

Stigende overførsel af antibiotikaresistens fra dyr til mennesker

Frank M. Aarestrup¹ & Niels Frimodt-Møller²

STATUSARTIKEL

1) Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet, og
2) Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut

Diskussionen om betydningen af anvendelse af antibiotika til fødevarereproducerende dyr for forekomst af antibiotikaresistens hos bakterier, som giver infektion hos mennesker, er atter blusset op. Det kan være vanskeligt at forstå debatten: Det er en kompleks problemstilling, adskillige fageksperter diskuterer ud fra kendskab til en eller få patogener, og der er mange aktører med forskellige interesser.

Vi vil i det følgende forsøge at give en kortfattet status over vores nuværende opfattelse af sammenhænge mellem det animale og det humane resistensreservoir; herunder også hvor vi er blevet klogere inden for de seneste fem år. Oversigten kan i sagens natur kun blive summarisk, og for den interesserede læser vil det være nødvendigt med yderligere litteratur for at få et mere komplet overblik.

RELATIV BETYDNING FOR HUMANE PATOGENER

Det er kun visse resistente bakterier, der overføres fra dyr til mennesker. Betydningen af det animale reservoir i et land eller en region vil derfor også afhænge af den relative forekomst af de forskellige patogener. Der findes ikke nogen samlet formel dansk eller international overvågning af bakterielle patogener fra infektioner hos mennesker. I **Tabel 1** er de mest betydningsfulde patogener fra forskellige infektioner i Danmark angivet. I andre lande kan det være helt anderledes. Således skyldes op mod 60% af alle blodforgiftninger i Afrika syd for Sahara *Salmonella* [1], og bakterier som *Shigella* og *Vibrio* kan være væsentlige årsager til diare i lande med dårlig hygiejne.



En gris. Foto iStock.

KLINISK FOREKOMST AF ANTIBIOTIKARESISTENS

Den direkte og indirekte betydning af antibiotikaresistens hos bakterier kan være vanskelig at afgøre. Det er klart, at de humane konsekvenser ikke kun er relateret til direkte behandlingssvigt eller flere bivirkninger ved behandling. Der er også økonomiske konsekvenser af den alternative og ofte dyrere behandling og de hygiejniske foranstaltninger, der iværksættes i forbindelse med behandling af patienter med visse former for resistente bakterier. I danske og udenlandske undersøgelser har man estimeret, at der er en signifikant øget dødelighed pga. alvorlige infektioner hos patienter, der er inficerede med en bakterieart, som er resistent mod det antibiotikum, der som regel anvendes empirisk. Estimerterne varierer med det enkelte patogen og har været angivet fra ca. 30% øget dødelighed til næsten 500%. Prisen for alternativ behandling og hygiejniske foranstaltninger varierer med den enkelte patient og det enkelte patogen. For methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) har man beregnet en 1,5-3-dobling af omkostningerne i forhold til methicillinfølsom *S. aureus* (MSSA) [2]. Patienter, som af anden årsag er blevet behandlet med



TABEL 1

Vigtigste bakterielle årsager til udvalgte humane infektioner i Danmark.

Septikæmi	Lungebetændelse	Urinvejsinfektioner	Infektioner i hud og bløddele	Diare
<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Campylobacter</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Klebsiella spp</i>	Koagulasenegative stafylokokker (v. fremmedlegemer)	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Escherichia coli</i> (sygehus)	

fluoroquinoloner, har op til et år senere en øget risiko for at blive inficeret med fluoroquinolonresistent *Salmonella* [3]. I hvilket omfang, denne forøgede risiko er generel for andre bakteriearter, er uvist.

ZOOTISK BETYDNING AF ANTIBIOTIKARESISTENS

I **Figur 1** har vi forsøgt at skitsere, for hvilke betydende humane patogener med resistensproblemer der er sammenhæng mellem reservoir i fødevarerproducerende dyr, mennesker uden for hospitalerne og mennesker på hospitalerne. Vi har ligeledes forsøgt at illustrere, hvorledes ny viden i de seneste år har ændret vores opfattelse. Figuren skal ikke opfattes som den endelige sandhed, men udelukkende som et bedste bud baseret på nuværende viden.

Salmonella

Med undtagelse af *Salmonella* Typhi, der er værts-specifik for mennesker, må næsten al forekomst af antibiotikaresistens hos *Salmonella*, der inficerer mennesker, henføres til anvendelse af antibiotika hos dyr. *Salmonella* forekommer ikke normalt i menneskers tarmflora, dog kan enkelte blive kroniske bærere. *Salmonella* forårsager primært diare, kræver sjældent antibiotikabehandling og endnu sjældnere hospitalisering. I enkelte tilfælde ved langvarig diare eller hvor der er opstået blodforgiftning, er antibiotikabehandling påkrævet. Billedet er anderledes i Afrika syd for Sahara, hvor *Salmonella* er en væsentlig årsag til blodforgiftninger [1].

Campylobacter

Campylobacter er den mest almindelige kendte årsag til bakteriel diare hos mennesker i Danmark. Som for *Salmonella* regner man med, at op mod 100% af den resistens, vi ser, kan tilbageføres til det animale reservoir [4]. *Campylobacter* giver sjældnere end *Salmonella* alvorlige infektioner, men hos i forvejen svækkede personer kan sygdommen blive langvarig eller udvikle sig til blodforgiftninger. Desuden er *Campylobacter* den hyppigste årsag til Guillain-Barrés syndrom, en akut neuromuskulær paralyse.

Escherichia coli

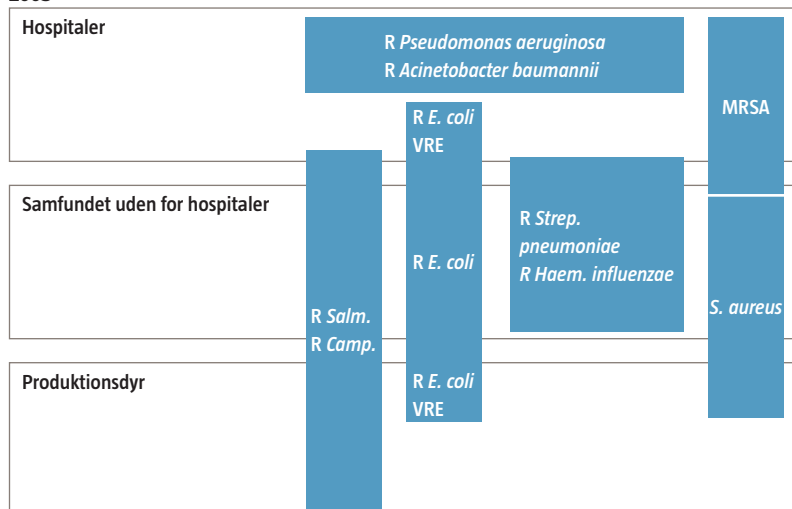
For få år siden var den gængse opfattelse, at med undtagelse af *E. coli* O157:H7 var *E. coli*-typer i store træk værtsspecifikke og spredningen mellem dyr og mennesker meget begrænset. Resultaterne af nyere studier indikerede dog for ca. fem år siden, at en stor del af specielt de antibiotikaresistente stammer kunne have deres oprindelse hos fødevarerproducerende dyr [5]. Senere forskning også i Danmark støtter formodningen om, at infektion med *E. coli* gene-

relt og antibiotikaresistente kloner mere specifikt i dag kan betragtes som en zoonose [6]. I modsætning til *Salmonella* og *Campylobacter* er det dog ikke klart, hvor stor en andel af de humane *E. coli*-infektioner der kan henføres til dyr. Betydningen heraf kan ikke understreges nok, da *E. coli* er det vigtigste patogen hos mennesker i Danmark og giver anledning til betydeligt flere alvorlige infektioner end de klassiske zoonoser. Derfor er konsekvensen af antibiotikaresistens formentlig meget større.

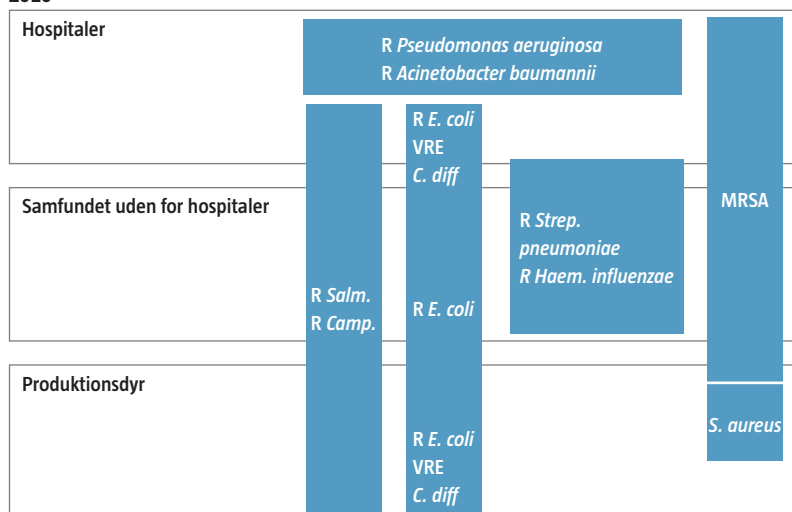
FIGUR 1

Fordeling i henhold til antibiotikaresistens og indikation af spredning af resistente bakterier inden for henholdsvis hospitaler, samfundet uden for hospitaler og via produktionsdyr. Ændringer i vores opfattelse af horisontal overførelse af resistensgener fra 2005 til 2010.

2005



2010



C. diff. = *Clostridium difficile*; *Camp.* = *Campylobacter*; *E.* = *Escherichia*; *Haem.* = *Haemophilus*; MRSA = methicillinresistent *Staphylococcus aureus*; *R* = resistant; *Salm.* = *Salmonella*; *Strep.* = *Streptococcus*; VRE = vancomycinresistente enterokokker.



FAKTABOKS

Antibiotikaresistens opstår som regel ved selektion med antibiotika.

Resistensudvikling foregår hyppigst i normalfloraen (hud, slimhinder og tarm) både hos dyr og mennesker.

Anvendelse af antibiotika i landbruget til produktionsdyr medfører resistens, der kan overføres til mennesker gennem fødevarer eller ved direkte smitte fra dyr.

Vi smittes i stigende grad med resistente bakterier fra produktionsdyr, f.eks. direkte smitte af methicillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA) fra grise, der bærer bakterierne på huden, og multiresistent *Escherichia coli*, der kan give urinvejsinfektion, via kødprodukter specielt fra fjerkræ og grise.

Vi mangler dog viden om omfanget af denne smitte, hvilket er nødvendigt for intervention mhp. at forebygge smitten.

Enterokokker

I midten af 1990'erne førte fundet af vancomycin-resistente enterokokker (VRE) hos dyr til intensiv forskning og et forbud mod anvendelse af antibiotiske vækstfremmere i EU. Primært dansk forskning viste, at anvendelse af glykopeptidet avoparcin til dyr selekterede for VRE, der kunne spredes til fødevarer og eksponere mennesker [7]. Humane forsøg viste, at stammer fra dyr kunne kolonisere menneskers tarm midlertidigt, og at resistensgener kunne overføres fra de animale stammer til menneskers egen tarmflora [8]. I enkelte tilfælde er der også påvist de samme kloner hos både dyr og mennesker. Vancomycinresistensgenet (*vanA*) er senere i USA fundet hos *S. aureus*, formentlig overført fra enterokokker, hvilket var skrækscenariet, da de første VRE blev fundet.

Clostridium difficile

Indtil for nylig blev *C. difficile* anset for at være et hospitalsproblem. I studier i først Canada og senere i andre lande har man dog påvist, at bakterien også kan findes hos fødevarereproducerende dyr, herunder kalve og svin, samt i kød. I hvilket omfang, *C. difficile* spredes herfra til mennesker, er dog ikke påvist, men fundene understreger, at vi fremover indtil andet er påvist, er nødt til at anse den som en mulig zoonose [9].

Stafylokokker

Indtil for få år siden blev forekomst af resistens hos stafylokokker og specielt forekomst af MRSA udelukkende anset for at være et humant problem. Fund af en speciel type af MRSA (CC398) i svin især i en lang række lande med intensiv svineproduktion har dog vist, at dette ikke længere er tilfældet.

Forskning i Danmark og mange andre lande har vist, at MRSA CC398 er en dyrestamme, der er forskellig fra »humane MRSA«, og at transmissionen til mennesker sker via koloniserede dyr. I øjeblikket spredes CC398 primært til mennesker, som arbejder

i landbruget, og de kan få endog alvorlige infektioner [10]. Sekundærspredning forekommer og har i enkelte tilfælde givet anledning til alvorlige infektioner og til sygdomsudbrud på hospitaler og i institutioner [11-13]. I Danmark udgør CC398 ca. 5% af nye MRSA-fund på landsplan, men med en højere andel i områder med mange landbrug. Der er ingen tegn på, at der sker spredning gennem fødevarer, men det bør nævnes, at man i undersøgelser i flere lande herunder i Danmark har fundet MRSA CC398 i kød.

Andre patogener

Af andre patogene bakterier, der spredes fra dyr til mennesker, kan nævnes *Streptococcus agalactiae* (Gruppe B-streptokokker) (septikæmi og meningitis hos nyfødte pga. spredning fra vagina), *Streptococcus suis* (septikæmi og endokarditis hos mennesker), *Brucella* species, der smitter fra geder og kvæg specielt gennem mælkeprodukter (septikæmi, osteomyelitis og arthritis) m.fl.

HORIZONTAL OVERFØRSEL AF RESISTENSGENER

Overførsel af gener, der koder for virulens eller resistens, foregår ofte mellem bakterier i menneskets tarm. De gener, plasmider og transposoner, der findes hos bakterier hos dyr og mennesker, er i vidt omfang de samme. Nyere viden tyder på, at spredning af selve resistensgenerne er vigtigere end tidligere antaget [14], så selv om vi finder forskellige bakterier hos dyr og hos inficerede mennesker, kan resistensen godt være opstået hos dyr.

DISKUSSION OG KONKLUSION

Dansk og international forskning har i de senere år vist, at der er større udveksling af resistente bakterier og resistensgener mellem dyr og mennesker end hidtil antaget. Det er vanskeligt at give bud på den relative betydning af anvendelse af antibiotika til henholdsvis dyr og mennesker. Dels fordi problemstillingen er særdeles kompleks, og dels fordi det vil variere mellem steder og over tid. Desuden vanskeliggøres estimer af det forhold, at der nemt overføres genetiske egenskaber mellem bakterier i tarm- og slimhinder samt på hud. Det kan derfor være nødvendigt at spore genetiske markører (mutationer eller lignende) i relevante gener hos bakterier fra både dyr og mennesker [15]. Desuden ved vi kun lidt om, hvor længe de forskellige bakteriearter opholder sig (koloniserer) hos mennesker, og hvor lang tid bakterier skal være til stede, før infektionerne opstår. F.eks. ved vi, at *E. coli*, der forårsager urinvejsinfektion hos mennesker, spredes fra patientens egen tarmflora, men bakterien skal først kolonisere området omkring meatus externa urinae, dvs. hos kvin-

den specielt vagina. Bakterien skal derudover have en række nødvendige virulensegenskaber, og samtidig skal patienten tilhøre en bestemt vævstype og udsættes for faktorer, der temporært nedsætter det lokale immunforsvar. Præcise estimater over alle disse forhold har vi ikke i dag.

Der er formentlig ingen tvivl om, at det er det humane (over)forbrug af antibiotika, som er den største årsag til de problemer, vi i dag har med behandling af infektioner hos mennesker. Men det er lige så klart, at anvendelse af antibiotika hos dyr også spiller en rolle, og at den nyeste viden tilsiger, at den andel er større end hidtil antaget. Dette understreger, at der er behov for ansvarlig – og mindre – anvendelse af antibiotika både i produktionen af fødevarer og hos mennesker.

KORRESPONDANCE: Niels Frimodt-Møller, Afdeling for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S. E-mail: nfm@ssi.dk

ANTAGET: 17. marts 2011

FØRST PÅ NETTET: 9. maj 2011

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

LITTERATUR

1. Vandenberg O, Nyarukweba DZ, Ndeba PM et al. Microbiologic and clinical features of Salmonella species isolated from bacteremic children in eastern Democratic Republic of Congo. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:504-10.
2. Nathwani D. Health economic issues in the treatment of drug-resistant serious Gram-positive infections. *J Infect* 2009;59(suppl 1):S40-S50.
3. Koningstein M, Simonsen J, Helms M et al. The interaction between prior antimicrobial drug exposure and resistance in human Salmonella infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1819-25.
4. Aarestrup FM, McDermott PF, Wegener HC. Transmission of antimicrobial resistance from food animals to humans. I: Nachamkin I, Szymanski C, Blaser M, red. *Campylobacter* 3rd ed. Washington DC: ASM Press, 2008:645-65.
5. Johnson JR, Sannes MR, Croy C et al. Antimicrobial drug-resistant Escherichia coli from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13:838-46.
6. Jakobsen L, Kurbasic A, Skjøt-Rasmussen L et al. Escherichia coli isolates from broiler chicken meat, broiler chickens, pork, and pigs share phylogroups and antimicrobial resistance with community-dwelling humans and patients with urinary tract infection. *Foodborne Pathog Dis* 2010;7:537-47.
7. Aarestrup FM. Occurrence, selection and spread of resistance to antimicrobial agents used for growth promotion for food animals in Denmark. *APMIS Suppl* 2000;101:1-48.
8. Lester CH, Frimodt-Møller N, Sørensen TL et al. In vivo transfer of the vanA resistance gene from an Enterococcus faecium isolate of animal origin to an E. faecium isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:596-9.
9. Weese JS. Clostridium difficile in food – innocent bystander or serious threat? *Clin Microbiol Infect* 2010;16:3-10.
10. Lewis HC, Mølbak K, Reese C et al. Pigs as source of methicillin-resistant Staphylococcus aureus CC398 infections in humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1383-9.
11. Hartmeyer GN, Gahrn-Hansen B, Skov RL et al. Pig-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: family transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scand J Infect Dis* 2010;42:318-20.
12. Wulf MW, Markestein A, van der Linden FT et al. First outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Euro Surveill* 2008;13 pii:8051.
13. Fanoy E, Helmhout LC, van der Vaart WL et al. An outbreak of non-typeable MRSA within a residential care facility. *Euro Surveill* 2009;14 pii:19080.
14. Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:733-50.
15. Trobos M, Jakobsen L, Olsen KE et al. Prevalence of sulphonamide resistance and class 1 integron genes in Escherichia coli isolates obtained from broilers, broiler meat, healthy humans and urinary infections in Denmark. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:367-9.

Tidlig postoperativ mobilisering og ortostatisk intolerans

Rasmus Gamborg Müller, Morten Bundgaard-Nielsen & Henrik Kehlet

Tidlig postoperativ mobilisering er en hjørnesten i det accelererede patientforløb, der nedbringer såvel morbiditet som indlæggelsestid efter kirurgi [1]. Multimodal smerte- og kvalmeprofylakse har gjort tidligere mobilisering af patienter mulig, hvilket kan reducere komplikationer, der er forbundet med immobilitet [2]. Tidlig mobilisering kan imidlertid være en udfordring for mange patienter pga. symptomer som kvalme, opkastning, sløret syn og svimmelhed. Disse symptomer, der fremkaldes af den stående stilling, kan samles under et som ortostatisk intolerans (OI), der i sidste ende kan medføre synkope. Postoperativ OI kan således hindre tidlig mobilisering [3-5] og bidrage til forlænget rekonvalescens og hospitalsindlæggelse, hvorfor det er relevant at afklare de pa-

tofysiologiske mekanismer (Figur 1) mhp. forebyggelse og relevant behandling. I denne statusartikel, gennemgås muligheder og begrænsninger for tidlig postoperativ mobilisering. Herudover anvises forskningsemner inden for området.

HVORFOR TIDLIG MOBILISERING?

Længerevarende sengeleje mindsker det centrale blodvolumen og sænker tærsklen for udvikling af OI [6]. Ydermere medfører immobilisering øget katabolisme og dermed tab af muskelmasse og funktion. Samtidig forårsager liggende stilling en komprimering af lungerne, hvilket kompromitterer ventilationen og øger risikoen for atelektaser og pneumoni [7]. Udvikling af dyb venetrombose pga. inaktivitet af

STATUSARTIKEL

Enhed for Kirurgisk Patofysiologi, Rigshospitalet