

DTU, Kgs. Lyngby 9. juni 2017

Vurdering af konsekvenser ved anvendelse af quinoloner i havbrug.

Baggrund

Fødevarestyrelsen har per mail den 31. maj 2017 fra Gitte Ortved Bjerager forespurgt om:

”Det daværende Statens Veterinære Serumlaboratorium (SVS) har tidligere vurderet (ca. år 2000), at risikoen ved anvendelse af antibiotika i dansk havbrug er lav i forhold til den fødevarerisikoen, da der ikke blev fundet tegn på humane patogener eller overførbare resistens. Da denne vurdering er ca. 17 år gammel, vil Fødevarestyrelsen bede DTU om at vurdere, hvorvidt dette stadig er gældende, herunder om vurderingen også omfatter risikoen for udvikling af resistens ved anvendelse af kinoloner som oxolinsyre i dansk havbrug.”

Specifikt har Fødevarestyrelsen bedt om følgende arbejdsfordeling:

- DTU Vet: Besvarelse af spørgsmålet: Bidrager brug af quinoloner i havbrug til en øget resistensproblematik.
- DTU Food: Besvarelse af spørgsmålet: Skaber en eventuel quinolonresistens i havbrug problemer i fødevarer og humant fx i form af overførbare gener.

Til besvarelsen af spørgsmålene er der udfyldt vedhæftede risikoprofilering, som baseres på Food and Drug Administrations GL152, og som ligeledes anvendes i forbindelse med risikoprofileringer af antibiotikaanvendelse til svin i Danmark.

Besvarelsen er udarbejdet i samarbejde mellem Professor Frank M. Aarestrup, DTU-Food og Professor Niels Jørgen Olesen, lektor Inger Dalsgaard og seniorforsker Lone Madsen, DTU Veterinærinstituttet

Anvendelse af quinoloner i havbrug

To typer antibiotika er godkendt til behandling af fisk i havbrug: Oxolinsyre (quinolon) og kombinationen af sulfadiazin og trimethoprim. Fra 2006 til 2016 blev der i gennemsnit brugt 482 kg oxolinsyre om året på danske havbrug, svarende til 32 % af totalforbruget af antibiotika i havbrug. I 2016 var forbruget 234 kg. Forbruget varierer betydeligt med svingninger i vandtemperaturer. Forbruget lå således oppe på 1043 kg i den varme sommer 2014 medens det var nede på henholdsvis 148 og 234 kg i de kølige somre 2007 og 2016.

Resistens mod quinoloner i havbrug

En overvågning på havbrug blev foretaget over sommeren 2006, hvor der i én af 81 bakterieisolater fra regnbueørreder fandtes oxolinsyre-resistens i et *Vibrio anguillarum* isolat (Karl Pedersen et al. 2008). I en rapport fra 2014 (Inger Dalsgaard 2014) blev resistensmønstret på 417 vibrio isolater, indsamlet over en 30-årig periode, undersøgt for oxolinsyre-resistens med fund af 27 (eller 6,5 %)

resistente *Vibrio* bakterier med en jævn fordeling over årene. I en tilsvarende undersøgelse af 574 furunkulose bakterier (*Aeromonas salmonicida*) fandtes 1,2 % at være resistente over for oxolinsyre. Det blev således konkluderet at ”De hidtidige underaøgelaer tyder på, at terapeutisk anvendelse af oxolinsyre og Tribriaaen har haft en ringe betydning for udvikling og selektion af resistente fiakbakterier hos regnbueørreder i dambrug og havbrug” og at resistente patogene bakterier er knyttet til fiakene hvorved alt ind alt ud princippet som praktiseret i danske havbrug er med til at resistente bakterier ikke overføres til den nye produktion.

Selektion

Oxolinsyre virker primært mod Gramnegative bakterier og vil derfor kun selektere for resistens inden for denne gruppe. I forbindelse med anvendelse tildeles stoffet med foderet og vil derfor have stor mulighed for at selektere for resistens blandt mange dyr og i miljøet. Det formodes dog, at der forholdsvis hurtigt sker en fortynding i vandet.

Quinolonresistens opstår primært som følge af mutationer i bakteriernes kromosom og er normalt ikke overførbart til andre bakteriearter. Undtagelserne er qnr-generne, som beskytter målet for quinoloner og et enzym, aac(6)-Ib-cr, som kan nedbryde visse quinoloner. For begge mekanismer gælder, at isolater indeholdende disse gener har nedsat følsomhed for oxolinsyre. Da humane patogener kun er yderst sjældent forekommende i havvand og under normale omstændigheder, under danske forhold, ikke vil være aktive, vurderes det, at muligheden for selektion af resistens i humane patogener er yderst ringe.

Der vil kunne ske selektion af overførbare gener i miljøbakterier, som under gunstige forhold vil kunne overføres til humane patogener. Sådanne overførsler fra for eksempel *Aeromonas* til *Escherichia coli* er tidligere påvist under køkkenforhold, men sandsynligheden og betydningen vurderes at være lav.

Samlet set vurderes muligheden for selektion af betydningsfuld resistens at være lav.

Eksposering af mennesker

Produktionen af fisk fra havbrug var i 2015 11.000 tons sammenlignet med at vi i Danmark producerede 1.231.400 tons svinekød og henholdsvis 135.000 og 172.000 tons fjerkræ og oksekød. Spredning skal foregå ved, at overførbare gener spredes fra en bakterieart med vækstopimum ved vandtemperatur til et patogen med vækstopimum ved kropstemperatur. Det er som nævnt påvist, men formodes at ske meget sjældent. De pågældende gener er desuden allerede til stede i forskellige humane patogener og selv om en hver øget tilførsel af resistensgener vil være negativ vurderes det at risikoen forbundet med spredning fra bakterier fra fisk er lav.

Samlet set vurderes eksponeringen af mennesker for oxolinsyre resistens fra fisk fra havbrug at være lav.

Human betydning

Quinoloner er særdeles betydningsfulde antibiotika til behandling af mange forskellige infektioner hos mennesker og anvendes mod mange forskellige patogener. Quinoloner forventes også fremover at være et væsentligt antibiotikum af stor human betydning.

Enhver anvendelse af antibiotika herunder også oxolinsyre må formode at selektere for resistens som kan overføres til og have konsekvenser for behandling af mennesker. I forhold til de mange andre kilder til antibiotikaresistens hos mennesker vurderes det dog, at anvendelsen af oxolinsyre til fisk i havbrug hører til de mindre problemer.

Konklusion

På spørgsmålet: Bidrager brug af quinoloner i havbrug til en øget resistensproblematik? Svar: Enhver brug af quinoloner bidrager til resistensproblematik, men brugen i havbrug vurderes at udgøre en lav risiko i forhold til øvrig brug af quinoloner og fluorquinoloner humant og veterinært.

Skaber en eventuel quinolonresistens i havbrug problemer i fødevarer og humant fx i form af overførbare gener? Svar: Med vores nuværende viden vurderes det at quinolon-resistens i havbrug ikke har og ikke forventes at skabe betydende problemer i fødevarer eller humant da risikoen vurderes at være lav.

Frank M. Aarestrup, DTU-Food
Niels Jørgen Olesen DTU-Vet
Inger Dalsgaard DTU-Vet og
Lone Madsen, DTU Vet

Referencer

- Cavaco LM, Aarestrup FM. Evaluation of quinolones for use in detection of determinants of acquired quinolone resistance, including the new transmissible resistance mechanisms qnrA, qnrB, qnrS, and aac(6')Ib-cr, in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* and determinations of wild-type distributions. *J Clin Microbiol.* **2009** Sep;47(9):2751-8.
- Cavaco LM, Hasman H, Xia S, Aarestrup FM. qnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Kentucky and *Bovismorbificans* strains of human origin. *Antimicrob Agents Chemother.* **2009** Feb;53(2):603-8.
- Dalsgaard I. **2014.** Antibiotikaresistens hos bakterier i dansk fiskeopdræt. DTU Veterinærinstituttet, marts 2014
- Kruse H, Sørum H. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Appl Environ Microbiol.* **1994** Nov;60(11):4015-21.
- [DANMAP 2015](#)
- Pedersen, K., Skall, H. F., Lassen-Nielsen, A. M., Nielsen, T. F., Henriksen, N. H. & Olesen, N. J. (2008) Surveillance of health status on eight marine rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), farms in Denmark in 2006 [Journal of Fish Diseases. 31, 9, p. 659-667](#)
- Pedersen Lars-Flemming, Ole Sortkjær, Morten Sichlau Bruun, Inger Dalsgaard, Per Bovbjerg Pedersen. **2004.** Undersøgelse af biologiske halveringstider, sedimentation og omdannelse af hjælpestoffer og medicin i dam- og havbrug, samt parameterfastsættelse og verifikation af udviklet dambrugsmodel. DFU-rapport nr. 135-04