

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Litteratur

- IAVI. Putting it together: AIDS and the Millennium Development Goals. New York: IAVI, 2005.
- Danida. 2015 målene. <http://2015.danida.dk/da/menu/Baggrunden/maj2006>.
- UNAIDS. 2004 Report on the global AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS, 2004.
- United Nations Statistics Division. Children under five mortality rate per 1,000 live births (UNICEF estimates). www.millenniumindicators.un.org/unsd/mi/mi_series_results.asp?rowId=5 /juli 2006.
- Newell M, Brahmbhatt H, Ghys P. Child mortality in AIDS-affected countries. AIDS 2004;18(suppl 2):27-34.
- Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? Lancet 2003;361:2226-34.
- Zaba B, Whitworth J, Marston M et al. HIV and mortality of mothers and children. Epidemiology 2005;16:275-80.
- Nakiyingi J, Bracher M, Whitworth J et al. Child survival in relation to mother's HIV infection and survival: evidence from a Ugandan cohort study. AIDS 2003;17:1827-34.
- Zaba B, Marston M, Nakiyingi J et al. HIV and child mortality: evidence from surveillance studies in Uganda, Tanzania and Malawi. Washington DC: USAID and University of North Carolina, 2003.
- AbouZahr C, Wardlaw T. Maternal mortality at the end of a decade: signs of progress? Bull World Health Org 2001;79:561-73.
- Hill K, AbouZahr C, Wardlaw T. Estimates of maternal mortality for 1995. Bull World Health Org 2001;79:182-93.
- United Nations Statistics Division. Maternal mortality ratio per 100,000 live births (WHO, UNICEF, UNFPA). www.unstats.un.org/unsd/mi/mi_series_results.asp?rowId=553 /juli 2006.
- McIntyre J. Maternal health and HIV. Reprod Health Matters 2005;13:129-35.
- Bicego G, Boerma JT, Ronsmans C. The effect of AIDS on maternal mortality in Malawi and Zimbabwe. AIDS 2002;16:1078-81.
- McIntyre J. Mothers infected with HIV. Br Med Bull 2003;67:127-35.
- Khan M, Pillay T, Moodley JM et al. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. AIDS 2001;15:1857-63.
- Ahmed Y, Mwaba P, Chintu C et al. A study of maternal mortality at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia: the emergence of tuberculosis as a major non-obstetric cause of maternal death. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:675-80.
- UNAIDS. AIDS epidemic update December 2005. Geneva: UNAIDS, 2005.
- UNAIDS. Global coalition on women and AIDS. Geneva: UNAIDS, 2004.
- Corbett E, Steketee RW, Kuile FO et al. HIV-1/AIDS and the control of other infectious diseases in Africa. Lancet 2002;359:2177-87.
- Elzinga G, Raviglione MC, Maher D. Scale up: meeting targets in global tuberculosis control. Lancet 2004;363:814-9.
- Dye C, Watt CJ, Bleed DM et al. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. JAMA 2005;293:2767-75.
- Corbett E, Watt C, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003;163:1009-21.
- WHO. Malaria and HIV interactions and their implications for public health policy. Geneva: WHO, 2004.
- Cohen C, Karstaedt A, Freen J et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. Clin Infect Dis 2005;41:1631-7.
- Mount AM, Mwapasa V, Elliott SR et al. Impairment of humoral immunity to Plasmodium falciparum malaria in pregnancy by HIV infection. Lancet 2004;363:1860-7.
- Stillwaggon E. HIV/AIDS in Africa: Fertile terrain. J Dev Stud 2002;38:1-22.
- Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A et al. Incorporating a rapid-impact package for tropical neglected diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. PLoS Medicine 2006;3:e001-e009.

Global antibiotikaresistensudvikling

Overlæge Niels Frimodt-Møller, cand.brom. Anette M. Hammerum, cand.med.vet. Line Bagger-Skjøt, stud.med. Jonas Halfdan Ry Hessler, læge Christian T. Brandt, overlæge Robert L. Skov & cand.pharm. Dominique L. Monnet

Statens Serum Institut, Afdeling for Antibiotikaresistens og Sygehushygijne

Resistenshyppigheden for alle vigtige antibiotika hos de fleste humanpatogene bakterier stiger overalt, om end med forskellig hastighed i forskellige dele af verden. De største stigninger uden for Europa rapporteres fra Asien, Sydamerika og Afrika, på visse områder også fra Nordamerika. I Europa ses en stigende gradient fra nord mod syd, således at de nordiske lande inklusive Holland for en stor del har formået at holde resistensudviklingen nede, mens de sydeuropæiske lande rapporterer om de højeste resistensforekomster, som i niveau ofte konkurrerer med de højere frekvenser fra tredjeverdenslande.

I **Tabel 1** ses hyppigheden af resistens over for udvalgte antibiotika hos vigtige humanpatogene bakterier forskellige

steder i verden, hvoraf en del af de viste er vigtige rejsemål for danske turister. Som det ses, har Danmark og til en vis grad Tyskland generelt lave resistensniveauer med enkelte udsving for ampicillinresistens hos *Escherichia coli* og gentamicinhøjresistens hos enterokokker. Der rapporteres i stigende omfang om endemier og epidemier med multiresistente bakterier. Disse forekommer både på og uden for sygehuse. Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), der ud over at være resistente for alle betalaktamantibiotika ofte også er multiresistente, har i 30 år været næsten fraværende i de nordiske lande, mens de florerer på og uden for hospitaler i resten af Europa (**Figur 1**) [1]. Desværre er frekvensen steget betydeligt i de senere år også i Skandinavien, og MRSA er nu lige så hyppigt forekommende i praksis som på sygehusene. Multiresistent tuberkulose er et problem i lande tæt på os såsom de baltiske lande og Rusland, men problemet er også stigende i USA. Der er stigende hyppighed af de såkaldte *extended spectrum beta-laktamaser* (ESBL) og metallobetalaktamaser, som udmærker sig ved at forårsage resistens mod de fleste ældre penicilliner og cefalosporiner samt bredspektrede cefalosporiner (ceftazidim, cefotaxim og ceftriaxon), monobactam aztreonam og for sidstnævnte også mod carbapenemer. Disse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Procentdel af resistens blandt invasive isolater (blod og spinalvæske) af hyppige humane patogener i flere lande i 2000-2004.

Bakterie	Resistens	Land								
		Danmark	Tyskland	Spanien	Grækenland	USA	Tyrkiet	Egypten	Tunesien	Thailand
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin-R (MRSA)	1	19	27	44	47	40	50	18	34
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin-R/I	3	1	29	18	33	22	27	44	54
	Makrolid-R/I	5	13	27	30	28	9	22	33	42
<i>Escherichia coli</i>	Aminopenicillin-R	30-50	55	60	46	-	68	73	66	-
	Aminoglykosid-R	2	4	8	6	2-9	28	58	21	-
	Fluorquinolon-R	3	24	25	12	21	43	31	15	-
<i>Enterococcus faecium</i>	Aminoglykosid-R, højniveau	61	61	17	52	-	59	-	64	-
	Vancomycin-R	1	11	2	20	72	3	-	0	-

R: resistent; R/I: resistent eller intermediær.

bredspektrede betalaktamaser overføres typisk via plasmider, og bakterierne er ofte også resistente over for fluorkinoloner og aminoglykosider.

Der dukker nu flere rapporter op om infektioner med pan-resistente *Enterobacteriaceae* med resistens over for samtlige kendte antibiotika [2].

Resistente bakterier forårsager øgede omkostninger til behandling, øget sygdom og øget mortalitet hos mennesker [3]. Akut antibiotikahandling bygger i stort omfang på empiri, dvs. på en forventning om ætiologien til infektionen og kendskabet til resistensforholdene det pågældende sted. Med øget resistensforekomst bliver det tiltagende vanskeligere at vælge den korrekte behandling, der derfor tenderer mod at blive mere og mere bredspektret. Og des mere bredspektret behandling, jo større risiko for selektion af multiresistente bakterier, en resistensens »circulus vitiosus«.

Nye antibiotika?

Op gennem 1970'erne var udviklingen af nye antibiotika hele tiden foran resistensudviklingen, og der var ingen bekymring for, om vi skulle komme til at mangle antimikrobielle lægemidler. Hvor antibiotika tidligere hørte blandt topsælgerne med store gevinster for lægemiddelindustrien, er disse lægemidler ikke mere rentable nok at satse på. Lægemiddelindustrien har derfor inden for de seneste ti år i stigende grad forladt antibiotikaområdet, lukket deres mikrobiologiske forskningslaboratorier og søgt mere rentable græsgange. Følgelig er »pipelinen« tørrer ud, dvs. der er næsten ingen nye effektive antibiotika på vej, specielt ikke til behandling af multiresistente gramnegative bakterier. Siden 2004 er der hos Food and Drug Administration (FDA) anmeldt fem nye antibiotika på vej mod ansøgning om registrering, hvoraf de fire tilhører kendte klasser [4].

Da nye antibiotika er vigtige for vore fremtidige behandlingsmuligheder, bør der snarest fokuseres på, hvordan vi kan afhjælpe åndenøden i lægemiddelindustrien. Det er f.eks. ble-

vet foreslået at forlænge varigheden af patentrettighederne. Da det tager 10-11 år at få et præparat markedsført, reterer der 6-7 år til at genvinde investeringen og opnå et tilstrækkeligt afkast. En lang række mindre firmaer og offentlige forskningslaboratorier er dog begyndt at vise interesse for antibiotikaområdet. Problemet for dem vil være, at de enorme udgifter, der er forbundet med at drive et lægemiddel frem til markedsføring, kan være prohibitivt for mindre investorer. Måske skal man til at tænke i statsfinansieret lægemiddelproduktion på områder, hvor behovet er livsvigtigt, og hvor industrien ikke vil satse. De såkaldte *orphan drug*-programmer er blevet indført for at gøre det muligt at få lægemidler hurtigt gennem registreringsprocessen, hvis der er et snævert, men livsvigtigt behov for stofferne. Dette kunne være en måde at hjælpe smalspektrede antibiotika gennem registreringsprocessen på. Med lavere investeringsbehov kunne der være mulighed for offentlig finansiering af et mere målrettet antibiotikaprogram, hvor behandlingsvalg ikke var styret af profitbehov.

Overvågning af antibiotikaresistens og -forbrug

Med manglen på nye lægemidler er det mere nødvendigt end nogensinde at bevare aktiviteten af de midler, vi har. Ingen - eller få - betvivler den kausale sammenhæng mellem antibiotikaforbrug og resistensudvikling. For at kunne gribe ind over for antibiotikaresistens er man derfor nødt til at have et detaljeret kendskab til både omfanget og typen af resistensen og til antibiotikaforbruget. Heldigvis er den mikrobiologiske ekspertise forbedret overalt, og langt flere lande, også tredjeverdenslande, publicerer nu i videnskabelige tidsskrifter om lokale resistensforhold. Mange lande deltager i multinationale programmer med indsamling og resistensbestemmelse af relevante patogener bakterier [1]. De høje resistensfrekvenser, vi nu ser fra specielt tredjeverdenslande, er stærkt foruroligende, men de kan også tolkes som tegn på øget teknisk kunnen såvel som øget opmærksomhed. De europæiske lande har via

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Procent methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) blandt *S. aureus*-isolater fra blod, Europa, 2004 [1].



EU-fondsmidler et af de mest velfungerende resistensovervågningsprogrammer i verden, European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) [1]. Også fra Danmark rapporterer en række mikrobiologiske afdelinger hertil. Figur 1 er et eksempel på, hvordan denne resistensrapportering kan udmønte sig.

European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)-programmet (www.ua.ac.be/esac/) er ligeledes et EU-fondsfinansieret initiativ til indsamling af oplysninger om antibiotikaforbruget til mennesker, og det giver os et godt sammenligningsgrundlag vedrørende forskellen mellem de europæiske lande samt til benchmarking for lande uden for EU [5].

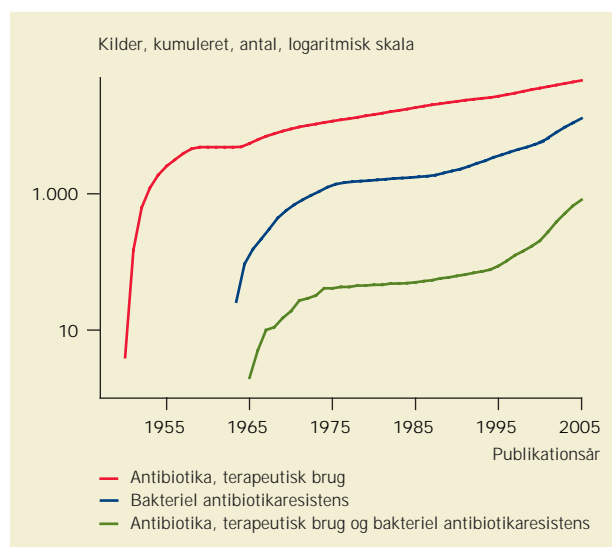
Uden for EU er forbrugsdata for antibiotikaforbruget for mennesker fra meget få til ikkeeksisterende. Ligeledes er der uden for EU en katastrofal mangel på data om resistensforekomst endstige antibiotikaforbruget i landbruget. Hvor stor en del af resistensforekomsten hos humanpatogene bakterier, der skyldes antibiotikaforbrug i landbruget, er til stadig debat. Mens der næppe er tvivl om sammenhængen mhp. resistensen hos ægte zoonotiske bakterier som *Salmonella* og *Campylobacter*, er forholdene for *E. coli* uafklaret. Det detaljerede antibiotikaforbrug i landbruget kendes kun i Skandinavien, og Danmark er langt foran alle andre med VET-STAT-programmet [6].

Hvad kan der gøres?

Påvirkning af resistensforholdene kræver kendskab til resistensen og forbruget samt styring af antibiotikaområdet. Hvordan denne styring skal foregå, afhænger af en lang række faktorer. Den lave resistensforekomst i de skandinaviske lande skyldes en tidlig fokusering på antibiotikaforbrugets betydning for resistensudviklingen og sundhedsmyndighe-

dernes evne til at styre forbruget. Medvirkende har været den skandinaviske sundhedsmodel med velfungerende decentral håndtering af diagnostik og behandling af infektioner både i praksis og på sygehuse kombineret med national overvågning af resistens og forbrug. En yderligere styrke har været evnen til at reagere på uheldige forhold f.eks. ved ændring i tilskudsordningen til uønskede antibiotika.

Forståelsen for rationel eller forsigtig brug af antibiotika har haft trænge kår i den medicinsk videnskabelige litteratur.



Figur 2. Antallet af fundne kilder i databasen MEDLINE/PubMed, på [7] ved søgning på de i figuren nævnte Medical Subject Headings (MeSH)/Subheadings for hvert enkelt år i perioden 1947-2005. Hvis der er anvendt *subheadings*, ses denne efter en eventuel skråstreg. Ellers er kun den anvendte MeSH-term angivet. Søgningerne er begrænset til Major Topic Headings, hvilket vil sige, at kun artikler, der har nævnte MeSH-term/*subheading* som hovedemne, er inkluderet i søgningen. Bemærk, at ordinaten er logaritmisk. Information om MeSH findes på [8].

Figur 2 viser antallet af litteraturhenvisninger (*bits*) på PubMed af forskellige udtryk for antibiotikaresistens og -brug. Som det ses, har forskningen siden 1947 generelt fokuseret på anvendelse af antibiotika (over 40.000 henvisninger) og resistens (over 10.000 henvisninger), mens forskningen i sammenhængen mellem antibiotikaforbrug og resistens kun udløser < 400 henvisninger i samme årrække. Ligeledes udløser søgning på termen *antibiotic misuse* < 500 henvisninger i hele perioden (ikke vist i figuren).

Danmark tog i 1998 initiativ til en EU-konference om den mikrobielle trussel, og det resulterede i Københavner-rekommandationerne [3] om en række tiltag, der er nødvendige for at forhindre resistensudvikling. I EU-regi er der fulgt op med en lang række initiativer inklusive cirkulærer, konferencer, overvågningsprogrammer som ovenfor beskrevet, øget forskningsstøtte til resistensområdet m.m. [6]. WHO og andre internationale organisationer har fulgt trop med rekommandationer og lignende aktiviteter [9]. Der mangler imidlertid midler og vilje til praktisk udmøntning af intentionerne i de forskellige handlingsplaner og kliniske retningslinjer i tredje verdenslande. Høj videnskabelig og politisk profilering af rationelt antibiotikabrug bør prioriteres og indføres specielt i landene med de højeste resistensforekomster.

Imens er antibiotikaforbruget i Danmark steget med over 30% fra 1997 til 2005, og der ses stigende resistensforekomst hos flere bakteriearter både i praksis og på sygehuse. På trods af detaljeret overvågning i Danmark kender vi ikke årsagen til

denne forbrugsstigning. Der er derfor stadig brug for forbedring af overvågningen og for metoder til styring af forbruget.

Korrespondance: *Niels Frimodt-Møller*, Afdeling for Antibiotikaresistens og Sygehushygiejne, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: nfm@ssi.dk

Antaget: 22. juni 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang.
En fuldstændig litteraturliste kan rekvireres hos forfatterne.

Litteratur

1. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Interactive database. www.rivm.nl/earss/ juli 2006.
2. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK et al. Outcome of infections due to panderug-resistant Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005;5:24.
3. The Copenhagen Recommendations. Report from the invitational EU Conference on The Microbial Threat, Copenhagen, Denmark, September 1998. www.im.dk/publikationer/micro98/index.htm /juli 2006.
4. Monnet DL. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. *Int J Risk Safety Med* 2005;17:133-45.
5. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
6. DANMAP – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Reports from 1996. www.danmap.org/ juli 2006.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed/april> 2006.
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh/april> 2006.
9. 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.
10. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. <http://www.who.int/drugresistance/WHO%20Global%20Strategy%20-%20Executive%20Summary%20-%20English%20version.pdf> / juli 2006.

Akut pesticidforgiftning – et globalt folkesundhedsproblem

Lektor Flemming Konradsen

Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Afdelingen for International Sundhed

Verdenssundhedsorganisationen WHO estimerer, at der på globalt plan årligt forekommer 3 mio. alvorlige, akutte forgiftningstilfælde som følge af eksponeringen for pesticider, og nye undersøgelser viser, at disse forgiftninger medfører mindst 300.000 dødsfald årligt, hvoraf 99% forekommer i lav- og mellemindkomstlande [1]. Størstedelen af dødsfaldene som følge af akutte forgiftninger sker i aldersgruppen 15-35 år og medfører en betydelig socioøkonomisk byrde for de ramte familier og resulterer i et betydeligt antal tabte leveår. Der foreligger endnu ikke præcise estimater for øvrige sundheds-

effekter som følge af langvarig eksponering for disse kemikalier. Behovet for at sikre landbrugsproduktion og samtidig at beskytte befolkningen mod de negative sundhedskonsekvenser af den omfattende brug af pesticider er et voksende folkesundhedsproblem af global relevans.

Pesticider, landbrug og sundhed

I forbindelse med den stigende fokus på intensivering, kommercialisering og globalisering af landbrugsproduktionen i lav- og mellemindkomstlande har brugen af pesticider, herunder plantebeskyttelsesmidler, som anvendes mod insekter og ukrudt, vundet indpas selv blandt de mindste producenter og er i dag en milliardindustri med meget betydelige internationale og nationale aktører. De legale rammer og kapaciteten til at sikre en sundheds- og miljømæssig tilfredsstillende brug af disse pesticider er i de fleste lav- og mellemindkomstlande