

# VAD BRYR SIG EN GEN OM FÖRBUD?

Promiskuöst genflöde mellan bakterier ett växande problem

Evolution mot antibiotikaresistens har förlöpt förvånande snabbt. Bakterier har visat en förmåga att effektivt utrusta sig med resistensgivande gener, ofta med ursprung i andra mikroorganismer, alltså ett horisontellt och promiskuöst genflöde. Sådana observationer ger anledning till eftertanke och inger oro för hur sjukvården kan komma att påverkas i en värld som uppenbarligen uppvisar en allt vanligare förekomst av multi- och totalresistenta bakterier.

Världens traditionella gränser upphör alltmer genom nya tekniska, sociala och politiska realiteter att existera. Kanske måste frågan om mikrobiologiskt gränsskydd för Sverige omvärderas med kunskap till hands om resistensgeners rörlighet, om människors migration och flitiga resande i övrigt, samt om nya bestämmelser för import av djur, foder och livsmedel.

Traditionellt mikrobiologiskt gränstänkande bygger på uppfattningen att spridningen av patogena och resistensbärande bakterier är möjlig att kontrollera.

I detta nummer av Läkartidningen beskrivs exempel på sådan kontroll i form av beredskap mot direktimport av farlig mikroorganism, Ebolavirus, och mot import av vektorburen infektion, Ehrlichios, samt import av resistensgivande bakteriegener via livsmedel, djurfoder, djur och hemvändande patienter från utländska sjukhus.

## Bakteriegenetiska mekanismer

Flera bakteriegenetiska mekanismer för horisontell transport av resistensgener har studerats och karakteriserats [1].

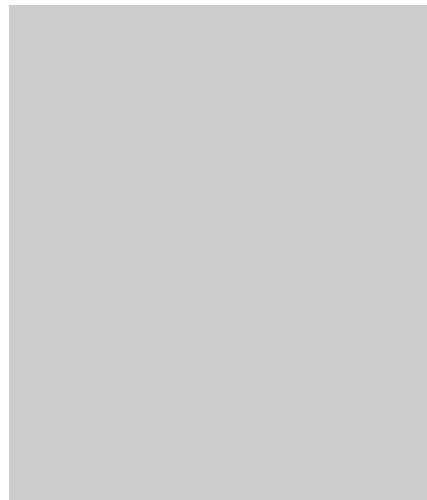
### Författare

OLA SKÖLD

professor, institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Uppsala universitet

URBAN FORSUM

professor, institutionen för hälsa och miljö, Linköping universitet.



En är transposonmekanismen, vid spridning av vankomycinresistens bland enterokocker. Transposonen, i detta fall Tn1546, bär nio gener inblandade i mekanismen för vankomycinresistens, varav *vanA* är den centrala. Denna gens produkt, ett ligasenzym, möjliggör för bakterien att kringgå bindningen av vankomycin till den glukopeptid som ingår i cellväggssyntens slutsteg.

Ligasenzymet byter ut den normalt förekommande aminosyran D-alanin mot mjölksyreester (laktat), som ej förmår binda vankomycin. Cellväggssyntesen sker därefter helt normalt genom att laktat i stället för D-alanin avspjälkas vid transpeptideringen.

Den transposonburna *vanA*-genen har visats vandra horisontellt och kan väntas snabbt spridas under vankomycinselektion, eller genom selektion via det vankomycinliknande preparatet avoparcin, som rikligen har använts vid djuruppfödning (se artikel i detta nummer av S Ahrné och A Franklin).

Integronmekanismen [1] förmår snabbt sprida resistensgener i form av genetiska kassetter. Enligt en japansk studie från 1995 [2] har i en sådan kassetter återfunnits en karbapenemnedbrytande  $\beta$ -laktamas, som kan fruktas bli spridd via den effektiva integronmekanismen.

Den svenska IVA-studien som redo-

visas i detta nummer av Läkartidningen tyder på hög frekvens av antibiotikaresistens inom intensivvården, som via hög antibiotikaförbrukning kan ses som en selektionsplats för antibiotikaresistens. Här kan nämnas ett nyligen publicerat exempel från USA [3], där ett 19 månaders barn med aplastisk anemi följdes med nio blodisolat av *E coli* under tre månader. De nio isolaten visades vara derivat av samma  $\beta$ -laktamasbärande ursprungsbakterie, som via mutationer och genupptag utvecklades till att visa ett alltmer utvidgat resistensspektrum gentemot  $\beta$ -laktamer inklusive cefotaxim, andra cefalosporiner och också monobaktamen aztreonam, allt under selektionstrycket av återkommande behandlingar med ceftazidim och andra antibiotika.

Isolaten representerar alltså en resistensevolution in vivo under selektionstryck från tillförda antibakteriella medel.

## Resistens mot sulfonamider

Sulfonamider har i decennier använts för profylax och behandling vid epidemisk infektion med *Neisseria meningitidis*. Numera är praktiskt taget alla isolat av denna bakterie resistenta mot sulfonamid, och mekanismen för detta är ett annat exempel på genutbyte vid bakteriers anpassning till antibakteriella medel. Sulfonamider verkar genom att specifikt hämma ett enzym, dihydropteroatsyntetas, i bakteriers folysyntes. I resistenta isolat är genen för detta enzym helt eller delvis utbytt, utgörande en sorts genmosaik, och uttrycker i denna form ett enzym som inte påverkas av sulfonamid [4]. Genmosaikformen kan dessutom utnyttjas för specifik diagnostik av patogena stammar.

Ursprunget för de resistensgivande genfragmenten är andra *Neisseria*-arter, som alltså effektuerar horisontell genöverföring. Det resistenta enzymet från den förändrade genen visar ett mönster av utbytta aminosyror som genom jämförelser med motsvarande enzym från andra bakterier kan tolkas vara orsak till

resistensen. Om dessa aminosyror med hjälp av riktad mutagenes – i laboratoriet – byts till motsvarande aminosyror i det känsliga enzymet återkommer mycket riktigt känsligheten, men det så att säga återställda enzymet visar sig ha en sämre effektivitet (kraftigt förhöjt Km-värde).

Denna observation har en viktig tolkning. Nämligen att de enzymförändrande och därmed också aktivitetsnedsättande aminosyreutbyten som ger resistens är kompenserade genom andra ännu inte kända aminosyreutbyten för att ge ett enzym med normal aktivitet. Den beskrivna förändringen via riktad mutagenes stör denna kompensationsbalans.

Den viktiga konsekvensen är att de resistentastammarna av *Neisseria meningitidis* är fullständigt adapterade till sulfonamidens närvaro, och kommer alltså inte att återgå till känslighet i frånvaro av sulfonamider.

Denna totala anpassning gäller förmodligen också resistens mot andra antibiotika hos andra patogener. Ett stort medicinskt problem antyds därmed, i

det att utvecklad antibiotikaresistens är irreversibel.

Det är naturligtvis mycket oroande att dessa typer av resistensanpassningar inte tycks vara någon belastning för bakterierna. Därmed kan resistensanpassade bakterier helt tränga ut bakteriernas normala vildtyp i olika bakteriepopulationer och leva kvar även i frånvaro av antibiotiketryck.

### Hur ska vi bemöta kommande hot?

Har vi beredskap att möta en utveckling som kan innebära att selektion och överföring av resistent gener i form av olika genkassetter och genmosaiker inom och mellan olika bakteriepopulationer blir allt vanligare? Grundläggande är att kunna beskriva såväl humana som veterinärmedicinska bakteriepopulationers resistensförhållanden på ett standardiserat sätt och att ha aktuella data för antibiotikakonsumtionen som mått på antibiotiketrycket.

I detta perspektiv är den svenska IVA-studien viktig, eftersom den vidgar kunskapen om resistensförekomst i bakterieisolat från ett universitetssjukhus [5] till ett nationellt perspektiv. Här kan oroande tendenser skönjas. Signifikanta resistensökningar mot flera ofta använda antibiotika bland gramnegativa bakterier under de sista åren har observerats på dessa avdelningar. De rapporterade siffrorna tyder på att empirisk monoterapi med flera tillgängliga antibiotika mot gramnegativa bakterier är i fara. Motsvarande resistensselektion har skett i djurbesättningar som tillväxtbehandlats med bl a det vankomycinliknande preparatet avoparcin.

Det är en angelägen uppgift för svensk sjukvård att med tillgängliga kunskaper om antibiotikadistribution och resistensspridning i tid försöka motverka resistensökningen på bl a IVA-avdelningar, i öppenvård och i husdjursuppfödning.

### Strategiska studier

Genom väl genomförda strategiskt placerade studier av nämnt slag står vi väl rustade när isolat med problematiska resistensmönster dyker upp. Vi kan inte förlita oss på att vi ska hinna agera när det kommer rapporter om problembakterier i djurpopulationer, i livsmedel, hos hemvårdande eller i utlandet sjukhusvårdade svenskar.

Det horisontella flödet av antibiotikaresistensgener med minimal belastning på bakterierna kan då bli en ödesfråga för sjukvården.

### Referenser

1. Sköld O. Antibiotikaresistens – ett ställningskrig. *Läkartidningen* 1995; 92: 3307-10.
2. Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S et al. A novel integron-like element carrying the metallo- $\beta$ -lactamase gene *blaIMP*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1612-5.
3. Rasheed JK, Jay C, Metchock B, Berkowitz F, Weigel L, Crellin J et al. Evolution of extended spectrum  $\beta$ -lactam resistance (SHV-8) in a strain of *Escherichia coli* during multiple episodes of bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 647-53.
4. Fermér C, Kristiansen BE, Sköld O, Swedberg G. Sulfonamide resistance in *Neisseria meningitidis* as defined by site-directed mutagenesis could have its origin in other species. *J Bacteriol* 1995; 177: 4669-75.
5. Hanberger H, Nilsson LE. Ökad antibiotikaresistens hos tarmbakterier. *Läkartidningen* 1996; 93: 148-54.

*I efterföljande tre artiklar diskuteras handläggningen av olika högsmittande infektionssjukdomar, samt problem med sjukdomsalstrande bakterier i vår mat.*

### Glöm inte bilderna!

Läkartidningen publicerar gärna goda illustrationer till insända artiklar.

Illustrationer som hjälper texten att föra fram författarens budskap, förtydliga skeenden eller visa den verklighet som beskrivs kan dessutom göra artikeln mer lättillgänglig.

Vissa illustrationer är nödvändiga, men det finns också sådana som kanske kan vara av informations- eller dekorationsvärde om det finns utrymme att publicera dem. Vi tar därför gärna emot »extra» illustrationer som kan användas i de fall artikelns utseende i tidningen blir bättre. Givetvis måste artikelförfattaren nogtänkt ange vilka illustrationer som är oundgängligen nödvändiga och vilka som kan uteslutas.

I övrigt vill vi påminna om att man alltid på bilden/figuren skall markera (i förekommande fall på baksidan) figurnummer, vad som är upp och vilket område på bilden som är viktigt och inte får skäras bort. Använd helst (klister-)lappar, skriv aldrig med kulspeppenna på ett fotografis baksida.

Kom också ihåg att ta reda på om bilden är fri för publicering (fotografens namn bör anges) och om personer på bilden har gett tillstånd till att den publiceras.

Färgbilder bör vara diapositiv. Skicka inte diabilder i glasramar som lätt går sönder i posthanteringen, vilket kan skada bilden.