

Antibiotikaresistens och smittsamma resistensgener – pandemier som redan är här!

Antibiotikaresistens är en konsekvens av användning av antibiotika och resistensutveckling är ett bra exempel på Darwins teorier om överlevnad av den bäst anpassade. Redan penicillinets upptäckare Sir Alexander Fleming varnade för att ohämmad användning av antibiotika skulle leda till resistensutveckling och hota mirakelmedicinerna. Tyvärr har Fleming blivit sannspådd och antibiotikaresistens är enligt Världshälsoorganisationen WHO och det Europeiska smittskyddsinstitutet ECDC ett av de största hoten mot folkhälsan.

» Från länder runt Medelhavet finns flera rapporter om spridning av bakterier som är totalresistenta mot alla kända antibiotika. Tidigare har resistensproblemen kunnat lösas, åtminstone temporärt, genom att nya antibiotika utvecklats. Denna utveckling har dock avstannat i stort sett helt de senaste 30 åren.

ANTIBIOTIKARESISTENS – EN PANDEMI *

I Sverige har läget inom såväl veterinär- som humanmedicin hittills varit bättre än i de flesta andra länder men senaste åren har en oroande utveckling skett, framför allt på humansidan. Allt fler svenska läkare får provsvar på prov från patienter som aldrig tidigare satt sin fot på ett sjukhus men som har urinvägsinfektioner med kolibakterier som bara går att behandla med intravenösa antibiotika. Flera sjukhus har upplevt stora utbrott med meticillinresistenta *Staphylococcus*

aureus (MRSA), bakterier med resistensmekanismen ”extended spectrum beta-lactamases” (ESBL) eller vankomycinresistenta enterokocker (VRE). Antibiotikaresistens är alltså inte en avlägsen möjlig pandemi – den är synnerligen reell och redan här!

Bland annat WHO konstaterar att antibiotikaresistens riskerar äventyra medicinska landvinningar vi idag tar för självklara men som kräver tillgång till effektiva antibiotika, till exempel transplantationer, cellgiftsbehandlingar, stora kirurgiska ingrepp och neonatalvård. I Israel har man till exempel fått spridning av en *Klebsiella*-bakterie som är så resistent att den bidragit till att infektioner som inte går att behandla på grund av antibiotikaresistens blivit den vanligaste dödsorsaken på sjukhus.

Även i djursjukvården begränsar resistensutveckling behandlingsmöjligheterna. Infektioner med bakterier som förvärvat resistens mot alla för djur tillgängliga antibiotika förekommer – också i Sverige.

ÖVERANVÄNDNING ORSAK TILL PROBLEM

Antibiotikaresistens är i huvudsak ”självförvållad”. Överanvändning inom djursjukvård/djuruppfödning har skapat problem med resistenta bakterier hos djur. På samma sätt är antibiotikaanvändningen inom humansjukvården grunden till resistens vid infektioner som drabbar människor. På sjukhus och sjukhem, liksom inom djursjukvård och djurhållning, kan de resistenta bakterierna sedan spridas vidare på grund av bristande följsamhet till handdesinfektion och andra hygienrutiner. Spridningen av de resistenta – bäst anpassade – bakterierna gynnas av selektionstrycket från antibiotikaanvändningen. »

* En pandemi är när en infektionssjukdom sprids över stora delar av världen och drabbar en stor andel av befolkningen i varje land. Drabbas bara ett enskilt land så talar man om en epidemi.



Foto Bengt Ekberg

Samma resistensgener förekommer hos bakterier från djur som hos bakterier från människor och kan därför betraktas som zoonotiska. Bakterier hos djur kan därmed ses som en reservoar för gener som kan överföras till bakterier hos människor, och vice versa.

Ibland kan resistens som uppstått, selekterats och spridits inom den ena disciplinen ha betydelse för klinisk sjukdom eller smittspridning inom den andra och därmed ha en zoonotisk dimension. Resistens hos *Salmonella* och *Campylobacter* med reservoarer hos produktionsdjur som svin, fjäderfä och nötkreatur, är uppenbara exempel på detta. Men det är inte bara kompletta resistenta bakterier som kan överföras mellan människor och djur.

Gener som kodar för antibiotikaresistens kan också överföras mellan bakterier av samma art och ibland mellan olika arter. Samma resistensgener förekommer hos bakterier från djur som hos bakterier från människor och kan därför betraktas som zoonotiska. Bakterier hos djur kan därmed ses som en reservoar för gener som kan överföras till bakterier hos människor, och vice versa. Inte minst arter i den normala tarmfloran, som *Escherichia coli*

ANTIBIOTIKARESISTENS

och enterokocker, kan bära överförbara resistensgener och fungera som reservoar.

MRSA - EN NY ZONOS

MRSA har länge varit en fruktad sjukhusinfektion men bakterien drabbar i ökande omfattning människor utan sjukvårdskontakt. MRSA har inte tidigare betraktats som en zoonos men i flera länder har bakterien under senare år påvisats hos djur.

MRSA som isoleras från sällskapsdjur som hundar, katter och hästar är ofta av samma typer som de som förekommer hos människor. Det är därför troligt att bakterierna introducerats från människor till djur – en omvänd zoonos. Nyligen har MRSA även påvisats hos produktionsdjur. Framförallt har bakterierna visat sig vara vanliga hos svin i en del europeiska länder, men även i USA och Kanada. MRSA från svin är oftast av en specifik typ, ST 398, som inte tidigare är känd inom humant sjukvård. Möjligen är den primärt framselektad i djuruppfödningen.

Som en följd av de utländska rapporterna om MRSA hos djur har riktade undersökningar av svenska mjölkkor, broilers och svin genomförts utan att bakterien påvisats. Däremot har MRSA konfirmerats i prov från svenska hundar och hästar. I samband med att fallen hos hundarna upptäcktes konstaterades även spridning till personal på smådjursjukhusen. Smittskyddsinstitutet kommer i samband med sitt temaår om zoonoser 2008 att genomföra en utökad kartläggning av epidemiologiska riskfaktorer hos de patienter som visat sig smittade med typer som rapporterats vara associerade till djur. Fynd av MRSA hos såväl djur som människor är anmälningspliktiga till Jordbruksverket respektive Socialstyrelsen.

VRE – EXEMPEL PÅ ZONOTISKA GENER

Enterokocker är normala tarmbakterier hos djur och människor. De kan under vissa omständigheter orsaka infektioner hos människa, och allvarligast är så kallade vårdrelaterade infektioner. Det finns flera gener för vankomycinresistens (de viktigaste för sjukvården är vanA och vanB). En av generna, vanA, finns också hos enterokocker från djur och under mitten av 90-talet var VRE med denna resistensgen mycket vanlig i tarmfloran hos till exempel broilers och slaktsvin i vissa länder.

Anledningen var att avoparcin, ett antibiotikum i samma grupp som vankomycin, fick blandas i foder för att öka tillväxten hos produktionsdjur. När sambandet mellan avoparcin och VRE klarades i mitten av 90-talet förbjöds användningen i Europa. Förekomsten av VRE hos produktionsdjur minskade då drastiskt och är nu låg, även om de fortfarande förekommer.

I motsats till förhållandena i många andra europeiska länder användes avoparcin i Sverige bara under en kort period i slutet av 70- och början av 80-talet. VRE påvisades därför inte hos svenska djur i undersökningar från 90-talet. Men sedan det svenska programmet för övervakning av resistens hos bakterier från djur, SVARM, startades år 2000 har VRE med resistensgenen vanA isolerats från en ökande andel prov av tarminnehåll från broilers. Detta är anmärkningsvärt eftersom något selektionstryck inte är känt. Dessutom tillhör majoriteten av isolaten samma *Enterococcus faecium* klon. Överförbara gener som kodar för resistens mot ett antibiotikum som vankomycin är oönskat hos ett produktionsdjur. Vid SVA pågår därför ett doktorandprojekt med syfte att begränsa förekomsten av bakterierna i broileruppfödningen.

Vanligen rapporteras 20-50 humanfall av VRE i Sverige varje år. Under 2007 upptäcktes dock ett VRE-utbrott orsakat av *Enterococcus faecium* som berörde flera län i Mellansverige. Utbrottet omfattar hittills över 300 fall och är därmed det hittills största i landet. Under utredningens gång har man funnit att det främst rör sig om spridning av enterokocker med vanB men även spridning av vanA har påträffats.

ESBL – EN SNABBT ACCELERERANDE GENPANDEMI

Ett annat exempel med zoonotiskt perspektiv är bakterier som bildar ESBL, en grupp enzymer som gör bakterierna resistent mot beta-laktamantibiotika som penicilliner och cefalosporiner. Det finns en mängd gener som kan koda för denna resistens vilka har den gemensamma egenskapen att de sitter på överförbara plasmider. Dessa plasmider bär ofta samtidigt på resistensgener riktade mot andra preparatgrupper. Konsekvensen blir att en normalt känslig bakterie som smittas utvecklar multiresistens i ett enda steg. Eftersom egenskapen att bilda ESBL kodas av gener som är överförbara mellan bakterier kan det finnas en reservoar av resistens- »

ANTIBIOTIKARESISTENS

gener bland djur på samma sätt som för vankomycinresistens.

Tidigare har ESBL i allmänhet setts mest hos *Klebsiella*-bakterier i samband med utbrott inom humansjukvården men ESBL påvisas i ökande omfattning även hos *E. coli* och *Salmonella* ute i samhället. Bakterier med resistens av ESBL-typ påvisas i ökande omfattning även från djur i många länder. Även i Sverige har enstaka fall av ESBL från djur konfirmerats.

Inom humansjukvården ökar förekomsten av bakterier som bildar ESBL snabbt. I Sverige har utvecklingen varit så allvarlig att anmälningsplikt infördes enligt smittskyddslagen 2007. Det blev snart uppenbart att en endemisk situation har utvecklats som når utanför sjukvården ut i samhället och därmed utgör ett uppenbart hot mot folkhälsan. För att möta problemet har Strama¹ utarbetat ett förslag till en nationell handlingsplan.

STRAMA OCH STRAMA VL – SAMVERKAN MOT ANTI-BIOTIKARESISTENS

Under 2006 antogs regeringens proposition ”Strategi för ett samordnat arbete att förhindra antibiotikaresistens och vårdrelaterade sjukdomar”. I denna föreslogs bland annat finansiering av Strama, som verkat inom humanmedicinen sedan 1995, med medel för folkhälsopolitiska åtgärder. Inrättande av ett ”Strama VL” med fokus på veterinär- och livsmedelsrelaterade aspekter på antibiotikaresistens kommer att förstärka arbetet att kunna behålla antibiotika som effektiva läkemedel mot bakteriella infektioner hos människor och djur. En del i det gemensamma arbetet är att öka medvetenheten om zoonospotentialen för antibiotikaresistenta bakterier och gener. «

Björn Bengtsson

Leg. Vet., Docent, Statens veterinärmedicinska anstalt

Johan Struwe

Leg. Läk., Docent, Strama, Smittskyddsinstitutet

1. Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens (Strama) är ett samverkansorgan som har som huvuduppdrag att verka för sektorsövergripande samordning i frågor som rör förutsättningar att bevara möjligheten att effektivt använda antibiotika vid bakteriella infektioner hos människor och djur. (SFS 2007:1215)



SÄKERT HÄSTFODER

WEBB-BASERAD UTBILDNING I FODERSÄKERHET

SVA erbjuder en webb-baserad grundkurs i fodersäkerhet. Kursen vänder sig till dig som köper in hästfoder, producerar hästfoder, har ansvar för utfodring av hästar eller bara vill veta mer om fodersäkerhet.

KURSENS INNEHÅLL

- Allmän introduktion till fodersäkerhetsbegreppet.
- Grundläggande mikrobiologi med inriktning på foder
- Metoder för konservering och lagring av foder
- Utfodring ur foderhygienisk synpunkt.

Kursen nås via SVA:s hemsida och bygger på självstudier med instuderingsfrågor till hjälp. Du väljer själv studietakt och hur stora avsnitt du vill studera per tillfälle.

Som bevis på genomgången kurs och godkänd examination erhåller deltagarna ett individuellt kursintyg.

ANMÄLAN

Anmälan till kursen görs via SVA:s hemsida www.sva.se under tjänster & produkter/utbildningar och kurser.