

KORRESPONDANCE: Oke Gerke, Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitets-hospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
E-mail: oke.gerke@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 15. april 2011

FØRST PÅ NETTET: 16. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Tukey JW. We need both exploratory and confirmatory. *Am Stat* 1980;34:23-5.
2. Popper K. The logic of scientific discovery. New York: Harper & Row, 1934/1959.
3. Goodman SN. Toward evidence-based medicine. 1: The p value fallacy. *Ann Intern Med* 1999;130:995-1004.
4. Altman DG. Why we need confidence intervals. *World J Surg* 2005;29:554-6.
5. Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand Stat Theory Appl* 1979;6:65-70.
6. <http://clinicaltrials.gov> (11. marts 2011).
7. Gilbody SM, Song F. Publication bias and the integrity of psychiatry research. *Psychol Med* 2000;30:252-8.
8. Altman D. The scandal of poor medical research – we need less research, better research, and research done for the right reasons. *BMJ* 1994;308:283-4.
9. Mills JL. Data torturing. *N Engl J Med* 1993;329:1196-9.
10. Sterne JAC, Smith GD, Cox DR. Stifiting the evidence – what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001;322:226-31.

Bekæmpelse af resistente hospitalsbakterier – mindre antibiotika og mere infektionsforebyggelse

Jens Kjølsest Møller

PROFESSOR- TILTRÆDELSES- FORELÆSNING

Klinisk Mikrobiologisk
Afdeling, Sygehus
Lillebælt, Vejle

Antibiotikaresistente hospitalsbakterier er et aktuelt, men ikke nyt problem. En sammenhæng mellem brug af antibiotika og resistensudvikling hos bakterier blev allerede varslet ved antibiotikæraens start i begyndelsen af 1940'erne. Et stærkt stigende forbrug af penicillin (eneste antibiotikum til rådighed) medførte i løbet af det følgende tiår, at hovedparten af *Staphylococcus aureus*, der var isoleret hos patienter på Londons hospitaler, producerede en penicillinnedbrydende β -laktamase [1]. Syntetisering af et β -laktamase-stabilt penicillin (meticillin) skabte en alternativ behandlingsmulighed. Penicillinresistente *S. aureus* blev imidlertid hurtigt erstattet af både penicillin- og meticillinresistente *S. aureus* (MRSA). På danske sygehuse så man en tilsvarende spredning af penicillinresistente *S. aureus* med en tiltagende udbygning af resistensmønstrene som en direkte afspejling af forbruget af antibiotika på sygehusene [2]. Brug af antibiotika selekterer resistente bakterier og skaber en *circulus viciosus* (her: resistens-ens onde cirkel), idet antibiotikaresistente bakterier forårsager behandlingssvigt, smittespredning og behandlingsforsøg med andre antibiotika (nyt selektionspres), som igen leder til selektion af hospitalsbakterier med mere komplekse resistensmønstre. Behandling af infektioner kompliceres ydermere ved, at det primære valg af det mest effektive antibiotikum ofte må erstattes af mindre effektivt virkende alternativer.

En restriktiv antibiotikapolitik blev derfor tidligt og med succes indført i Danmark med det formål, at man på samme tid effektivt kunne kurere patienter-

nes infektioner og minimere spredning af resistente mikroorganismer [2, 3].

DEN GLOBALE UDFORDRING

Antibiotikaresistens er et grænseoverskridende problem, og det er en global udfordring at udvikle nye typer af antibiotika. Skandinavien fremstår fortsat som et område med en relativt lav forekomst af resistente bakterier sammenlignet med det sydlige Europa og det meste af den øvrige verden, men antibiotikaresistente bakterier er et accelererende problem på danske sygehuse (se de årlige DANMAP-rapporter på <http://www.danmap.org>). Udviklingen afspejler et stadigt stigende antibiotikaforbrug på sygehuse og i samfundet. Globaliseringen med maseturisme inklusive sundhedsturisme, hvor patienter søger behandling i andre lande, har sammen med den udstrakte internationale handel med fødevarer skabt en global spredning af resistente bakterier fra lande med høje forekomster af antibiotikaresistens og antibiotikaforbrug til lande med lave forekomster.

De senere års beskedne udvikling af nye typer af antibiotika skaber stigende problemer med at finde alternative behandlingsmuligheder ved alvorlige infektioner med antibiotikaresistente bakterier. Aktuelt eksemplificeret ved påvisningen af en metallo- β -laktamase-producerende enterobakterie (*NDM1*), som kun er følsom over for colistin [4]. Et gammelt, nyretoksisk stof, der egentlig var betragtet som obsolet. *NDM1* er den seneste udfordring med resistente hospitalsbakterier, som i daglig omtale ofte karakteriseres med et akronym ud fra deres resistensmekanisme

f.eks. MRSA, ESBL (*extended spectrum β -lactamase*) og VRE (vancomycinresistente enterokokker).

Hvorfor er det gået så galt? En væsentlig faktor er bakteriers evne til at udvikle nye resistensmekanismer. Mikroorganismers enorme antal i normalfloraen og i miljøet parret med selv relativt sjældne, tilfældige genetiske ændringer i deres arvemasse vil med nødvendigheden af nye egenskaber for at overleve under et selektionspres med antibiotika føre til mange resistente bakterier. Dertil kommer, at bakterier nemt kan erhverve multiresistens ved direkte overførsel af arveegenskaber fra andre mikroorganismer i form af mobile genetiske elementer (transposoner og resistenskassetter) f.eks. placeret på konjugative plasmider (ekstrakromosomale DNA-elementer i bakteriecellen) [3]. Lang tids brug af antibiotika selekterer mere og mere komplekse resistensmønstre i en bakteriepopulation og fremmer kolonisering af patienternes normalflora med multiresistente mikroorganismer [5-7].

MANGLENDE KOMPLIANS MED EN RESTRIKTIV ANTIBIOTIKAPOLITIK

Udviklingen af antibiotikaforbruget i Danmark tyder på, at det ikke er lykkedes i samme udstrækning som tidligere at fastholde den erklærede antibiotikapolitik om en tilbageholdende og konservativ anvendelse af antibiotika. I 2009 var det samlede forbrug af antibiotika til mennesker i Danmark således 18 definerede daglige doser/1.000 indbygger/dag, hvilket var en tredobling på 30 år. Stigningstakten har dog været stagnerende i de seneste år, men brugen af bredspektrede antibiotika på danske sygehuse er mere end fordoblet i løbet af de seneste ti år. Fordelen ved antibiotika med bred virkning ligger i deres større dækningsgrad i det tidlige forløb af en alvorlig infektion, hvor behandling med antibiotika ikke kan afvente og endnu ikke specifikt styres af fund af en mikroorganisme og dens resistensmønster hos patienten. Ulempen ved bredspektrede antibiotika er deres hæmmende virkning på patientens normalflora, hvilket kan medføre overvækst på hud og slimhinder herunder i tarmen med antibiotikaresistente mikroorganismer [5-7].

Manglende kompliance med den tidligere restriktive antibiotikapolitik er formentlig en væsentlig grund til de stigende resistensproblemer herhjemme. Dette ses bl.a. ved MRSA-bakteriers tilbagevenden til de danske sygehuse efter en længere periode med en meget begrænset forekomst i forhold til områder uden for Skandinavien. Der er dog sket en væsentlig ændring i MRSA-epidemiologien i de senere år. Import af MRSA fra udenlandske sygehuse og efterfølgende spredning ved større eller mindre udbrud på



FAKTABOKS

Der er en klar sammenhæng imellem brug af antibiotika og selektion af antibiotikaresistente mikroorganismer.

Mikroorganismer etablerer og spreder nye resistensmekanismer i takt med, at nye antibiotika tages i brug.

Multiresistente bakterier vanskeliggør i stigende grad behandling af hospitalsinfektioner.

Færre hospitalsinfektioner medfører mindre anvendelse af antibiotika, reducerer selektion og spredning af resistente mikroorganismer og muliggør reetablering af følsomme bakterier i hospitalsfloraen.

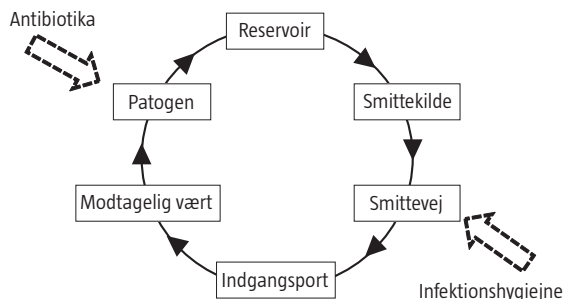
sygehuse [8, 9] er nu i højere grad præget af MRSA-tilfælde, der er opstået uden for sygehusene [10, 11]. Spredning af MRSA i samfundet kan i praksis ikke forebygges med de restriktioner, som har virket på sygehusene, dvs. screening og isolation af patienter med MRSA [12]. I Danmark og Holland har en særlig MRSA-type (svine-MRSA) spredt sig fra grise til landmænd [11], hvilket understreger behovet for en samlet indsats mod misbrug af antibiotika i samfundet. Bekæmpelsen af en epidemi med en særlig MRSA-type (ST22) på sygehusene i det tidligere Vejle Amt blev udført ud fra princippet om *search and destroy* [9]. En ændret antibiotikapolitik og et løft af den generelle infektionshygiejne herunder personalets opmærksomhed på problemet og indsats for at bryde smitteveje synes også at have medvirket til at stoppe dette klonale MRSA-udbrud.

SYGEHUSHYGIJNENS BETYDNING

Håndbåren kontaktsmitte er den primære smittemåde på sygehuse. Håndhygiejne er derfor afgørende for at begrænse smitteoverførsel og dermed reducere antallet af hospitalserhvervede infektioner [13]. Fokusering på et løft af den sygehushygiejniske indsats i form af øget håndhygiejnekompliance har signifikant reduceret forekomsten af MRSA på et universitetshospital i Geneve [14]. Desværre viser mange observationsstudier, at compliance med retningslinjer for håndhygiejne kun er omkring 50%, men også at compliance kan øges ved en vedholdende og kontrollerende indsats [15]. Med en matematisk simulering af forskellige håndhygiejnescenarier har man med data fra et amerikansk sygehus estimeret, at der på et 200-sengs-sygehus med 1% stigning i compliance over for håndhygiejneretningslinjer kunne spares et liv om året [16]. En troværdig og vedvarende infektionsregistrering på sygehusene er en afgørende forudsætning for evaluering af de mange ofte samtidigt indførte infektionshygiejniske indsatser (pakker af tiltag) for at reducere infektioner med antibiotikaresistente bakterier. Periodiske prævalensundersøgelser bør erstattes af løbende incidensundersøgelser af sygehus erhvervede infektioner. Subjektive og tidskræ-

FIGUR 1

Forebyggelse af spredning af antibiotikaresistente hospitalsbakterier ved afbrydelse af smitteveje (infektionshygiejne) og behandling af infektioner (antibiotika).



vende manuelle registreringer bør erstattes af mere objektive, computerbaserede modeller, som er baseret på en samkøring af eksisterende elektroniske registre i sundhedsvæsenet [17].

Succes med reduktion af spredning af antibiotikaresistente hospitalsbakterier ved øget infektionshygiejnisk indsats overflødiggør ikke princippet om en restriktiv antibiotikapolitik, men alternative veje til at opnå et balanceret forbrug af antibiotika bør belyses. Reduceret risiko for resistensudvikling gennem en mere rationel antibiotikaterapi kan forventes fremmet ved en konsekvent anvendelse af et dansk-udviklet it-program, TREAT [18]. Programmet er et beslutningsstøttesystem baseret på sandsynlighedsberegnete forslag til antibiotikabehandling i den akutte fase før svar på mikrobiologisk diagnostik foreligger. En multicenterundersøgelse i Tyskland, Italien og Israel har vist, at brug af dette system kan reducere antallet af ikkerekvante behandlinger med en fjerdedel. Multicenterundersøgelsen viste desuden, at forbruget af unødigt bredspektrede antibiotika næsten kunne halveres [18]. En retrospektiv, simuleret afprøvning på Hvidovre Hospital gav mere end en halvering af antallet af ikkerekvante behandlinger, fra 34% til 14% for patienter med mikrobiologisk påvist infektion [19].

PARADIGMESKIFT NØDVENDIGT

Den hidtidige udvikling peger således på, at et paradigmeskift er nødvendigt for mere effektivt at hindre udvikling og spredning af sygehuserhvervede infektioner med antibiotikaresistente mikroorganismer. Det nye paradigme bør bygge på de gamle præmisser om forebyggelse og behandling af infektioner (Figur 1), men med en anden vægtning af indsatsen mod resistente hospitalsbakterier. Den første præmis er, at det er påkrævet med en forstærket indsats for generelt at forebygge sygehuserhvervede infektioner. Den anden præmis er den klare sammenhæng imellem brug af antibiotika og selektion af anti-

biotikaresistente mikroorganismer [7, 20]. En sammenhæng, der medfører, at anvendelse af mere antibiotika åbenlyst ikke er en løsning på resistensproblemet. Paradigmeskiftet bygger således på de to præmisser indbyrdes forudsætning. Færre hospitalsinfektioner medfører mindre behov for anvendelse af antibiotika, som ikke alene reducerer selektion og spredning af resistente mikroorganismer, men som også på længere sigt muliggør reetablering af tidligere følsomme bakterier hos patienter og personale. Herved kan en *circulus virtuosus* (resistensens gode cirkel) begynde. En udvikling, som vil sikre, at et virkningsfuldt antibiotikum altid er til rådighed, når livstruende infektioner skal behandles på sygehuse.

KORRESPONDANCE: Jens Kjøelseth Møller, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle, Kappeltoft 25, 7100 Vejle.

E-mail: jens.kjoelseth.moeller@slb.regionyddanmark.dk

ANTAGET: 27. juli 2011

FØRST PÅ NETTET: 29. august 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortilrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

LITTERATUR

- Munch-Petersen E, Boundy C. Yearly incidence of penicillin-resistant staphylococci in man since 1942. *Bull World Health Organ* 1962;26:241-52.
- Bülow P. Staphylococci in Danish hospitals during the last decade: factors influencing some properties of predominant epidemic strains. *Ann N Y Acad Sci* 1971;182:21-39.
- Møller JK. Antibiotikaresistens. *Ugeskr Læger* 1979;141:3155-60.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
- Leibovici L, Schönheyder H, Pitlik SD et al. Bacteraemia caused by hospital-type micro-organisms during hospital stay. *J Hosp Infect* 2000;44:31-6.
- Jensen PB, Bak B, Møller JK. Carriage of Methicillin-resistant coagulase negative Staphylococci in two orthopaedic wards differing in antibiotic usage. *Microb Ecol Health Dis* 2000;13:100-4.
- Møller JK, Bak AL, Stenderup A et al. Changing patterns of plasmid-mediated drug resistance during tetracycline therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;11:388-91.
- Haahr V, Pedersen HK, Møller JK. Spredning af importeret multiresistent Staphylococcus aureus til andre sygehuse via sekundært koloniserede patienter. *Ugeskr Læger* 1996;158:3471-2.
- Böcher S, Skov RL, Knudsen MA et al. The search and destroy strategy prevents spread and long-term carriage of MRSA; results from follow-up screening of a large ST22 (E-MRSA 15) outbreak in Denmark. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1427-34.
- Böcher S, Gervelmeyer A, Monnet DL et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: risk factors associated with community-onset infections in Denmark. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:942-8.
- Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. *Lancet Infect Dis* 2010;10:227-39.
- Jarløv JO, Møller JK. Methicillinresistente Staphylococcus aureus – et problem i Danmark? *Ugeskr Læger* 2006;168:665.
- Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *J Hosp Infect* 2009;73:305-15.
- Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet* 2000;356:1307-12.
- Laustsen S, Bibby BM, Kristensen B et al. E-learning may improve adherence to alcohol-based hand rubbing: a cohort study. *Am J Infect Control* 2009;37:565-8.
- Cummings KL, Anderson DJ, Kaye KS. Hand hygiene noncompliance and the cost of hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:357-64.
- Leth RA, Møller JK. Surveillance of hospital-acquired infections based on electronic hospital registries. *J Hosp Infect* 2006;62:71-9.
- Leibovici L, Paul M, Andreassen S. Balancing the benefits and costs of antibiotic drugs: the TREAT model. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1736-9.
- Kofoed K, Zalouina A, Andersen O et al. Performance of the TREAT decision support system in an environment with a low prevalence of resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:400-4.
- Møller JK. Antimicrobial usage and microbial resistance in a university hospital during a seven-year period. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:983-92.