

Erytromycin- og ciprofloksacinresistens hos *Campylobacter jejuni*

Diaré forårsaket av *Campylobacter* gir vanligvis selvbegrensende sykdom. Ved alvorlig eller langvarig forløp og hos immunsvekkede pasienter kan antibiotikabehandling være indisert. Det er derfor viktig at bakteriens følsomhet overfor de mest aktuelle antibiotika blir overvåket. Resistensdata for *Campylobacter jejuni* for ciprofloksacin og erytromycin for toårsperioden 1998–99 presenteres, med hovedvekt på sammenhengen mellom resistens og smittested.

Ved Avdeling for mikrobiologi, Regionsykehuset i Trondheim, ble *C jejuni* påvist hos 296 pasienter i løpet av toårsperioden. Ciprofloksacinresistente isolater ble påvist hos 69 (23 %) av pasientene. Av 121 pasienter med sannsynlig smittested utenlands var resistensandelen 46 %, høyest for pasienter smittet i Sør-Europa, fulgt av asiatiske og afrikanske land. Hos pasienter som med sikkerhet var smittet innenlands, ble det ikke funnet ciprofloksacinresistente isolater. Kun ett tilfelle av resistens mot erytromycin ble påvist, mens enkelte isolater viste intermedieær sensitivitet.

Resistens mot ciprofloksacin forekommer hyppig hos *C jejuni* isolert i Sør-Trøndelag. Infeksjon forårsaket av resistente isolater er vanligvis ervervet utenlands. Resistensandelen for erytromycin er fremdeles svært lav. I de tilfeller av campylobacteriose hvor antibiotikabehandling er indisert, bør dette medikamentet fortsatt være førstevalg.

Campylobacter er en av de vanligste årsakene til infeksjøs enteritt. Insidensen av bakteriologisk verifisert campylobacteriose har vært økende i Norge de siste årene (1), her illustrert med materiale fra egen avdeling (fig 1). Sykdommen er vanligvis selvbegrensende og skal da ikke behandles med antibiotika, men unntaksvis kan antibiotikabehandling være indisert ved langvarig eller alvorlig sykdomsforløp og hos immunsvekkede pasienter (2). Derfor er det viktig at bakteriens følsomhet overfor de mest aktuelle antibiotika blir overvåket.

I Norge har erytromycin lenge vært anbefalt som førstevalg ved behov for antibiotikabehandling ved campylobacteriose. I mange deler av verden har imidlertid fluorokinoloner i en årrekke vært brukt som førstevalg ved behandling, og også til profylakse mot turistdiaré. Etter hvert er det kommet rapporter fra mange land om økende fluorokinolonresistens hos *Campylobacter*, mens forekomsten av erytromycinresistens de fleste steder foreløpig har vært beskjeden (3–5).

Jan Egil Afset

jan.afset@rit.no

Johan A. Mæland

Avdeling for mikrobiologi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Afset JE, Mæland JA.

Erythromycin and ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* isolated in Sør-Trøndelag County, Norway.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2152–4.

Background. Diarrhoea caused by *Campylobacter* is normally a self-limiting disease, but treatment with antibiotics may be indicated in very severe or complicated cases or in immunocompromised patients. This makes knowledge of the susceptibility of the *Campylobacter* to antibiotics important.

Material and methods. We examined retrospectively the in vitro susceptibility to erythromycin and ciprofloxacin of 296 *C. jejuni* strains isolated during the 1998–99 period. Particular attention was paid to the area in which the infection was acquired.

Results. Ciprofloxacin-resistant isolates were found in 69 (23 %) of the patients. Among 121 patients probably infected abroad, the rate of resistance was 46 %, highest among patients infected in Southern Europe (59 %), followed by Asian and African countries. Such resistance was not recorded among strains acquired in Norway. Only one isolate showed resistance to erythromycin. A few strains showed intermediate susceptibility to both antibiotics.

Interpretation. During the 1998–99 period, nearly one in four of all *C. jejuni* isolates in Sør-Trøndelag County, Norway, were resistant to ciprofloxacin. Resistant isolates were acquired outside Norway. Resistance of *C. jejuni* to erythromycin occurred very rarely. In Norway erythromycin should still be the drug of choice in campylobacteriosis in cases where antibiotic treatment is indicated.

☞ Se også side 2141

Ved vår avdeling har vi rutinemessig utført resistenstesting av *Campylobacter jejuni* for erytromycin og fluorokinolonet ciprofloksacin. Vi presenterer her resultatene for toårsperioden 1998–99, med hovedvekt på sammenhengen mellom resistens og sannsynlig smittested.

Materiale og metode

Avføringsprøver ble dyrket på kullkefoperazondeoksykolatagar (CCDA) i mikroaerofil miljø ved 42 °C i 48 timer. Prøvemateriale ble i tillegg inokulert på flytende anrikningsmedium med subkultur på CCDA neste dag. Suspekterte oksidasepositive kolonier med spiralformede bevegelige staver ble primært identifisert som tilhørende slekten *Campylobacter*. Isolater som var positive i hippurathydrolysetesten, ble diagnostisert som *C jejuni*. Andre campylobacterarter ble identifisert i et fåtall tilfeller. Informasjon om utenlandsreise ble registrert som angitt på rekvisisjonsskjema.

Materiale og metode

Minste inhibitoriske konsentrasjon for erytromycin og ciprofloksacin ble bestemt med E-testreagenset (AB Biodisc, Solna, Sverige) på inokulert blodagar som ble inkubert over natten ved 42 °C i mikroaerofil miljø. Isolatene ble kategorisert som sensitive (S), intermedieære (I) eller resistente (R) ifølge anbefaling fra Arbeidsgruppen for antibiotikasørsmål (fotnote til tabell 1) (6). Resistensdata ble lagret i laboratoriets dataregister.

Resultat

I løpet av perioden 1998–99 ble det ved vår avdeling påvist *C jejuni* i avføringsprøve fra 296 pasienter. Dette gir en gjennomsnittlig insidensrate på ca. 55 per 100 000 personår. Samlet viste resultatene av resistensundersøkelsen at 69 (23 %) av pasientene var infisert med en ciprofloksacinresistent *C jejuni*-stamme (tab 1). Mange av bakteriestammene ble også undersøkt med lappe-diffusjonstesten som oftest blir benyttet ved norske laboratorier. Diffusjonsmetoden bekreftet E-testresultatene som er presentert i tabell 1 og tabell 2.

Resultat

Informasjon om utenlandsreise eller ikke var angitt for 176 (60 %) av pasientene. Av disse var i alt 121 pasienter mest sannsynlig smittet under opphold utenlands. Resistensandelen for ciprofloksacin for pasientene smittet utenlands var høy (46 %). Høyest resistensandel ble funnet hos pasienter som var smittet i Sør-Europa (særlig Spania), fulgt av asiatiske og afrikanske land (tab 2). Fra samtlige 55 pasienter som med sikkerhet

var smittet i Norge, ble det isolert ciprofloksacinfølsom *C jejuni*. For 120 av de 296 pasientene manglet informasjon om sannsynlig smittested.

Erytromycinresistens ble funnet hos en av de 296 *C jejuni*-stammene. Pasienten hadde vært turist i Israel. Enkelte stammer var intermediaært følsomme for erytromycin. Den kliniske betydningen av dette funnet er usikker.

Det ble isolert andre campylobacterarter (hovedsakelig *Campylobacter coli*) fra 12 pasienter i løpet av perioden. Ingen av disse isolatene var resistente for erytromycin, mens fem isolater var resistente for ciprofloksacin.

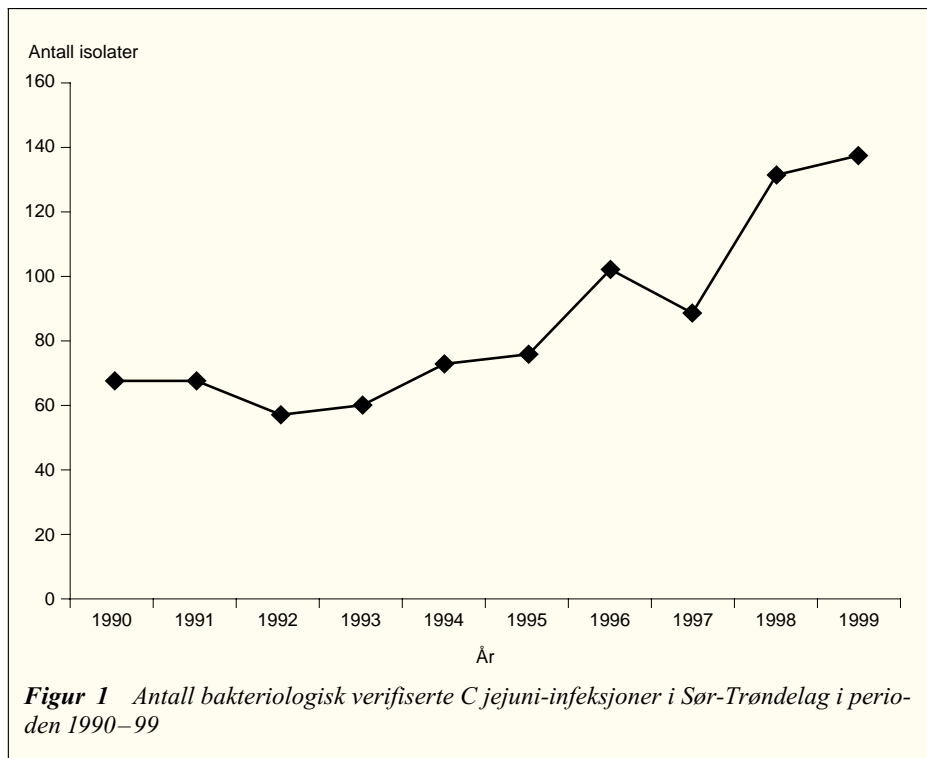
Diskusjon

Nesten en firedel av alle *C jejuni*-isolatene fra pasienter med campylobacteriose i Sør-Trøndelag var resistente for ciprofloksacin. Ved en undersøkelse fra Oslo-regionen for ti år siden ble det ikke funnet noen ciprofloksacinresistente stammer, verken fra innenlands- eller utenlandssmittede (7), mens data tilsvarende våre nylig er rapportert fra Statens institutt for folkehelse (8). Følgelig har det de senere år funnet sted en dramatisk resistensutvikling for ciprofloksacin. I vår undersøkelse var det ingen ciprofloksacinresistente isolater fra pasienter som med sikkerhet var smittet innenlands. Problemene med ciprofloksacinresistent *C jejuni* i Norge er derfor inntil videre forårsaket av innførte stammer.

For 120 (40%) av pasientene manglet opplysning om smittested. Opplysning om antatt smittested er viktig både for vurdering av mulig etiologi og resistensprofil. Det er derfor viktig at slik opplysning angis på prøverekvisisjonen. Den høye andel av ciprofloksacinresistente isolater der opplysning om smittested manglet i vårt materiale, tyder på at en betydelig andel av disse pasientene var smittet utenlands.

Siden 1980-årene er fluorokinoloner blitt mer og mer brukt i mange land. Parallelt med dette har det kommet rapporter om resistensutvikling for kinoloner i mange bakteriearter. Spesielt kom det raskt resistensutvikling blant campylobacterarter. Således ble det på slutten av 1990-årene rapportert en prevalens på over 80% i Spania (3). Disse forhold er åpenbart bakgrunnen for den høye andel av ciprofloksacinresistens vi fant i isolater fra pasienter smittet utenlands. Mer enn halvparten av isolater importert fra Sør-Europa (hovedsakelig Spania) og nærmere halvparten av isolater fra andre fjerne, men populære reisemål var kinolonresistente.

Enzymene gyrase og topoisomerase IV, begge nødvendige for danningen av bakteriekromosomet, er målmolekyler for fluorokinoloner. Resistens skyldes punktmutasjoner i genene som koder for disse enzymene. Mutasjonene forekommer med særlig høy frekvens hos campylobacterarter, og de resistente mutantene blir effektivt selektert ved



Figur 1 Antall bakteriologisk verifiserte *C jejuni*-infeksjoner i Sør-Trøndelag i perioden 1990–99

behandling med kinoloner slik at mutantene får mulighet for videre vekst. Under behandling av pasienter med campylobacteriose er det beskrevet opptreden av resistente mutanter allerede etter en dags behandling (9), og 20–30% av behandlede pasienter kan der-

etter skille ut den resistente bakterievarianten (10). Menneskers bidrag til resistensutviklingen har vært omfattende. I mange land har kinoloner vært benyttet relativt ukritisk og i svært store mengder i humanmedisin. Eksempelvis var salget av

Tabell 1 Resistensandel for ciprofloksacin hos *C jejuni* og sammenheng med utenlandsopphold. Sør-Trøndelag 1998–99

Utenlandsreise?	Antall	Følsomhetskategori ¹			Resistent (%)
		Sensitiv	Intermediær	Resistent (%)	
Ja	121	59	6	56	(46)
Nei	55	53	2	0	
Ukjent	120	101	6	13	(11)
Totalt	296	213	14	69	(23)

¹ Sensitiv ≤ 0,25 mg/l; 0,25 mg/l < Intermediær < 4 mg/l; Resistent ≥ 4 mg/l

Tabell 2 Resistensandel for ciprofloksacin hos *C jejuni* ervervet utenlands. Sør-Trøndelag 1989–99

Sannsynlig smittested	Antall	Følsomhetskategori ¹			Resistent (%)
		Sensitiv	Intermediær	Resistent (%)	
Sør-Europa	29	11	1	17	(59)
Asia	38	16	5	17	(45)
Afrika	30	17	0	13	(43)
Nord-Europa	8	5	0	3	(38)
Andre land	16	10	0	6	(38)
Totalt	121	59	6	56	

¹ Sensitiv ≤ 0,25 mg/l; 0,25 mg/l < Intermediær < 4 mg/l; Resistent ≥ 4 mg/l

Tabell 3 Resistensandel for erytromycin hos *C jejuni* og sammenheng med utenlandsopphold

Utenlandsreise?	Antall	Følsomhetskategori ¹		
		Sensitiv	Intermediær	Resistent
Ja	121	119	2	1
Nei	55	54	1	0
Ukjent	120	119	1	0
Totalt	296	292	4	0

¹ Sensitiv \leq 1 mg/l; 1 mg/l < Intermediær < 4 mg/l; Resistent \geq 4 mg/l

kinoloner i Spania utenfor sykehus 21 DDD/1000 personer/dag i 1997 (11), mens bruken av kinoloner i norsk humanmedisin var 0,32 DDD/1000 person/dag i 1999 (12, 13).

I flere land har kinoloner vært gitt til produksjonsdyr. Denne praksisen har vært sammenfallende i tid med økende forekomst av kinolonresistens i humane campylobacterisolater (14). Bruk av molekylære metoder til subtyping av campylobacterisolater har dokumentert betydningen av kinolonbruk hos fjærfø for resistensutviklingen i humane isolater (15). I USA angis bruk av kinoloner i fjærfeproduksjon å være hovedårsaken til den økte forekomsten av resistens hos innenlandssmittede personer (15). I Norge ble bruk av kinoloner til husdyr redusert fra 22 kg til 15 kg i perioden 1995–99 (16), og i terapianbefalingen fra Statens legemiddelkontroll fra 1998 ble bruk av kinoloner til produksjonsdyr frarådet (17). Det lave forbruk av kinoloner i Norge kan forklare hvorfor resistensutviklingen har vært beskjeden her.

Kinoloner har vært mye brukt til profylakse og behandling av turistdiaré. Høy frekvens av kinolonresistent *Campylobacter* i mange land og den raske utviklingen av resistens hos denne bakterien, også under pågående behandling, er argumenter mot slik bruk av kinoloner.

Bare en av 296 *C jejuni*-stammer, og ingen andre campylobacterarter, var resistent for erytromycin i vårt materiale. Gjennomgående opptrer erytromycinresistens mindre hyppig enn kinolonresistens hos *C jejuni*, men ble funnet i inntil 7,3% av isolater i Spania (3), 0–31% av *C jejuni*-/*C coli*-isolater i Thailand (4), og hos 4% av norfloxacinresistente *C jejuni*-/*C coli*-isolater i Sverige (5). Erytromycinresistens forekommer oftere hos *C coli* enn hos *C jejuni*. I Spania angis 34,5% av humane *C coli*-isolater å være erytromycinresistente (18). Det er viktig å være oppmerksom på problemene med interaksjon hos pasienter som samtidig får ciklosporin og erytromycin. I enkelte kliniske tilfeller kan det være aktuelt å utvide resistenstesting til å omfatte et større antall antibiotika.

Lappe-diffusjonsmetoden er en billigere

metode for resistenstesting enn E-test. Ved testing av *Campylobacter* var resultatene ved bruk av denne metoden i overensstemmelse med det vi fant ved bruk av E-test. Lappe-diffusjonsmetoden bør imidlertid utprøves ytterligere før den benyttes til rutinemessig resistenstesting (19).

Konklusjon

For 296 pasienter fra Sør-Trøndelag med campylobacteriose forårsaket av *C jejuni* var 23% av isolatene ciprofloksacinresistente. Det var en klar sammenheng mellom resistens og utenlandsopphold. Hos sikkert innenlandssmittede ble det ikke påvist ciprofloksacinresistens. Bare ett av *C jejuni*-isolatene var resistent for erytromycin. I de tilfeller av campylobacteriose hvor antibiotikabehandling er indisert, bør erytromycin fortsatt være førstevalg.

Litteratur

- Hasseltvedt V, Kapperud G. Campylobacteriose i Norge i 1999. MSIS-rapport 2000; 28: 31.
- Nachamkin I, Engberg J, Møller Aarestrup F. Diagnosis and antimicrobial susceptibility of campylobacter species. I: Nachamkin I, Blaser MJ, red. *Campylobacters*. 2. utg. Washington: ASM Press, 2000: 69–88.
- Ruiz J, Goñi P, Marco F, Gallardo F, Mirelis B, Jimenez De Anta T et al. Increased resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni*: a genetic analysis of *gyrA* gene mutations in quinolone-resistant clinical isolates. *Immunol* 1998; 42: 223–6.
- Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, Pitarangsi C, Echeverria P. Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 341–5.
- Sjögren E, Lindblom GB, Kaijser B. Norfloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates from Swedish patients. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 257–61.
- Digranes A, Melby KK, red. Susceptibility testing of bacteria and fungi. Report from «The Norwegian working group on antibiotics». *Scand J Infect Dis* 1997; 34 (suppl 103): 1–36.
- Kapperud G, Lassen J, Ostroff SM, Aasen S. Clinical features of sporadic *Campylobacter* infections in Norway. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 741–9.
- Aavitsland P, Leegaard T. Kinolonresistens hos *Campylobacter jejuni* skyldes antibiotika til dyr. *Resistens* 1999; 3: 7–8.
- Adler-Mosca H, Lüthy-Hottenstein J, Lucchini GM, Burnens A, Altwegg M. Development of resistance to quinolones in five patients with campylobacteriosis treated with norfloxacin or cipro-

floxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 953–7.

10. Ellis-Pegler RB, Hyman LK, Ingram RJH, McCarthy M. A placebo controlled evaluation of lomefloxacin in the treatment of bacterial diarrhoea in the community. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 259–63.

11. Bremón AR, Ruiz-Tovar M, Gorricho BP, de Torres PD, Rodríguez RL. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987–1997. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 395–400.

12. Øydvin K, red. Legemiddelforbruket i Norge 1990–1994. Oslo: Norsk medisinaldepot, 1995.

13. Øydvin K, red. Legemiddelforbruket i Norge 1995–1999. Oslo: Norsk medisinaldepot, 2000.

14. Smith KE, Bender JB, Osterholm MT. Antimicrobial resistance in animals and relevance to human infections. I: Nachamkin I, Blaser MJ, red. *Campylobacters*. 2. utg. Washington: ASM Press, 2000: 483–95.

15. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund JH et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. *N Engl J Med* 1999; 340: 1525–32.

16. Grave K, Rønning M. Forbruk av veterinære antibakterielle midler i Norge i perioden 1995–1999 med spesiell vekt på produksjonsdyr. *Norsk Veterinærtidsskrift* 2000; 112: 235–40.

17. Roksvaag PO, red. Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr. Nytt om legemidler 1998; 21 (suppl 1): 5–19.

18. Sáenz Y, Zarazaga M, Lantero M, Gastañares MJ, Baquero F, Torres C. Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997–1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 267–71.

19. Gaudreau C, Gilbert H. Comparison of disc diffusion and agar dilution methods for antibiotic susceptibility testing of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 707–12.

○

Bokomtaler



2178 Bovik A, red
Handbook of image & video processing

2178 Swensen E, red
Diagnose: Risiko

2197 Öhrming J, Sverke M
Bolagiseringen av S:t Görans Sjukhus