

Selektion og spredning af antibiotikaresistente bakterier

Niels Frimodt-Møller¹ & Hans Jørn Kolmos²

Allerede få år efter introduktion af penicillin blev der påvist enzymer – penicillinaser eller betalaktamaser – der kunne nedbryde og ophæve virkningen af penicillinmolekylet. For alle antibiotika er der før eller senere opstået resistens, og listen over resistensegenskaber, der oftest er defineret ved gener, der koder for resistensmekanismer, er nærmest endeløs; f.eks. kendes der nu over 1.000 forskellige betalaktamasegener, og udviklingen er nærmest eksponentiel.

Den pinlige sandhed er, at vi kender årsagen til denne udvikling, og den er: overforbrug eller misbrug af antibiotika. Antibiotika selekterer for resistente bakterier, og der er en højsignifikant, positiv lineær korrelation mellem mængden af brugte antibiotika og hyppigheden af resistens [1]. I Danmark alene bruges der årligt mindst 200 tons antimikrobielle midler (300 tons, hvis vi regner antimykotiske stoffer med) til behandling og forebyggelse af infektioner hos mennesker, dyr og planter, og en meget stor del af dette ender uomdannet i naturen efter brug og udskillelse. En del nedbrydes i naturen, f.eks. nedbrydes betalaktamantibiotika af naturligt forekommende betalaktamaser, men mange antibiotika er meget stabile og kan selektere for yderligere resistens i mikroflooraen i miljøet i lang tid. Dette indebærer en konstant eskalerende pool af bakterier og/eller resistensgener, der via naturens kredsløb igen kan komme i kontakt med mennesker gennem vand, fødevarer og smitte fra dyr.

I det følgende vil vi kort gennemgå den vigtigste viden om selektion af antibiotikaresistens og diskutere, hvordan resistens bedst kan undgås eller nedbringes.

RESISTENS, »FITNESS« OG SPREDNING

En bakterie kan være naturligt resistent eller blive resistent ved mutation eller overførsel af resistensgener. Alt liv for bakterier er en kamp om føde, og væksthastigheden er derfor en afgørende faktor. Under normale omstændigheder vil de fleste resistente mutanter ikke kunne klare sig i konkurrencen med de følsomme bakterier, fordi en mutation eller optagelsen af et plasmid koster energi. Denne omkostning kan måles som en lavere væksthastighed, der medfører et tab af »fitness«, dvs. mindre konkurrenceevne [2]. Hvis bakteriepopulationen udsættes for antibiotika, vil de følsomme bakterier forsvinde, og de resi-

stente bakteriecellers »fitness«-tab vil ikke spille nogen rolle, da de konkurrerende følsomme bakterier er forsvundet. Der er således sket en selektion af de resistente bakterier.

Krydsresistens er resistens over for flere antibiotika i samme gruppe, fordi de har samme angrebepunkt. F.eks. giver resistens over for erytromycin samtidig resistens over for roxi-, clari- og azitromycin; mutationsændring af et penicillinbindende protein, som er årsagen til methicillinresistens hos *Staphylococcus aureus*, leder til resistens over for stort set alle betalaktamantibiotika; en enkelt undtagelse er et nyt cefalosporin under afprøvning, ceftarolin, der er aktivt over for methicillinresistente *S. aureus* (MRSA)). Ved koresistens har en bakterie resistensgener over for flere forskellige antibiotika. Hermed vil et antibiotikum ikke bare selektere for resistens over for dette alene, men for hele gruppen, og ved koresistens kan anvendelsen af ét antibiotikum selektere for resistens over for alle de andre antibiotika, som bakterierne er resistente over for. Hos danske *Escherichia coli*-bakterier fra humaninfektioner er 40% af isolaterne resistente over for både sulfonamid og ampicillin, og 25% er også resistente over for trimethoprim. Selv om sulfonamidforbruget falder, ligger sulfonamidresistensen konstant, formentlig vedligeholdt af ampicillin- og trimethoprimforbruget [3].



FAKTABOKS

En bakterie kan være naturligt resistent eller blive resistent ved mutation eller overførsel af resistensgener. Der kendes bakterielle resistensmekanismer mod alle antibiotika, der anvendes i klinikken.

Krydsresistens er resistens over for flere antibiotika i samme gruppe, fordi de har samme angrebepunkt.

Ved koresistens har en bakterie resistensgener over for flere forskellige antibiotika f.eks. på samme eller flere plasmider. Betydningen af selektion ved koresistens ses ved, at brugen af ét antibiotikum medfører stigning i resistensforekomsten for et andet antibiotikum.

Resistensudvikling

Generelt udvikles der relativt sjældent resistens hos patogene bakterier under behandling (f.eks. *Mycobacterium tuberculosis*).

Resistensudvikling forekommer oftest i normalfloraen (på huden og slimhinderne samt i tarmen) under behandling med antibiotika for infektioner andetsteds.

Resistens og antibiotikabrug

Der er en klar og signifikant relation mellem stigning i antibiotikaforbrug og resistensudvikling. Omvendt vil reduktion i antibiotikaforbrug oftest medføre fald i resistensforekomst.

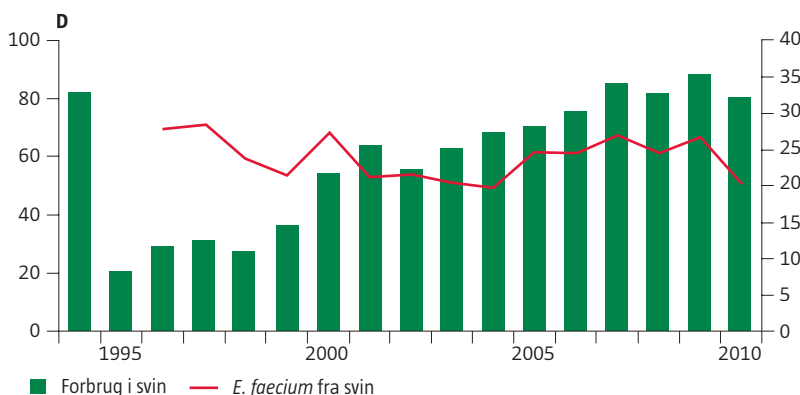
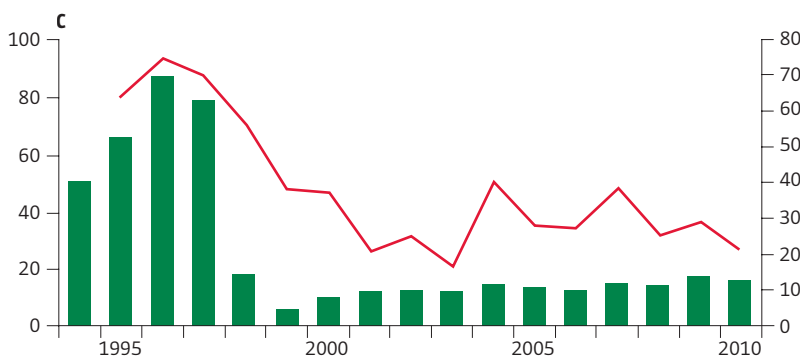
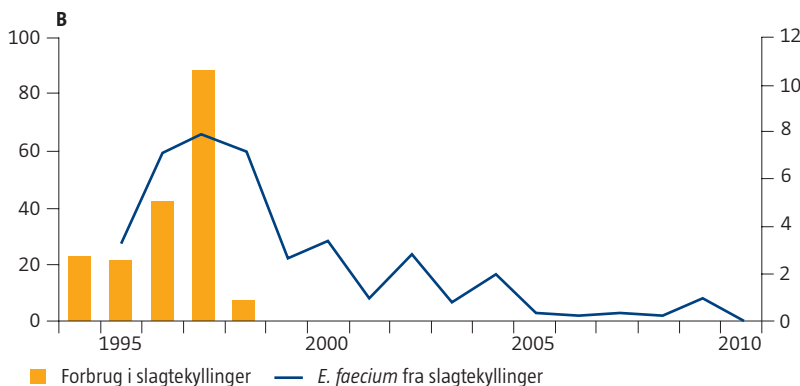
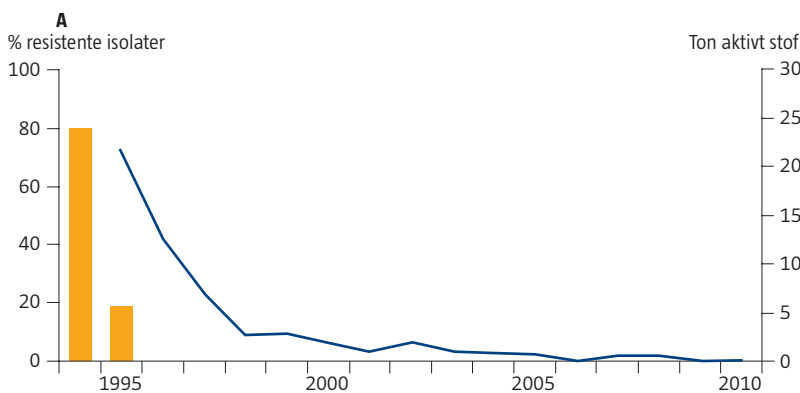
STATUSARTIKEL

1) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, og

2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

FIGUR 1

Udvikling i resistens hos *Enterococcus faecium* fra fjerkræ eller grise i Danmark og forbrug af A. avoparcin, B. virginiamycin, C. makrolider og D. tetracyclin. Fra DANMAP 2010-rapporten (med tilladelse).



Resistens over for tungmetaller (sølv, zink eller kobber) eller over for desinfektionsmidler som klorhexidin kan også forekomme samtidig med antibiotikaresistens, hvilket yderligere åbner for koselektion. Anvendelsen af zink eller kobber som vækstfaktorer i dyrefoder har derfor højst sandsynligt været med til at selektere for resistens over for vancomycin eller makrolid hos enterokokker [4]. Ligeledes har brugen af sølv som antibakterielt middel været nævnt som mulig koselektionsfaktor for antibiotikaresistens [5].

Koselektion af virulensgener er en anden mulighed, hvis de forekommer på samme plasmider som resistensgenerne. Forekomsten af tetracyclinresistens hos den nyligt opdedede grise (og andre dyr)-MRSA, CC398, kan muligvis spille en rolle for dens spredning i dyrebesætninger pga. det uafhængige tetracyclinforbrug i landbruget [3].

SAMMENHÆNG MELLEM ANTIBIOTIKAFORBRUG OG RESISTENS

Stigning i forbrug og stigning i resistensforekomst

Litteraturen er rig på eksempler på stigning i forbrug og stigning i resistensforekomst, og der er kun plads til at nævne nogle få. Generelt udvikles der relativt sjældent resistens hos en patogen bakterie under behandling. Bedst kendt er resistensudvikling hos *Mycobacterium tuberculosis* ved behandling med kun ét aktivt stof, mens det forebygges med fire aktive stoffer, hvilket er baggrunden for den nuværende standardbehandling. Resistensudvikling under behandling ses også ved brug af antibiotika, der kun har ét angrebepunkt, som kan ændres ved én mutation, f.eks. rifampicin og ciprofloxacin [6].

Ellers foregår resistensudvikling oftest i normalfloraen under behandling med antibiotika for infektioner andetsteds. Denne »skjulte« resistensudvikling har sjældent indflydelse på behandlingen for den givne infektion, men kan blive et problem, hvis de resistente bakterier forårsager infektion senere. Af mange eksempler skal nævnes makrolidresistens hos pneumokokker fra nasalfloraen hos børn, der er blevet behandlet med azithromycin for trakom [7], resistensudvikling over for tetracyclin og andre antibiotika hos *E. coli* i tarmen under langtidsbehandling med tetracyclin for akne [8], og ciprofloxacinresistens hos *Staphylococcus epidermidis* på huden hos frivillige, der indtog ciprofloxacin som forsøg [9].

Såkaldte tidsserieanalyser har sandsynliggjort et snævert sammenfald over tid mellem stigning og fald i antibiotikaresistens hos enkelte bakteriearter parallelt med stigning og fald i forbrug af det pågældende antibiotikum på hospitaler [10].

Stigning i resistens målt som gennemsnitsresistensen i europæiske lande kan korreleres med for-

brug af de pågældende antibiotika i samme lande målt som totalforbrug i defineret døgn dosis pr. indbygget pr. dag [1].

En yderligere metode til at påvise antibiotikas selektionsevne ses i case-kontrol-studier, hvor patienter, der havde infektioner med resistente bakterier, blev sammenlignet med kontrolpersoner, dvs. patienter, der havde samme infektioner med følsomme bakterier. Således er det påvist, at cefalosporin- og fluorquinolonbehandling selekterer for *extended spectrum beta-lactamases* [11] og MRSA [12].

Der er påvist overførsel via fødevarerindtagelse for vancomycinresistente *Enterococcus faecium* og *E. coli* [13, 14]. Kolonisation af resistente bakterier i tarmen udgør en risiko for senere spredning til urinvejene (herfra til blod) og fremmedlegemer (herfra til blod) m.m.

Betydningen af selektion ved koresistens er smukt illustreret i flere danske arbejder [15], dvs. at brugen af ét antibiotikum medfører stigning i resistensforekomsten for et andet antibiotikum.

Spredning af resistente bakterier ved smitte spiller naturligvis også en stor rolle, ikke bare på sygehuse, men også i samfundet. Hvor mennesker lever eller opholder sig i tæt kontakt med hinanden, vil ligesom med de fleste infektionssygdomme være risiko for smitte, og det gælder både bakterier, virus (bakteriofager med resistensgener) og DNA alene, dvs. resistensgener.

Fald i forbrug og fald i resistensforekomst

Hvis øget antibiotikabrug leder til øget resistensforekomst, skulle det gerne gælde, at fjernelse af selektionstrykket ved at reducere antibiotikaforbruget medfører fald i resistenshyppigheden. Dette kan modelleres matematisk på baggrund af flere kliniske observationer af resistensudvikling [16]. Ifølge modellen vil omfanget og hastigheden af faldet i antibiotikaforbrug medføre tilsvarende fald i resistensforekomsten til niveauer, der afhænger af det resulterende forbrugsniveau af det pågældende antibiotikum. Et dansk eksempel illustrerer glimrende denne lovmæssighed, i (Figur 1) vises udviklingen af resistens hos *E. faecium*, der er isoleret fra forskellige produktionsdyr i Danmark, og udviklingen i forbruget af de pågældende antibiotika gennem de seneste godt 20 år [3]. Resistens over for henholdsvis vancomycin (krydsresistens over for vækstfremmeren avoparcin) og streptogramin (krydsresistens over for vækstfremmeren virginiamycin) faldt til næsten nul efter udfasningen af vækstfremmerne i Danmark og resten af EU i slutningen af 1990'erne. Resistensen over for erythromycin hos *E. faecium* faldt kun til 10%, hvilket svarer til, at makrolidantibiotika stadig

bruges til behandling af dyr, mens specielt tetracyclinresistens har været stigende parallelt med det stigende tetracyklinforbrug. Det nuværende resistensniveau vil således nøje afspejle forbruget af det pågældende antibiotikum. Og da det er svært at fjerne et terapeutisk antibiotikum helt – i modsætning til vækstfremmerne – vil der altid være et vist niveau af resistens, som er en afspejling af antibiotika-trykket. Om produktionsdyrenes korte levetid spiller ind på hastigheden af resistensændringer er ikke undersøgt nærmere, men tilsvarende hurtigt fald i forekomsten af resistente bakterier er også set hos mennesker.

ER DER EN FREMTID MED ANTIBIOTIKA?

Som det fremgår af ovenstående, giver forståelsen for sammenhængen mellem antibiotikabrug, selektion og resulterende resistensudvikling i sig selv løsningen på problemet: rationel antibiotikabehandling med minimal anvendelse kun til nødvendig behandling af alvorlige infektioner. Der skal være en antibiotikapolitik, som alle er enige om: overvågning af resistens og forbrug, indskrænkninger i forbrug ved receptpligt, instrukser om korrekt dosering og valg af antibiotika, infektionskontrol og undervisning. Hvis vores enorme antibiotikaforbrug med aktiv udledning i naturen fortsætter, kan man ved ekstrapolation af resistenskurverne for de vigtigste bakterier se en fremtid for aktive stoffer på 20-30 år. Fremkomst af nye antibiotika har mindst lige så lange udsigter.

KORRESPONDANCE: Niels Frimodt-Møller, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre.
E-mail: niels.frimodt-moeller@hvh.regionh.dk

ANTAGET: 27. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U et al, European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
2. Andersson DI, Levin BR. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:89-93.
3. DANMAP 2010. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2010.pdf (7. juli 2011).
4. Hasman H, Aarestrup FM. Relationship between copper, glycopeptide, and macrolide resistance among *Enterococcus faecium* strains isolated from pigs in Denmark between 1997 and 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:454-6.
5. Li XZ, Nikaido H, Williams KE. Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag⁺ and are deficient in porins. *J Bacteriol* 1997;179:6127-32.
6. Piddock LJ, Griggs DJ, Hall MC et al. Ciprofloxacin resistance in clinical isolates of *Salmonella typhimurium* obtained from two patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:662-6.
7. Leach AJ, Shelby-James TM, Mayo M et al. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997;24:356-62.
8. 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.
9. Højby N, Jarløv JO, Kemp M et al. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 1997;349:167-9.
10. López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:21-31.

11. Jain A, Roy I, Gupta MK et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria in septicaemic neonates in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol* 2003;52:421-5.
12. Monnet DL, Fridmodt-Møller N. Antimicrobial-drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:161-3.
13. Sørensen TL, Blom M, Monnet DL et al. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Engl J Med* 2001;345:1161-6.
14. Jakobsen L, Spangholm DJ, Pedersen K et al. Broiler chickens, broiler chicken meat, pigs and pork as sources of ExPEC related virulence genes and resistance in *Escherichia coli* isolates from community-dwelling humans and UTI patients. *Int J Food Microbiol* 2010;142:264-72.
15. Møller JK. Monitoring antimicrobial drug resistance in hospital microorganisms. *Dan Med Bull* 1990;37:263-74.
16. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1152-6.

AKADEMISKE AFHANDLINGER



Trine Bjørg Hammer:

Sensorimotor gating in schizophrenia

Long-term outcome and structural brain correlates in (initially) antipsychotic-naïve first-episode patients

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: tbh@cnsr.dk

UDGÅR FRA: Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research & Center for Clinical Intervention and Neuropsychiatric Schizophrenia Research, Psykiatrisk Center Glostrup.

FORSVARET FINDER STED: den 10. november 2011, kl. 13.00, Auditorium A, Glostrup Hospital, Glostrup.

BEDØMMERE: Veena Kumari, Storbritannien, Iris Sommer, Holland, og Anders Fink-Jensen.

VEJLEDERE: Birte Glenthøj, Bob Oranje og William Baaré.



Louise Frederiksen:

Body composition, insulin sensitivity, adiponectin and testosterone in men

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: louisefrederiksen@hotmail.com

UDGÅR FRA: Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitets-hospital, og Syddansk Universitet.

FORSVARET FINDER STED: den 11. november 2011, kl. 14.00, Auditoriet, Winsløwparken 25, Odense.

BEDØMMERE: Johan Svartberg og Anders Juul.

VEJLEDERE: Marianne Andersen, Kurt Højlund, Kim Brixen og Klavs Madsen.



Ruta Tuckuviene:

Venous and arterial thromboembolism in children and adolescents in Denmark 1994-2006

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: rt@rn.dk

UDGÅR FRA: Børneafdelingen og Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus.

FORSVARET FINDER STED: den 11. november 2011, kl. 14.00, Aalborg Sygehus Syd, Aalborg.

BEDØMMERE: Henrik Hasle, Anne Mäkipernaa, Finland, og Heleen van Ommen, Holland.

VEJLEDERE: Jon Helgestad, Søren Paaske Johnsen og Søren Risom Kristensen.



DANISH MEDICAL BULLETIN

Det nye nummer af Danish Medical Bulletin er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedbul.dk

Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Bulletin og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Original articles

1. Medical graduates feel well-prepared for clinical work. *Anne Mette Mørcke, Dorte Guldbrand Nielsen, Inge Trads Kjeldsen et al*
2. Inadequate use of prophylaxis against venous thromboembolism in Danish medical departments. *Piotr Kolodzeike, Peer Wille-Jørgensen, Morten Schnack Rasmussen et al*
3. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Sofie Sølvsten Sørensen & Berit Jul Mosgaard*
4. A substantial number of scientific publications originate from non-university hospitals. *Jens Fedder, Gunnar Lauge Nielsen, Lars J. Petersen et al*

5. Validation of the Danish version of Oxford Shoulder Score. *Lars Henrik Frich, Peter Moensted Noergaard & Stig Brorson*
6. Uncertain added value of Global Trigger Tool for monitoring of patient safety in cancer care. *Henriette Lipczak, Kirsten Neckelmann, Marianne Steding-Jessen et al*
7. Good experiences with an audience response system used in medical education. *Jacob Vad Jensen, Doris Østergaard & Anne-Kathrine Hove Faxholt*
8. Macrolide overuse for treatment of respiratory tract infections in general practice. *Mette Hinnerskov, Julie Maria Therkildsen, Gloria Cordoba et al*

DMSc thesis

Modern treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Merete Lund Hetland*

PhD thesis

Psoriasis and cardiovascular disease. *Ole Ahlehoff*