

# Den internationale overvågning af antibiotikaresistens

Niels Frimodt-Møller

## STATUSARTIKEL

Klinisk Mikrobiologisk  
Afdeling,  
Hvidovre Hospital

I 1988 kom de første kliniske rapporter om fund af vancomycinresistente *Enterococcus faecium* (VRE) hos patienter i Europa [1, 2]. Man havde indtil da troet, at vancomycin var et af de få antibiotika, der ikke ville opstå udbredt resistens mod, idet der kun var få kendte resistente isolater på trods af 30 års brug. Det var imidlertid påvist ved laboratorieforsøg, at vancomycinresistens kunne overføres fra enterokokker til *Staphylococcus aureus* [3]. Vancomycin var »ultimum refugium« til behandling af methicillinresistente *S. aureus* (MRSA), og spredning af vancomycinresistens til MRSA ville være katastrofalt.

Vancomycinforbruget på sygehusene var lavt og derfor næppe forklaringen på forekomsten af VRE. Mistanken faldt hurtigt på anvendelsen af et lignende glykopeptid, avoparcin, der blev brugt som vækstfremmer i landbruget. Brugen af antibiotika som vækstfremmere var indledt allerede i begyndelsen af 1950'erne efter et tilfældigt fund af, at antibiotikabehandling i lave doser kunne få dyr til at vokse hurtigere. Siden slutningen af 1950'erne tilsatte man antibiotika til stort set alt foder i køddyrproduktionen. I Danmark blev der i 1995 brugt 115 tons antibiotika som vækstfremmere – sammenlignet med 40 tons til mennesker og yderligere omkring 80 tons til behandling af dyr. En femtedel af vækstfremmerforbruget i Danmark udgjordes af avoparcin til grise og fjerkræ.

Dansk forskning viste, at der var en klar sammenhæng mellem avoparcin i foder og fund af VRE hos både grise og fjerkræ [4]. I løbet af relativt kort tid blev det gennem overvejende europæisk forskningsindsats påvist, at VRE fandt vej fra produktionsdyr

via fødevarer til menneskers tarm, hvorfra de kunne spredes og forårsage infektion [5-10]. Det samme kunne påvises for de andre typer antibiotika, der var brugt som vækstfremmere. På grund af risikoen for spredning af VRE og dens resistensegenskaber til andre bakterier blev vækstfremmerne forbudt i EU og udfaset i starten af 2000-tallet. I 2002 blev der i USA i et sår hos en patient fundet vancomycinresistent *S. aureus*, der havde fået overført vancomycinresistensgenet (*vanA*) fra enterokokker [11]; dette underbyggede alvoren i ovennævnte risikovurdering.

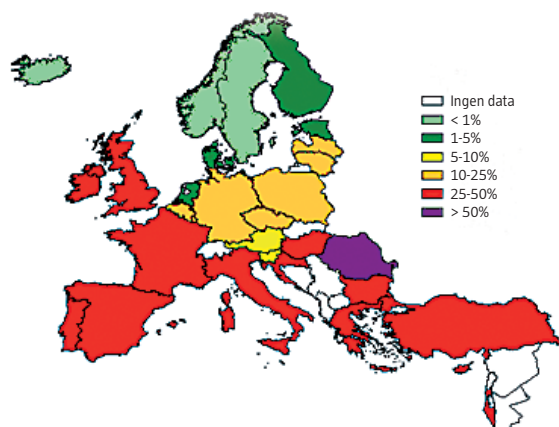
## UDVIKLINGEN I EU

Vækstfremmersagen var en øjenåbner: 1) Resistente bakterier havde været til stede i dyr, fødevarer og i tarmen hos mennesker længe, uden at man vidste det, for der var ingen, der undersøgte det, 2) resistente bakterier blev overført fra dyr til mennesker, 3) antibiotikabehandling af dyr forårsagede resistens, men ingen overvågede antibiotikaforbruget, 4) da forbruget af vækstfremmerne blev udfaset, faldt resistensforekomsten markant [12], 5) indførelse af nye vækstfremmere var nøje reguleret, men der var ingen overvågning af de biologiske konsekvenser, 6) den øgede fokus på resistens generelt førte til synliggørelse af et både på europæisk plan og på verdensplan markant problem, som tidligere kun var erkendt af en mindre, videnskabelig kreds, og 7) yderligere forskning på dette område krævede betydelige resurser.

Vækstfremmersagen førte i 1996 til oprettelsen af The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP), der er et samarbejde mellem humane og veterinære sundhedsmyndigheder og har til opgave at overvåge resistensforhold og antibiotikaforbrug hos mennesker og dyr, hvilket samles i en rapport, der er udkommet årligt siden 1997. Den er den første af sin art med integreret overvågning af patogene bakterier og indikatorbakterier fra mennesker og dyr samt forbruget og dets indflydelse på resistensen og har siden dannet skole for lignende organisationer i en række andre lande.

Det har også udmøntet sig i et nationalt samarbejde (DanRES-gruppen) mellem de klinisk mikrobiologiske afdelinger og Statens Serum Institut mhp. samordning af resistensovervågning.

Da der i EU ikke var noget samlet fokus på anti-



biotikapolitik inklusive resistensområdet, indbød den danske medicinaldirektør til et EU-møde i 1998, The Microbial Threat, i København. Sundhedsmyndigheder og eksperter diskuterede emnet i tre dage, hvilket udmundede i en konsensusrapport, The Copenhagen Recommendations [13]. Denne rapport var grundstenen i en antibiotikapolitik, der burde indføres i hvert EU-land, og som kanoniseredes i 2001 i en bekendtgørelse fra Europa-Kommissionen (Tabel 1) til efterfølgelse i medlemslandene [14]. EU's forskningsprogrammer øremærkede forskningsmidler til antibiotikaresistensområdet, f.eks. til oprettelse af overvågningsprogrammer mhp. resistens- og forbrugsovervågning (EAARS, nu EARS-Net) og ESAC. Der blev udpeget antibiotikaresistenseksperter i hvert medlemsland; disse mødes halvårligt og diskuterer tiltag på antibiotikaområdet. Dette er nu samlet under European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) med hovedsæde i Stockholm. Lignende tiltag er ved at blive indført på veterinærområdet. På en stribe EU-konferencer har man siden fulgt op på diverse initiativer vedrørende forbrug, resistens og infektionskontrol. ECDC har antibiotikaresistens som et af sine satsningsområder og arrangerer og finansierer resistensmøder og andre tiltag: Den 18. november er udnævnt til »antibiotikadag« med pressekampagner, konferencer o.l. ECDC foretager desuden såkaldte landebesøg i EU-medlemslande for at inspicere og inspirere de enkelte lande til at følge kommissionens rekommandationer. Danmark havde et sådant landebesøg i januar 2009, hvor en gruppe på fire eksperter i løbet af en uge besøgte en række hospitaler og andre instanser, der er involveret i antibiotikabrug. I den efterfølgende rapport gjorde de opmærksom på positive og negative aspekter i dansk antibiotikapolitik; blandt sidstnævnte var, at vi manglede et samlende og overordnet organ (*intersectorial mechanism*, se Tabel 1) for koordinering af antibiotikapolitikken i Danmark. Dette blev i 2010 fulgt op af sundhedsministerens etablering af et antibiotikaråd under ledelse af Sundhedsstyrelsen.

Det skal også nævnes, at det europæiske paraply-selskab for klinisk mikrobiologi og infektionsmedicin gennem sin antibiotikaresistensgruppe, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, har været aktiv i det nødvendige og grundlæggende arbejde for at kvalitetssikre og samkøre antibiotikafølsomhedsmetoder, der er grundlaget for at kunne rapportere resistens på ensartede måder.

#### ANDRE ORGANISATORISKE TILTAG

I en række lande og institutioner både inden for og uden for EU har man dannet internationale eller nationale råd, der skal forestå antibiotikapolitikken



TABEL 1

<i>Copenhagen Recommendations</i>
Recognise AMR as a major EU and global problem
Encourage search for new AM
Set-up EU surveillance on AMR
Collect data on supply and consumption of AM agents
Encourage prudent use of AM
EU, member states and national research councils research on AMR high priority
Review progress on recommendation
Cooperate, coordinate and report to EU
<i>Recommendations of the Council of the European Union</i>
Recognise problem and promote strategy for prudent use of AM
Establish surveillance on AMR
Establish surveillance on AM use
Prescription only, guidelines, good practice for managing communicable diseases, education of the health professionals and information of public
Establish "intersectorial mechanism" for coordinated implementation of strategy

AM = antimicrobials; AMR = antimicrobial resistance.

Uddrag af rekommandationer fra Copenhagen Recommendations [13] og Europa-Kommissionens rekommandation fra 2001 [14].

og mere eller mindre fokuserede tiltag på antibiotikaområdet (Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (USA), Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance (Center for Disease Control, USA), The Agar group (Australien), Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance og Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection.

WHO fulgte initiativerne op med udgivelsen af en rapport om antibiotikaresistens i 2000, hvori man foreslog en række tiltag mhp. inddæmning af resistensproblemerne. WHO har desværre manglet resurser til at følge op på sit eget initiativ. Den økonomiske udsultning af organisationen har på dette område sat den næsten ud af spillet. I frustration over de manglende resultater fra WHO tog *Oslo Cars* initiativet til organisationen ReAct, der med støtte fra den svenske regering prøver at synliggøre det verdensomspændende problem og tager direkte kontakt til tredjeverdenslande for at få sat gang i politiske og sundhedsmæssige initiativer i de enkelte lande.

Under det svenske formandskab af EU i efteråret 2010 satte man fokus på den manglende forskning i og udvikling af nye antibiotika, der truer med at skabe et alvorligt behandlingsproblem. Yderligere er USA og EU gået sammen om et forskningssamarbejde, Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Dette skulle gerne udmunde i koordinerede tiltag til fondsfinansiering af forskning i nye antibiotika og forebyggelse af antibiotikaresistens.



## FAKTABOKS

Eksempler på politiske og overvågningsmæssige tiltag på antibiotikaområdet i Danmark og EU siden 1990 i kronologisk rækkefølge:

1995-2002	Ophør med antibiotiske væksthæmmere i landbruget i Danmark og EU
1996	DANMAP-overvågningsprogrammet starter
1998	Konferencen The Microbial Threat for EU-medicinaldirektører afholdes i København og afsluttes med konsensusrapporten Copenhagen Recommendations
1999	European Antimicrobial Resistance Surveillance System udgiver sin første rapport
2000	Overcoming Antimicrobial Resistance, World Health Report on Infectious Diseases 2000 udgives
2001	Rekommandation om <i>Prudent use of antibiotics</i> fra Europa-Kommissionen European Surveillance of Antimicrobial Consumption påbegyndes
1999-2010	Diverse møder i EU-lande om forebyggelse af antibiotikaresistens som opfølgning på Copenhagen Recommendations European Centre for Disease Prevention and Control grundlægges og overtager overvågningsopgaver (senest i 2012)
2010	Det danske Antibiotikaråd nedsættes.

I det europæiske forskningsmiljø er der oprettet et Joint Programming Initiative, hvor interesserede europæiske nationer skal samstemme deres nationale forskningsråds strategiske satsningsområder til også at omfatte forskning i antibiotikaresistens og udvikling af nye antimikrobielle midler.

### SAMMENFATNING

Der er ingen tvivl om, at der i de seneste 20 år har været en enorm udvikling i erkendelsen af antibiotikaresistens som et alvorligt stigende problem. Vi har i EU fået sat system i overvågning af antibiotikaresistens og antibiotikaforbrug, sidstnævnte i det mindste på det humane område, mens der mangler synliggørelse af det veterinære forbrug. Flere af de højtforbrugende lande som Frankrig, Belgien og Spanien har på baggrund af denne benchmarking af antibiotikaforbrug haft landsdækkende kampagner for at nedsætte forbruget, alle med en ikke ringe effekt. Der er blevet afsat en stigende mængde af forskningsmidler til resistensområdet fra EU's rammeprogrammer, og også Danmarks Strategiske Forskningsråd har taget forskning i nye antibiotika og resistens op.

Men der mangler fortsat meget: I visse lande som Indien og Kina er der kun spæde tiltag til en organiseret indsats, selv om det er velkendt, at man i disse lande har store problemer med multiresistens som følge af en total mangel på kontrol med anvendelsen af antibiotika.

Strømmen af konsensus- og strategirapporter, hensigtsklæringer, kampagner, møder og undervisning modsvares af en somme tider overraskende mangel på indsigt fra selv læger i Danmark – foregangslandet for rationelt antibiotikaforbrug. Prævalensundersøgelser på danske sygehuse fra de seneste år

viste, at omkring 40% af de indlagte patienter var i antibiotikabehandling, en fordobling fra starten af 1990'erne [15]. Der er således nok at tage fat på også inden for landets egne grænser.

**KORRESPONDANCE:** Niels Frimodt-Møller, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre.

E-mail: niels.frimodt-moeller@hvh.regionh.dk

**ANTAGET:** 27. september 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

### LITTERATUR

- Lütticken R, Kunstmann G. Vancomycin-resistant Streptococcaceae from clinical material. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A 1988;267:379-82.
- Leclercq R, Derlot E, Weber M et al. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:10-5.
- Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992;72:195-8.
- Bager F, Madsen M, Christensen J et al. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. Prev Vet Med 1997;31:95-112.
- Heuer OE, Pedersen K, Jensen LB et al. Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler houses after the avoparcin ban. Microb Drug Resist 2002;8:355-61.
- Wegener HC, Madsen M, Nielsen N et al. Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. Int J Food Microbiol 1997;35:57-66.
- Frimodt-Møller N, Hammerum AM. Food safety revisited. J Infect Dis 2006;194:1191-3.
- Jensen LB, Hammerum AM, Poulsen RL et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains with highly similar pulsed-field gel electrophoresis patterns containing similar Tn1546-like elements isolated from a hospitalized patient and pigs in Denmark. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:724-5.
- 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.
- Lester CH, Frimodt-Møller N, Sørensen TL et al. In vivo transfer of the vanA gene between *Enterococcus faecium* strains in the intestine of humans. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:596-9.
- Flannagan SE, Chow JW, Donabedian SM et al. Plasmid content of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* isolate from a patient also colonized by *Staphylococcus aureus* with a VanA phenotype. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3954-9.
- Emborg H, Ersbøll AK, Heuer OE et al. The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production. Prev Vet Med 2001;50:53-70.
- The Copenhagen Recommendations. Report from the invitational EU Conference on The Microbial Threat, Copenhagen, Denmark, September 1998. www.im.dk/publikationer/micro98/index.htm
- Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities, L34/13-16.
- Leth RA, Møller JK. Udviklingstendenser i forekomst af hospitals erhvervede infektioner og antibiotikaforbrug i Århus Amt. Ugeskr Læger 2006;168:1129-32.