

Udarbejdet af	Jesper Larsen (SSI), Lina Maria Cavaco (SSI), Christian Østergaard Andersen (SSI), Mikkel Lindegaard (SSI), Louise Roer (SSI), Peter Damborg (KU), Luca Guardabassi (KU)
Øvrige deltagere	
Kontaktperson i FVST	Helene Rugbjerg og Karen Pankoke

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
11. september 2025	24. oktober 2025	14. oktober 2025	01

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2025-02298	061-0477/25-3680	25/03583

Besvarelse vedr.

▸ Cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* fra grise

Bestilling

▸ Med henvisning til kvartalsmødet afholdt d. 29/4-2025 og kapitel 9 i DANMAP-rapporten for 2024 om resistens i dyrepatogener er der observeret en let øget forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* fra grise. Derfor ønsker Fødevarestyrelsen svar på nedenstående spørgsmål.

- 1) Hvilke resistensmekanismer er årsag til cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli*?
- 2) Er der en sammenhæng mellem antibiotikaforbruget og den øgede forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli*?
- 3) Hvilke konsekvenser har den øgede forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* for de fremtidige behandlingsmuligheder af *E. coli*-diarré hos grise?
- 4) Hvilke konsekvenser har den øgede forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* for den humane sundhed?

Fødevarestyrelsen ønsker svar på en række spørgsmål på baggrund af en henvendelse fra DK-VET om en øget forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* fra grise observeret i forbindelse med resistensovervågningen under den veterinære myndighedsaftale.

Fødevarestyrelsen ønsker med spørgsmålene til DK-VET en dybere forståelse af årsagerne til og konsekvenserne af den øgede forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli*, både for grises og menneskers sundhed.

Svar

▸ Bevarelsen indeholder en generel beskrivelse af vores fund efterfulgt af svarene på de enkelte spørgsmål.

Hæmolytisk *E. coli* er en af hovedårsagerne til fravænningsdiarré i grise. I løbet af de seneste år er der sket en signifikant stigning i forekomsten af hæmolytisk *E. coli*, der er resistente overfor neomycin og apramycin ([DANMAP 2024](#)). I 2024 sås der desuden en nonsignifikant stigning i forekomsten af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli*, fra 4,7% i 2023 til 8,2% i 2024. Cefpodoxim er et 3. generations cephalosporin og har siden 2022 været brugt i det panel, som Veterinært Laboratorium under Landbrug & Fødevarer benytter til resistensbestemmelse af *E. coli*. Tabel 1 viser en liste over de 3. og 4. generations cephalosporiner, der har været benyttet til resistensbestemmelse af *E. coli* samt de tilhørende epidemiologiske cutoffs (ECOFFs), tentative ECOFFs og kliniske breakpoints i grise og mennesker for *E. coli*. Med hensyn til 3. generations cephalosporiner blev cefotaxim udskiftet med cefpodoxim i 2022, mens ceftiofur blev fjernet, da det kun er godkendt til luftvejsinfektioner. Til gengæld blev cefquinom – et 4. generations cephalosporin – inkluderet på panelet, selvom der for nuværende ikke findes internationalt anerkendte breakpoints for dette stof.

Tabel 1:
Liste over 3. og 4. generations cephalosporiner der har været benyttet til resistensbestemmelse af hæmolytisk *E. coli* fra grise, 2016-2024

Navn	Generation	Periode	R > (µg/ml)				
			VET-LAB	(T)ECOFF	CLST-VET01S	CLSI-M100	EUCAST
Cefotaxim	3.	2016-2022	0,25	0,25	-	-	1 ^a eller 2 ^b
Cefpodoxim	3.	2022-2024	2	(2)	-	-	1 ^c
Ceftiofur	3.	2016-2022	4	1	4	-	-
Cefquinom	4.	2022-2024	0,25	-	-	-	-

^a Meningitis.

^b Andre indikationer end meningitis.

^c Kun ukomplicerede urinvejsinfektioner.

Forkortelser: R, resistens; VET-LAB, Veterinært Laboratorium, (T)ECOFF, (tentativ) epidemiologisk cutoff; CLSI-VET01S, kliniske breakpoints i grise fra Clinical & Laboratory Standards Institute; CLSI-M100, kliniske breakpoints i mennesker fra Clinical & Laboratory Standards Institute; EUCAST, kliniske breakpoints i mennesker fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Tabel 2 og Figur 1 viser forekomsten af 3. og 4. generations cephalosporin-resistens i hæmolytisk *E. coli* fra grise i perioden fra 2016 til 2024 ([DANMAP 2024](#)).

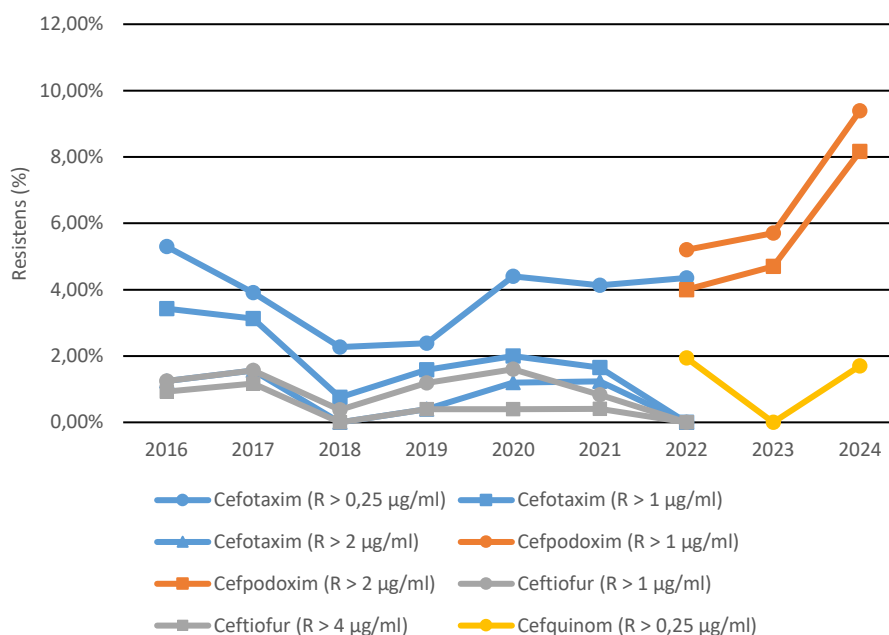
Tabel 2:
Forekomst af 3. og 4. generations cephalosporin-resistens i hæmolytisk *E. coli* fra grise, 2016-2024

År	R (%)							
	Cefotaxim R > 0,25 µg/ml	Cefotaxim R > 1 µg/ml	Cefotaxim R > 2 µg/ml	Cefpodoxim R > 1 µg/ml	Cefpodoxim R > 2 µg/ml	Ceftiofur R > 1 µg/ml	Ceftiofur R > 4 µg/ml	Cefquinom R > 0,25 µg/ml
2016	5,30%	3,43%	1,25%		-	1,25%	0,93%	-
2017	3,91%	3,13%	1,56%		-	1,56%	1,17%	-
2018	2,27%	0,76%	0,00%		-	0,38%	0,00%	-
2019	2,38%	1,59%	0,40%		-	1,19%	0,40%	-
2020	4,40%	2,00%	1,20%		-	1,60%	0,40%	-
2021	4,13%	1,65%	1,24%		-	0,83%	0,41%	-
2022	4,35%	0,00%	0,00%	5,20%	4,00%	0,00%	0,00%	1,94%
2023	-			5,70%	4,70%	-	-	0,00%
2024	-			9,39%	8,16%	-	-	1,70%

Noter: I alt blev der testet 242-321 stammer pr. stof pr. år bortset fra i 2022, hvor 46 stammer blev testet for resistens overfor cefotaxim og ceftiofur.

Forkortelser: R, resistens.

Figur 1:
Forekomst af 3. og 4. generations cephalosporin-resistens i hæmolytisk *E. coli* fra grise, 2016-2024



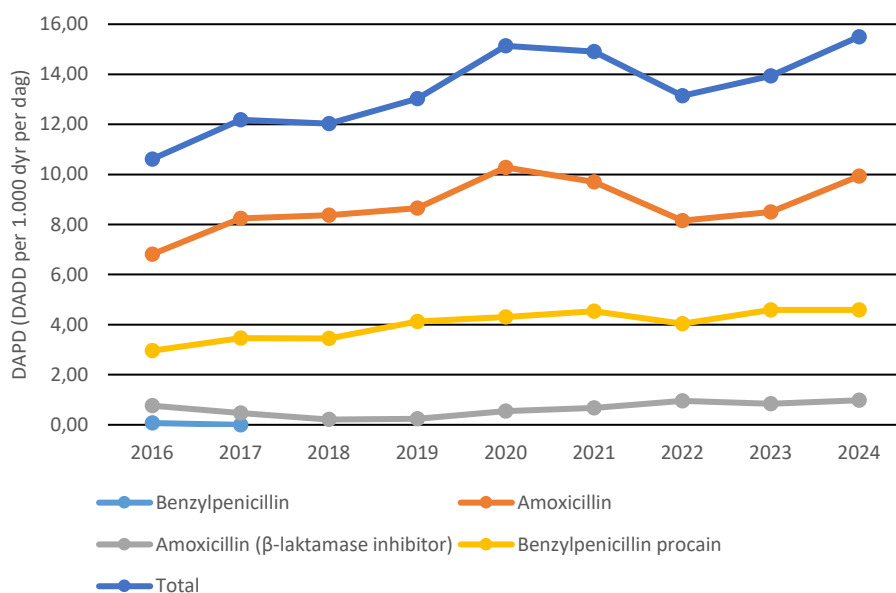
I Danmark kan følgende β -laktam antibiotika bruges til behandling af *E. coli*-diarré i grise ifølge deres markedsføringstilladelse: benzylpenicillin i kombination med dihydrostreptomycin, amoxicillin og amoxicillin i kombination med clavulansyre – en β -laktamase inhibitor (FVST j.nr. 2024-15-25-00904). Tabel 3 og Figur 2 viser forbruget af β -laktam antibiotika i fravænningsgrise i perioden fra 2016 til 2024 ([DANMAP 2024](#)).

Tabel 3:
Forbrug af β -laktam antibiotika i fravænningsgrise, 2016-2024

År	DAPD (DADD per 1.000 dyr per dag)				
	Benzylpenicillin	Amoxicillin	Amoxicillin (β -laktamase inhibitor)	Benzylpenicillin procain	Total
2016	0,07	6,81	0,77	2,96	10,61
2017	0,00	8,25	0,47	3,46	12,18
2018	-	8,37	0,21	3,45	12,03
2019	-	8,65	0,24	4,13	13,02
2020	-	10,28	0,54	4,31	15,13
2021	-	9,70	0,67	4,54	14,91
2022	-	8,15	0,95	4,04	13,14
2023	-	8,50	0,84	4,59	13,93
2024	-	9,93	0,98	4,59	15,50

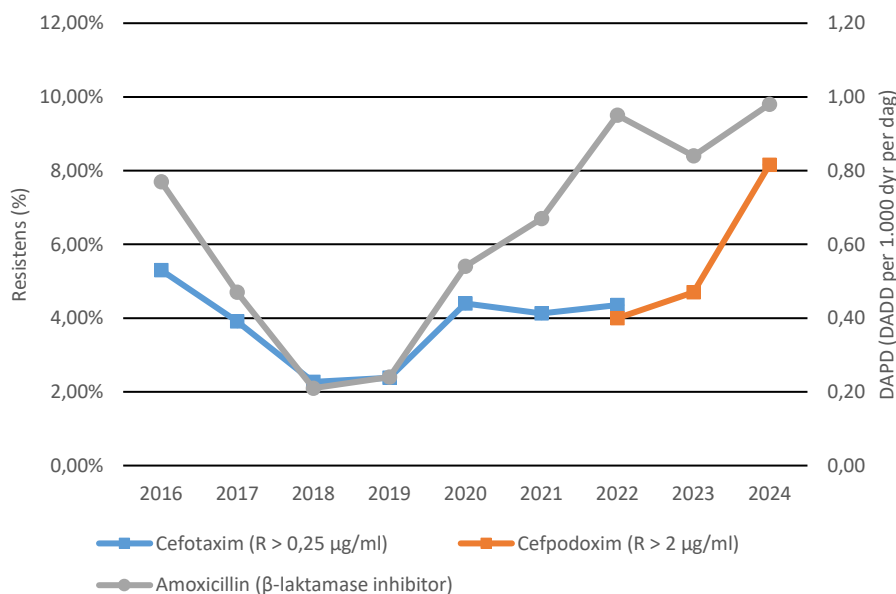
Noter: Det skal bemærkes, at benzylpenicillin procain er godkendt til systemiske infektioner i grise men ikke til behandling af *E. coli*-diarré.
Forkortelser: DAPD, proportion of population in treatment per day; DADD, defined animal daily dose.

Figur 2:
Forbrug af β -laktam antibiotika i fravænningsgrise, 2016-2024



I princippet kan alle β-laktam antibiotika selekttere for 3. generations cephalosporin-resistens i hæmolytisk *E. coli*. Det samlede forbrug af β-laktam antibiotika er steget med ca. 46% i perioden fra 2016 til 2024, herunder med ca. 11% fra 2023 til 2024 hvor vi så en stigning på 74% i forekomsten af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli*. Det skal bemærkes, at vi så en parallel udvikling i cefotaxim- og cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* baseret på (tentative) ECOFFs og forbruget af amoxicillin i kombination med β-laktamase inhibitorer i fravænningsgrise i perioden fra 2016 til 2024, hvilket er tydeliggjort i Figur 3.

Figur 3:
Sammenhængen mellem cefotaxim- og cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* baseret på (tentative) epidemiologisk cutoffs og forbruget af amoxicillin i kombination med β-laktamase inhibitorer i fravænningsgrise, 2016-2024



ECOFF er den MIC-værdi, over hvilken bakteriestammer har fænotypisk detekterbare erhvervede resistensmekanismer. Stammer, der udviser MICs på eller under ECOFF, er medlemmer af vildtypepopulationen for den pågældende art og det pågældende stof. Disse resultater kunne tyde på, at det er en direkte kausal sammenhæng mellem cefotaxim- og cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* og forbruget af amoxicillin i kombination med β -laktamase inhibitorer. Det skal dog tilføjes, at forbruget af amoxicillin i kombination med β -laktamase inhibitorer i fravænningsgrise stadig er relativt lavt sammenlignet med forbruget af andre β -laktam antibiotika, og vi anser det derfor som sandsynligt, at andre β -laktam antibiotika kan have bidraget til selektion af 3. generations cephalosporin-resistens. Desuden kan det ikke udelukkes, at den observerede stigning i cefotaxim- og cefpodoxim-resistens kan være drevet af brugen af β -laktam antibiotika før fravænnning.

Illumina-baseret helgenomsekventering af 54 3. generations cephalosporin-resistente hæmolytiske *E. coli*-stammer fra grise i perioden fra 2021 til 2024 og detektion af resistensmekanismer i AMRFinderPlus-databasen viste, at 44 af stammerne (81,5%) havde unikke mutationer i den kromosomale *ampC*-promoter, der fører til overproduktion af AmpC (klasse C β -laktamase). Tre af stammerne (5,6%) var positive for plasmid-associeret *bla*_{DHA-1} (AmpC), mens en enkelt (1,9%) var positiv for plasmid-associeret *bla*_{CTX-M-1} (ESBL). De resterende seks stammer (11,1%) var negative for kendte resistensmekanismer. MLST-typning viste, at de enkelte resistensmekanismer var associerede med mange forskellige MLST-typer. Disse resultater tyder på, at 3. generations cephalosporin-resistens primært skyldes spontant opståede mutationer i den kromosomale *ampC*-promoter i diverse *E. coli*-kloner, uden at det har ført til udbredt klonal spredning. Tabel 4 viser sammenhængen mellem MLST-typer og resistensmekanismer.

Tabel 4:
Sammenhængen mellem MLST-typer og resistensmekanismer

MLST (CC)	Resistensmekanisme (antal)							
	<i>ampC</i> _C-11T / <i>ampC</i> _T-32A	<i>ampC</i> _C-42T	<i>ampC</i> _G-15GG	<i>ampC</i> _T-14TGT	<i>ampC</i> _T-32A	<i>bla</i> _{CTX-M-1} (ESBL)	<i>bla</i> _{DHA-1} (AmpC)	Negativ
1					2			2
10 (ST10 Cplx)	1				4			1
23 (ST23 Cplx)		6						6
40 (ST40 Cplx)					1			1
42			1	2	3			6
88 (ST23 Cplx)						1		1
90 (ST23 Cplx)		3			1			4
100 (ST165 Cplx)					1			2
131 (ST131 Cplx)								1
224		2						1
410 (ST23 Cplx)							2	2
641 (ST86 Cplx)		1						1
683		3			2			5
763		6					1	7
2521		1						1
2602		1						1
3524					2			2
14324								1
Ukendt	1							1
Total	2	23	1	2	16	1	3	6

Forkortelser: MLST, multilocus sequence typing; CC, clonal complex.

Af de 54 sekventerede 3. generations cephalosporin-resistente hæmolytiske *E. coli*-stammer, var 52 (96,3%) også resistente overfor amoxicillin i kombination med clavulansyre, inklusive alle dem der havde unikke mutationer i den kromosomale *ampC*-promoter eller var positive for plasmid-associeret *bla*_{DHA-1} (AmpC). Den stamme, der var positiv for plasmid-associeret *bla*_{CTX-M-1} (ESBL), var følsom, mens den anden følsomme stamme var negativ for kendte resistensmekanismer. Det er velkendt, at DHA-1 og overproduktion af AmpC – men ikke CTX-M-1 – giver resistens overfor amoxicillin i kombination med clavulansyre, hvilket understøtter vores antagelse om, at den stigende forekomst af 3. generations cephalosporin-resistens til dels skyldes et øget forbrug af amoxicillin i kombination med β -laktamase inhibitorer.

I forhold til betydningen for den humane sundhed er det værd at bemærke, at det kromosomale *ampC*-gen ikke umiddelbart kan overføres mellem forskellige *E. coli*-kloner. Desuden har tidligere analyser af ESBL-producerende *E. coli* fra dyr og mennesker vist, at der sker meget lidt spredning af *E. coli* og ESBL-gener mellem dyr og mennesker ([DANMAP 2024](#)). Således er CTX-M-1 og DHA-1 og de påviste MLST-typer forholdsvis sjældent forekommende i 3. generations cephalosporin-resistente humane *E. coli*-stammer isoleret fra blodforgiftninger i Danmark, mens 11,3% (19/168) af stammerne fra 2024 havde mutationer i den kromosomale *ampC*-promoter ([DANMAP 2024](#)). Endeligt skal det bemærkes, at under 1 procent af indikator *E. coli* fra slagtegrise var resistente overfor cefotaxim og ceftazidim, som også er et 3. generations cephalosporin ([DANMAP 2024](#)).

Fra et veterinært synspunkt er den stigende forekomst af 3. generations cephalosporin-resistens i hæmolytisk *E. coli* ikke i sig selv bekymrende, da stofgruppen ikke anvendes til behandling af grise. Det er dog værd at bemærke, at 3. generations cephalosporin-resistente hæmolytisk *E. coli*-stammer også er resistente overfor andre veterinære β -laktam antibiotika, hvilket kan give udfordringer i forhold til behandlingsvalg grundet de i forvejen høje niveauer af resistens mod neomycin, apramycin og flere af de andre antibiotika, som i dag anvendes til behandling af *E. coli*-diarré i fravænningsgrise (FVST j.nr. 2023-15-25-00636 og 2024-15-25-00904). Det er derfor vigtigt at følge niveauet af 3. generations cephalosporin-resistens i *E. coli* fra grise meget nøje de næste år.

Herunder følger svarene på de enkelte spørgsmål:

- 1) Hvilke resistensmekanismer er årsag til cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli*?
Helgenomsekventering af 54 stammer resistente overfor 3. generations cephalosporiner fra 2021 til 2024 viste:
 - a) I hovedparten af stammerne (81,5%) skyldes resistensen unikke mutationer i den kromosomale *ampC*-promoter, der fører til overproduktion af AmpC (klasse C β -laktamase).
 - b) MLST typning af stammerne viste, at mutationerne forekom i mange forskellige kloner, hvilket indikerer, at resistensen primært skyldes uafhængige, spontane mutationer snarere end horisontal overførsel af specifikke plasmider eller klonal spredning af enkelte stammer blandt grise i Danmark.
 - c) Enkelte stammer bar plasmid-associerede resistensgener: *bla*_{DHA-1} (AmpC) i 3 tilfælde og *bla*_{CTX-M-1} (ESBL) i 1 tilfælde. De resterende havde ingen kendte mekanismer.
- 2) Er der en sammenhæng mellem antibiotikaforbruget og den øgede forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli*?
Det er svært at vurdere med sikkerhed, om der er en sammenhæng med antibiotikaforbruget. Vores argumenter for og imod dette er:
 - a) En sammenligning af resistens- og forbrugsdata fra 2016 til 2024 peger på en parallel udvikling mellem forekomsten af cefpodoxim-/cefotaxim-resistens og brugen af amoxicillin/clavulansyre i fravænningsgrise.

- b) Imidlertid skal det understreges, at forbruget af amoxicillin/clavulansyre fortsat er relativt lavt sammenlignet med andre β -laktam antibiotika. Derfor kan det ikke udelukkes, at stigningen også er associeret med brug af andre β -laktam antibiotika, herunder amoxicillin og benzylpenicillin som anvendes væsentligt oftere i fravænningsgrise end amoxicillin/clavulansyre.
 - c) Desuden kan stigningen også være drevet af brug af β -laktam antibiotika før fravænnning, f.eks. i pattegrise i farestalden.
 - d) Det kan heller ikke udelukkes at stigningen – som jo er non-signifikant – er en tilfældighed og/eller forårsaget af bias i prøvetagningen (f.eks. flere stammer fra samme besætning).
- 3) Hvilke konsekvenser har den øgede forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* for de fremtidige behandlingsmuligheder af *E. coli*-diarré hos grise?
- Behandlingsmulighederne for denne sygdom er yderligere reduceret. Selvom 3. generations cephalosporiner ikke er godkendt til behandling af *E. coli*-diarré hos grise, opstår der en udfordring, fordi de samme mekanismer, som giver 3. generations cephalosporin-resistens, også ofte giver resistens mod alle andre β -laktam antibiotika anvendt i grise. Dette forstærker problemet med den stigende resistens over for neomycin og apramycin i diarré-fremkaldende hæmolytisk *E. coli* fra grise.
- 4) Hvilke konsekvenser har den øgede forekomst af cefpodoxim-resistens i hæmolytisk *E. coli* for den humane sundhed?
- Baseret på genomisk analyse af hæmolytisk *E. coli* fra grise vurderes risikoen for human sundhed som lav, fordi:
- a) MLST-typning viste, at langt de fleste 3. generations cephalosporin-resistente hæmolytiske *E. coli*-stammer fra grise tilhører andre kloner end humane *E. coli*-stammer isoleret fra blodforgiftninger. Disse fund tyder på, at hæmolytiske *E. coli*-kloner fra grise er værtsspecifikke – dvs. at de primært eller kun koloniserer og forårsager sygdom hos grise.
 - b) De plasmid-associerede resistensgener, der forårsager 3. generations cephalosporin resistens i hæmolytisk *E. coli* fra grise (*bla*_{DHA-1} og *bla*_{CTX-M-1}), er forholdsvis sjældent forekommende i kliniske *E. coli*-stammer fra mennesker. Selv når stammer fra grise og mennesker bærer de samme plasmid-associerede resistensgener, kræver det bevis for, at de sidder på samme plasmider, hvis vi skal mistænke smitte fra grise til mennesker. Dette er ikke undersøgt. Mutationer i den kromosomale *ampC*-promotor forekommer relativt hyppigt i 3. generations cephalosporin resistente kliniske *E. coli*-stammer fra mennesker, men da de ikke er plasmid-associerede, er risikoen for overførsel ekstrem lav.
 - c) En sandsynlig lav risiko for den humane sundhed bekræftes af den sjældne forekomst af 3. generations cephalosporin-resistens i indikator *E. coli*-stammer fra slagtegrise (<1%), der formodes at udgøre en bedre markør for human eksponering end hæmolytiske *E. coli*-stammer isoleret fra grise flere måneder før slagtning.

Vi takker Charlotte Mark Salomonsen fra Veterinært Laboratorium under Landbrug & Fødevarer for at dele *E. coli*-stammer fra grise og tilhørende resistensdata.
