



## **Antibiotikaresistens – medicinske og veterinære aspekter**



## Indhold

En post-antibiotisk tidsalder? .....	3
Et vedholdende problem .....	6
Udvikling af nye antibiotika?.....	7
Alternative løsninger.....	8
Bilag 1 .....	10
Bilag 2 .....	14
Bilag 3 .....	17
Bilag 4 .....	21
Bilag 5 .....	23

Dette arbejdsrapport er udarbejdet til Det Etske Råds udtalelse om anvendelse af antibiotika.

Udgivet af Det Etske Råd, 2014

Læs mere på [www.etiskraad.dk/etiske-temaer/sundhedsvaesenet/publikationer/anvendelsen-af-antibiotika-2014](http://www.etiskraad.dk/etiske-temaer/sundhedsvaesenet/publikationer/anvendelsen-af-antibiotika-2014)

**Alexanders Flemmings berømte opdagelse af penicillin i 1928 indledte en "gylden æra" i bekæmpelsen af infektionssygdomme, hvor antibiotika uden væsentlige undtagelser har udgjort et værn imod infektioner. Især i 1950erne blev mange af de antibiotika opdaget, vi bruger i dag, og som er virksomme imod mange forskellige typer af sygdomsbakterier. Mange patienter opfatter i dag antibiotika som et vidundermiddel, og det har skabt en forventning hos mange om, at lægen kan behandle enhver tænkelig infektion, fra børnesår til blærebetændelse.**

Virksomme antibiotika er afgørende, når vi rammes af en række relativt hyppige infektioner, såsom lungebetændelse. For visse patientgrupper er midlerne livsnødvendige, fx sclerose-, kræft- og HIV-patienter, intensivpatienter og for tidligt fødte børn og patienter, der undergår omfattende operationer som organtransplantation. I udviklingslandene kan resistente infektioner især være farlige for svækkede mennesker, fx fejrlærerede børn. Tarminfektioner rammer hvert år tusindvis af danskere; i alvorlige tilfælde kan antibiotikabehandling være livsnødvendigt. Antibiotika er i nogle tilfælde afgørende for at begrænse risikoen for de alvorlige senfølger, infektioner kan have, såsom sterilitet eller kroniske smerter.

Langt størstedelen af antibiotika udskrives dog til behandling af en række mere trivielle tilstande, fx halsbetændelse og børnesår, der normalt går over af sig selv, om end de kan være ubehagelige. I sjældne tilfælde kan de dog ubehandlet udvikle sig alvorligt. Visse grupper, fx børn, ældre og hospitalspatienter, er hyppigt mere sårbare over for infektioner, der ikke er farlige for raske personer.

### **En post-antibiotisk tidsalder?**

Derfor er det skræmmende, når forskere i dag advarer om, at virkningen af antibiotika er ved at smuldre. I årtier har forskerne gjort opmærksom på, at mange bakterier udvikler resistens mod antibiotika, og at problemet er voksende. Politikere og andre har forsøgt at dæmme på for problemet, alligevel er det kun gået én vej – til det værre. Der anvendes stadigvæk unødigt store mængder af antibiotika herhjemme, og ikke mindst i udlandet. Der findes god dokumentation for, at resistens opstår hurtigere, jo mere antibiotika, der anvendes. For eksempel er der et sammenfald mellem lande, der bruger store mængder af antibiotika, og omfanget af resistens.<sup>1</sup> Tilsvarende

### **HVAD ER ET ANTIBIOTIKUM?**

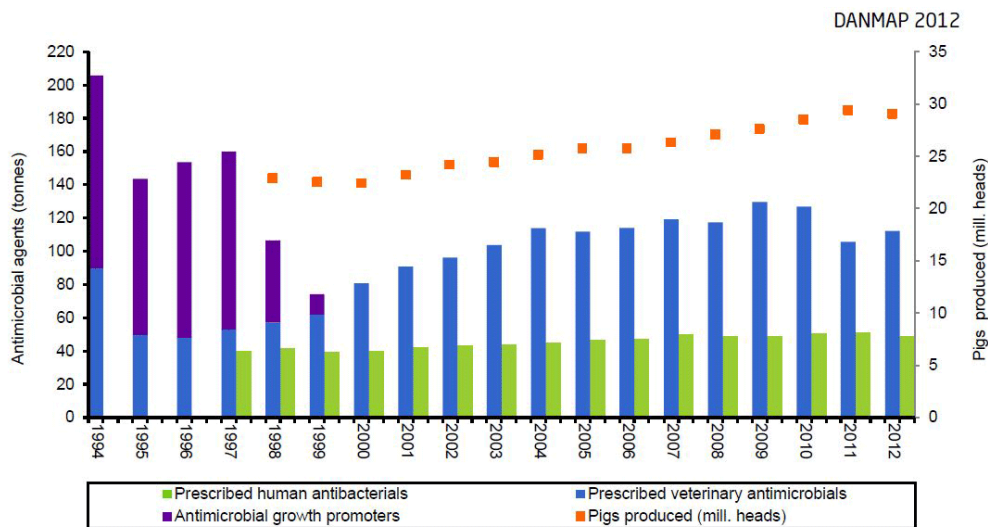
Antibiotika er stoffer, der hæmmer eller dræber bakterier ved at påvirke dem direkte. Begrebet bruges dog også i en bredere betydning om midler, der påvirker bredere grupper af levende organismer. Resistens er også et problem i sammenhæng med brug af midler imod fx malariaparasitter og HIV-virus, men i nærværende sammenhæng er fokus på antibakterielle lægemidler.

Nogle antibiotika er opdaget i naturen, hvor de fx fremstilles af svampe og bakterier, andre er fremstillet kunstigt. Antibiotika kan bruges som lægemidler, hvis de virker specifikt på sygdomsbakterier uden at have uacceptable negative sundhedseffekter for de mennesker eller dyr, der behandles. Behandling med antibiotika har dog ofte en række væsentlige bivirkninger.

<sup>1</sup> Se The Evolving threat of antibiotic resistance, WHO 2012, s. 26

ses fx erfaringsmæssigt et klart sammenfald mellem et relativt højt antibiotikaforbrug og mere udbredt resistens i konventionel svineavl set i forhold til økologisk svineavl.<sup>2</sup>

Danmark og de øvrige nordiske lande har historisk været førende, når det gjaldt om at bekæmpe resistens ved at begrænse brugen af antibiotika. Danske lægers forbrug af antibiotika er dog i løbet af de sidste ti år steget markant, og Danmark anses nu ikke mere for at være så toneangivende som det øvrige Skandinavien.<sup>3</sup> Også landbrugets anvendelse af antibiotika er de seneste ti år steget.



**Forbruget af antibiotika i Danmark er steget kraftigt.** I 2012 er for første gang set et svagt fald i forbruget af antibiotika til mennesker. Set over en tiårig periode er der samlet set tale om en stigning på 23 % (2003-2012) inden for sundhedssektoren og på 36 % (2001-2009) inden for den veterinære sektor. Sidstnævnte skal dog ses i lyset af, at der samtidig produceres 19 % flere svin (kilde: DanMap 2012).

Perspektiverne ved en "post-antibiotisk tidsalder" drøftes nu åbent. I marts 2013 advarede de britiske sundhedsmyndigheder om situationens alvor og anbefalede, at problemet sættes på listen over trusler imod nationens sikkerhed – på linje med fx terrorisme.<sup>4</sup> Flere og flere mennesker i Europa oplever, at der opstår komplikationer i sammenhæng med behandling af infektioner, og endnu værre står det til i mange andre dele af verden. Efterhånden som sygdomsbakterierne i stigende grad bliver resistente overfor de antibiotika, vi bruger, vokser risikoen for, at infektioner får dødelig udgang, dramatisk.<sup>5</sup> Stadig hyppigere opstår tilfælde, hvor behandlingsmulighederne er udtømte eller næsten udtømte for

<sup>2</sup> DanMap 2009, s. 38-39, Statens Serum Institut, DTU Vet, DTU Food, 2013

<sup>3</sup> Forbruget af antibiotika i den danske sundhedssektor placerer dog stadig Danmark i den bedre ende af spektrummet, se The Evolving threat of antibiotic resistance, WHO 2012, s. 37

<sup>4</sup> <https://www.gov.uk/government/publications/chief-medical-officer-annual-report-volume-2>

<sup>5</sup> Capita, R. and Alonso-Calleja, C.: Antibiotic-resistant bacteria: A challenge for the food industry. Critical reviews in food science and nutrition 53, s. 11-48

sygdomme, der ellers i mange år har været anset som trivielle; det gælder fx blærebetændelse, gonore, tuberkulose og tarminfektion.<sup>6</sup>

I Danmark findes der dog så vidt vides endnu ikke eksempler på, at en patient ikke har kunnet behandles.<sup>7</sup> Det er uklart, om, hvornår og i hvilket omfang sådanne situationer vil blive en realitet. Dette afhænger blandt andet af, hvilke politiske initiativer, der tages.

Det er dog ikke ensbetydende med, at mennesker faktisk når at blive behandlet med de midler, der stadig virker. I dag lyder et usikkert bud, at mindst 25.000 mennesker dør om året på grund af infektioner med resistente bakterier alene i Europa og et tilsvarende antal i USA. Hertil kommer senfølger og døde som en direkte eller indirekte følge af infektion eller af antibiotikabehandlingen selv. Dermed er skaderne i samme størrelsesorden som dem, der sker i trafikken. Det vil sige langt flere end antallet af mennesker, der dør af virus-infektioner som HIV, svine- og fugleinfluenza, der ellers ofte tiltrækker mere offentlig opmærksomhed. Nogle forskere mener endda, at tallet er udtryk for en grov undervurdering af situationen. Usikkerheden om de reelle konsekvenser i form af død og senfølger er stor, da mange landes overvågning er utilstrækkelig. Der er samlet set tale om en enorm belastning af sundhedssystemerne til såvel behandling som forebyggelse. Amerikanske Centers for Disease Control and Prevention vurderer, at de samlede omkostninger for det amerikanske samfund i dag løber op i 50 mia. dollars årligt.<sup>8</sup>

Nogle bakterier udvikler hurtigere resistens end andre. For at sikre behandlingsmuligheder overfor infektioner, hvor resistens udgør et stort problem, er sundhedsvæsenet tilbageholdende med anvendelsen af de midler, der stadig er virksomme. Sundhedsstyrelsen har i november 2012 indskrænket ordinationsretten for "kritisk vigtige antibiotika", der herefter kun i helt særlige situationer må anvendes i primærsektoren. Det drejer sig om tre grupper af antibiotika, de såkaldte carbapenemer, fluorokinoloner og cephalosporiner. WHO anbefaler desuden tilbageholdenhed med brug af macrolider.<sup>9</sup>

Der gøres i stigende grad fund af såkaldte "superbakterier", som også har udviklet resistens over for en eller flere af disse tre antibiotikagrupper. Det gælder ikke mindst de såkaldte ESBL-producerende bakterier. ESBL står for "extended spectrum beta-lactamase"; lactamase er et enzym, der nedbryder de såkaldte betalactamer, fx penicillin-gruppen og cephalosporin-gruppen. Der er desuden gjort enkelte fund af såkaldte CPE-bakterier, der er resistente over for carbapenemer og ofte pan-resistente; carbapenemer er kritiske for behandlingen

---

<sup>6</sup> Se Resistens imod antibiotika – trusselsbillede 2013

<sup>7</sup> Peter Skinhøj, pers.kom.

<sup>8</sup> Centers for Disease Control and Prevention (september 2013): Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.

<sup>9</sup> Læs mere i Hvor forbruges antibiotika og med hvilken effekt? og Hvad er antibiotikaresistens og hvorfor forværres problemet?

af ESBL-producerende bakterier.<sup>10</sup> Gener, der gør bakterier resistente, findes ofte i pakker med flere resistensgener. Derfor kan selv brugen af smalspektrede midler fremme multiresistens, herunder over for kritisk vigtige antibiotika.

Også andre miljøfremmede stoffer kan fremkalde resistens. Undersøgelser dokumenterer en ophobning af resistensgener i naturligt forekommende bakterier i miljøet, formentlig som følge af forbruget af antibiotika i den humane og veterinære sektor, og som følge af spredningen af miljøfremmede stoffer i øvrigt.<sup>11</sup>

MRSA er formentlig den mest omtalte resistente bakterie. Mange, der har været på hospitalet inden for det seneste år, har oplevet de omfattende procedurer, der er indført for at begrænse spredningen af denne bakterie.<sup>12</sup> MRSA er en såkaldt "superbakterie", over for hvilken få eller ingen antibiotika er virksomme. Bakterien, der udgør den hyppigste årsag til operationsinfektioner, er i sin resistente form meget hyppigt forekommende på hospitaler uden for Norden. Men MRSA betragtes af forskerne langt fra som den største trussel. Udbredelsen af farligere superbakterier følges med stor alvor.

Hvor der før 2005 stort set aldrig blev registreret superbakterier i Danmark, har antallet af tilfælde de seneste år været stigende. I 2012 så man for første gang CPE-infektioner, dvs. næsten totalt resistente bakterier, der ikke var rejserelaterede, men overført på et dansk hospital. ESBL-producerende bakterier er særligt hyppige i kyllingekød.<sup>13</sup>

## **Et vedholdende problem**

Man kan spørge, hvorfor forbruget af antibiotika i Danmark er steget markant de seneste ti år, hvor der har været stor opmærksomhed om resistensproblemerne? Undersøgelser af lægers ordinationspraksis viser, at manglende omhyggelighed med udskrivning af antibiotika kan hænge sammen med mange forskellige faktorer, af hvilke nogle er specifikke fx hvad angår det aktuelle sundhedssystem. Men faktorer som uvidenhed, diagnostisk usikkerhed, tidspres og pres fra patienten synes at spille en central rolle.<sup>14</sup> Nogle undersøgelser tyder på, at læger ofte har en fejlagtig forestilling om, at patienter forventer en antibiotikakur.<sup>15</sup> Et stort problem er, at der mangler tests til at bestemme, om en infektion er antibiotikakrævende. Derfor starter lægerne ofte en behandling på baggrund af de kliniske tegn – som desværre sjældent kan skelne mellem virale og bakterielle infektioner.

---

<sup>10</sup> Vejledning om ordination af antibiotika. Sundhedsstyrelsen, november 2012, Anette Hammerum, m.fl.

<sup>11</sup> Læs mere i Er mennesket ansvarligt for, at resistens-gener breder sig?

<sup>12</sup> Læs mere om MRSA og andre superbakterier i Resistens imod antibiotika – trusselsbillede 2013

<sup>13</sup> DanMap 2012, Statens Serum Institut, DTU Vet, DTU Food, 2013

<sup>14</sup> Teixeira, R. A. m.fl. 2012: Understanding physician antibiotic prescribing behavior: a systematic review of qualitative studies. International Journal of Antimicrobial Agents. In press. Undersøgelsen omfatter ingen studier af danske lægers praksis.

<sup>15</sup> Malene Plejdrup, pers. Kom.



Inden for landbruget hænger anvendelsen af antibiotika sammen med produktionsmåden, som igen har baggrund i konkurrenceforhold, men også i tradition og politisk kultur – forskelle der afspejler sig i en betydelig variation med hensyn til antibiotikaforbrug per kilo produceret kød. Det fremhæves ofte, at det danske landbrugs forbrug af antibiotika er meget lavt sammenlignet med andre landes. Tallene er dog vanskelige at sammenligne, da forbruget afhænger af fx produktionsforhold og antibiotikatype. Der er ikke tegn på, at danske husdyr mistrives ved endnu lavere niveauer. Forbrugsmønsteret er mange steder under forandring, og fx den hollandske svineproduktion, der for få år siden forbrugte større mængder af antibiotika end den danske, ligger nu anslået 20 % under det danske forbrug.<sup>16</sup>

Folketinget har i 2012 og 2013 på ny indført tiltag til begrænsning af antibiotikaforbruget i Danmark, hvilket ventes at have en gavnlig effekt på resistensproblemerne.<sup>17</sup> Resistens er dog et globalt problem, der ikke respekterer landegrænser; de fleste af de tilfælde af infektioner med ekstremt resistente bakterier, der er gjort på danske patienter, har baggrund i udlandsophold. I flere og flere områder af verden opstår superbakterie "hotspots", således at alle verdensdele i dag er berørt, dog med store regionale forskelle. Blandt forklaringerne er, at transporten af varer og mennesker er stadig stigende.

Amerikanske Center for Disease Control udnævner i deres trusselsrapport for 2013 Clostridium-bakterien som en af tre bakterier, der udgør helt presserende trusler; ganske vist kan Clostridium-infektioner stadigvæk behandles, men bakterien har fundet en ubehagelig niche i form af patienter, der i forvejen er blevet antibiotikabehandlet, fx på hospitaler. 250.000 amerikanere rammes årligt af den, hvoraf 14.000 dør – ifølge rapporten mange overflødigt. Baggrunden for de meget høje tal er, at antibiotikaforbruget i USA er meget højt.<sup>18</sup>

## Udvikling af nye antibiotika?

Mange sætter deres lid til udviklingen af nye antibiotika.<sup>19</sup> Men dels sker der stort set ingen udvikling af nye antibiotika. Dels ved man af erfaring, at også nye stoffer vil generere resistens. Efter at forskere flere gange gennem historien har proklameret den endelige overvindelse af resistensproblemerne, har man i dag erkendt, at: "er resistens biologisk muligt, vil det også udvikles".<sup>20</sup> Forskerne forudser, at resistensproblemet gradvis vil vokse.

Der er mange forskellige holdninger til spørgsmålet om, i hvilket omfang udviklingen af nye antibiotika udgør en løsning på resistensproblemet. Der synes dog at herske bred enighed om, at en sådan indsats ikke kan stå alene på grund af resistensudviklingen. Men sammen med andre tiltag anses udviklingen af nye

---

<sup>16</sup> The Evolving threat of antibiotic resistance, WHO 2012, s. 55

<sup>17</sup> Læs mere i Reguleringsiltag i Danmark og internationalt

<sup>18</sup> Se note 5

<sup>19</sup> Se fx Infectious Diseases Society of America

<sup>20</sup> Davies, J. and Davies, D.: Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 74(3), 2010. s. 417-433.

antibiotika for at kunne bidrage til at opretholde menneskets værn imod infektionssygdomme.

Siden 1987 er der dog ikke gjort opdagelser af væsentligt nye typer antibiotika. American Association of Infectious Diseases har forsøgt at indfri en ambition om at udvikle mindst ti nye antibiotikagrupper inden 2020. Mange mener dog, at dette mål er helt urealistisk. Der er flere forklaringer på dette.<sup>21</sup>

En på antibiotikaområdet helt særlig udfordring består i, at udviklingen af nye, forbedrede midler ikke fører til øget indtjening. Nye midler, der endnu ikke plages af resistensproblemer, gemmes tværtimod til situationer, hvor de gængse midler ikke slår til. Det er derfor ikke økonomisk attraktivt for virksomheder at udvikle nye antibiotika.

Samtidig er kravene til nye lægemidler løbende steget; samfundet accepterer i stadig ringere grad risici forbundet med lægemiddelanvendelse. Det har gjort det dyrere for lægemiddelvirksomheder at udvikle nye antibiotika. De store udviklingsomkostninger gør det vanskeligt for det offentlige at bidrage effektivt. Endelig udgør antibiotika ikke en særligt profitabel type af lægemidler. Dels bruges stofferne kun i ganske kort tid af den enkelte patient – modsat lægemidler rettet imod kroniske tilstande – dels kan resistensproblemer begrænse deres anvendelighed.

Man har med et vist held kunnet forlænge levetiden for antibiotika ved kemisk at modificere aktivstofferne på en sådan måde, at bakteriernes resistens blev ophævet, ligesom der findes strategier til at opnå en sådan effekt ved at kombinere antibiotika eller ved at kombinere dem med andre stoffer. I sidste ende anses det dog for at være et spørgsmål om tid, før bakterierne udvikler modtræk.

## **Alternative løsninger**

Krav om tilbageholdenhed i forhold til anvendelsen af antibiotika har yderligere ansporet jagten på andre løsninger på de problemer, sygdomsbakterier skaber på sundheds- og fødevareområdet.

Udviklingen af vacciner anses som en lovende løsning, der helt eller delvist kan overflødiggøre behovet for antibiotisk behandling for den pågældende sygdom. Udviklingen af vacciner er dog langsommelig.

En strategi sigter på at forebygge sygdom. Det er fx velkendt, at hygiejne i staldene, isolation, trivsel, mm., har stor betydning for hyppigheden af sygdomsudbrud. Forskning pågår i brugen af godartede bakterier i foder (probiotika) og stalde samt af foderelementer, der fremmer væksten af disse

---

<sup>21</sup> Se fx Capita, R. and Alonso-Calleja, C.: Antibiotic-resistant bacteria: A challenge for the food industry. Critical reviews in food science and nutrition 53, s. 11-48.



(præbiotika). Fælles for disse tiltag er imidlertid, at de i mange tilfælde er omkostningsfulde.<sup>22</sup>

Der forskes i antibiotika, der i stedet for at dræbe bakterier ændrer deres virulens. Fordelen ved dette er, at man ikke ved behandlingen selekterer resistente og eventuelt mere virulente bakterier. Forskningen er dog på et tidligt stadie.

---

<sup>22</sup> Se note 21

## Bilag 1

# Trusselsbillede 2013

### **MRSA (methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*)**

Bakterien er resistent over for penicilliner, cephalosporiner og carbapenemer. Bakteriens forekomst er i vedvarende stigning. I 2012 blev over 1.500 mennesker konstateret MRSA-positive, heraf havde cirka halvdelen en infektion. Der er tale om en stigning på 20 % fra 2011 og en fordobling siden 2009. Det anslås, at cirka 0,2 % af danskerne er raske bærere.

Bakterien er, i sin ikke-resistente form, udbredt blandt mennesker, hvor cirka 30 % har den på sig, især i næseslimhinden, permanent eller periodevis. Den kan inficere huden og danne bylder eller sår (fx børnesår). Bakterien kan dog i særlige tilfælde trænge ind i kroppen. Den udgør (i sin ikke-resistente form) den hyppigste årsag til hospitalsinfektioner med markant øget dødelighed til følge. Resistens øger dødelighed med to til tre gange.<sup>23</sup>

MRSA-bakterien har mennesker som primær vært, den smitter ved direkte kontakt eller gennem fx støv, der hvirvles op og kan overleve længe på flader som dørhåndtag og mobiltelefoner. Tidligere udgjorde MRSA primært et problem på hospitalerne, men globalt er tendensen flere og flere tilfælde af smitte uden for hospitalerne. MRSA smitter svin, hvor de anses for at være meget vanskelige at fjerne. MRSA er fundet i kødprodukter, men antages ikke at kunne smitte gennem disse.

MRSA blev første gang påvist i 1961 i England. I slutningen af 1960erne så man mange steder i Europa en opblomstring af MRSA, som dog, af uklare årsager, forsvandt igen hen imod midten af 1970erne.<sup>24</sup> I Danmark lå antallet af infektioner herefter på et lavt niveau indtil 2003, hvorefter der er set en markant stigning trods gentagne forsøg på at begrænse spredningen. Infektioner med bakterien ligger fortsat på et lavt niveau, idet der dog er set udbrud på flere danske hospitaler, bl.a. fem udbrud på neonatalafdelinger.

I de seneste år er opstået en variant, den såkaldt svine-type CC398, der har svin som vært og kan overføres herfra til mennesker (zoonotisk). Prøver fra slagterierne viser, at der fra 2011 til 2012 skete en stigning fra 44 % til 77 % smittede svin. Det diskuteres, om det kan forklares med, at svinene smitter hinanden under transporten fra staldene.

MRSA beredskabet har siden 2006 været underlagt særlige retningslinjer i forhold til behandling og forebyggelse mm., som antages at være årsag til, at antallet af hospitalsinfektioner fortsat er lavt i Danmark.

---

<sup>23</sup> Capita, R. and Alonso-Calleja, C.: Antibiotic-resistant bacteria: A challenge for the food industry. Critical reviews in food science and nutrition 53.

<sup>24</sup> Grundmann et al. (2006)

(<http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/5555/1/grundmann.pdf>)

### **Tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*)**

Tuberkulose findes i ekstremt og pan-resistente varianter, hvilket i nogen grad kædes sammen med dens udbredelse blandt HIV- og sclerosepatienter, der kræver behandling med flere antibiotika over en længere periode, som giver bakterien tid til at mutere.

På globalt plan er hvert tredje menneske smittet med tuberkulosebakterier, men sygdommen kommer kun i udbrud hos cirka 10 procent af disse. Knap halvanden million mennesker globalt dør hvert år af tuberkulose, primært børn og svækkede personer.

### **Klebsiella (*Klebsiella pneumoniae*) og E. coli (*Escherichia coli*)**

Bakterierne er almindeligt forekommende i menneskers og dyrs tarmkanal, hvor de ikke nødvendigvis fører til sygdom. Bakterierne kan smitte via fødevarer og fra person til person. Resistens er et stærkt stigende problem; der gøres stadig flere fund af ekstremt resistente bakterier (ESBL-producerende bakterier) og enkelte fund er gjort af pan-resistente bakterier. Mange har formentlig resistente bakterier i tarmene efter rejser til en række turistmål.

Antallet af fund af ekstremt resistente Klebsiella-bakterier har været stigende gennem de sidste få år, så Danmark nu er på niveau med Syd- og Mellemeuropa. Før 2007 var sådanne fund meget sjældne. Tidligere inficerede bakterien primært svækkede personer, men der ses i Asien i stigende grad udbrud af mere virulente typer, der inficerer raske personer.

3-5 % af alle blærebetændelser med E. coli registreret i Danmark i 2011 var ekstremt resistente. For mange vil yderligere behandling kræve hospitalsindlæggelse. E. coli er også hyppigt årsag til diaré, men her frarådes antibiotikabehandling.

Amerikanske Centres for Disease Control and Prevention udpeger ESBL-producerende varianter som blandt de tre i øjeblikket farligste resistente bakterier i USA.<sup>25</sup>

### **Clostridium (*Clostridium difficile*)**

Clostridium medfører tarm-infektioner, som typisk opstår i sammenhæng med bredspektret antibiotikabehandling, idet den selv er resistent over for mange forskellige antibiotika. Bakterien er hårdfør og meget smitsom; antallet af infektioner stiger både i Danmark og i andre lande. For sårbare patientgrupper såsom ældre kan dødeligheden være op til 25 %. I 2008-2011 opstod et mindre udbrud af en særligt farlig type, CD027, i første omgang i København og omegn, siden bredere. En anden aggressiv type, CD078, der oprindeligt kommer fra svin, er i stigning mange steder i Europa. Fra 2009 har Clostridium været underkastet

---

<sup>25</sup> Centers for Disease Control and Prevention (september 2013): Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 (<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=6>)

intensiveret myndighedsovervågning. Amerikanske Centres for Disease Control and Prevention udpeger bakterien som en af de tre i øjeblikket farligste resistente bakterier i USA, hvor den vurderes af ramme 250.000 mennesker årligt, heraf 12.000 med døden til følge.

#### **Gonore (*Neisseria gonorrhoeae*)**

Gonoré, en infektion i urinrøret der kan medføre sterilitet, er udbredt på verdensplan. Forekomsten var i Danmark faldende i 1980'erne og 1990'erne, men er siden steget, så der i dag diagnosticeres 3-400 infektioner om året. Ikke alle udvikler symptomer, hvorved smitten lettere spredes på grund af usikker sex. Behandling besværliggøres af udbredte resistensproblemer, herunder ekstrem resistens. Amerikanske Centres for Disease Control and Prevention udpeger en panresistent variant som en af de tre i øjeblikket farligste resistente bakterier i USA.

#### **Acinetobacter (*Acinetobacter Baumannii*)**

Bakterien er ofte multiresistent. Inden for de seneste tyve år har man set et stigende antal udbrud af en ekstremt resistent type. Et udbrud er registreret på Rigshospitalet i 2012.

Bakterien inficerer primært svækkede individer på hospitalerne, hvor den kan give anledning til alvorlige infektioner med stærkt forhøjet dødelighed til følge. Bakterierne er hårdføre, idet de kan gemme sig i en biofilm, et tyndt beskyttende lag de danner på fx medicinsk udstyr såsom katedre. Raske mennesker, fx sygeplejersker, kan være bærere uden at have tegn på sygdom, hvorved bakterien lettere spredes. Smitte sker ved kontakt.

#### **Enterokok (*Enterococcus faecium*)**

Bakterien er typisk multiresistent, og i udlandet registreres hyppigt ekstremt resistente varianter. I februar/marts 2013 registrerede Hvidovre Hospital den ekstremt resistente variant på 15 patienter. Ingen af patienterne blev dog syge. Bakterien findes som del af den normale tarmflora hos mennesker og dyr. Kun hos svækkede personer kan den medføre infektioner. Ved blodforgiftning er dødeligheden på 40 %.

#### **Mycoplasma (*Mycoplasma pneumoniae*)**

Resistensproblemer forekommer i udlandet, sjældent i Danmark. Bakterien er regelmæssigt årsag til epidemier af luftvejslidelser i Danmark, som i nogle tilfælde, især hos svækkede personer, kan udvikle sig til antibiotikkrævende lungebetændelse.

#### **Campylobacter (*Campylobacter jejuni*)**

Især i udenlandsk fjerkræ er der store problemer med multiresistente bakterier. Bakterien kan medføre en tarminfektion, der i enkelte tilfælde kan kræve antibiotikabehandling.

Bakterien er med cirka 4.000 tilfælde årligt den fødevarebakterie, der oftest gør danskerne syge.

### **Salmonella (Salmonella enterica)**

Salmonella er blandt de hyppigste årsager til fødevarebåren diaré. Normalt går sygdommen over af sig selv, men alvorlige sygdomsforløb er antibiotikakrævende. En multiresistent variant (DT104) har været involveret i tidligere sygdomsudbrud. Nye, ekstremt resistente typer er set hos patienter, der har rejst i Afrika, ingen er dog registreret i Danmark.

Antallet af registrerede salmonellatilfælde i Danmark er faldet fra godt 1.500 tilfælde til cirka 1.000 tilfælde om året. Tidligere var bakterien udbredt i fjerkræ og æg, men en målrettet indsats har gjort danske kyllinger og æg salmonellafri. Bakterien kan findes i svinekød og på forurenede, uvaskede grøntsager.

Kilder: [www.ssi.dk](http://www.ssi.dk); Lægehåndbogen på [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk), m.fl.

## Bilag 2

# Hvor forbruges antibiotika og med hvilken effekt?

Omkring 90 % af den antibiotika, der anvendes i sundhedsvæsnet, udskrives i primærsektoren (de praktiserende læger, hjemmepleje, plejehjem, med mere), mens sekundærsektoren (hospitalet) står for det øvrige forbrug.<sup>26</sup>

- Fra 2003 til 2012 steg forbruget af antibiotika i primærsektoren med 22 % og udskrivningen af bredspektrede antibiotika med 72 %. En tilsvarende udvikling ses på hospitalerne. Baggrunden er bl.a. at der udskrives mere antibiotika per patient. I 2012 sås for første gang et fald i forbruget i almen praksis, og brugen af kritisk vigtige antibiotika er faldende.
- Omkring 50 % af lægernes udskrivning af antibiotika sker med henblik på behandling af infektioner i de øvre luftveje. I to tredjedele af tilfældene er infektionen virusbaseret, og her er behandling med antibiotika virkningsløs.<sup>27</sup> Men selv når der er tale om fx bakteriel hals- eller mellemørebetændelse kan antibiotika i gennemsnit "kun" afkorte sygdomsperioden med 1-1 ½ dag i gennemsnit. I nogle få tilfælde kan alvorlige infektioner dog udvikle sig; det betyder, at jo mere tilbageholdende/afventende man er med antibiotikabehandling, jo større er risikoen for, at nogle få patienter bliver alvorligt syge.
- Dermatologer udskriver bredspektrede antibiotika til bekæmpelse af æstetiske problemer, især acne. Dermatologer udskriver desuden en del lokalt virkende antibiotika (fx til behandling af et bestemt hudområde). Både lokalbehandling og længerevarende behandling, som i tilfældet med acne, fremmer i særlig grad resistensudvikling.
- Antibiotikabehandling har i mange tilfælde en negativ sundhedseffekt i form af resistente bakterier. Resistente bakterier i tarmen kan fx spores mere end 12 måneder efter behandlingens afslutning; patienterne er desuden mere modtagelige over for nye infektioner.
- Der findes dokumentation for, at en begrænsning af antibiotikaudskrivningen markant kan sænke resistensniveauet, men resistensen bliver igen et problem, hvis forbruget atter øges.

76 % af den antibiotika, der forbruges i landbruget, anvendes i svineproduktionen, der dog kun udgør cirka 43 % af den samlede levende biomasse af produktionsdyr. Af de 76 % anvendes cirka 40 % til smågrise, der flokmedicineres via drikkevandet ved sygdomsudbrud i stalden. I EU må antibiotika ikke bruges forebyggende eller som vækstfremmer, men alene til kontrol og behandling. Der anvendes desuden antibiotika til kæledyr og i dambrug. Forbruget af bredspektrede antibiotika til kæledyr er i kraftig vækst.

---

<sup>26</sup> Danmap 2012

<sup>27</sup> Lars Bjerrum, Københavns Universitet; Robert Skov, Statens Serum Institut

- Forbruget af antibiotika i landbruget kan skabe resistensproblemer for mennesker i form af bakterier, der overføres fra dyr til mennesker (zoonoser), resistensgener, der overføres til humane sygdomsbakterier og antibiotikarester i fødevaren, der skaber resistens i bakterier, der lever i mennesker. Resistensproblemet kan altså i høj grad siges at gå på tværs af artsgrænsen mellem mennesker og dyr. Evidensen peger ifølge en engelsk regeringsrapport på, at resistenspåvirkningen er størst fra det humane antibiotikaforbrug.<sup>28</sup> Det Europæiske sundhedsagentur anser en række ikke-zoonotiske bakterier som den største resistenstrussel.<sup>29</sup> Der hersker dog stor usikkerhed om den relative betydning for resistens af den veterinære og humane anvendelse.<sup>30</sup>
- Internationalt ligger Danmark efter alt at dømme lavt målt på antibiotikaforbrug i forhold til mængden af kød, der produceres. I absolutte tal anvender landbruget cirka dobbelt så meget antibiotika som sundhedssektoren. Forbruget er steget op gennem 0'erne, og ligger i dag på omkring det dobbelte af, hvad der bruges i de øvrige skandinaviske lande. Det høje danske forbrug i forhold til vores skandinaviske naboer afspejler formentlig til dels forskelle i behov grundet produktionsforskelle.
- Gult kort-ordningen, der bl.a. tvinger de landmænd, som bruger mest antibiotika, til at nedsætte forbruget, førte i 2010-11 til et markant fald i forbruget, som siden er afløst af nye stigninger. Der er ikke tegn på, at disse forandringer har haft betydning i termer af dyrevelfærd.
- Der anvendes hyppigt flokmedicinering, da det under de nuværende forhold er dyrt og vanskeligt at begrænse smittespredning alene ved behandling af de individuelle dyr med symptomer på sygdom. Flokmedicinering gennem drikkevand fremmer resistensudvikling, både fordi der anvendes store mængder af antibiotika, i mange tilfælde bredspektrede typer, og fordi mange dyr på trods af dette vil få utilstrækkelige mængder i forhold til at fjerne infektionen.
- Effekten af antibiotika varierer og er fx tvivlsom for nogle typer af diarré blandt husdyr, men der mangler forskning og uddannelse, som kan omsætte denne viden til en begrænsning af antibiotikaudskrivningen.<sup>31</sup>
- Resistens spredes ikke mindst som følge af transport af levende produktionsdyr over grænserne. Der er desuden tendens til, at store svinebedrifter medfører større risiko for MRSA.<sup>32</sup>
- Der hersker nogen usikkerhed om, hvor omfattende en rationering af landbrugets antibiotikaforbrug, der er påkrævet, for at opnå markante forbedringer af den humane resistenssituation. Undersøgelser viser, at resistens er mere udbredt i besætninger, hvor der bruges bredspektrede

<sup>28</sup> UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018, side 8  
([https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/244058/20130902\\_UK\\_5\\_year\\_AMR\\_strategy.pdf#page=8](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/244058/20130902_UK_5_year_AMR_strategy.pdf#page=8))

<sup>29</sup> DanMap 2015:

<http://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/Press%20releases/DANMAP%202014%20-%20Flere%20multiresistente%20bakterier%20p%C3%A5%20danske%20hospitaller.ashx>

<sup>30</sup> Morten Sodemann, Syddansk Universitet, pers.kom

<sup>31</sup> Peter Panduro Damborg, KU, pers. kom.

<sup>32</sup> Peter Panduro Damborg, KU, pers. kom.



antibiotika.<sup>33</sup> Derfor må det antages, at rationering generelt set kan begrænse resistensudvikling. Men fordi resistensgener forbliver i bakterierne i mange år, og herfra kan overføres til humane sygdomsbakterier, kan det vare længe før man ser en effekt på den humane resistenssituation.

- Zoonotiske infektioner er i udgangspunktet samlet set relativt sjældne. Vækstfremmer-stoppet i Skandinavien har medført et fald i hyppigheden af infektioner med visse resistente zoonoser, men har ikke ført til et generelt fald i antallet af infektioner med resistente zoonoser i Danmark, tvært imod. Efter at man er ophørt med at bruge antibiotika som vækstfremmer, er der til gengæld sket en forøgelse i brugen af antibiotika til behandling af syge dyr. Generelt set antages den terapeutiske anvendelse af antibiotika at indebære større risiko for resistensudvikling, da overlappet til humane antibiotikatyper her er større.<sup>34</sup>
- Dambrug leverer op imod 40 % af det globale forbrug af fisk og skaldyr, og i nogle lande uden for Europa bruges meget store mængder af antibiotika. Selvom der herved udvikles resistente bakterier, skabes der normalt ikke problemer for mennesker, fordi "fiske"-bakterier ikke inficerer mennesker; resistensgener kan dog overføres til sygdomsbakterier, der inficerer mennesker. Resistensproblemer kan desuden være et resultat af antibiotikarester i fødevarer. Især i importerede skaldyr fra opdræt har dette udgjort et problem.
- Antibiotikaforbruget er i høj grad knyttet til produktionsforhold, herunder trivsel og hygiejne i stalden.

Også anvendelsen af visse desinficerende midler og andre biocider herunder på hospitaler, i kødproduktion og i frugt/planteavl mistænkes for at fremme resistens, om end bidraget herfra antages at udgøre et mere begrænset problem.

---

<sup>33</sup> Agersø, Y. et al.: Prevalence of extended-spectrum cephalosporinase (ESC)-producing *Escherichia coli* in Danish slaughter pigs and retail meat identified by selective enrichment and association with cephalosporin usage. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol: 67, issue: 3, pages: 582-588, 2012

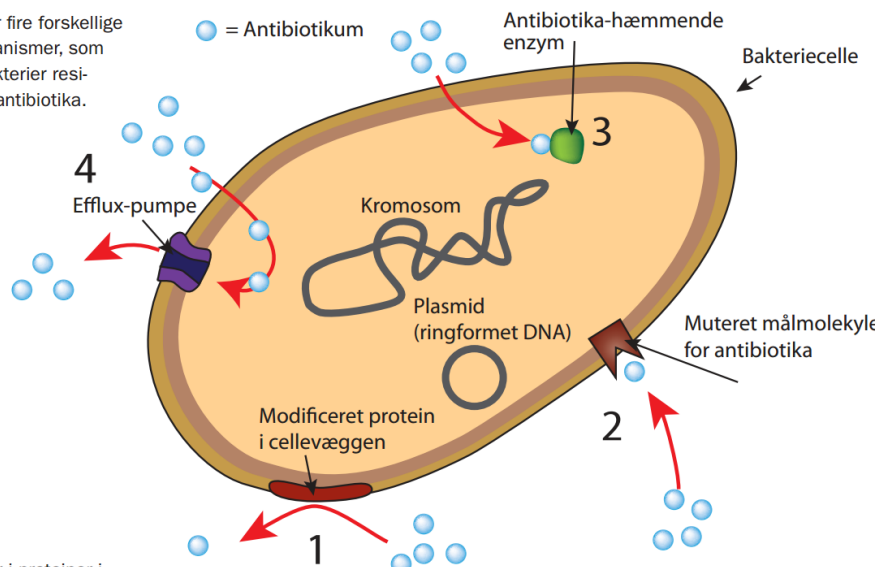
<sup>34</sup> Capita, R. and Alonso-Calleja, C.: Antibiotic-resistant bacteria: A challenge for the food industry. *Critical reviews in food science and nutrition* 53

## Bilag 3

# Hvad er antibiotikaresistens og hvorfor forværres problemet?

Allerede i 1940, flere år før penicillin blev introduceret som lægemiddel, opdagede man, at nogle bakterier var resistente over for stoffet. Siden har man opdaget, at antibiotikaresistens er udbredt i naturlige bakterie- og svampepopulationer, der rummer mange forskellige resistens-gener (r-gener). Et andet antibiotikum, streptomycin, der viste sig virksomt over for tuberkulosebakterien, blev opdaget i 1944. Også her opdagede man hurtigt, at der opstod resistente bakterier hos nogle patienter. Og sådan er det gået med alle nye antibiotika.

Figuren viser fire forskellige kendte mekanismer, som kan gøre bakterier resistente mod antibiotika.



1. Ændringer i proteiner i bakteriernes cellemembran kan gøre det svært for antibiotikum at trænge igennem membranen.

2. De penicillin-bindende proteiner på bakterien muterer, så antibiotika har svært ved at binde sig til og påvirke bakterien.

3. Enzymer (som f.eks. betalaktamaser) i bakterierne kan nedbryde antibiotika.

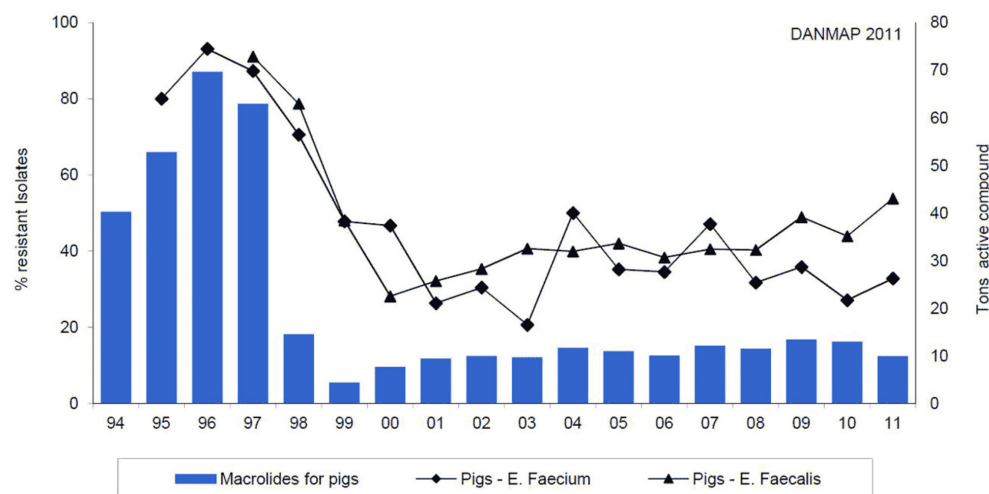
4. Såkaldte efflux-pumper – særlige proteiner i cellemembranen – transporterer molekyler ud af cellen uden at ændre dem. Det gælder også antibiotika, som ekspederes tilbage gennem cellemembranen, inden de kan nå at vekselvirke med målet.

**Bakteriers resistensmekanismer** (Kilde: *Aktuel Naturvidenskab* nr. 2 (2012), s. 11)

Nogle sygdomsbakterier er blevet resistente over for flere typer antibiotika (multiresistens). Der gøres stadig hyppigere fund af sygdomsbakterier, der er resistente over for et eller flere af de mest potente antibiotika (ekstrem resistens) og sågar over for alle kendte antibiotika (panresistens).

Visse antibiotika virker på mange forskellige typer bakterier (bredspektrede), andre kun på få (smalspektrede). Resistens over for ét antibiotikum, eller andre toksiske stoffer, medfører i mange tilfælde også resistens over for andre stoffer. For eksempel opdagede man i 1980'erne, at bestemte bakteriers resistens imod et antibiotikum ved navn vancomycin skyldtes landbrugets brug af vækstfremmeren

avoparcin. Derfor blev brugen af avoparcin forbudt i 1995.<sup>35</sup> I dag er der mistanke om, at landbrugets brug af zink og kobber som vækstfremmer i svinefoder fremmer udvikling af resistens.<sup>36</sup>



**Landbrugets frivillige udfasning** af de kritisk vigtige macrolider førte til et markant fald i resistensniveauet i enterokok-bakterierne. Det formodes dog, at resistensgenet vil forblive i svin i mange år, hvorfor fornyet brug af macrolider meget hurtigt ville føre til en forhøjelse i resistensniveauet. (Kilde: DanMap 2011, web annex)

Når antibiotikabehandling medfører resistens, hænger det blandt andet sammen med, at behandlingen medfører en afgørende forandring i den indbyrdes konkurrence mellem forskellige bakterier. Jo mere udbredt brugen af antibiotika er, jo større en konkurrencefordel vil bakterier, der har udviklet resistens, have. Mange sygdomsbakterier er i udgangspunktet dårlige til at konkurrere. Men når deres konkurrenter – fx i form af en normal tarmflora – udryddes ved en antibiotikakur, kan bakterier, der har udviklet resistens, brede sig meget hurtigt. Diarré forårsaget af bakterien *Clostridium difficile* opstår således ofte i sammenhæng med behandling med bredspektrede antibiotika, der dræber en relativt stor del af den naturlige tarmflora. De resistente bakterier bliver på den måde selekteret af det pågældende antibiotikum. Brugen af især bredspektrede antibiotika indebærer med andre ord en risiko for at forværre en patients eller et dyrs sundhedstilstand.

På hospitalerne giver det omfattende antibiotikaforbrug gode vækstbetingelser for resistente sygdomsbakterier, der normalt ikke ville kunne konkurrere imod den bakterieflora, der normalt lever på og i os. Den bedste kur for en patient, der er blevet smittet med en resistent bakterie, kan være at tage hjem. Derfor ses der med stor alvor på bakteriers – i øjeblikket fx MRSA-bakteriens – udvikling af levedygtighed uden for hospitalerne.

<sup>35</sup> Læs mere i bilag 4: Er mennesket ansvarligt for, at resistens-gener breder sig? ( )

<sup>36</sup> Kolmos, Hans Jørn: Antibiotika til husdyr. *Aktuel Naturvidenskab* 2 (2012), s. 10-13.

Resistens fremmes altså af forbrug af antibiotika. Især hvis der bruges store mængder af antibiotika, fejl- eller underdoseres eller patienter ikke fuldfører deres behandling, får bakterierne bedre mulighed for at udvikle resistensegenskaber. I mange lande i og uden for EU kan antibiotika købes uden recept, og i ulandene sælges store mængder af antibiotika af dårlig kvalitet; resultatet er, at bakterierne ikke fjernes, men i stedet får tid til at udvikle resistens. Det forhold, at mange mennesker i verden bruger antibiotika på en ineffektiv måde, er altså ligesom det omfattende overforbrug i vores del af verden med til at fremme resistente bakterier, der derefter kan blive spredt med mennesker og varer.

Der findes flere eksempler på, at resistens opstår i sammenhæng med overførsel af sygdomsbakterier mellem dyr og mennesker. Det vurderes således, at den stafylokok, som i sin multiresistente form kendes som MRSA, udgør en del af mange menneskers normale hudflora. Bakterien har bredt sig til svin, hvor den kan have muteret som følge af antibiotikabehandling, og er derpå vandret tilbage på mennesket i sin resistente form. Transporten af levende svin medfører, at MRSA i vidt omfang transporteres rundt i Europa. En anden type MRSA overførtes oprindeligt fra kvæg i følsom form, men opnåede på mennesket multiresistens.<sup>37</sup> En nyere undersøgelse viste, at resistens blandt dyr kan skyldes overførsel fra mennesker, der fx kan have optaget bakterien gennem importerede fødevarer.<sup>38</sup>

#### **Hvordan opnår bakterierne resistens?**

I slutningen af 1950'erne opdagede forskere, at bakterier er i stand til at overføre deres resistens til hinanden. De har foruden deres normale arvmasse et cirkelformet stykke DNA, et såkaldt plasmid, der rummer resistensgener, og som de udveksler med hinanden. Et plasmid kan indeholde en hel "pakke" af resistensgener, der giver bakterien beskyttelse imod mange forskellige antibiotika. Derfor ser man desværre, at selv hvis man "kun" anvender et smalspektret antibiotikum, kan man risikere at fremme multiresistens, fordi behandlingen giver gode vækstforhold for (= selekterer) bakterier, der samtidig er resistente over for mange andre og måske mere kritiske antibiotika.

Det første resistensgen over for de såkaldte betalactamer blev opdaget i 1970; i dag er over 1.000 forskellige resistensgener blevet identificeret. Mange bakterier benytter sig af et bestemt plasmid, der bliver flittigt udvekslet, og som muterer hurtigt. Plasmidet er årsag til udviklingen af resistens imod de såkaldte carbapenemer, en gruppe af meget bredspektrede antibiotika, der er afgørende i situationer, hvor ingen andre antibiotika virker.

Plasmidet kan samtidig medføre resistens over for andre stoffer, der er giftige for bakterien, og indeholde gener, der gør bakterien mere smitsom. Man taler om, at sådanne egenskaber "co-selekteres". Det betyder, at en bakterie, der overlever

---

<sup>37</sup> Hans Jørn Kolmos, pers.kom.

<sup>38</sup> Mather, A. E. et al. (2013): Distinguishable Epidemics of Multidrug-Resistant Salmonella Typhimurium DT104 in Different Hosts. Science Express. (<http://science.sciencemag.org/content/early/2013/09/11/science.1240578>)

behandling med ét stof, og som derfor nu kan brede sig uden konkurrence fra andre bakterier, formentlig også er både mere hårdfør og farligere. Også det omvendte gælder formentlig: Bakterier, der kan klare sig imod andre giftige stoffer, fx tungmetaller eller medicinrester i miljøet, er også ofte resistente over for visse antibiotika.

Der findes foruden dette en lang række mekanismer blandt mikroorganismer til overførsel af arvemasse, et område man kun langsomt begynder at afdække. Det er et faktum, at mikroorganismer er langt mere promiskuøse og tilpasningsdygtige end højerestående organismer.

I nogle tilfælde opstår resistens ved tilfældige mutationer i bakteriernes arvemasse. Den pan-resistente tuberkulosebakterie ser fx ud til at have udviklet alle sine resistensgener uden "hjælp" fra andre bakterier. Der findes eksempler på, at bakterien kan udvikle de afgørende mutationer, som gør den modstandsdygtig over for en lang række antibiotika, i løbet af måneder, mens den er i patientens krop. Man kan spørge, hvordan det kan lade sig gøre, at bakterier kan gennemgå så hurtig en udvikling – normalt foregår udviklingen af nye gunstige træk gennem evolution over tusindvis eller millioner af år. En del af svaret er, at bakterier er mange, at de har en meget kort generationstid (minutter til timer), og en høj mutationsrate. De har med andre ekstremt mange "chancer" for at udvikle en mutant, der tilfældigt har udviklet de relevante resistenstræk.<sup>39</sup>

### **Infektionssygdomme før antibiotika**

Hvis man skal danne sig et billede af en fremtid uden antibiotika, kan det være nærliggende at se på den betydning, bakterielle infektioner havde, før antibiotika blev opfundet. Pest, tuberkulose og kolera er de mest kendte bakterielle epidemier. Infektionssygdommene medførte ødelæggelser af næsten ubegribeligt omfang; antallet af døde skulle måles i halve og kvarte befolkninger.

Den store pestepidemi – "den sorte plage" – kostede i 1711 en tredjedel af københavnernes livet. Flere koleraepidemier hærgede i 1800-tallets Europa, og i 1853 nåede smitten til København, hvor knap 5.000 døde som følge af den voldsomme diaré, kolerabakterien fremkalder. Frem til anden verdenskrig udgjorde tuberkulose en af de hyppigste infektionssygdomme i Danmark: I 1890'erne var den årsag til 14 % af alle dødsfald og mange andre blev invalideret. Nogle infektioner skyldes, som de nævnte, bakterier, mens andre, fx den spanske syge, polio og kopper, skyldes virus. Som hovedregel kan bakterielle infektioner behandles med antibiotika, mens virusinfektioner ikke kan.

Man skal dog næppe forestille sig, at vi igen kommer til at se den sorte død marchere gennem de europæiske byer. Forbedringer af levestandarden, fx i form af bedre ernæring, boligforhold, kloakering og hygiejne udgør et afgørende værn imod bakterielle epidemier.

---

<sup>39</sup> Davies, J. and Davies, D.: Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74(3), 2010

## Bilag 4

# Er mennesket ansvarligt for, at resistens-gener breder sig?

Det er en almindelig antagelse, at resistens i bakterier er et direkte produkt af menneskers forbrug af antibiotika. Men nyere forskning tegner et noget mere mudret billede.

Fx har man opdaget, at bakterier, man ved, har levet isoleret i tusindvis af år, besidder stribevis af resistensgener – sågar over for antibiotika, vi end ikke har opdaget. Mennesker, der aldrig er blevet behandlet med antibiotika, og som ikke har været i kontakt med civilisationen, har resistente bakterier i fordøjelseskanalen. Er forklaringen, at antibiotika har spredt sig langt mere end antaget? Eller snarere at resistens ikke nødvendigvis er et produkt af menneskets brug af antibiotika? Svaret har stor betydning for spørgsmålet om, hvilke forhåbninger vi kan have til holdbarheden af nyudviklede antibiotika. For hvis resistensgener over for nye antibiotika på forhånd findes i naturligt forekommende bakterier, der blot venter på, at vi selekterer dem – at vi med et nyt antibiotika fjerner deres konkurrenter, så de selv kan brede sig – taler det for endnu større forsigtighed i vores omgang med antibiotika.

Undersøgelser viser på den ene side, at hvor resistensgener tidligere var sjældne, er de i dag meget udbredte. Undersøgelser tyder på, at hyppigheden af resistensgener i naturligt forekommende bakterier i miljøet er stærkt stigende. Der er bred enighed om, at denne forandring er udtryk for et massivt pres på mikroorganismene på grund af menneskets udledning af miljøfremmede stoffer, herunder ikke mindst brugen af antibiotika. Fra de vildtlevende bakterier, der ikke forårsager sygdom hos mennesker, kan resistensgener sprede sig til sygdomsbakterier. Nogle ser derfor med stor alvor på, at resistensgener ophobes i miljøet.

Man har opdaget, at bakterier, der sidder på de planter, som anvendes på vandrensningsværker, besidder et bredt arsenal af resistensgener. Det hænger givetvis sammen med deres eksponering til miljøfremmede stoffer i spildevandet. Men kan de overføre resistensgenerne til sygdomsbakterier, og dermed fungere som en slags reservoir af resistensegenskaber? Man ved det endnu ikke.

Selve resistensmekanismen er formentlig i mange tilfælde udviklet til helt andre formål end at beskytte sig imod de antibiotika, mennesker bruger som lægemidler. Nogle synes udviklet som forsvar imod alle mulige stoffer, der er giftige for bakterien, andre kan for bakterien være regulære affaldsstoffer, der tilfældigvis har haft antibiotiske egenskaber. Der kan være tale om stoffer, bakterierne fremstiller helt uden et formål. Gener med begrænset eller ingen effekt kan have cirkuleret og spillet en mere eller mindre passiv rolle indtil de blev optaget af sygdomsbakterier, der kunne bruge dem direkte – først her kan de siges at få karakter af antibiotikaresistens-gener.

Hvis det passer, at resistensgener opstår og vedligeholdes i interaktion med miljøet i bred forstand, må man tro, at ikke blot antibiotika, men også alle mulige andre giftstoffer i naturen, såsom tungmetaller, pesticider og affald fra den kemiske og farmaceutiske industri, fremmer udviklingen af resistens. Man ved fx, at de "pakker" af resistens-gener, bakterier udveksler, kan indeholde gener, der beskytter imod tungmetaller. Landbrugets forbrug af zink i foder, der følger med gyllen ud på markerne, kan dermed fremme antibiotikaresistens: De bakterier, der kan klare sig imod zink, er også antibiotikaresistente. Man taler om, at zink co-selekterer for antibiotikaresistens.

Kort sagt, meget tyder på, at resistens allerede findes i naturen, og det begrænser håbet om at vi kan udvikle et middel, der ikke forholdsvis hurtigt fremkalder resistens ved udbredt brug. Samtidig ser det ud til, at ikke kun antibiotika fremkalder resistens; hvis vi vil begrænse udviklingen af antibiotikaresistens, bør vi derfor ikke blot være forsigtige med brugen af antibiotika, men også med andre miljøfremmede stoffer.

Kilder:

Se fx Davies og Davies: Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74(3), 2010. s. 417-433. Spelberg m.fl.: The Future of Antibiotics and Resistance. *The New England Journal of Medicine* 368, 2013. s. 299-302. Kolmos, Hans Jørn: Antibiotika til husdyr. *Aktuel Naturvidenskab* 2 (2012), s. 10-13.



## Bilag 5

# Reguleringstiltag og udvikling i Danmark og internationalt

Tværgående tiltag i Danmark	
2012	Veterinærforlig
2010	Udarbejdelse af fælles antibiotika- og resistensplan (Sundhedsministeriet og Fødevareministeriet), herunder nedsættelse af Det Nationale Antibiotikaråd
2008	Veterinærforlig
2006	MRSA handlingsplan
1995	Oprettelse af DanMap – overvågning af resistens ved Statens Serum Institut

Sundhedssektoren	
2012	Ny vejledning om ordination af antibiotika fra Sundhedsstyrelsen reserverer "kritisk vigtige antibiotika" til særlige situationer; revideret vejledning om forebyggelse af MRSA rettet til sundheds- og plejesektoren fra Sundhedsstyrelsen; igangsættelse af kampagnen "Antibiotika eller ej", der vejleder patienter om, hvornår de kan have gavn af antibiotika. Sundhedsministeriet nedsatte i samarbejde med Fødevareministeriet i efteråret 2012 en aktionsgruppe mod MRSA og ESBL, der blandt andet skal komme med forslag til reduktion af forekomsten af resistente bakterier
2006	Anmeldelsespligt for MRSA; vejledning om forebyggelse af MRSA rettet til sundheds- og plejesektoren fra Sundhedsstyrelsen

Fødevaresektoren	
2013	Antibiotikaforbruget stiger igen. Med baggrund i Veterinærforliget 2012 og gult kort ordningen påbydes de 200 svinebestande, der har det største forbrug, at skære ned på forbruget. Fødevarestyrelsen sætter fokus på flokmedicinering af smågrise

2010	Gult kort ordning: skærpet tilsyn med de landmænd, der bruger mest antibiotika, og de dyrlæger, der udskriver mest antibiotika; branchebeslutning om frivilligt ophør med brug af cephalosporiner
2007	Restriktioner for forbrug af antibiotika, der er kritisk vigtige for behandling af mennesker
2006	Case-by-case evaluering af importerede fødevarer for salmonella og campylobacter
2005	Antibiotikavejledning
1998-2000	Brugen af antibiotika som vækstfremmer udfases ved forbud
1995	Første forbud imod brugen af et antibiotikum. Forbud imod at dyrlæger tager fortjeneste på salg af antibiotika
1969	Anbefaling af et stop for ikke-terapeutisk brug af antibiotika til dyr fremsættes af udvalg under den engelske regering. <sup>40</sup>

<b>EU tiltag</b>	
2011	Europakommissionens femårige handlingsplan til bekæmpelse af antibiotikaresistens baseret på 12 centrale tiltag
2001, 2008, 2009, 2012	Medlemslande opfordres til at gennem nationale strategier mm. at begrænse brugen af antibiotika
2009	EU-USA task force
2006	Forbud imod brugen af antibiotika som vækstfremmere på EU-niveau
2005	Oprettelse af European Center for Disease Prevention and Control

<sup>40</sup> Swann, M. M., for den engelske regering, 1969: The Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine