

Antibiotika til dyr og resistens hos bakterier fra dyr – betydning for menneskers helse

Sammendrag

Bakgrunn. Artikkelen beskriver antibiotikaforbruk til dyr og antibiotikaresistens i bakterier hos dyr med vekt på forholdene i Norge. De viktigste humanmedisinske resistensproblemer som har vært assosiert til bruk av antibiotika til matproduserende dyr eksemplifiseres i et globalt perspektiv.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på søk i PubMed med ordene «animal» og «antimicrobial resistance», samt forfatterens egne forsknings erfaringer.

Resultater. Antibiotikabruk til dyr er den viktigste årsak til seleksjon og spredning av antibiotikaresistens hos dyr. Forekomsten av antimikrobiell resistens i bakterier fra norske produksjonsdyr er relativt lav sammenliknet med forekomsten i mange land utenfor Norden og må ses i sammenheng med et relativt lavt terapeutisk forbruk av antibiotika. Antibiotikaresistens kan spres fra dyr til mennesker gjennom smitte av antibiotikaresistente dyrebakterier til mennesker, samt overføring av resistensgener fra dyrebakterier til sykdomsfremkallende bakterier hos mennesker.

Fortolkning. Det er svært viktig med gode smitteforebyggende tiltak og rasjonell bruk av antibiotika hos dyr for å forsinke fremveksten av antibiotikaresistente bakterier. Selv om det er gode eksempler på hvordan resistens hos dyrebakterier kan skape problemer for menneskers helse, er det likevel godt dokumentert at det er menneskets eget forbruk av terapeutiske antibiotika og smittevern som har størst innflytelse på forekomsten av antibiotikaresistens hos mennesker.

Arnfinn Sundsfjord

arnfinn.sundsfjord@fagmed.uit.no
Avdeling for mikrobiologi og virologi
Institutt for medisinsk biologi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø
og
Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens
Avdeling for mikrobiologi og smittevern
Universitetssykehuset Nord-Norge

Marianne Sunde

Seksjon for bakteriologi
Veterinærinstituttet
Oslo

Menneskers og dyrs bruk av antibiotika anses for å være den viktigste årsaksfaktoren til seleksjon og spredning av antibiotikaresistente bakterier (1). Antibiotika påvirker ikke bare sykdomsfremkallende bakterier, men selekterer også for resistens i normalfloraen. Bakterier kan smitte mellom ulike verter – også fra dyr til mennesker og vice versa. Videre er det kjent at gener som koder for antibiotikaresistens kobles til mobile genetiske elementer (plasmider, transposoner) og overføres mellom ulike bakteriearter. Resistens som oppstår hos bakterier fra dyr kan i prinsippet spres til mennesker gjennom direkte bakteriesmitte, men også indirekte ved overføring av resistensgener fra resistente dyrebakterier til humanpatogene bakterier (2–5) (fig 1).

Mennesker og dyr kan utveksle bakterier gjennom direkte kontakt og gjennom matkjeden via næringsmidler av animalsk opprinnelse. Det er derfor en felles forståelse i veterinær- og humanmedisinske fagmiljøer av at riktig bruk av antibiotika er en særlig viktig faktor i den globale forebyggingen av antibiotikaresistens (1, 6). Feil bruk av antimikrobielle midler i en økologisk nisje kan få konsekvenser for forekomsten av antibiotikaresistens i en annen. Vår felles erkjennelse har også vært grunnlag for etableringen av Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) og Norsk overvåkningsprogram for antibiotikaresistens hos fôr, dyr og næringsmidler (NORM-VET) fra henholdsvis 1999 og 2000 (7). NORM-VET koordineres av Zoonosesenteret ved Veterinærinstituttet i Oslo og presenterer årlig oversikter over forekomst av antibiotikaresistens hos bakterier fra dyr, fôr og næringsmidler, samt forbruk av antibiotika til dyr.

Den potensielle risikoen med antibiotikaforbruk til dyr og utvikling av resistente dyrebak-

terier ble et tema allerede tidlig i 1960-årene etter påvisning av resistensoverføring mellom ulike gramnegative tarmbakterier (8) og spredning av multiresistente *Salmonella* fra dyr til mennesker (9). Særlig ble bruken av antibiotika som vekstfremmende førtilskudd hos produksjonsdyr et kontroversielt tema (10, 11). Den engelske Swann-komiteen utredet dette i 1968 og anbefalte kun bruk av antibiotika i fôr som har liten eller ingen anvendelse som terapeutiske midler hos dyr og mennesker, og ikke skader effekten av forskrevne antibiotika på grunn av resistensutvikling.

Likevel skulle det gå nærmere 30 år før disse anbefalingene ble implementert gjennom et generelt forbud mot bruk av antibiotika som vekstfremmende førtilskudd i EU.

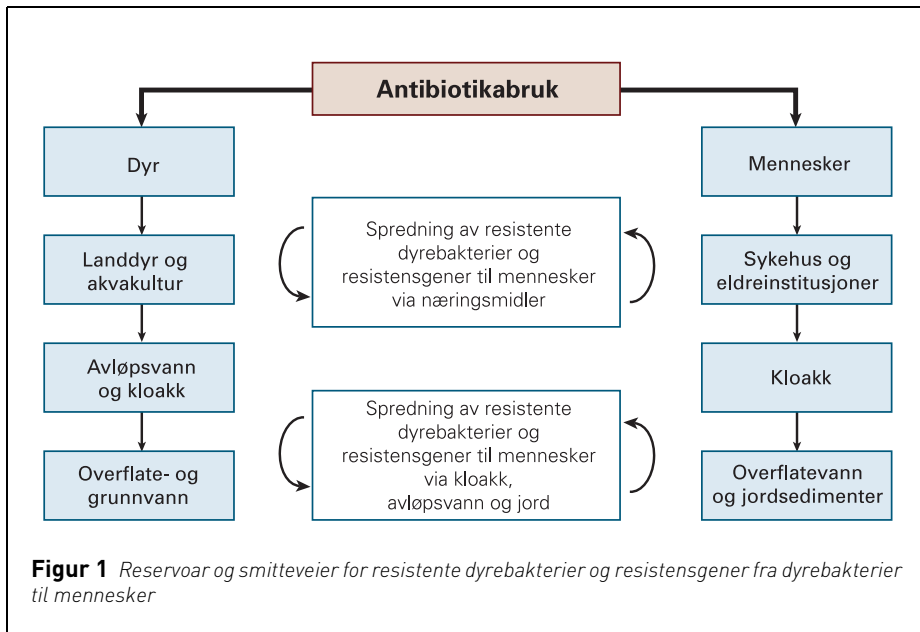
I denne artikkelen beskriver vi grunnleggende, formelle og epidemiologiske forhold vedrørende antibiotikaforbruk hos dyr med hovedvekt på forholdene i Norge. Videre diskuteres de viktigste humanmedisinske resistensproblemer som har vært assosiert til bruk av antibiotika hos dyr og resistente dyrebakterier i et globalt perspektiv. Resistensproblemene er delt inn i smitte av antibiotikaresistente bakterier fra dyr til mennesker og spredning av resistensgener fra dyrebakterier til sykdomsfremkallende bakterier hos mennesker.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på et utvalg av litteratur etter et søk i PubMed med ordene «animal» og «antimicrobial resistance» samt forfatterens mangeårige erfaringer gjennom forskning på denne problemstillingen.

Hovedbudskap

- Forbruket og forbruksmønsteret av antibiotika til matproduserende dyr i Norge er gunstig
- Forekomsten av resistens i bakterier fra norske matproduserende dyr er lav
- *Salmonella*, *Campylobacter* og MRSA er resistente dyrebakterier som er vist å kunne overføres fra dyr til mennesker
- Gener som koder for vankomycinresistens og bredspektrede betalaktamaser kan overføres fra dyrebakterier
- Resistens i bakterier hos mennesker skyldes i hovedsak vårt eget forbruk av antibiotika



Figur 1 Reservoar og smitteveier for resistente dyrebakterier og resistensgener fra dyrebakterier til mennesker

Antibiotikabruk hos dyr

Bruk av antibiotika hos dyr er knyttet til behandling av klinisk syke dyr og til forebygging av infeksjonssykdommer. Videre ble enkelte antibiotika tidligere benyttet som et vekstfremmende tilskudd i fôret for å øke tilveksten hos matproduserende dyr (11). Dette har vært forbudt i EU siden 1998. I Norge opphørte denne bruken i 1995 da husdyrnæringen innførte et selvpålagt forbud mot bruk av antibakterielle vekstfremmere. All antibiotikabruk hos dyr er lovregulert og skjer i henhold til veterinærers forskrivningsrett. Antibiotikabehandling av matproduserende dyr medfører tilbakeholdelsesfrister for å hindre tilstedeværelse av restkonsentrasjoner av antibiotika i animaliske matprodukter.

De antibakterielle midler som benyttes til dyr, tilhører grupper av antibiotika som brukes i humanmedisinen. Utvikling av resistens hos bakterier fra dyr representerer derfor resistensmekanismer som også vil ha en nøytraliserende effekt på terapeutiske antibiotika som brukes til mennesker. Antibiotikaresistens er heller ikke et klassefenomen. Molekylær forskning har avslørt minst to forhold som understreker dette (12): En resistensmekanisme som i utgangspunktet er utviklet mot en gruppe antibiotika, kan forårsake kryssresistens mot andre antibiotikagrupper. Koresistens beskriver tilstedeværelse av resistensgener koblet sammen på det samme mobile genetiske element (plasmider, transposoner). Konsekvensene av kryss- og koresistens er at bruk av et antibiotikum ikke bare selekterer for resistens mot seg selv, men også mot andre grupper av antibiotika. Denne grunnleggende forståelsen må ligge til grunn for all bruk av antibiotika.

Forbruket av antibiotika til matproduserende dyr i Norge er i dag relativt lavt sammenliknet med forbruket i mange andre land, og forbruksmønsteret er gunstig (7).

I perioden 1995–2001 ble forbruket av antibiotika hos landdyr forskrevet av veterinærer redusert med 40 %. Etter dette har forbruket holdt seg på noenlunde samme nivå (ca. 6 tonn årlig). Forbruksmønsteret har også utviklet seg i gunstig retning ved at bruk av penicilliner har økt. Det utgjør i dag ca. 40 % av antibiotika til landdyr. Tetrasykliner utgjorde 4 % av forbruket. Nedgangen i antibiotikaforbruket og det gunstige forskrivningsmønsteret skyldes først og fremst at husdyrnæringene og helsetjenestene i samarbeid med veterinærene og kompetansemiljøene i andre halvdel av 1990-årene gjennomførte systematiske kampanjer for en riktigere bruk av antibiotika. Videre ble det satt et sterkere søkelys på forebyggende tiltak mot infeksjonssykdommer. Vi har mangelfull nasjonal kunnskap om bruk av antibiotika til sports- og familiedyr. Et veterinært legemiddelregister er under etablering og vil kunne sikre dokumentasjon på dette området.

Antibiotikaforbruket i akvakultur er blitt redusert med 98 % fra 1987 til og med 1997, samtidig med at produksjonen av oppdrettsfisk er mangedoblet. Denne reduksjonen tilskrives innføringen av effektive vaksiner til laksefisk og sykdomsforebyggende tiltak. I dag brukes 40 % av all antibiotika rekvirert til fiskeoppdrett, til torsk. Da produksjonsvolumet for torsk er moderat, representerer dette relativt sett et vesentlig høyere antibiotikaforbruk enn det man har innen lakseoppdrett. Forbruket av antibiotika i akvakultur er på ca. 1,4 tonn per år (7).

Eksakte tall vedrørende antibiotikaforbruket til dyr på verdensbasis er ikke tilgjengelig, men Animal Health Institute i USA har estimert et årlig forbruk av 8000 tonn antibiotika til produksjonsdyr årlig (www.ahi.org). Det er påvist store regionale forskjeller i forbruk av antimikrobielle midler til dyr i Europa. Nordiske land har et rela-

tivt lavt forbruk; SVARM (www.sva.se), FINRES-Vet (www.evira.fi) og NORM-VET (www.vetinst.no). Den relativt gunstige resistenssituasjonen i bakterier fra norske matproduserende dyr er sannsynligvis en direkte konsekvens av dette (7, 13).

Spredning av antibiotikaresistente bakterier fra dyr til mennesker

Overføring av resistente bakterier fra matproduserende dyr til mennesker er først og fremst dokumentert for zoonotiske bakterier som har sitt naturlige reservoar hos dyr og som kan smitte til og forårsake sykdom hos mennesker (5). Oppmerksomheten har først og fremst vært rettet mot antibiotikaresistente *Salmonella*, med reservoar i storfe, kylling, svin og kalkun, samt kinolonresistente *Campylobacter* med kjente reservoar i kylling og kalkun. Nylig har også meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hos produksjonsdyr fått betydelig oppmerksomhet.

Antibiotikaresistente *Salmonella*

Salmonella er en klassisk zoonotisk bakterie som kan forårsake diaré-sykdom og bakterieemi hos mennesker (14). Den har sitt naturlige reservoar hos varmblodige dyr, fugler og reptiler, og kan spres til mennesker gjennom matkjeden eller ved direkte/indirekte kontakt med dyrefeces. Person-til-person smitte er uvanlig i Norge. Årlig rapporteres det 1 000–2 000 tilfeller av salmonellainfeksjon hos mennesker i Norge gjennom Meldingssystem for smittsomme sykdommer (www.msis.no). *Salmonella* var opprinnelig følsom for vanlig brukte antibiotika som ampicillin, kloramfenikol, trimetoprim-sulfa og kinoloner. Følsomheten for antibiotika er imidlertid blitt svært uforutsigbar. Multiresistente stammer (definert som resistens mot ≥ 2 antibiotikagrupper) er vanlig forekommende. Oversiktsdata fra Folkehelseinstituttet viser at 75 % av salmonelloser blir ervervet utenlands. Det er signifikante forskjeller mellom følsomheten hos importerte tilfeller versus de innenlandssmittede. Småfugler og pinnsvin er de eneste kjente reservoarene for *Salmonella* av betydning i Norge. Molekylærepidemiologiske undersøkelser har vist at disse reservoarene kan forklare omtrent halvparten av innenlandservvede salmonelloser (15). *Salmonellavariantene* som assosieres med pinnsvin og småfugl i Norge (*S Typhimurium*) er normalt følsomme for vanlig brukte antimikrobielle midler.

S Typhimurium DT104 er pentaresistent (resistent mot ampicillin, tetrasyklin, sulfonamider, kloramfenikol og streptomycin) og stammer tilhørende det samme klonale komplekset har vært assosiert med spredning i europeiske land og i USA (16). *S Typhimurium* DT104 har forårsaket betydelige helseproblemer hos både dyr og mennesker verden over i en tiårsperiode, men det kan virke som denne salmonellavarianten nå er på retrett (17). *Salmonellasituasjonen* hos nors-

ke husdyr er god. Norske matproduserende dyr er svært sjelden infisert med *Salmonella* (18). *S. Typhimurium* DT104 er påvist noen få ganger hos norske dyr, og smitekilden har i disse tilfellene vært ukjent.

Fluorokinoloner og tredjegenerasjons kefalosporiner (cefotaksim, ceftriakson) er viktige antimikrobielle midler i behandlingen av systemiske salmonellosler. De første beskrivelser av infeksjoner hos mennesker med kinolonresistens og plasmidmediert resistens mot tredjegenerasjons kefalosporiner hos *Salmonella* fikk derfor stor oppmerksomhet (19, 20). Økt sykkelighet assosiert til antibiotikaresistens hos *Salmonella* er observert både under utbrudd og ved sporadiske infeksjoner (21). Dette skyldes flere forhold. En rekke utbrudd med antibiotikaresistente *Salmonella* har vist at sykdom langt oftere inntreffer hos dem som har tatt antibiotika på grunn av andre medisinske årsaker. Den prosentvise andelen av sykdomstilfeller som skyldes pågående antibiotikabruk har vært beregnet til 16–64 % under ulike utbrudd (21).

Kinolonresistente Campylobacter

Infeksjon med *Campylobacter*, *C. jejuni* og *C. coli*, er den vanligste registrerte årsaken til bakteriell diaré sykdom hos mennesker i Norge. Fugler og pattedyr kan være bærere. Bakteriene skilles ut med avføring og smitter via forurenset mat og vann eller ved direkte kontakt med dyr. Fjorfeprodukter får størst oppmerksomhet som smitekilde for mennesker. I Norge er fjorfe kjøpt rått, konsum av grillmat, ubehandlet drikkevann og kontakt med dyr identifisert som viktige risikofaktorer (22).

Siden matproduserende dyr er et viktig reservoar for *Campylobacter* blir antibiotikabruk til dyr ansett som svært vesentlig for resistensutviklingen. Det er særlig resistens mot kinoloner og makrolider som har fått oppmerksomhet, siden dette er viktige medikamenter ved behandlingstrengende human campylobakteriose (23). Kinoloner ble tatt i bruk til behandling av dyr i Europa fra slutten av 1980-årene og i USA fra 1995. Flere undersøkelser har senere vist en sammenheng i tid mellom økende forekomst av kinolonresistens hos *Campylobacter* og bruk av kinoloner til dyr (24, 25). I Nederland ble det ikke påvist resistens mot kinoloner hos *Campylobacter* fra fjorfeprodukter og mennesker i perioden 1982–83. Enrofloxacin, et fluorokinolon, ble så introdusert som legemiddel til dyr i 1987, og det ble deretter registrert en vesentlig økning i forekomst av kinolonresistens hos *Campylobacter* fra fjorfeprodukter og mennesker. Denne utviklingen har fortsatt i Nederland, og i 2005 var ca. 36 % av campylobacterisolatene resistente mot kinoloner (26). Tilsvarende observasjoner er også rapportert fra Østerrike, Danmark, Finland, Frankrike, Italia, Spania, England, Thailand og USA (27, 28).

I Norge har kinoloner ikke vært registrert

til bruk til fjorfe. Den lave forekomsten av kinolonresistens (2 %) hos *C. jejuni* må ses i sammenheng med dette (7). Videre er det vist at campylobacterisolater fra mennesker som smittes i utlandet, er vesentlig mer resistente enn hvis smitten er skjedd i Norge (28). Forekomsten av kinolonresistens hos *Campylobacter* var omtrent ti ganger høyere blant isolatene fra utenlandssmittede (67,4 %) sammenliknet med isolater fra innenlandssmittede. I sum er introduksjonen av fluorokinoloner som et legemiddel til dyr blitt et ofte referert eksempel på sammenhengen mellom feil bruk av antibiotika og resistensutvikling.

Meticillinresistente

Staphylococcus aureus (MRSA)

S. aureus er en vanlig årsak til bakterielle hud-, bløtdels- og beininfeksjoner samt sepsis hos mennesker. Bakterien kan være en del av normalfloraen hos noen mennesker, og det er også beskrevet bærerskap hos mange dyrearter (29). *S. aureus* er også en hyppig årsak til infeksjoner hos en rekke dyr, som ved mastitt hos melkekyr – den mest tapsbringende infeksjonssykdom hos melkeproduserende storfe.

Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) uttrykker klinisk resistens mot våre viktigste og meste effektive antibiotika, betalaktamer. Ofte er dette også koblet til resistens mot andre vanlige brukte antibiotikagrupper slik at man står igjen med svært få og mindre effektive behandlingalternativer (29).

MRSA-forekomst hos dyr har inntil nylig kun vært rapportert sporadisk, og da vesentlig hos sports- og familiedyr. MRSA-isolater fra hund og katt er vanligvis identiske med endemiske humane stammer (30, 31). Det antas derfor at mennesker har smittet sine kjæledyr – en «omvendt zoonose». En nylig undersøkelse fra USA viste at samtlige hunder som var bærere, hadde MRSA-positive mennesker i sine omgivelser (32). Etter å ha blitt smittet kan dyrene utgjøre et reservoar for videre overføring til mennesker.

I løpet av de siste 2–3 årene har MRSA-epidemiologien hos dyr endret seg dramatisk. En ny situasjon har oppstått med en betydelig forekomst hos produksjonsdyr. I Nederland er en stor andel av slaktesvinbesetningene MRSA-positive (33). Det er varianter av én spesifikk MRSA-klon, ST398, som er spesielt utbredt hos svin (34–36). Denne MRSA-varianten ble først oppdaget i Nederland, men er nå påvist hos svin i flere land i Mellom- og Sør-Europa, samt i Canada (36). Den er nylig også blitt påvist fra andre dyreslag som hest, hund, fjorfe og storfe.

Det er også vist at svineprodusenter og veterinærer som arbeider med svin i Nederland, har økt risiko for å være bærere av MRSA (34, 37). Derfor tas det nå spesielle forholdsregler når slike personer skal ha kontakt med helseinstitusjoner. Smitte av den aktuelle MRSA-klonen til mennesker kan medføre asymptomatisk bærerskap, men det

er også rapportert tilfeller av endokarditt og bløtvevsinfeksjoner (38, 39). Det diskuteres om høyt antibiotikaforbruk er medvirkende årsak til den økende utbredelsen av MRSA blant dyr i Europa. Disse bakteriene er påvist kun en gang hos matproduserende dyr i Norge. Molekylære undersøkelser sannsynliggjorde at dette var en «omvendt zoonose». Den dyreassosierte MRSA-varianten ST398 er foreløpig ikke påvist i Norge.

Resistensgener fra dyrebakterier til bakterier hos mennesker

Det er kjent at tarmbakterier fra dyr kan spres til mennesker og forbigående kolonisere dem (2, 40, 41). Ved forbigående kolonisering kan resistensgener overføres fra dyrebakterier til sykdomsfremkallende bakterier hos mennesket. Dette er sannsynlig-

Ramme 1

- Antibiotikabruk er den viktigste årsaken til seleksjon og spredning av antibiotikaresistente bakterier
- Antibiotikaresistens som oppstår i bakterier hos dyr kan spres til mennesker gjennom direkte bakteriesmitte og ved overføring av resistensgener fra resistente dyrebakterier
- Antibakterielle midler som benyttes til dyr, tilhører antibiotikagrupper som brukes i humanmedisinen. Resistensmekanismer hos bakterier fra dyr vil derfor kunne ha en nøytraliserende effekt på terapeutiske antibiotika som brukes til mennesker

Ramme 2

- Antibiotikaforbruket hos matproduserende dyr i Norge rapporteres årlig gjennom NORM-VET (www.vetinst.no)
- I perioden 1995–2001 ble forbruket av antibiotika hos landdyr i Norge forskrevet av veterinærer redusert med 40 %
- Antibiotikaforbruket i akvakultur er blitt redusert med 98 % fra 1987 til og med 1997 og tilskrives innføringen av effektive vaksiner og sykdomsforebyggende tiltak
- Forekomsten av resistens i bakterier fra matproduserende dyr i Norge er gunstig og publiseres årlig gjennom NORM-VET
- Forekomsten av resistens i matproduserende dyr varierer betydelig mellom ulike land
- De senere år er det avdekket et betydelig MRSA-reservoar i svinebesetninger i ulike land utenom Norden

gjort for flere klinisk viktige resistensmekanismer inkludert vankomycinresistens hos enterokokker og særlig bredspektrede betalaktamaser hos gramnegative tarmbakterier.

Vankomycinresistente enterokokker (VRE)

Enterokokker er en del av den normale tarmfloraen hos dyr og mennesker. De er en relativt vanlig årsak til urinveisinfeksjoner hos mennesker og i økende grad assosiert til opportunistiske nosokomiale infeksjoner (42). Dette skyldes hovedsakelig enterokokkenes iboende nedsatte følsomhet for en rekke antimikrobielle midler og evne til å overleve i sykehusmiljøet. Glykopeptidantibiotika, vankomycin og teikoplanin, var lenge ansett for å være siste skanse i behandlingen av alvorlige infeksjoner forårsaket av resistente grampositive bakterier, særlig multiresistente enterokokker, *Clostridium difficile* og meticillinresistente *S aureus* (MRSA). Vankomycin ble tatt i bruk i siste halvdel av 1950-årene og fikk i løpet av 1980-årene en stadig viktigere plass i behandlingen på grunn av resistensutviklingen hos grampositive bakterier.

Til tross for økende klinisk bruk av vankomycin ble det ikke påvist resistensutvikling, og noen hevdet at bakteriene ikke kunne utvikle slik resistens. Da de første enterokokker med høygradig overførbart vankomycinresistens (VanA) ble påvist hos mennesker i England og Frankrike i slutten av 1980-årene, ble de derfor omtalt med stor oppmerksomhet i de fremste medisinske tidsskrifter (42–44). Faren for overføring til de mer patogene *S aureus* ble fremsatt som en særlig farlig trussel for menneskers helse. I 1993 kom de første rapporter om et VRE-reservoar hos dyr (45, 46). Det ble raskt etablert en etiologisk sammenheng mellom dette reservoaret og bruk av avoparcin, et vankomycinliknende glykopenid, som førtilskudd hos produksjonsdyr. Avoparcin var fra midten av 1970-årene benyttet som et vekstfremmende førtilskudd hos kylling, kalkun og gris i en rekke europeiske land, og i Norge fra 1986. Forskere fra flere europeiske land har gitt en rekke molekylære, epidemiologiske og eksperimentelle bevis for en sammenheng mellom et VRE-reservoar assosiert til avoparcinbruk og VRE isolert fra mennesker (42, 47, 48). Vankomycinresistensgenene i animalske og humane VRE er identiske, og VRE fra dyr kan kolonisere menneskers tarm og overføre vankomycinresistens til humane enterokokker (40, 49).

I Norge ble det påvist et stort reservoar av VRE hos både dyr og bønder på kyllinggårder (50, 51). Til tross for dette nærliggende reservoaret fikk ikke VRE fotfeste på norske sykehus, og kun sporadiske tilfeller er rapportert. Dette har sannsynligvis sammenheng med at vi i Norge på denne tiden hadde en svært lav forekomst av MRSA og derfor lite bruk av vankomycin hos mennesker. Dette illustrerer at selv om det finnes signifikante reservoar av resistente bakterier hos dyr som kan smitte over til mennesker, er det

kanskje først og fremst menneskers egen forbruksprofil av antibiotika som bidrar til resistens hos mennesker. Tilsvarende observasjoner er gjort i Danmark. Situasjonen ble en helt annen i USA hvor man hadde en svært utstrakt bruk av vankomycin, særlig peroralt i behandlingen av *C difficile*-infeksjoner. Vankomycinresistente enterokokker utgjør i dag en stor andel av kliniske enterokokkisolater i USA (42).

Særlig bredspektrede betalaktamaser hos gramnegative tarmbakterier

Betalaktamer er våre viktigste og mest brukte antibiotika. Deres kliniske effekt utfordres i økende grad av spredning av særlig bredspektrede betalaktamaser mellom gramnegative tarmbakterier. Globalt ser vi økt forekomst av ekstendert spektrum betalaktamaser (ESBL) og AmpC-betalaktamaser som sprer seg mellom *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae* (52). Dette er bekymringsfullt av flere grunner. ESBL og AmpC inaktiverer penicilliner og kefalosporiner og er ofte koblet til multiresistens på plasmider som lett spres mellom ulike bakteriearter.

Animalske reservoar av ESBL har vært påvist i en rekke studier (41), og smitte via animalske næringsmidler er sannsynliggjort (53). Plasmidmediert AmpC (CMY-2) ble beskrevet første gang i *Salmonella* i 2000 (20, 54) og ble raskt satt i sammenheng med introduksjon av et bredspektret kefalosporin (ceftiofur) som et terapeutisk legemiddel til dyr i USA. I dag er CMY-2 den vanligst forekommende plasmidmedierte AmpC globalt i *E coli* og *K pneumoniae* (52). Dette illustrerer spredningspotensialet til slike resistensgener når de blir koblet til plasmider med et bredt vertsrepertoar i den humane mage-tarm-flora og en liberal bruk av bredspektrede antibiotika som selekterer for resistens.

Oppsummering

Infeksjonssykdommer er en av de største utfordringene ved moderne husdyrproduksjon og fiskeoppdrett. Effektiv husdyrproduksjon med store besetninger gir økt fare for smittespredning. Det er vesentlig å forebygge infeksjoner, samt å etterstrebe rasjonell bruk av antibiotika for å hindre økt forekomst av antibiotikaresistens hos bakterier fra dyr. Vi har i denne oversiktsartikkelen vist eksempler på hvordan resistens hos dyrebakterier kan skape problemer for menneskers helse. Likevel er det først og fremst menneskets egen terapeutiske bruk av antibiotika og smittevern som har størst innflytelse på forekomsten av antibiotikaresistens i humanpatogene bakterier (ramme 1).

Det norske veterinærmiljøet har i samarbeid med landbruksmyndigheter og næringssektoren selv etablert gode retningslinjer for riktig bruk av antibiotika hos dyr. Gjennom NORM-VET er det etablert et overvåkningsverktøy for antibiotikabruk hos dyr og forekomst av antibiotikaresistens til bakterier fra dyr, fôr og næringsmidler.

Et nært samarbeid mellom medisinske og veterinærmedisinske fagmiljøer er avgjørende for å forstå og forebygge zoonoser, herunder også spredningen av antibiotikaresistens mellom dyr og mennesker (ramme 2).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med* 2004; 10 (suppl 12): 122–9.
- Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB. Spread of antibiotic-resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man. *Nature* 1976; 260: 40–2.
- Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 1998; 279: 996–7.
- van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 327–35.
- Angulo FJ, Baker NL, Olsen SJ et al. Evidence for an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J Vet Med B* 2004; 51: 374–9.
- Midtvedt T. Mennesket, mikroben og miljøet ved slutten av et millenium. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4494.
- NORM/NORM-VET 2006. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM-VET Universitets-sykehuset Nord-Norge, 2007.
- Watanabe T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bact Rev* 1963; 27: 87–115.
- Anderson ES, Lewis MJ. Drug resistance and its transfer in *Salmonella typhimurium*. *Nature* 1965; 206: 579–83.
- Smith HW. Antimicrobial drugs in animal feeds. *Nature* 1968; 218: 728–31.
- Swann MM. Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. London: Her Majesty's Stationary Office; 1969.
- Courvalin P, Trieu-Cout P. Minimizing potential resistance: the molecular view. *Clin Infect Dis* 2003; 33(suppl 3): 138–46.
- Henriksen RS, Mevius DJ, Schroeter A et al. Prevalence of antimicrobial resistance among pathogens from cattle in different European countries: 2002–2004. *Acta Vet Scand* 2008; 50: 28–37.
- Holmberg SD, Wells JG, Cohen ML. Animal-to-man transmission of antimicrobial-resistant *Salmonella*: Investigations of U.S. outbreaks, 1971–1983. *Science* 1984; 225: 833–5.
- Heir E, Kapperud G. Smittekilder for *Salmonella Typhimurium* i Norge. MSIS-rapport 2002; 30: 40.
- CloECKAERT A, Schwarz S. Molecular characterization, spread and evolution of multidrug resistance in *Salmonella enterica Typhimurium* DT 104. *Vet Res* 2001; 32: 301–10.
- Meakins S, Fisher IS, Berghold C et al. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal *Salmonella* isolates in Europe 2000–2004: a report from the Enter-net International Surveillance Network. *Microbial Drug Res* 2008; 14: 31–5.
- Hofshagen M, Nygård K, Hauge H. Zoonoserapporten 2006. Oslo: Veterinærinstituttet, 2007.
- Mølbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104. *N Engl J Med* 1999; 341: 1420–5.
- Fey PD, Safraneck TJ, Rupp ME. Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *N Engl J Med* 2000; 342: 1242–9.
- Mølbak K. Human health consequences of antimicrobial drug-resistant *Salmonella* and other food-borne pathogens. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1613–20.
- Kapperud G, Espeland G, Wahl E et al. 2003. Factors associated with increased and decreased risk of campylobacter infection: a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 234–42.

>>>

23. Smith KE, Bender JB, Osterholm MT. Antimicrobial resistance in animals and relevance to human infections. I: Nachamkin I, Blaser MJ, red. *Campylobacter*. 2. utg., Washington, D.C.: ASM Press 2000; 483–95.
24. Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingeren B et al. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 199–208.
25. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE et al. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 23–32.
26. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands. MARAN report 2005. www.cidc-lelystad.nl [24.9.2008].
27. Smith KE, Besser JM, Craig W et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. *N Engl J Med* 1999; 340: 1525–32.
28. Norström M, Hofshagen M, Stavnes T et al. Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* from humans and broilers in Norway. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 127–30.
29. Grundman H, Aires-de-Sousa M, Boyce J et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006; 368: 874–85.
30. Rich M, Roberts L, Kearns A. Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. *Vet Microbiol* 2004; 195: 313–4.
31. van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, Box AT et al. Human-to-dog transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2235–7.
32. Weese JS, Dick H, Willey BM et al. Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Vet Microbiol* 2006; 115: 148–55.
33. van Duijkeren E, Ikawaty R, Broekhuizen-Stins MJ et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between different kinds of pig farms. *Vet Microbiol* 2008; 126: 383–9.
34. Voss A, Loeffen F, Bakker J et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1965–6.
35. de Neeling AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC et al. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol* 2007; 122: 366–72.
36. Khanna T, Friendship R, Dewey C et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol* 2008; 128: 298–303.
37. Wulf M, van Nes A, Eikelenboom-Boskamp A et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary doctors and students, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1939–41.
38. Ekkelenkamp MB, Sekkat M, Carpaij N et al. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 2442–7.
39. Declercq P, Petrè D, Gordts B et al. Complicated community-acquired soft tissue infection by MRSA from porcine origin. *Infection* 2007; e-publisert 31.10.2007.
40. Lester CH, Frimodt-Møller N, Sørensen TL et al. In vivo transfer of the *vanA* resistance gene from an *Enterococcus faecium* isolate of animal origin to an *E. faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 596–9.
41. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (suppl 1): 117–23.
42. Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 314–25.
43. Leclercq R, Derlot E, Duval J et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; 319: 157–61.
44. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J et al. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1: 57–8.
45. Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1993; 342: 490–1.
46. Klare I, Heier H, Claus H et al. Environmental strains of *Enterococcus faecium* with inducible high-level resistance to glycopeptides. *FEMS Microbiol Lett* 1993; 80: 23–9.
47. Aarestrup FM. Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological poultry farms. *Microb Drug Res* 1995; 1: 255–7.
48. Sundsfjord A, Simonsen GS, Courvalin P. Human infections caused by glycopeptides-resistant *Enterococcus* spp: are they a zoonosis? *Clin Microbiol Inf* 2001; 7(suppl 4): 16–33.
49. Simonsen GS, Haaheim H, Dahl KH et al. Transmission of *vanA*-type vancomycin-resistant enterococci and *vanA* resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms. *Microb Drug Res* 1998; 4: 313–8.
50. Kruse H, Johansen BK, Rørvik LM et al. The use of avoparcin as a growth promoter and the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in Norwegian poultry and swine production. *Microb Drug Res* 1999; 5: 135–9.
51. Borgen K, Simonsen GS, Sundsfjord A et al. Continuing high prevalence of *VanA*-type vancomycin-resistant enterococci on Norwegian poultry farms three years after avoparcin was banned. *J Appl Microbiol* 2000; 89: 478–85.
52. Livermore D, Woodford N. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol* 2006; 14: 2974–6.
53. Warren RE, Ensor VM, O'Neill P et al. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in UK. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 504–8.
54. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL et al. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2777–83.

Manuskriptet ble mottatt 9.5. 2008 og godkjent 28.8. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.