

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

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

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

yderst begrænset, og ofte markedsføres disse kemikalier meget aggressivt og uden hensyntagen til landbrugernes reelle behov eller økonomiske gevinst.

I forskning, som primært er udført i industrialiserede lande, har man påpeget sundhedseffekter af eksponering for pesticider i forhold til eksempelvis reproduktiv sundhed og forekomsten af kræft, og der eksisterer nu politiske initiativer i de vestlige lande med henblik på at imødegå nogle af disse konsekvenser [2]. På globalt plan har der været fokus på de arbejdsmiljømæssige konsekvenser ved brugen af pesticider, hvilket har resulteret i, at der i dag er yderst få alvorlige forgiftningstilfælde i eksempelvis det danske landbrugs- og gartnerierhverv, men dog stadig et meget betydeligt antal arbejdsrelaterede forgiftninger i lav- og mellemindkomstlande. Selv om det har været kendt længe, at hovedparten af de akutte pesticidrelaterede dødsfald skyldes brugen af pesticider ved selvmordsforsøg, er det først for ganske nylig, at dette har fået international opmærksomhed.

Således viser studier fra Asien, at indtagelse af pesticider er en af de hyppigst valgte metoder til selvmord, og i eksempelvis Kina, Sri Lanka og Malaysia tilskrives over 60% af alle selvmord i rurale områder pesticidforgiftninger [1]. Med tiden optages en voksende andel af sengene på de intensive afdelinger af forgiftningstilfælde, og problemet er nu så omfattende, at 50-75% af alle dødsfald blandt unge kvinder i aldersgruppen 10-19 år i det sydlige Indien [3] og 14% af alle dødsfald blandt kvinder i Bangladesh i aldersgruppen 10-50 år kan tilskrives pesticidforgiftninger [4]. På Sri Lanka har studier vist, at der er over 160 alvorlige pesticidforgiftningsindlæggelser på hospitalerne pr. 100.000 indbyggere pr. år [5]. Selv om omfanget af akut pesticidforgiftning i Afrika endnu ikke er på højde med de niveauer, der ses i de intensive landbrugsproduktionsystemer i Asien, er problemet betydeligt og forværres i takt den øgede brug af pesticider [6].

Den høje andel af selvmord, der er relateret til indtagelse af pesticider, kan tilskrives den meget høje *case fatality*, der er forbundet med indtagelse af disse stærkt toksiske kemikalier, som sælges på markederne i mange lav- og mellemindkomstlande. I Asien er *case fatality* efter selvindtagelse på 10-20%, og for nogle WHO-klasse I- og II-kemikalier, eksempelvis ukrudtsbekæmpelsesmidlet Paraquat, er *case fatality* højere end 70% [7]. Dette skal sammenlignes med en *case fatality* på 0,5% for medicininduceret selvmordsforsøg i England [1] (Tabel 1).

De mange impulsive *self harm*- eller selvmordsepisoder, der finder sted i rurale asiatiske samfund og ender med døden, kan i væsentlig grad tilskrives den frie tilgængelighed af pesticider i hjemmet. Højrisikogrupper findes blandt husstande som i forvejen er præget af socioøkonomiske problemer, herunder udsatte familier præget af vold eller alkoholproblemer, men episoder forekommer også i velfungerende hjem, hvor f.eks. et mindre skænderi, modgang i skolen eller kærestesorger blandt unge får tragiske konsekvenser [9]. Der er ikke

Tabel 1. WHO-rekommenderet risikoklassifikation af pesticid i flydende form [8].

Klasse	Mg pesticid, der pr. kg kropsvægt hos rotter forårsager mortalitet hos halvdelen	
	oral kontakt	kontakt via hud
Ia <i>extremely hazardous</i>	≤ 20	≤ 40
Ib <i>highly hazardous</i>	20-200	40-400
II <i>moderately hazardous</i>	200-2.000	400-4.000
III <i>slightly hazardous</i>	> 2.000	> 4.000

noget, som tyder på, at selvmordskandidater bevidst vælger pesticider frem for andre alternativer ud fra et stærkere ønske om at dø. Man vælger det middel, som er lettest tilgængeligt, og på den måde er debatten om adgangen til pesticider ikke væsentlig forskellig fra diskussionen i USA og Vesteuropa om adgang til håndvåben i hjemmet og markedsføringen af medicin.

Det er vigtigt at fremhæve, at der ikke er evidens for, at en fuldstændig bortskaffelse af kemikalier fra hjemmene vil resultere i en betydelig reduktion i antallet af selvmordsforsøg, da der vil være andre alternativer, og de komplekse underliggende problemer og årsagssammenhænge vil forblive uforandret. Det centrale er, at antallet af dødsfald som følge af selvmordsforsøg vil kunne reduceres kraftigt, hvis adgangen til pesticider begrænses, hvilket kan åbne muligheder for, at familiemedlemmer, myndighederne eller private organisationer kan intervenere og yde støtte til de udsatte personer, før det er for sent.

En gennemgang af den eksisterende dokumentation indikerer, at det vigtigste tiltag for hurtigt at begrænse antallet af dødsfald som følge af forgiftninger med pesticider er at udfase de mest toksiske kemikalier, særlig WHO-klasse I- og II-kemikalier, og erstatte disse med alternative grupper af pesticider. Der er evidens for, at restriktive nationale lovgivninger og en håndhævelse af disse love vil resultere i en sådan reduktion af dødsfald [10]. Samtidig bør der gennemføres programmer, som på kort sigt kan fremme sikker opbevaring af kemikalier i hjemmet. Ligeledes er en række af de store internationale selskaber i gang med at undersøge mulighederne for at markedsføre pesticider i koncentrat eller i særlige formuleringer, som mindsker den akutte toksiske effekt, men resultaterne fra disse forsøg er endnu ikke tilgængelige.

Selv om hovedparten af studier fra Asien viser, at kun få af de personer, som indtager pesticider, har diagnosticerbare mentale lidelser, vil en øget investering i den psykiatriske sektor og i de psykosociale støtteprogrammer bidrage til at forebygge selvmord og støtte de overlevende fra tidligere selvmordsforsøg. I lavindkomstsamfund eksisterer der kun få programmer til forebyggelse af selvmord, og oftest varetages disse programmer af frivillige organisationer uden meget støtte fra de nationale myndigheder. Eksempelvis er Sri Lanka det eneste lavindkomstland, som har en national plan, der sig-

ter på forebyggelse af selvmord. Elementer i Sri Lankas nationale program inkluderer lovbestemte begrænsninger i salget af de mest toksiske pesticider, afkriminalisering af selvmord, støtte til lokale krisecentre og *life skills*-programmer i skolerne [11]. Selv om der i Sri Lanka indgår en plan om at udbygge de psykiatriske behandlingsmuligheder, er den psykiatriske sektor stadig meget svag og ikke væsentlig forskellig fra den lave kapacitet, der ses i andre lav- og mellemindkomstlande, herunder Sydøstasien og Afrika, hvor der er henholdsvis 0,44 og 0,34 professionelle behandlere pr. 100.000 indbyggere.

Sundhedsvæsenet i lav- og mellemindkomstlande har store kapacitetsmæssige problemer med at håndtere de mange forgiftningstilfælde, og der er en generel mangel på evidensbaserede retningslinjer, antidoter, respiratorer, uddannet personel etc. Ligeledes kompliceres behandlingsmulighederne af de mange hundrede forskellige aktive stoffer og titusindvis af forskellige pesticidformuleringer med et utal af produktnavne. Eksempelvist skal de mere end 100 almindelige typer af pesticider i gruppen af organofosfater ikke alle behandles ud fra samme retningslinjer, da de responderer forskelligt på f.eks. pralidoximer og resulterer i en høj diversitet af kliniske manifestationer. Dette understreger behovet for at udarbejde specifikke protokoller for de forskellige kemikalier. En øget investering i styrkelsen af behandlingskapaciteten i de nationale sundhedsvæsen kan bidrage til at redde liv og kan vise sig at være særdeles effektivt i et scenario, hvor de mest akuttoksiske pesticider udskiftes med mindre toksiske, hvorved man forbedrer mulighederne for, at patienten når frem til hospitalet i live og med forøget chance for et positivt resultat af en behandling.

Det er helt afgørende at styrke arbejdet, der sigter på at begrænse brugen af pesticider mest muligt, selv om det vil tage mange år at udføre dette arbejde eksempelvis via støtte til »integreret skadedyrskontrol«, hvor alternative plantebeskyttelsesmetoder komplementerer eller erstatter brugen af pesticider. Hvis der opnås en generel reduktion i brugen af pesticider, vil det ikke alene reducere antallet af dødsfald som følge af selvmordsforsøg, men også have en positiv effekt på antallet af forgiftningstilfælde som følge af uheld i hjemmet, begrænse de arbejdsrelaterede forgiftninger og minimere eksponeringen for pesticider på befolkningsniveau. For at fremme overgangen til produktionsformer med et mere begrænset forbrug af pesticider er der stort behov for et nationalt og internationalt fokus på og debat af fordele ved fødevarer- og andre landbrugsprodukter, som er produceret uden eller med yderst begrænset brug af pesticider. Ligeledes er det nødvendigt at inkludere sundhedshensyn i den internationale bistandshjælp inden for jordbrugssektoren.

Konklusion

Den lette tilgængelighed til ekstremt toksiske pesticider i husholdningerne blandt en meget stor del af befolkningen i

lav- og mellemindkomstlande resulterer i et overraskende stort antal dødsfald i forbindelse med *self harm*- eller selvmordsforsøg. Ligeledes resulterer eksponeringen for pesticider i en række andre kort- og langvarige sundhedseffekter. Der er fundet en række tiltag til nedbringelse af antallet af forgiftningstilfælde, men i både nationale og internationale sammenhænge er der et akut behov for handling for at begrænse dette folkesundhedsproblem.

Korrespondance: *Flemming Konradsen*, Afdelingen for International Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, DK-2200 København N. E-mail: f.konradsen@pubhealth.ku.dk

Antaget: 4. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. *Int J Epidemiol* 2003;32:902-9.
2. Alavanja MC, Hoppin JA, Kamel F. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* 2004;25:155-97.
3. Aaron R, Joseph A, Abraham S et al. Suicide in young people in rural southern India. *Lancet* 2004;363:1117-8.
4. Yusuf HR, Akhter H, Rahman MH et al. Injury-related deaths amongst women aged 10-50 years in Bangladesh, 1996-97. *Lancet* 2000;355:1220-4.
5. Van der Hoek W, Konradsen F. Risk factors for acute pesticide poisoning in Sri Lanka. *Trop Med Int Health* 2005;10:589-96.
6. London L, Flisher AJ, Wesseling C et al. Suicide and exposure to organophosphate insecticides: cause or effect? *Am J Ind Med* 2005;47:308-21.
7. Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N et al. Pesticide poisoning in the developing world – a minimum pesticides list. *Lancet* 2002;360:1163-7.
8. WHO. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification. Geneva: World Health Organization, 2005.
9. Konradsen F, Hoek W, Peiris P. Reaching for the bottle of pesticide – a cry for help. *Soc Sci Med* 2006;62:1710-9.
10. Konradsen F, van der Hoek W, Cole DC et al. Reducing acute poisoning in developing countries – options for restricting the availability of pesticides. *Toxicology* 2003;192:249-61.
11. Vijayakumar L, Pirkis J, Whiteford H. Suicide in developing countries (3). *Crisis* 2005;26:120-4.