

Mekanismer for utvikling av antibiotikaresistente bakterier

Bakteriell resistens for antibiotika kan resultere i mislykket behandling av nosokomiale infeksjoner og infeksjoner ervervet utenfor sykehus.

Denne artikkelen belyser noen resistensproblemer hos pneumokokker, stafylokokker, enterokokker og gram-negative staver. De genetiske og molekylære mekanismene for bakteriell antibiotikaresistens, samt globale trender for forekomst av antibiotikaresistens, blir presentert.

De bakterielle resistensmekanismene er i kontinuerlig utvikling, og resistens sprer seg både hos grampositive og gramnegative bakterier. Nye resistensproblemer oppstår som glykopeptidresistens hos gule stafylokokker. Bakterier er blitt resistente for antibiotika pga. endringer i kromosomalt DNA eller etter opptak av genetisk materiale via plasmider og transposoner. Utviklingen mot multiresistente gule stafylokokker, enterokokker og tuberkelbasiller gjør at antibakteriell behandling står i fare for å bli ineffektiv.

I mer enn 60 år har leger over hele verden basert sin behandling av bakterielle infeksjoner på bruk av antibiotika. De første antibakterielle midlene til behandling av systemiske infeksjoner var sulfonamidene som ble tatt i bruk i slutten av 1930-årene. Allerede i 1928 hadde Alexander Fleming observert at soppen *Penicillium hemmet* bakterievekst (1), men masseproduksjon og bruken av antibiotikumet penicillin i behandling av infeksjonssykdommer kom først i 1940-årene (2, 3). Betydningen for forløpet av infeksjonssykdommer var enorm. Letaliteten av krupøs pneumoni forårsaket av pneumokokker ble redusert fra 70–80 % til 10–15 %.

I begynnelsen av 1950-årene omfattet antibiotikaarsenalet penicillin og streptomycin, etter hvert kom tetrasyklinene, kloramfenikol og erytromycin. Deretter kom utviklingen av et stort antall meget effektive antibakterielle midler som kefalosporiner, aminoglykosider, kinoloner, karbapenemer og glykopeptidene. Mange spådde at man ville oppnå full kontroll med bakterielle sykdommer. Men dette målet er aldri blitt nådd. Mye av forklaringen er at bakteriene har ervervet resistens mot «mirakelmedisinene», og i dag er bakteriell resistens et stadig økende problem både i og utenfor sykehus. Problemet med resistens mot enkeltmidler har utviklet seg videre, noen bakterier er blitt

Peter Gaustad

peter.gaustad@labmed.uio.no

Mikrobiologisk institutt

Rikshospitalet

0027 Oslo

Gaustad P.

Bacterial resistance to antibiotics.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3090–4.

Background. Bacterial resistance to antibiotics is an increasing threat to the successful treatment of hospital and community-acquired infections.

Material and methods. Based on relevant literature, this article focuses on some of the essential resistance problems caused by pathogens such as pneumococci, staphylococci, enterococci and gram-negative rods, and provides a review of the genetic and molecular basis of bacterial resistance, as well as of the global trends in bacterial resistance.

Results. Mechanisms of resistance continue to evolve and disseminate among gram-negative as well as gram-positive pathogens. New problems are developing, such as glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. Bacteria have become resistant to antibiotics as a result of chromosomal changes or the exchange of genetic material via plasmids and transposons. The emergence of multiresistant bacteria e.g. *S. aureus*, enterococci and *Mycobacterium tuberculosis*, has made many currently available antibiotics ineffective.

Interpretation. The introduction of new antibiotics has always been followed by development of resistance.

☞ Se også side 3037

multiresistente og har ervervet resistens mot de fleste antibakterielle midler. Gule stafylokokker er et eksempel på dette (tab 1). Påvisningen av gule stafylokokker med nedsatt følsomhet for vankomycin (4) markerer at vi er på vei mot en situasjon uten effektiv behandling av multiresistente gule stafylokokker.

Hensikten med denne oversikten er å vise betydningen av problemet med antibiotikaresistente bakterier i Norge og utenlands. Kjennskap til mekanismene for antibiotikaresistens (5) er vesentlig hvis vi skal ha muligheter til å forebygge og kontrollere utviklingen av resistente bakterier.

Grunnlaget for resistens

Naturlig resistens mot et antibiotikum hos en bakterie innebærer en genetisk betinget egenskap som overføres ved arv (vertikal overføring). Resistensen kan skyldes at mål-molekylet mangler hos den aktuelle arten, som ved kefalosporinresistens pga. manglende binding til de penicillinbindende proteinene hos enterokokker.

Ervervet resistens skyldes forandringer i arvestoffet pga. mutasjon eller opptak av nytt arvestoff (horisontal overføring). De nye egenskapene (resistensmekanismene) (tab 2) gir under vanlige forhold ikke bakterien noen fordel. Men bakterien vil selekteres hvis den utsettes for det midlet resistensmekanismen er rettet mot.

Ervervelse av et resistensgen ved horisontal genoverføring har stor betydning for bakteriers evne til å unnsnippe virkningen av antibakterielle midler, og resistensen kan spre seg hurtig mellom slekter av bakterier. Mutasjoner har også betydning for resistensutvikling, f.eks. for rifampicinresistens hos tuberkelbasillen.

Ervervet bakteriell resistens

Resistensgener hos antibiotikaproduserende bakterier kan overføres ved horisontal genoverføring til andre arter innen samme slekt, videre til andre slekter, og til og med mellom gramnegative og grampositive bakterier. Opptak av fremmed DNA skjer ved tre mekanismer:

- Transduksjon, som innebærer overføring med bakterievirus (bakteriofag) av resistensgener
- Transformasjon, hvor en bakterie tar opp fritt DNA fra omgivelsene
- Konjugasjon, der genetisk materiale overføres fra en bakterie til en annen ved celledelingskontakt.

Transduksjon er begrenset til nær beslektede arter på grunn av spesifisiteten hos bakterievirus. Ved transformasjon kan det, i motsetning til ved de to andre mekanismene, overføres store biter med DNA. Dette foregår oftest innen samme art, men også mellom forskjellige arter eller slekter. Transformasjon mellom grampositive og gramnegative bakterier er aldri påvist. Streptokokker og meningokokker inkorporerer ved transformasjon DNA i genene for de penicillinbindende proteinene ved homolog rekombinasjon. Mosaikkgener som blir dannet har betydning for utvikling av penicillinresistens.

Mange av genene som koder for resistens, er lokalisert til plasmider eller transposoner, som spres mellom slekter av grampositive eller gramnegative bakterier ved konjugasjon. Konjugative transposoner er selvoverførende elementer, som vanligvis er integrert i et kromosom eller plasmid. De koder for sin egen konjugasjon og utgjør en effektiv mekanisme for overføring av resistens. Konjugative transposoner sørger ikke bare for sin egen overføring, men medvirker også til overføring av andre resistensgener (6).

Plasmider og transposoner kan bære de-

terminanter for flere antibiotika. Dette kan skyldes områdespesifikk integrasjon, en form for rekombinasjon som sees hos en egen gruppe DNA-elementer som kalles integroner (7). Integroner inneholder gener for et rekombinasjonssystem som gjenkjenner og fanger opp bevegelige genkassetter. Kassetene inneholder vanligvis et gen som koder for resistens, og et genområde som koder for selve rekombinasjonen. At kassetten er bevegelig, gjør at resistensgenene kan flytte seg fra ett integron til et annet, og at ett integron kan bestå av flere kassetter. Kassetene har ikke egne nukleotidsekvenser som RNA-polymerasen binder seg til for å starte omformingen av genetisk informasjon til mRNA, såkalt promotor. For at genene skal bli uttrykt, er de derfor avhengige av en promotor lokalisert i integronet. I integroner som inneholder mer enn en kasset, vil kassettrekkesfølgen avgjøre deres uttrykk av antibiotikaresistens. Når nye kassetter integreres, vil dette skje nærmest promotoren, og det nye resistensgenet uttrykkes først.

Mutasjoner og antibiotikaresistens

Enkle eller multiple genmutasjoner kan gi opphav til resistens. Mutasjonene skjer tilfeldig og kalles spontane eller vekstavhengige. Mutasjonene er et resultat av cellevekst med manglende DNA-reparasjon eller påvirkning fra omgivelsene (mutagener). Noen patogene bakterier har varianter med særlig høy (> 1%) forekomst av spontane mutasjoner. Disse er fenotypiske mutatorceller (8) og har defekter i reparasjonen av DNA hvor reparasjonsenzymene gjenkjenner og fjerner baser med feil hydrogenbinding (mismatch repair system). Forekomsten hos disse mutantene av økt mutasjonshyppighet, og rekombinasjon kan forklare den observerte hurtige utviklingen av antibiotikaresistens og virulensgener hos disse bakteriene.

I motsetning til spontane mutasjoner oppstår adaptive mutasjoner etter selektivt antibiotikapress. I forsøk er det vist at dersom *Escherichia coli* utsettes for en lav ciprofloksacinkonsentrasjon (under minste hemmende konsentrasjon; MIC), vil den gjenværende populasjonen inneholde ciprofloksacinfølsomme celler med en viss veksthemming og resistente mutanter (9). Hos mykobakteriene er adaptive mutasjoner den viktigste mekanismen for å utvikle resistens. Adaptive mutasjoner forekommer kun i celler som ikke deler seg, og som er under et selektivt press, i motsetning til spontane mutasjoner som skjer i celler med hurtig celledeling.

Opprettholdelse av antibiotikaresistens

Redusert bruk av antibiotika har i noen tilfeller resultert i minskede forekomst av resistens, som i Finland, der man oppnådde kontroll med makrolidresistens hos serogruppe A-streptokokker (10). Men det er også holdpunkter for at antibiotikaresistens ikke alltid forsvinner ved reduksjon av det selektive

Tabell 1 Oversikt over utvikling av antibiotikaresistens hos grampositive kokker

Tidsrom	Mikrobe	Type resistens
1950–60	Gule stafylokokker	Penicillinase
1970–80	Gule stafylokokker	Meticillinresistens (epidemisk i Europa)
	Koagulasenegative stafylokokker	Meticillinresistens (økende problem)
	Enterokokker	Vankomycinresistens
1990-årene	Stafylokokker og enterokokker	Økende forekomst av resistens
		Multiresistens
1997	Stafylokokker	Nedsatt følsomhet for vankomycin
		Gule stafylokokker
		Koagulasenegative stafylokokker
2000–	Gule stafylokokker	Vankomycinresistens?

presset. Et resistensgen vil i utgangspunktet utgjøre en ekstra kostnad i tilpasningen til en bakterie, men naturlig seleksjon kan minske disse kostnadene. Mutasjoner hos *E. coli* kan kompensere prisen for streptomycinresistens og hindre revertering til streptomycinfølsomhet (11).

En annen mekanisme for å minske kostnadene ved resistensgener, er muligheten til å uttrykke egenskapen kun i nærvær av antibiotika. Flere betalaktamaser uttrykkes bare hvis betalaktamantibiotika er til stede. Eksempel på dette er de plasmidkodede penicillinaser hos gule stafylokokker og de inducible, kromosomale betalaktamasene (lokalisert til *ampC*-gener) hos *Enterobac-*

ter, *Serratia*, *Citrobacter* og noen andre gramnegative arter. Hos en pasient med infeksjon vil induksjonen av betalaktamaser kunne resultere i terapivikt.

Problembakteriene

Problemet med resistente bakterier oppstod først i sykehus hvor det selektive presset var størst, men øker nå også utenfor sykehus. Det er store geografiske variasjoner for hvor stort problemet med resistens og multiresistens er. Eksempel på områder hvor resistens foreløpig er lite uttalt, er landene i Norden og Nederland. Tabell 3 viser eksempler på viktige patogener og deres resistensforhold (11–17).

Tabell 2 Resistensmekanismer mot antibiotika (5)

Resistensmekanisme	Eksempler
Nedsatt intracellulær antibiotikakonsentrasjon	
Økning av effluks	Tetrasykliner (<i>tetA</i> -gen), erytromycin, kinoloner (<i>norA</i> -gen), karbapenemer
Nedsatt permeabilitet i yttermembran for gramnegative staver pga. endrede poriner	Betalaktamer (<i>ompF</i> , <i>oprD</i> -gener), kinoloner, tetrasykliner, trimetoprim, kloramfenikol
Endret cellevegg	Påvirker opptak av ladede antibiotikamolekyler
Inaktivering av antibiotika	Betalaktamaser (hydrolyse) Aminoglykosidmodifiserende enzymer (acetyl-, fosfo- og nukleotidyl-transferase) Kloramfenikolinaktiverende enzym (acetyltransferase)
Endring av antibiotikas mål molekyl	Kinoloner (gyrase- og topoisomeraseforandringer) Rifampin (DNA-polymerasebinding) Makrolider (rRNA-metylering) Betalaktamer (endringer i genene til penicillinbindende proteiner) Glykopeptider (<i>vanA</i> , <i>vanB</i> -gener) Trimetoprim (ny dihydrofolat reduktase) Sulfonamider (ny dihydropteroat syntase)

Tabell 3 Utviklingstrekk for antibiotikaresistens hos noen viktige patogene bakterier i og utenfor sykehus i Norge, Europa og USA (11–17)

Mikrobe	Antibiotikum	Prosent resistens		
		Norge	Europa	USA
E coli	Ampicillin/amoksi-cillin	20–25	40–45	40–45
	Tredjegerasjonskefalosporiner	3–5	3–5	2
	Aminoglykosider	0	3–5	3–5
Enterobacter	Tredjegerasjonskefalosporiner		25–30	25–30
Pseudomonas	Tredjegerasjonskefalosporiner		20	15–20
Enterokokker	Vankomycin	< 1	1	15–20
	Ampicillin	0–6	3–5	25–30
Koagulasenegative stafylokokker	Penicillin	85–90	85–90	85–90
	Meticillin	45–50	55–60	55–60
Gule stafylokokker	Penicillin	70–75	85–90	90
	Meticillin	0–3	20–25	25–30
Pneumokokker	Penicillin	1	30–50	40–45
Haemophilus influenzae	Ampicillin	0–5	30–35	10–15
Mycobacterium tuberculosis ¹	Rifampicin	3	0–16	10–13
	Multiresistens ²	1–2	3–35	1–2
	Isoniazid	13	1–28	1,7

¹ Resistens hos isolater fra ikke tidligere behandlede tuberkulosepasienter. I det norske materialet ble resistens kun påvist hos én pasient av norsk opprinnelse (isoniazidresistens)

² Multiresistent Mycobacterium tuberculosis: resistens mot rifampicin og isoniazid pluss ev. andre tuberkulostatika

Mycobacterium tuberculosis

Resistent og multiresistent (rifampicin- og isoniazidresistens pluss ev. resistens mot andre tuberkulostatika) Mycobacterium tuberculosis er et globalt problem og utgjør en trussel mot bekjempelsen av tuberkulose. Størst er problemet med multiresistent tuberkulose i enkelte land øst i Europa. Tabell 3 viser tallene fra land med høy og med lav forekomst av resistens hos isolater fra tidligere ikke-behandlede pasienter. Hos pasienter som tidligere er behandlet for tuberkulose, er resistensforekomsten høyere, opptil 55 % for rifampicin og 45 % for isoniazid (12). I Norge er forekomsten lav (1,1 % for rifampicin og 5,0 % for isoniazid i 1999), men faren for import fra land med høy forekomst er stor. I 2000 var tallene henholdsvis 3 % og 13 % (14).

Hos tuberkelbasillen er mutasjon den viktigste mekanismen for resistensutvikling, og resistens kan forebygges ved kombinasjonsbehandling og lang behandlingstid. Rifampicin ble innført i 1970-årene og utgjør et viktig medikament i kombinasjonsbehandlingen. Rifampicinresistens skyldes oftest mutasjon i *rpoB*-genet, og et 40-tall allelvarianter er beskrevet. Fra omkring 1950 er isoniazid blitt brukt, men til tross for 40 års bruk er virkningsmekanismen ikke klarlagt. Missensmutasjoner og andre mutasjoner i

katG-genet, som koder for katalaseperoksidase, er assosiert med resistens mot isoniazid (18). Men også andre gener synes å være involvert. Gode kontrollprogrammer for behandling og overvåking av resistenssituasjonen er viktig i bekjempelsen av tuberkulose, men de finnes dessverre ikke alltid (19).

Meticillinresistent Staphylococcus aureus

Allerede etter 8–10 år med bruk penicilliner var penicillinresistente gule stafylokokker spredd over hele verden. Mekanismen er en penicillinase som hydrolyserer penicilliner til en inaktiv form. Penicillinasen er kodet av et plasmid av ukjent opprinnelse. Farmasøytiske forandringer av penicillinmolekylet gav opphav til penicillinastabile penicilliner. Det første av disse, meticillin, var meget effektivt mot penicillinasedannende stafylokokker. Men allerede ett år etter at meticillin var tatt i bruk, kom de første rapportene om meticillinresistens. De meticillinresistente gule stafylokokkene spredde seg, og fra midten av 1970-årene har de vært epidemiske i Europa.

Meticillinresistente gule stafylokokker er resistente mot alle betalaktamantibiotika, også kefalosporiner. Det genetiske grunnlaget for meticillinresistens er *mecA*-genet. Genet koder for et nytt penicillinbindende

protein, PBP 2a, som har lav affinitet for alle betalaktamer, og som er til stede både i *S. aureus* og koagulasenegative stafylokokker (20). Genet er lokalisert til et transposon og integreres til *mec*-området i stafylokokkromosomet, og uttrykkes enten konstitutivt eller er induserbart. Andre kromosomale gener som inngår i peptidoglykanmetabolismen, kan påvirke graden av resistens (21). Meticillinresistente gule stafylokokker er ofte multiresistente. Flere av resistensfaktorene er plasmidbundet, som aminoglykosidmodifiserende enzymer, tetrasykloneffluxgener, makrolidmetylerende enzymer og trimetoprim-sulfaresistens. Andre er kromosomale, som kinolonresistens etter endring i DNA-topoisomerase.

Det siste foruroligende resistensproblemet hos gule stafylokokker er meticillinresistente gule stafylokokker med nedsatt følsomhet for vankomycin (tab 1) (22). Disse kan også være multiresistente. Resistensmekanismen er ikke kartlagt, men kan skyldes binding av vankomycin til en endret cellevegg (23) eller en økt danning av penicillindannende proteiner (24).

Hos meticillinresistente gule stafylokokker sees i noen tilfeller heteroresistens. Det innebærer at meticillinresistensen kun uttrykkes i en liten del av populasjonen, ca. 5 %. Heteroresistens er også blitt beskrevet hos vankomycinintermediære gule stafylokokker. Forekomst hos en bakterie av heteroresistens vil gi terapivikt, og den er vanskelig å påvise i laboratoriet.

Meticillinresistente gule stafylokokker i sykehus har hatt en dramatisk økt forekomst i mange land, og det har den siste tiden kommet enkelte rapporter om infeksjoner forårsaket av disse bakteriene utenfor sykehus (25). I Norge har forekomsten foreløpig ikke vært høy. Meticillinresistente gule stafylokokker synes ikke å ha større virulens enn ikke-resistente stafylokokker.

Gramnegative stavbakterier

Forekomsten av betalaktamaser er en viktig resistensmekanisme i denne bakteriegruppen. *AmpC*-betalaktamasen reguleres ved komplekse interaksjoner mellom *ampC*-genet og andre kromosomale gener. Mengden av betalaktamasen er i utgangspunktet begrenset. Men tilstedeværelse av betalaktamantibiotika, f.eks. under behandling, inducerer til økt mengde (26). I tillegg kan mutasjon føre til en varig, konstitutiv produksjon av betalaktamase. Disse betalaktamasene påvirkes ikke av betalaktamasehemmere og gir resistens mot alle betalaktamer med unntak av karbapenemene.

E. coli og klebsiellaarter kan ha resistens mot tredjegerasjons kefalosporiner som ceftazidim og cefotaksim. Dette skyldes betalaktamaser med utvidet spektrum (extended spectrum betalactamases, ESBL). Slike betalaktamaser er ofte plasmidbundet og har gjennomgått mutasjoner i enzymets aktive område. Opprinnelsen er TEM- og

SHV-plasmider, og mer enn 70 forskjellige mutasjoner er beskrevet. Disse betalaktamaser, som påvirkes av betalaktamasehemmere, er også funnet hos salmonellaarter, *Proteus mirabilis*, andre Enterobacteriaceae, og *Pseudomonas aeruginosa*. Plasmider som koder for betalaktamaser med utvidet spektrum kan også inneholde resistensgener for aminoglykosider, tetrasykliner, kloramfenikol og trimetoprim.

Pneumokokker

Pneumokokkene som har minste hemmende konsentrasjon (MIC) fra 0,1 til og med 1 mg/l defineres å ha nedsatt følsomhet for penicillin (lavgradig resistens). Stammer med MIC-verdier for penicillin \geq 2 mg/l er resistente (høygradig resistens). I Norge har insidensen av penicillinresistens hos pneumokokker vært lav, høygradig resistens 1% og lavgradig 7% (27), mens forekomsten i Spania og USA er opptil 40–50%.

Den første rapporten om penicillinresistens kom fra Papua Ny-Guinea i 1965 og ble sett på som en kuriositet. Men i 1977 ble det isolert multiresistente, høygradig penicillinresistente pneumokokker fra flere sykehus i Sør-Afrika. Siden er penicillinresistente pneumokokker blitt rapportert med økende hyppighet fra hele verden. Lavgradig penicillinresistens kan ha utviklet seg etter selektiv antibiotikakress i et begrenset antall serotyper av pneumokokker. Sekundært har disse klonene utviklet høygradig resistens ved transformasjon og homolog rekombinasjon i genene for de penicillinbindende proteinene. Resultatet er nedsatt evne til å binde penicillin i celleveggen (28). Genetisk transformasjon mellom forskjellige pneumokokkstammer eller mellom pneumokokker og munnhulestreptokokker synes å utgjøre hovedreservoaret for endringene i penicillinbindende proteiner (19). Sammenlikning av pneumokokker tyder på en spredning av penicillinresistente kloner internasjonalt. Mosaikkgenene gir også resistens overfor andre betalaktamer, som ampicillin og første- og andregenerasjons kefalosporiner, mens tredjegerasjonskefalosporinene cefotaksim og ceftriaxon vanligvis er virksomme. Men høygradig resistens mot tredjegerasjons kefalosporiner er også rapportert (29).

Penicillinresistens er ofte koblet til resistens overfor makrolider, tetrasykliner, trimetoprim-sulfa, kloramfenikol og aminoglykosider (30). Alle pneumokokker er følsomme for vankomycin, men toleranse overfor dette glykopeptidet har forekommet (31). Med toleranse menes at bakterien ikke blir lysert og drept, men kun er midlertidig hemmet i sin vekst under påvirkning av antibiotika. Den kliniske betydningen av toleranse er ikke avklart.

Enterokokker

Enterokokker har naturlig resistens overfor penicilliner, kefalosporiner, klindamycin og

aminoglykosider. Resistensen overfor kefalosporiner skyldes liten binding til penicillinbindende proteiner og lavgradig, naturlig resistens mot aminoglykosider at midlet ikke penetrerer celleveggen.

Høygradig penicillinresistens hos *Enterococcus faecium* er ervervet og har sammenheng med økt mengde av penicillinbindende proteiner som har lav affinitet for penicillin (32). Høygradig aminoglykosidresistens erverves med transposoner. Antibiotika som virker på enterokokkens cellevegg, som ampicillin og vankomycin, vil kombinert med aminoglykosider, som gentamicin og streptomycin, gi synergistisk og baktericid effekt på enterokokker som ikke er høygradig aminoglykosidresistente.

Vankomycinresistente enterokokker har sitt genetiske grunnlag i *vanA*-, *vanB*-, *vanC*-, *vanD*- og *vanE*-genene. *VanC*-genet forekommer naturlig hos to sjeldne enterokokkarter (*Enterococcus casseliflavus* og *Enterococcus gallinarum*), mens resistensproblemene hovedsakelig er knyttet til *vanA* og *vanB* som er plasmidbunde. Forekomsten av vankomycinresistente enterokokker er lav i Norge, i motsetning til på sykehus i USA (tab 3). Forekomst av vankomycinresistente enterokokker utenfor sykehus i Europa er blitt satt i sammenheng med bruk av avoparcin (et glykopeptid) i dyrefôr (33). I USA er forekomsten blitt knyttet til stort forbruk av peroral vankomycin i behandlingen av *Clostridium difficile*-diaré.

Siden vankomycinresistente enterokokker ble beskrevet i 1980-årene, er det vist at resistensgenene *vanA* og *vanB* in vitro er overførbare til andre bakteriearter. Overførsel av *van*-genene utenfor laboratorier er funnet i kliniske isolater av *Streptococcus bovis* (*vanB*) og *Bacillus circulans* (*vanA*).

Propionibacterium acnes

Dette er en lavvirulent anaerob hudbakterie som er knyttet til utviklingen av akne. Utvikling av resistens hos denne bakterien er et eksempel på konsekvensene av langvarig og ukritisk bruk av antibiotika. For ca. ti år siden ble det vist at mislykket erytromycinbehandling av akne kunne være forbundet med antibiotikaresistens (34). I dag er stammer av propionibakterier fra hele verden i tillegg resistente mot klindamycin, tetrasyklin og en rekke beslektede midler. Resistente stammer finnes på huden hos ca. 60% av pasienter med akne og hos 1–2% av deres nære kontakter, dette som et uttrykk for at resistens spres fra indekspersonen (35).

Det er også dokumentert at resistente stammer av koagulasenegative stafylokokker i hudens normalflora øker i forekomst jo lenger akne behandles med antibiotika, og at normalfloraen hos disse pasientene utgjør et reservoar av resistente stafylokokker som spres til nære kontakter. Resistensen mot erytromycin hos *P. acnes* skyldes en punktmutasjon i 23S rRNA, en A-til-G-transisjon i *E. coli*-ekvivalent base 2058 (35). Mutasjo-

nen resulterer i kryssresistens med andre makrolider, linkosamider (klindamycin) og type B-streptogramin. Resistens mot tetrasykliner er hyppigst en basemutasjon i 16S rRNA (i *E. coli*-ekvivalent base 1058) med varierende kryssresistens til doksykyklin og minosyklin. Mutasjonene er påvist i essensielle kromosomale gener, og resistensen er derfor ikke vanskelig overførbart mellom bakterier. Antibiotikaresistensen hos *P. acnes* spres derimot mellom pasienter og deres kontakter.

Litteratur

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br Exp Pathol 1929; 10: 226–36.
2. Abraham EP, Gardner AD, Chain E, Heatley NG, Fletcher CM, Jennings MA et al. Further observations on penicillin. Lancet 1941; 2: 177–89.
3. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG. Penicillin as chemotherapeutic agent. Lancet 1940; 2: 226–8.
4. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135–6.
5. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature 2000; 406: 775–81.
6. Salyers AA, Shoemaker NB, Li LY. In the driver's seat: the *Bacteroides* conjugative transposons and the elements they mobilize. J Bacteriol 1995; 177: 5727–31.
7. Recchia GD, Hall RH. Origins of the mobile gene cassettes found in integrons. Trends Microbiol 1997; 5: 389–94.
8. LeClerc JE, Payne WL, Cebula TA. High mutations frequencies among *Escherichia coli* and *Salmonella* pathogens. Science 1996; 274: 1208–11.
9. Riesenfeld C, Everett M, Piddock LJ, Hall BG. Adaptive mutations produce resistance to ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2059–60.
10. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. N Engl J Med 1997; 337: 441–6.
11. Schrag SJ, Perrot V, Levin BR. Adaptation to the fitness costs of antibiotic resistance in *Escherichia coli*. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1997; 264: 1287–91.
12. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. N Engl J Med 2001; 344: 1294–303.
13. Hartug S, Langeland N, Digranes A, Simonsen GS, Olsvik Ø, Sundsfjord A et al. Infeksjoner forårsaket av multiresistente enterokokker i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 4070–3.
14. Heldal E. Resistens hos *Mycobacterium tuberculosis* i 2000. MSIS 2001; 19: 1.
15. Leegaard TM, Vik E, Caugant DA, Frøholm LO, Høiby EA. Low occurrence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* and *staphylococci* isolated from blood cultures in two Norwegian hospitals in 1991–92 and 1995–96. APMIS 1999; 107: 1060–8.
16. Lister PD. Antibacterial resistance: a global perspective. I: Ochsner Clinical Symposium on resistance and the use and misuse of antimicrobial therapy. Newtown: Associates in Medical Marketing 2000: 2–14.

17. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Gaustad P, Finne PH. Antibiotic susceptibility of blood culture isolates in a tertiary care hospital in Norway. *APMIS* 1999; 107: 545–9.
18. Middlebrook G, Cohn ML, Schaefer WB. Studies on isoniazid and tubercle bacilli. III. The isolation, drug susceptibility and catalase testing of tubercle bacilli from isoniazid-treated patients. *Am Rev Tuberc* 1954; 70: 852–72.
19. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Lazzio A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641–9.
20. Spatt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* 1994; 264: 388–93.
21. Brakstad OG, Mæland JA. Mechanisms of methicillin resistance in staphylococci. *APMIS* 1997; 105: 264–76.
22. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MW, Robinson-Dunn B et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 493–501.
23. Sieradzki K, Tomasz A. Suppression of glycopeptide resistance in a highly teicoplanin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus* by transposon inactivation of genes involved in cell wall synthesis. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 158–68.
24. Moreira B, Boyle-Vavra S, deJonge BL, Daum RS. Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1788–93.
25. Maguire GP, Arthur AD, Boustead PJ, Dwyer B, Currie BJ. Emerging epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the Northern Territory. *Med J Aust* 1996; 164: 721–3.
26. Jacobs C, Frere JM, Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible beta-lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell* 1997; 88: 823–32.
27. Bergan T, Gaustad P, Høiby EA, Berdal BP, Furuberg G, Baann J et al. Antibiotic resistance of pneumococci in Norway. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 77–81.
28. Hakenbeck R, Briese T, Chalkley L, Ellerbrog H, Kalliokoski R, Latorre C et al. Antigenic variation of penicillin-binding proteins from penicillin-resistant clinical strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991; 64: 313–9.
29. Klugman KP. Management of antibiotic-resistant pneumococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 191–3.
30. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): 85–8.
31. Normark BH, Novak R, Ørtquist G, Tuomänen E, Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 552–8.
32. Williamson R, Bouguenec C, Gutmann L, Héraud T. One or two low affinity penicillin-binding proteins may be responsible for the range of susceptibility of *Enterococcus faecium* to benzylpenicillin. *J Gen Microbiol* 1985; 131: 1933–40.
33. Klare I, Heier H, Claus H, Bohme G, Marin S, Seltman G et al. *Enterococcus faecium* strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 265–72.
34. Eady EA, Cove JH, Holland, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121: 51–7.
35. Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59–66.

○

Annons