

Antibiotika til husdyr

- billigt for landbruget, dyrt for sundhedsvæsenet

Den intensive brug af antibiotika i fødevarereproduktionen fremmer udviklingen af resistente bakterier. Problemet løses ikke ved at udvikle nye antibiotika, for der findes allerede mutanter, der er resistente over for dem, inden de tages i brug.

Af Hans Jørn Kolmos

■ Antibiotika hører til vores mest værdifulde lægemidler. De revolutionerede behandlingen af bakterielle infektioner, da de blev taget i brug kort efter 2. Verdenskrig. Før antibiotika var selv banale infektioner som halsbetændelse og lungebetændelse farlige sygdomme, som man risikerede at dø af. Det ændrede sig fuldstændigt med antibiotika: patienterne blev hurtigere raske, og dødeligheden faldt dramatisk. Adgangen til antibiotika betød også, at det blev muligt at foretage store operative indgreb, som man hidtil havde været afskåret fra pga. høj infektionsrisiko. I dag tager vi det for givet, at man kan blive behandlet med antibiotika, hvis der er behov. Man kan slet ikke forestille sig et moderne sundhedsvæsen uden



Inden for svineproduktionen bruger man i stigende omfang tungmetaller som kobber og zink som "vækstfremmere" i foderet til erstatning for de antibiotika-vækstfremmere, som blev forbudt for en årrække siden.

adgang til antibiotika.

Men antibiotika anvendes ikke bare i sundhedsvæsenet. De anvendes også i stor stil i moderne fødevarereproduktion. Man fandt nemlig hurtigt ud af, at de samme antibiotika, som med stor succes anvendtes til behandling af syge mennesker, også kunne bruges til behandling af syge dyr i husdyrproduktionen. I begyndelsen var det som med mennesker: man behandlede kun det enkelte syge dyr med indsprøjtninger. Men i takt med industrialiseringen af produktionen greb det om sig, og man begyndte at massemedicinere ved at tilsætte antibiotika til foder og vand. I dag overstiger forbruget af antibiotika i dansk fødevarereproduktion langt forbruget i sundhedsvæsenet, og forbruget

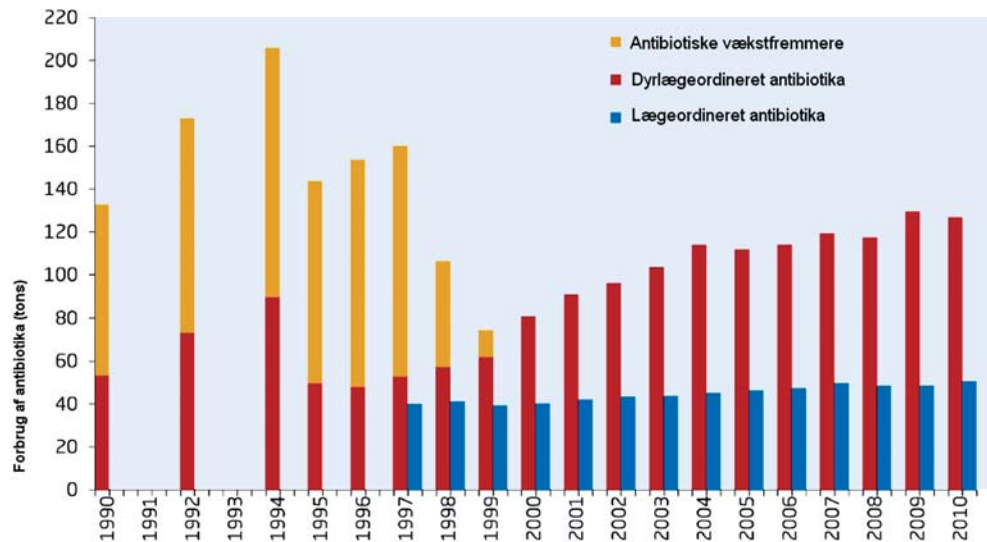
er særlig stort i svineproduktionen (figur 1).

Er der problemer i det? Ja, for bakterier udvikler resistens over for antibiotika, hvis de påvirkes gennem længere tid. Det store antibiotikaforbrug i husdyrproduktionen har skabt en masse resistente bakterier, og disse bakterier kan overføres fra dyr til mennesker og give anledning til infektioner, som er yderst vanskelige at behandle. Fødevarerektorens – og specielt svineproducenternes antibiotikaforbrug – har dermed udviklet sig til et sundhedsproblem, som man bliver nødt til at gøre noget ved. Det kommer jeg ind på senere, men lad os først se på, hvorfor der tilsyneladende er så stort et behov for at bruge antibiotika i svineproduktionen.

Industriel svineproduktion

Moderne svineproduktion er præget af store staldanlæg, hvor mange dyr er samlet på meget lille plads. Det fremmer smitrespredning og skaber mange infektionsproblemer, især luftvejsinfektioner og diarré. Den intensive produktion bevirker endvidere, at dyrene i perioder er meget modtagelige for infektion. Det gælder især smågrise, som i dag tages fra soen meget tidligere end før – typisk efter 28 dage. På det tidspunkt er deres tarmssystem endnu umodent, og de udvikler let diarré, når de skal overgå fra modermælk til fast foder.

Infektionsproblemerne i svineproduktionen kan i vid udstrækning holdes nede med antibiotika. Men der er tale om en helt anden måde at bruge antibiotika på end i sundhedsvæsenet. Man behandler som regel ikke bare det enkelte syge dyr. Man flokmedicinerer, dvs. man behandler alle dyr i stalden eller staldafsnittet, hvor der er infektionsproblemer, uanset om det enkelte dyr er sygt eller ej. Det sker ved tilsætning af antibiotika til vandet eller foderet. Og beslutningen om at give antibiotika er ikke lagt i hænderne på en dyrlæge, men overlades i vid udstrækning til landmanden selv. Det er klart, at disse forhold uundgåeligt fører



Figur 1. Forbrug af antibiotiske midler og vækstfremmere i husdyrproduktion samt til behandling af mennesker i Danmark. Kilde: DANMAP 2010

Eksempler på bakterier som kan overføres fra produktionsdyr

ESBL-producerende *E. coli*
Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* MRSA CC398
Aminoglykosid-resistente *Enterococcus faecalis*
Clostridium difficile ribotype 078

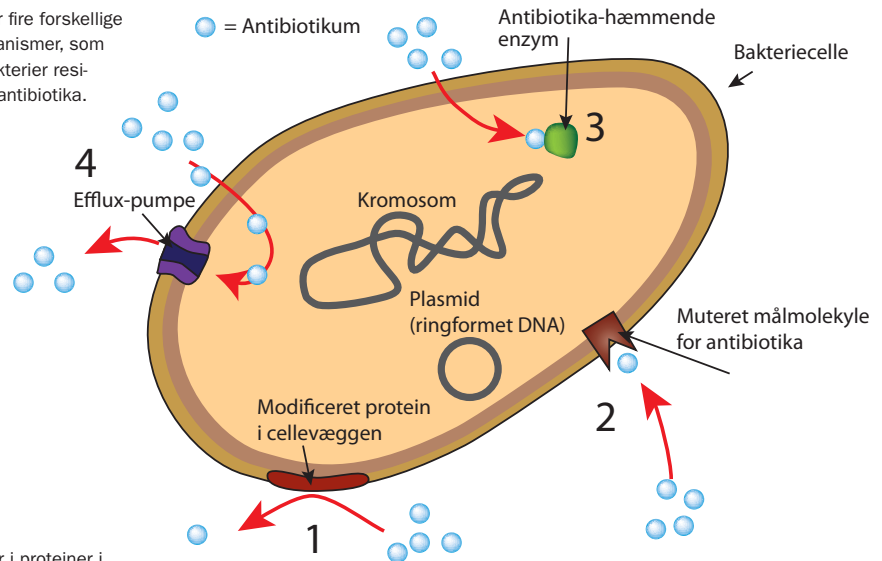
Eksempler på sygdomme som de kan forårsage hos mennesker

Blærebetændelse og blodforgiftning
Bylder og blodforgiftning
Betændelse i hjerteklapper
Svær diarré

Eksempler på bakterier som kan overføres fra produktionsdyr og give sygdomme hos mennesker.

Bakteriens resistensmekanismer

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



1. Ændringer i proteiner i bakteriernes celledækkende membran 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 celledækkende membranen – transporterer molekyler ud af cellen uden at ændre dem. Det gælder også antibiotika, som ekspederes tilbage gennem celledækkende membranen, inden de kan nå at vekselsvirke med målet.

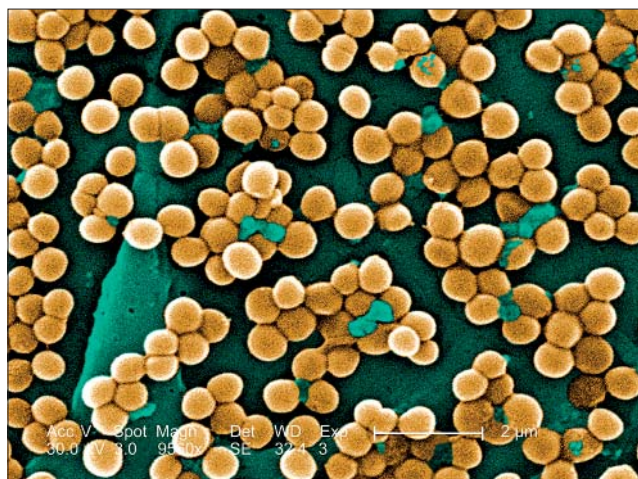
ESBL og MRSA – en ubehagelig duo

Colibakterier udgør en vigtig del af tarmfloraen hos svin såvel som hos mennesker. Bakterierne er normalt følsomme over for de fleste antibiotika, men kan udvikle resistens over for beta-laktam antibiotika som penicilliner og cefalosporiner ved produktion af antibiotikanedbrydende enzymer, såkaldte beta-laktamaser.

Der findes mange forskellige typer af beta-laktamaser – nogle nedbryder kun få slags beta-laktam antibiotika, andre nedbryder så godt som alle. Et eksempel på sidstnævnte er Extended Spectrum BetaLactamases (ESBL). Colibakterier, der har denne egenskab kaldes derfor ESBL producerende *E. coli*, og disse har pådraget sig en del opmærksomhed de senere år.

Resistensgenerne er ofte placeret på plasmider, som kan overføres mellem beslægtede bakteriearter. De har derfor et meget stort spredningspotentiale. ESBL-producerende colibakterier er ikke blot resistente over for beta-laktam antibiotika, men ofte også resistente over for flere andre antibiotika. Der kan derfor opstå store behandlingsproblemer, hvis de inficerer mennesker.

En anden type bakterier, der har været megen fokus på er stafylokokker. Stafylokokker er fra naturens hånd følsomme for de fleste antibiotika, men kan udvikle resistens over for almind-



Klumper af multiresistente stafylokokker (MRSA), optaget med et scanning elektron-mikroskop.

eligt penicillin ved erhvervelse af et plasmidbåret beta-laktamase gen. Penicillin-resistente stafylokokker kan behandles med penicillinaseresistente penicilliner, hvoraf det først markedsførte var methicillin. Stafylokokker kan imidlertid også udvikle resistens over for disse penicilliner ved at erhverve et andet gen kaldet *mecA*, som ændrer bakteriernes penicillinbindende proteiner. Dermed bliver de ikke blot resistente over for penicilliner, men også over for alle andre beta-laktam antibiotika. Det er dem, der kaldes Methicillin Resistente *Staphylococcus Aureus* (MRSA).

Hos mennesker har disse stafylokokker været kendt siden 1960'erne, mens de har været ukendt i svin ind til for få år siden, da der dukkede en særlig type op i svin, som betegnes MRSA Clonal Complex (CC) 398. Ud over beta-laktam antibiotika er MRSA CC398 også hyppigt resistent over for tetracyklin. Den ser ud til at være opstået ud fra en følsom stafylokok-stamme, som blev overført fra mennesker til svin. I svinene udviklede den senere resistens og blev til en MRSA, betinget af det store antibiotikaforbrug i svineproduktionen.

til et stort antibiotikaforbrug, og tendensen forstærkes af, at antibiotika er billige.

Man kan sige, at antibiotikaforbruget er en funktion af driftsformen. Mange infektionsproblemer kunne løses ved en mere hensigtsmæssig indretning af staldene og ved ændringer i driftsformen. Men det er billigere for fødevarerproducenterne at producere under en paraply af antibiotika.

Milliarder af års forspring

Det store antibiotikaforbrug har altså konsekvenser: bakterierne bliver resistente.

Det gælder overalt hvor man bruger antibiotika, ikke bare i husdyrproduktionen, men i høj grad også i sundhedsvæsenet. Årsagen til, at bakterier hurtigt bliver resistente skal søges i anti-

biotikas natur. Antibiotika er i realiteten naturlægemidler. De produceres i naturen af visse mikroorganismer, som bruger dem mod andre mikroorganismer i deres kamp for plads og overlevelse.

Penicillin produceres f.eks. af skimmelsvampen, *Penicillium notatum*, og streptomycin af jordbakterien *Streptomyces griseus*. Vi begyndte først at masseanvende antibiotika for knap 70 år siden, men bakterierne har eksisteret i naturen i milliarder af år. I den tid har de haft rig lejlighed til at udvikle effektive modstrategier i form af antibiotikaresistens, som kan opstå ved mutationer i bakteriernes genom.

Problemet er altså, at der allerede findes resistente mutanter mod et givet antibiotikum

i det øjeblik, man begynder at anvende det. De venter kun på at blive selekteret, og de vil sprede sig og erstatte de følsomme bakterier, hvis selektionspresset fra pågældende antibiotikum bliver tilstrækkelig stort. Med andre ord: vi er alle sammen udsat for resistente bakterier hele tiden, men det betyder normalt ikke noget, før vi får antibiotika; de vil nemlig svække de andre bakterier i tarmen, så de resistente bakterier får plads til at opformeres.

Spredningen fremmes af bakteriernes korte generationstid og det forhold, at resistensgener kan overføres horisontalt mellem beslægtede bakteriearter. Det sidste kan f.eks. ske, hvis resistensgener er placeret på plasmider – små ringformede stykker DNA – som overføres

mellem to bakterieceller, når de kobler sig sammen. Dette sker typisk i tarmen, hvor koncentrationen af bakterier er høj. Horisontal overførsel af gener indebærer, at resistensgener kan vandre fra lavpatogene bakterier som f.eks. saprofytære (dvs. som lever af dødt organisk materiale) *E. coli* til højpatogene bakterier som f.eks. *Salmonella* og *Shigella*.

Et klassisk eksempel er overførslen af resistensgener fra saprofytære *E. coli* til *Shigella dysenteriae*, som giver livstruende blodig diarré. Det blev erkendt første gang i Japan i 1950'erne, få år efter man havde taget antibiotika i brug.

Co-selektion giver multiresistens

Anvendelsen af et bestemt antibiotikum selekterer ikke kun for resistens over for stoffet selv. Gener, som koder for resistens mod forskellige antibiotika, kan nemlig være sammenkoblede. Det er f.eks. tilfældet, hvis der på et plasmid er samlet flere gener, som koder for resistens over for forskellige antibiotika. Det indebærer, at man selekterer for hele pakken af resistensgener, hvis man anvender et antibiotikum, hvis resistensgen er repræsenteret på plasmidet. Fænomenet, som kaldes co-selektion, spiller en stor rolle for udbredelsen af multiresistens.

Koblingen af resistensgener kan også give en forklaring på, hvorfor resistens over for et givet antibiotikum kan holde sig blandt bakterier i lang tid efter, at man er ophørt med at bruge stoffet. Det er f.eks. tilfældet med streptomycinresistens blandt humane colibakterier, som stadig er vidt udbredt, til trods, for at streptomycin stort set ikke har været anvendt til patientbehandling i over en menneskealder. Forklaringen er, at genet, som koder for streptomycin, i mange tilfælde sidder på et plasmid, som også indeholder et gen, der koder for resistens over for det hyppigt anvendte penicillinpræparat ampicillin. Det er således den udbredte anvendelse af ampicillin, som gennem co-selektion

opretholder resistensen mod streptomycin.

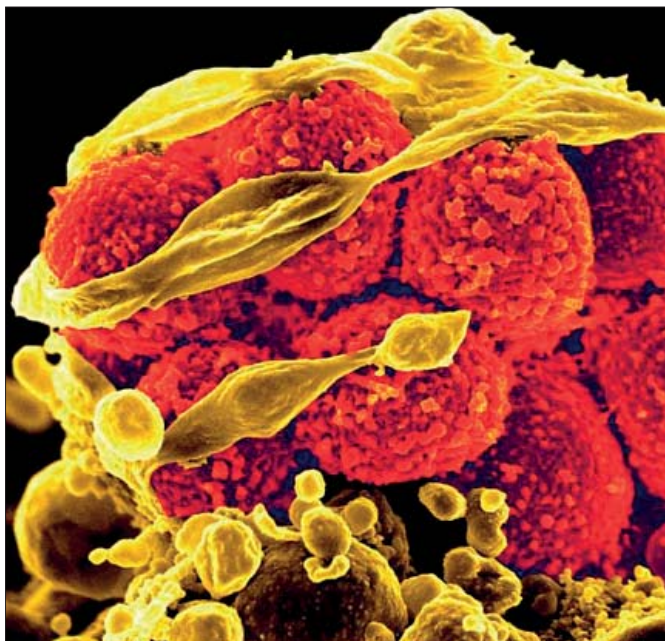
I landbruget er det især brugen af tetracyclin, som er årsag til udbredelsen af multi-resistente bakterier. Meget tyder på, at co-selektion med tetracyclin er hovedårsagen til spredning af både ESBL producerende colibakterier og af svinestafylokokken MRSA CC398. Begge bakterier er nemlig ikke bare resistente over for penicilliner og cefalosporiner, men i vidt omfang også over for tetracyclin.

Det er ikke kun antibiotika, som kan co-selektere for antibiotikaresistens. Tungmetaller kan også, i og med at resistensgener mod tungmetaller kan være koblet til antibiotikaresistensgener, f.eks. på plasmider. Det kendes fra den humane klinik, hvor brug af sølv til brandsårsbehandling har co-selektet for antibiotikaresistente bakterier, men har endnu større relevans inden for svineproduktionen, hvor man inden for de senere år i stigende omfang bruger tungmetaller som kobber og zink som vækstfremmere til erstatning for de antibiotikavækstfremmere, som blev forbudt for en årrække siden.

Det er således tankevækkende, at den multiresistente svinestafylokok MRSA CC398 i modsætning til alle andre stafylokokstammer er resistent mod zink, som bruges i stor stil som vækstfremmer til smågrise. Det er nærliggende at antage, at det ikke bare er det høje antibiotikaforbrug, men også det høje zinkforbrug, som bidrager til selektion og spredning af den resistente stafylokok.

Overførsel fra dyr til mennesker

De bakterier, som gør svin syge, er normalt ikke farlige for mennesker. Men svinene har ligesom mennesker en høj koncentration af saprofytære bakterier på hud og slimhinder, som vi under et kalder normalfloraen. Bakterierne i normalfloraen påvirkes i lige så høj grad som de sygdomsfremkaldende bakterier af antibiotika, og de udvikler i mindst lige så høj



Farvet elektronmikroskopibillede af multiresistente stafylokokker (MRSA) – de gule klumper.

grad antibiotikaresistens. Her er vi fremme ved hovedproblemet, for en del af bakterierne i svinenes normalflora kan give sygdom hos mennesker. Dyrene er ikke selv syge, men er raske smittebærere. Bakterierne kan overføres til mennesker med levnedsmidler f.eks. kød, som bliver forurenet i forbindelse med slagtningen, men kan også overføres ved kontakt med de levende dyr. To bakterier har pådraget sig særlig opmærksomhed inden for de senere år (se boks).

Den ene er *ESBL-producerende E. coli*, som typisk giver urinvejsinfektioner hos mennesker, som i værste fald kan kompliceres med blodforgiftning. ESBL-producerende colibakterier findes især i kyllinger, men forekommer også i danske slagtesvin og i dansk svinekød i supermarkeder.

Den anden er stafylokokbakterien *MRSA CC398*, hvor MRSA står for *Methicillin Resistente Staphylococcus Aureus*.

Den gør normalt ikke svin syge, men til gengæld kan den skabe sygdom hos mennesker, hvis den føres tilbage til mennesker. Det drejer sig i første række om overfladiske hudinfektioner, men alvorligere livstruende infektioner er set.

Bakterien findes i dag i ca. 15 % af danske slagtesvin. Den smitter primært ved direkte kontakt med svin, dvs. det er primært svineproducenter, som er smittet, men på det seneste er der set tegn på, at den smitter videre ved person til person kontakt ude i samfundet.

Vi kan ikke skyde os igennem

Som det fremgår af beskrivelsen ovenfor har bakterier uhyre raffinerede og effektive metoder til at udvikle resistens og dermed beskytte sig mod antibiotika. Våbenkapløbet med bakteriernes resistensgener, som vi involverede os i med introduktionen af antibiotika i klinikken for et par menneskealdre siden, har i virkeligheden været i gang i naturen i flere milliarder år.

Indtil videre tyder intet på, at vi kan vinde dette kapløb. Tværtimod ser vi nu tydelige tegn på, at bakterierne udvikler resistens hurtigere, end vi kan nå at udvikle nye antibiotika.

Vi kan altså ikke bare skyde os igennem resistensproblemerne ved at introducere nye og endnu mere potente antibiotika. Sideløbende må vi sikre bedre hygiejne i staldene – og ikke mindst lære at bruge antibiotika med måde. ■

Om forfatteren



Hans Jørn Kolmos er professor, overlæge, dr. med. Klinisk Mikrobiologisk Afd. Odense Universitetshospital hans.joern.kolmos @ouh.regionyddanmark.dk

Videre læsning:

Gitte Nyvang Hartmeyer, Bente Gahrn-Hansen, Robert L. Skov & Hans J. Kolmos: Case report: Pig-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus: Family Transmission and severe pneumonia in a newborn. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010; Apr;42(4):318-20.

Hans Jørn J. Kolmos: Misbrug af antibiotika i svineproduktionen er et problem for sundhedsvesenet. *Leder i Ugeskrift for Læger* 173(36):2178, 5. september 2011.