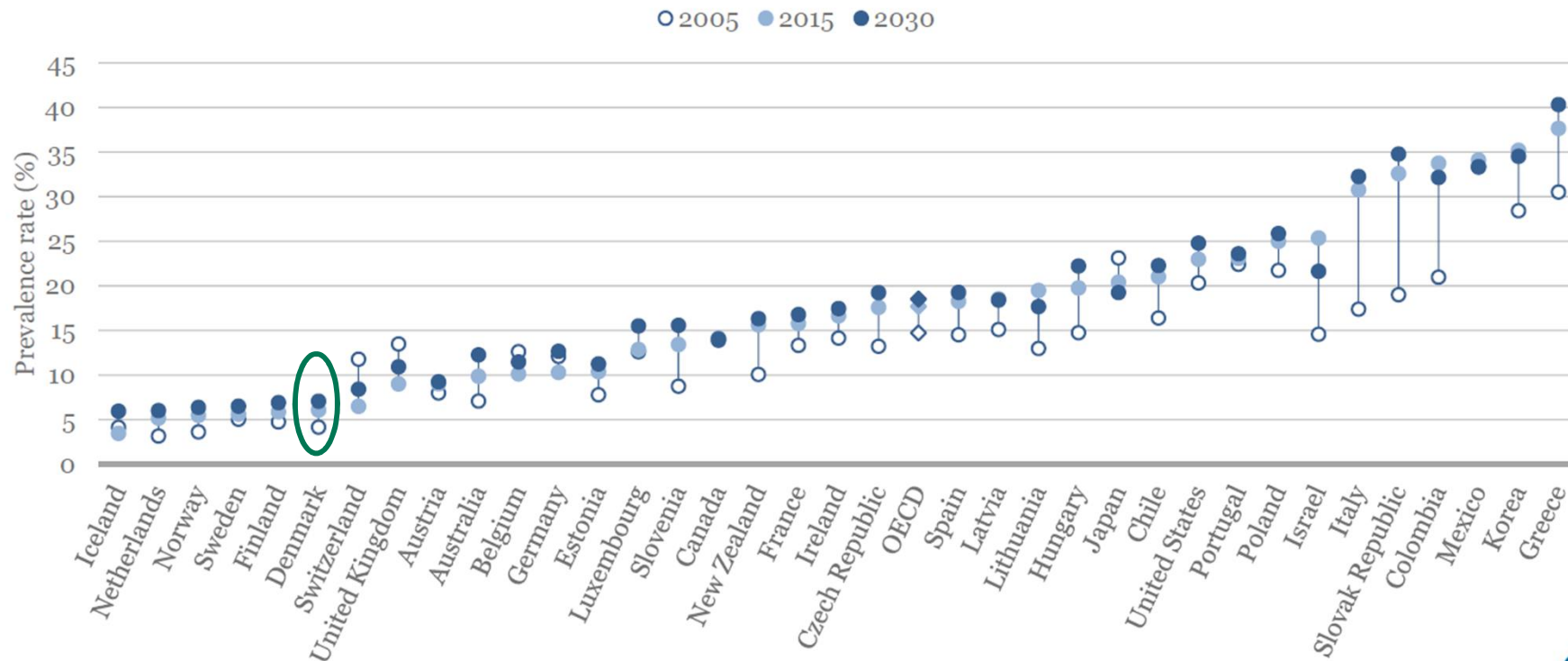
- 4.95 millioner dødsfald associeret med resistente bakterielle infektioner i 2019
- Resistente infektioner direkte årsag til 1.27 millioner dødsfald
 - Næsten det samme som HIV og malaria tilsammen



[Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019](#)
[The Lancet, January 2022](#)

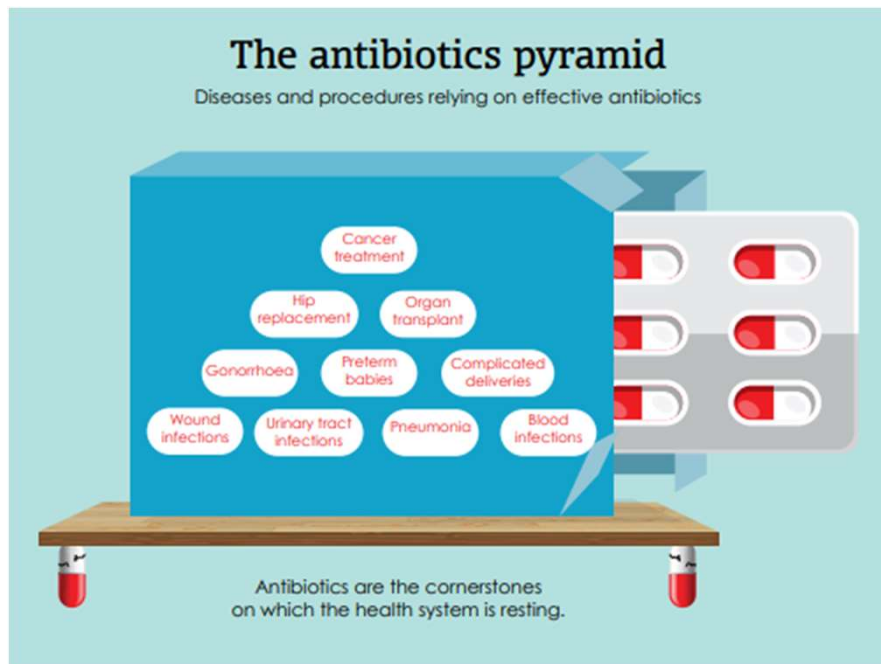
Resistensforekomst forudses at øges med mindre effektive midler tages i brug

Resistance proportions for eight antibiotic-bacterium combinations in the OECD



Source: OECD. Stemming the Superbug Tide: just a few dollars more. 2018. [oe.cd/amr-2018](https://www.oecd.org/amr-2018)

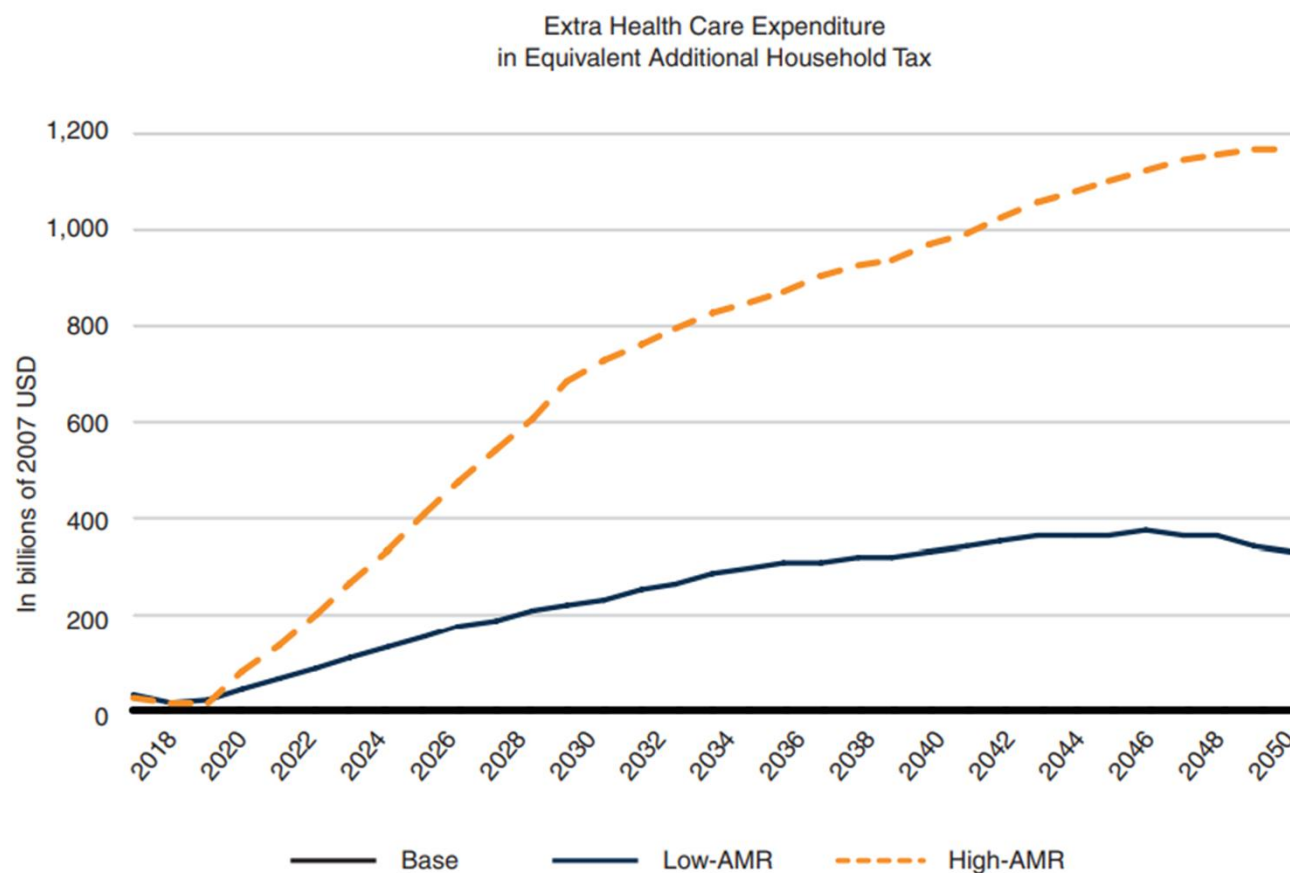
Hvad sker der når antibiotika ikke virker længere?



- Almindelige infektioner vil have svære komplikationer og øget dødsrisiko
- Infektioner som barselsfeber kan blive dødelige igen
- Kemoterapi/immunosuppression bliver mere risikabelt

ReAct (2019)
[When the Drugs Don't Work](#)

Udgifter til sundhedsvæsenet øges



- Ekstraudgifter næsten \$1.2 billioner i 2050 ved "Høj-resistens"-scenario
(1 billion = 1000 milliarder)

World Bank (2017)
[Drug-resistant infections A threat to our economic future.](#)



Resistente infektioner: ikke bare en alvorlig trussel mod global sundhed

The World Bank
estimated that
by **2050**
AMR can result in:



28 million
people
living in poverty

7.5% decline
of livestock production



\$1 trillion
in additional
healthcare costs

US trillion = DK billion

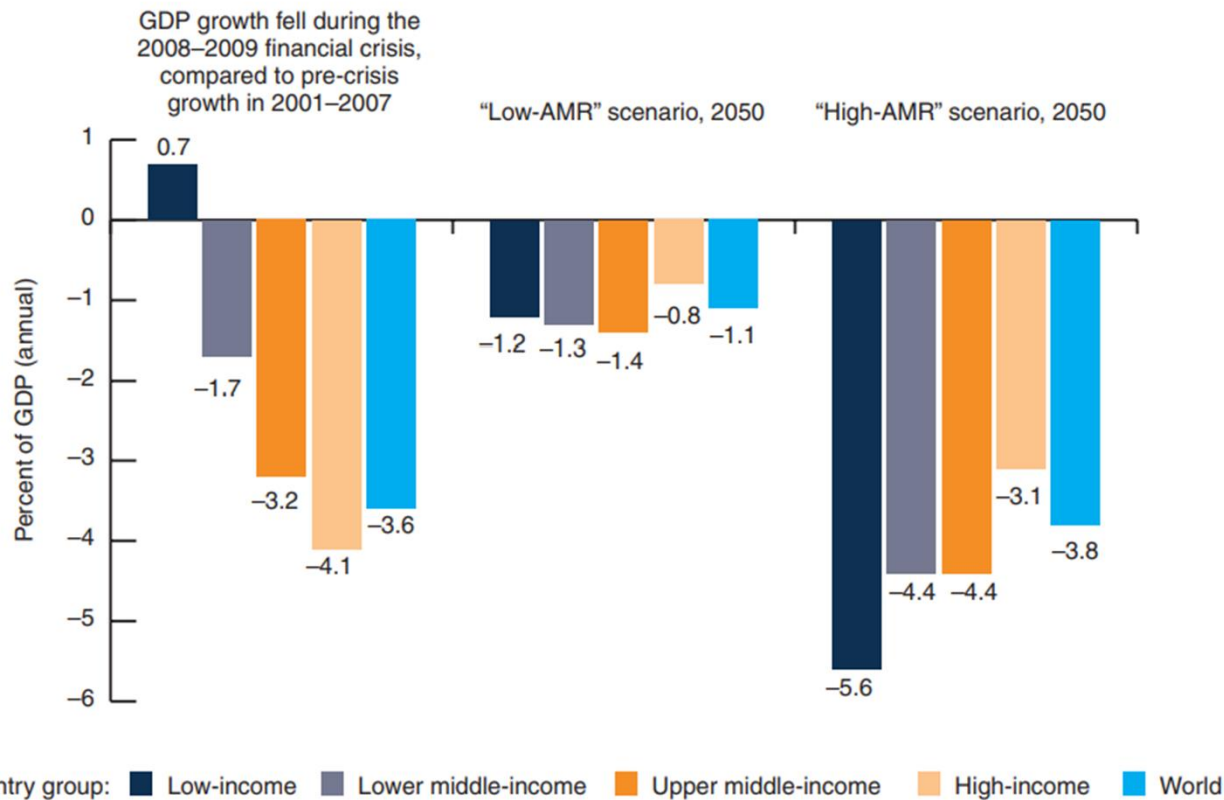
- Hvert tredje minut dør et barn af sepsis som følge af en antibiotikaresistent infektion
- Resistente infektioner påvirker tusindvis af mennesker over hele verden – “en stille pandemi”
- Antibiotikaresistens er et One Health-problem, som påvirker og bliver påvirket af mennesker, dyr og miljøet

Hvis intet bliver gjort, vil der årlig være
10 millioner resistensrelaterede
dødsfald i 2050, hvoraf **9 millioner** vil
finde sted i lav- og mellemindkomst lande*

*Jim O' Neill (2016), Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations, Review on Antimicrobial Resistance



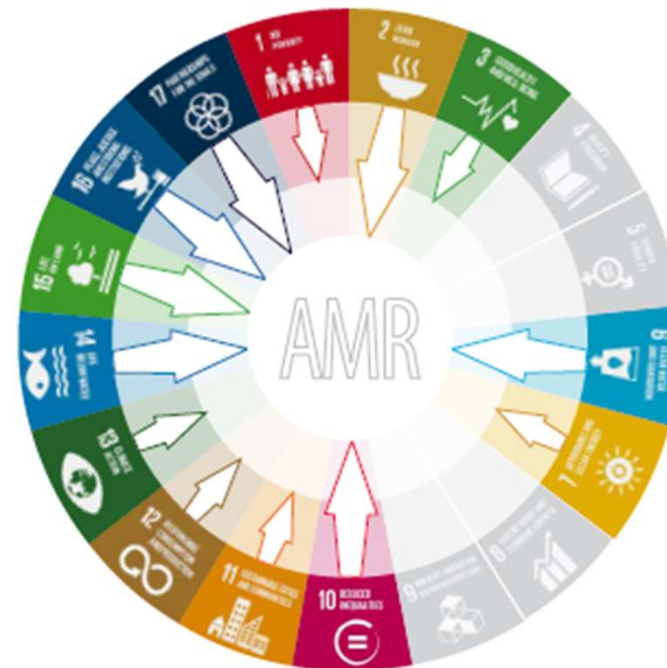
Økonomiske konsekvenser



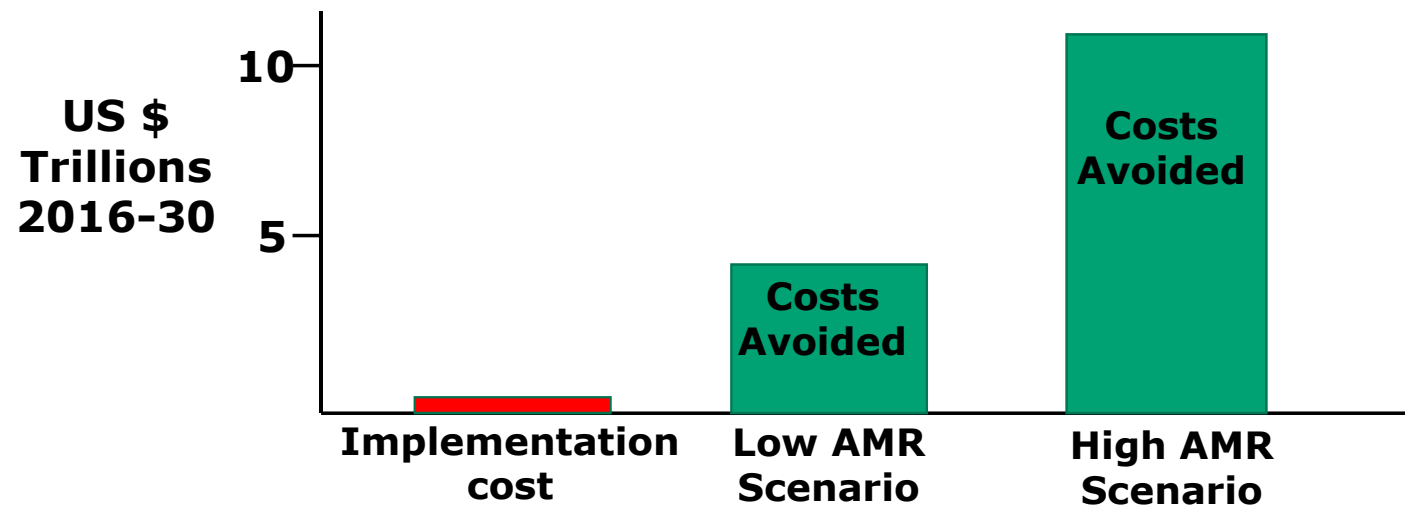
- Økonomiske konsekvenser kan blive ligeså store som set under finanskrisen
- Men varer længere og rammer de fattigste hårdest

AMR og Verdensmålene (SDG)

- AMR vil påvirke adskillige af verdensmålene negativt
 - På den anden side vil forbedring i de enkelte verdensmål bidrage til at modvirke AMR



Økonomiske besparelser frem til 2030 mellem 4 -11 billioner \$ ved at investere 200 milliarder \$



Antibiotika forbrug hos mennesker



INTERNATIONAL
CENTRE FOR
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
SOLUTIONS



Globalt antibiotikaforbrug - mennesker

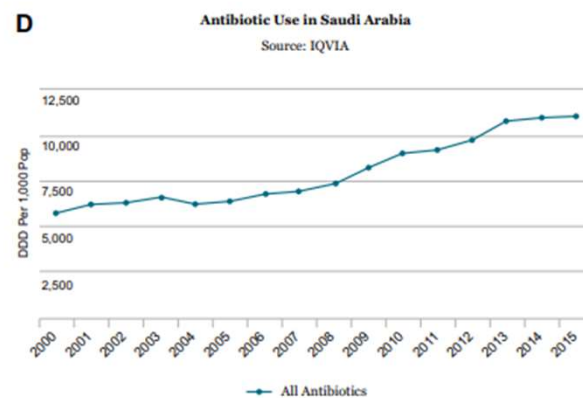
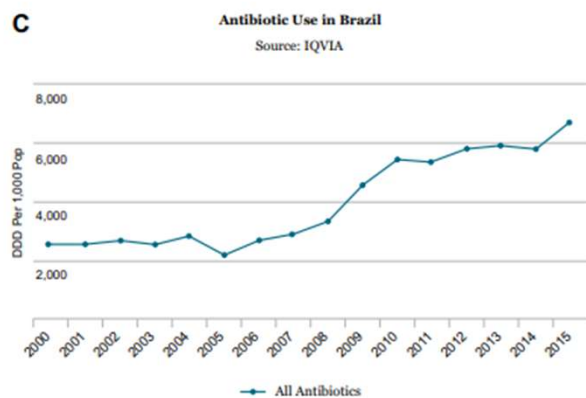
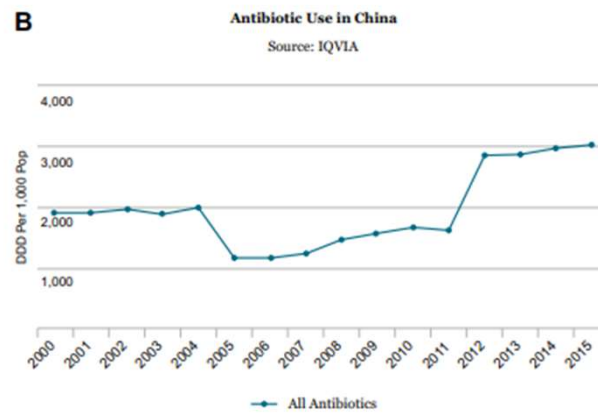
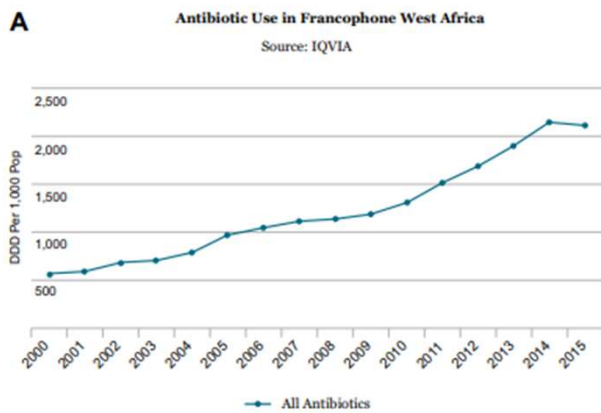
- Mellem 2000 og 2015
 - Forbruget af antibiotika øgedes med 65% på verdensplan og 114 % i lav- og mellemindkomst lande
 - Brug af WHO Watch antibiotika øgede med 90 % på verdensplan og 165 % i lav- og mellemindkomstlande.
- Adgang til livsvigtige antibiotika er stadig et problem i mange lav- og mellemindkomstlande. I nogle lande dør flere som følge af manglende tilgang på antibiotika end af resistente infektioner
- Forbedret tilgang til rimelige og korrekte antibiotika er en vigtig del af bekæmpelse af AMR på verdensplan

Access	Watch	Reserve
Amoxicillin	Anti-pseudomonal penicillins with beta-lactamase inhibitor (eg. piperacillin and tazobactam)	Aztreonam
Amoxicillin and clavulanic acid	Carbapenems or penems (eg. faropenem, imipenem and cilastatin, meropenem)	Cephalosporins, fourth generation (eg. cefepime)
Ampicillin	Cephalosporins, third generation (with or without beta-lactamase inhibitor; eg. cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone)	Cephalosporins, fifth generation (eg. ceftaroline)
Benzathine benzylpenicillin	Glycopeptides (eg. teicoplanin, vancomycin)	Daptomycin
Benzylpenicillin	Macrolides (eg. azithromycin, clarithromycin, erythromycin)	Fosfomycin (intravenous)
Cefalexin or cefazolin	Quinolones and fluoroquinolones (eg. ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin)	Oxazolidinones (eg. linezolid)
Chloramphenicol		Polymyxins (eg. colistin, polymyxin B)
Clindamycin		Tigecycline
Cloxacillin		
Doxycycline		
Gentamicin or amikacin		
Metronidazole		
Nitrofurantoin		
Phenoxyethylpenicillin		
Procaine benzylpenicillin		
Spectinomycin		
Sulfamethoxazole and trimethoprim		

* Antibiotics that are also in the Watch group



Forbruget af antibiotika øger



- Globalt forbrug øgede med 65 % mellem 2000 og 2015
- Per person er forbruget stadig lavere i lav-/mellemindkomst lande end i højindkomstlande
- Hurtig stigning i forbrug af kritiske antibiotika

[ResistanceMap \(cddep.org\)](http://ResistanceMap(cddep.org))

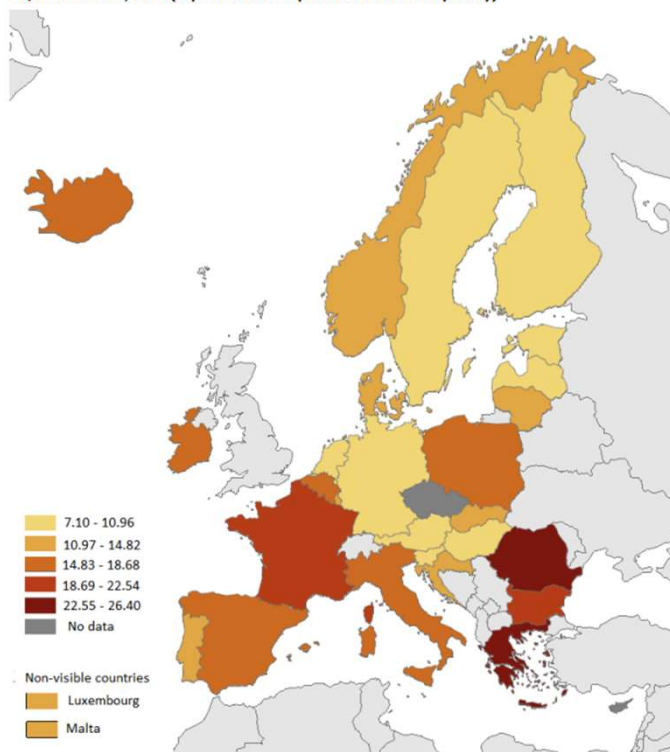
CDDEP (2021)

[The State of The World's Antibiotics 2021](#)

Forbrug af systemiske antibiotika i privatpraksis og på hospitaler i EU

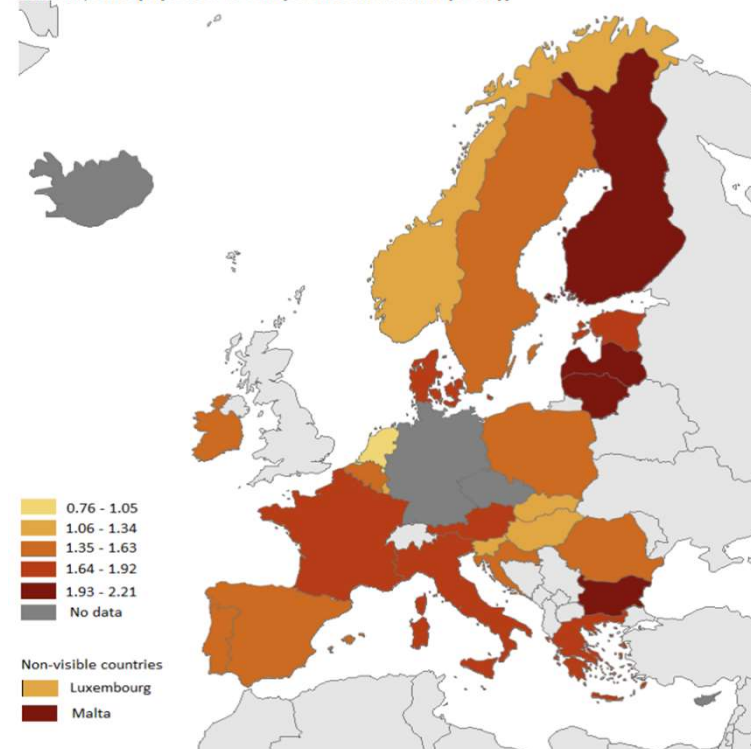


Figure 1. Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01), by country, EU/EEA countries, 2020 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



Privatpraksis – DDD per 1000 indbyggere per dag

Figure 3. Hospital sector consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01), EU/EEA countries, 2020 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



Hospitaler – DDD per 1000 indbyggere per dag

[ESAC-NET AER 2020 - Antimicrobial consumption in the EU EEA \(europa.eu\)](https://www.eurosurveillance.org/antimicrobial-consumption)

Antibiotika i dyr



INTERNATIONAL
CENTRE FOR
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
SOLUTIONS

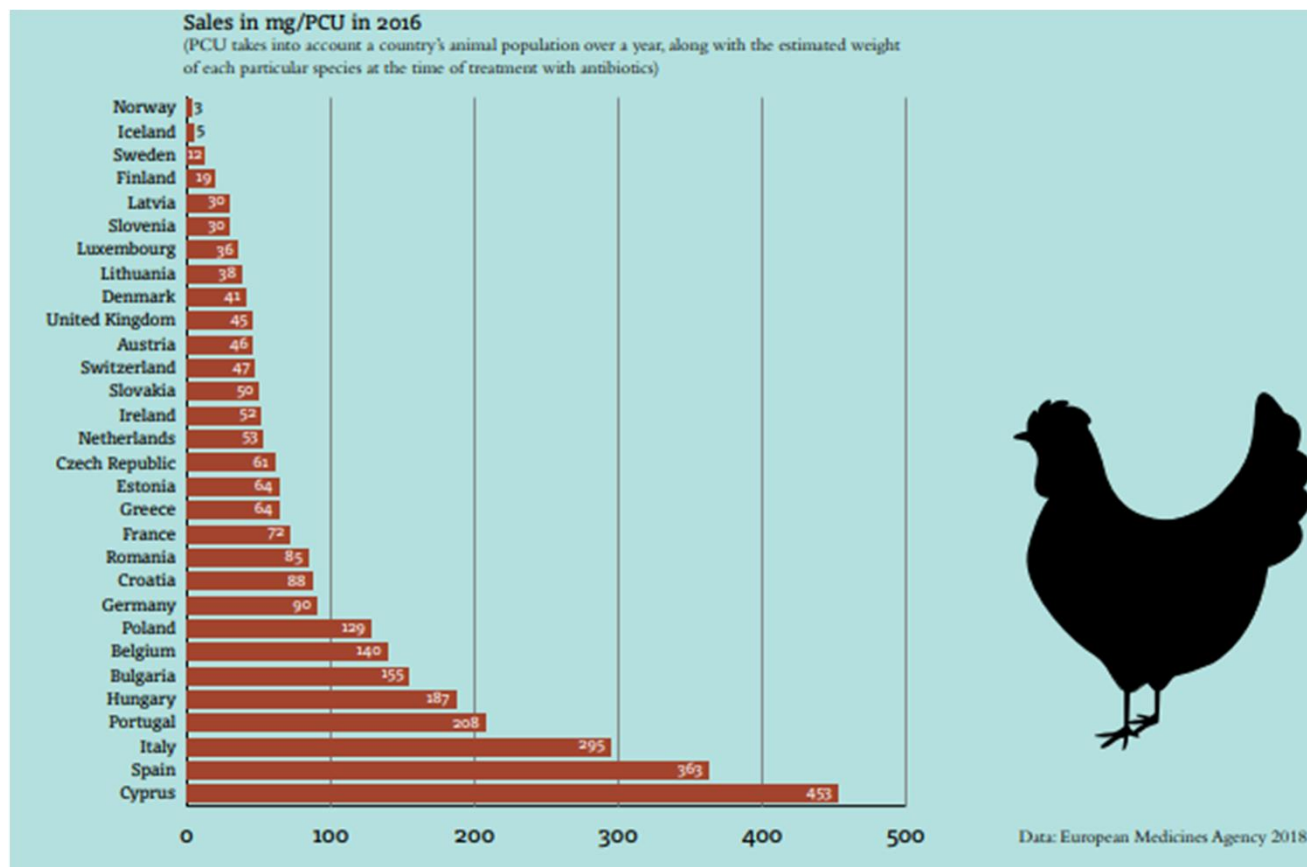


Global brug af antibiotika - dyr

- >70% af verdens antibiotika bruges til dyr i forbindelse med fødevareproduktion
 - 8 mg/PCU i Norge
 - 318 mg/PCU i Kina
 - 30 EU/EAA lande 57 mg/PCU
 - Danmark 38 mg/PCU
- I 2030 ventes det, at det globale forbrug af antibiotika i dyr vil stige med 50%
 - 131,109 tons - 200,235 tons

PCU (korrektionsenhed)
• mg per 1 kilogram animalsk produkt

Antibiotikaforbrug i landbruget



- Stor variation i forbruget

ReAct (2019), p. 36
[When the Drugs Don't Work](#)

Antibiotika som vækstfremmer

Figure 10. Use of Antimicrobial Growth Promoters in 160 Countries in 2019

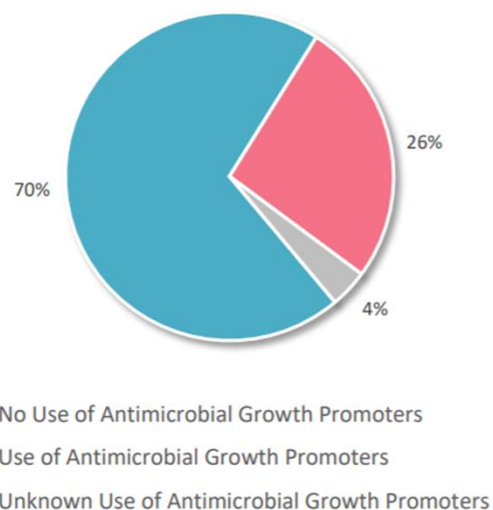
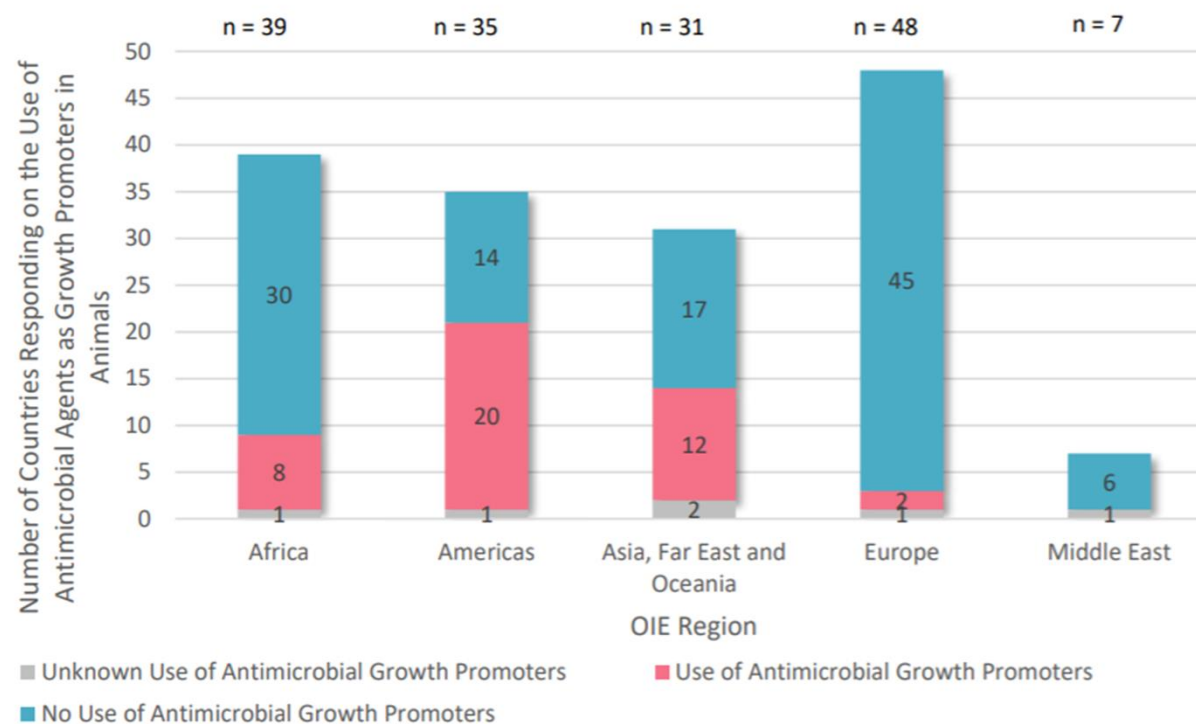


Figure 11. Number of Countries Using Antimicrobial Agents for Growth Promotion in Animals in 2019, of 160 Responding Countries, by OIE Region



OIE (2021). [OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals](#)

Resistens



INTERNATIONAL
CENTRE FOR
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
SOLUTIONS

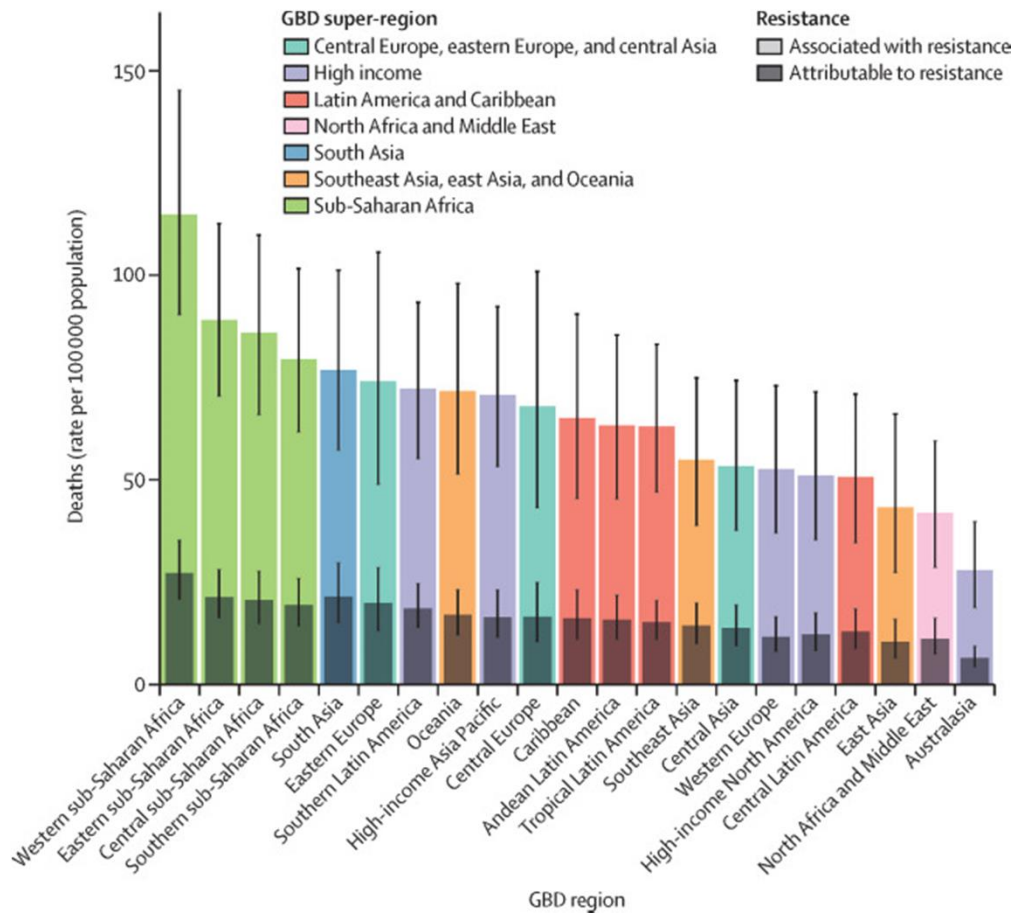
Global Burden of AMR in 2019 – The GRAM study



- 1,27 millioner dødsfald med antibiotikaresistens som direkte årsag
- 4,95 millioner dødsfald associeret med resistens
- Infektioner i nedre luftveje den største byrde – associeret med 1,5 millioner årlige dødsfald

[Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet](#)

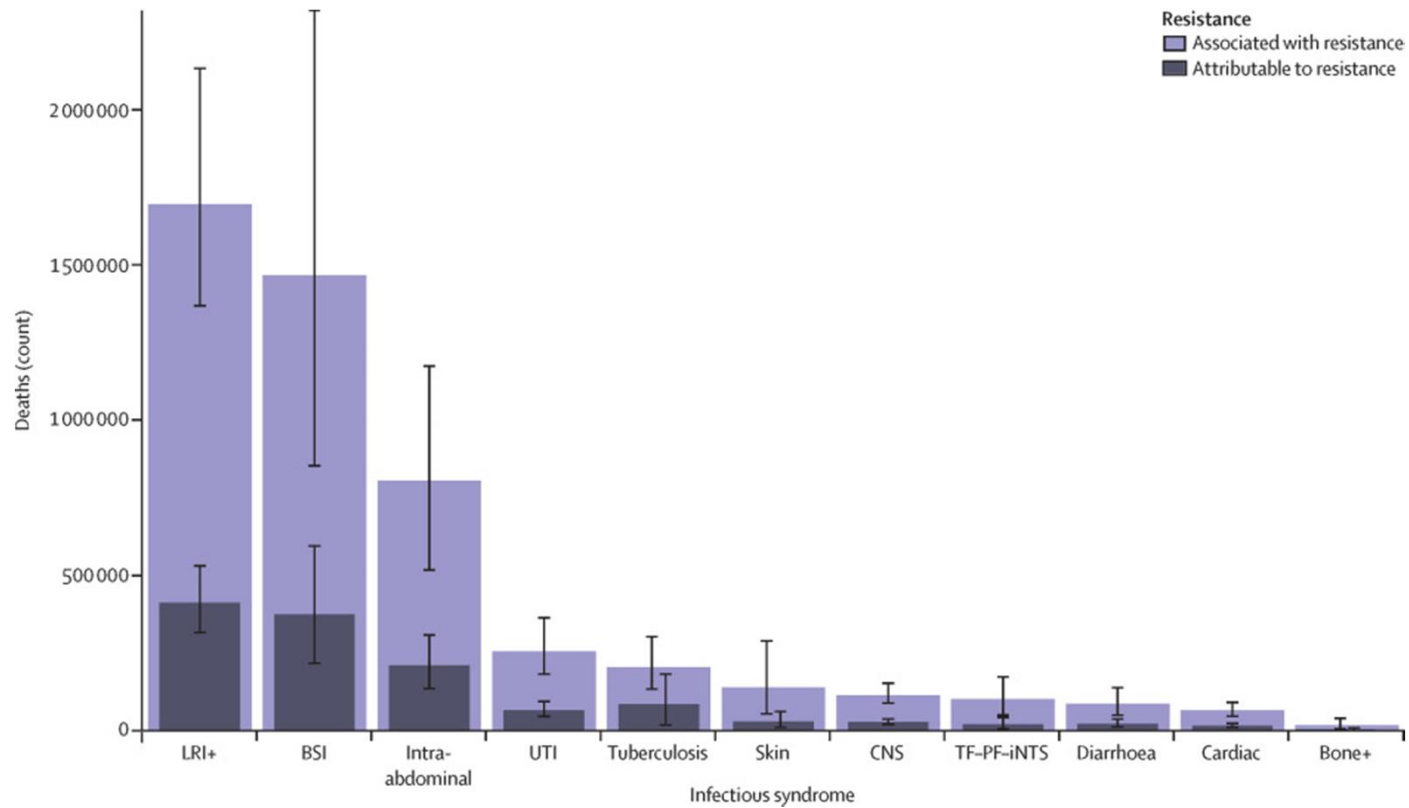
Dødsrate per region



- Den største byrde ses i Afrika syd for Sahara samt i Sydøst Asien

[Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet](#)

Dødsfald fordelt på organsygdom/årsag



[Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet](#)



De vigtigste Bakterier

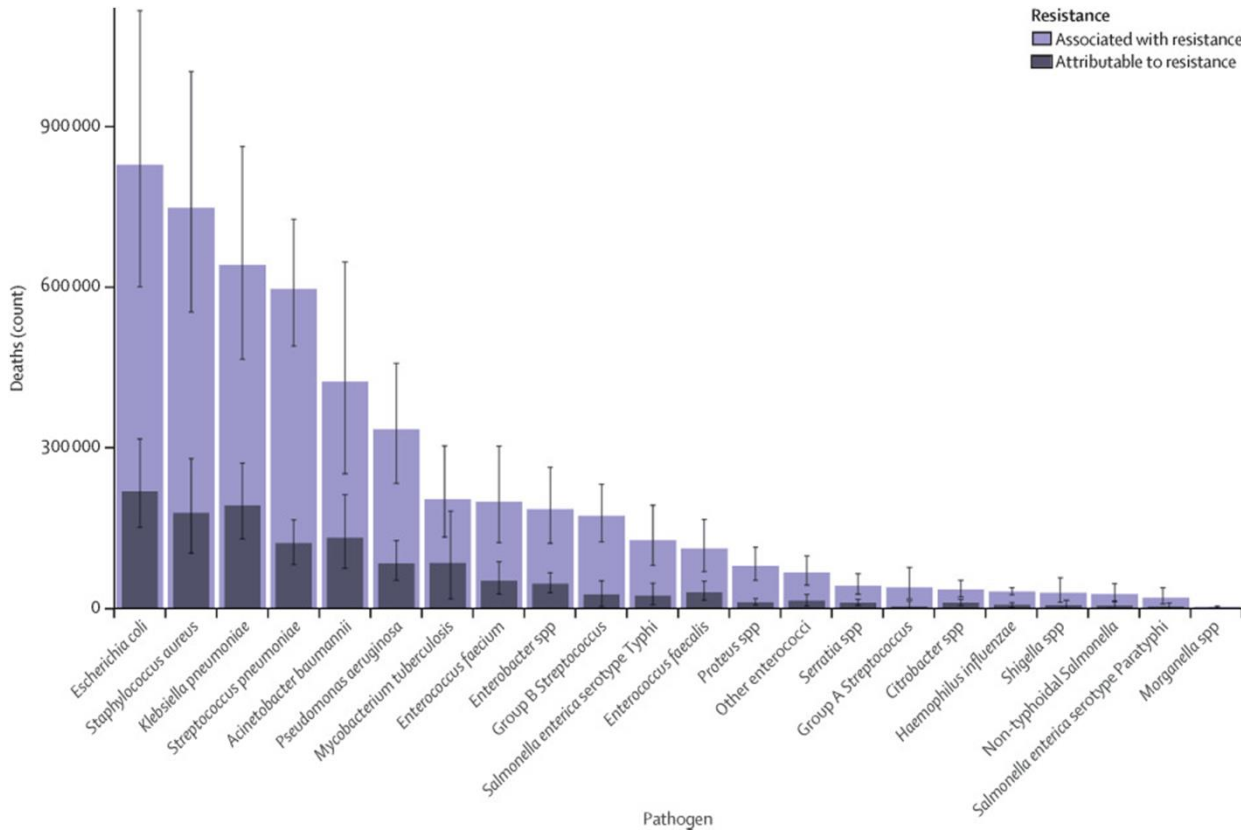
Tilsammen var 6 patogener ansvarlige for 929.000 af 1,27 millioner dødsfald med resistens som direkte årsag

- *Escherichia coli*
- *Staphylococcus aureus*
 - Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* direkte årsag til flere end 100.000 dødsfald
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*

[Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet](#)



Dødsfald sorteret efter bakterietype

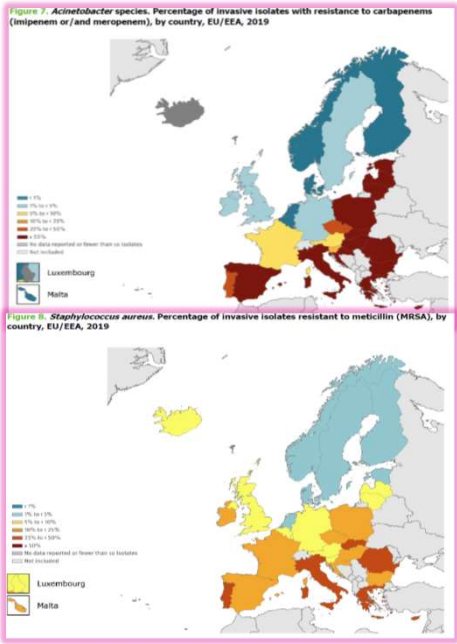
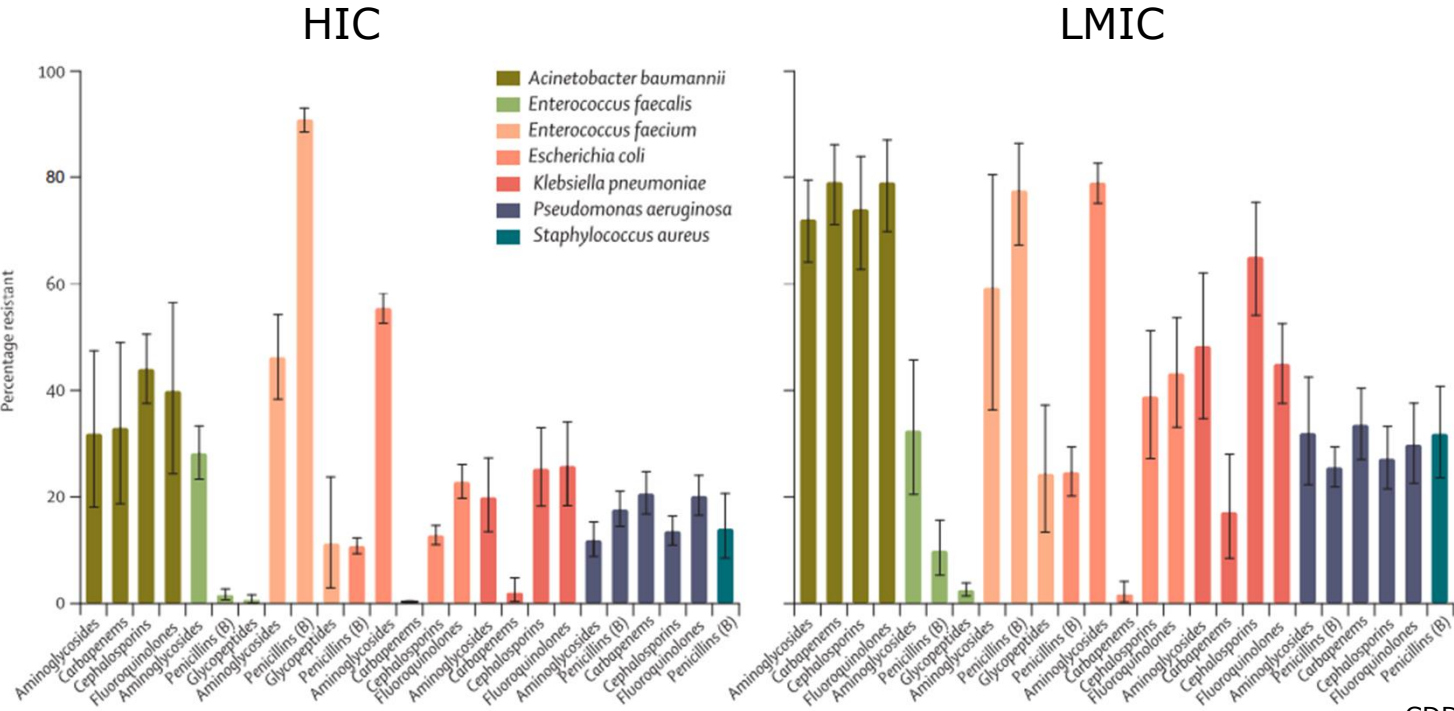


[Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet](#)

Resistens i højindkomst- vs. lav- og mellemindkomstlande



Gennemsnitlig resistensforekomst for udvalgte antibiotika- bakteriekombinationer



CDDEP (2021)
[The State of The World's Antibiotics 2021](#)

Faktorer som driver resistens i lav- og mellemindkomst lande



- Manglende regulering udbredt salg uden recept til både mennesker og dyr
- Mangel på veludstyrede laboratorier – mikrobiologiske undersøgelser utilgængelige til at vejlede behandlingsstrategi og afslutte/indsnævre antibiotikavalg
- Spredning af resistente bakterier
 - Manglende sanitet- og hygiejnefaciliteter
- Falske eller substandard antibiotika kan bidrage til resistensudvikling
- Manglende tilgang på second- og third-line antibiotika

[Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis - The Lancet](#)

Danmark

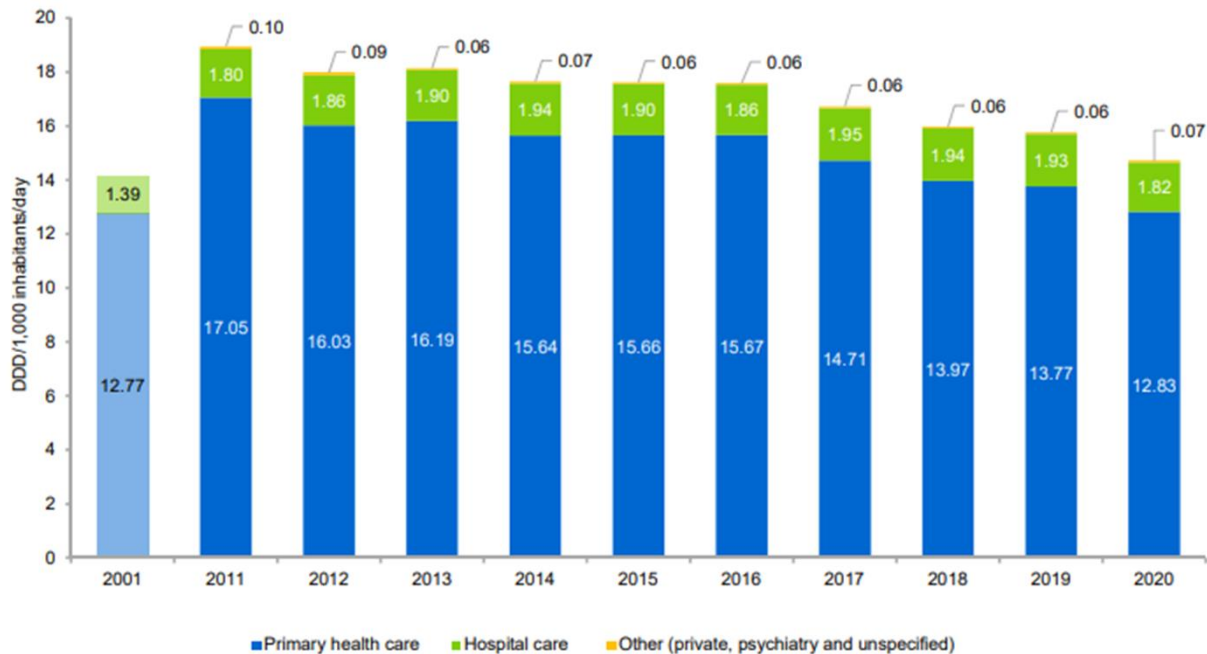
Antibiotikaforbrug



INTERNATIONAL
CENTRE FOR
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
SOLUTIONS

Danmark – DANMAP data

Figure 5.2 Total consumption of systemic antimicrobial agents in humans, DDD per 1,000 inhabitants per day, Denmark, 2001 and 2011-2020
DANMAP 2020

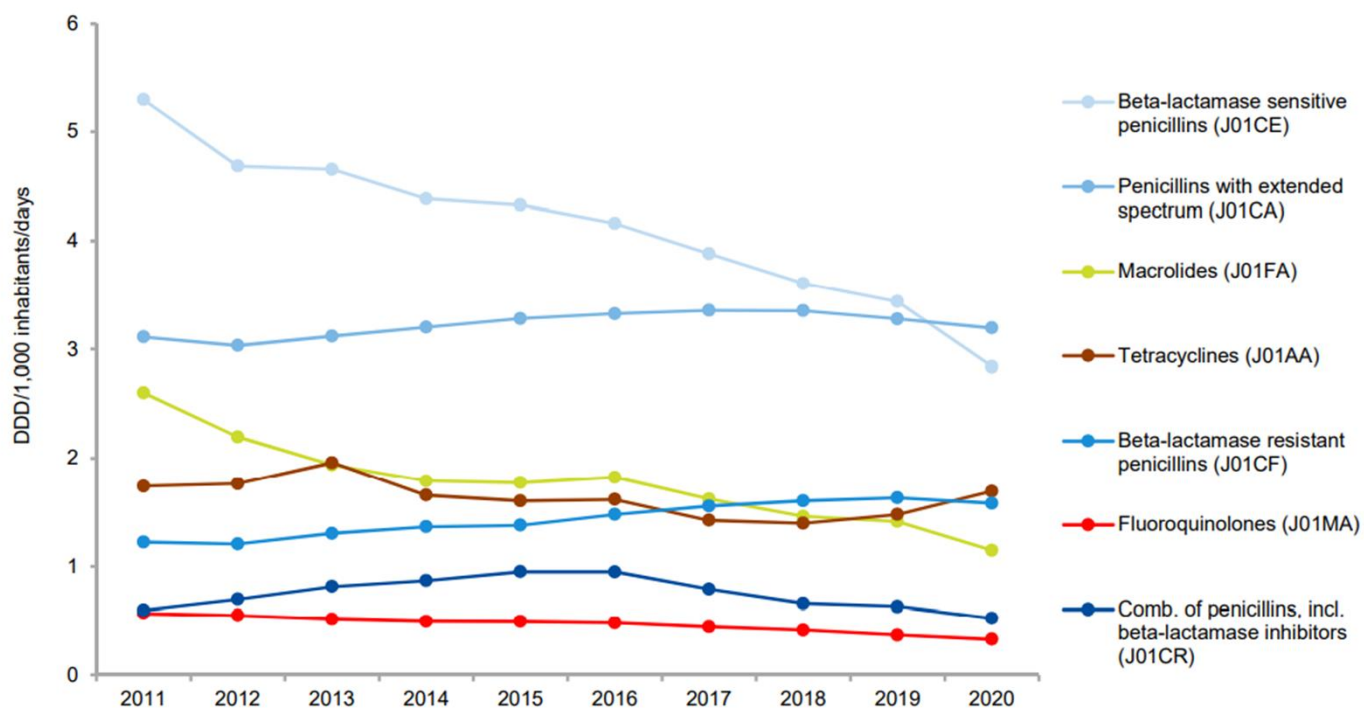


- Totalt forbrug af systemiske antibiotika i mennesker i Danmark
- DDD per 1,000 per dag
- 2001 og 2011-2020

Antibiotikaforbrug i den primære sundhedssektor i Danmark



Figure 5.6 Consumption of leading antimicrobial groups for systemic use in primary health care, DDD per 1,000 inhabitants per day, Denmark, 2011-2020 DANMAP 2020

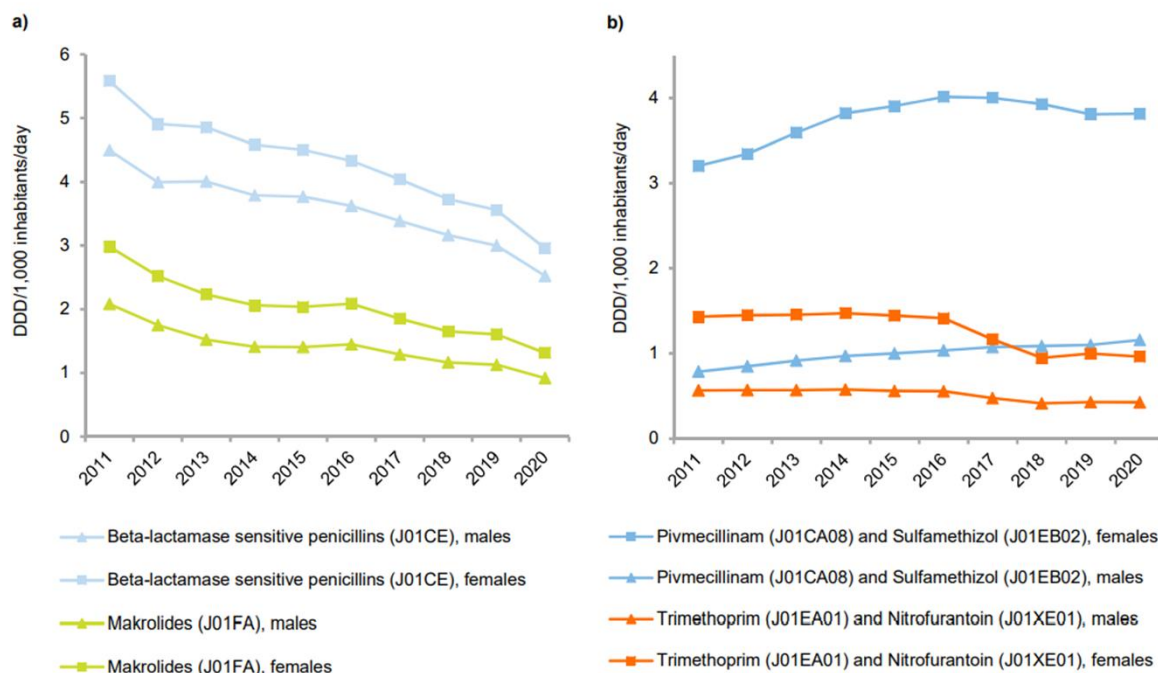


Data used for this figure are based on total sales in Denmark (individuals and clinics)
Data are based on the 2021 edition of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system

Salg af antibiotika til luft- og urinvejsinfektioner 2011-2020



Figure 5.16 Consumption of key antimicrobials used for treatment of a) respiratory tract infections and b) urinary tract infections, DDD per 1,000 inhabitants per day, Denmark, 2011-2020 DANMAP 2020

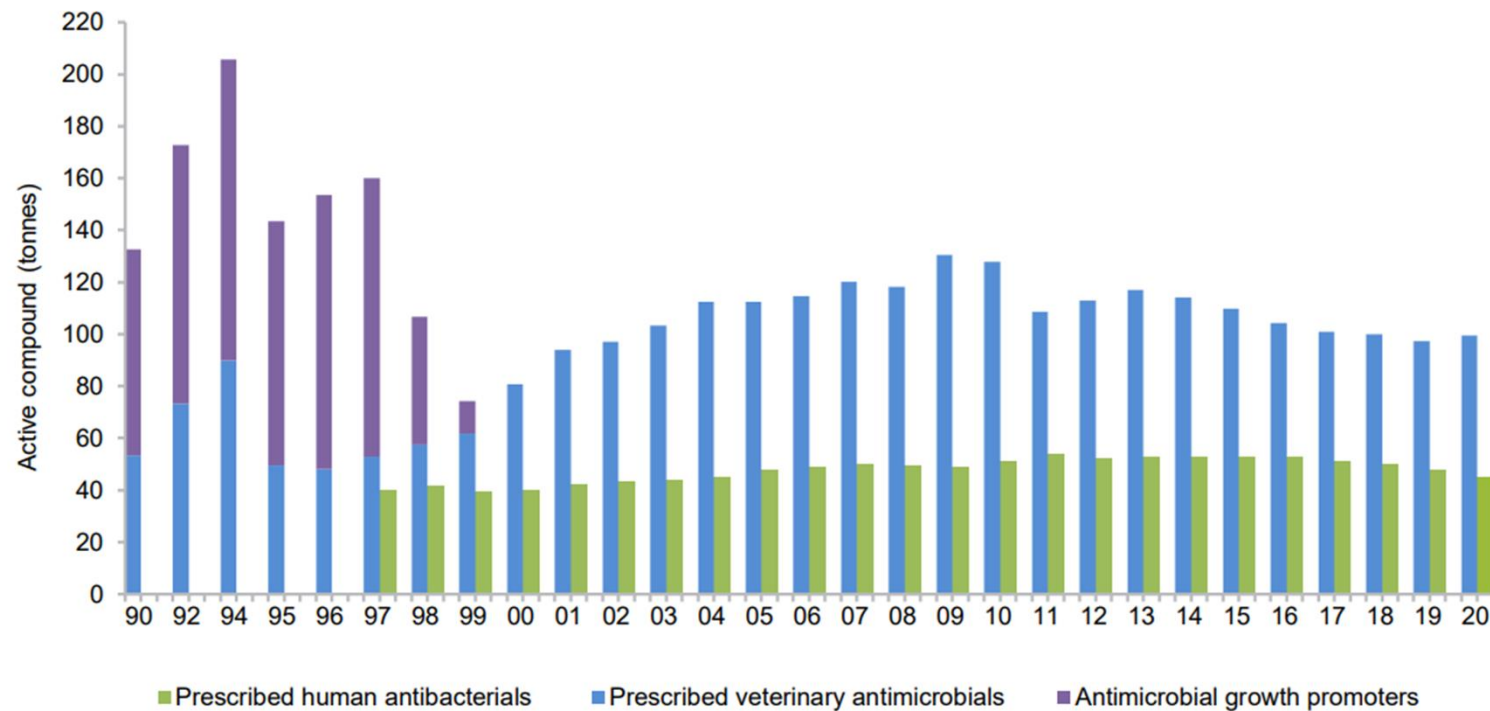


Data used in this figure are based on registered sales to individuals
Data based on the 2021 edition of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system



Antibiotikaforbrug i dyr i Danmark

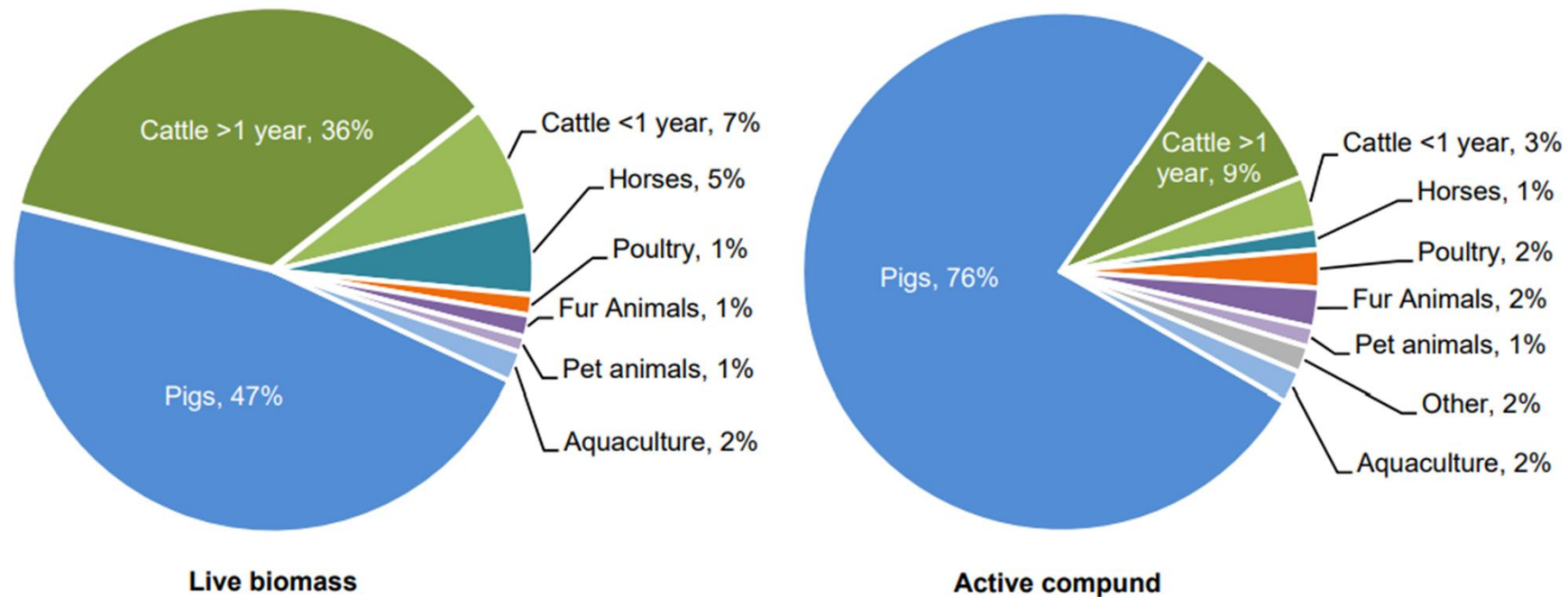
Figure 4.1 Prescribed antimicrobial agents for humans and all animal species, tonnes of active compound, Denmark DANMAP 2020



Biomasse og forbrug fordelt på dyreart

Figure 4.2 Distribution of live biomass and antimicrobial consumption in main animal species, tonnes, Denmark

DANMAP 2020

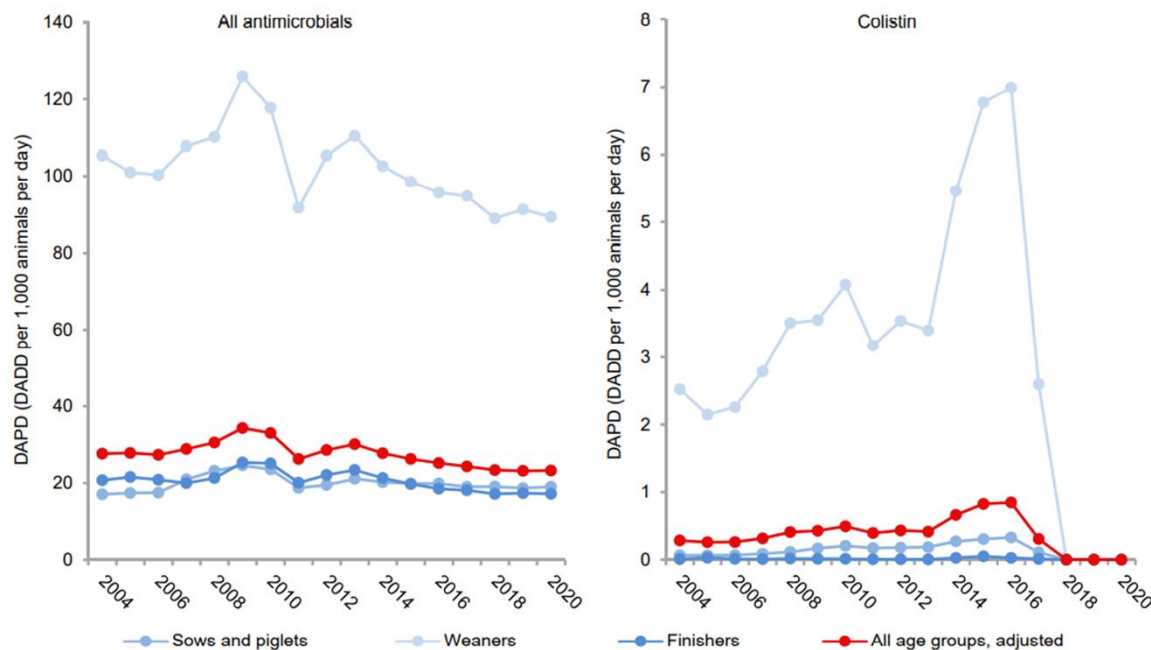


Forbrug af humane kritiske antibiotika i landbruget



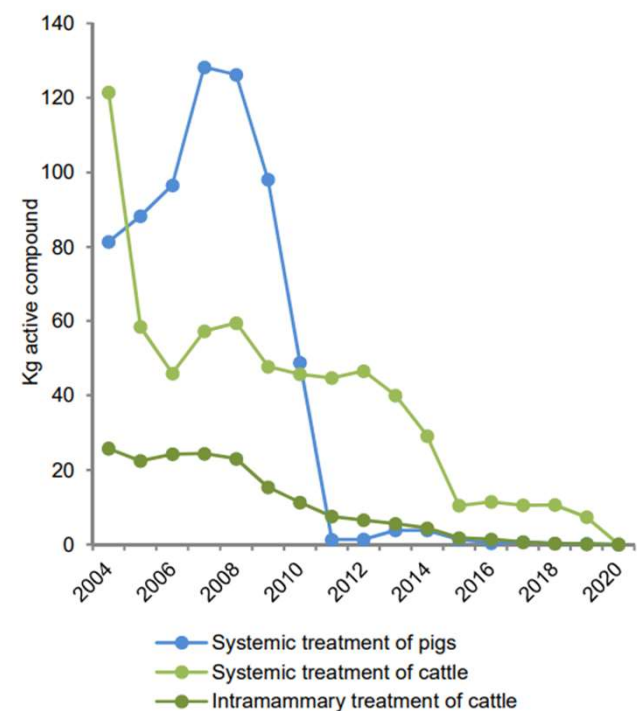
Totalt forbrug af hhv. al antibiotika og colistin i svineproduktionen

Figure 4.3 Total antimicrobial use and use of colistin in the pig production, DAPD, Denmark DANMAP 2020



Brug af 3. og 4. generations cephalosporiner i svine- og kvægproduktion

Figure 4.5 Use of 3rd and 4th generation cephalosporins in pigs and cattle, kg active compound, Denmark DANMAP 2020

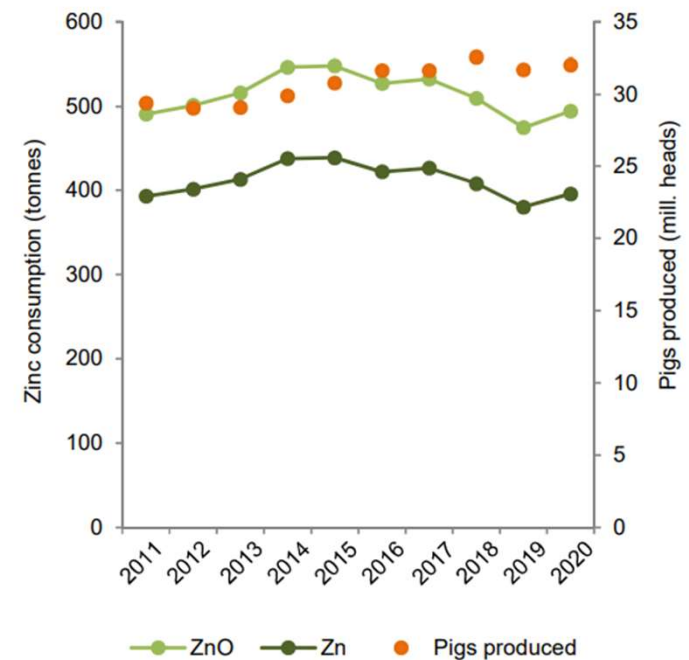


Medicinsk zink hos fravænningsgrise

- Behandling af diarré
- Kan selektere for resistens i nogle bakterier, herunder MRSA
- Ulovligt i EU fra juni 2022

Zinkforbrug i den danske svineproduktion i ton

Figure 4.6 Usage (in tonnes) of medical zinc - zinc oxide (ZnO) and zinc (Zn) - in the pig production, Denmark DANMAP 2020



The most commonly used product is zinc oxide (ZnO) which contains 80% zinc and which is largely insoluble in water

Danmark

Resistens

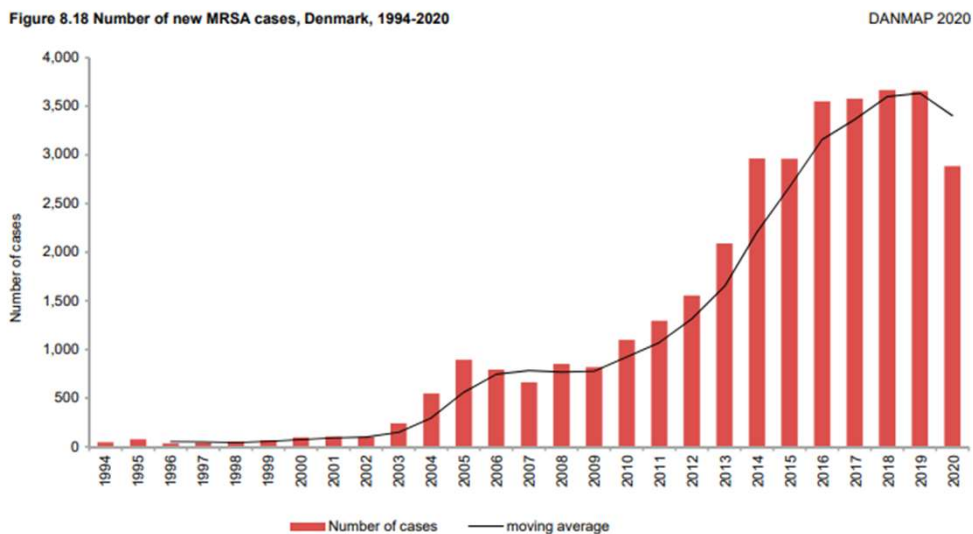


INTERNATIONAL
CENTRE FOR
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
SOLUTIONS

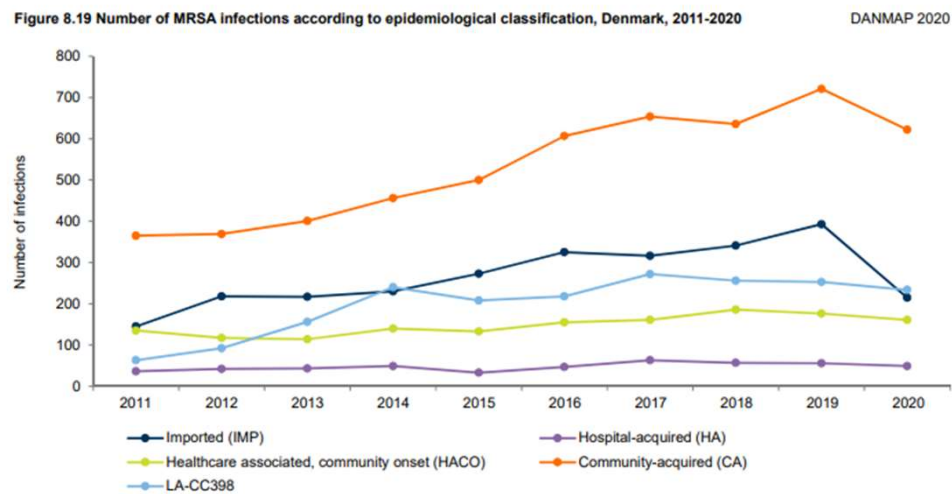
MRSA



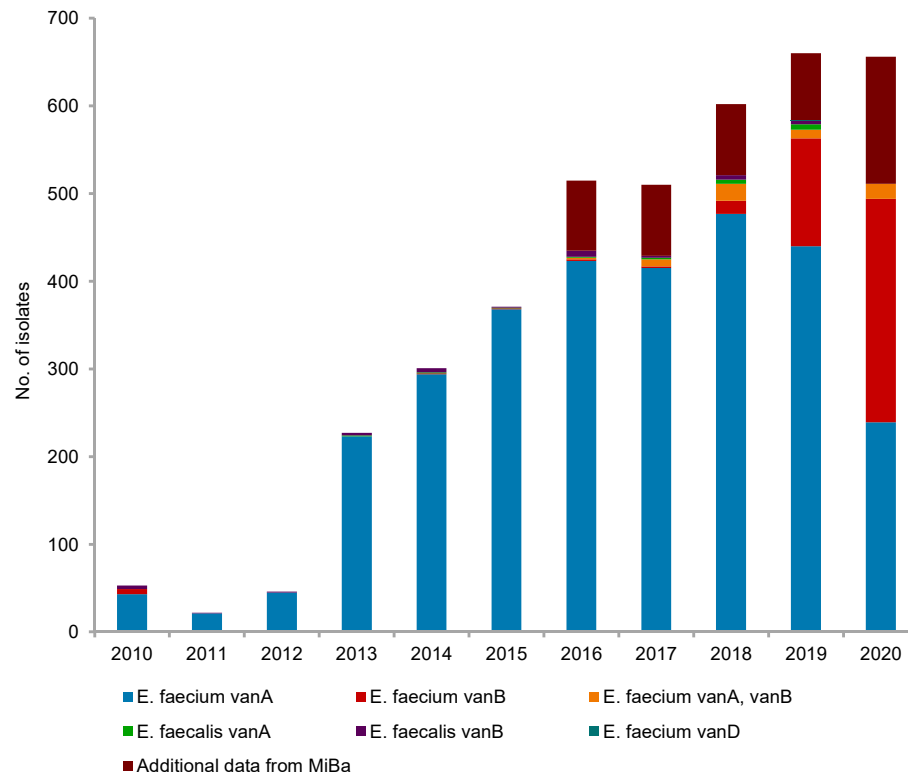
Antal nye MRSA-tilfælde i Danmark 1994-2020



Epidemiologisk kategori for MRSA-infektioner



VRE - Danmark



- Stigende forekomst – komplekst billede!
- Først *vanA*
- Så vancomycin-variabel ***vanA E. faecium (VVE) ST1421-CT1134 clone***
 - Alle 5 regioner
 - 36% af all kliniske VRE in 2020
- Øgning i *vanB E. faecium*
 - Hospitals adapterede kloner



ESBL - *Enterobacterales* Denmark

Substance	Percent resistant invasive <i>E. coli</i> isolates										Time trends (Cochran) 10 years (2010-2019)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Ampicillin	45.7	47.9	45.2	46.4	44.8	45.3	45	45.6	45.5	45.7	↓ p = 0.114
Piperacillin-tazobactam	4.3	3.9	4.1	4	4.8	4.9	4.2	4.5	3.8	5.5	NA
Gentamicin	5.8	6.4	7.3	6.5	7.2	6.8	6.1	6	5.7	5.3	↓ p = 0.001
Ciprofloxacin	13.7	14.1	14.1	12.5	12.3	12	11.1	12.8	13	11.3	NA
Cefuroxime	8.4	9.4	9.2	9.4	8.8	9.2	8.6	9.7	9.8	10.2	↑ p = 0.005
3rd gen. cephalosporins	7.1	8.1	7.1	7.7	7	7.2	6.7	6.7	7.3	6.9	↓ p = 0.01
Carbapenem	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0	0.1	↑ p = 0.046
Total number of isolates	3426	3636	3922	3967	4492	4618	4841	5114	5398	5613	

Substance	Percent resistant invasive <i>K. pneumoniae</i> isolates										Time trends (Cochran) 10 years (2010-2019)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Piperacillin/tazobactam	4.6	5.4	5.6	6.2	8.1	5.9	5.8	7.4	6.1	8.7	NA
Gentamicin	6.0	5.8	6.0	4.4	4.6	2.5	2.9	3.2	3.1	3.3	↓ p < 0.001
Ciprofloxacin	11.3	11.7	8.8	9.4	7	5.5	5.4	9.0	8.1	9.2	NA
Cefuroxime	17.4	14.0	14.0	12.4	12.1	11.1	11.1	11.1	10.3	9.7	↓ p < 0.001
3rd gen. cephalosporins	9.2	9.6	8.9	9.2	7.7	7.7	7.3	7.1	6.1	6.6	↓ p < 0.001
Carbapenem	0.0	0.0	0.3	0.2	0.2	0	0.3	0.3	0.5	0.3	↑ p = 0.033
Total number of isolates	799	910	947	879	943	943	1156	1183	1280	1361	

- Fortsat stigning i incidens af invasive *E. coli*/*K. pneumoniae*.
 - Kpn (62% stigning) 14.4 til 23.4/100.000
- Fald i invasive ESBL-positive *E. coli* og *K. pneumoniae* 2010-20
 - *E. coli* (6.2%) i 2020
 - *Kpn* (5.3%) i 2020

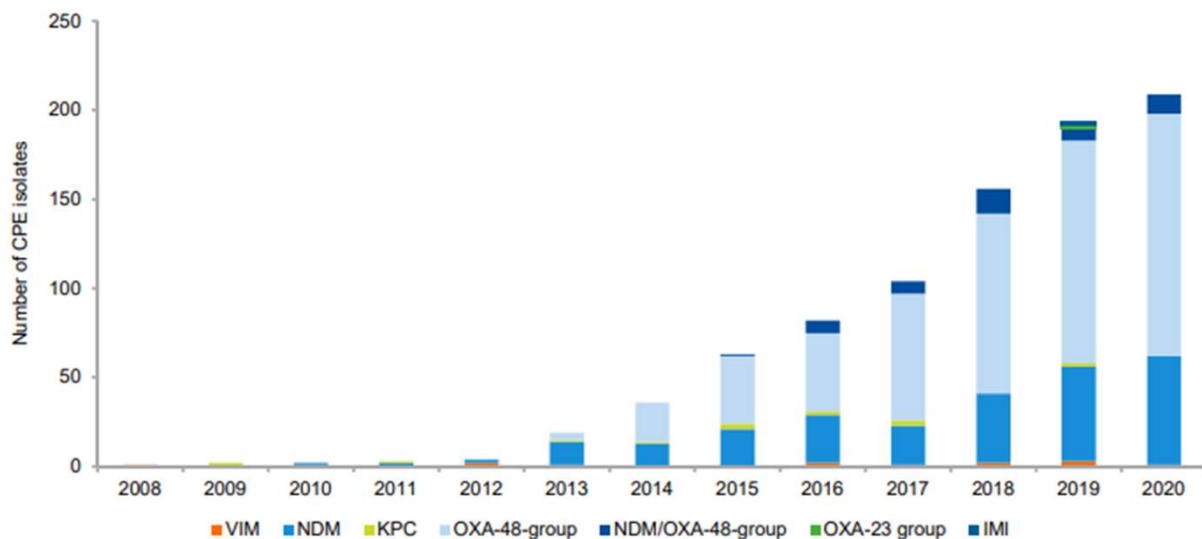
DANMAP 2019 DANMAP 2020 +J Glob Antimicrob Resist 2020

Carbapenemase-producerende Enterobacteriaceae



Antal carbapenemaseproducerende enterobakterier

Figure 8.13 Numbers of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE), Denmark, 2008-2020



- Fortsat stigning i incidens af invasive *E.coli/K.pneumoniae*.
 - Kpn (62% increase) 14.4 to 23.4/100.000
- Fald i invasive ESBL-positive *E. coli* and *K. pneumoniae* 2010-20
 - *E.coli* (6.2%) i 2020
 - *Kpn* (5.3%) i 2020

ECDC (EARS-Net) 2019



Figure 8. *Staphylococcus aureus*. Percentage of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA, 2019

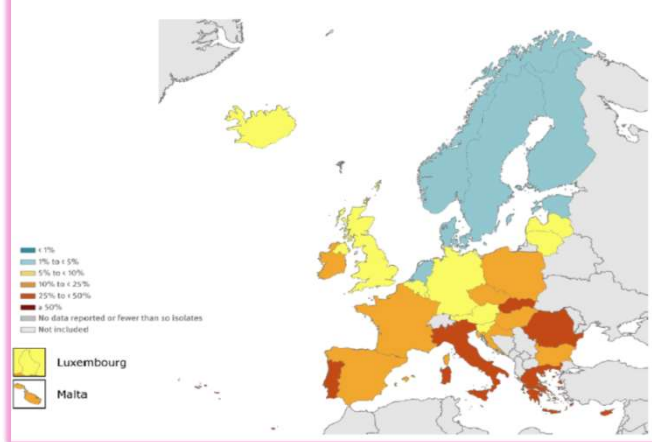


Figure 10. *Enterococcus faecium*. Percentage of invasive isolates resistant to vancomycin, by country, EU/EEA, 2019

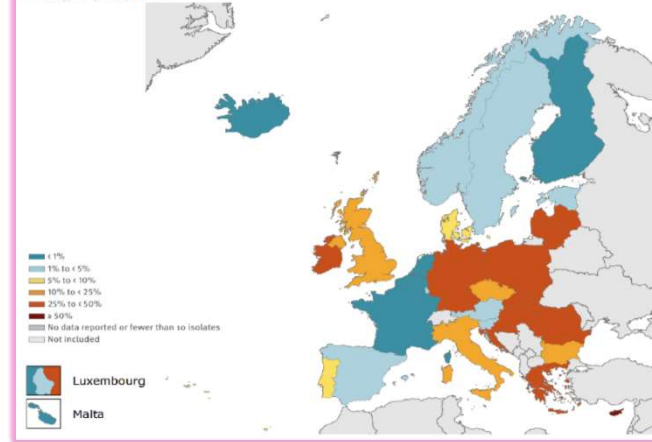


Figure 5. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019

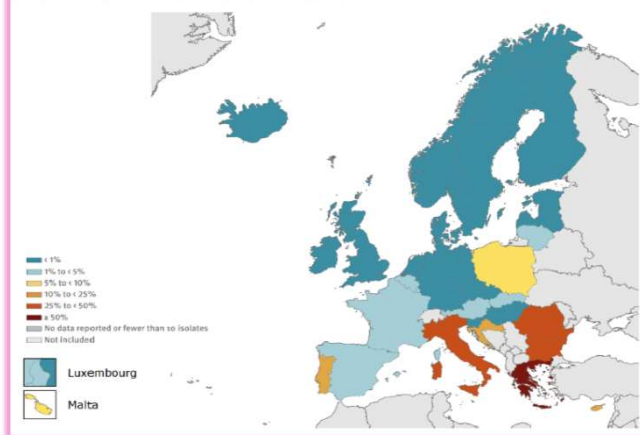
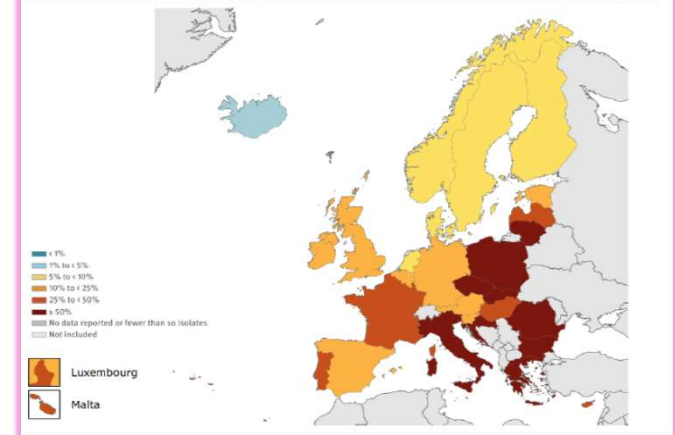


Figure 7. *Acinetobacter* species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem or/and meropenem), by country, EU/EEA, 2019

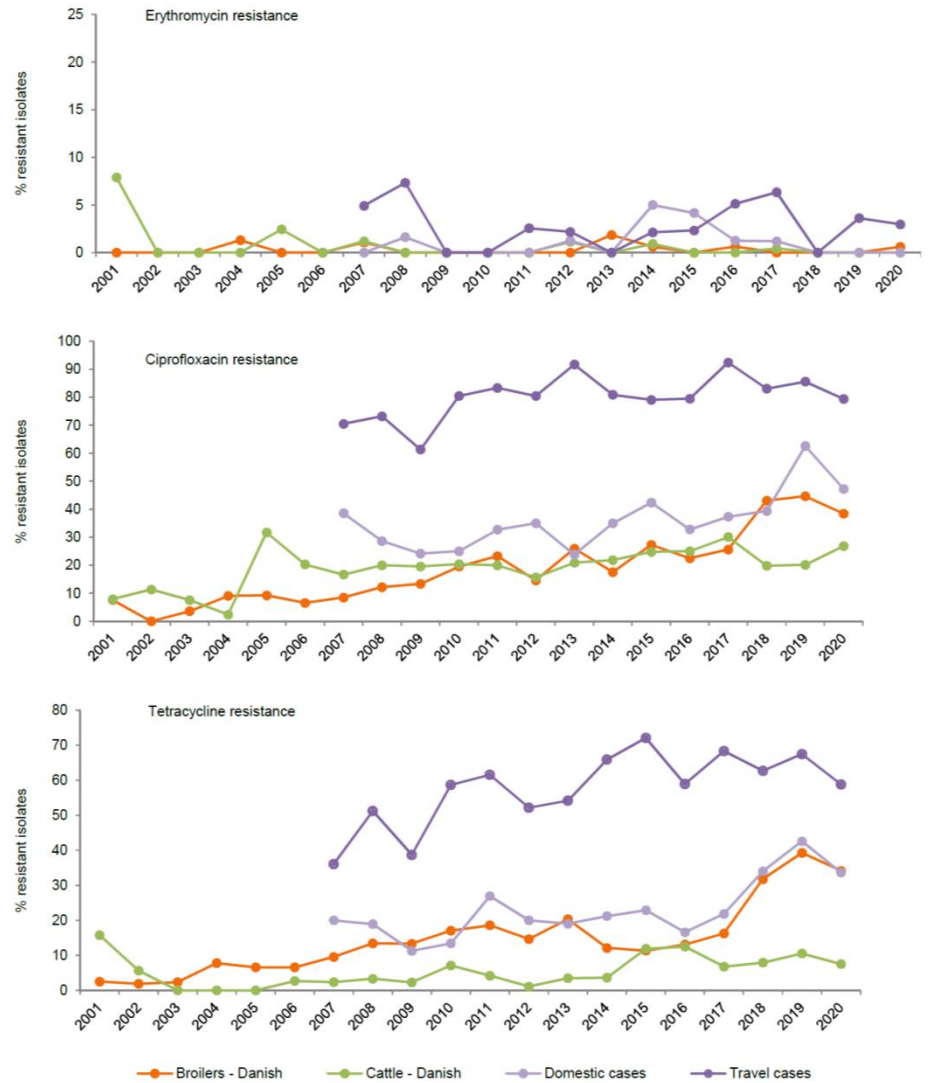


Figure 4. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), by country, EU/EEA, 2019



Resistens campylobacter

Figure 6.2 Erythromycin, ciprofloxacin and tetracycline resistance (%) among *Campylobacter jejuni* from broilers, cattle and human cases, Denmark DANMAP 2020



Løsninger



INTERNATIONAL
CENTRE FOR
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
SOLUTIONS

Hvad skal der til



Nye antibiotika /Vacciner



Infektions kontrol



Rationelt forbrug /
Antibiotic stewardship



Adgang til antibiotika

Tripartite samarbejde omkring AMR



In 2018, WHO, FAO and OIE underskrev en Memorandum of Understanding (MoU) omkring samarbejde og fokus på AMR med en One Health tilgang med etablering af **Tripartite Joint Secretariat** (TJS) to som skal lede og koordinere det globale respons mod AMR.



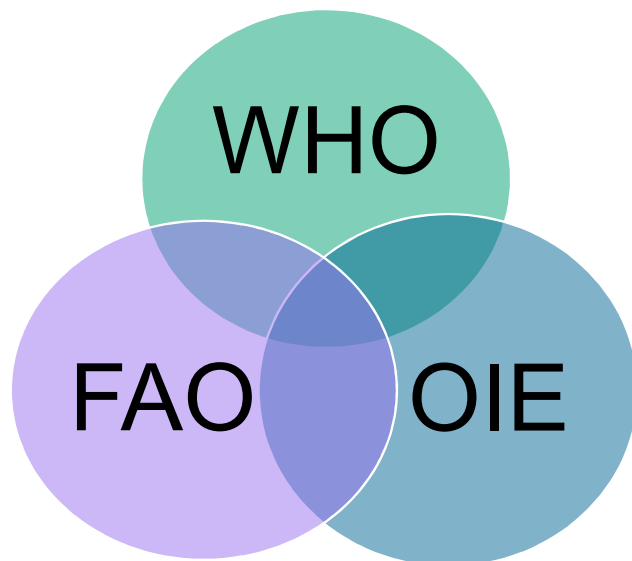
Food and Agriculture Organization
of the United Nations



World Health
Organization



WORLD ORGANISATION
FOR ANIMAL HEALTH



Hver af de 3 organisationer vil fortsat arbejde med AMR indenfor deres egne områder, men i krydsfelterne vil AMR blive adresseret af det nye **Tripartite Joint Secretariat**



Global Action Plan on AMR (GAP)

5 strategiske mål:

- Forbedre opmærksomhed og forståelse for antibiotikaresistens
- Styrke overvågning og forskning
- Reducere infektionsincidens
- Optimere brug af antibiotika
- Sikre bæredygtige investeringer for a bekæmpe resistens

[Antibiotic resistance \(who.int\)](https://www.who.int/antimicrobial-resistance)



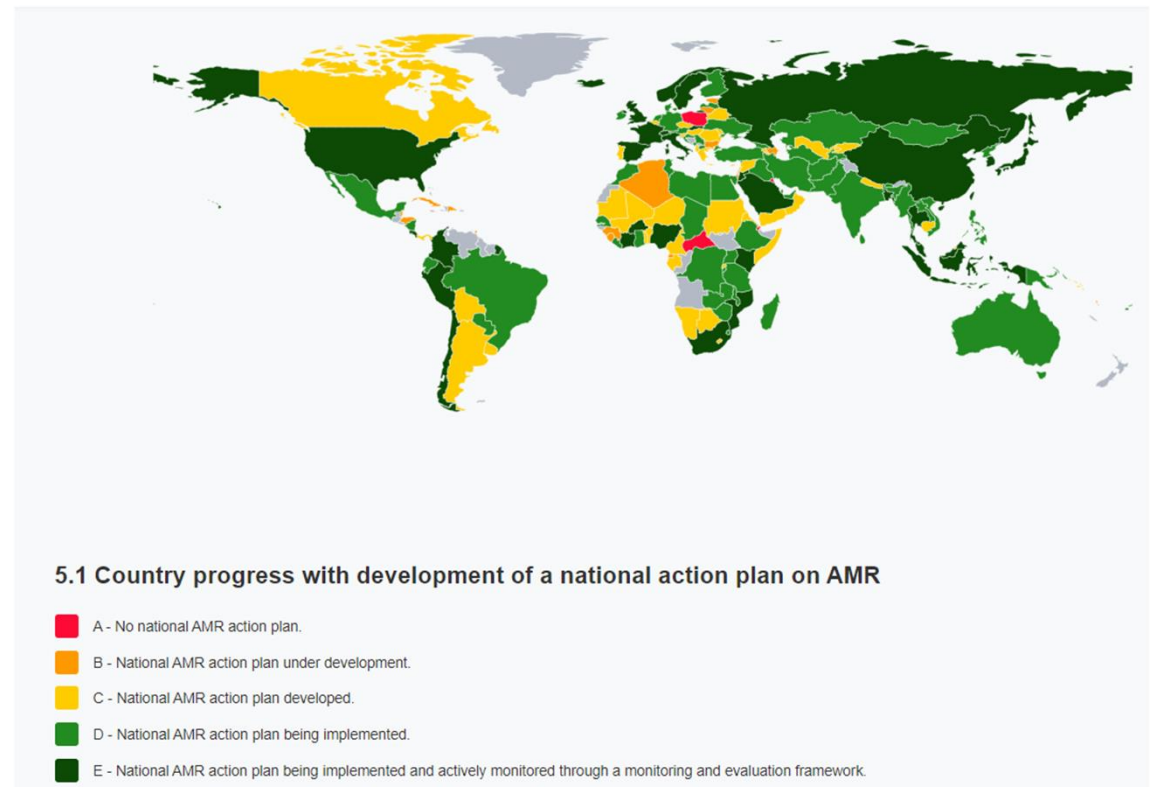
NAP implementation in LMICs

158 Lande*

Har vedtaget eller lavet udkast til National Action Plans (NAPs)

< 90 Lande*

Er i gang med at udføre deres NAP



*per December 2021

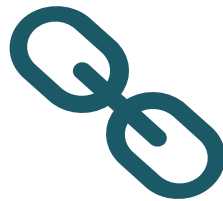
[Global Database for the Tripartite Antimicrobial Resistance \(AMR\) Country Self-assessment Survey \(TrACSS\) \(amrcountryprogress.org\)](https://amrcountryprogress.org/)



Vedvarende løsninger behøver



Politisk vilje



Ejerskab gennem hele
kæden af stakeholders



Kontekstspecifik



Kapacitet



Forståelse af
bevæggrunde



Kost-effektive

Det er jo ikke så svært- eller det er det måske alligevel i praksis



- Brug antibiotika med omtanke
- Basale infektionshygiejniske retningslinjer
 - Håndhygiejne
 - Arbejdsdragt / dedikeret tøj til arbejde
 - Brug forklæder ved tæt kontakt og ansigtsbeskyttelse ved risiko for stænk og sprøjt
 - Rengøring af kontaktpunkter og fælles berøringsflader (husk hjælpemidler)
- Supplerende infektionshygiejniske retningslinjer
 - Specielle multiresistente bakterier
 - Overtrækskitler og handsker (evt beskyttelsesbriller og mundbind)
 - Isolation på hospitaler

Tak for opmærksomheden

Spørgsmål?



contact@icars-global.org



ICARS



ICARS_Global



icars-global.org