



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Antibiotikaresistens hos häst

Antibiotic resistance in horses

Lina Laakko

*Uppsala
2019*

Antibiotikaresistens hos häst

Antibiotic resistance in horses

Lina Laakko

Handledare: *Ulf Emanuelsson, Sveriges lantbruksuniversitet, institutionen för kliniska vetenskaper*

Examinator: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: *15 hp*

Nivå och fördjupning: *grund nivå, G2E*

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kursansvarig institution: *Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Kurskod: *EX0862*

Program: *Veterinärprogrammet*

Utgivningsort: *Uppsala*

Utgivningsår: *2019*

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *antibiotikaresistens, häst, ESBL, MRSA, BHS, prevalens, riskfaktorer*

Key words: *antibiotic resistance, equine, ESBL, MRSA, BHS, prevalence, risk factors*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	3
Antibiotikaresistensmekanismer	3
ESBL – extended-spectrum beta-lactamases	4
<i>Prevalens</i>	4
<i>Riskfaktorer</i>	5
<i>Stallsystem</i>	5
<i>Antibiotikabehandling</i>	5
<i>Kliniker</i>	6
MRSA – meticillinresistent Stafylokok aureus	6
<i>Prevalens</i>	6
<i>Riskfaktorer</i>	7
<i>Gris</i>	7
<i>Klinik</i>	7
<i>Individ- och inhysningsfaktorer</i>	7
BHS – Beta-hemolyserande Streptokocker	8
<i>Prevalens</i>	8
<i>Riskfaktorer</i>	8
Diskussion	9
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Antibiotikaresistens är ett hot mot världshälsan. På häst används endast ett fåtal olika antibiotikum och därav är resistensen viktig att förebygga. På häst i Sverige tas främst Extended spectrum betalaktamas producerande *Escherichia coli* (ESBL), Meticillinresistenta *Stafylococcus aureus* (MRSA) och Betahemolyserande streptokocker (BHS) upp inom ämnet. ESBL-producerande *Escherichia coli* är resistent mot alla betalaktamantibiotika, meticillinresistenta stafylokocker är resistent mot meticillin och penicillin och beta-hemolyserande streptokocker är resistent mot aminoglykosider och fluorokinoloner. Syftet med denna litteraturstudie är att få en överblick över hur resistensläget ser ut, vilka gener som sprids och olika riskfaktorer för spridning av resistens.

Förekomsten av dessa resistent bakterier varierar mellan olika länder. En studie utförd i Storbritannien undersökte den generella hästuppopulationen, varav 6,3% var ESBL-positiva. I en annan studie utförd i Frankrike var denna siffra 29%. Hos hästar som varit inlagda på djursjukhus var prevalensen av ESBL-producerande *E. coli* högre (87%) jämfört med de som endast besökte kliniken (78%). Detta gäller även MRSA; där en studie från Israel visade att 7,2% av de hästar som varit på klinik var MRSA-positiva, medan 0% av friska hästar som testades var MRSA-positiva. Förekomsten av BHS är i lägre grad studerat varav prevalensen är svår att fastställa.

Den främsta risken för resistens, förutom antibiotikaanvändning, är om hästen varit på djursjukhus. Förekomsten av ESBL-producerande *E. coli* ökade hos hästar som var inlagda på djursjukhus. MRSA sprids nosokomialt och kräver god sanering för att inte spridas vidare. I ridskolor och stora stall där flera hästar är inackorderade och flera människor arbetar ökade även risken för förekomsten av resistent bakterier. Ett åldersmönster sågs i samband med MRSA och BHS där unga djur var mer representerade än äldre.

Det finns inga studier som visar en helhetsbild över hur resistensläget är. Det krävs mera övergripande studier om förekomsten och hur det skiljer sig mellan olika länder. Resultatet i denna litteraturstudie tyder på att det är samma resistensgener som cirkulerar bland olika hästuppopulationer. Detta borde studeras mer för att få en klarare bild varför det är just dessa gener och vad som styr detta. Riskfaktorerna indikerar att sanering speciellt på klinik och större hästanläggningar borde vara av stor betydelse. Att avstå från behandling med antibiotika och istället behandla infektioner på andra sätt borde även studeras mera, så att antibiotikaresistensen inte riskerar att öka.

SUMMARY

Antibiotic resistance is a threat against world health. In horses there are not many antibiotics used, therefore antimicrobial resistance is of importance to prevent. Sweden focuses mostly on extended-spectrum beta-lactamas producing *Escherichia coli* (ESBL), methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) and beta-haemolytic streptococcus (BHS). ESBL-producing *Escherichia coli* are resistant towards all beta lactamase antibiotics, methicillin-resistant staphylococcus are resistant towards methicillin and penicillin and beta-haemolytic streptococci are resistant towards aminoglycosides and fluoroquinolones. The aim of this literature study is to get an overview of the antimicrobial resistance, how genes connected to resistance are dispersed and what risk factors are involved.

The prevalence of these resistant bacteria varies between countries. In a study conducted in the United Kingdom 6,3% of horses in the community were ESBL-positive. In another study conducted in France the prevalence of ESBL was 29%. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* has been higher in hospitalized horses (87%) versus horses that only visited the hospital (78%). This also applies for MRSA; a study from Israel showed that 7,2% of the hospitalized horses were MRSA-positive and 0% of the healthy horses were MRSA-positive. The prevalence of BHS is less studied and is therefore hard to determine.

The risk factors of antimicrobial resistance in horses have been studied and apart from the use of antibiotics, hospitalized horses have been seen to carry resistant bacterium to a greater extent. The prevalence of ESBL-producing *E. coli* increases in hospitalized horses. MRSA is spread nosocomial and a good clean-up is required for it not to disperse. Huge stables and riding schools where a great amount of horses is stabled and where a lot of people are working, also increases the risk of antibiotic resistant bacteria being present. An age pattern was also seen in the connection of MRSA and BHS, where young horses were to a greater extent represented.

There are no studies that display a general picture of antimicrobial resistance in horses. More overall studies are required about its prevalence and how it differs from country to country. The outcome of this literature study indicates that there are similar resistant genes circulating among different horse populations. To help understand why those specific genes are so prevalent, it should be studied more. The risk factors indicate that sanitation should be of great importance especially in horse clinics and large horse facilities. Ways to refrain from and replace antibiotic treatment should also be more studied, so that antimicrobial resistance would not increase.

INLEDNING

Antibiotikaresistens är ett hot mot världshälsan. Världshälsoorganisationen (World Health Organization, WHO) klassar det som ett av de 10 största problemen 2019. Antibiotikaresistens hos häst är av värde att forska mera om, då det inte finns så många olika antibiotika godkända för häst, samtidigt som resistensen ökar. Antibiotikaresistens orsakar såväl högre mortalitet såsom ekonomiska förluster. Det är av värde att forska mera om antibiotikaresistens på häst också på grund av den zoonotiska aspekten. Människor i kontakt med hästar utsätts för många potentiellt resistenta bakterier (Weese et al., 2005).

Meticillinresistenta *Stafylococcus aureus* (MRSA), extended spectrum betalaktamas producerande *Escherichia coli* (ESBL) och Betahemolyserande streptokocker (BHS) är de resistenta bakterier som främst tas upp på häst i Sverige (SVA, 2018) och som jag ska gå mera in på i denna litteraturstudie. Syftet med denna studie är att få en överblick över hur läget ser ut för framförallt MRSA, ESBL och BHS i världen, vilka gener det är som sprids och riskfaktorer för spridning.

MATERIAL OCH METODER

Jag har sökt i Web of Science, PubMed och Scopus med följande sökord i olika kombinationer; Antibiotic resistance* OR AMR* OR antimicrobial resistanc* OR resistanc* OR ESBL* OR extended-spectrum beta-lactamase* OR MRSA* OR Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* OR MDR* OR multi drug resistanc* OR BHS* OR beta-hemolytic streptococcus* OR S. equi subsp. zooepidemicus* AND horse* OR equine* OR foal* AND epidemiology* OR statistic* OR prevalence* OR prevalen* AND mechanism* AND bacteria* AND antibiotic use* OR antibiotic guidelines* OR antibiotic*. Ur artiklarna jag hittade via dess sökord har jag även hittat andra källor inom ämnet som jag också läst.

Jag har även gjort Googlesökningar med olika kombinationer på sökorden ovan, både på svenska och engelska.

LITTERATURÖVERSIKT

Antibiotikaresistensmekanismer

Det finns tre olika huvudmekanismer enligt vilka bakterier kan uppnå resistens mot antibiotika: (i)Ändring av målstruktur, (ii) hindra att antibiotikumet kommer in i cellen genom effluxmekanismer eller cellpermeabilitet och (iii) produktion av enzymer som inaktiverar antibiotika. Antibiotikaresistens är antingen en naturligt förekommande egenskap hos just den specifika bakteriearten eller en förvärvad egenskap. Förvärvad antibiotikaresistens kan ske på lite olika sätt; det kan ha skett en spontan mutation i bakterien eller också har en gen som kodar för antibiotikaresistens överförts ifrån en annan bakterie via konjugation, transformation eller transduktion. Det är den förvärvade antibiotikaresistensen som utgör det största problemet eftersom den genererar snabb uppkomst och spridning av antibiotikaresistens (Isgren, 2018; Tenover, 2006). Multiresistenta bakterier (Multidrugresistent, MDR) är bakterier som är resistenta mot tre eller fler olika antibiotika.

ESBL – extended-spectrum beta-lactamases

Betalaktamantibiotika är en större grupp antibiotika bestående av penicilliner och cefalosporiner, och dessa har alla en betalaktamring i sin molekylstruktur. *Extended-spectrum beta-lactamases* är en grupp bakterier som genom att bilda enzymet betalaktamas inaktiverar betalaktamringen i antibiotikumet och på så vis är resistent mot betalaktamantibiotika. Bakterier som bildar betalaktamas är främst *E. coli* och *Klebsiella* spp. Enzymet kodas av *bla*-genen. På senare tid har även en annan variant av enzym CMT-X påfunnits hos både människa och djur, som reviewartikeln *Antimicrobial resistance in horses* tar upp (Isgren, 2018). Genen sitter oftast på en plasmid och kan på så sätt spridas snabbt horisontellt mellan bakterier. *E. coli* är en kommensal hos häst som även kan orsaka sjukdom med allt ifrån gastrointestinala besvär till bakteriemi (Filip Boyen et al., 2013).

Prevalens

Under 2017 påvisades 31 isolat av ESBL ur kliniska prov i Sverige. Totalt har 133 isolat bekräftats vid SVA sedan 2008 (SVA, 2018).

I Storbritannien gjordes en studie som geografiskt täckte en stor yta. Totalt togs 650 avföringsprov från hästar runt om i landet i samband med någon typ av rutinmässig veterinärvård (ex. vaccination, tandkoll etc.) varav 42 prov var ESBL-positiva, dvs. 6,3%. Detta var högre än förväntat. Dock kunde denna studie inte jämföras med någon tidigare studie då det inte fanns någon sådan. Prevalensen av *E. coli* som var resistent mot åtminstone en antibiotika var hög 72,2% (452/650), vilket författarna ansåg vara alarmerande (Maddox et al., 2012a). I en annan studie utförd i Frankrike studerades prevalensen av ESBL hos friska hästar. Mellan 8–36 hästar provtogs på 41 stall runtomkring i Frankrike. Slutligen testades 195/1061 av proverna och i dessa fann man 348 *E. coli* isolat. Totalt fann man att 29% av de testade bar på ESBL-producerande *E. coli*. De resistensgener som representerade majoriteten av proven var *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}. Även *bla*_{CTX-M-14} och *bla*_{SHV-1} förekom och i ett av isolaten detekterades AmpC-genen *bla*_{CMY-1} (de Lagarde et al., 2019). Dessa resistensgener är de gener som oftast förekommer i ESBL-producerande *E. coli* på häst (Adams et al., 2018b; Apostolakos et al., 2017; de Lagarde et al., 2019; Lupo et al., 2018; Sadikalay et al., 2018; Walther et al., 2018).

En studie i Krakow följde tre olika ridskolor, med olika stallsystem, under 2 år och samlade avföring, nässvabbar och luft. Resultatet visade att det stallet med lösdrift inte hade några ESBL-producerande *E. coli* i sina luftprov. Där dominerade ESBL i avföringsproven med 21,05%. ESBL-producerande *E. coli* förekom mest frekvent i det mindre stallet med boxar, med 23,08% i avföringsproven och 42,86% i luftproven. Resultatet visade även på att den dominerande resistent bakteriegen var *bla*_{TEM}. Även *bla*_{CTX-M-9} hittades, dock i samband med *bla*_{TEM} – aldrig ensam (Wolny-Kołodka and Lenart-Boroń, 2018). En annan studie undersökte även prevalensen av antibiotikaresistenta *enterobacteriaceae* i miljön i djurstall. Tio prov togs från vardera 20 stall (n=200) där 17% av proven var av typen *bla*_{CMY} och 6% av *bla*_{CTX-M} - bland dessa var *bla*_{CTX-M-1} den mest förekommande 83% (Adams et al., 2018b).

Även hästar som kommit in på klinik har studerats. I Berlin screenades 341 patienter under en period på 2 år. Nässvabbar, avföringsprov och sårsvabbar togs. Av nässvabbarna fann man att 2,6% var ESBL-positiva. Av avföringsproven fann man att 10,7% var ESBL-positiva och en av

sårsvabbarna var ESBL-positiv. Generna associerade med ESBL var främst *bla_{CTX-M-1}* (75,6%) och *bla_{SHV}* (14,6%) (Walther et al., 2018). I en annan studie genomförd i Nederländerna studerades också hästar som kom in på klinik och hästar som blev inlagda. Där bar 84% av hästarna på ESBL. Prevalensen var högre hos de hästar som blev inlagda (87%) jämfört med de som endast besökte kliniken (78%). Av den grupp med hästar som hade blivit behandlade med antibiotika var 76% ESBL-positiva medan av den grupp med hästar som inte behandlades med antibiotika var 86% ESBL-positiva. Den gen som dominerade bland de positiva proverna var främst *bla_{CTX-M-1}* men även *bla_{CTX-M-2}* förekom (Apostolakos et al., 2017). I en jämförande studie mellan Frankrike och Sverige kollades släktskapen av ESBL hos sjuka hästar (Lupo et al., 2018). Totalt 74 ESBL-prov samlades; 41 från Frankrike och 33 från Sverige. Totalt bar (54/74) 73% *bla_{CTX-M-1}* genen; 28 från Frankrike och 26 Sverige. I Frankrike hittades även *bla_{CTX-M-2}* i sju isolat och *bla_{CTX-M-9}* i ett. I Sverige hittades *bla_{CTX-M-14}* i ett av isolaten och *bla_{SHV-12}* i fyra isolat. I fem av isolaten både från Sverige och Frankrike hittades *bla_{CTX-M-14}*. Oavsett ursprungsland hade majoriteten (80%) av isolaten den resistenta genen på IncHII plasmid (Lupo et al., 2018).

Risikfaktorer

Stallsystem

I studien av Maddox et al., (2012b) visade det sig att om hästar hölls på en "race yard" hade de högre risk för att bära på ESBL. Även en blandad användning av mark var kopplad till högre ESBL-förekomst. Författarna fann det överraskande att det inte var signifikant ökad risk för ESBL för hästar vid direktkontakt utan att det var fekal-oral smitta som orsakade spridning. En annan studie visade att ridskolor hade 14,6 gånger högre chans att bära på ESBL än avelstall. Samma studie visade även att ifall ett stall hade mer än fem arbetare var risken 35,7 gånger högre (de Lagarde et al., 2019). Enligt studien utförd i Krakow som tittade på skillnader i stallsystem förekom det inga aerosoler av ESBL i lösdrift, medan det förekom ESBL i stallen med boxsystem och även i nässlemhinnan på hästarna. Enligt studiens källor kan *E. coli* från avföringen gå till luften via dammpartiklar och sedan aerosolt spridas (Wolny-Kołodka and Lenart-Boroń, 2018). I en annan studie som även testade miljön visade det sig att de ytor med endast human kontakt var mindre kontaminerade än de ytor som både hästar och människor kom i kontakt med. De mest frekvent kontaminerade ytorna var avlopp och stall- och mockningsutrustning (Adams et al., 2018b). I samma studien var prevalensen av resistenta bakterier lägre i häststall än livsmedelsproducerande djurstall.

Antibiotikabehandling

I en studie var det 9,6 gånger högre odds för att lokaler hade ESBL om en häst varit medicinskt behandlad (de Lagarde et al., 2019). En annan studie visade ingen signifikant skillnad i prevalens om hästarna varit antibiotikabehandlade (Apostolakos et al., 2017). I Guadeloupe utfördes en studie för att följa diversiteten på ESBL-producerande *E. coli* hos häst behandlad med antibiotika för infektion. Resultatet visade att ESBL var vanligare i de prover som var tagna från senare dagar under behandlingen än de prover som togs innan behandlingen startade (Sadikalay et al., 2018).

Kliniker

I en studie utförd i Storbritannien undersöktes riskfaktorer för bärande av ESBL. Att hästen varit inlagd på klinik utgjorde en risk. Störst risk var att ha varit inlagd inom de senaste 10 dagarna. Även att hästar varit uppstallade med andra hästar som varit inlagda under senaste månaden utgjorde en riskfaktor (Maddox et al., 2012b). Detta är i linje med att prevalensen för ESBL är högre på hästar som varit på klinik (Apostolakos et al., 2017). En annan studie som tittade på om resistensprofilen ändras efter inläggning på klinik, styrker detta. MDR ökade från att varit 30% dag 0 till att bli 80% dag 7 (Williams et al., 2013). Enligt Maddox et al., (2012b) var det överraskande nog ingen signifikant risk för ESBL för hästar i direktkontakt utan det var mera fekal-oral smitta som orsakade spridning. I en studie tydde resultaten inte på att skillnad i sjukdom hade någon signifikant betydelse för förekomsten av ESBL (Walther et al., 2018).

MRSA – meticillinresistent *Stafylokokc aureus*

Meticillinesistenta stafylokocker är en typ av *Stafylococcus aureus* som är resistent mot meticillin och penicillin. Meticillinresistensen uppkommer genom bärande av genkomplexet SCCmec som innehåller *mecA*-genen. Den kodar för ett penicillin-bindande protein (PBP2a) som sänker affiniteten för oxacillin och andra betalaktamer (Tenover, 2006). MRSA kan typas genom gensekvensering av ett enda kromosomalt-locus som kodar för stafylokokprotein A (spa-typing) eller genom multilokussekvenstypning (MLST) (Maddox et al., 2015). De vanligaste typerna hos häst utgörs av spa-typerna t011, som ingår i MLST-klustret ST398 och t064 (van Duijkeren et al., 2010, Haenni et al., 2010, Bergström et al., 2012a, Islam et al., 2017). MRSA är anmälningspliktig i Sverige enligt jordbruksverkets föreskrifter 2013:23. MRSA utgör ett problem inom hästsjukvård på grund av att den är svår att behandla och bakterien utgör även ett zoonotiskt hot (SVA, 2018). I en studie fann man att från varje stall med positiva MRSA-prov från häst fanns åtminstone ett positivt MRSA-prov från människa (Weese et al., 2005).

Enligt en reviewartikel förekommer MRSA-infektioner hos häst på klinik främst i SSI (surgical site infections) medan i den generella hästpopulationen förekommer MRSA-infektioner främst i leder, snitt och hud/mjukvävnadsinfektioner (Weese and van Duijkeren, 2010). I Sverige påvisades MRSA första gången på häst 2007 (SVA, 2018) och 2008 skedde första sjukhusutbrottet (Bergström et al., 2012b).

Prevalens

Enligt en artikel skriven 2013 har det gjorts studier som undersöker prevalensen för MRSA hos häst i den generella hästpopulationen, där resultaten visade på siffror mellan 5–10% (Boyen et al., 2013). Det kan även vara sannolikt att MRSA är endemiskt i regioner med hästpopulationer (Adams et al., 2018a).

I en studie i Nederländerna utfördes en undersökning på MRSA-utbrott på häst. Det första utbrottet år 2006 var av ST398 spa-typ t2123 som enligt studien antas härstamma från den mer vanliga spa-typen t011. Andelen MRSA-isolat av alla *S. aureus* isolat under studieperioden gick från 0% år 2002 till 37% år 2008. Den mest förekommande MRSA-typen var t064, medan t588 och t451 hittades bara en gång var i studien (van Duijkeren et al., 2010). I Frankrike upptäcktes MRSA första gången 2003, och då av spa-typen t064 (Haenni et al., 2010). I Sverige

skedde som sagt första sjukhusutbrottet 2008 och första påvisande 2007 (Bergström et al., 2012b; SVA, 2018). I det första utbrottet var 11/12 av isolaten av spa-typ t011 och en av spa-typ t064. Två av spa-typ t011 identifierades som ST389 och t064 som ST8 (Bergström et al., 2012a). I Storbritannien gjordes en studie för att kolla prevalensen bland hästar, och resultatet visade att 0,6% av hästarna var MRSA-positiva (Maddox et al., 2012a). En studie i Israel visade att alla friska hästar som testades var MRSA-negativa, men 7,2% av de hästar som besökt klinik var MRSA-positiva. De positiva MRSA-proven var alla av samma typ ST5-SCCmec V, spa-typ t535 (Tirosch-Levy et al., 2015). I Danmark utfördes en studie för att kartlägga prevalensen i landet hos häst eftersom MRSA hos gris är högt. MRSA detekterades i 17 av 401 hästar (4%). Tio hästar från tre gårdar bar på CC398 t011, som är genetiskt väldigt nära den på gris, fyra hästar från två gårdar bar CC398 t034 och tre hästar från två stall bar på CC130 t528. Enligt studien har prevalensen ökat hos häst (Islam et al., 2017). I USA gjordes en studie för att undersöka prevalensen av MRSA hos hästar i stall och de som jobbade i stallet. MRSA isolerades från 4,7% (46/972) av hästarna och 13% (14/107) av människorna. Alla isolat var av subtypen CMRSA-5 (Weese et al., 2005). I en studie gjord på kliniskt sjuka hästar i USA var prevalensen av MRSA-positiva hästar 3,7%. Alla var av samma typ, ST8, och från samma stall (Boyle et al., 2017).

Risikfaktorer

Gris

En ökning av ST398 varianten hos häst tros bero på spridning från gris, då den typen varit mer prevalent hos gris (van Duijkeren et al., 2010). En dansk studie hade liknande samband men eftersom ingen av hästarna kom i kontakt med grisar tros det att häst även kan vara reservoar för liknande MRSA-bakterier som gris (Islam et al., 2017).

Klinik

MRSA tros kunna spridas nosokomialt då bl.a. första utbrottet hos häst i Nederländerna uppkom på samma sjukhus och isolaten var av samma typ t2123. Ingen av hästarna hade heller haft direktkontakt med varandra. Under andra utbrottet som orsakades av spa-typen t011 hittades denna i miljö-prov från hästkliniken. Detta styrker att MRSA sprids nosokomialt (van Duijkeren et al., 2010). Även i Sverige har det gjorts studier med miljöprovtagning på klinik och av proven tagna mellan 2008–2011 var 11% MRSA-positiva, spa-typ t011. Det framkom ingen skillnad mellan prov som var tagna från ytor med direkt hästkontakt och ytor med handkontakt. Lika många var positiva. Spa-typningen identifierade även följande; t064, t451 och t032 (Bergström et al., 2012b). I det första utbrottet i Sverige visade det sig att hästarna hade smittats indirekt via instrument och operationssal (Bergström et al., 2012a).

Flera studier tyder på att antibiotikaanvändningen lett till ökning av MRSA (van Spijk et al., 2016, Tirosch-Levy et al., 2015). Den senare nämnda studien tyder på att behandling med quinoloner skulle ge sju gånger högre risk för häst att koloniserats av MRSA.

Individ- och inhysningsfaktorer

Vissa studier tyder på att rasen kan vara av betydelse för bärande av MRSA. Renrasiga hästar har större risk att vara bärare. Till exempel i en studie var det högre risk hos araber, fullblod, Tennessee Walking horse och ponnyn än hos blandrasiga hästar (Tirosch-Levy et al., 2015). Av

fullblod hade 70,5% resistens, amerikansk travare 68,6%, araber 68,4% och lägst resistens fann man bland blandraser 40% (Adams et al., 2018a). I samma studie var det en signifikant association mellan fullblod och resistens. I studien av Weese et al., (2005) var även majoriteten av MRSA-bärande hästar fullblod (93%). I en studie i Sydafrika fanns det också signifikant association mellan resistens och renrasiga hästar (Oguttu et al., 2017). Kön har i en studie inte setts ha någon signifikant betydelse för andel resistens i en studie (Adams et al., 2018a). Dock såg man i en annan studie i Pretoria en signifikant högre resistens hos hingst och valack än hos ston (Oguttu et al., 2017). Ålder spelar stor roll; föl var högst representerade i en studie både gällande resistens och MDR (Adams et al., 2018a). En annan studie visade även signifikant större risk för resistens hos yngre hästar (Oguttu et al., 2017). En studie visar signifikant större risk för att häst bär på MRSA om den är stallad i ett stall med >20 hästar. (Weese et al., 2005)

BHS – Beta-hemolyserande Streptokocker

Beta-hemolyserande Streptokocker och mer specifikt *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* kan orsaka luftvägsinfektioner och livmoderinfektioner hos häst. Den kan även finnas som kommensal i luftvägarna hos friska hästar. Beta-hemolyserande streptokocker är naturligt resistent mot aminoglykosider och fluorokinoloner. Under 2017 var 15% av *S. equi* subsp. *zooepidemicus* från luftvägsinfektioner resistent mot trimsulfa i Sverige (SVA, 2018).

Prevalens

I Nya Zeeland gjordes en studie på unga hästar med respiratoriska sjukdomar. Hos 82% av de testade fanns aeroba bakterier. *Streptococcus* spp. utgjorde 59,3% av alla grampositiva isolat och majoriteten av dessa var *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* (40,3%). Av alla streptokocker var 3,9% MDR (Toombs-Ruane et al., 2015). En annan studie av Newton et al., (2008) testade föl med naturligt förekommande respiratoriska sjukdomar för prevalens av *S. equi* subsp. *zooepidemicus*. Nasopharyngeala och tracheala sköljprov togs veckovis under 10 veckor. *S. equi* subsp. *zooepidemicus* isolerades från 93,6% av tracheala sköljproven och 87,5% av nasopharyngeala proven. I studien var *S. equi* subsp. *zooepidemicus* av typerna A1 HV1, A1HVu, A1 HV3 och C1 HV3 var de fyra mest prevalenta. I en artikel som undersökte en respiratorisk epidemi på Island framkom det att *S. equi* subsp. *zooepidemicus* var den gemensamma faktorn. ST209 var den mest frekventa typen av att *S. equi* subsp. *zooepidemicus* (Davies, 2017). En annan studie från Kentucky isolerade vävnadsprov från 2391 hästar varav 72% uppvisade *S. equi* subsp. *Zooepidemicus* (Erol et al., 2012). Samma studie visade att *S. equi* subsp. *zooepidemicus* uppvisade resistens mot trimsulfa och sulfa men att resistensen inte hade ökat på 10 år.

Riskfaktorer

En studie visade att åldern spelade signifikant roll i bärande av MDR-streptokocker och att det var främst 3-åringar som bar på MDR-streptokocker (Toombs-Ruane et al., 2015). Enligt en artikel är *S. equi* subsp. *zooepidemicus* en vanlig opportunist hos människa vilket kan tyda på en zoonotisk smittspridning, där människan verkar som reservoar (Davies, 2017). Enligt Newton et al., (2008) kunde trachea agera som källa för att smitta övre luftvägar. En annan studie indikerade att infektioner med *S. equi* subsp. *zooepidemicus* härstammade från placenta där bakterien främst förekom (Erol et al., 2012).

DISKUSSION

Gällande ESBL har friska hästar lägre prevalens jämfört med sjuka (Maddox et al., 2012; Apostolakos et al., 2017). Detta stämmer överens med en reviewartikel (Maddox et al., 2015). Dock är det väldigt svårt att jämföra olika studier med varandra då de utförts på olika sätt. En studie Maddox et al., (2012a) provtog hästar ur hästpopulationen i Storbritannien som av någon anledning var i behov av veterinärvård. Eftersom 5% av dessa var under antibiotikabehandling kan man inte säkert säga att denna prevalens är helt jämförbar med andra studier med friska hästar. En studie tog upp problematiken i provtagning och att korrelationen mellan fenotypiska och genotypiska tester är svag. Detta kan leda till att man får falska resultat ifall de genetiska testerna visar att bakterien bär på en resistent gen medan den i de fenotypiska testerna är känslig (Wolny-Kołodka and Lenart-Boroń, 2018).

Orsaken till en högre prevalens hos häst i samband med klinikbesök kan förklaras genom riskfaktorerna. Flera studier tydde på att ESBL sprids nosokomialt (Apostolakos et al., 2017; Maddox et al., 2012b; Williams et al., 2013). Behandling med antibiotika anses också öka resistensen (de Lagarde et al., 2019; Sadikalay et al., 2018). I den senare nämnda studien ingick dock endast 4 hästar; 2 behandlades och 2 i kontrollgrupp. För att göra en mer tillförlitlig studie kunde antalet ha ökats. Dock stämmer resultaten överens med andra artiklar. I en annan studie fanns det dock ingen skillnad. Dessa hästar var redan inlagda på klinik och kunde lika väl ha smittats nosokomialt, därav gav resultatet inte någon statistisk signifikant skillnad mellan antibiotikabehandling och ingen behandling (Apostolakos et al., 2017)

Resistens i den generella populationen var högre på de stall där någon häst varit inlagd på djursjukhus. Galoppstall och ridskolor hade högre resistens (de Lagarde et al., 2019; Maddox et al., 2012b). Detta kan tros bero på den större rörelsen av hästar och människor som leder till att mera bakterier sprids som då potentiellt kan överföra gener horisontellt. Vilket leder oss in på spridningen av resistent gener bland häst. I de flesta länder dominerade *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{CTX-M-2}*, *bla_{CTX-M-14}*, *bla_{SHV-1}*, *bla_{CMY-1}* (Adams et al., 2018b; Apostolakos et al., 2017; de Lagarde et al., 2019; Lupo et al., 2018; Sadikalay et al., 2018; Walther et al., 2018). Även i en jämförande studie mellan Frankrike och Sverige, vars länders antibiotikaanvändning skiljer sig, var det samma gener som dominerade. Oavsett ursprungsland hade majoriteten (80%) av isolaten den resistent genen på IncHI1 plasmid (Lupo et al., 2018). Det kan även bero på att häst möjligen är reservoar för just denna typ av bakterie.

Intressant nog var det även samma gener inom MRSA som förekom mest frekvent i de flesta studierna, spa-typen t011, som ingår i MLST-klustret ST398, och t064 (van Duijkeren et al., 2010, Haenni et al., 2010, Bergström et al., 2012a, Islam et al., 2017). ST398 har setts väldigt frekvent hos gris och därmed anses ha spridit sig från gris (van Duijkeren et al., 2010). Kontroversiellt nog fann en studie utförd i Danmark att hästarna inte ens varit i kontakt med grisar, vilket enligt studien kan tyda på att hästen är reservoar för den bakterien (Islam et al., 2017). Människor kanske kan ha orsakat spridningen från gris till häst, men det framgick inte i studien.

I likhet med ESBL var det kliniker och stora stall som var riskfaktorer för MRSA. Signifikant association fann man mellan stall för >20 hästar och MRSA (Weese et al., 2005). ESBL hade

ökad spridning på stall med mer än fem arbetare och det kan tänkas korrelera med att stora stall har oftast mer personal, vilket kan leda till en större rörelse av bakterier. BHS ansågs även den spridas med människor som sedan kunde smitta hästar. Eftersom Island är väldigt strikt med vilka djur som får komma in i landet stärker detta även antagande att *S. equi* subsp. *zooepidemicus* kan ha spridits från människa (Davies, 2017).

MRSA sprids även nosokomialt (Bergström et al., 2012a). I Bergström et al., (2012a) var denna MRSA-typ även resistent mot alla godkända preparat i Sverige så studien tog upp att det borde studeras mer om antibiotikafri sårvård för att förbättra behandlingsresultatet av en sådan infektion. Nosokomial smitta togs även upp i Tirosh-Levy et al., (2015) där operation troddes ha gett ökad risk för kolonisation av MRSA. Dock kan detta tyda på en confounding bias i och med att hästarna som opererades även behandlades med quinoloner som ska ha gett en sju gånger högre risk för kolonisering av MRSA.

Renrasiga hästar var signifikant mer MRSA-positiva. (Oguttu et al., 2017, Adams et al., 2018a, Weese et al., 2005, Tirosh-Levy et al., 2015) Detta kan bero på att djurägare med renrasiga hästar generellt sätt investerar mera, tävlar mera och indirekt därmed behandlar hästarna med mer antibiotika. Snarlikt med stora stall är det en större rörelse av tävlingshästar och därmed kan antibiotikaresistensen spridas. Studien av Oguttu et al. (2017) tydde även på att renrasiga hästar oftare skulle vara bärare av MDR bakterier. Dock kan inte denna studie ställas lika med de andra studierna eftersom i denna studie undersöktes inte MRSA specifikt.

Unga hästar och föl var även starkt associerade med att vara MRSA-positiva. (Adams et al., 2018a, Oguttu et al., 2017) Det kan bero på deras sämre immunstatus som gör dem mer känsliga för infektion och därmed behandlas mer med antibiotika. I och med detta kan föl snabbare läggas in på djursjukhus och väl där kan fölet sedan smittas nosokomialt med antibiotikaresistenta bakterier. BHS var även associerad med ung ålder (Toombs-Ruane et al., 2015). Även detta kan tros bero på unga hästars immunstatus.

Att få en enhetlig överblick över hur resistensläget ser ut i världen går inte i och med att det inte finns så många studier som kartlagt detta. Gällande BHS finns det överhuvudtaget inte tillräckligt med tillgängliga studier och av de studier som fanns gavs inte något exakt svar på min frågeställning. De flesta studier som genomförts gällande antibiotikaresistensläget har forskarna skrivit i konklusionen att detta borde studeras om och kartläggas på ett bättre sätt. Det ser ut som om det handlar om relativt samma resistensgener som sprids bland hästar i olika länder. Resistensmekanismer är inget jag gått mera in på i denna litteraturstudie, men det kan även påverka varför just dessa gener sprids. De viktigaste riskfaktorerna utgörs av stall med boxplats, ju fler hästar det finns inackorderade, ju fler personer som arbetar, klinikbesök och antibiotikabehandling. Allt detta tyder på att hygien har en viktig roll i spridningen av resistent bakterier. Regelbunden provtagning av hästar kunde kanske vara en idé för att kartlägga hur allvarligt det är och så att man på klinik visste med vilka patienter man skall vara extra noggrann med.

Slutligen borde detta ämne studeras i större skala för att kunna svara på hur resistensläget egentligen ser ut och hur det skiljer sig mellan olika länder. Genom att kartlägga hur läget är och varför just dessa resistensgener sprids kunde man motverka spridningen av

antibiotikaresistens. Riskfaktorerna tyder på att hygien bland hästpersonal och på hästanläggningar/djursjukhus har en stor påverkan på att antibiotikaresistensen ökar. I och med en ökning av resistens borde andra behandlingsmetoder än antibiotika tas fram för infektioner på häst då tillgängliga antibiotika för häst är få.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Adams, R., Smith, J., Locke, S., Phillips, E., Erol, E., Carter, C., Odoi, A., (2018a). An epidemiologic study of antimicrobial resistance of *Staphylococcus* species isolated from equine samples submitted to a diagnostic laboratory. *BMC Veterinary Research* 14. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1367-6>
- Adams, R.J., Kim, S.S., Mollenkopf, D.F., Mathys, D.A., Schuenemann, G.M., Daniels, J.B., Wittum, T.E., (2018b). Antimicrobial-resistant Enterobacteriaceae recovered from companion animal and livestock environments. *Zoonoses Public Health* 65, 519–527. <https://doi.org/10.1111/zph.12462>
- Apostolakos, I., Franz, E., van Hoek, A.H.A.M., Florijn, A., Veenman, C., Sloet-van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M., Dierikx, C., van Duijkeren, E., (2017). Occurrence and molecular characteristics of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* in faecal samples from horses in an equine clinic. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72, 1915–1921. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx072>
- Bergström, K., Aspan, A., Landén, A., Johnston, C., Grönlund-Andersson, U., (2012a). The first nosocomial outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica* 54, 11. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-54-11>
- Bergström, K., Nyman, G., Widgren, S., Johnston, C., Grönlund-Andersson, U., Ransjö, U., (2012b). Infection prevention and control interventions in the first outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in an equine hospital in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica* 54, 14. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-54-14>
- Boyle, A.G., Rankin, S.C., Duffee, L.A., Morris, D., (2017). Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Equine Nasopharyngeal and Guttural Pouch Wash Samples. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 1551–1555. <https://doi.org/10.1111/jvim.14783>
- Davies, M.R., (2017). Straight from the Horse's "Mouth": Genomic Epidemiology of an Icelandic Equine Epidemic. *American Society for Microbiology* 8. <https://doi.org/10.1128/mBio.01613-17>

- de Lagarde, M., Larrieu, C., Praud, K., Schouler, C., Doublet, B., Sallé, G., Fairbrother, J.M., Arsenault, J., (2019). Prevalence, risk factors, and characterization of multidrug resistant and extended spectrum β -lactamase/AmpC β -lactamase producing *Escherichia coli* in healthy horses in France in 2015. *Journal of Veterinary Internal Medicine* <https://doi.org/10.1111/jvim.15415>
- Erol, E., Locke, S.J., Donahoe, J.K., Mackin, M.A., Carter, C.N., (2012). Beta-hemolytic *Streptococcus* spp. from horses: a retrospective study (2000–2010). *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24, 142–147. <https://doi.org/10.1177/1040638711434138>
- Boyen, Smet, A., Hermans, K., Butaye, P., Martens, A., Martel, A., Haesebrouck, F., (2013). Methicillin resistant staphylococci and broad-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in horses. *Veterinary Microbiology* 167, 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.05.001>
- Haenni, M., Targant, H., Forest, K., Sévin, C., Tapprest, J., Laugier, C., Madec, J.-Y., (2010). Retrospective Study of Necropsy-Associated Coagulase-Positive Staphylococci in Horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 22, 953–956. <https://doi.org/10.1177/104063871002200617>
- Isgren, C., (2018). Antimicrobial resistance in horses. *Veterinary Record* 183, 316–318. <https://doi.org/10.1136/vr.k3909>
- Islam, M.Z., Espinosa-Gongora, C., Damborg, P., Sieber, R.N., Munk, R., Husted, L., Moodley, A., Skov, R., Larsen, J., Guardabassi, L., (2017). Horses in Denmark Are a Reservoir of Diverse Clones of Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology* 8, 543. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00543>
- Lupo, A., Haenni, M., Saras, E., Gradin, J., Madec, J.-Y., Börjesson, S., (2018). Is blaCTX-M-1 Riding the Same Plasmid Among Horses in Sweden and France? *Microbial Drug Resistance* 24, 1580–1586. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0412>
- Maddox, T.W., Clegg, P.D., Diggle, P.J., Wedley, A.L., Dawson, S., Pinchbeck, G.L., Williams, N.J., (2012a). Cross-sectional study of antimicrobial-resistant bacteria in horses. Part 1: Prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Equine Veterinary Journal* 44, 289–296. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00441.x>
- Maddox, T.W., Clegg, P.D., Williams, N.J., Pinchbeck, G.L., (2015). Antimicrobial resistance in bacteria from horses: Epidemiology of antimicrobial resistance. *Equine Veterinary Journal* 47, 756–765. <https://doi.org/10.1111/evj.12471>
- Maddox, T.W., Pinchbeck, G.L., Clegg, P.D., Wedley, A.L., Dawson, S., Williams, N.J., (2012b). Cross-sectional study of antimicrobial-resistant bacteria in horses. Part 2: Risk factors for faecal carriage of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in

horses. *Equine Veterinary Journal* 44, 297–303. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00440.x>

- Newton, J.R., Laxton, R., Wood, J.L.N., Chanter, N., (2008). Molecular epidemiology of *Streptococcus zooepidemicus* infection in naturally occurring equine respiratory disease. *The Veterinary Journal* 175, 338–345. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.02.018>
- Oguttu, J.W., Qekwana, D.N., Odoi, A., (2017). An Exploratory Descriptive Study of Antimicrobial Resistance Patterns of *Staphylococcus* Spp. Isolated from Horses Presented at a Veterinary Teaching Hospital. *BMC Veterinary Research* 13. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1196-z>
- Sadikalay, S., Reynaud, Y., Guyomard-Rabenirina, S., Falord, M., Ducat, C., Fabre, L., Le Hello, S., Talarmin, A., Ferdinand, S., (2018). High genetic diversity of extended-spectrum β -lactamases producing *Escherichia coli* in feces of horses. *Veterinary Microbiology* 219, 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.04.016>
- SVA, (2018). Antibiotikaresistens hos bakterier från svenska hästar 2.
- Tenover, F.C., (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. Am. J. Med., Antimicrobial Resistance Prevention Initiative: Proceedings of an Expert Panel on Resistance. *The American Journal of Medicine* 119, S3–S10. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.011>
- Tirosh-Levy, S., Steinman, A., Carmeli, Y., Klement, E., Navon-Venezia, S., (2015). Prevalence and risk factors for colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and other *Staphylococci* species in hospitalized and farm horses in Israel. *Preventive Veterinary Medicine* 122, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.09.007>
- Toombs-Ruane et al., (2015) Antimicrobial Susceptibilities of Aerobic Isolates from Respiratory Samples of Young New Zealand Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, 1700–1706.
- van Duijkeren, E., Moleman, M., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M., Multem, J., Troelstra, A., Fluit, A.C., van Wamel, W.J.B., Houwers, D.J., de Neeling, A.J., Wagenaar, J.A., (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: An investigation of several outbreaks. *Veterinary Microbiology* 141, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.009>
- van Spijk, J.N., Schmitt, S., Fürst, A., Schoster, A., (2016). A retrospective study of bacterial pathogens in an equine hospital (1988–2014). *Schweiz Arch Tierheilkd* 158, 423–431. <https://doi.org/10.17236/sat00068>
- Walther, B., Klein, K.-S., Barton, A.-K., Semmler, T., Huber, C., Wolf, S.A., Tedin, K., Merle, R., Mitrach, F., Guenther, S., Lübke-Becker, A., Gehlen, H., (2018). Extended-

spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Acinetobacter baumannii* among horses entering a veterinary teaching hospital: The contemporary “Trojan Horse.” *PLoS ONE* 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191873>

- Weese, J.S., Rousseau, J., Traub-Dargatz, J.L., Willey, B.M., McGeer, A.J., Low, D.E., (2005). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. *Journal of American Veterinary Medical Association* 226, 580–583.
- Weese, J.S., van Duijkeren, E., (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary Microbiology, Zoonoses: Advances and Perspectives* 140, 418–429. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.01.039>
- Williams, A., Christley, R.M., McKane, S.A., Roberts, V.L.H., Clegg, P.D., Williams, N.J., (2013). Antimicrobial resistance changes in enteric *Escherichia coli* of horses during hospitalisation: Resistance profiling of isolates. *The Veterinary Journal* 195, 121–126. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.08.001>
- Wolny-Koładka, K., Lenart-Boroń, A., (2018). Antimicrobial resistance and the presence of extended-spectrum beta-lactamase genes in *Escherichia coli* isolated from the environment of horse riding centers. *Environmental Science and Pollution Research* 25, 21789–21800. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2274-x>