

Kan desinfeksjonsmidler bidra til bakteriell antibiotikaresistens?

Desinfeksjonsmidler er i utstrakt bruk innen medisin, veterinærmedisin og i næringsmiddelindustrien. Slike midler inngår i økende grad i personlige hygieneprodukter og vanlige rengjøringsmidler. Dette kan tenkes å ha uheldige økologiske konsekvenser, for eksempel ved resistensutvikling.

Vi gir i denne artikkelen en oversikt over sammenhenger mellom bruk av enkelte desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler, resistens mot disse midlene og antibiotikaresistens hos bakterier.

Resistensmekanismene for antibiotikaresistens og desinfeksjonsmiddelresistens har mange fellestrekk. Nyere forskning har vist kobling mellom antibiotika- og desinfeksjonsmiddelresistens. Biocider kan selektere for antibiotikaresistente mutanter og vice versa. Mange resistensgener har stort potensial for spredning, da de ofte er lokalisert på elementer som kan overføres horisontalt mellom mikroorganismer. Antibiotikaresistens og desinfeksjonsmiddelresistens kan stabiliseres og opprettholdes selv ved fravær av direkte seleksjonspress. Det er rapportert høyere forekomst av bakterier som er resistente mot visse typer desinfeksjonsmidler i miljøer hvor slike midler brukes mye enn i miljøer hvor slike midler sjelden nyttes. Økt bruk av desinfeksjonsmidler i private husholdninger og i forbruksvarer kan selektere for resistente bakterier og føre til svikt i infeksjonsforebyggende og infeksjonsbekjempende tiltak.

Bruk av desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler bør forbeholdes områder der slike midler har en nødvendig og dokumentert effekt.

Antibiotikaresistente bakterier er et økende problem. Utstrakt bruk av antibiotika og den økende bruken av bredspektrede antibiotika er de viktigste årsakene til denne utviklingen (1). Biocider i form av desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler brukes mye i human- og veterinærmedisinen så vel som i næringsmiddelindustrien. Infeksjonsforebyggende tiltak i sykehusmiljø kan medføre større forbruk av slike midler. Biocider tilsettes såper, tannkremer, kosmetikk, tekstiler og plastprodukter (inkludert leker og kjøkkenred-

Even Heir

even.heir@folkehelse.no
Statens institutt for folkehelse
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Solveig Langsrud

Maan S. Sidhu

Matforsk
Osloveien 1
1430 Ås

Martin Steinbakk

Mikrobiologisk avdeling
Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen

Heir E, Langsrud S, Sidhu MS, Steinbakk M.

Can disinfectants select for bacterial antibiotic resistance?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3201–6.

Background. Disinfectants are widely used in medicine, veterinary medicine, and the food processing industry. Increasingly, disinfectants are included in consumer products. Broad-scale use of antiseptics and disinfectants may have detrimental ecological consequences, for instance the development of antimicrobial resistance.

Material and methods. We give an overview of the correlation between the use of certain antiseptics and disinfectants, bacterial resistance to these agents, and antibiotic resistance.

Results. The mechanisms of antibiotic and biocide resistance share many common characteristics. There are links between disinfectant resistance and antibiotic resistance. Some biocides have the ability to select for antibiotic resistant mutants and vice versa. Resistance genes are often located on transferable genetic elements that facilitate horizontal gene transfer between microorganisms. Antibiotic resistance and disinfectant resistance may be stabilized and maintained even in the absence of a direct selective pressure. Higher incidence of bacteria resistant to certain disinfectants have been reported in environments where such agents are frequently used compared to environments where they are not in regular use. Increased domestic usage of non-antibiotic antimicrobial agents may select for antibiotic-resistant bacteria of clinical significance.

Interpretation. The use of antiseptics and disinfectants should be restricted to products and areas where they have an essential and documented effect.

skaper) (2, 3). Forbrukerne blir utsatt for aktiv markedsføring av rengjøringsmidler og andre hygieneprodukter tilsatt desinfeksjonsmidler. Biocider benyttes dermed i økende omfang av ikke-profesjonelle.

Resistens mot enkelte desinfeksjonsmidler ser ut til å være utbredt i miljøer hvor dis-

se midlene brukes regelmessig. Desinfeksjonsmiddelresistens har hittil ikke ført til de samme globale problemene som antibiotikaresistens, men dette kan endre seg. Større seleksjonspress kan føre til økt forekomst av både antibiotika- og desinfeksjonsmiddelresistente mikroorganismer og bidra til flere problemer innen farmasi, sykehus og næringsmiddelindustri.

Det er nødvendig med økt innsats for å undersøke den praktiske betydningen av resistens mot desinfeksjonsmidler og sammenhengen med antibiotikaresistens. I denne artikkelen gir vi en oversikt over desinfeksjonsmiddelresistens og koblingen til antibiotikaresistens.

Egenskaper til antibiotika og biocider

Antibiotika og biocider har samme formål: Å redusere forekomsten av uønskede mikroorganismer. Antibiotika er naturlige organiske forbindelser som vanligvis benyttes i lave konsentrasjoner ved behandling av infeksjoner hos mennesker og dyr. Biocider i form av desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler er kjemiske forbindelser som brukes på henholdsvis overflater av utstyr og på levende vev. Mens antibiotika ofte har spesifikke angrepspunkter som gjør dem anvendelige mot en begrenset mengde organismer, har desinfeksjonsmidler gjerne mange angrepspunkter og effekt mot flere organismer (4). Bruk av bredspektrede desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler vil kunne føre til utvikling av mekanismer som gir kryssresistens mellom strukturelt og kjemisk ikke-relaterte forbindelser. Tabell 1 (5) gir en oversikt over kjente resistens- og virkingsmekanismer for ulike aktive komponenter i desinfeksjonsmidler som benyttes i kliniske miljøer og i næringsmiddelindustri.

Biologisk grunnlag for resistens

En oversikt over antatt viktige resistensmekanismer mot biocider i bakterier er gitt i figur 1.

Redusert opptak over cellemembranen

De fleste antimikrobielle forbindelser har sin virkning intracellulært, men fysiske og kjemiske egenskaper i bakteriens overflate har ofte stor betydning for følsomhet overfor desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler (5). Gramnegative bakterier er generelt mindre følsomme for slike midler enn grampositive bakterier. En grunn til dette er at gramnegative bakterier er omgitt av to membraner, cytoplasmamembranen og yttermembranen, som er en effektiv barriere mot mange antimikrobielle midler.

Tabell 1 Rapporterte resistensmekanismer og virkningsmekanismer for ulike aktive komponenter i desinfeksjonsmidler som brukes klinisk og i næringsmiddelindustrien (5)

Gruppe	Eksempler	Bruk	Inaktivering ¹	Inpermeabel membran	Effluks	Slimproduksjon	Annen mekanisme	Angrepssted i bakterien
Alkoholer	Etanol Isopropanol	Klinisk, (Næringsmiddelindustri)					Forandring i fosfolipid i cytoplasmamembran	Fosfolipider og proteiner i cytoplasmamembran
Aldehyder	Glutaraldehyd Formaldehyd	Klinisk	X	X				Proteiner i cellemembran, RNA og DNA
Biguanider	Klorheksidin	Klinisk	X	X	X	X		Fosfolipider i cytoplasmamembran
Bisfenoler	Triklosan	Klinisk	X	X	X		Endring i lipidsyntese	Fosfolipider i cytoplasmamembran
Halogener	Klorin Jod	Klinisk, næringsmiddelindustri				X		Enzymer og andre proteiner, DNA
Peroksygener	Hydrogenperoksid Pereddiksyre Persulfat	Klinisk, næringsmiddelindustri	X			X		Enzymer og andre proteiner, DNA
Fenoler/kresoler	Fenol Kresol	Klinisk	(X)	X				Fosfolipider i cytoplasmamembran
Kvartære ammoniumforbindelser	Cetrimid Benzalkoniumklorid	Klinisk, næringsmiddelindustri	(X)	X	X	X		Fosfolipider i cytoplasmamembran
Amfotære tensider	Tego	Klinisk, næringsmiddelindustri		X				Fosfolipider i cytoplasmamembran

¹ Parentes angir at det ikke er enighet om betydningen av mekanismen

Lipopolysakkarider som omslutter fosfolipidlaget i yttermembranen, beskytter mot membranødeleggende midler. Store hydrofobe forbindelser, inkludert mange antimikrobielle midler, passerer yttermembranen ved passiv diffusjon. Transport av små hydrofile forbindelser inn i bakteriecellen skjer gjennom væskefylte proteinkanaler betegnet poriner. Porinenes egenskaper og antall kan variere, og dette kan bidra til økt resistens hos enkelte gramnegative bakterier (6). I de fleste grampositive bakterier er cytoplasmamembranen omgitt av et tykt lag peptidoglykan som i liten grad virker som en diffusjonsbarriere, og optak av desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler skjer trolig ved passiv diffusjon gjennom celleveggen. Enkelte grampositive bakterier kan være omgitt av et lag med slim som gjør disse mer resistente mot antimikrobielle forbindelser. Mykobakterier og bakterielle sporer har spesielt komplekse membranstrukturer som utgjør en effektiv barriere mot antimikrobielle midler (5).

Aktiv utpumping av antimikrobielle midler

Pumpesystemene foreligger som proteiner i cellemembranen og sørger for transport av forbindelser ut av cellen (fig 2) (7, 8). Mange pumper gjenkjenner kjemisk og strukturelt ikke-relaterte forbindelser. Dermed kan bakterier oppnå samtidig resistens mot for-

skjellige antimikrobielle forbindelser. Dette er blitt betegnet multiresistens og er et økende problem hos både grampositive og gramnegative bakterier (5, 9). Det antas at uspesifikke pumper kan få økt betydning som resistensmekanisme i kliniske miljøer etter hvert som det fremstilles og tas i bruk antibiotika som kan overvinne spesifikke resistensmekanismer (6). Mange bakterier har forskjellige pumpemekanismer som har overlappende resistensspekter mot de samme antibakterielle forbindelsene. Selv om dette kan synes overflødig, vil ulike multiresistenspumper som er kontrollert av ulike regulatorer sikre en passende resistensrespons under varierende miljømessige påvirkninger.

Enzymatisk degradering

Enkelte gramnegative bakterier degraderer kvartære ammoniumforbindelser, klorheksidin eller triklosan (5, 10). Man har antatt at degradering er av liten praktisk betydning for resistens, men nye studier indikerer at enzymatisk nedbrytning kan være en oversett resistensmekanisme (3, 11).

Adaptasjon

Adaptasjon betegner den utstrakte evnen bakterier har til å tilpasse seg vekst og overlevelse i ulike miljøer. Evnen til biofilmdan-

ning er det viktigste eksemplet på hvordan adaptasjon kan gi opphav til bakterier med økt resistens (5). En biofilm kan bestå av et tynt lag av polysakkarider og bakterier av samme type, eller være en kompleks struktur inneholdende forskjellige arter bakterier, alger, protozoer eller sopp bundet sammen av polysakkarider og annet organisk materiale. Mikroorganismer som vokser på overflater, tåler høyere konsentrasjoner av desinfeksjonsmiddel og overlever i større grad varmebehandling. Derfor er biofilm også et problem relatert til kjemisk og termisk desinfeksjon av overflater og utstyr. Høy resistens hos bakterier på flater skyldes også vekstforhold som liten næringstilgang, langsom vekst og stressresponser. Den fysiologiske tilstanden til bakterier i biofilm er foreløpig mindre kjent. Det er bl.a. overraskende at kjente pumpeproteiner i *Pseudomonas aeruginosa* i liten grad ser ut til å være knyttet til økt resistens i *P. aeruginosa* som inngår i biofilm (12).

Flere reguleringsystemer, inkludert mekanismer hvor gener slås av og på som følge av ytre påvirkning (induserbare mekanismer), ser ut til å være involvert i desinfeksjonsmiddelresistens (13, 14). Adaptasjon av stafylokokker og *Listeria monocytogenes* overfor desinfeksjonsmiddel førte til aktivering av en pumpemekanisme (15, 16). Trolig opptrer synergieffekter hvor en kombina-

sjon av flere resistensmekanismer bidrar til økt resistens. Kryssresistens overfor andre desinfeksjonsmidler samt redusert følsomhet for antibiotika etter adaptasjon er blitt beskrevet, særlig blant gramnegative bakterier (17, 18).

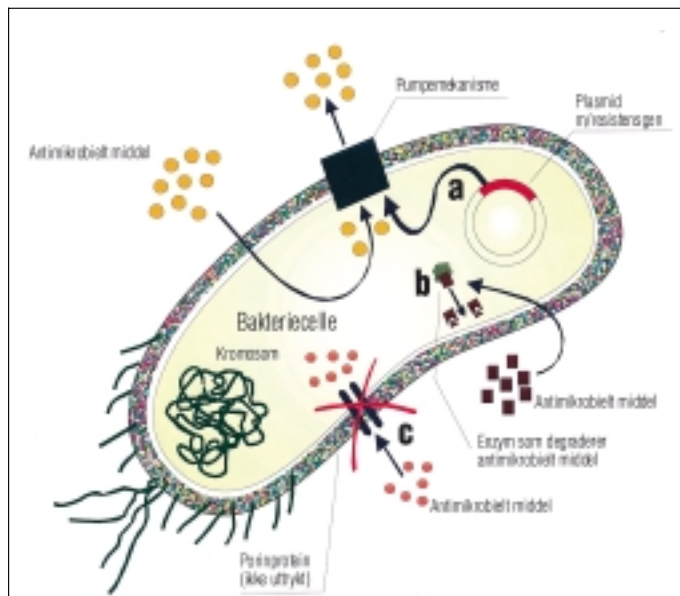
Hos *Pseudomonas* som er adaptert til vekst i et desinfeksjonsmiddel, er både økt produksjonen av ekstracellulære forbindelser (slim) og aggregering av bakterieceller observert (fig 3). Produksjon av ekstracellulære forbindelser kan både redusere membranpermeabiliteten og nøytralisere effekten av desinfeksjonsmidler. En kombinasjon av bakteriens naturlige resistens, evne til å tilpasse seg kjemiske og fysiske endringer i omgivelsene og utstrakt og ensidig bruk av desinfeksjonsmidler kan føre til en permanent flora av resistente mikrober. I næringsmiddelindustrien kan stammer som overlever desinfeksjon overføres til produktene og medføre nedsatt kvalitet og holdbarhet, samt gi økt risiko for næringsmiddelbårne infeksjoner.

Bakterier adaptert til å leve i miljøer med desinfeksjonsmidler har ofte nedsatt følsomhet overfor flere kjemiske forbindelser. Dermed kan bakteriene få økt evne til overlevelse i miljøer hvor antimikrobielle midler brukes. Mutanter av meticillinresistente stafylokokker oppnådde økt resistens overfor oxacillin og andre betalaktamer etter adaptasjon i lave konsentrasjoner av desinfeksjonsmiddel benzalkoniumklorid (en kvartær ammoniumforbindelse) (19). Mange ikke-antibiotiske forbindelser kan gi seleksjon for bakterier som er resistente mot kjemisk og strukturelt urelaterede forbindelser (20).

Genetisk grunnlag for resistens

I de senere år er det i økende tempo blitt påvist og karakterisert gener som uttrykker resistens også mot desinfeksjonsmidler. Fullstendig sekvensering og analyser av bakterielle genomer har avdekket en rekke hittil ukjente genprodukter med antatt evne til å pumpe ut antimikrobielle forbindelser (21). Det er sannsynlig at genene som koder for disse pumpene, har vært en stabil del av kromosomet i lang tid og ikke er et resultat av utstrakt bruk av antimikrobielle forbindelser. Eksponering for slike midler kan imidlertid ha gitt opphav til mutanter som har endrede resistensegenskaper og utvidet substratspesifisitet (22).

Mange effluksystemer er i stand til å pumpe ut strukturelt ulike forbindelser (7, 8). Flertallet av pumper som gir resistens mot både desinfeksjonsmidler og antibio-



Figur 1 Bakterier kan inneha flere mekanismer som gir resistens mot antimikrobielle midler. Eksempler er utpumping (effluks) over membranen uttrykt via gener lokalisert på plasmider (og kromosomalt) (a), enzymatisk degradering av det antimikrobielle midlet (b), endringer i yttermembranen, blant annet nedsatt uttrykk av porinproteiner som hindrer antimikrobielle midler å trenge inn i cellen (c)

tika, er uttrykt fra kromosomale gener, mens plasmidbundne gener koder for proteiner som ofte gjenkjenner et mer begrenset spekter av kjemisk og strukturelt ikke-relaterede forbindelser. Kjemiske og strukturelle egenskaper til spesifikke aminosyrer er avgjørende for gjenkjenning, binding og utpumping av forbindelser. Én og samme multiresistenspumpe kan ha flere substratbindende seter for gjenkjenning av strukturelt forskjellige forbindelser. Det substratbindende setet har ofte forskjellig affinitet for ulike forbindelser, slik at det fenotypiske uttrykket blir forskjellig for ulike antimikrobielle midler (8). Det samme genet kan også gi såkalt høynivåresistens i én bakterie og lavnivåresistens i en annen pga. forskjeller i transkripsjon eller forskjellig kopitall av genene (20).

Mutasjoner kan føre til endret følsomhet og multiresistens overfor både antibiotika, desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler. Mutasjoner i resistensgenet kan gi resistensproteinet endret spesifisitet, slik at resistens mot flere ikke-relaterede forbindelser oppnås. Et eksempel er pumpeproteinene QacA og QacB, som begge uttrykker resistens mot kvartære ammoniumforbindelser i stafylokokker, mens QacA også pumper ut divalente organiske forbindelser som diamidiner, biguanidiner (inkludert klorheksidin) og kationiske peptider (23). Mutasjonsstudier har vist at denne forskjellen skyldes kun én enkelt aminosyreforskjell forårsaket av én nukleotidsubstitusjon mellom QacA og QacB. Kun én enkelt nukleotidendring er altså tilstrekkelig for å oppnå et utvidet re-

sistensspekter. Stafylokokker som uttrykker QacA, får økt evne til overlevelse i miljøer hvor desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler basert på kvartære ammoniumforbindelser og klorheksidin benyttes.

Tre andre pumpeproteiner i stafylokokker, Smr (QacC), QacG og QacH gir sammenliknbar resistens mot kvartære ammoniumforbindelser, men uttrykker i tillegg varierende grad av resistens overfor andre monovalente, kationiske organiske forbindelser (15, 24, 25).

I meticillinresistente *S aureus* er det påvist en kromosomalt lokalisert variant av *norA*-genet, betegnet *norA23* (26). Både *norA* og *norA23* koder for pumpeproteiner som gir resistens mot norfloxacin, mens *NorA23* også gir økt resistens mot kvartære ammoniumforbindelser. Utstrakt eksponering for desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler kan ha selektert for mutasjoner som gjør at *NorA23* pumper ut både desinfeksjonsmidler og norfloxacin.

Mutasjoner i reguleringsgener og promotorer kan også føre til økt resistens. Et eksempel er det kromosomalt lokaliserte genområdet *mar* (multiple antibiotic resistance), som betegnes som en global regulator. *Mar* kontrollerer uttrykket av flere separate gener involvert i resistens mot strukturelt ulike forbindelser i *E coli* og andre bakterier tilhørende familien Enterobacteriaceae (13). Mutasjoner i *mar* kan endre uttrykket av flere typer resistensgener som medfører både økt effluks og nedsatt membranpermeabilitet. Dermed oppnås en synergistisk effekt som gir økt resistens mot strukturelt forskjellige antimikrobielle midler, inkludert desinfeksjonsmidler og antibiotika. Det er indikasjoner på at mutasjoner i *mar* sammen med mutasjoner i andre deler av kromosomet i økende grad kan gi resistens av klinisk betydning (13).

Horisontal overføring av resistensgener

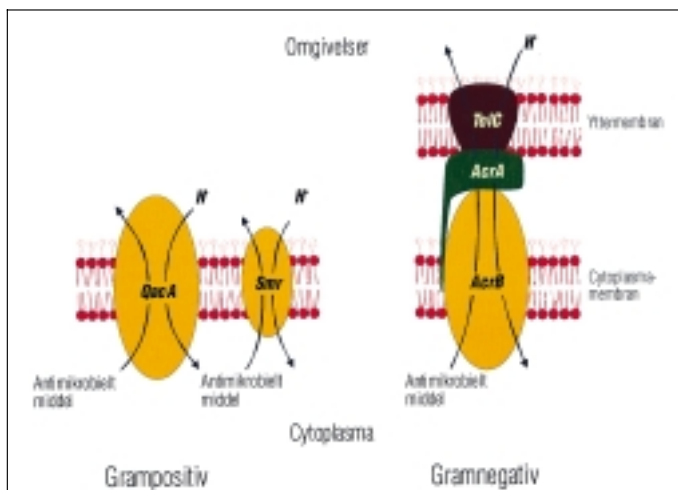
Ervervede resistensegenskaper knyttet til DNA-elementer som plasmider, transposoner og integroner utgjør en større potensiell trusel enn iboende resistensegenskaper, da disse i stor grad har evnen til å overføres horisontalt mellom bakterier. Plasmidbåren resistens mot desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler er blitt rapportert i gramnegative bakterier, men er i større grad beskrevet i grampositive bakterier og særlig stafylokokker (27).

Koagulasenegative stafylokokker er blitt mistenkt å være et reservoar for resistensgener med muligheter for overføring til *S au*

reus (28). Flere studier indikerer at overføring av gener som gir resistens mot desinfeksjonsmidler kan foregå både mellom ulike slekter og mellom arter innen samme slekt, med mulig spredning av resistensgener til patogene bakterier (29–31). Særlig bakterier i nisjer med høy forekomst av resistens kan være viktige reservoarer for horisontal overføring av resistensgener til andre mikrober. Det er viktig å få kartlagt resistensforholdene i slike nisjer.

Transposoner og integroner har bidratt til rask spredning av flere antibiotikaresistensgener og kan også inneholde gener for desinfeksjonsmiddelresistens (32). Transposoner er genetiske elementer som kan overføres både mellom og innen kromosomer og plasmider. Egenskapene gjør dem svært egnet som vektor for spredning av resistensgener mellom mikrobielle genomer.

Integroner består av konserverte, flankerende elementer hvor genkassetter, ofte bestående av resistensgener, settes inn i rekkefølge mellom de flankerende områdene ved hjelp av en integrase. Integroner kan være del av transposoner lokalisert på kromosomet eller på plasmider. Dermed økes potensialet for spredning av resistensgener (33, 34). Både integroner og plasmider opptrer i forskjellige vertsorganismer. Dette sannsynliggjør at disse genetiske strukturer kan ta opp flere egenskaper (resistensgener) på sin vei gjennom ulike bakteriepopulasjoner. Integroner kan sørge for effektiv spredning og opprettholdelse av mange typer resistensgener.



Figur 2 Effluksystemer i gramnegative og grampositive bakterier. På grunn av forskjeller i membranstrukturen har effluksystemer (for eksempel AcrAB) i gramnegative bakterier en mer kompleks oppbygning enn effluksystemer (som QacA) i grampositive bakterier. Både QacA og AcrAB pumper antimikrobielt middel ut av cellen. Dette bidrar til nedsatt konsentrasjon av forbindelsen intracellulært (7)

Utbredelse av resistens mot desinfeksjonsmidler

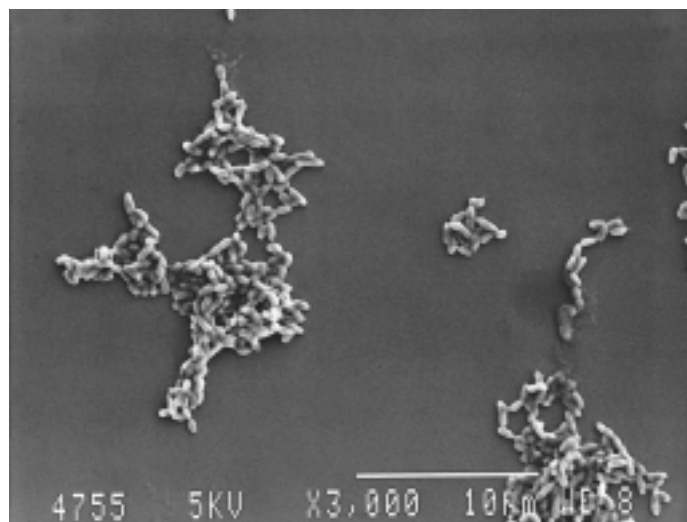
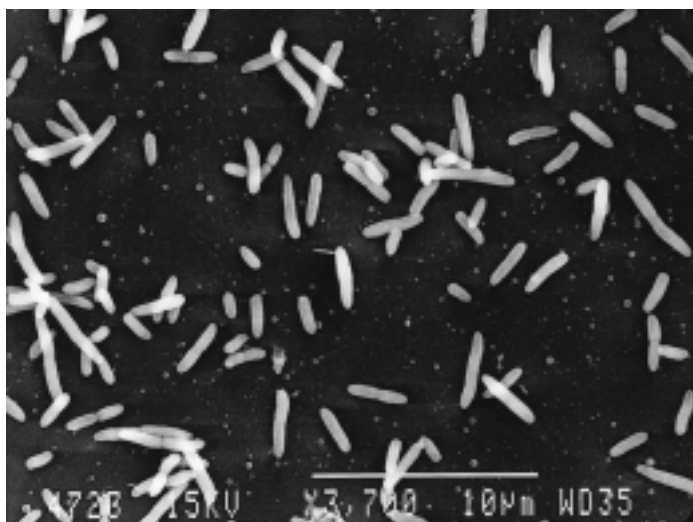
En betydelig andel av så vel kliniske stafylokokker som stafylokokker fra næringsmiddelindustrien er rapportert å være resistente mot kvartære ammoniumforbindelser (26, 35–37). Andre undersøkelser har også indikert høyere forekomst av bakterier som er resistente mot kvartære ammoniumforbindelser i miljøer hvor slike midler benyttes regelmessig enn i miljøer hvor slike forbindelser sjelden brukes (16, 17).

Det er blitt hevdet at utstrakt bruk av desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler i kliniske miljøer har ført til seleksjon av stammer som er resistente mot både desin-

feksjonsmidler og antibiotika (14, 37). Den høye andelen resistente bakterier som ofte påvises i miljøer hvor visse typer desinfeksjonsmidler benyttes utstrakt, støtter denne hypotesen. Det er likevel ikke grunnlag for å trekke generelle konklusjoner og si at all bruk av slike midler selekterer for resistens mot antimikrobielle midler (5). Studier hvor man har sammenliknet forekomsten av resistente mikrober i miljøer hvor ikke-profesjonell bruk av antibakterielle midler benyttes utstrakt med forekomsten av resistens på tilsvarende områder hvor slike midler ikke brukes, er foreløpig ikke rapportert.

Triklosan bidrar til antibiotikaresistens

Triklosan er en klorert difenolforbindelse som i økende omfang er tilsatt som antiseptisk middel i produkter som tannkrem, kosmetika, såper, plastprodukter, treningstøy, tepper mv., samtidig som det benyttes terapeutisk (3). Triklosan er blitt ansett som et bredspektret antimikrobielt middel som benytter seg av flere angrepspunkter i bakterien og dermed reduserer muligheten for resistensutvikling. Triklosan i lave konsentrasjoner har imidlertid vist seg å ha en spesifikk virkningsmekanisme der triklosan inhiberer et enzym (enoylreduktase) i fettsyresyntesen (og dermed membranbiosyntesen) i flere bakteriearter. Mutanter av *M smegmatis* og *M tuberculosis* med mutasjoner i genet som koder for enoylreduktase ble selektert ved bruk av triklosan. Dette gav økt resistens mot både triklosan og isoniazid, som benyttes til behandling av tuberku-



Figur 3 Elektronmikroskopibilde av *Pseudomonas fluorescens* dyrket a) uten tilstedeværelse av desinfeksjonsmiddel (3 700 × forstørret) og b) etter gradvis adaptasjon i økende konsentrasjon av den kvartære ammoniumforbindelsen benzalkoniumklorid (3 000 × forstørret). Vekst i benzalkoniumklorid fører til tydelig aggregering av celler. Foto: Elisabeth Reed, Norges landbrukskøleskole. ©Matforsk

lose. Triklosan kan også bidra til antibiotikaresistens gjennom økt uttrykk av pumper som gir resistens mot forskjellige antimikrobielle midler (3). En undersøkelse der man studerte den antibakterielle effekten av triklosan tilsatt polymerprodukter, konkluderte med at slike materialer er ideelle for seleksjon av resistente bakterier (38).

Triklosan benyttes til behandling av pasienter med meticillinresistente gule stafylokokker, ofte i kombinasjon med mupirocin. Det er betenkelig dersom triklosan kan selektere for mupirocinresistens og vice versa, som tidligere rapportert (39). En senere studie påviste imidlertid ingen sammenheng mellom triklosan- og mupirocinresistens (40).

Hvilken praktisk betydning har sammenhengen mellom resistens mot desinfeksjonsmidler og antibiotika?

Laboratorieforsøk har vist at anbefalte brukerkonsentrasjoner av slike midler vanligvis er langt høyere enn konsentrasjoner som hemmer veksten eller dreper bakteriene. Resistens mot slike midler blir derfor ofte betegnet lavnivåresistens. Bakterier som overlever og vokser i brukerkonsentrasjoner er imidlertid også vist. På grunn av fortyningseffekter eller tilstedeværelse av materiale som reduserer den antibakterielle effekten, vil det ved praktisk bruk alltid oppstå konsentrasjonsgradienter hvor konsentrasjonen av antibakterielt middel er lavere enn anbefalt brukerkonsentrasjon. Eksponering av bakterier overfor lave konsentrasjoner av desinfeksjonsmiddel kan indusere mekanismer som gir resistens og kryssresistens overfor flere antibakterielle forbindelser. Ved å kombinere flere lavnivåresistensmekanismer kan bakteriene oppnå betydelig resistens.

Ved desinfeksjon bør man benytte høye konsentrasjoner av desinfeksjonsmiddel, etterfulgt av skikkelig skylling. Dette er nødvendig for effektiv inaktivering og drap av bakterier og for å redusere muligheten for at eventuelle overlevende bakterier utvikler resistens som følge av lavnivåeksponering overfor desinfeksjonsmidler.

Desinfeksjonsmidler i lave konsentrasjoner kan stimulere til økt heft og overflatevekst (41). Dette er relevant, da bakterier festet til overflater generelt er langt mer resistente enn frie bakterier i suspensjon. Metodene som anvendes for å måle følsomhet overfor antibakterielle midler, er ofte mangelfulle. De aller fleste av disse måler egenskaper til bakteriene når disse er i suspensjon, mens mikrobene i den virkelige verden som regel er assosiert med flater. Bakterier som fremstår som følsomme i suspensjonstester, kan dermed ofte overleve desinfeksjon under reelle forhold.

Dagens metoder er ikke alltid egnet til å avsløre lavnivåresistens som kan utvikle seg videre til resistens av klinisk betydning (2, 20). Lavnivåresistente bakterier er et godt utgangspunkt for seleksjon av bakterier med

høynivåresistens. Lave konsentrasjoner av antimikrobielle midler kan også påvirke mutasjonsraten og evnen til adaptasjon (20). I hvilken grad restkonsentrasjoner av antimikrobielle midler bidrar til resistensutvikling er uklart.

Bakterier benytter ofte de samme resistensmekanismene mot antibiotika og mot desinfeksjonsmidler, og spesifikke mutasjoner i målseter eller i pumpeproteiner kan samtidig påvirke resistensegenskapene overfor både antibiotika og desinfeksjonsmidler. Resistensgener er ofte samlokalisert på plasmider, transposoner eller integroner. Resistensgenene i integroner uttrykkes dessuten fra en felles promotor. Dermed vil bruk av et antimikrobielt middel kunne føre til seleksjon av resistensegenskaper kodet for av andre gener i integronet. På denne måten kan antibiotika- og/eller desinfeksjonsmiddelresistens stabiliseres og opprettholdes selv ved fravær av direkte seleksjonspress. Dette gjør det usannsynlig at desinfeksjonsmidler ikke selekterer for antibiotikaresistens og bidrar til spredning av resistensegenskaper mellom bakterier.

Det er det selektive antibiotikapresset som dominerer i de fleste kliniske miljøer. Resistens mot desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler er foreløpig et begrenset klinisk problem. Målrettet og riktig bruk av biocider med dokumenterte effekter er derfor et viktig tiltak for å redusere tilstedeværelsen av resistente bakterier.

Bruk av antimikrobielle midler kan selektere for resistente bakterier. Jo større forbruket av antimikrobielle midler er, desto større er sannsynligheten for at mikrober utvikler resistens. Evnen til å tilpasse seg vekst og overlevelse i miljøer hvor antimikrobielle midler benyttes, er avhengig av en rekke faktorer, inkludert bakteriens egenart og fysiologiske tilstand, konsentrasjon og egenskaper til det antimikrobielle midlet samt fysiske og kjemiske miljøfaktorer. Dette gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner basert på forenklede laboratorieforsøk.

Et stadig bredere spekter av «antibakterielle» produkter tilsatt desinfeksjonsmidler og antiseptiske midler er kommersielt tilgjengelig. Det er uheldig at antimikrobielle midler brukt i klinisk sammenheng også benyttes på områder hvor effekten ikke er dokumentert, men tvert imot kan ha uønskede effekter. For å forstå hvilken risiko resistensutviklingen utgjør, bør isolater fra både kliniske miljøer og næringsmiddelindustri overvåkes og mulige mekanismer for resistens, kryssresistens og genoverføring undersøkes. Slike studier vil gi kunnskap som er nødvendig for å sikre riktig bruk av antimikrobielle midler.

Litteratur

1. Tenover FC, McGowan JE jr. Reasons for the emergence of antibiotic resistance. *Am J Med Sci* 1996; 311: 9–16.
2. Levy SB. Antimicrobial resistance: bacteria

on the defence. Resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment. *BMJ* 1998; 317: 612–3.

3. Schweizer HP. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 202: 1–7.
4. Russell AD, Suller MT, Maillard JY. Do antiseptics and disinfectants select for antibiotic resistance? *J Med Microbiol* 1999; 48: 613–5.
5. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 147–79.
6. Nikaïdo H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 1994; 264: 382–8.
7. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev* 1996; 60: 575–608.
8. Putman M, van Veen HW, Konings WN. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 672–93.
9. Nikaïdo H. Multiple antibiotic resistance and efflux. *Curr Opin Microbiol* 1998; 1: 516–23.
10. Hoang TT, Schweizer HP. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI): a target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis. *J Bacteriol* 1999; 181: 5489–97.
11. Nishihara T, Okamoto T, Nishiyama N. Biodegradation of didecyltrimethylammonium chloride by *Pseudomonas fluorescens* TN4 isolated from activated sludge. *J Appl Microbiol* 2000; 88: 641–7.
12. De Kievit TR, Parkins MD, Gillis RJ, Srikanth R, Ceri H, Poole K et al. Multidrug efflux pumps: expression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1761–70.
13. Alekshun MN, Levy SB. The mar regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals. *Trends Microbiol* 1999; 7: 410–3.
14. Moken MC, McMurry LM, Levy SB. Selection of multiple-antibiotic-resistant (mar) mutants of *Escherichia coli* by using the disinfectant pine oil: roles of the mar and acrAB loci. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2770–2.
15. Heir E, Sundheim G, Holck AL. The qacG gene on plasmid pST94 confers resistance to quaternary ammonium compounds in staphylococci isolated from the food industry. *J Appl Microbiol* 1999; 86: 378–88.
16. Aase B, Sundheim G, Langsrud S, Rørvik LM. Occurrence of and a possible mechanism for resistance to a quaternary ammonium compound in *Listeria monocytogenes*. *Int J Food Microbiol* 2000; 62: 57–63.
17. Langsrud S, Sundheim G. Factors contributing to the survival of poultry associated *Pseudomonas* spp exposed to a quaternary ammonium compound. *J Appl Microbiol* 1997; 82: 705–12.
18. Tattawasart U, Maillard JY, Furr JR, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *J Hosp Infect* 1999; 42: 219–29.
19. Akimitsu N, Hamamoto H, Inoue R, Shoji M, Akamine A, Takemori K et al. Increase in resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to beta-lactams caused by mutations conferring resistance to benzalkonium chloride, a disinfectant widely used in hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 3042–3.
20. Baquero F. Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance. *Drug Resist Updat* 2001; 4: 93–105.
21. Paulsen IT, Chen J, Nelson KE, Saier MH jr. Comparative genomics of microbial drug efflux systems. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2001; 3: 145–50.
22. Alonso A, Sanchez P, Martinez JL. Environmental selection of antibiotic resistance genes. *Environ Microbiol* 2001; 3: 1–9. →

23. Brown MH, Skurray RA. Staphylococcal multidrug efflux protein QacA. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2001; 3: 163–70.
24. Heir E, Sundheim G, Holck AL. The Staphylococcus qacH gene product: a new member of the SMR family encoding multidrug resistance. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 163: 49–56.
25. Paulsen IT, Skurray RA, Tam R, Saier MH jr., Turner RJ, Weiner JH et al. The SMR family: a novel family of multidrug efflux proteins involved with the efflux of lipophilic drugs. *Mol Microbiol* 1996; 19: 1167–75.
26. Noguchi N, Hase M, Kitta M, Sasatsu M, Deguchi K, Kono M. Antiseptic susceptibility and distribution of antiseptic-resistance genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1999; 172: 247–53.
27. Russell AD. Plasmids and bacterial resistance to biocides. *J Appl Microbiol* 1997; 83: 155–65.
28. Skurray RA, Firth N. Molecular evolution of multiply-antibiotic-resistant staphylococci. *Ciba Found Symp* 1997; 207: 167–83.
29. Leelaporn A, Firth N, Paulsen IT, Hettiaratchi A, Skurray RA. Multidrug resistance plasmid pSK108 from coagulase-negative staphylococci; relationships to *Staphylococcus aureus* qacC plasmids. *Plasmid* 1995; 34: 62–7.
30. Sasatsu M, Shirai Y, Hase M, Noguchi N, Kono M, Behr H et al. The origin of the antiseptic-resistance gene ebr in *Staphylococcus aureus*. *Microbios* 1995; 84: 161–9.
31. Lemaitre JP, Echchannaoui H, Michaut G, Divies C, Rousset A. Plasmid-mediated resistance to antimicrobial agents among listeriae. *J Food Prot* 1998; 61: 1459–64.
32. Olsen JE. Antibiotic resistance: genetic mechanisms and mobility. *Acta Vet Scand Suppl* 1999; 92: 15–22.
33. Kazama H, Hamashima H, Sasatsu M, Arai T. Distribution of the antiseptic-resistance genes qacE and qacEdelta1 in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 159: 173–8.
34. Kazama H, Hamashima H, Sasatsu M, Arai T. Distribution of the antiseptic-resistance gene qacEdelta1 in gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 165: 295–9.
35. Mayer S, Boos M, Beyer A, Fluit AC, Schmitz FJ. Distribution of the antiseptic resistance genes qacA, qacB and qacC in 497 methicillin-resistant and -susceptible European isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 896–7.
36. Heir E, Sundheim G, Holck AL. Resistance to quaternary ammonium compounds in *Staphylococcus* spp isolated from the food industry and nucleotide sequence of the resistance plasmid pST827. *J Appl Bacteriol* 1995; 79: 149–56.
37. Leelaporn A, Paulsen IT, Tennent JM, Littlejohn TG, Skurray RA. Multidrug resistance to antiseptics and disinfectants in coagulase-negative staphylococci. *J Med Microbiol* 1994; 40: 214–20.
38. Kalyon BD, Olgun U. Antibacterial efficacy of triclosan-incorporated polymers. *Am J Infect Control* 2001; 29: 124–5.
39. Cookson BD, Farrelly H, Palepou M-F, George R. Transferable resistance to triclosan in MRSA. *Lancet* 1992; 337: 1548–9.
40. Suller MT, Russell AD. Triclosan and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 11–8.
41. Gandhi PA, Sawant AD, Wilson LA, Ahearn DG. Adaptation and growth of *Serratia marcescens* in contact lens disinfectant solutions containing chlorhexidine gluconate. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59: 183–8.

○

Annons