

Antibakteriella ämnens roll i resistensutveckling

BRED ANSATS KRÄVS FÖR ATT BEGRÄNSA ANTIBIOTIKARESISTENS

Världshälsoorganisationen publicerade 2014 en mycket uppmärksam rapport rörande allvaret kring de ökande problemen med antibiotikaresistenta bakterier och varnade för en postantibiotisk era då vanliga »banala« infektioner åter riskerar att bli dödliga [1].

Nyligen publicerades också slutrapporten från en brittisk kommission [2] där språkbruket var, om något, ännu starkare. Enligt rapporten förutspås att 10 miljoner människor kommer att dö i infektioner orsakade av resistenta mikroorganismer år 2050 om inte något radikalt görs.

Detta kan kanske tyckas långt ifrån den verklighet vi upplever i Sverige i dag, men faktum är att flera olika typer av resistenta bakterier ökar även hos oss, inte minst genom »import«. Vi vet att resistensgener förflyttar sig mellan bakterierarter och mellan olika miljöer. Effektiva angreppssätt som omfattar såväl människor och djur som den yttre miljön är därför nödvändiga för att möta detta globala problem.

Biocider selekterar för resistens

Eftersom användning av antibiotika driver resistensutveckling, är en uppenbar del i att begränsa resistensutvecklingen att minska och förbättra antibiotikaanvändningen för humant såväl som animalt bruk. I Sverige har vi kommit relativt långt i detta arbete, men i många andra



DG Joakim Larsson, professor, föreståndare, Centrum för antibiotikaresistensforskning
● joakim.larsson@fysiologi.gu.se



Ann-Mari Svennerholm, professor, båda Göteborgs universitet



Foto: Colourbox

Tangentbord (och en rad andra produkter) kan i dag vara belagda med antibakteriella ämnen. Det finns nu en växande litteratur som stödjer att antibakteriella ämnen kan selektera för antibiotikaresistenta bakterier.

länder är användningen dåligt reglerad.

Även andra substanser än antibiotika riskerar dock att påskynda resistensutveckling. Vissa antibakteriella biocider, t ex triklosan, klorhexidin, kvartära ammoniumföreningar m fl, liksom flera olika antibakteriella metaller, t ex koppar och silver, kan under vissa omständigheter selektera för antibiotikaresistenta bakterier.

Detta kan ske på principiellt minst tre olika sätt:

- Bakterien kan bära på en resistensmekanism, t ex en membranpump, som samtidigt skyddar bakterien mot såväl biociden/metallen som antibiotika.
- En annan möjlighet är att gener som ger biocid-/metallresistens och en antibiotikaresistensgen sitter på samma överförbara genetiska element, t ex en plasmid, och att dessa gener därmed överförs och nedärvs tillsammans.
- Exponering för antibakteriella ämnen kan också påverka bakteriens uttryck av olika skyddsmekanismer mot antibiotika, t ex aktivitet hos membranpumpar

eller förmåga att bilda skyddande biofilmer.

Plasmider med resistensgener

Det finns en växande litteratur som stödjer att biocider/metaller i vissa situationer selekterar fram antibiotikaresistenta bakterier [3]. Samtidigt är det fortfarande oklart hur stor roll olika biocider och metaller har för resistensutvecklingen i stort.

En analys av samtliga kända helsekvenserade bakteriella plasmider har visat att metall-/biocidresistensgener förekommer hos många bakterier i nästan alla typer av miljöer [4]. Antibiotikaresistensgener, och därmed samforekomst av biocid-/metall- och antibiotikaresistensgener, är överlag mindre vanliga. De hittas dock i mycket högre utsträckning i plasmider isolerade från människor eller domesticerade djur, dvs i miljöer som systematiskt utsätts för högt antibiotiketryck genom en omfattande användning av en bred arsenal av olika antibiotika, ofta med brett spektrum. Vår tolkning är att det i huvudsak är an-

HUVUDBUDSKAP

- Ökande antibiotikaresistens motiverar åtgärder på flera plan.
- Många antibakteriella ämnen kan selektera för antibiotikaresistens.
- Kunskapen kring såväl nytta som risker med antibakteriella produkter måste stärkas.
- Antibakteriella produkter bör användas evidensbaserat, med stöd av den svenska strategin för arbetet mot antibiotikaresistens.

vändningen av antibiotika som är orsaken till att antibiotika- och metall-/biocidresistensgener hamnat på samma plasmider, inte exponering för metaller eller biocider.

Oavsett orsak har många plasmider etablerats, vilka kan ge resistens mot antibiotika och olika typer av antibakteriella ämnen. En allt större användning av antibakteriella ämnen i samhället riskerar därför att gynna bakterier som bär på sådana resistensplasmider.

Allt fler produkter är antibakteriella

Antibakteriella ämnen används i dag i en mängd olika sammanhang. Det är därför viktigt att göra skillnad på användning av sådana medel när de har uppenbar hälsnytta respektive när användningen mer spelar på konsumentens generella rädsla för bakterier.

I kliniken används allt fler produkter som också har antibakteriella egenskaper, t ex suturer, sårförband, urinkatetrar m m. Om dessa produkter verkligen medför minskad risk för infektion vid användning har man sannolikt minskat behovet av antibiotika, som i sig annars skulle ha bidragit till risken för resistensutveckling.

Fler, och helst producentoberoende, test behövs därför för att utvärdera produkterna avseende minskad infektionsrisk respektive risk för selektion av antibiotikaresistenta bakterier.

Det finns också en rad andra produkter, t ex tangentbord, datorskärmar, pennor, textilier m m, som är belagda med olika antibakteriella ämnen och där den potentiella hälsnyttan är betydligt lägre. I frånvaro av dokumenterade resultat vad gäller såväl minskad infektionsrisk som risker för resistensdrivning ställer vi oss betydligt mer tveksamma till denna typ av användning.

Tidigt agerande behövs

För att belysa dessa frågor arrangerade Kungliga Vetenskapsakademien i samarbete med Centrum för antibiotikaresistensforskning vid Göteborgs universitet våren 2016 ett internationellt symposium kring metallers och biociders roll i utveckling av antibiotikaresistenta bakterier [5,6].

Ämnen som evolution av resistens och bakteriers försvar mot metaller diskuteras. Exempelvis avhandlades hur zink kan öka resistens mot karbapenemantibiotika genom reglering av membranpumpar, liksom hur silver kan potentiera effekten av aminoglykosider.

Man konstaterade behovet av ytterligare studier för ökad förståelse av biociders och metallers roll för antibiotikaresistens, men betonade vikten av tidigt agerande givet vad som står på spel. Paralleller drogs till hur tidsödande det har varit, och är, att

»En allt större användning av antibakteriella ämnen i samhället riskerar därför att gynna bakterier som bär på sådana resistensplasmider.«

få globalt genomslag för att inte använda antibiotika som tillväxtstimulerande medel vid köttproduktion, trots uppenbara risker.

Svensk strategi måste realiseras

I april 2016 beslutade regeringen om en svensk övergripande strategi för arbetet mot antibiotikaresistens [7]. Strategin står på tre ben - människa, djur och miljö - och präglas av en global ansats.

Med referens till antibakteriella ämnen föreslås att dessa används evidensbaserat i olika produkter, och man fastslår att kunskapen kring dessa ämnen i relation till risk för resistensutveckling måste stärkas.

Att det nu finns en uppdaterad, bred svensk strategi kring hur antibiotikaresistensutveckling ska motverkas är viktigt, men än viktigare är det att den realiseras. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som:

Läkartidningen. 2016;113:D44E

REFERENSER

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
2. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 19 maj 2016. <http://amr-review.org/Publications>
3. Assessment of the antibiotic resistance effects of biocides. Brussels: European Commission, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR); 2009. p. 1-87. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_021.pdf
4. Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, et al. Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics*. 2015;16:964.
5. Göteborgs universitet. Centre for Antibiotic Resistance Research (CARE). <http://care.gu.se>
6. Kungliga Vetenskapsakademien. The role of metals and biocides in the selection of antibiotic resistant bacteria. A Marcus Wallenberg symposium. 15-16 mar 2016. <http://www.kva.se/resistance2016>
7. Strategi för arbetet mot antibiotikaresistens. Regeringens beslut. Stockholm: Socialdepartementet; 2016. Dnr S2016/02971/FS. <http://www.regeringen.se/informationsmaterial/2016/05/strategi-for-arbete-mot-antibiotikaresistens/>