



10. juni 2021
j.nr. 21/03938

Statens Serum Instituts og Sundhedsstyrelsens bidrag til besvarelse af SUU alm. del spm. 1320 vedr. status for antibiotikaresistens i Danmark og for de initiativer, der er taget på området

Sundhedsministeriet (SUM) har den 31. maj 2021 bedt Statens Serum Institut (SSI) i koordination med Sundhedsstyrelsen (SST) om at bidrage til besvarelse af følgende spørgsmål:

Spørgsmål 1320

”Det danske præsidentskab i Nordisk Råd har sendt en opfordring til de nordiske parlamenter om en fælles nordisk parlamentarisk debat om antibiotikaresistens, jf. MOF alm. del – bilag 590, og SUU alm. del bilag 435. Vil ministrene til brug for udvalgenes drøftelse af henvendelsen give en status for antibiotikaresistens i Danmark og for de initiativer, der er taget på området?”

SSI's og SST's bidrag til besvarelsen følger herunder.

SSI's bidrag

I europæisk og global sammenhæng er forekomsten af antibiotikaresistens (antimikrobiel resistens, AMR) i Danmark lav, ligesom det er tilfældet i de øvrige nordiske lande samt i Holland. Siden årtusindeskiftet har der imidlertid været en stigende forekomst af resistens i flere af de organismer, som overvåges nationalt, hvilket understreger, at AMR selv i velordnede lande som de nordiske fortsat er vigtigt at monitorere og intervenere imod.

AMR drives af antibiotikaforbrug, og der er iværksat en række initiativer til at begrænse antibiotikaforbrug både i behandlingen af mennesker og dyr, f.eks. kan nævnes den nationale antibiotikaplan og Gult kort-ordningen i landbruget.

Spredning af AMR er kompleks og drives af områder med højt forbrug, f.eks. hospitaler med mange modtagelige og syge individer, forbrugsområder med særligt højt forbrug, f.eks. hæmatologiske afdelinger og intensivafdelinger samt akutmodtagelsesafsnit. Fysiske parametre såsom indretning af hospitaler, adgang til enestuer vs. flersengsstuer, brug af højt specialiseret invasivt udstyr samt mulighed for at sikre gode muligheder for rengøring og bortskaffelse af affald har betydning for at kunne minimere spredning af AMR. Det vurderes f.eks., at antallet af toiletter og deres indretning kan bidrage til at minimere risiko for spredning af AMR.

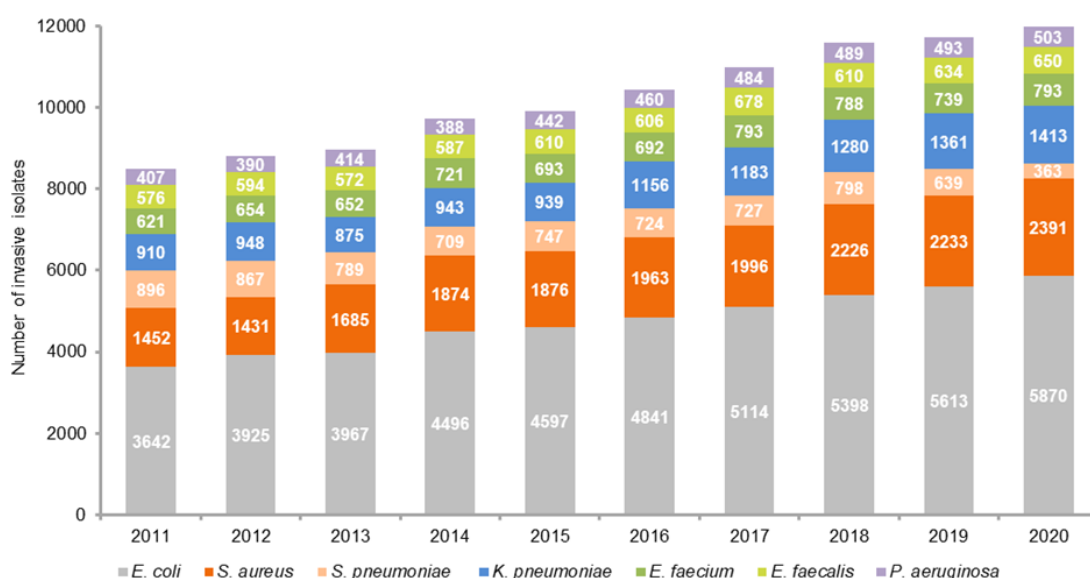


Logistiske parametre såsom indlæggelsesmønstre og overflytning af patienter imellem afdelinger og hospitaler – også på tværs af regioner og (nordiske) lande – bidrager til spredning af AMR. I sammenhæng med overflytninger imellem de nordiske lande er det bl.a. påvist, at der er en relation imellem vancomycin-resistente enterokokker (VRE) i Region H, Skåne og Færøerne.

Faglige og adfærdsmæssige parametre spiller en stor rolle for muligheden for at kunne nedsætte risiko for spredning af AMR. F.eks. er det vigtigt at have kvalificeret og uddannet personale, der forstår og kan anvende retningslinjer herunder vejledning, der har til hensigt at reducere smittespredning. Dette formidles via løbende opdatering af nationale infektionshygiejniske retningslinjer, uddannelse og kurser. Dette understøttes igen af en konstant overvågning af AMR både i form af laboratorieovervågning, men også via de anmeldelsespligtige sygdomme, som giver mulighed for at berige data med specifikke oplysninger om mulige kardinalpunkter, der begunstiger smitte, f.eks. udlandsrejse.

Overvågning af bakterier isoleret fra blodinfektioner viser, at antallet af blodinfektioner på hospitalerne er steget med 41 % i perioden 2011-2020 (Figur 1). Samtidig er antallet af prøver steget med 63 %. Stigningerne skal ses i lyset af en stigning i populationen over 65 år, forbedrede diagnostiske muligheder samt udbredelsen af kroniske sygdomme, som kan forårsage infektioner. Det betyder, at selv en stagnerende resistensforekomst i bakterier fra blodinfektioner giver anledning til flere blodinfektioner med resistente bakterier.

Figur 1: Blodinfektioner forårsaget af forskellige bakterier, 2011-2020



Den største bekymring vedrører stigninger i antallet af hospitalsassocierede infektioner med resistente mikroorganismer (carbapenemase-producerende organismer (CPO) og vancomycin-resistente enterokokker (VRE)) samt fremkomsten af nye resistente mikroorganismer (*Aspergillus*-svampe og *Mycoplasma genitalium*).



På den anden side ser de sidste 10 års stigninger i methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-tilfælde (MRSA) ud til at stagnere, hvilket primært skyldes, at antallet af nye tilfælde med husdyr-MRSA ikke er steget de seneste år. At husdyr-MRSA ikke længere stiger er forventeligt, da der ikke er flere eller kun få svinebesætninger, der er MRSA-frie, samt lige så vigtigt, at mange personer med erhvervsmæssig kontakt til svin er fundet MRSA-positive i tidligere år.

Den nationale overvågning af AMR i humane patogener varetages af SSI og formidles samlet i den årlige DANMAP-rapport (www.danmap.org).

Nedenfor opsummeres initiativer på antibiotikaområdet, hvorefter status på resistensudviklingen for de enkelte bakterier beskrives. Flere oplysninger og detaljer kan findes i DANMAP 2019 (www.danmap.org).

Statens Serum Institut henviser i øvrigt til *bilag 1* for en mere detaljeret redegørelse vedr. status på antibiotikaresistens i Danmark.

Initiativer på antibiotikaområdet siden 2018

SSI har i årene 2018-2021 fået tilført 48 mio. kr. til en permanent og styrket indsats mod AMR. Indsatsen omfatter forebyggelse af spredning, overvågning, opsporing af udbrud med kendte såvel som nye resistente bakterier samt generering af ny viden på området.

Overordnet anvendes midlerne til at:

- Fastholde relevant laboratoriemæssig overvågning af særligt problematiske resistensformer
- Styrke overvågningen med nye DNA-typningsmetoder (helgenomsekvensering, WGS) og tilhørende laboratorie- og IT-infrastruktur
- Etablere overvågning af nye resistensformer, f.eks. overvågning af azolresistente *Aspergillus*-svampe, *Mycoplasma genitalium* samt systematisk overvågning af colistin- og linezolidresistens etableret i 2018
- Styrke samarbejdet med regionale kliniske mikrobiologiske afdelinger (KMA'er) og øvrige beredskabsmyndigheder.

I 2018 blev de nationale retningslinjer for CPO (carbapenemase-producerende organismer) offentliggjort, og dermed blev CPO anmeldelsespligtig og inkluderet i den nationale overvågning. Overvågningen af alle kendte og relevante resistente bakterier (herunder MRSA, *C. difficile*, VRE, ESBL og CPO) er optimeret og moderniseret de seneste år.

WGS er indført for alle overvågede multiresistente bakterier, og en platform til deling af WGS-sekvenser mellem SSI og KMA'er er udviklet og udbygget med et QA-værktøj, som sikrer en ensartet høj datakvalitet på WGS-sekvenserne. SSI gennemfører WGS på



ca. 10.000 bakterier per år og samarbejder med KMA'er om deling af yderligere data for bl.a. vancomycin-resistente enterokokker.

SSI har udviklet og implementeret en række andre IT-løsninger til at forbedre overvågningen af antibiotikaresistente organismer, bl.a. EpiLinX og Udbrudsdata-basen. EpiLinX kan sandsynliggøre, om personer identificeret med samme resistente bakterier er en del af et eksisterende infektionsudbrud på hospitalet. EpiLinX udvikles og deles også til lokal brug på hospitalerne. Udbrudsdata-basen blev udviklet 2019-2020 og er siden indført som en del af den nationale CPO-overvågning. Samtidig etableredes et tværregionalt udbrudsnetværk bestående af SSI, KMA'er og hygiejneorganisationerne i regionerne. På nuværende tidspunkt videreudvikles Udbrudsdata-basen til at kunne inkludere andre relevante mikroorganismer, f.eks. MRSA, ESBL og VRE.

Andre IT-løsninger omfatter "LRE-Finder" og "VirulenceFinder" til hhv. genkendelse af DNA-profiler for linezolid-resistente enterokokker¹ og genkendelse af virulensfaktorer i stafylokokker² ud fra WGS-data. IT-løsningerne er frit tilgængelige med det formål at støtte overvågningen samt diagnostikken lokalt og nationalt.

Senest har SSI udviklet et overvågningsprogram for AMR i bakterielle husdyrpatogener i samarbejde med Københavns Universitet. Overvågningsprogrammet implementeres i 2021 og baseres på WGS. WGS gør det muligt at spore udbrud og sammenligne dem med humane patogener for dermed at kunne identificere en eventuel spredning af antibiotikaresistensgener mellem mennesker og dyr.

SSI er i stigende omfang involveret i netværk for kapacitetsopbygning inden for AMR. På nuværende tidspunkt omfatter dette to EU-projekter inden for hhv. fødevarerbarne og hospitalserhvervede infektioner. SSI er også værtsinstitution og mentor for i alt fem Fleming Fund³ Fellows i forbindelse med kapacitetsopbygning i Bangladesh.

Understøttende initiativer med fokus på smittespredning

SSI udarbejder en række Nationale Infektiøshygiejniske Retningslinjer (NIR), som omhandler generelle retningslinjer og fagområdespecifikke retningslinjer. Alle retningslinjer har til formål at understøtte lokale aktiviteter, som bidrager til at mindske risiko for smitte samt at bidrage til at øge viden og kendskab til god praksis, der kan medvirke til at hindre smittespredning herunder AMR. Retningslinjerne udarbejdes i samarbejde med regionale fageksperter samt fageksperter fra andre relevante fagområder, f.eks. Miljøstyrelsen og Regionernes kemikaliesamarbejde. Retningslinjerne opdateres løbende og understøttes af

¹ <https://cge.cbs.dtu.dk/services/LRE-finder/>

² <https://cge.cbs.dtu.dk/services/VirulenceFinder/>

³ <https://www.flemingfund.org/>



flere e-læringsprogrammer (f.eks. håndhygiejne, håndtering i plejesektor og brug af urinvejskateter) samt et e-læringsprogram om husdyr-MRSA. Der udbydes løbende kurser, som har til formål at omsætte retningslinjer til praksis og angive metoder, der kan lette denne transformation.

Der er etableret en national digital overvågning af hospitalserhvervede infektioner (HAIBA), hvis data kan tilgås både af klinikere og borgere. Med udgangspunkt i data herfra er også etableret en 30-dages mortalitetsindikator for bakteriæmi (ulempeindikator), som anvendes i forbindelse med den løbende overvågning af antibiotikaforbrug på hospitaler jf. den nationale handleplan for antibiotikabrug.

Eksempler på understøttende initiativer inden for reduktion af AMR og smittespredning:

- Medlemskab i Det Nationale Antibiotikaråd
- Udarbejdelse af [Den nationale handlingsplan for antibiotika til mennesker, 2016-2020](#) (forlænget til 2021)
- Kampagner i forbindelse med [European Antibiotic Awareness Day](#)
- Årligt DANMAP-seminar med ca. 150 deltagere (webinar i 2020).
- Generelt arbejde inden for infektionshygiejne, herunder udarbejdelse af Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer (herunder specifikke NIR for MRSA og CPO), rådgivning af infektionshygiejniske enheder og national koordinering vedr. infektionshygiejne
- Auditorkurser om infektionshygiejne bl.a. med fokus på resistensproblematikker
- Rådgivningstjenesten om husdyr-MRSA
- Udarbejdelse, udvikling og vedligeholdelse af ”Hygiejnekursus for personer, der erhvervsmæssigt håndterer levende svin” (obligatorisk e-læringskurs)
- Overvågning af hospitalserhvervede infektioner (HAIBA og HALT-prævalensundersøgelserne: <https://hygiejne.ssi.dk/overvaagning>).

Se i øvrigt *bilag 1* for en mere detaljeret redegørelse vedr. status på antibiotikaresistens i Danmark.



SST's bidrag

Sundhedsstyrelsen (SST) har udarbejdet følgende vejledninger vedrørende AMR:

- [Vejledning om lægers ordination af antibiotika](#) (link), der har til formål at ændre antibiotikaforbruget i mere rationel retning
- [Vejledning om forebyggelse af spredning af MRSA](#) (methicillin-resistente Staphylococcus aureus)
- [Vejledning om forebyggelse af spredning af CPO](#) (carbapenemase-producerende organismer)

De to sidstnævnte vejledninger har til formål at begrænse spredningen af specifikke resistente infektioner i sundhedsvæsenet.

I 2017-2019 gennemførtes projektet ”Lærings- og Kvalitetsteams Antibiotika” (LKT Antibiotika) på udvalgte danske hospitalsafdelinger. Et lærings- og kvalitetsteam er et nationalt netværk af klinikere og ledere fra relevante afdelinger og enheder samt en ekspertgruppe, der arbejder med kvalitetsforbedringer på et udvalgt område med afsæt i kliniske kvalitetsdatabaser. Lærings- og kvalitetsteams oprettes som element i det Nationale Kvalitetsprogram og skal understøtte, at der sker kvalitetsforbedringer på udvalgte områder med utilfredsstillende kvalitet eller stor variation.

LKT Antibiotika havde som mål at fremme rationelt antibiotikaforbrug med udgangspunkt i SST's vejledning om ordination af antibiotika. Der kunne ikke måles en reduktion i det totale antibiotikaforbrug på danske hospitaler som resultat af projektet, hvilket formentlig skyldes, at projektet ikke var dimensioneret efter dette. De deltagende teams rapporterede alle, at de havde haft succes med at opnå egne mål og/eller procesmål ved at reducere antibiotikaforbruget og/eller optimere centrale processer. Projektet har givet mange gode erfaringer og anbefalinger med sig, bl.a. ift. organisering, og hvad der skal til for at reducere unødigt brug af antibiotika betragteligt. Ledelsesmæssig opbakning, overordnet koordinering og adgang til data og læring har bl.a. været fremhævet som vigtigt.

SST finder anledning til at bemærke, at der for at opnå betydelig fremgang i kampen mod AMR i Danmark er behov for at se nærmere på organisering, struktur og tværsektorielt samarbejde på forskellige niveauer, herunder national koordinering af AMR-problematikken mellem lokale, regionale og nationale myndigheder, samt i højere grad at lære af indsatser i andre lande, herunder de øvrige nordiske lande.

SST vurderer, at det bl.a. er helt nødvendigt at implementere ”antibiotic stewardship”-programmer til fremme af rationel antibiotika bredt i sundhedsvæsenet samt at styrke



indsatser for infektionshygiejne og -kontrol. LKT-antibiotika er et eksempel på et ”antibiotic stewardship”-program, men der er behov for en forbedret fremadrettet forankring samt en opskalering, så alle relevante afdelinger er omfattet af sådanne programmer. Der er desuden behov for en styrkelse af infektionshygiejniske indsatser i sundhedsvæsenet, både i hospitalssektoren og i primærsektoren såvel som ift. kompetencer som organisering. COVID-19-pandemien har understreget betydningen af infektionshygiejne, men dette er også afgørende for at hindre spredning af resistente infektioner. Både ”antibiotic stewardship” og infektionshygiejne er vigtige elementer i bl.a. WHO’s Global Action Plan fra 2015 og EU’s guideline fra 2017. Forebyggelse af infektioner fremgår også som et element i Danmarks One Health Strategi mod Antibiotikaresistens fra 2017.



10. juni 2021
j.nr. 21/03938

Bilag 1

Status på antibiotikaresistens i humane mikroorganismer

Antibiotikaresistens (AMR) overvåges i bakterier isoleret fra blodinfektioner og urinvejsinfektioner. Nedenfor gives en status på AMR i udvalgte bakterier.

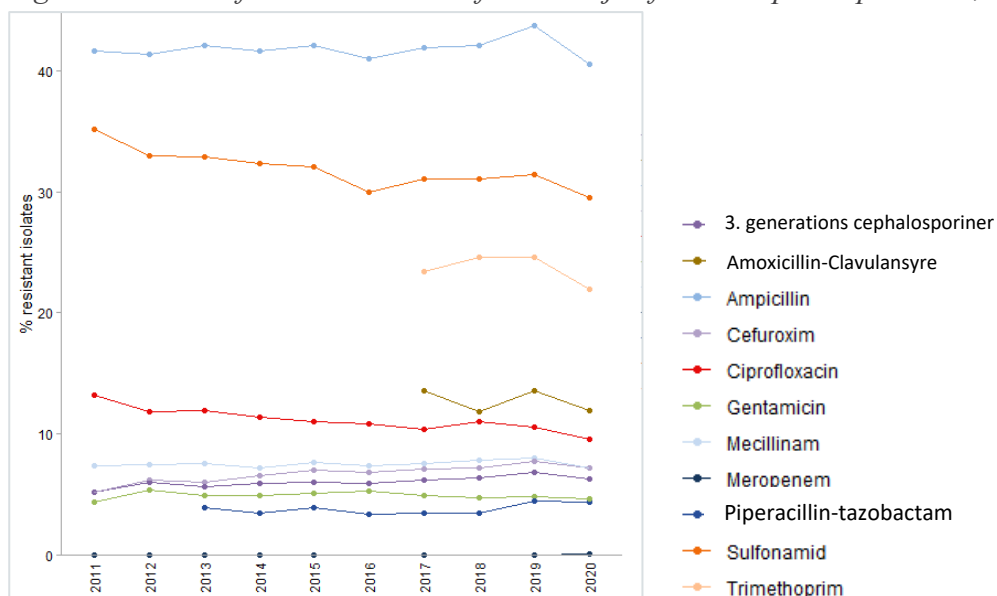
Escherichia coli

Escherichia coli (*E. coli*) er den bakterie, som oftest forårsager blodinfektioner og urinvejsinfektioner i Danmark. Bakterien er naturligt forekommende i tarmfloraen hos både mennesker og dyr. Antallet af blodinfektioner forårsaget af *E. coli* er steget med 61 % fra 2011 til 2020.

*E. coli*s resistens mod kritisk vigtige antibiotika (3. generations cephalosporiner, cefuroxim, ciprofloxacin og meropenem) er stabil og for nogle antibiotika fortsat lav. Derimod er resistensen overfor hyppigt anvendte antibiotika (ampicillin, sulfonamid og trimethoprim) høj (hhv. 41 %, 29 % og 20 %), men med faldende tendens.

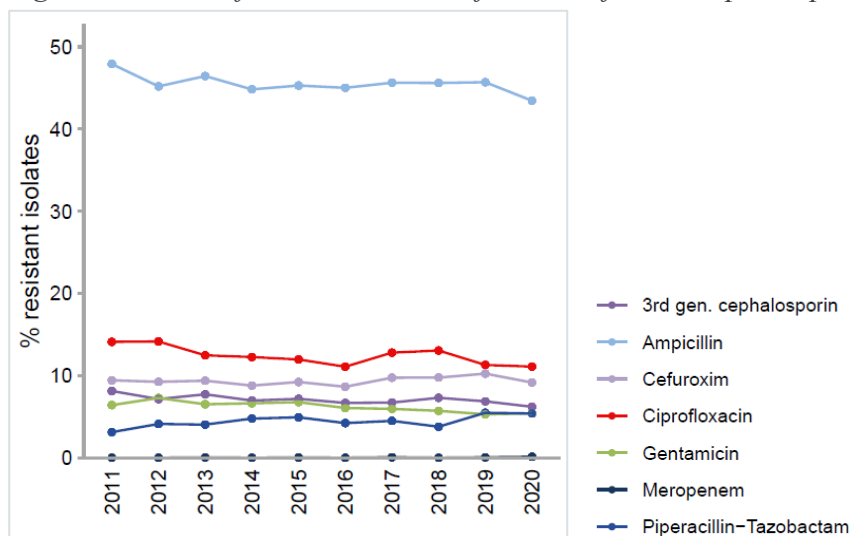
Figur 2 og Figur 3 viser udviklingen i andelen af resistente *E. coli* fra hhv. urinvejsinfektioner og blodinfektioner på hospitalerne i perioden 2011-2020.

Figur 2 Andelen af resistente *E. coli* fra urinvejsinfektioner på hospitalerne, 2011-2020





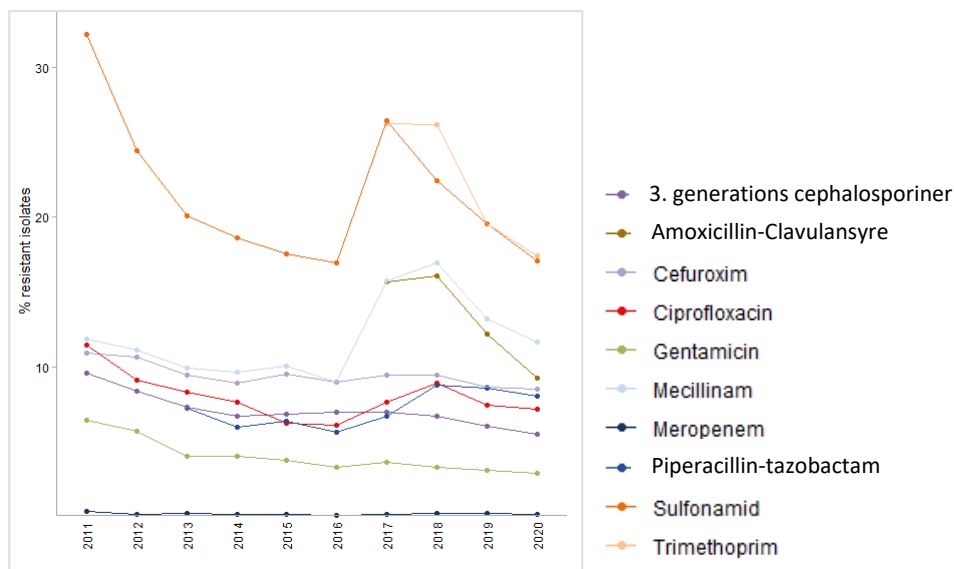
Figur 3 Andelen af resistente *E. coli* fra blodinfektioner på hospitalerne, 2011-2020



Klebsiella pneumoniae

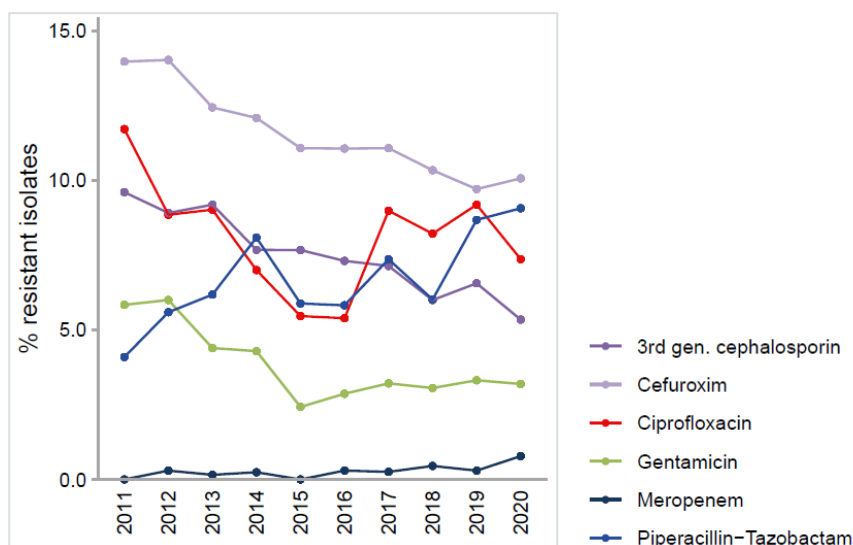
Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) kan forårsage urinvejsinfektioner, svær lungebetændelse og blodinfektioner. Infektioner med *K. pneumoniae* ses især blandt indlagte patienter og blandt patienter med fremmedlegemer på kroppen, f.eks. kateter. Antallet af infektioner med *K. pneumoniae* er steget med 48 % fra 2011 til 2020. Figur 4 og Figur 5 viser udviklingen i andelen af resistente *E. coli* fra hhv. urinvejsinfektioner og blodinfektioner på hospitalerne i perioden 2011-2020.

Figur 4 Andelen af resistente *K. pneumoniae* fra urinvejsinfektioner på hospitalerne, 2011-2020





Figur 5 Andelen af resistente *K. pneumoniae* fra blodinfektioner på hospitalerne, 2011-2020



Resistensen mod de testede antibiotika ligger på ca. 15 % og derunder for både blodinfektioner og urinvejsinfektioner. Resistensen mod kritisk vigtige antibiotika (3. generations cephalosporiner, cefuroxim, ciprofloxacin og meropenem) har været faldende de sidste 10 år, men faldet de sidste 5 år er mindre udtalt. Dog er der for bakterier isoleret fra blodinfektioner observeret en stigning i resistensen mod enkelte antibiotika fra 2019 til 2020. Årsagen vurderes at være konkrete udbrud af infektioner på hospitalerne. For *K. pneumoniae* ses også, at resistensen mod hyppigt anvendte antibiotika (mecillinam, sulfonamid og trimethoprim) er større end resistensen mod de kritisk vigtige antibiotika.

Pseudomonas aeruginosa

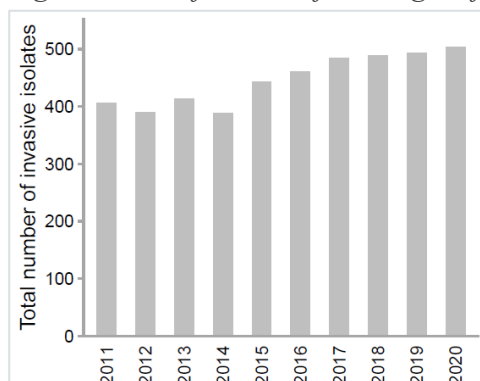
Pseudomonas aeruginosa kan forårsage blodinfektioner som følge af fremvækst i lunger, urinveje, brandsår, åbne sår eller via fremmedlegemer (f.eks. kateter). Patienter med nedsat immunforsvar, diabetes og cystisk fibrose er i øget risiko for infektion med *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa* er resistente mod en lang række antibiotika (også nogle af de kritisk vigtige) og forårsager ofte komplicerede infektioner, som kræver langvarig behandling med en kombination af flere antibiotika.

Figur 6 og

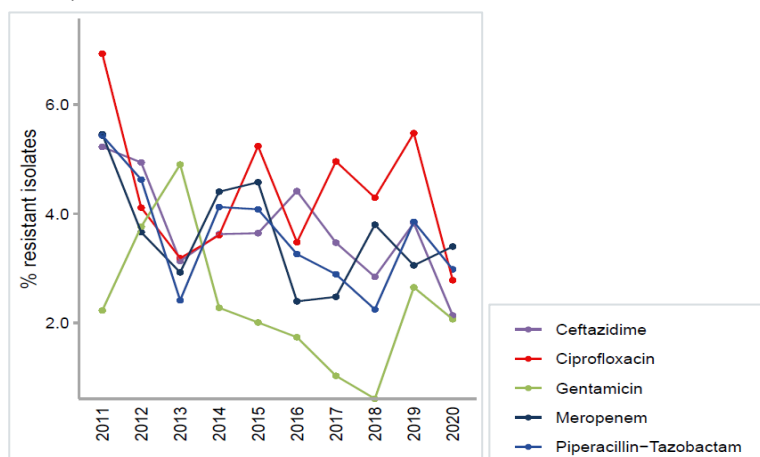
Figur 7 viser udviklingen i antallet af infektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* og disses resistens mod udvalgte antibiotika. Udviklingen og forekomsten er lav og stabil i Danmark.



Figur 6 Blodinfektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa*, 2011-2020



Figur 7 Andelen af resistente *Pseudomonas aeruginosa* fra blodinfektioner på hospita-
lerne, 2011-2020



Acinetocater

Acinetocater-bakterier forekommer i mange forskellige arter og er udbredt i naturen (jord og vand) samt i mennesker og dyr. De kan forårsage infektioner i urinveje, sår og lunger samt forårsage blodinfektioner. *Acinetobacter* er kendte for at være resistente mod en lang række antibiotika, hvorfor behandling af infektioner forårsaget af denne bakterie ofte kræver anvendelse af kritisk vigtige antibiotika.

Forekomsten af *Acinetobacter* i Danmark er lav (66 tilfælde i 2020) i modsætning til den høje forekomst i Syd- og Sydøsteuropa. Figur 8 viser udviklingen i resistensen mod udvalgte antibiotika i Danmark. Det kan være svært at konkludere på tallene, idet forekomsten er så lav, og resistensudviklingen er baseret på få infektioner.



Figur 8 Andelen af resistente Acinetobater fra blodinfektioner på hospitalerne, 2011-2020

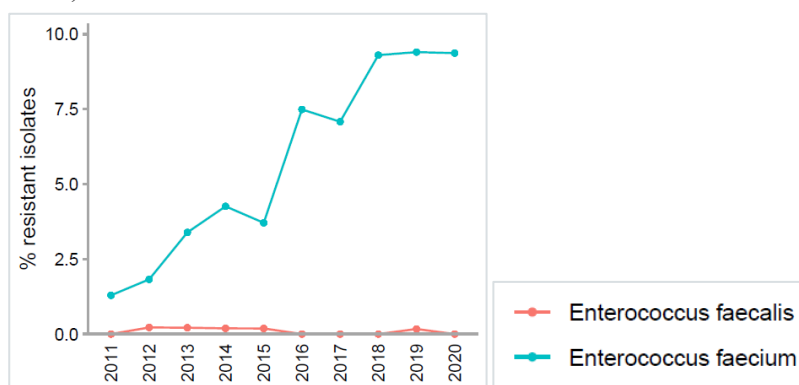


Enterokokker

Enterokokker forekommer naturligt i tarmfloraen hos mennesker og dyr. Der er identificeret mange forskellige arter af enterokokker, men *E. faecalis* og *E. faecium* er de arter, som oftest forårsager infektioner hos mennesker (urinvejsinfektioner, blodinfektioner eller infektioner i hjerteklapperne). Enterokokker er resistente mod en lang række antibiotika, hvorfor de har gode vækstbetingelser hos indlagte patienter, som bliver behandlet med antibiotika. Fremmedlegemer i kroppen (f.eks. kateter) er hyppig årsag til infektioner med enterokokker. Behandling af disse infektioner kræver typisk kombination af flere forskellige antibiotika.

Antallet af blodinfektioner forårsaget af *E. faecalis* og *E. faecium* er steget med 21 % i perioden 2011-2020. Det svarer til en årlig stigning på 5-7 %, primært drevet af *E. faecium*. Andelen af *E. faecium*, som er resistente overfor ampicillin (hyppigt anvendt bredspektret penicillin) har ligget på over 90 % siden 2010. Figur 9 viser, at andelen af *E. faecium*, som er resistente overfor vancomycin også steget markant siden 2012 (9 % i 2020). Resistensen mod vancomycin er højere i Danmark sammenlignet med de andre nordiske lande (0-2,3 %) og sammenlignet med lande som Frankrig og Spanien.

Figur 9 Andelen af vancomycin resistente Enterokokker fra blodinfektioner på hospitalerne, 2011-2020



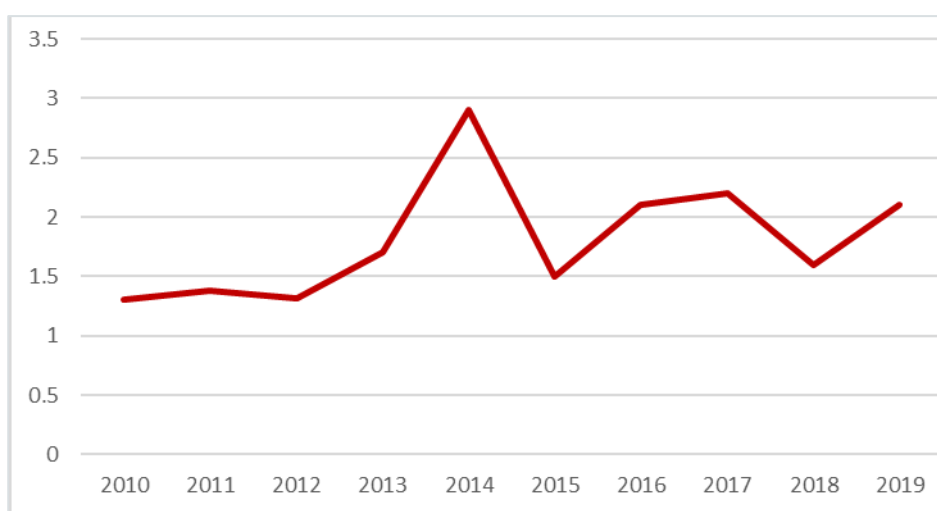


Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Overvågning af blodinfektioner med *Staphylococcus aureus* (SAB) viser, at antallet af inficerede patienter har været stigende de seneste 10 år, fra 1.425 i 2010 til 2.234 i 2019, og fra 26,9 per 100.000 indbyggere i 2010 til 38,5 per 100.000 i 2019.

SAB har en dødelighed på 20-23 %, og for de ældste (80+) er dødeligheden 40-45 %. Andelen af methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) blandt SAB har ligget mellem 1,3 % og 2,9 % i perioden 2010-2019 (Figur 10).

Figur 10 Andelen af *Staphylococcus aureus*, som er methicillin-resistente (MRSA), 2010-2019



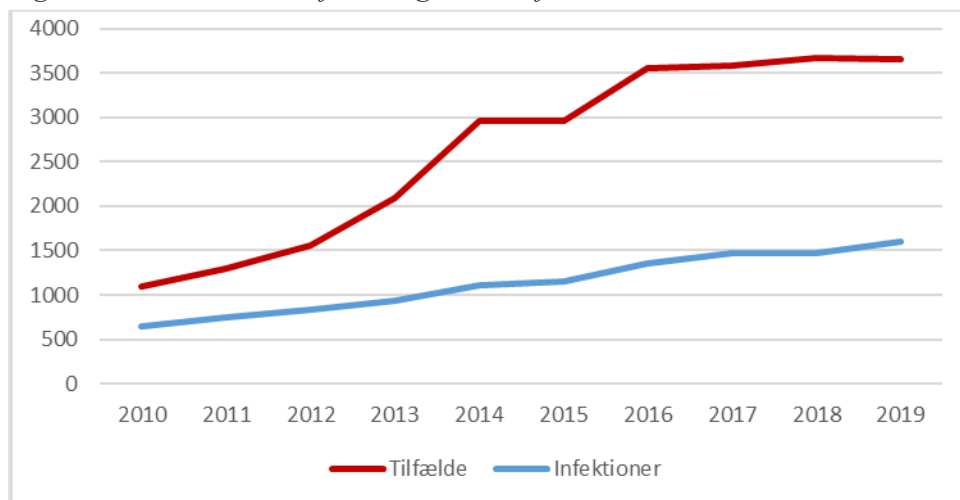
I 2020 fortsatte stigningen i antallet af SAB til 2.342 (40,2 per 100.000 indbyggere), mens andelen af MRSA blandt SAB var 1,6 %.

MRSA-overvågningen omfatter både infektioner og raske bærere. SSI overvåger antallet af nye MRSA, deres type og deres epidemiologiske oprindelse.

Mellem 2010 og 2016 steg antallet af nye MRSA eksponentielt og var primært drevet af det store antal tilfælde med husdyr-MRSA. Siden 2016 er antallet af nye tilfælde stagneret. Antallet af MRSA infektioner steg fra 647 i 2010 til 1.599 i 2020 (Figur 11).



Figur 11 Antal MRSA-tilfælde og antal infektioner med MRSA, 2010-2019



Tabel 1 viser den epidemiologiske klassifikation af nye MRSA-tilfælde i 2019.

Tabel 1 Epidemiologiske klassifikation af nye MRSA-tilfælde i 2019.

Klassifikation	Antal tilfælde	Procentvis andel
Import fra udlandet	651	18 %
Hospitalserhvervet	75	2 %
Samfundserhvervet med forudgående kontakt til sygehusvæsen m.m.	229	6 %
Ansatt i sundhedsvæsenet	44	1 %
Samfundserhvervet	1.536	42 %
Husdyr-MRSA	1.122	31 %

I 2020 faldt antallet af nye MRSA-tilfælde med 21 % sammenlignet med 2019, hvilket kan tilskrives coronarelaterede restriktioner i samfundet, herunder rejserestriktioner, begrænset social kontakt samt udskydelse af lægebesøg og operationer.

Vancomycin resistente enterokokker (VRE)

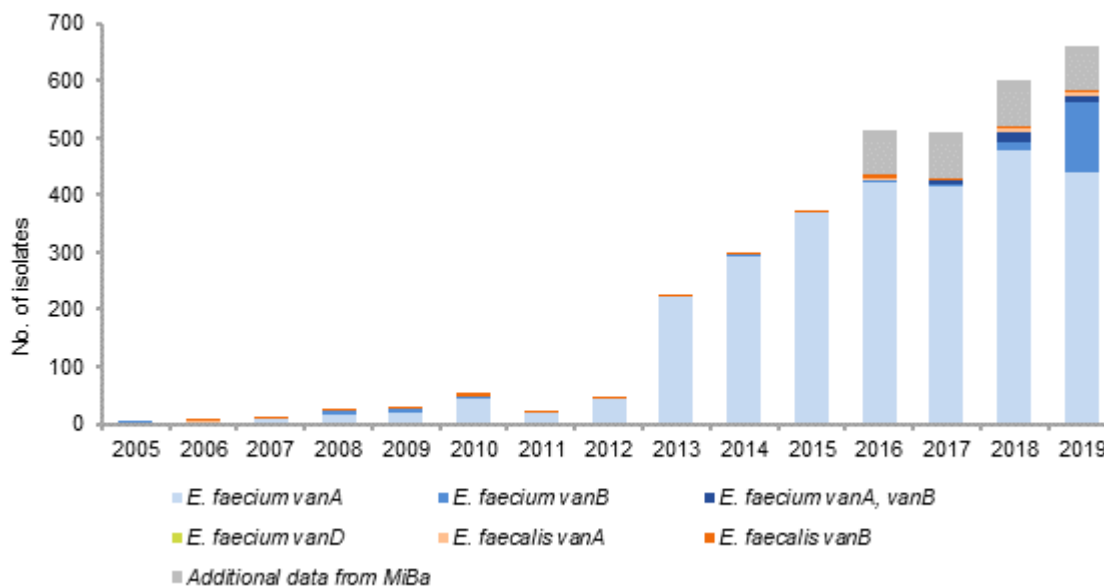
Alvorlige infektioner med enterokokker behandles normalt med vancomycin, men disse kan udvikle resistens mod vancomycin; såkaldte vancomycin-resistente enterokokker (VRE). Enterokokker har naturlig resistens mod smalspektrede penicilliner og cefalosporiner, og når de samtidig bliver resistente overfor vancomycin, medfører dette stærkt reducerede behandlingsmuligheder.

Siden 2001 har SSI forestået laboratorieovervågning af VRE i Danmark. Landets KMA'er har på frivillig basis indsendt VRE-isolater til SSI's overvågning, som generelt fokuserer på isolater fra infektioner. Sidstnævnte undergår molekylær typning ved WGS. Fra 2012 og frem mod 2020 er der observeret en stødt stigning af VRE i Danmark. I 2019



blev 660 VRE rapporteret, og præliminære tal for 2020 viser et tilsvarende højt niveau (Figur 12).

Figur 12 Antal tilfælde af vancomycin resistente enterokokker samt fordelingen af forskellige arter, 2005-2019



Fra 2015 er alle kliniske VRE blevet helgenomsekvenseret, hvilket har vist, at VRE opstår, selekteres og spredes i det danske hospitalsmiljø. Der er således ingen tegn på, at den aktuelle forekomst af VRE skyldes import fra landbrug og samfund. Kun i få tilfælde er der rapporteret import fra andre lande. VRE-infektioner kan derfor karakteriseres som en altovervejende hospitalserhvervet infektioner.

Langt hovedparten af isolaterne tilhører få dominante typer, som afløser hinanden. Det vil sige, at der til stadighed dannes nye effektivt spredende kloner i det danske hospitalsystem, og disse spredes tværregionalt. Indtil 2018 skyldtes VRE-problemstillingen næsten udelukkende *vanA* positive *E. faecium*, men i 2020 er den nye *vanB* positiv *E. faecium*-klon dominerende. Det konstante skifte i typer kan give udfordringer i diagnosen af VRE, hvilket kan medføre, at nogle kloner kan være underdiagnosticeret. Stigningen af *vanB* positive *E. faecium* i 2020 vækker stor bekymring.

Carbapenemase-producerende organismer (CPO)

I 2018 blev CPO anmeldelsespligtig, og der blev etableret en systematisk overvågning af colistin- og linezolidresistens.

Antibiotika, der tilhører gruppen af carbapenemer, anvendes til at behandle alvorlige infektioner med bakterier, der er resistente mod en lang række antibiotika (de betegnes derfor multiresistente) inklusiv 3. generations cephalosporiner (se afsnittet om Extended Spectrum Beta-Latamase producerende bakterier). Carbapenemer er således den bedste



og foretrukne mulighed for behandling af infektioner med mange typer af multiresistente bakterier.

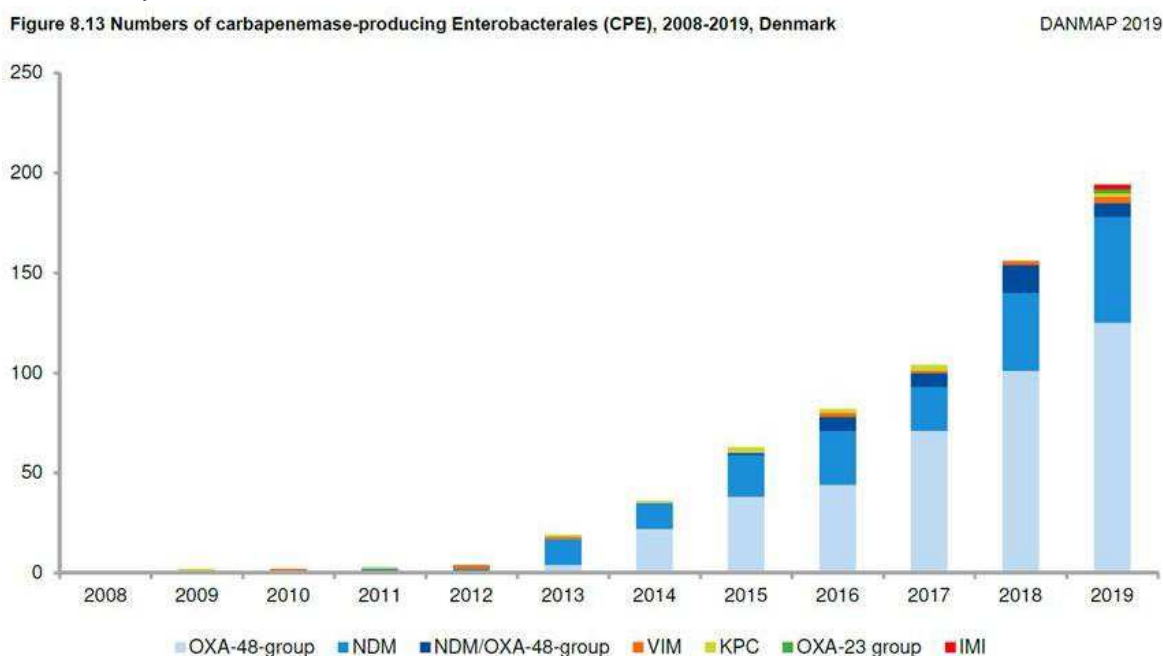
CPO er multiresistente bakterier, der er resistente over for carbapenemer. Denne resistens forårsages ofte af overførbare resistensmekanismer, kaldet carbapenemaser (Figur 13).

CPO kan opdeles i to hovedgrupper:

1. Tarmbakterier: carbapenemase-producerende enterobakterier (CPE), f.eks. *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae*
2. Miljøbakterier: carbapenemase-producerende *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter baumannii*

CPE-betegnelsen anvendes, når det drejer sig om tarmbakterier, og de udgør således en delmængde af CPO (dvs. CPO = CPE + miljøbakterier). Idet især CPE er naturligt forekommende i tarmen hos både raske og syge mennesker, kan man sagtens være rask bærer (og evt. smitte) med en CPE, længe inden den giver anledning til infektion i en given patient.

Figur 13 Antal carbapenemase-producerende enterobakterier (CPE) samt fordeling af resistenszymer, 2008-2019



I Danmark bliver alle CPO-fund indsendt til SSI til molekylær typning ved WGS. CPE-fund i mennesker (både fra raske bærere og fra infektioner) er desuden anmeldelsespligtige.



De kendte danske tilfælde af CPO har indtil for få år siden primært været erhvervet i udlandet, men i de seneste ca. 5 år har der også været en del tilfælde af smitte i Danmark i forbindelse med hospitalsindlæggelse. Hospitalsmitten kan ofte henføres til specifikke lokale eller regionale hospitalsudbrud. Udover at CPO kan spredes mellem patienter, kan selve carbapenemase-mekanismen også overføres til andre bakterier hos den enkelte patient, typisk hvor der er mange bakterier til stede, f.eks. i tarmen eller i sår. Den relativt nye MinION DNA-sekvenseringsteknologi har vist sig succesfuld og er implementeret som en særlig styrke til karakterisering af plasmid-båren antibiotikaresistens. Dette er afgørende, da disse plasmider kan spredes imellem forskellige bakteriearter.

Der er et teoretisk potentiale for, at CPO kan overføres som zoonose (fra dyr til mennesker), da de samme bakteriearter findes i begge reservoirs. Det skal dog understreges, at en sådan zoonotisk smitte ikke er påvist endnu for CPO-bakterier. Dette kan hænge sammen med, at carbapenemer ikke anvendes til behandling af produktionsdyr i Europa.

I 2020 fortsatte antallet CPE/CPO-fund i Danmark med at stige. Stigningen er en anelse mindre drastisk end de forrige år og er især drevet af få regionale hospitalsudbrud.

Extended Spectrum Beta-Lactamase producerende bakterier

3. generations cephalosporiner betegnes som kritisk vigtige og anvendes især til at behandle multiresistente gram negative bakterier. Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) er betegnelsen for et enzym i bakterier, f.eks. *E. coli*, der kan nedbryde 3. generations cephalosporiner. I Danmark er mellem 5 % og 7 % af alle *E. coli* fra infektioner (urin, sår, blod osv.) ESBL-producerende. I den nationale overvågning indsamles alle ESBL-producerende *E. coli* fra blodinfektioner som en frivillig ordning til molekylær typning ved WGS (Tabel 1 Tabel 2). Dette udgør kun en mindre del af det samlede antal ESBL-producerende bakterier fra infektioner, men giver stadigvæk et godt billede af resistensudviklingen.

Tabel 2 Antal ESBL producerende *E. coli*, 2014-2019

Region	DANMAP 2014	DANMAP 2015	DANMAP 2016	DANMAP 2017	DANMAP 2018	DANMAP 2019
	Number	Number	Number	Number	Number	Number
The Capital Region of Denmark	110	116	111	112	154	124
The Zealand Region	27	14	36	38	23	53
Region of Southern Denmark	43	45	67	76	75	97
Central Denmark Region	43	59	66	80	74	67
North Denmark Region	22	41	32	31	26	34
Total Numbers	245	275	312	337	352	375



De ESBL-producerende bakterier kan deles op i to hovedgrupper:

1. Enterobakterier/tarmbakterier, som f.eks. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* og *Salmonella*
2. Miljøbakterierne *Acinetobacter baumannii* og *Pseudomonas auroginosa*.

3. generations cephalosporiner har tidligere været anvendt i den animalske produktion. ESBL-producerende bakterier forekommer derfor fortløbende i produktionsdyr og de tilhørende fødevarer på trods af, at brugen af 3. generations cephalosporiner ophørte i landbruget i 2010. Den danske overvågning (DANMAP) har i mange år sammenlignet ESBL-producerende bakterier fra dyr og mennesker for at følge mulig zoonotisk smitte. Det har kun i sjældne tilfælde været muligt at genfinde samme typer ESBL-producerende *E. coli* i mennesker og dyr. Dette kan tolkes som, at overførslen mellem dyr og mennesker er begrænset i Danmark.

I Danmark og på verdensplan er der inden for de seneste 10 år observeret en stigende forekomst af ESBL-producerende *E. coli* og ESBL-producerende *K. pneumoniae*, men resistensen kan også overføres til andre beslægtede bakterier som f.eks. salmonella-bakterier m.v. De ESBL-producerende bakterier er ofte også resistente over for andre antibiotika (ikke-beta-laktam antibiotika), typisk gentamicin og fluorokinoloner. De betegnes derfor som multiresistente bakterier. Behandling af disse kan blive vanskelig, da udvalget af effektive antibiotika er begrænset.

Kilden til forekomsten af ESBL-producerende bakterier hos patienter i Danmark er ikke kortlagt. Det må antages, at bl.a. udlandsrejser, samfundssmitte samt hospitalssmitte alle bidrager til forekomsten, da de samme undertyper ("klonale linier") ses over hele verden samt inden for samme hospitaler og regioner.

Der er sket et lille fald i antallet af ESBL-producerende bakterier fra 2019 til 2020. Dette kan hænge sammen med den faldende rejseaktivitet og behandlingsaktivitet på hospitalerne i Danmark som følge af covid-19-restriktionerne. Stigningen kan måske også delvist forklares ved en mere restriktiv anvendelse af 3. generations cephalosporiner til behandling af infektioner.

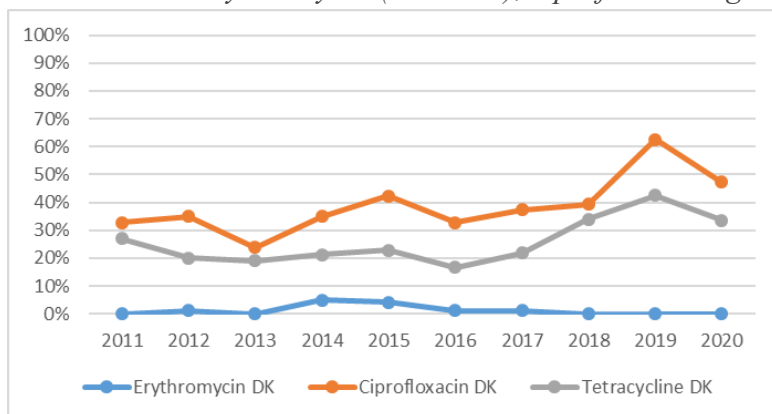
Resistens i zoonotiske bakterier, *Campylobacter* og *Salmonella*

Zoonoser er sygdomme, der kan overføres mellem dyr og mennesker, ofte via mad, men også via vand, ved direkte kontakt mellem mennesker og dyr eller via miljøet. SSI overvåger resistensforholdene i zoonotiske *Salmonella* og *Campylobacter* fra mennesker. Det typiske sygdomsbillede ved *Campylobacter* og *Salmonella* infektioner er diarre, der oftest går over af sig selv. I visse tilfælde er behandling med antibiotika påkrævet, og når det er tilfældet, behandles der ofte med macrolider i form af azithromycin.

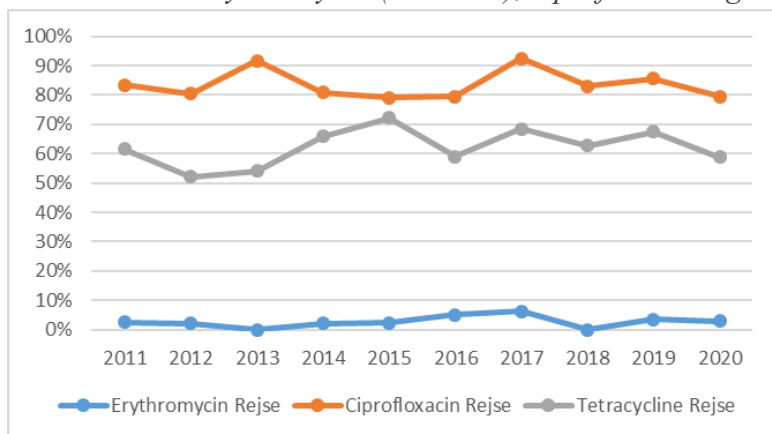


Figur 14 viser, at antibiotikaresistens er hyppigt forekommende hos *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), der er den dominerende årsag til campylobacteriose i Danmark. Figur 15 viser, at resistensniveauet typisk er højere, når infektionerne er erhvervet i udlandet i forhold til infektioner, der er erhvervet i Danmark. Erythromycin bruges til at overvåge macrolid-resistens. Forekomsten af erythromycin-resistens er lav, specielt i isolater fra infektioner erhvervet i Danmark. Niveaue af tetracyclin- og ciprofloxacin (fluorokinolon)-resistens hos *C. jejuni* er generelt meget højt, og det gælder både dansk og udenlandsk erhvervede infektioner. For patienter med indenlandsk erhvervede infektioner ses dog et fald i forekomsten af tetracyclin- og ciprofloxacin-resistensen fra 2019 til 2020.

Figur 14 Andelen af *Campylobacter jejuni* fra infektioner erhvervet i Danmark, som er resistente mod erythromycin (macrolid), ciprofloxacin og tetracyclin, 2011-2020.



Figur 15 Andelen af *Campylobacter jejuni* fra infektioner erhvervet i udlandet, som er resistente mod erythromycin (macrolid), ciprofloxacin og tetracyclin, 2011-2020.

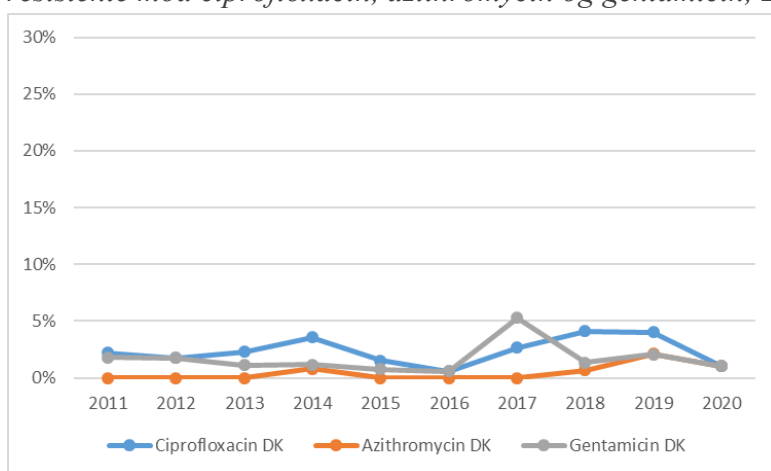


I Danmark er *Salmonella Typhimurim* og *Salmonella Enteritidis* de serotyper, der hyppigst forårsager salmonellose hos mennesker. Der er en klar sammenhæng mellem serotype og resistens hos *Salmonella*. For *Salmonella Typhimurium* ses ofte resistens overfor ampicillin, tetracyclin og sulfamid. I 2019 var mere end to tredjedele af isolaterne resistente over for disse antibiotika. Omvendt er *Salmonella Enteritidis* ofte følsom over

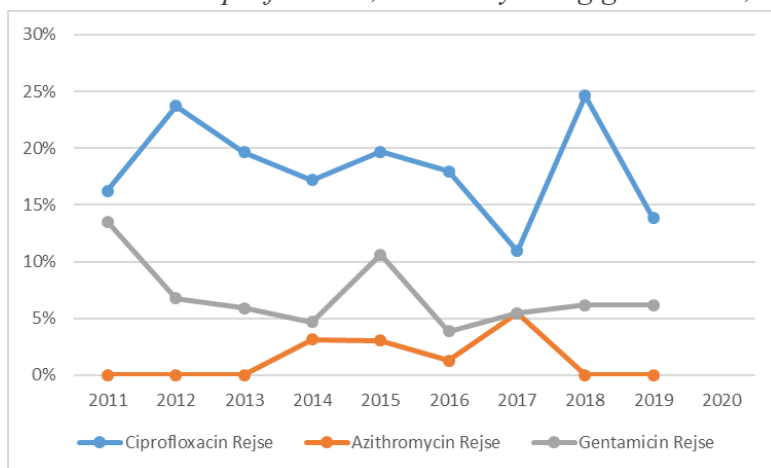


for de antibiotika, som de testes mod. På den anden side er der visse serotyper, der ofte er resistente over for mange antibiotika, herunder antibiotika, der er defineret som kritisk vigtige. Ligesom for *Campylobacter* gælder, at *Salmonella*-infektioner, der er erhvervet i udlandet ofte associeres med højere resistensforekomst end i tilsvarende infektioner erhvervet i Danmark. Dette ses i Figur 16 og Figur 17, som viser udviklingen i resistens over for ciprofloxacin, gentamicin og azithromycin hos *Salmonella Tyhimurium* (inkl. monofatiske varianter) i patienter med infektioner erhvervet i hhv. Danmark og udlandet i perioden 2011-2020.

Figur 16 Andelen af *Salmonella Tyhimurium* fra infektioner erhvervet i Danmark, som er resistente mod ciprofloxacin, azithromycin og gentamicin, 2011-2020.



Figur 17 Andelen af *Salmonella Tyhimurium* fra infektioner erhvervet i udlandet, som er resistente mod ciprofloxacin, azithromycin og gentamicin, 2011-2020.



Ciprofloxacin (fluorokinolon), gentamicin, som er kritisk vigtige antibiotika, og azithromycin anvendes ofte til behandling af danske patienter. Figur 16 viser, at resistensniveauet hos patienter med dansk erhvervede infektioner er under 5 % for de tre antibiotika,



mens resistensniveauerne for ciprofloxacin og gentamicin er højere i bakterier fra patienter med rejsehistorik (Figur 17). Covid-19 medførte færre rejseassocierede *Salmonella*-tilfælde i 2020, og derfor er data fra 2020 ikke vist. Resistensforholdene hos *Salmonella* overvåges også for de moderne cephalosporiner (AmpC, ESBL og carbapenemase producerende *Salmonella*). For disse kritiske antibiotika ses sjældent resistens i bakterier fra danske patienter, og når det observeres, er det ofte fra rejseassocierede tilfælde.

Gennem de senere år har SSI implementeret WGS af *Salmonella* og *Campylobacter*. Dette har forbedret overvågningen af resistens og givet et overblik over de gener og mutationer, der forårsager resistens. Sekvensdata anvendes både til at forudsige resistens hos *Campylobacter* og *Salmonella* og til at vurdere epidemiologien af forskellige undertyper af resistente *Campylobacter* og *Salmonella*.

Clostridioides difficile

Clostridioides difficile (*C. difficile*)-infektioner i Danmark har de seneste 5 år ligget på omkring 4.500-5.000 tilfælde per år. *C. difficile*-infektioner er oftest forbundet med sygehusindlæggelse og med forudgående antibiotikabehandling mod andre infektioner. Ud over sygehusassociationen ses i stigende grad også samfundserhvervede infektioner de seneste år. *C. difficile* har en naturlig og/eller erhvervet resistens over for antibiotika, hvoraf nogle subtyper er multiresistente. Systematisk national overvågning startede i 2008 og blev udvidet i 2016 med en sentinel overvågning. Siden 2018 har overvågningen været baseret på WGS. Den mest udbredte sygehusklon, CD027, som også er multiresistent, har været årsag til udbrud på flere danske sygehuse siden 2008. En målrettet indsats har mindsket forekomsten af CD027 de seneste 5 år. Samtidig er prævalensen af andre multiresistente typer dog steget. *C. difficile* behandles hyppigst med vancomycin og metronidazol. Resistens mod disse er observeret mange steder i udlandet, men meget sjældent i Danmark. *C. difficile*-typer, der er hyppige hos mennesker er fornyelig fundet både hos hunde og slagtesvin i Danmark. Der kan således være humane infektioner, der kan være zoonotiske.

Seksuelt overførbare infektioner

Resistensforholdene for *Neisseria gonorrhoeae* overvåges ved frivillig indsendelse af isolater fra de regionale KMA'er. Resistens mod førstevalgspræparatet ceftriaxon har ikke været påvist i de seneste år (kun i ét tilfælde siden 2000), og generelt er resistensniveauet meget lavt og stabilt. Ciprofloxacin-resistensen har været stigende de seneste år, men da dette stof kun anvendes efter følsomhedsbestemmelse, er det ikke et klinisk problem. Azithromycin-resistensen har ligget jævnt omkring 10 % de seneste år.

Som et nyt tiltag er det besluttet at overvåge resistens i *Mycoplasma genitalium*. Dette er indtil videre kun muligt for de prøver, som undersøges på SSI, men senere vil data fra Den Danske Mikrobiologidatabase (MiBa) blive anvendt for at skabe et landsdækkende



overblik. Ca. 50 % af *M. genitalium*-infektioner er forårsaget af azithromycin-resistente stammer. Dette niveau har været svagt stigende de seneste år. Moxifloxacin-resistens vil blive overvåget fremadrettet, men ligger for tiden på et niveau under 5 % afhængigt af patientgruppe. På grund af tiltagende problemer med multiresistens internationalt forskes der aktivt i afprøvning af nye antibiotika og kombinationer af gamle midler.

Humanpatogene svampe

Tre grupper af svampe forårsager langt de fleste svampeinfektioner i mennesker: *Aspergillus*, *Candida* og dermatofytter (hudsvampe i daglig tale). Forenklet giver *Aspergillus* lungeinfektioner hos patienter med svækket immunsystem eller lungesygdom, *Candida* giver blodinfektion hos patienter med risikofaktorer (antibiotikabehandling, drop i blodårer, mavetarmoperationer, svækket immunsystem m.m.), mens dermatofytter giver hud-, hår- og negleinfektioner hos både tidligere raske og svækkede personer. Resistens er stigende i alle tre grupper og følges på SSI som beskrevet nedenfor.

Aspergillus

Aspergillus er en skimmelsvamp, der er vidt udbredt i naturen. Vi indånder mellem 10 og 100 svampesporer per kubikmeter luft hver dag. Der findes tre lægemiddelgrupper til behandling af *Aspergillus*-infektioner (azol, echinocandin og amphotericin B). Azol er langt den mest effektive gruppe og den eneste, der kan gives som tablet behandling.

Azol-resistens blev første gang påvist og publiceret i verdenslitteraturen i 1990'erne. Azol-resistens er stigende på verdensplan, dels betinget af resistensudvikling efter langvarig medicinsk behandling for kroniske infektioner hos lungesyge patienter, men også betinget af, at azolresistente *Aspergillus* findes i miljøet pga. azoler til plantebeskyttelse og materiale-preservation.

SSI startede en national overvågning i oktober 2018. Data for de første 18 måneder er sammenfattet i [DANMAP 2019](#), og data for de første fulde to år bliver beskrevet i den kommende DANMAP 2020. Overordnet ses en resistensrate på ca. 6 % i patientprøver, hvoraf halvdelen skyldes brug af azoler i miljøet.

Et studie vedr. forekomst af azolresistente *Aspergillus* i miljøet i Danmark er påbegyndt i efteråret 2020, støttet af en 3-årig bevilling til SSI, GEUS og Aarhus Universitets afdeling for agroøkologi. Foreløbig er miljøprøver fra marker, luft under høst, bede og produkter (kartofler og potteplanter) undersøgt, og alle er fundet at indeholde azolresistente *Aspergillus*.



Candida

Candida er en gærsvamp, som naturligt forekommer på slimhinder. Der findes forskellige arter, hvoraf den hyppigste (*C. albicans*) er fuldt følsom over for de tre tilgængelige lægemiddelgrupper, mens den næsthyppigste (*C. glabrata*) er naturligt mindre følsom eller resistent over for azoler.

Resistens i *Candida* kan ske på to måder. Dels ved en forskydning af, hvilke arter der giver infektion (dvs. flere infektioner med de arter, der ikke er fuldt følsomme), dels ved, at der opstår resistens i *Candida*-arter, der normalt er følsomme. Førstnævnte er hyppigst.

SSI har siden 2004 overvåget artsfordeling og resistensforhold for blodinfektioner med *Candida*. Data findes i [DANMAP 2019](#)-rapporten. Overordnet er der sket en markant ændring i artsfordeling, så *C. glabrata* (der ikke er fuldt følsom for azoler) i dag udgør knap en tredjedel af infektionerne, mens *C. albicans* (der er fuldt følsom) nu udgør under halvdelen af infektionerne. *C. albicans* udgjorde langt hovedparten, da overvågningen startede. Erhvervet fluconazol-resistens er set hos 4,6 % af *Candida*-svampene i 2016-2018. Erhvervet echinocandin-resistens er steget, siden overvågningen startede (fra 0,0 % til 1,5 %), men ligger fortsat relativt lavt.

Dermatophytter

Dermatophytter er langsomt voksende skimmelsvampe, der trives i keratinholdigt væv (hud, hår og negle). Infektionerne er banale, men livskvalitetsforringende. Nogle dermatophytarter findes hos dyr, hvorfra mennesker smittes, mens andre arter alene findes hos mennesker og derfor kan give anledning til udbrud (f.eks. på skoler, daginstitutioner, sportshaller, fitnesscentre og svømmehaller). Infektionerne behandles primært med terbinafin.

Terbinafin-resistens er de seneste år blevet tiltagende påvist og ses i visse egne (især i Asien) i op til 30 % af infektionerne. I Danmark har vi ikke en overvågning, men på SSI er et stigende antal resistente infektioner påvist både hos etniske danskere og importeret fra udlandet (ferieophold eller med immigranter). Denne udvikling er bekymrende især set i lyset af, at der normalt ikke foretages resistensbestemmelse af hudsvampeinfektioner, og derfor kan tallene være underestimerede. I Asien tales om en epidemi af resistente hudsvampeinfektioner, og flere rapporter beskriver stigende resistens i europæiske lande. Det første Terbinafin-resistente isolat blev påvist i Danmark i 2013, mens 20 tilfælde blev påvist i 2020 på trods af, at der stort set ikke undersøges for Terbinafin-resistens.

