

## Temadag i anledning af Antibiotic Awareness Week uge 46, 2016

Mødet retter sig mod personer med sundhedsfaglig baggrund og interesse for infektionshygiejne, antibiotikaresistens, antibiotikapolitik, kost, forebyggelse og behandling

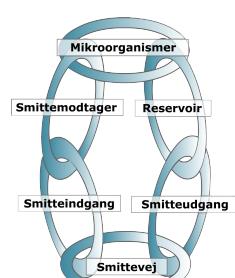
### Tidspunkt og sted

D. 17. november 2016, Foredragssalen, SSI, Artillerivej 5, 2300 København S

### Vejen til det gode helbred går (også) gennem tarmen

Hvordan påvirker kost og antibiotika tarmfloraen – hvilke konsekvenser kan det have for udvikling af sygdomme – og er der muligheder for forebyggelse og behandling?

I afdelingen for Mikrobiologi & Infektionskontrol er der fokus på forebyggelse af sundhedssektorerhvervede infektioner og **antibiotikaresistens** ved hjælp af hhv. **Nationale Infektionshygiejniske retningslinjer** og en **restriktiv antibiotikapolitik**.



I uge 46 er det **International Antibiotic Awareness** uge. Vi plejer traditionen tro i denne uge at sætte fokus på forekomsten af de resistente mikroorganismer i Danmark herunder de resistente og særligt virulente mikroorganismer, som man kan bære i sin tarm. I den sammenhæng plejer vi med udgangspunkt i smittekaeden at tale om metoder til forebyggelse af spredning af disse patogene mikroorganismer ved hjælp af **håndhygiejne**, rengøring, desinfektion og sterilisation og rationel anvendelse af antibiotika.  
I de senere år har der nationalt og internationalt været en stigende opmærksomhed på **mikrobiomet** og den rolle som tarmens mikroorganismer spiller for vores helbred.

I år kunne vi derfor godt tænke os at tilføje et nyt perspektiv til Antibiotic Awarenessugen og dreje fokus over på sidste led i **smittekæden** og på sammenhængen mellem værtens tarmflora - og helbred, kost og brug af antibiotika i et bredere folkesundhedsperspektiv.

### Dagens indlæg vil således overordnet debattere følgende

- Hvilken betydning har tarmfloraen for udvikling af sygdomme?
- Hvilke forebyggelses- eller behandlingsmuligheder har vi?
- Kan denne viden anvendes i den information, som vi som sundhedsprofessionelle giver til borgerne?

### Program

[Program som pdf](#)

Tidspunkt	Program
9.30 - 10.00	<b>Registrering og kaffe</b>
10.00 - 10.15	<b>Velkomst og baggrund for dagen</b> , v. Jette Holt, Hygiejnesygeplejerske, Cand. pæd. pæd., Central Enhed for Infektionshygiejne, SSI
10.15 - 10.35	<b>Mikrobiomet – hvad ved vi om det og hvordan undersøger vi det?</b> v. Paal Skytt Andersen, Afsnitsleder, Mikrobiologi og infektionshygiejne, SSI
10.40 - 11.00	<b>Antibiotikaresistens anno 2016 – hvor står vi?</b> v. Anne Kjærulf, Overlæge, Central Enhed for Infektionshygiejne, SSI
11.05 - 11.25	<b>Faktorer der påvirker udviklingen af børns tarmmikrobiota</b> v. Martin Frederik Laursen, Civilingeniør (Cand. Polyt.) i Bioteknologi og PhD studerende ved DTU Fødevareinstitut
11.30 - 11.50	<b>Tarm-mikrobiomet og overvægt i barnealderen</b> v. Cilius Esmann Fonvig, læge, ph.d., H.C. Andersen Børnehospital, Odense

Tidspunkt	Program
	Universitetshospital og Enheden for overvægtige børn og unge, Børneafdelingen, Holbæk Sygehus
11.55 - 12.35	<b>Frokost</b>
12.35 - 12.55	<b>Tarm-mikrobiomet og børneastma</b> v. Jonathan Thorsen, Læge, ph.d.-studerende, COPSAC - Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Dansk BørneAstma Center, Gentofte Hospital
13.00 - 13.20	<b>Har microbiomet betydning ved Multipel Sclerose?</b> v. Annette Bang Oturai, MD, PhD, overlæge, Forskningslektor, Dansk Multiple Sclerose Center, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej
13.25 - 13.45	<b>Kostens betydning for mikrobiomet</b> v. Dorit Vedel Ankersen, Cand. tech. al., cand. scient. Klinisk ernæring og phd studerende, Nordsjællands Hospital, Frederikssund.
13.50 - 14.05	<b>Pause</b>
14.05 - 14.25	<b>Manipulation af tarmens mikrobiom som forebyggelse og behandling af C. difficile - et klinisk perspektiv</b> v. Mahtab Chehri, læge, klinisk assistent, PhD-studerende, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Københavns Universitet
14.30 - 15.00	<b>Hvilken forskning skal til for at vise nytten af viden om tarmfloraen – ret og vrang i debatten</b> v. Thorkild IA Sørensen, Professor i metabolisk og klinisk epidemiologi, Metabolismecenteret og Institut for Folkesundhedsvideneskab, Københavns Universitet, og Institut for Sygdomsforebyggelse, Region Hovedstaden
15.00 - 15.20	<b>Rationel antibiotikapolitik</b> v. Ute Wolff Sønksen, afdelingslæge i referencelaboratorie for antibiotikaresistens og stafylokokker og redaktør for DANMAP, SSI
15.25	<b>Afrunding</b>

Sidst redigeret 21. november 2016

### Læs mere

#### Om nogle af temadagens emner:

[Tarmbakterier kan have betydning for overvægt i barnealderen](#)

[The Role of the Gut Microbiota in Childhood Obesity](#)

[Et sundhedspolitisk fatamorgana?](#)

[Long-term risk of cardiovascular and cerebrovascular disease after removal of the colonic microbiota by colectomy: a cohort study based on the Danish National Patient Register from 1996 to 2014](#)

#### Om European Antibiotic Awareness Week:

[SSI om antibiotikaforbrug og resistens](#)

[Website \(ecdc\)](#)

[Håndhygiejnesiden](#)

[Undervisningsmateriale til skoleelever](#)

[Antibiotika overvågning i Danmark](#)

[Forekomst af antibiotikaresistens i Europa \(EARS-Net\)](#)

[Forbrug af antibiotika i Europa \(ESAC\)](#)

### Håndhygiejne gør en forskel!

Husk den på de rigtige tidspunkter,

og gør det undervejs fra den ene patient til den næste!



[Læs mere om håndhygiejne...](#)

---

Printet fra www.ssi.dk den 21.11.2016, kl. 15:11  
© Statens Serum Institut 2016

Siden kan findes på adressen:

[Forsidé](#) > [Infektionshygiejne](#) > [Kalender](#) > [Temadage](#) > [Temadag - Antibiotic Awareness Week 2016](#)

**Statens Serum Institut**

Artillerivej 5  
2300 Kbh S  
T 3268 3268  
F 3268 3868  
EAN 5798000362192  
E [serum@ssi.dk](mailto:serum@ssi.dk)

---

[Ansvarsfraskrivelse](#)  
[Ophavsret](#)  
[Læs højt](#)  
[Sitemap](#)



## Program for temadag i forbindelse med Antibiotic Awareness Week

Dato: 17. november 2016

Sted: Foredragssalen, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, 2300 København S

Tidspunkt	Program
9.30 - 10.00	<b>Registrering og kaffe</b>
10.00 - 10.15	<b>Velkomst og baggrund for dagen</b> , v. Jette Holt, Hygiejnesygeplejerske, Cand. pæd. pæd., Central Enhed for Infektionshygiejne, SSI
10.15 - 10.35	<b>Mikrobiomet – hvad ved vi om det og hvordan undersøger vi det?</b> v. Paal Skytt Andersen, Afsnitsleder, Mikrobiologi og infektionshygiejne, SSI
10.40 - 11.00	<b>Antibiotikaresistens anno 2016 – hvor står vi?</b> v. Anne Kjerulf, Overlæge, Central Enhed for Infektionshygiejne, SSI
11.05 - 11.25	<b>Faktorer der påvirker udviklingen af børns tarmmikrobiota</b> v. Martin Frederik Laursen, Civilingeniør (Cand. Polyt.) i Bioteknologi og PhD studerende ved DTU Fødevareinstitut
11.30 - 11.50	<b>Tarm-mikrobiomet og overvægt i barnealderen</b> v. Cilius Esmann Fonvig, læge, ph.d., H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital og Enheden for overvægtige børn og unge, Børneafdelingen, Holbæk Sygehus
11.55 - 12.35	<b>Frokost</b>
12.35 - 12.55	<b>Tarm-mikrobiomet og børneastma</b> v. Jonathan Thorsen, Læge, ph.d.-studerende, COPSAC - Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Dansk BørneAstma Center, Gentofte Hospital
13.00 - 13.20	<b>Har microbiomet betydning ved Multipel Sclerose?</b> v. Annette Bang Oturai, MD, PhD, overlæge, Forskningslektor, Dansk Multiple Sclerose Center, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej
13.25 - 13.45	<b>Kostens betydning for mikrobiomet</b> v. Dorit Vedel Ankersen, Cand. tech. al., cand. scient. Klinisk ernæring og phd studerende, Nordsjællands Hospital, Frederikssund.
13.50 - 14.05	<b>Pause</b>
14.05 - 14.25	<b>Manipulation af tarmens mikrobiom som forebyggelse og behandling af C. difficile - et klinisk perspektiv</b> v. Mahtab Chehri, læge, klinisk assistent, PhD-studerende, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Københavns Universitet
14.30 - 15.00	<b>Hvilken forskning skal til for at vise nytten af viden om tarmfloraen – ret og vrang i debatten</b> v. Thorkild IA Sørensen, Professor i metabolisk og klinisk epidemiologi, Metabolismecenteret og Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, og Institut for Sygdomsforebyggelse, Region Hovedstaden
15.00 - 15.20	<b>Rationel antibiotikapolitik</b> v. Ute Wolff Sønksen, afdelingslæge i referencelaboratorie for antibiotikaresistens og stafylokokker og redaktør for DANMAP, SSI
15.25	<b>Afrunding</b>

# ANTIBIOTIC AWARENESS WEEK

Jette Holt

Hygiejnesygeplejerske, cand.pæd.pæd  
Central Enhed for Infektionshygiejne  
Statens Serum Institut

Awareness Week 17. november 2016

# ANTIBIOTIC AWARENESS BUDSKABER

STATENS  
SERUM  
INSTITUT



- Antibiotic Awareness Week /European Antibiotic Day
- Antibiotikaresistens er et stigende folkesundhedsproblem i Europa
- Eksponering for antibiotika hænger sammen med udvikling af antibiotikaresistens
- Påvirke viden, holdning og handling på mange niveauer

EUROPÆISK ANTIBIOTIKADAG

ET EUROPÆISK SUNDHEDSINITIATIV

dansk (da)

ecdc

ANTIBIOTIC RESISTANCE

HANDLE ANTIBIOTICS WITH CARE

WHAT HEALTH WORKERS CAN DO

- 1 Prevent infections by ensuring your hands, instruments and environment are clean
- 2 Keep your patients' vaccinations up to date
- 3 If you think a patient might need antibiotics, where possible, test to confirm and find out which one
- 4 Only prescribe and dispense antibiotics when they are truly needed
- 5 Prescribe and dispense the right antibiotic at the right dose for the right duration

www.who.int/drugresistance

#AntibioticResistance

World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE

HANDLE ANTIBIOTICS WITH CARE

WHAT YOU CAN DO

- 1 Only use antibiotics when prescribed by a certified health professional
- 2 Always take the full prescription, even if you feel better
- 3 Never use left over antibiotics
- 4 Never share antibiotics with others
- 5 Prevent infections by regularly washing your hands, avoiding close contact with sick people and keeping your vaccinations up to date

www.who.int/drugresistance

#AntibioticResistance

World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE

HANDLE ANTIBIOTICS WITH CARE

WHAT POLICY MAKERS CAN DO

- 1 Ensure you have a robust national action plan to tackle antibiotic resistance
- 2 Improve surveillance of antibiotic-resistant infections
- 3 Strengthen policies and implementation of infection prevention and control measures
- 4 Regulate and promote the appropriate use of quality medicines
- 5 Make information on the impact of antibiotic resistance available

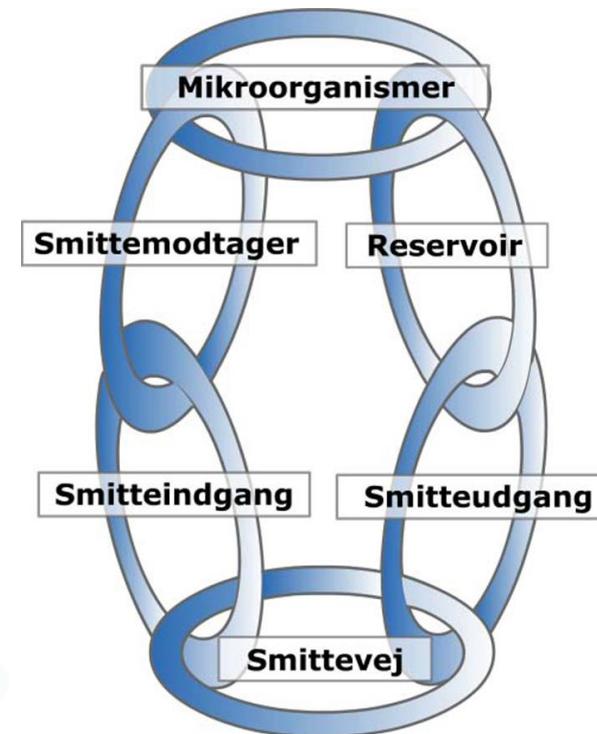
www.who.int/drugresistance

#AntibioticResistance

World Health Organization

# HVORDAN FOREBYGGER VI RESISTENSUDVIKLING OG SPREDNING AF MDRO I DK?

- ❖ Rettidig diagnostik
- ❖ Rationel antibiotikapolitik
  - Retningslinjer, antibiotikaaudit
- ❖ Forebygger spredning af MDRO
- ❖ Fokus på smittekæden
  - Infektionshygiejniske retningslinjer
    - Håndhygiejne
    - Rengøring
    - Desinfektion
    - Sterilisation
    - Generelle infektionshygiejniske retningslinjer
    - Supplerende infektionshygiejniske retningslinjer
- ❖ Primærsektoren står for knap 90 % af forbruget med 16,4 DID og hospitalssektoren for de resterende 2,2 DID. (Danmap 2015)



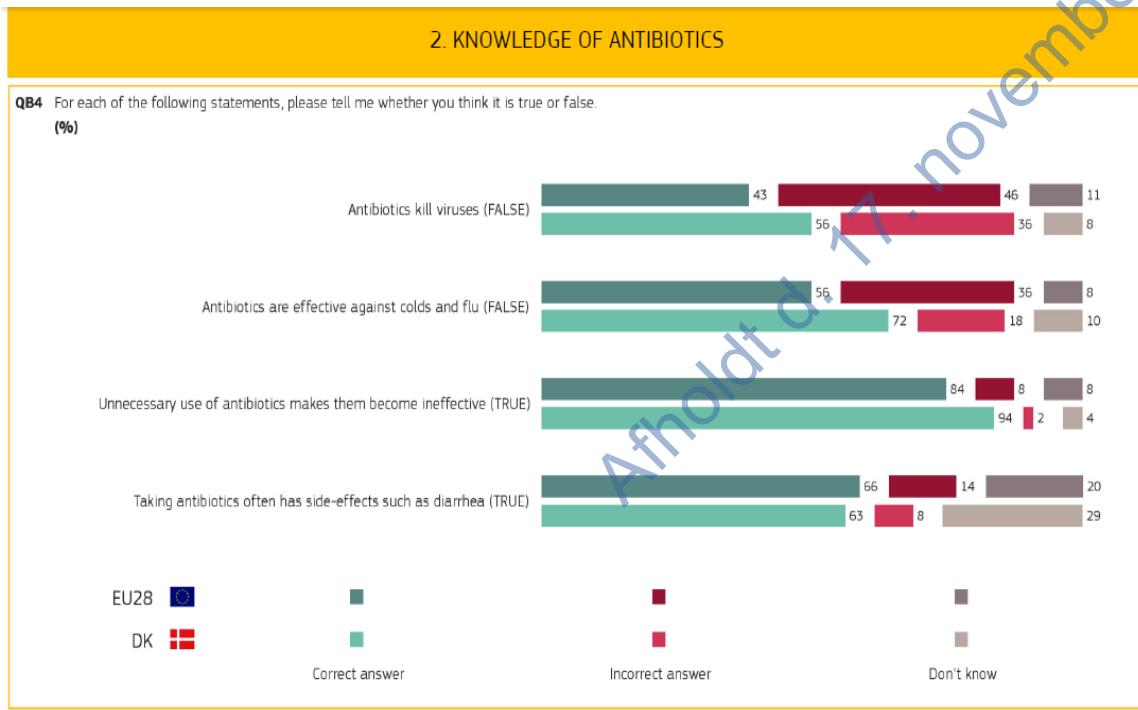
# HOLDNINGER TIL ANTIBIOTIKAUDSKRIVELSE

- Borgerne ser ikke antibiotikaresistens, som et problem de kan forebygge eller som de har en andel i. [Hawkins NJ<sup>1</sup>](#), [Wood F](#), [Butler CC](#). 2007
- Der skal en samlet adfærdsændring til for at mindske forbruget/resistensudviklingen
- [Edgar T](#), [Boyd SD](#), [Palamé MJ](#). 2007, [Morris ZS<sup>1</sup>](#), [Clarkson PJ](#). 2009
- Patienterne beder om dem – og de får dem – men 25 % gør ikke kuren færdig
- [McNulty CA](#), [Nichols T](#), [French DP](#), [Joshi P](#), [Butler CC](#). 2013
- Holdninger til antibiotika er noget man trænes i, og så bliver det til vaner
- [Dallas A](#), [van Driel M](#), [van de Mortel T](#), [Magin P](#) 2014
- En indgående forklaring til borgeren om antibiotika påvirker kravet om antibiotika
- [Tonkin-Crine S<sup>1</sup>](#), [Anthierens S<sup>2</sup>](#), [Francis NA<sup>3</sup>](#), [Brugman C<sup>4</sup>](#), [Fernandez-Vandelllos P<sup>5</sup>](#), [Krawczyk J<sup>6</sup>](#), [Llor C<sup>7</sup>](#), [Yardley L<sup>8</sup>](#),  
[Coenen S<sup>2</sup>](#), [Godycki-Cwirko M<sup>6</sup>](#), [Butler CC<sup>3</sup>](#), [Verheij TJ<sup>4</sup>](#), [Goossens H<sup>2</sup>](#), [Little P<sup>1</sup>](#), [Cals JW<sup>9</sup>](#); [GRACE INTRO team](#). 2014
- [Lucas PJ<sup>1</sup>](#), [Cabral C](#), [Hay AD](#), [Horwood J](#) 2015

Ajourd'hui 11 novembre 2016

# DANSKERNE VED AT....

- Antibiotika ikke slår virus ihjel
- Antibiotika ikke er effektivt ved influenza og forkølelse
- Unødig brug af antibiotika bidrager til resistensudvikling
- Brug af antibiotika kan have bivirkninger som fx diarre
- Special Eurobarometer 445, 1010 interviews i Dk 09-18.416



Antibiotika - bivirkning eller virkning?

#### Antibiotika virker aldrig på virus

9 ud af 10 tilfælde med hoste skyldes virus. Antibiotika virker ikke på virus, kun på infektioner der skyldes bakterier.

#### Antibiotika virker kun begrænset på lette bakterieinfektioner

Hvis du normalt er sund og rask, er det bedst, at kroppen selv klarer en let bakterieinfektion. Hvis du derimod får antibiotika, er der kun en lille chance for at blive hurtigere rask – typisk blot 1 dag før. Til gengæld kan du opleve bivirkninger af medicinen.

#### Antibiotika har bivirkninger

1 ud af 8 personer, der får antibiotika mod hoste, vil få bivirkninger i form af mavesmerter, diarré, opkastning eller udslæt.

#### Antibiotika giver risiko for resisteante bakterier

Bakterier kan blive modstandsdygtige over for antibiotika. For at vi kan beholde antibiotika som en effektiv medicin mod alvorlige bakterielle infektioner, er det derfor vigtigt at begrænse overflødig brug af antibiotika.

Hoste generer  
- men antibiotika  
hjælper sjældent



Gå til læge og bliv undersøgt  
ved længerevarende hoste  
Læs mere på [www.antibiotikakampanje.dk](http://www.antibiotikakampanje.dk)

ANTIBIOTIKA  
ELLER EJ?

Plakaten "Hoste generer - men  
antibiotika hjælper sjældent"



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/biochpharm](http://www.elsevier.com/locate/biochpharm)

## Review

### Antibiotic use and microbiome function

Manuel Ferrer <sup>a,\*</sup>, Celia Méndez-García <sup>b</sup>, David Rojo <sup>c</sup>, Coral Barbas <sup>c</sup>, Andrés Moya <sup>d,e,f,\*</sup>

<sup>a</sup>Institute of Catalysis, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, Spain

<sup>b</sup>Carl R. Woese Institute for Genomic Biology, Urbana, USA

<sup>c</sup>Centro de Metabolómica y Bioanálisis (CEMBIO), Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo, Campus Montepríncipe, Madrid, Spain

<sup>d</sup>Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Community Public Health (FISABIO), Valencia, Spain

<sup>e</sup>Network Research Center for Epidemiology and Public Health (CIBER-ESP), Madrid, Spain

<sup>f</sup>Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva (Universidad de Valencia), Valencia, Spain

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 8 July 2016

Accepted 12 September 2016

Available online xxxx

##### Chemical compounds studied in this article:

Ampicillin (PubChem CID: 6249)

Cephalosporin (PubChem CID: 25058126)

Ciprofloxacin (PubChem CID: 2764)

Clindamycin (PubChem CID: 29029)

Erythromycin (PubChem CID: 12560)

Gentamicin (PubChem CID: 3467)

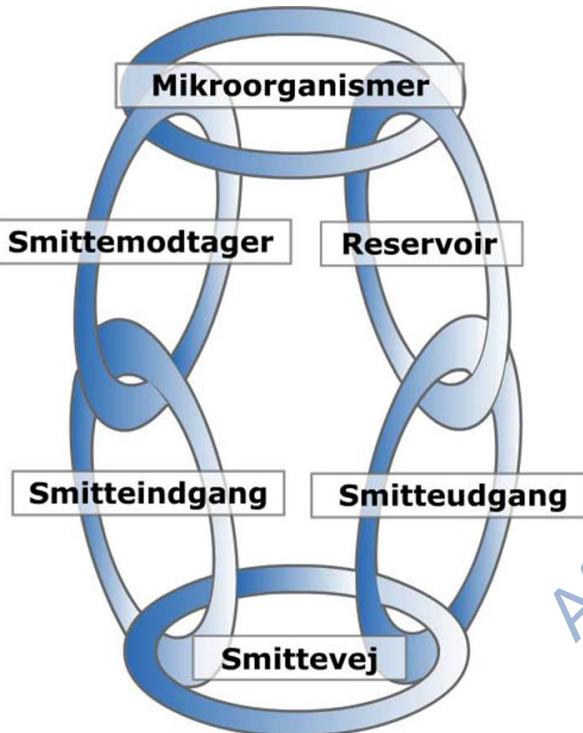
Metronidazole (PubChem CID: 4173)

Streptomycin (PubChem CID: 19649)

Tetracycline (PubChem CID: 54675776)

Vancomycin (PubChem CID: 14969)

##### Keywords:



#### ABSTRACT

Our microbiome should be understood as one of the most complex components of the human body. The use of  $\beta$ -lactam antibiotics is one of the microbiome covariates that influence its composition. The extent to which our microbiota changes after an antibiotic intervention depends not only on the chemical nature of the antibiotic or cocktail of antibiotics used to treat specific infections, but also on the type of administration, duration and dose, as well as the level of resistance that each microbiota develops. We have begun to appreciate that not all bacteria within our microbiota are vulnerable or reactive to different antibiotic interventions, and that their influence on both microbial composition and metabolism may differ. Antibiotics are being used worldwide on a huge scale and the prescription of antibiotics is continuing to rise; however, their effects on our microbiota have been reported for only a limited number of them. This article presents a critical review of the antibiotics or antibiotic cocktails whose use in humans has been linked to changes in the composition of our microbial communities, with a particular focus on the gut, oral, respiratory, skin and vaginal microbiota, and on their molecular agents (genes, proteins and metabolites). We review the state of the art as of June 2016, and cover a total of circa 68 different antibiotics. The data herein are the first to compile information about the bacteria, fungi, archaea and viruses most influenced by the main antibiotic treatments prescribed nowadays.

© 2016 Published by Elsevier Inc.

# PROGRAM



Tidspunkt	Program
9.30 - 10.00	Registrering og kaffe
10.00 - 10.15	Velkomst og baggrund for dagen, v. Jette Holt, Hygiejnesygeplejerske, Cand. pæd. pæd., Central Enhed for Infektionshygiejne, SSI
10.15 - 10.35	Mikrobiomet – hvad ved vi om det og hvordan undersøger vi det? v. Paal Skytt Andersen, Afsnitsleder, Mikrobiologi og infektionshygiejne, SSI
10.40 - 11.00	Antibiotikaresistens anno 2016 – hvor står vi? v. Anne Kjerulf, Overlæge, Central Enhed for Infektionshygiejne, SSI
11.05 - 11.25	Faktorer der påvirker udviklingen af børns tarmmikrobiota v. Martin Frederik Laursen, Civilingeniør (Cand. Polyt.) i Bioteknologi og PhD studerende ved DTU Fødevareinstitut
11.30 - 11.50	Tarm-mikrobiomet og overvægt i barnealderen v. Cilius Esmann Fonvig, læge, ph.d., H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital og Enheden for overvægtige børn og unge, Børneafdelingen, Holbæk Sygehus
11.55 - 12.35	Frokost
12.35 - 12.55	Tarm-mikrobiomet og børneastma v. Jonathan Thorsen, Læge, ph.d.-studerende, COPSAC - Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Dansk BørneAstma Center, Gentofte Hospital
13.00 - 13.20	Har microbiomet betydning ved Multipel Sclerose? v. Annette Bang Oturai, MD, PhD, overlæge, Forskningslektor, Dansk Multiple Sclerose Center, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej
13.25 - 13.45	Kostens betydning for mikrobiomet v. Dorit Vedel Ankersen, Cand. tech. al., cand. scient. Klinisk ernæring og phd studerende, Nordsjællands Hospital, Frederikssund.
13.50 - 14.05	Pause
14.05 - 14.25	Manipulation af tarmens mikrobiom som forebyggelse og behandling af C. difficile - et klinisk perspektiv v. Mahtab Chehri, læge, klinisk assistent, PhD-studerende, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Københavns Universitet
14.30 - 15.00	Hvilken forskning skal til for at vise nytten af viden om tarmfloraen – ret og vrang i debatten v. Thorkild IA Sørensen, Professor i metabolisk og klinisk epidemiologi, Metabolismecenteret og Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, og Institut for Sygdomsforebyggelse, Region Hovedstaden
15.00 - 15.20	Rationel antibiotikapolitik v. Ute Wolff Sønksen, afdelingslæge i referencelaboratorie for antibiotikaresistens og stafylokokker og redaktør for DANMAP, SSI
15.25	Afrunding

# **MIKROBIOMET – HVAD VED VI OM DET OG HVORDAN UNDERSØGER VI DET?**

Paal Skytt Andersen

Afholdt 17. november 2016



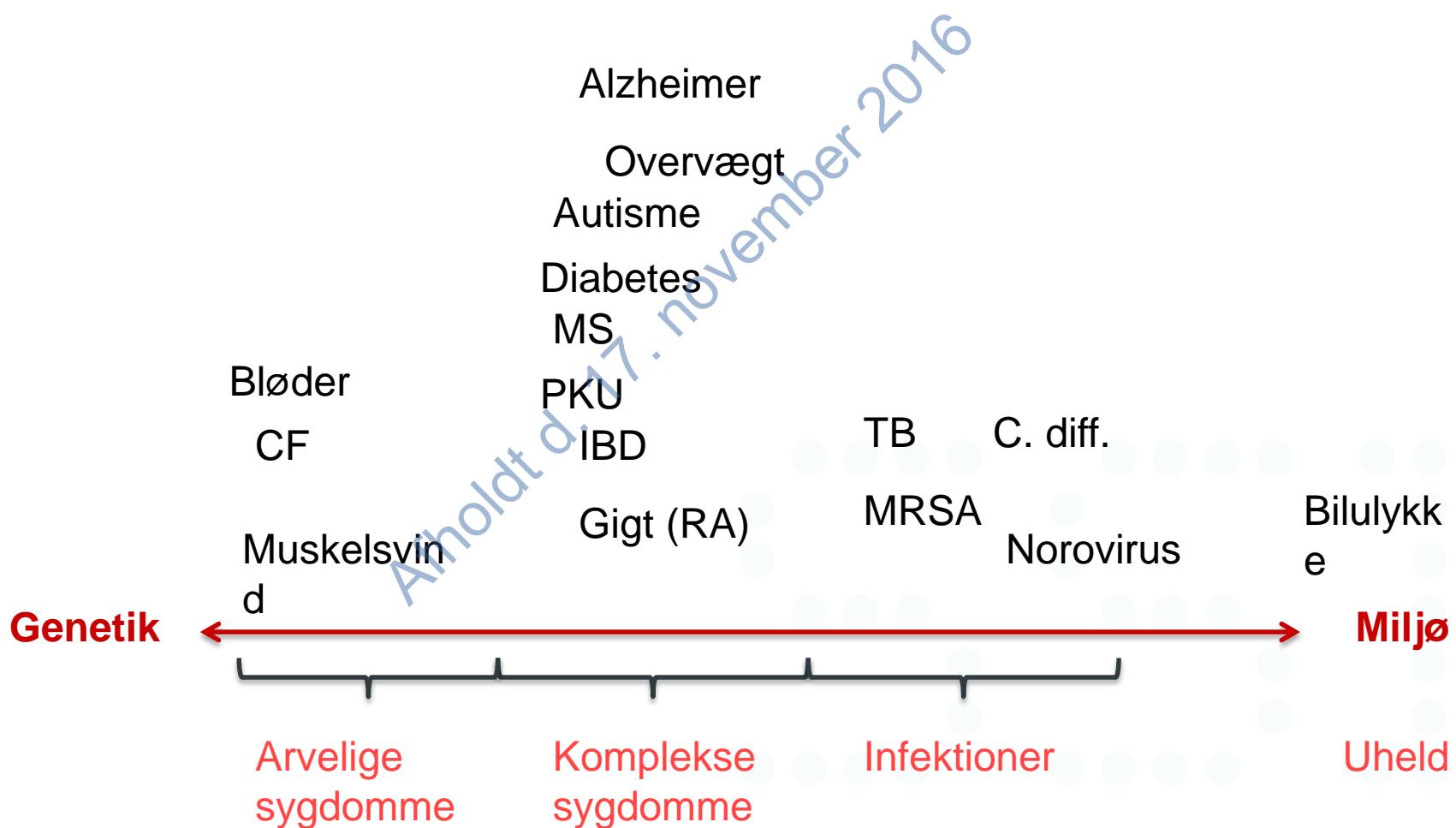
1. Modtagelighed for sygdom
2. Metoder til at vise association
3. Tarmflora
4. Metoder til at karakterisere mikrobiomet
5. Mikrobiotas indflydelse på helbred

Affoldt d. 17. november 2016

# **Associationsstudier**

A. Thølholm d. 17. november 2016

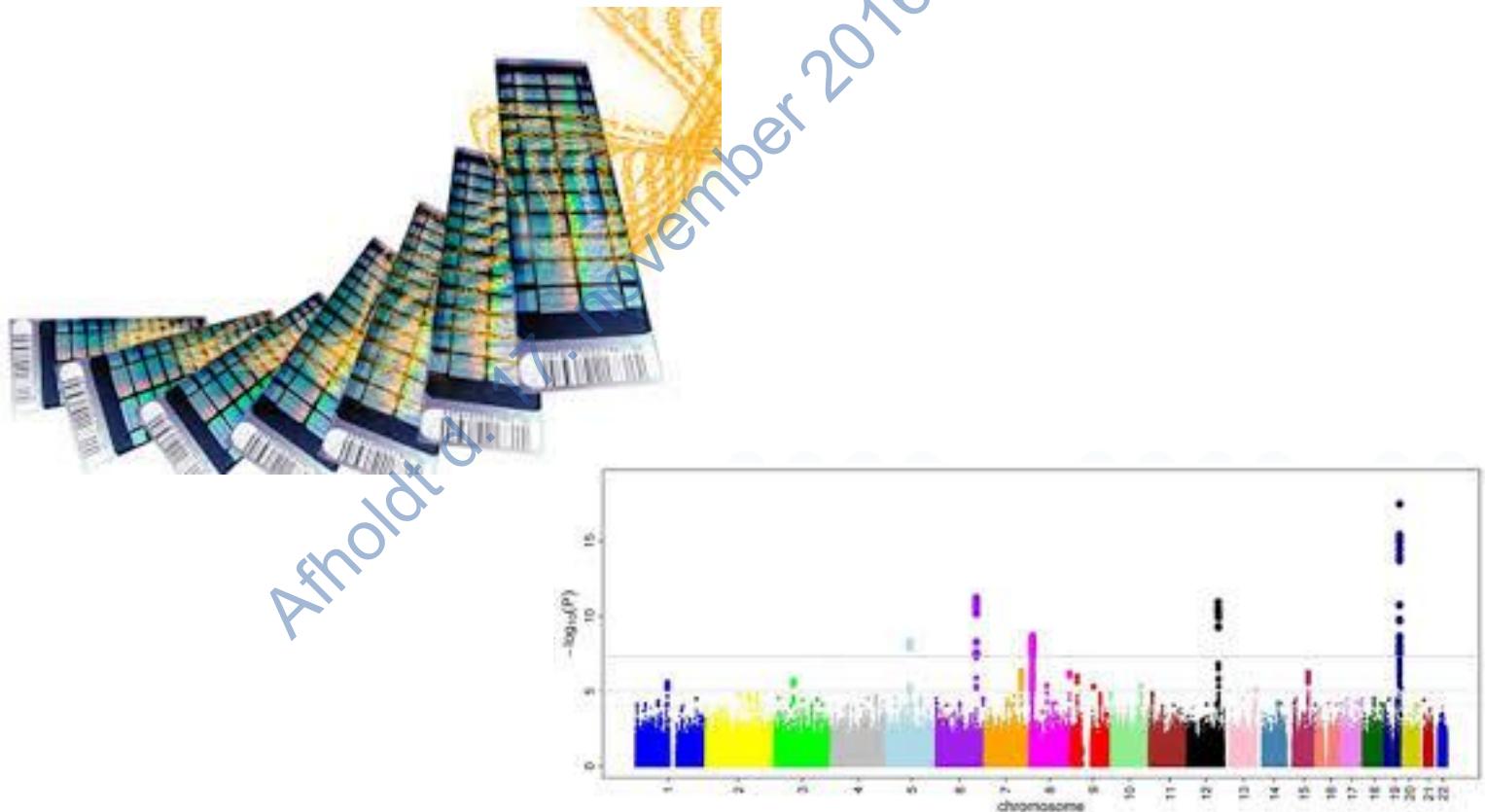




# Genome-wide association studier (GWAS)

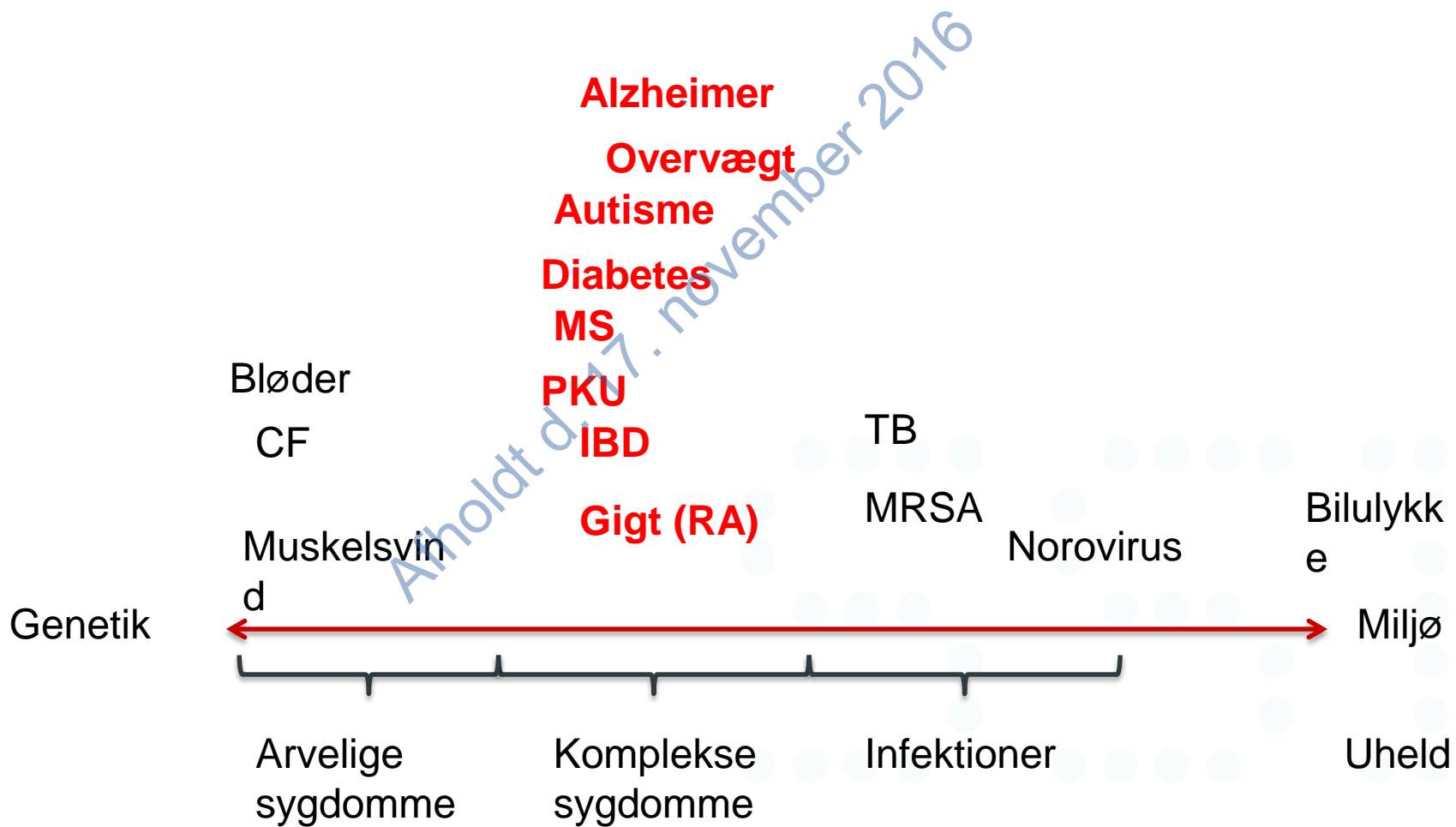
2005-2011

- Array-baserede studier (SNPs) >1100 studier
- SNP = polymorfier >0,5% eller 1%



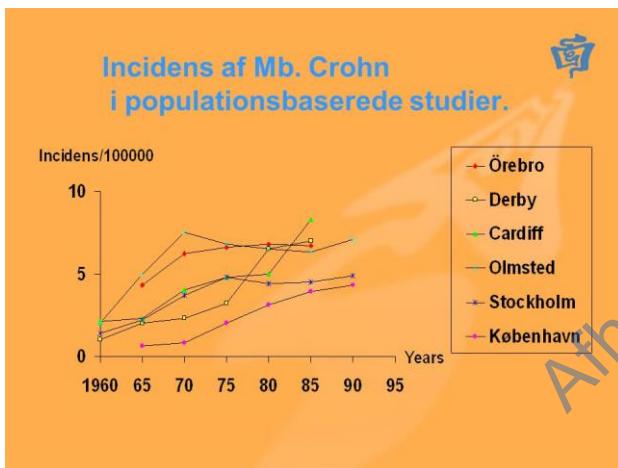
# GWAS – komplekse sygdomme

SNP associationer fundet

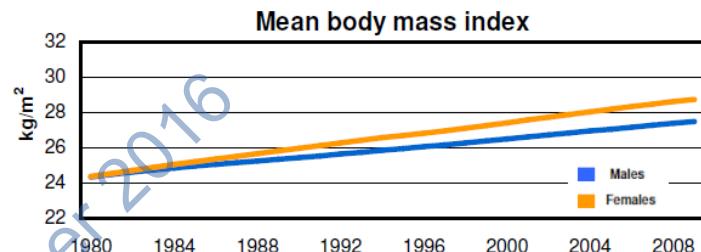


Incidens af komplekse sygdomme og livsstilsygdomme har været stigende siden starten af 1960'erne

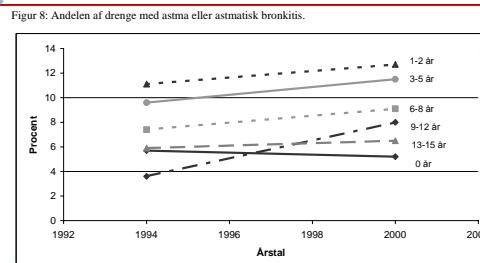
## Crohn



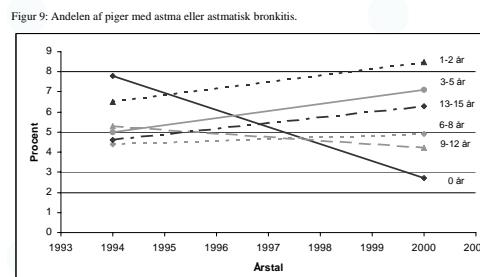
## Overvægt



## Astma og bronkitis



Kilde: Keiding L, 1997<sup>3</sup>  
Forældrenes rapportering i spørgeskemaundersøgelse



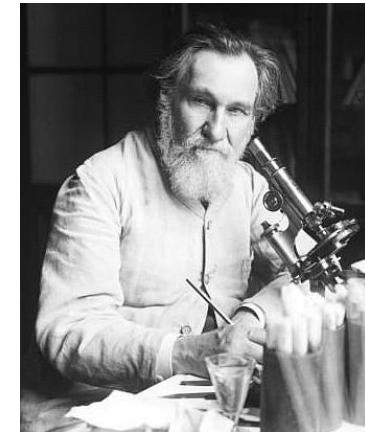
Kilde: Keiding L, 1997<sup>3</sup>  
Forældrenes rapportering i spørgeskemaundersøgelse

# Tarmflora og de teknologiske landvindinger

Aalholm d. 17. november 2016



Élie Metchnikoff (1845-1916) foreslog i 1907, at tarmens mikrobers afhængighed a føden gør det muligt at modificere floraen i kroppen og at erstatte skadelige mikrober med gavnlige.



Afholdt d. 11. November 2016



John Harvey Kellogg (1852-1943) (Corn Flakes) mente, at

1. De fleste sygdomme er fremkommet som følge af en ændring i tarmfloraen
2. Mikrober i tarmene enten kan hjælpe eller gøre skade
3. Patogene mikrober frembringer toksiner under fordøjelsen af føde som igen vil forgifte blodet
4. Dårlig kost fremmer uønskede mikrober (Wikipedia)



- 1900-1920 – Aktiv forskning og (gen)erkendelse af tarmfloraens betydning og identifikation af gavnlige bakterier
- 1940-1980'erne – ikke det store
- 1989- Fuller definerer begrebet “Probiotika”
- 2005>> Ny verden – Mikrobiota – Mikrobiom - Metagenom





## Det humane mikrobiota –

10 x så mange celler som menneskets egne celler eller 1,5 kg

Langt over 1000 forskellige bakteriearter er blevet identificeret i  
menneskets tarm



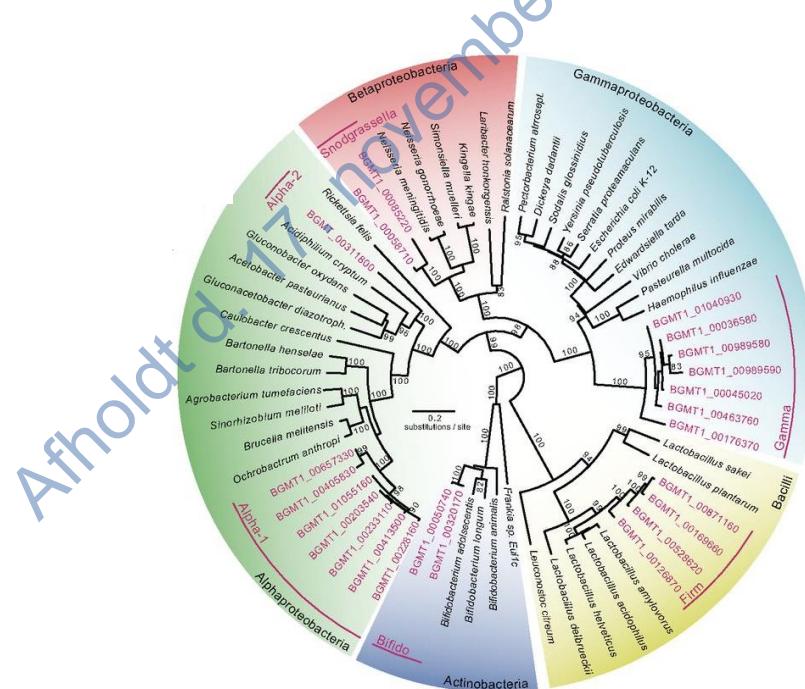
# Lidt teknisk

Atholddt d. 17. november 2016

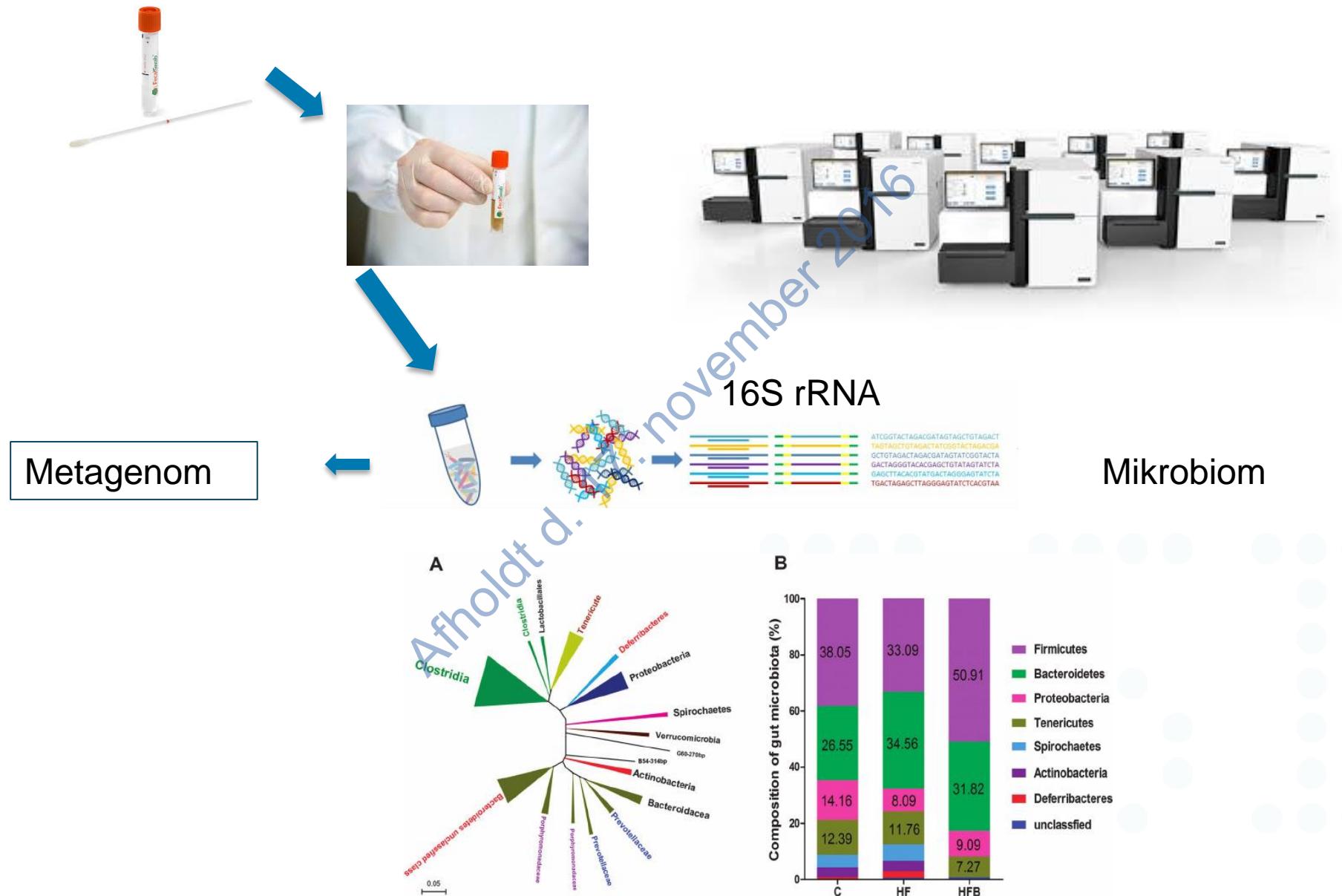




- Til at beskrive slægtskab har man benyttet forskellige redskaber
    - Alle bakterier har et bestemt ribosomalt gen - 16S rRNA – som er karakteriseret med at have få - men arts eller slægtsspecifikke varianter - som kan anvendes til at skelne forskellige bakterier molekulært



# Dyrknings-uafhængig mikrobiom karakterisering



# En lille advarsel



Afholdt d. 17. november 2016

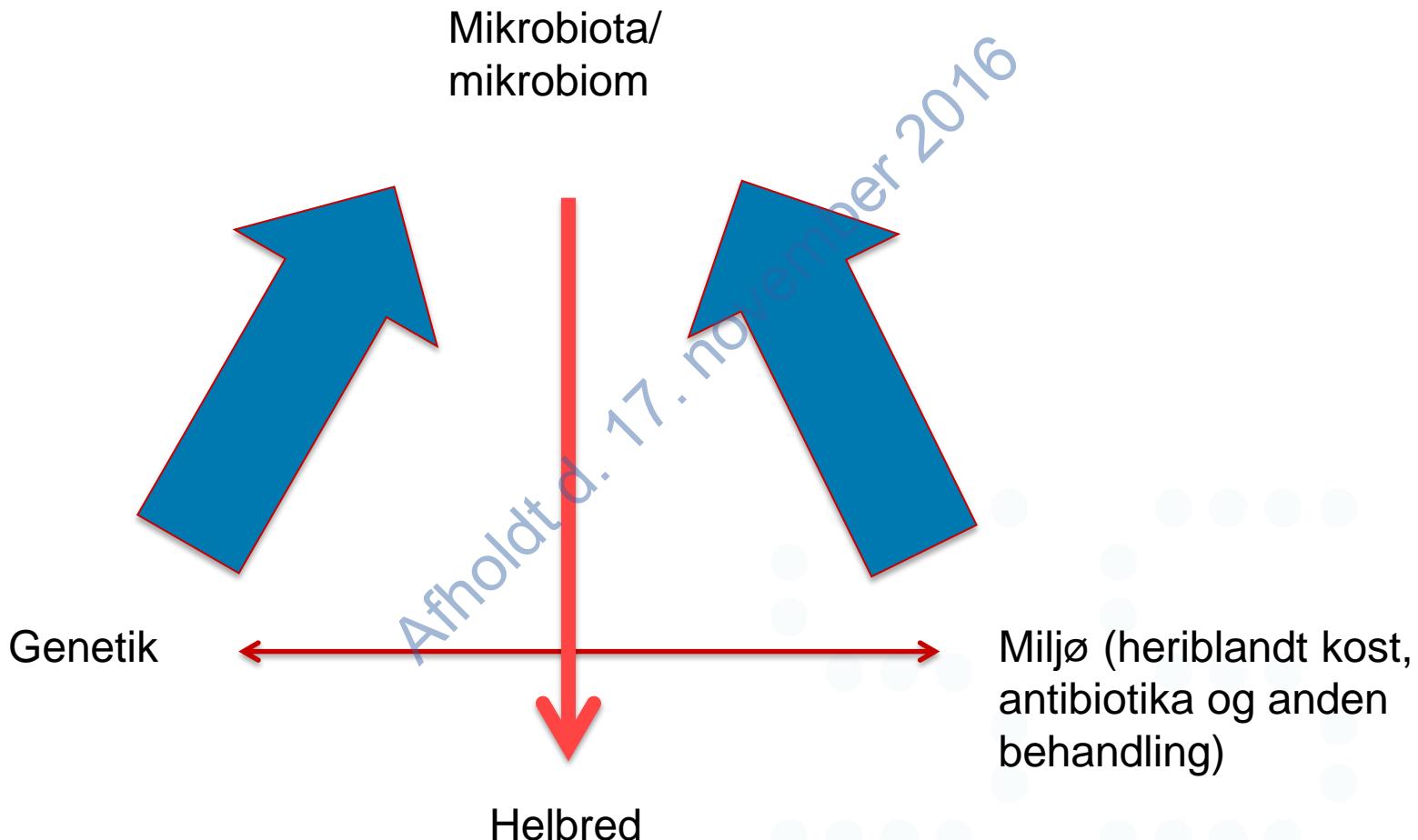




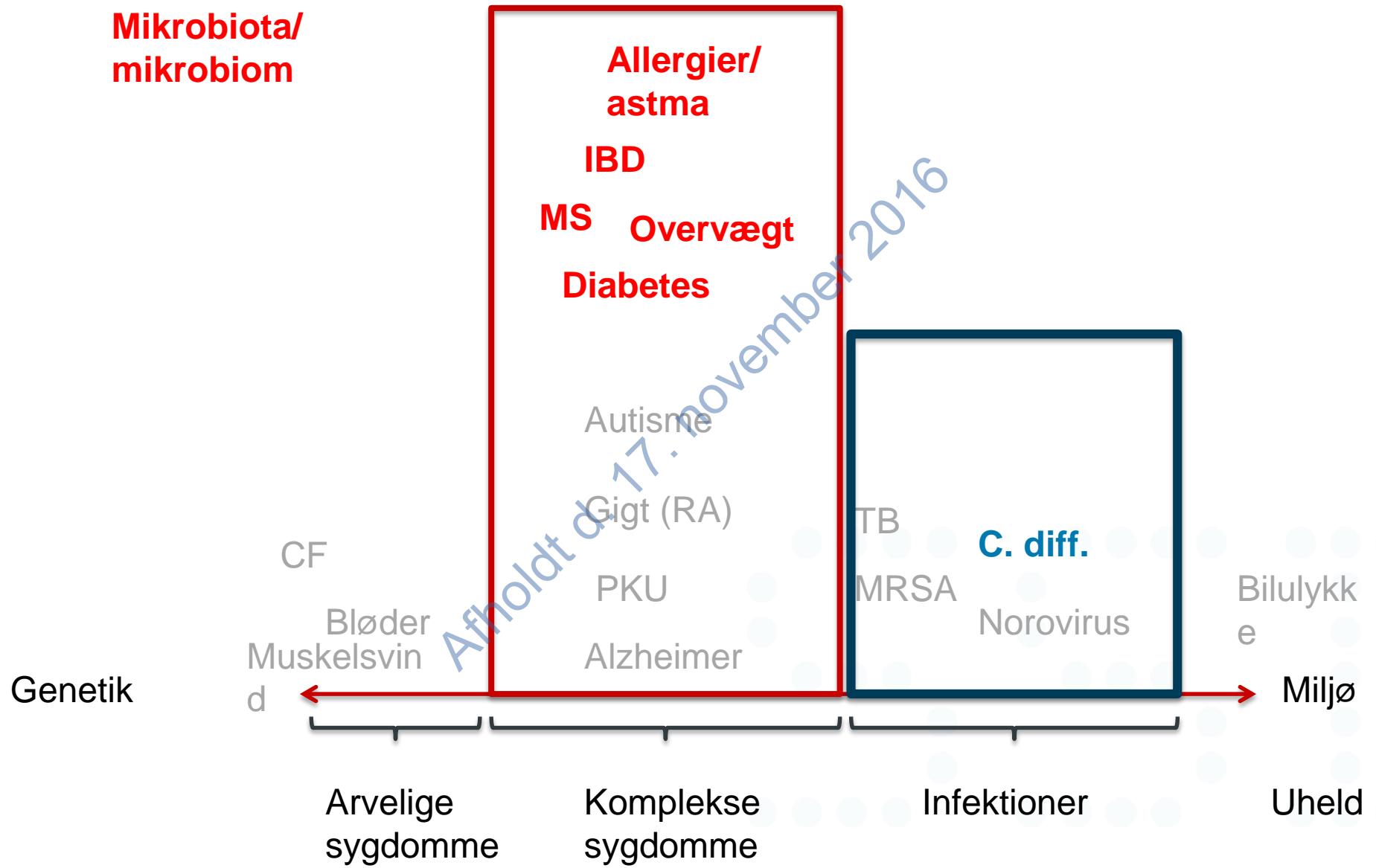
# Nyt paradigme

Axelrod d. 17. november 2016





# Gen-mikrobiom-miljø





- Identificere nye og måske mere langtidsvirkende probiotika som er naturlige mikroorganismer i deres normale omgivelser
- Identificere bedre og mere målrettede præbiotika
- Identificere antagonister som dræber uønskede bakterier

Afholdt d. 11. november 2016

Afholdt d. 17. november 2016

TAK

# Antibiotikaresistens anno 2016 – hvor står vi?

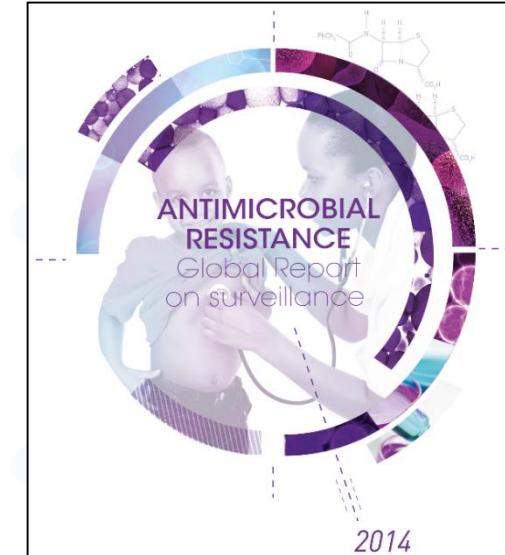
Afholdt d. 17. november 2016

Anne Kjerulf  
Central Enhed for Infektionshygiejne  
Statens Serum Institut



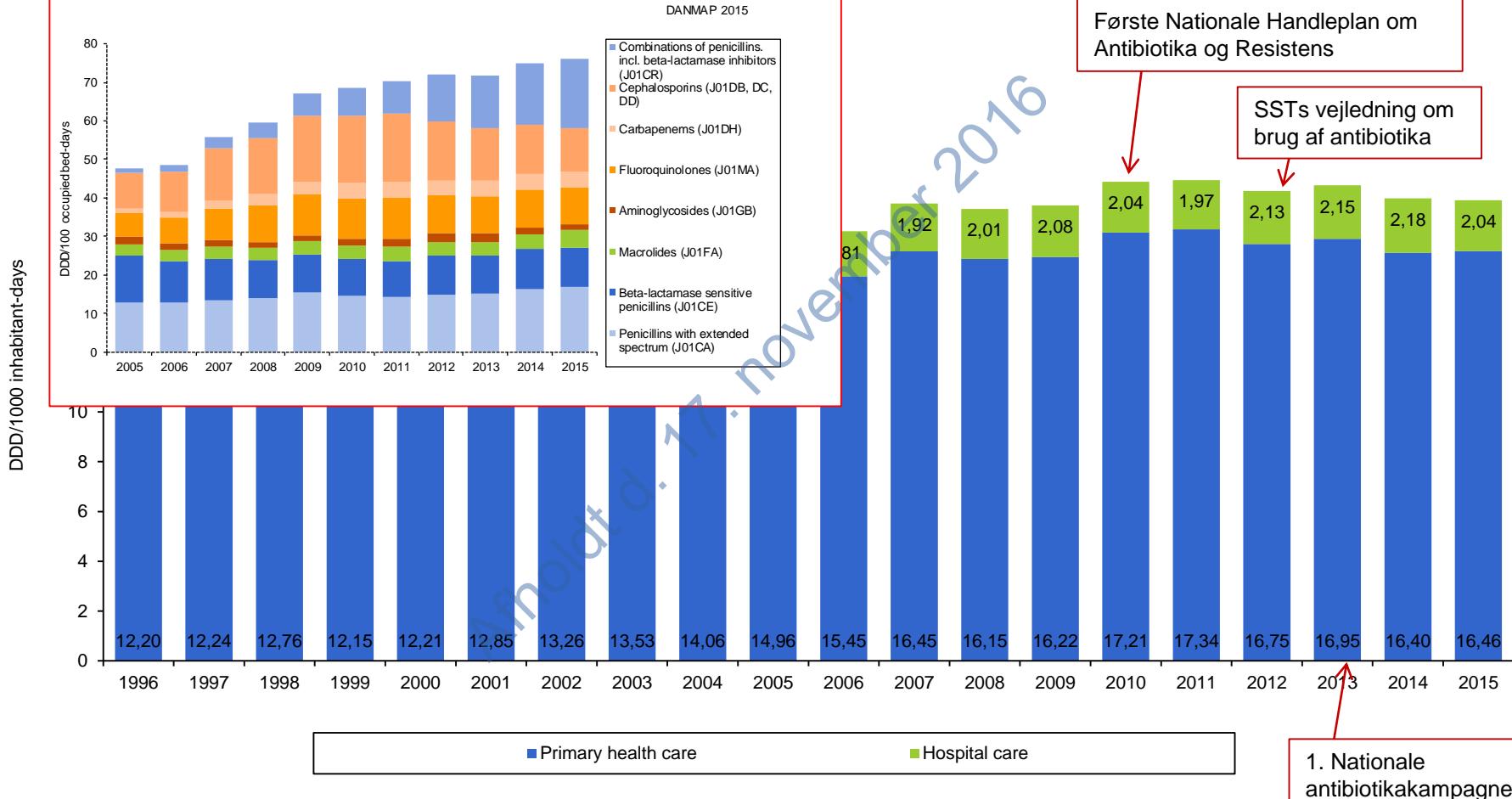
# GLOBALT PROBLEM

- Stigende antibiotikaforbrug – stigende antibiotikaresistens
- Kun få nye antibiotika de sidste 10 år
- Tidligere udelukkende et hospitalsproblem – nu et samfundsproblem
- Hurtig spredning af multiresistente bakterier over landegrænser
  - Via øget rejseaktivitet (turistrejser)
  - Via øget turistkirurgi (fx tandbehandlinger, kosmetiske operationer)
  - Via andre behandlinger i udlandet
  - Via overflytning af patienter fra udenlandske hospitaler
  - Via migranter/flygtninge?
- 1. globale rapport fra WHO i 2014
- Otto Cars taler ved FN-topmøde i New York
- Skal vi være bekymrede?



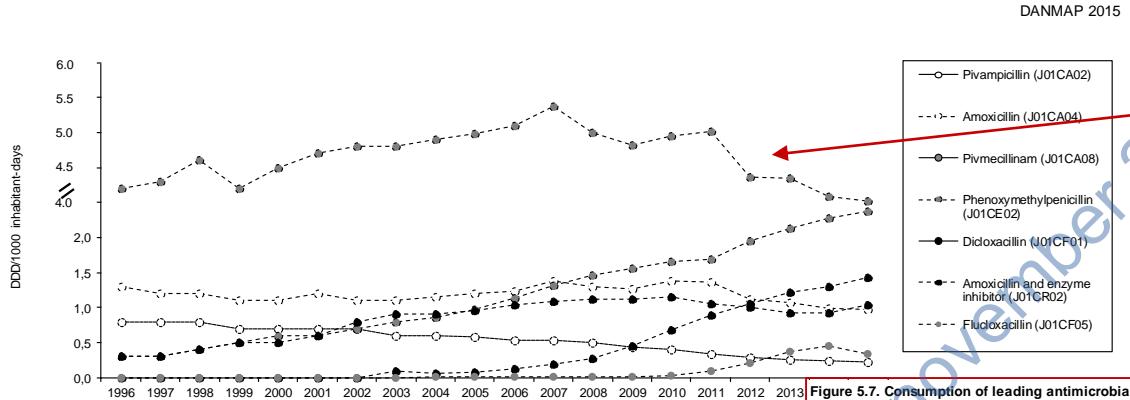
# ANTIBIOTIKAFORBRUGET I DANMARK

Figure 5.11. Total somatic hospital consumption (DBD) by leading groups of antimicrobial agents (J01), Denmark



# TENDENSER I PRIMÆRSEKTOREN

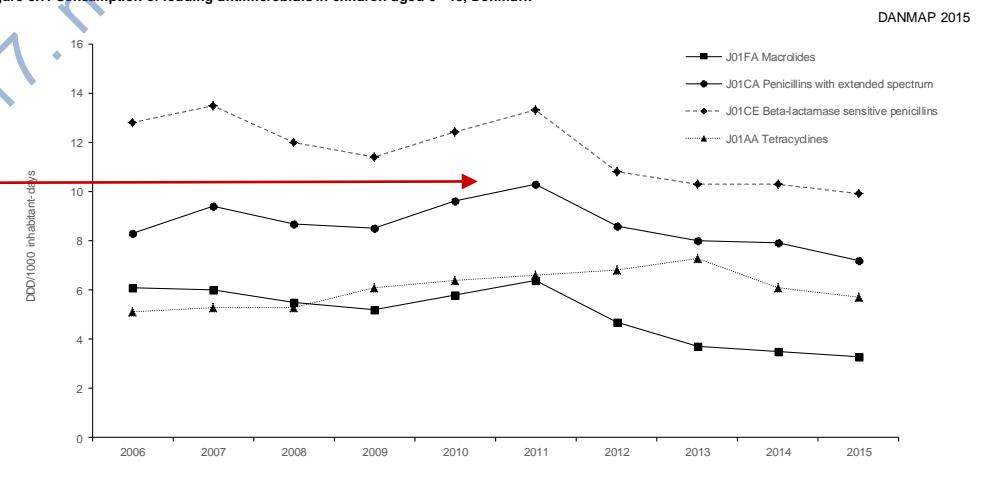
Figure 5.6. Consumption of leading penicillins in primary health care, Denmark



Forbruget af benzylpenicillin falder, mens forbruget af alle andre penicilliner stiger

Forbruget af de  
vigtigste antibiotika til  
børn og unge falder

Figure 5.7. Consumption of leading antimicrobials in children aged 0 - 18, Denmark





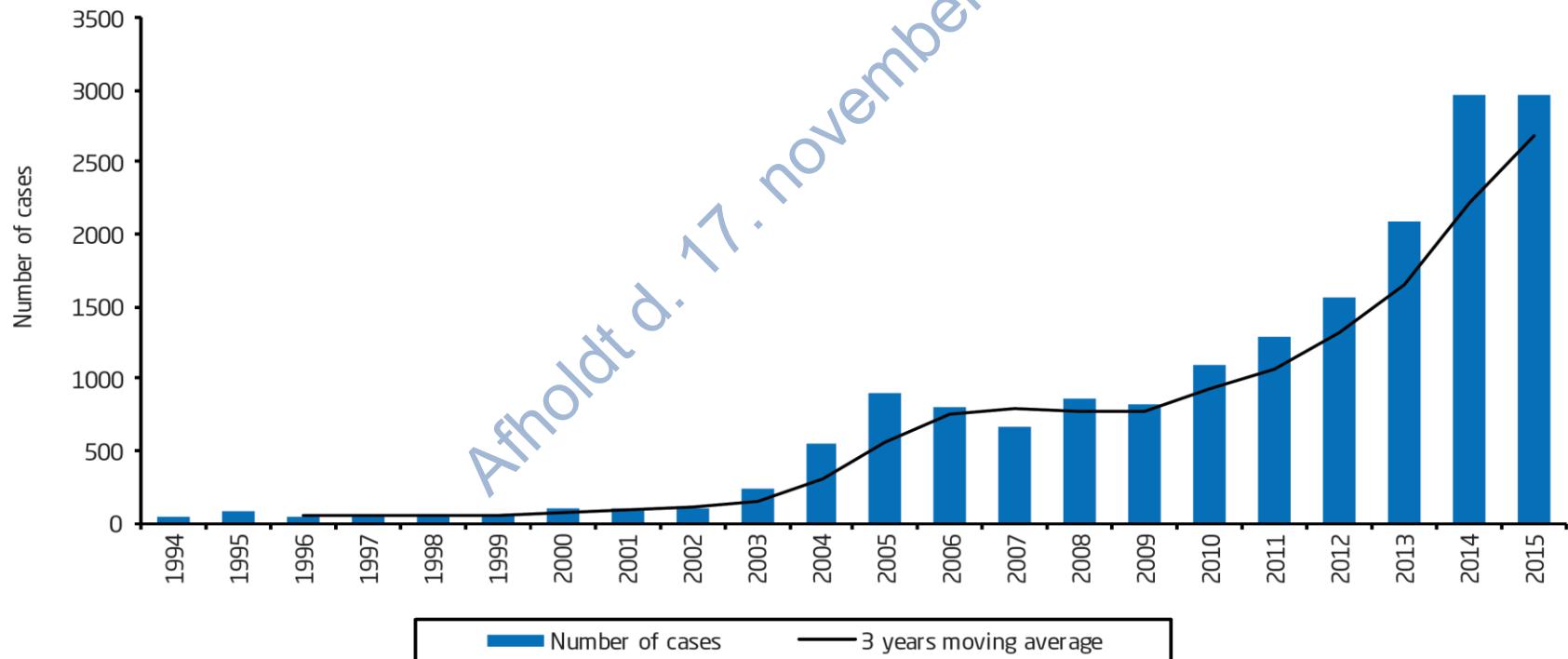
- ❖ Stigning i forekomst af multiresistente bakterier
  - Kendte bakterier bliver tiltagende resistente over for de antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner
  - Overvågning via DANMAP
- ❖ Nationalt fokus på:
  - **Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA)**
  - **Vancomycin-resistente enterokokker (VRE)**
  - Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producerende enterobakterier
  - Carbapenemase-producerende organISMER (CPO), herunder **carbapenemase-producerende enterobakterier (CPE)**

# ANTAL NYE MRSA PER ÅR

- 2972 førstegangstilfælde
  - Heraf 1172 (39%) CC398 LA-MRSA

Figure 8.13. Number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cases, with a three years moving average, Denmark

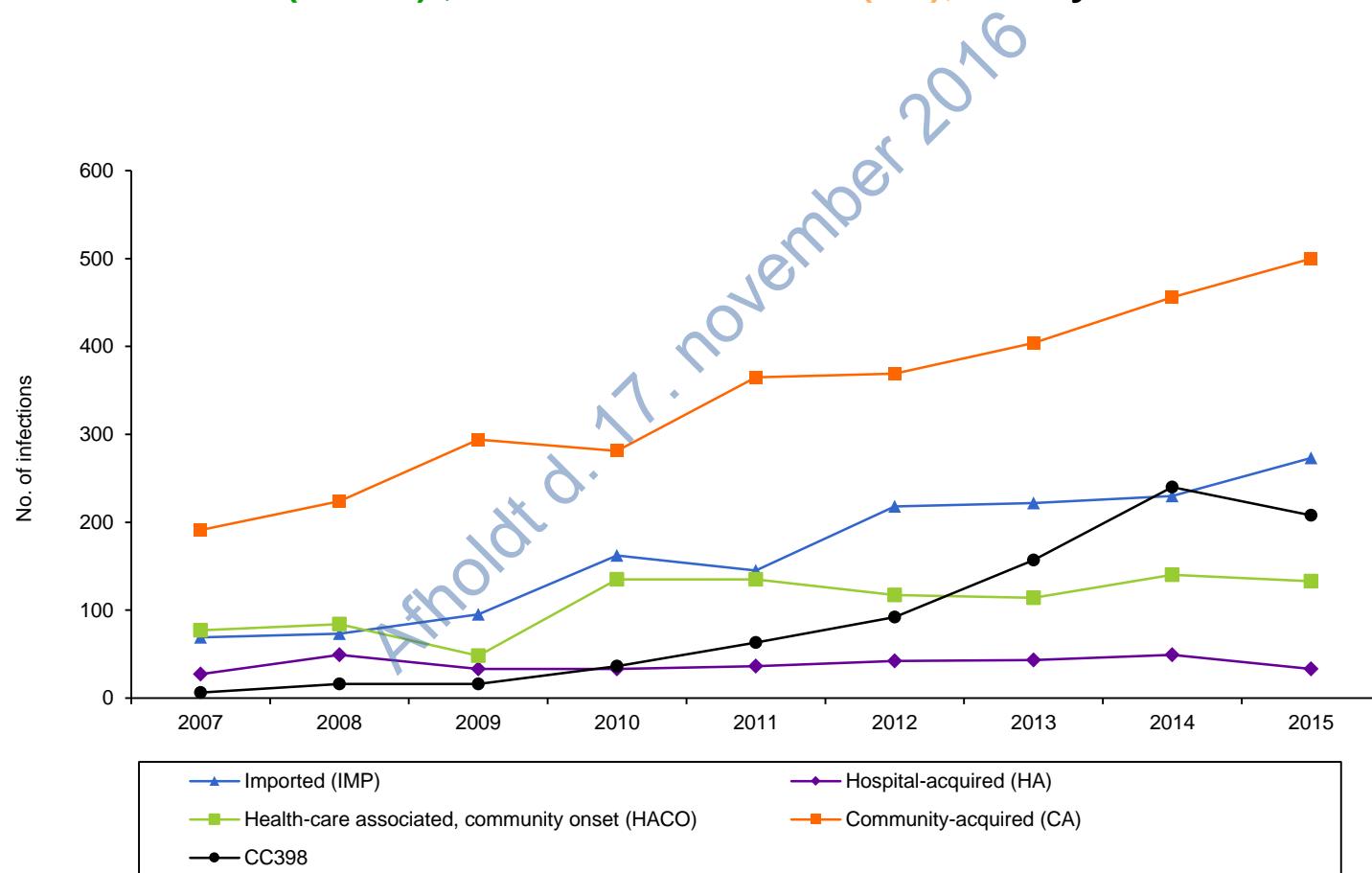
DANMAP 2015



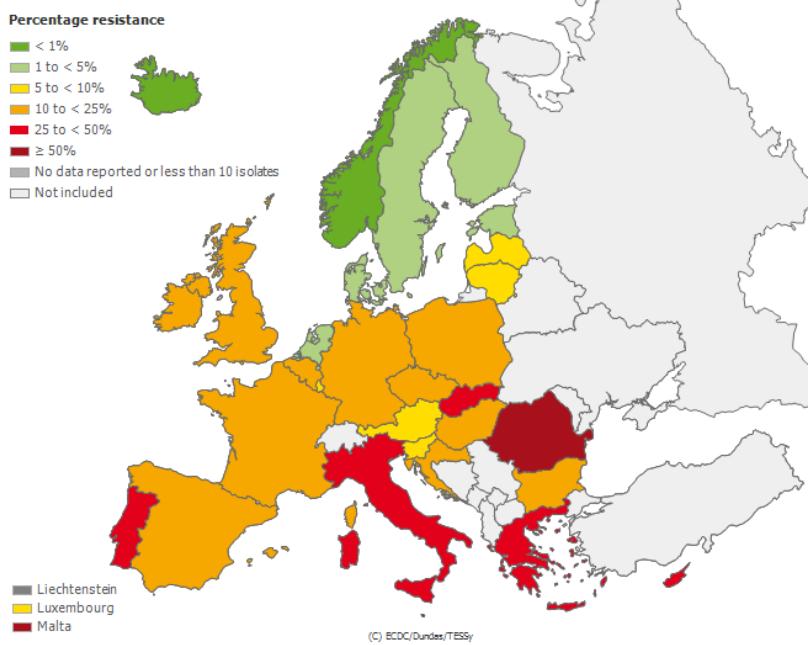
# INFEKTIONER MED MRSA – HVORFRA?

## • Antal infektioner efter epidemiologisk klassifikation

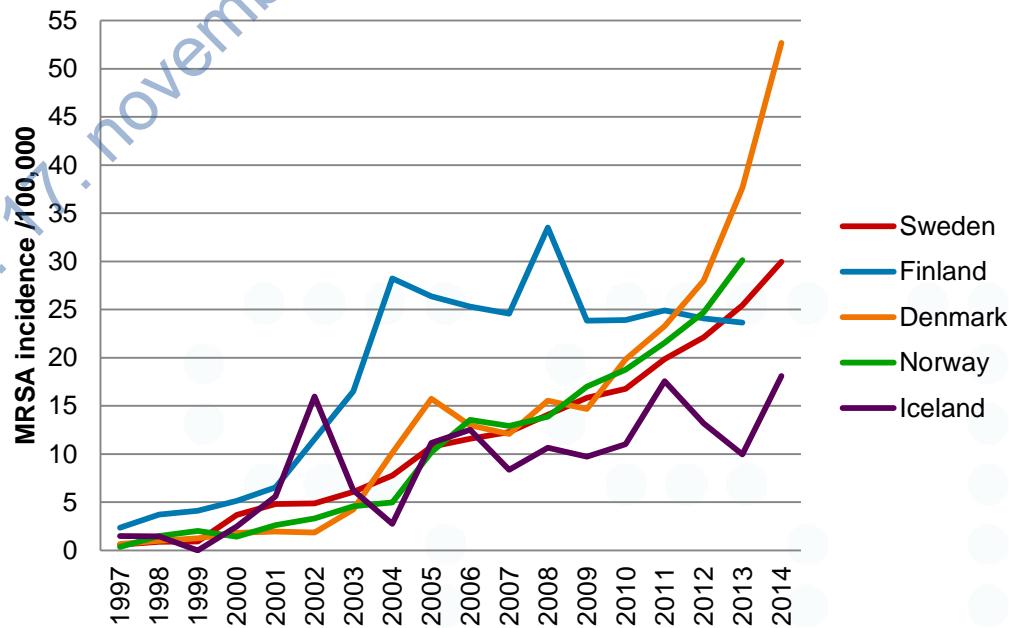
- Import, Hospitals erhvervet (HA), Samfundserhvervet m kontakt til sundhedssektor (HACO) , Samfundserhvervet (CA), Husdyr-MRSA



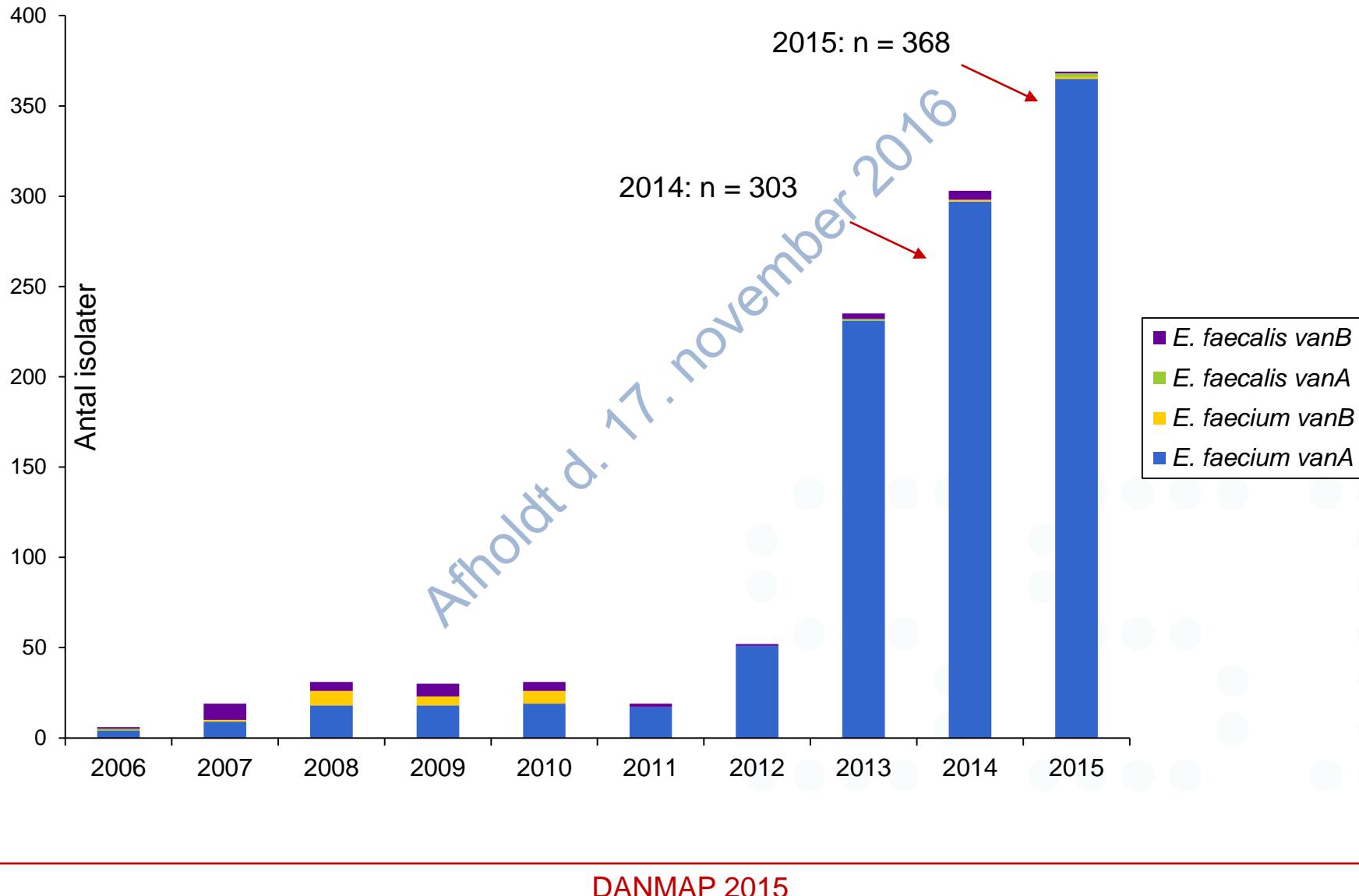
# MRSA I EUROPA OG I NORDEN



## MRSA incidence per 100,000 inhabitants in the Nordic Countries



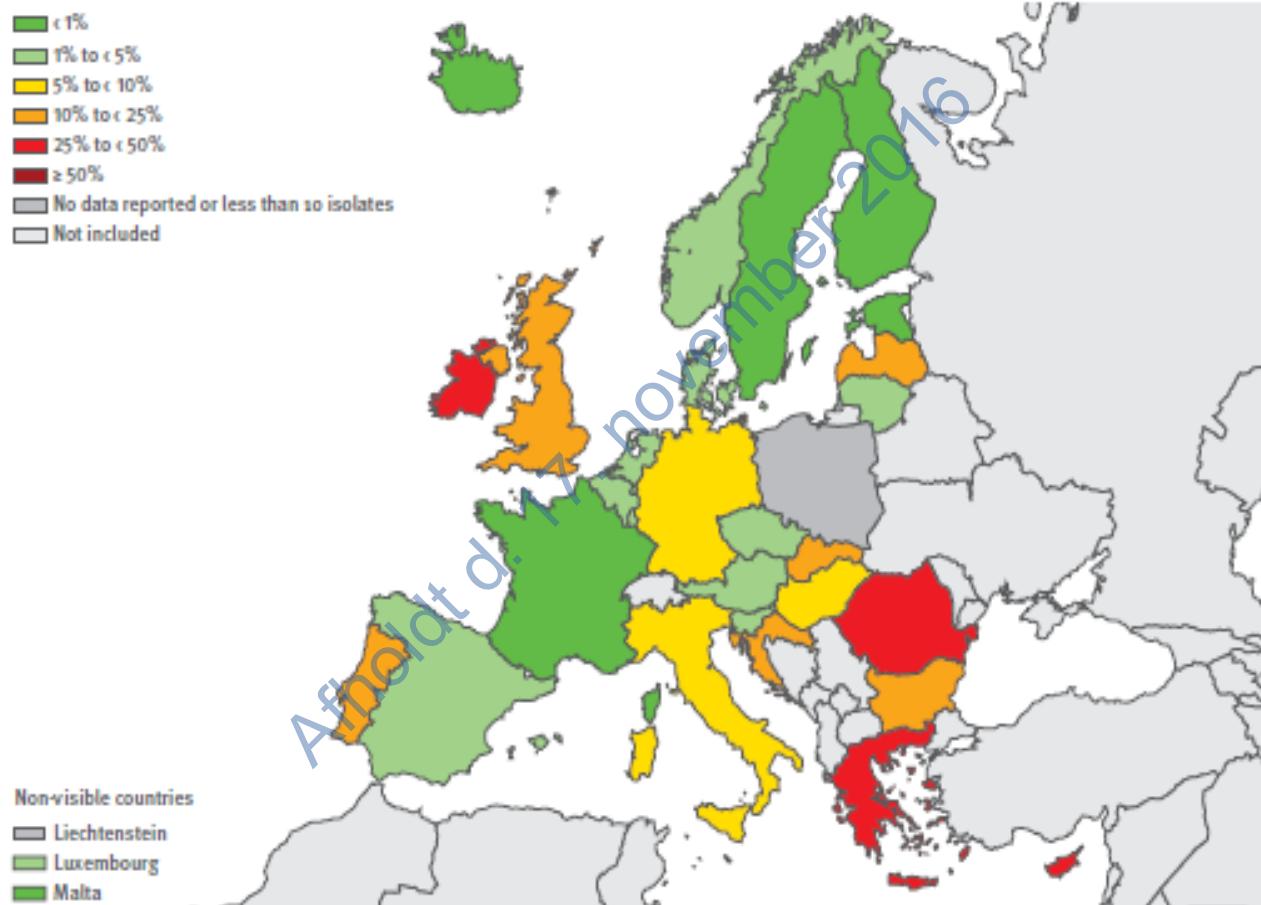
# Vancomycin resistente enterokokker (VRE) infektioner



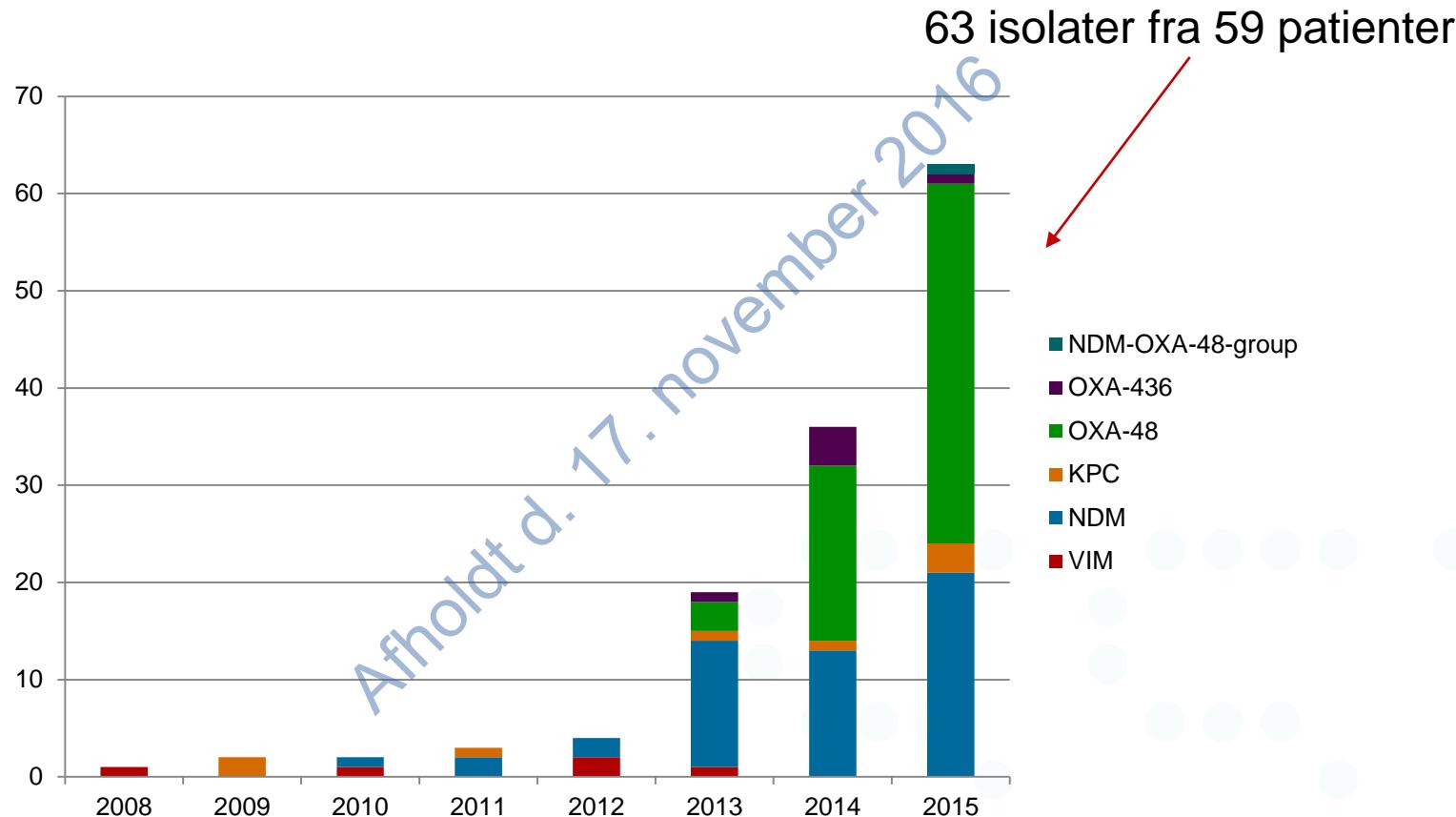
# VANCOMYCIN-RESISTENTE E. FAECIUM I EUROPA



Figure 3.25. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2014



# Carbapenemase producerende enterobakterier (CPE)



Carbapenemase producerende *Acinetobacter* ssp og *Pseudomonas* ssp samme niveau som tidligere år (2015: n=28)

# CARBAPENEMASE-RESISTENTE ENTEROBAKTERIER I EUROPA

STENENS  
SERUM  
INSTITUT



Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



Figure 3.4. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

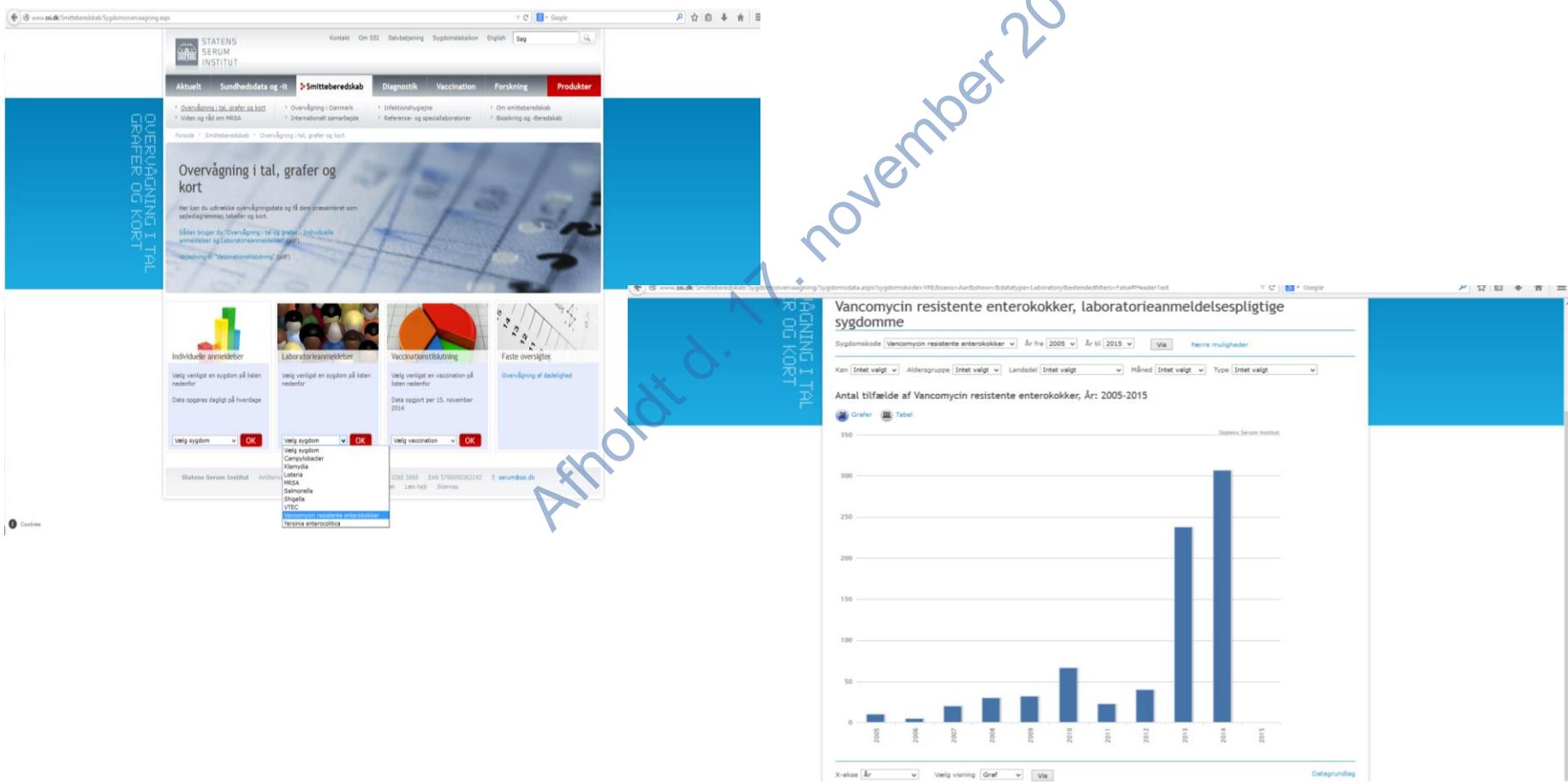


Afholdt d. 11. november 2016

# Overvågning i tal, grafer og kort- www.ssi.dk



- Kun kliniske isolater
- Periode, køn, alder, lokalisering, species etc.
- Løbende opdateret og mulighed for at trække data ud





## • **Overvågning af antibiotikaresistens**

- via DANMAP
- på sigt overvågning via MIBA og e-RES

## • **Tiltag for at nedsætte antibiotikaforbruget**

- via Antibiotikarådet, kampanjer via Lægeforeningen, antibiotic stewardship programmer på flere hospitaler etc.

## • **Tiltag for at mindske spredning**

- Vejledning om MRSA fra Sundhedsstyrelsen (3. reviderede udgave)
- CPO-arbejdsgruppe nedsat under DSKM sendte notat til Sundhedsstyrelsen i juli 2016
- Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer (NIR) om supplerende forholdsregler ved infektioner og bærertilstand (5. reviderede udgave)
- Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer (NIR) om generelle forholdsregler (1. udgave forventes publiceret i foråret 2017)
- Lokale infektionshygiejniske retningslinjer

# TAK TIL MINE KOLLEGER PÅ SSI

- Ute Wolf Sönksen
- Anders Rhod Larsen
- Anette Hammerum
- Henrik Hasman
- Sissel Skovgaard

Afholdt d. 17. november 2016



# TAK FOR OPMÆRKSOMHEDEN



# Faktorer der påvirker udviklingen af børns tarmmikrobiota

**Martin Frederik Laursen**

*M.Sc. Bioteknologi*

*PhD studerende*

Tarm mikrobiologi og immunologi

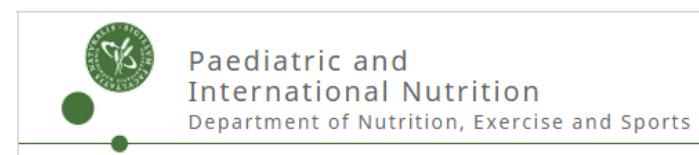
Fødevareinstituttet

Danmarks Tekniske Universitet (DTU)



Afholdt d. 21. november 2016

**DTU Food**  
National Food Institute

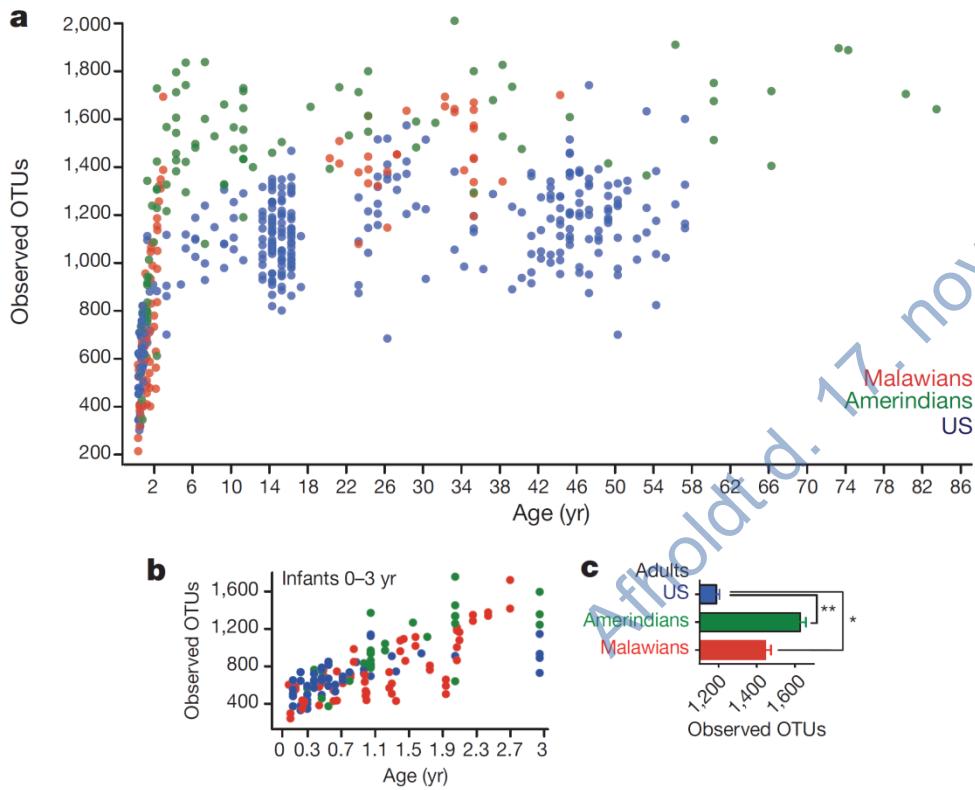


# Agenda

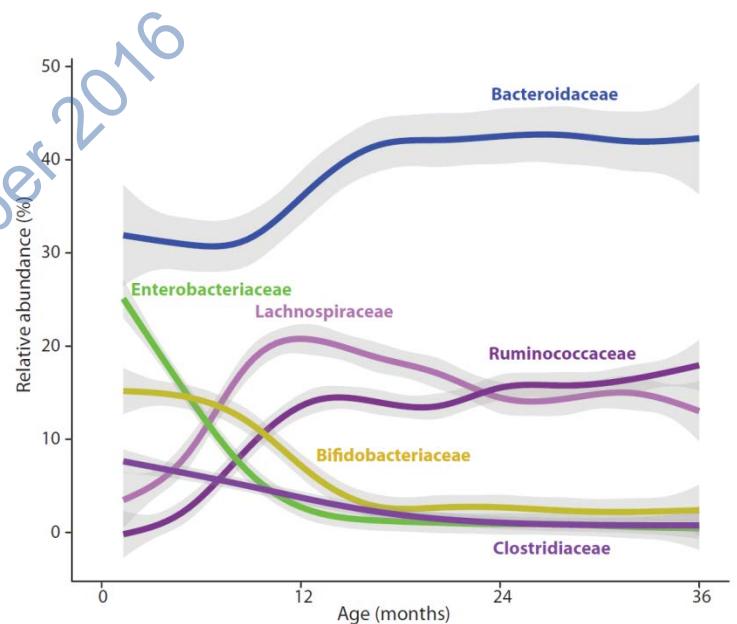
1. Tarmmikrobiota: Etablering og udvikling de første leveår
2. Faktorer der påvirker tarmmikrobiotaens udvikling
  - I. Kejsersnit vs vaginal fødsel
  - II. Antibiotika
  - III. Modermælk vs modermælkers erstatning
  - IV. Overgangskosten
  - V. Søskende
3. Opsummering

Afholdt d. 17. november 2016

# Tarmmikrobiotaen de første år

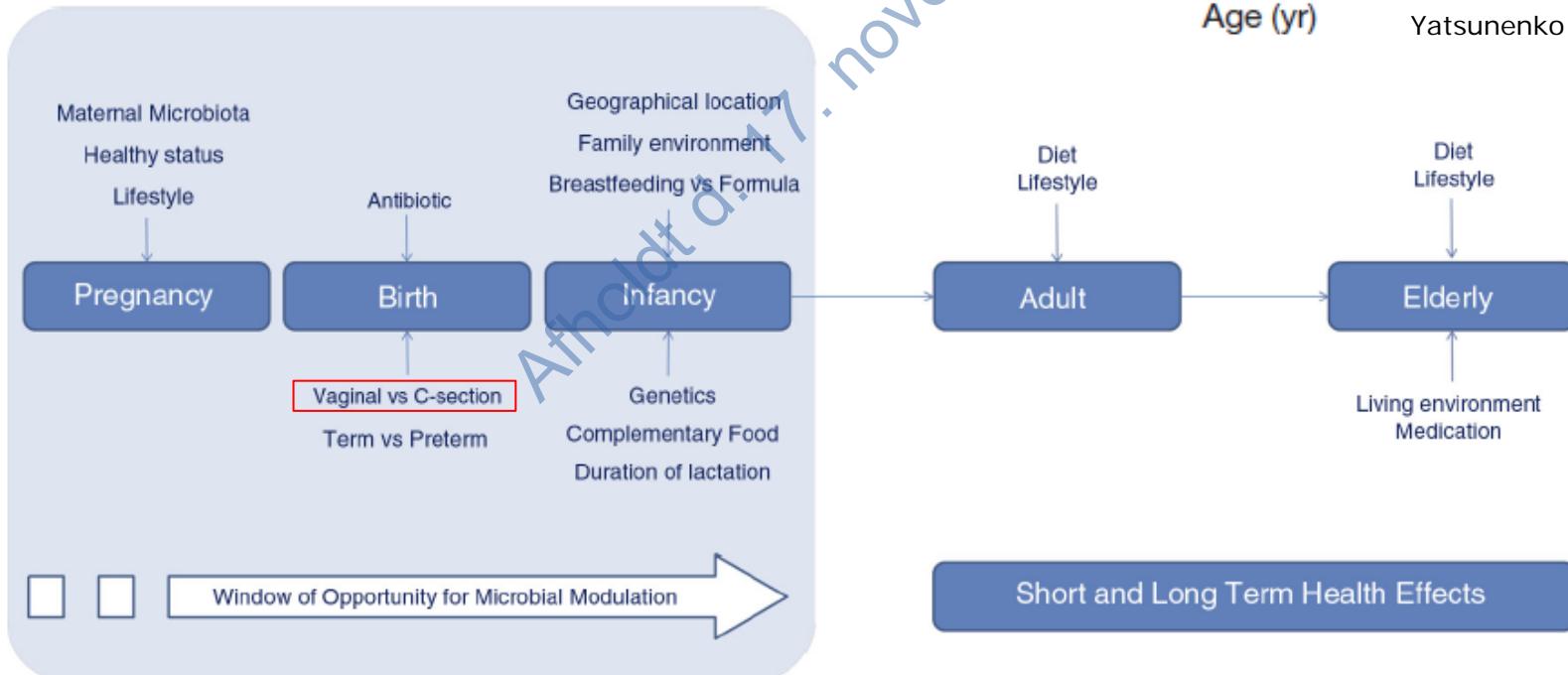
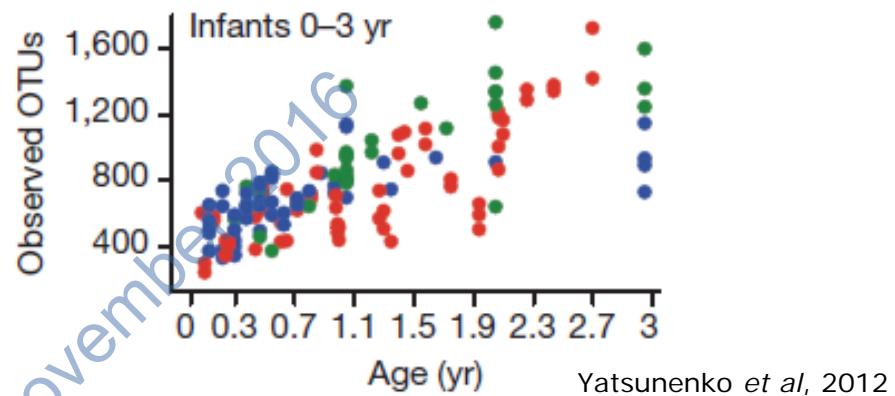


Yatsunenko *et al*, 2012

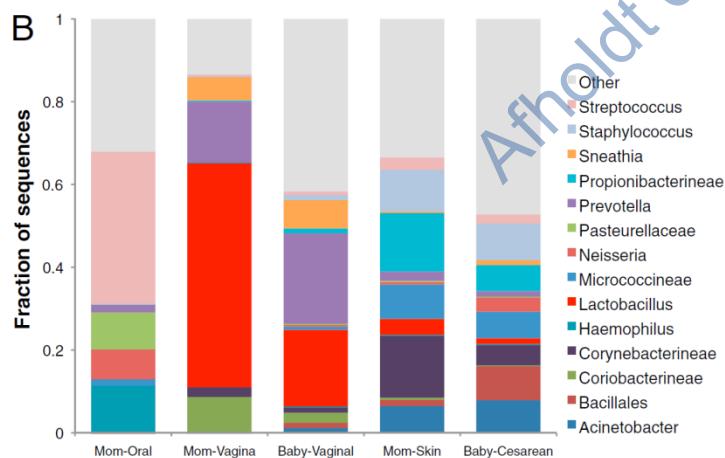
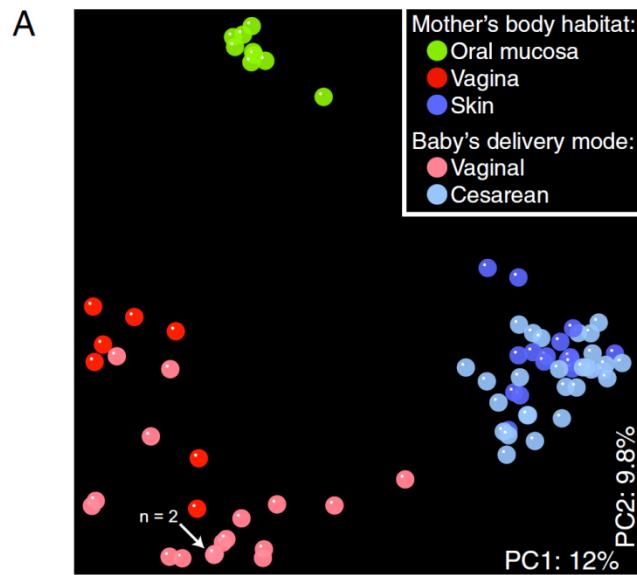


Yassour *et al*, 2016

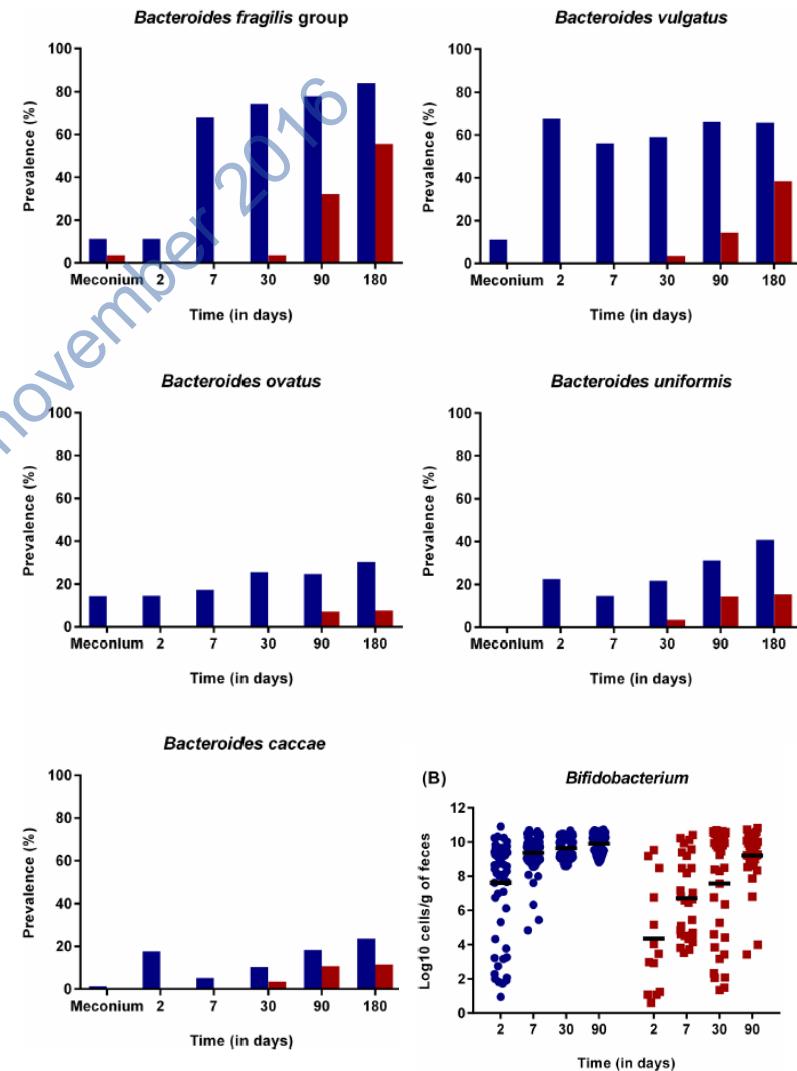
# Hvilke faktorer påvirker tarm-mikrobiotaens udvikling?



# Kejsersnit vs. Vaginal fødsel



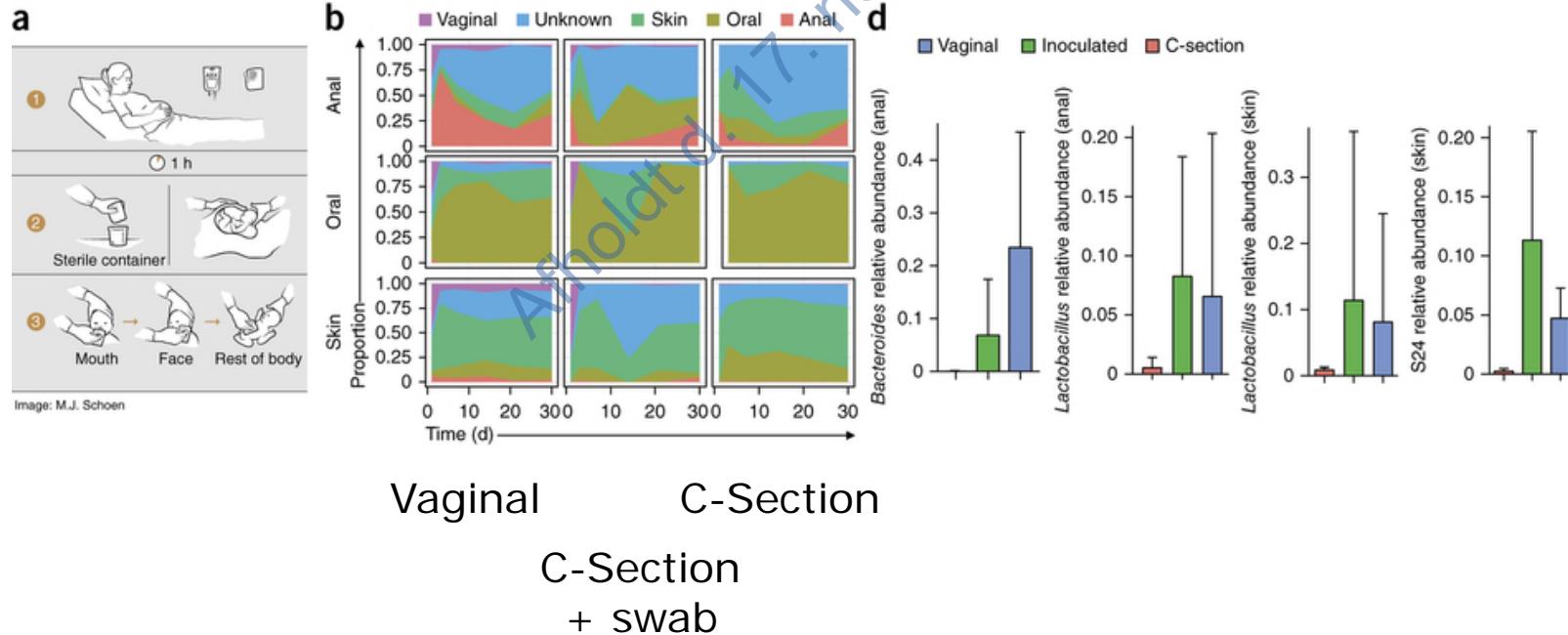
Dominguez-Bello *et al*, 2010 PNAS



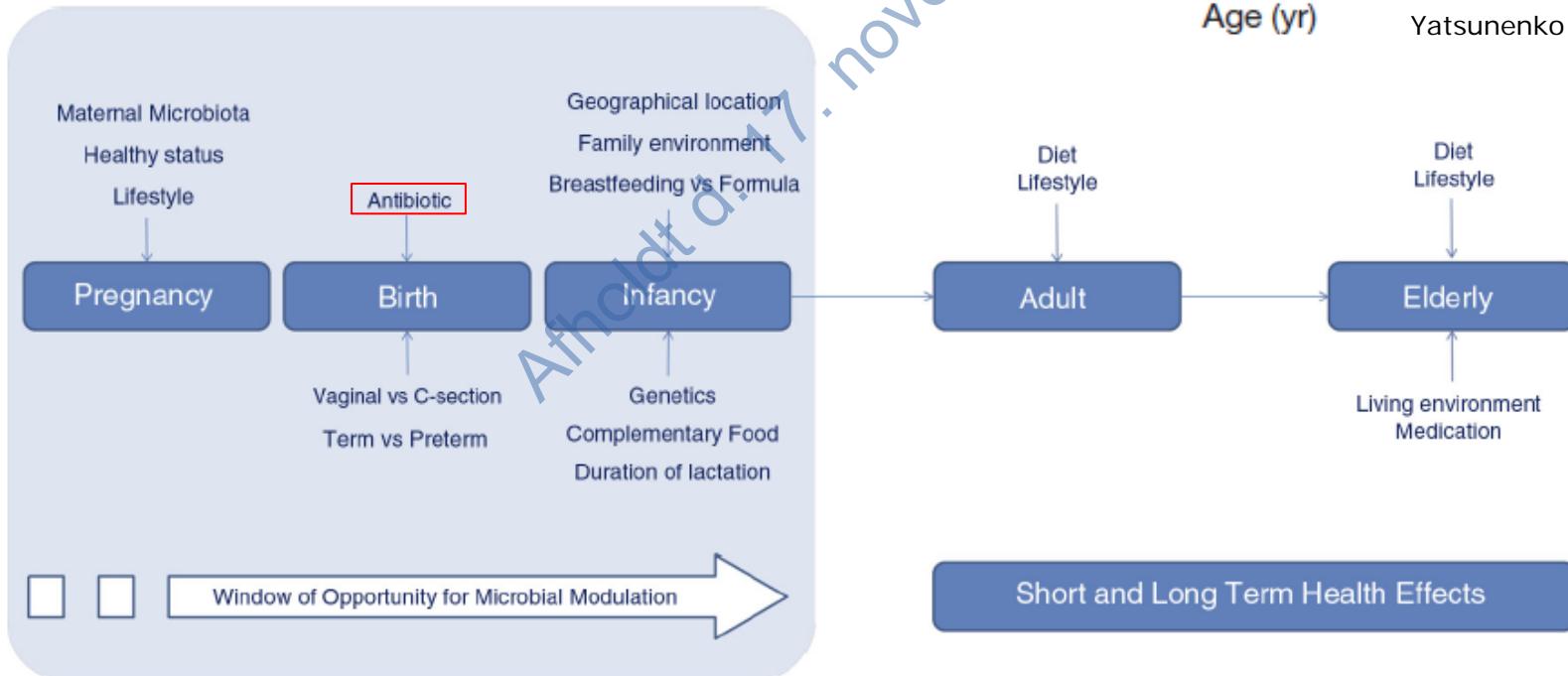
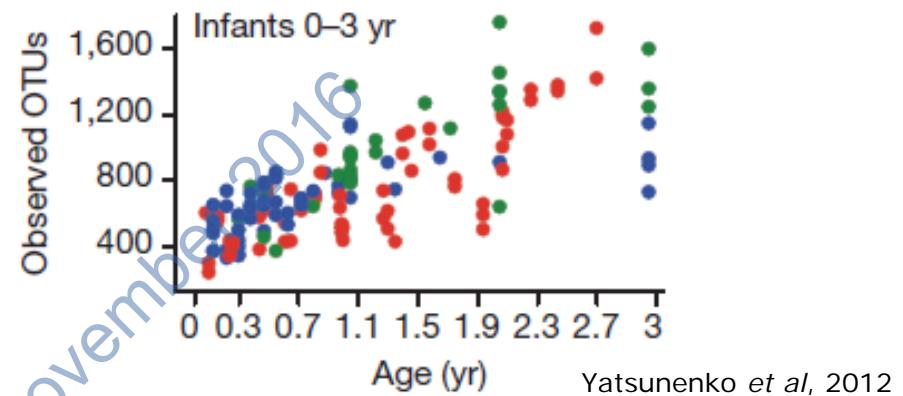
Rocio *et al*, 2016 PLOS One

# Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer

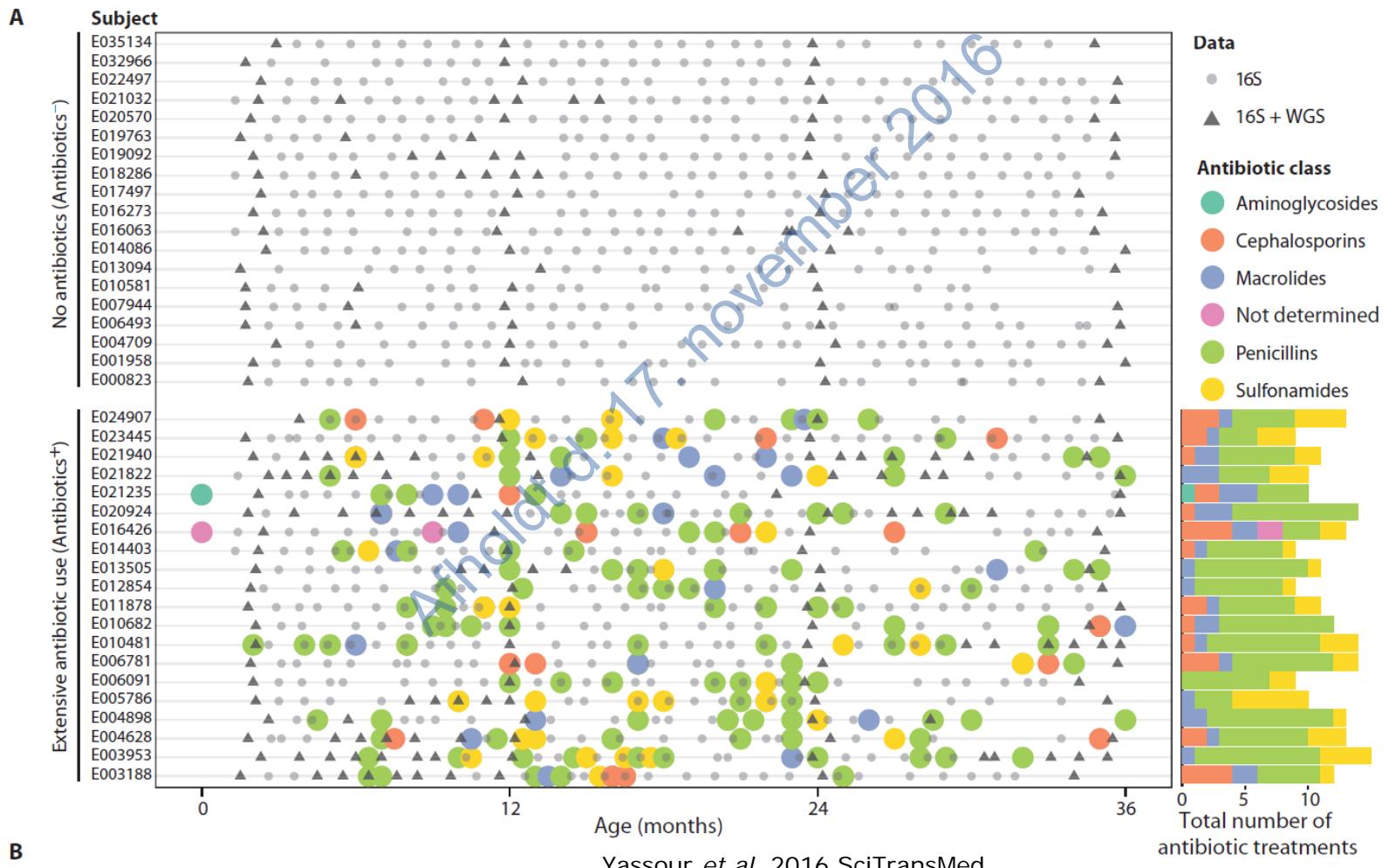
Maria G Dominguez-Bello<sup>1,2</sup>, Kassandra M De Jesus-Laboy<sup>2</sup>,  
Nan Shen<sup>3</sup>, Laura M Cox<sup>1</sup>, Amnon Amir<sup>4</sup>, Antonio Gonzalez<sup>4</sup>,  
Nicholas A Bokulich<sup>1</sup>, Se Jin Song<sup>4,5</sup>, Marina Hoashi<sup>1,6</sup>,  
Juana I Rivera-Vinas<sup>7</sup>, Keimari Mendez<sup>7</sup>, Rob Knight<sup>4,8</sup> &  
Jose C Clemente<sup>3,9</sup>



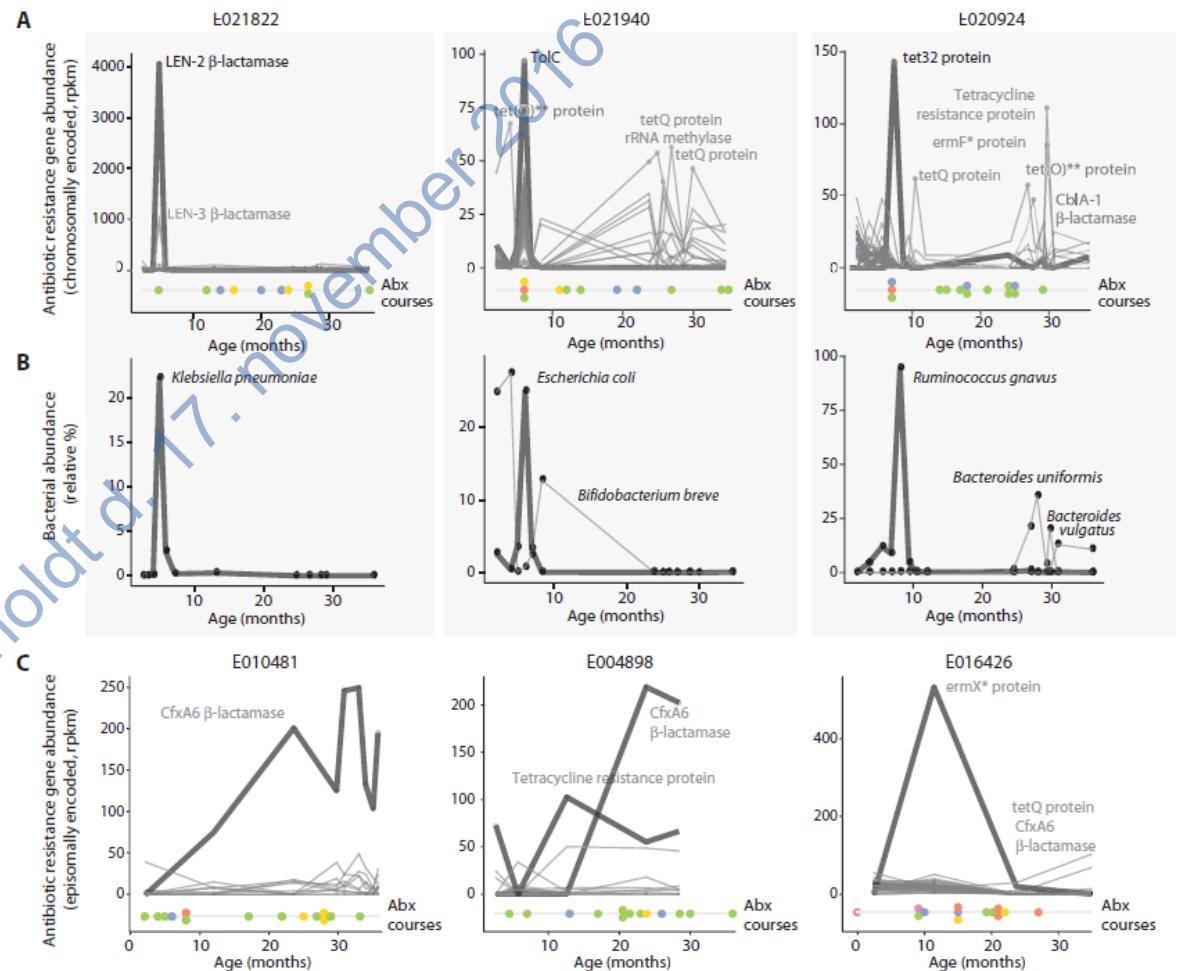
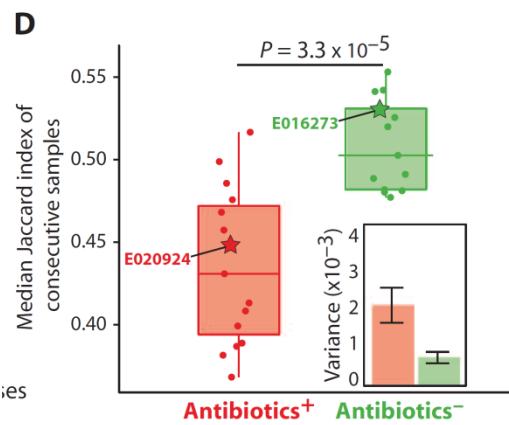
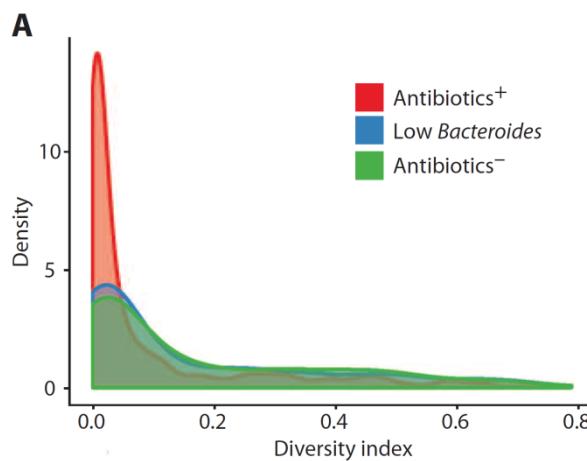
# Hvilke faktorer påvirker tarmmikrobiotaens udvikling?



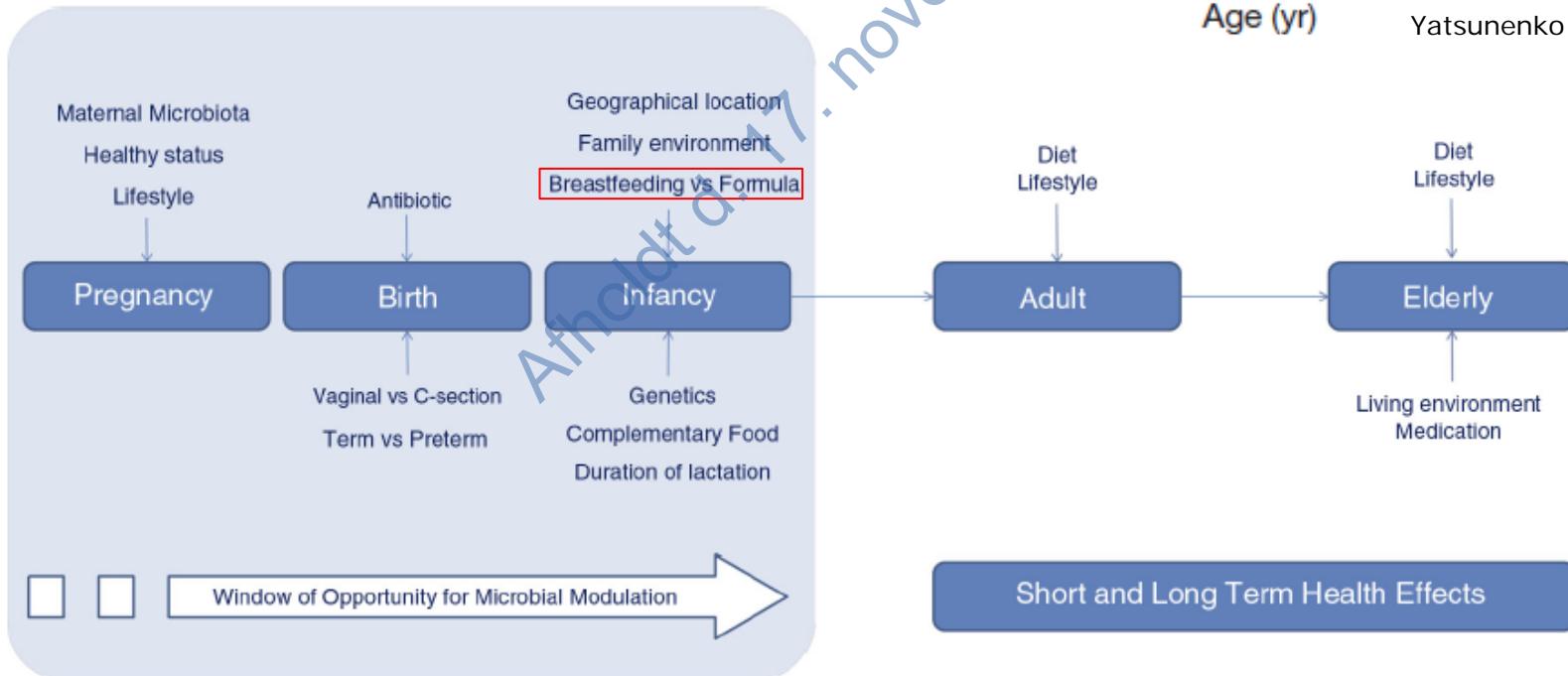
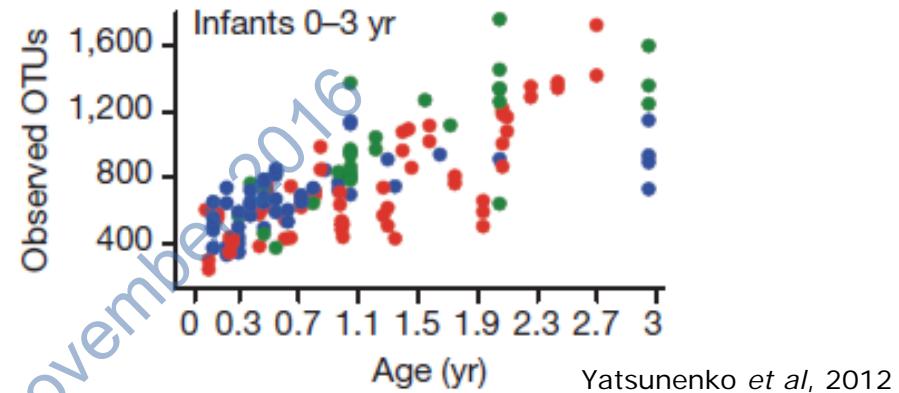
# Antibiotika



# Antibiotika påvirker mikrobiotaens diversitet, stabilitet og resistensudvikling



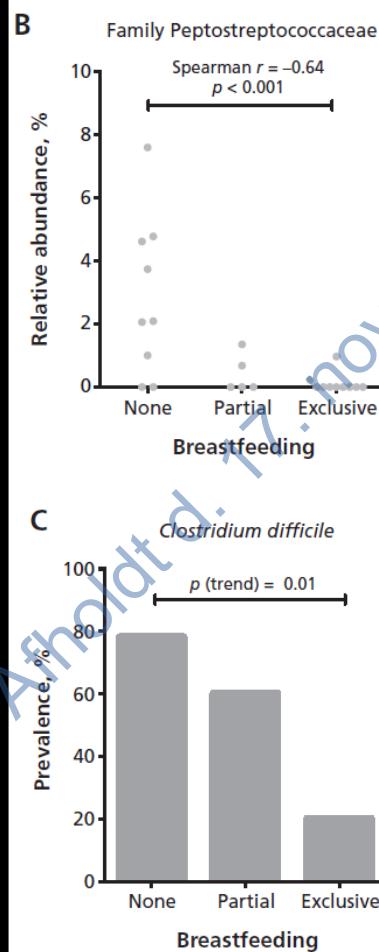
# Hvilke faktorer påvirker tarm-mikrobiotaens udvikling?



# Modermælk vs erstatning

Afholdt d. 17. november 2016

# Modermælkserstatning resultere i højere mængde og prævalens af *C. difficile*



"The most consistent finding is that clostridia, including *C. difficile*, are more prevalent and reach higher counts in formula-fed infants."

(Review Alderberth & Wold 2009)

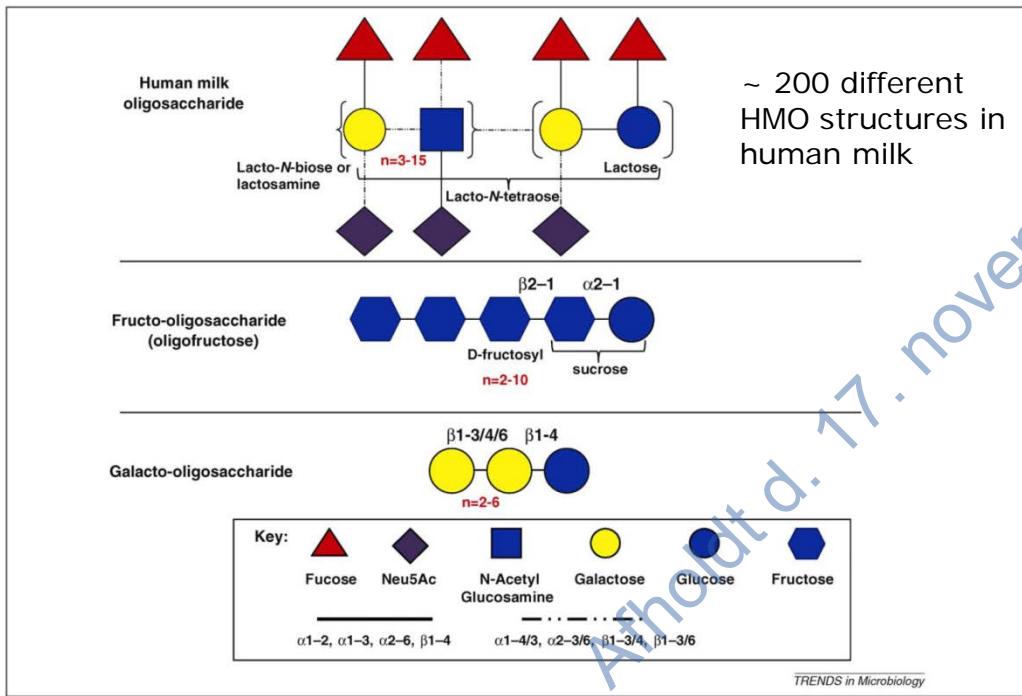
"Immunoglobulin fractions of breast milk inhibit the binding of toxin A to its intestinal receptor, and infant commensal intestinal flora inhibits the proliferation of *C. difficile*."

(Review Pant et al, 2013)

# Modermælk selekterer for bestemte bifidobakterier

Afholdt d. 17. november 2016

# Modermælk selekterer for bestemte bifidobakterier



Sela & Mills, 2010

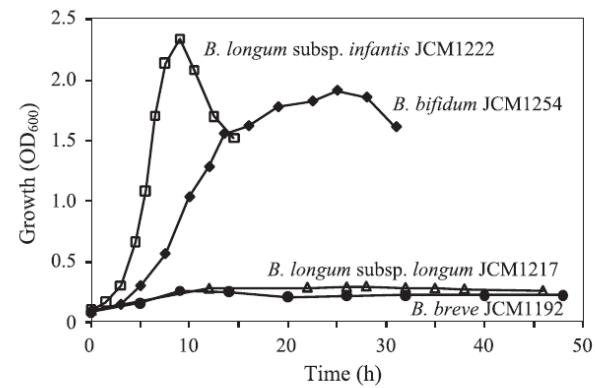
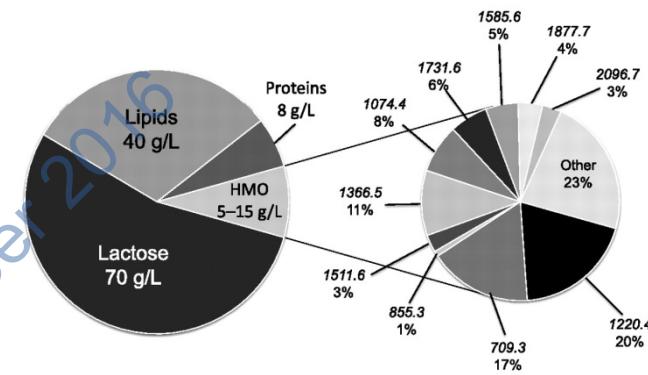
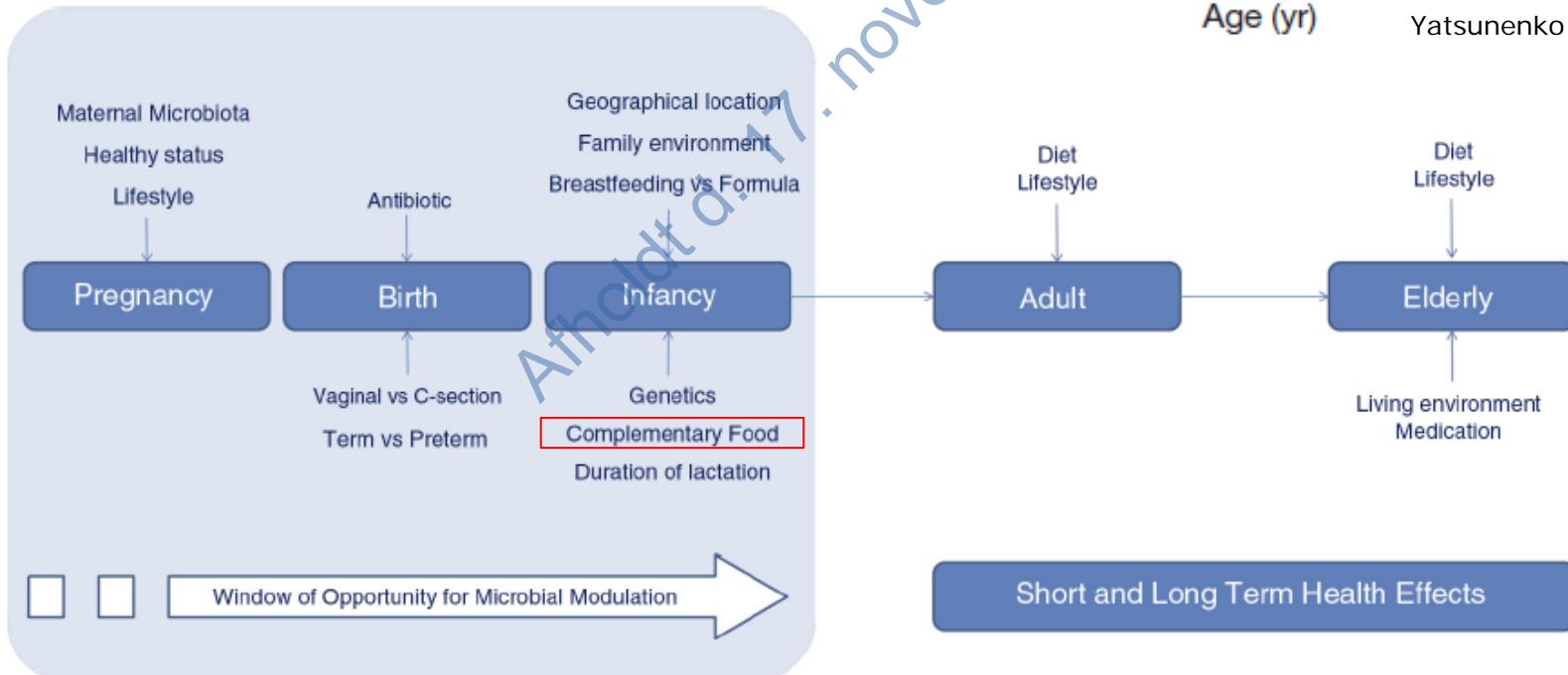
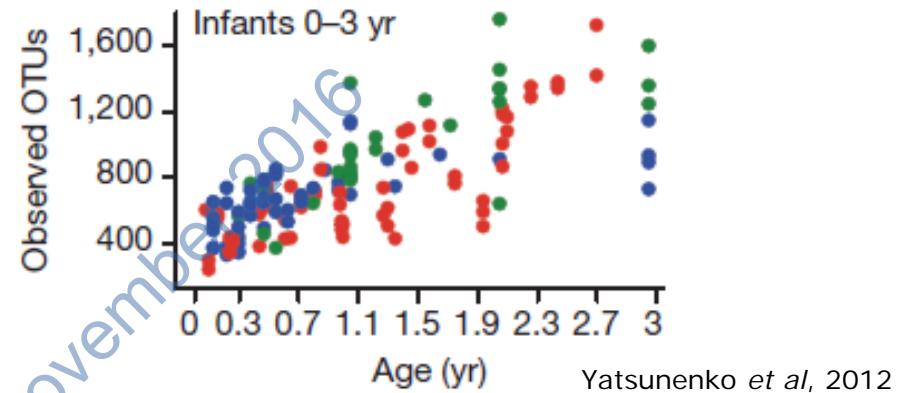


FIGURE 2. Growth of the bifidobacteria in the basal media containing HMOs as carbon sources. Open squares, *B. longum* subsp. *infantis* JCM1222; closed diamonds, *B. bifidum* JCM1254; open triangles, *B. longum* subsp. *longum* JCM1217; closed circles, *B. breve* JCM1192.

# Hvilke faktorer påvirker tarm-mikrobiotaens udvikling?



# Overgangskostens betydning

- **SKOT studiet:** Småbørns Kost Og Trivsel
  - Overordnede formål: At undersøge interaktioner imellem kostvaner, vækst og markører for livsstilssygdomme de første 3 leveår
  - SKOT I: 114 børn af **normal-vægtige** mødre
  - SKOT II: 113 børn af **svært overvægtige** mødre ( $BMI \geq 30$ )

## Undersøgt ved 9, 18 og 36m

- Baggrundsinterview
- **Kostregstring\***
- Antropometriske mål
- Blod prøver
- **Afførings prøver**
- Urin prøver

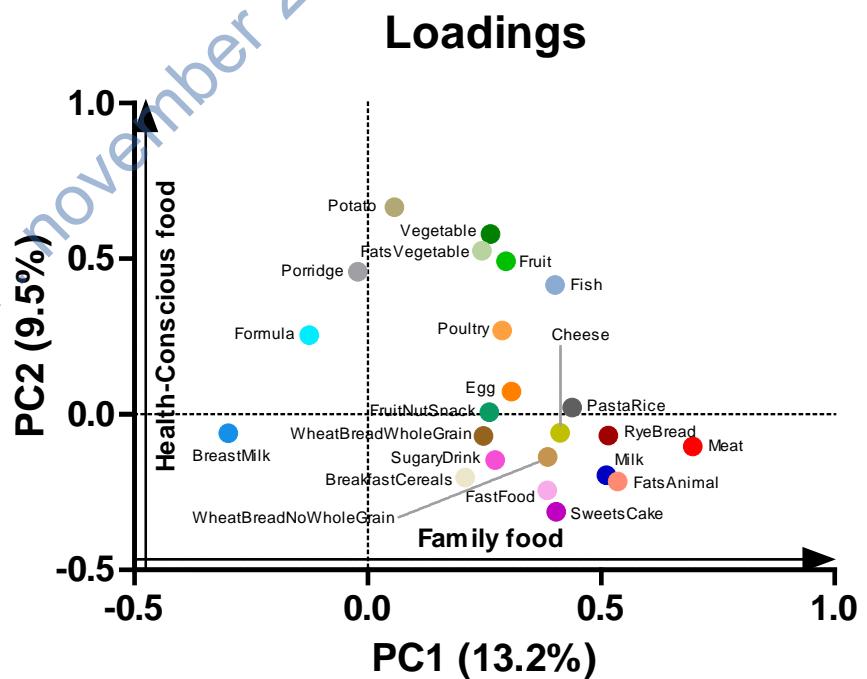
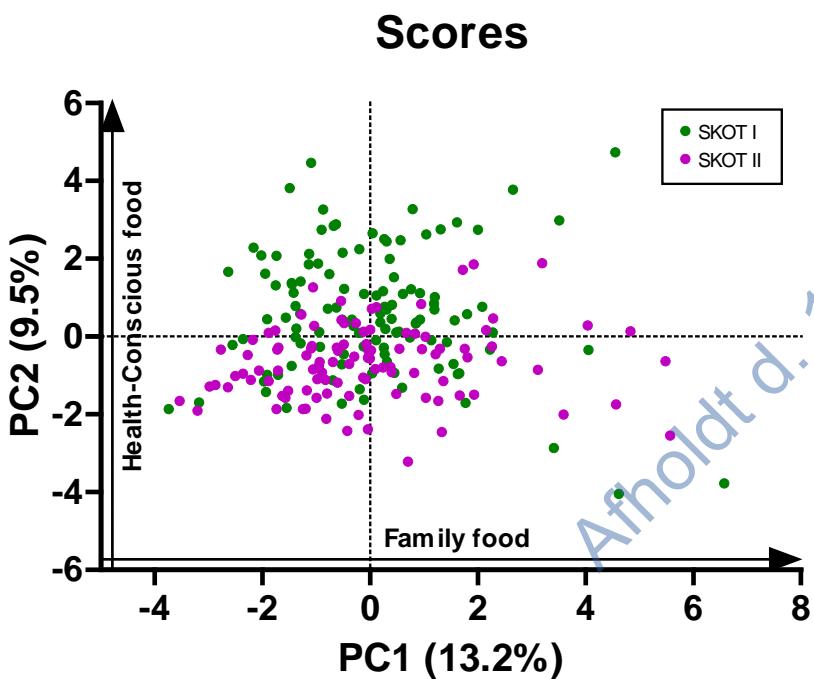
\*Gondolf et al, 2012 - EJCN

**TABLE 2** Food group definitions, average intake, and correlation to gut microbial alpha diversity at 9 months of age in SKOT I and SKOT II<sup>a</sup>

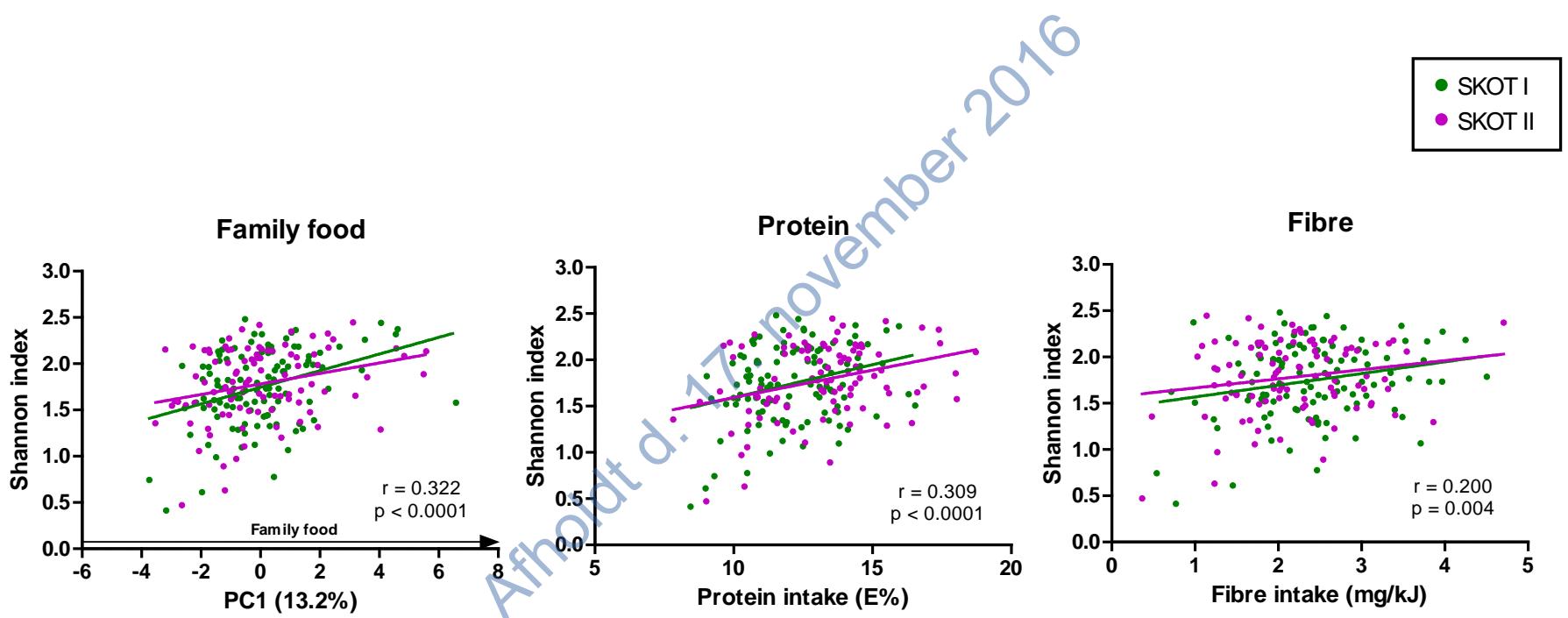
Food group	Definition	Avg intake (g/day/kg body wt)		
		SKOT I (n = 114)	SKOT II (n = 103)	SKOT I + SKOT II (n = 217)
Porridge	Cereal gruel and porridge (homemade or already prepared)	18.21	15.03	16.70
Breakfast cereals	Oatmeal, muesli, Cornflakes, sugar puffs, and sugary cereals	0.13	0.17	0.15
Wheat bread, whole grain	Grainy bread and crisp bread	1.05	1.73	1.38
Wheat bread, no whole grain	White bread and biscuits	0.57	0.89	0.72
Rye bread	Rye bread with and without seeds	1.28	1.40	1.34
Pasta/rice	Pasta and rice	0.90	0.97	0.93
Potato	Potatoes that were boiled, baked, mashed, or prepared in potato salad	4.48	1.51	3.07
Fruit	Fresh fruit, fresh berries, and fruit porridge, soup, or compote (homemade or already prepared)	12.47	8.23	10.46
Vegetable	All vegetables eaten raw, cooked, or mashed alone or in a dish	6.84	3.26	5.14
Fish	All fish and fish products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.81	0.71	0.76
Meat	All meat and meat products eaten as a sandwich spread or in a dish, except poultry and fish	1.63	1.74	1.68
Poultry	All poultry and poultry products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.43	0.35	0.39
Egg	All egg and egg products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.16	0.14	0.15
Fats (animal)	Butter, spreadable butter, and sauce made from butter	0.98	1.01	1.00
Fats (vegetable)	Oil, margarine, mayonnaise, remoulade, ketchup, and low-fat sauce	0.56	0.38	0.47
Cheese	All cheese and cheese products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.55	0.65	0.59
Milk	All milk and milk products eaten alone or in a dish, except human milk or infant formula	12.95	17.90	15.30
Formula	Infant formula and follow-up formula	32.71	27.77	30.37
Breast milk	Human milk from the mother	11.62	8.06	9.93
Fruit/nut/snack	Cereal bar, nuts, almonds, dried fruit, fruit spread, jam, honey, peanut butter, and seeds	0.31	0.16	0.24
Sweets/cake	Ice cream, chocolate, licorice, soufflé, croissant, Danish pastry, cookies, cream cake, pancake, and cream puff (mix of light/not light versions)	0.21	0.16	0.19
Sugary drink	Soda, juice, lemonade, chocolate milk, milk shake, and yogurt drink (mix of light/not light versions)	1.12	0.39	0.78
Fast food	Fried potatoes, French fries, hot dogs, pizza, burgers, spring rolls, and chips	0.59	0.50	0.55

## Overgangskosten inddelt i 23 fødevare grupper

# Analyse af børnenes kost



# Overgang til familiens kost øger mikrobiotaens diversitet

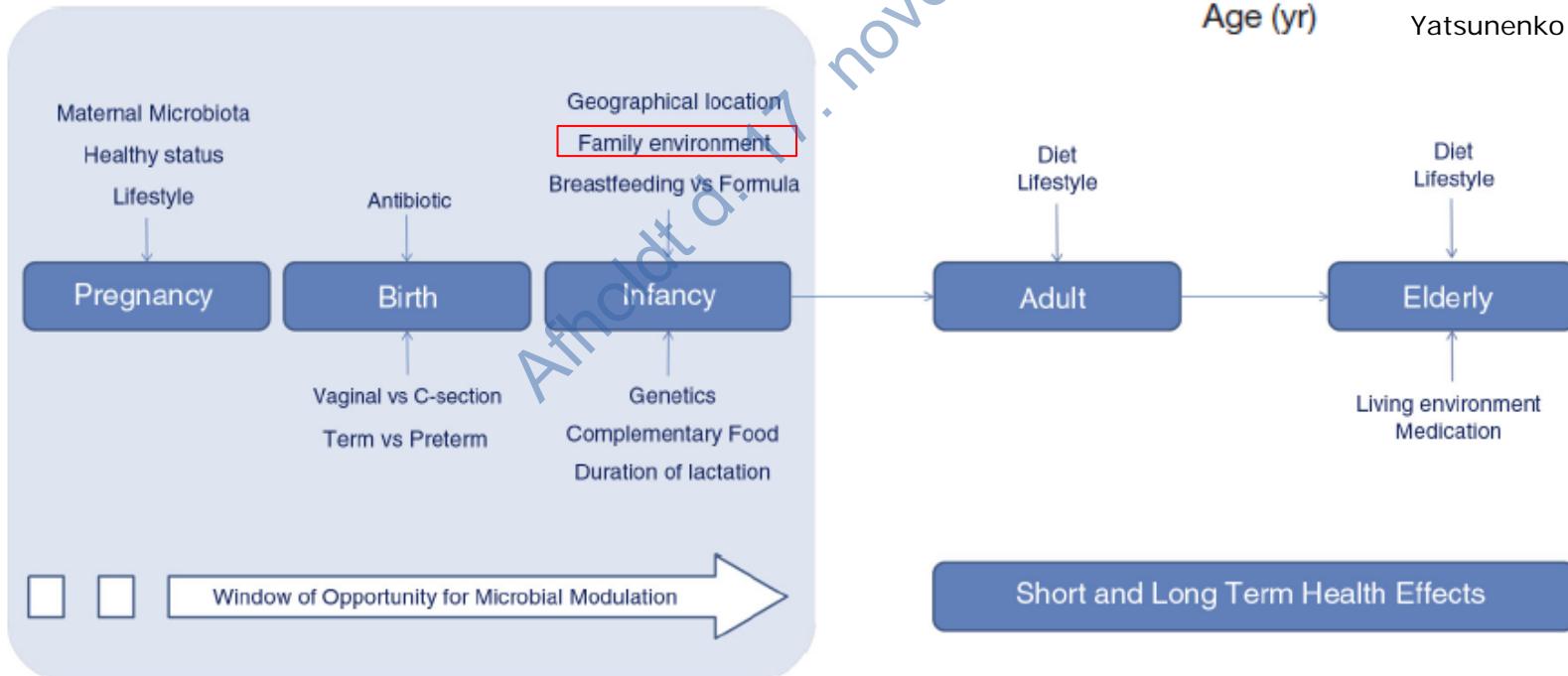
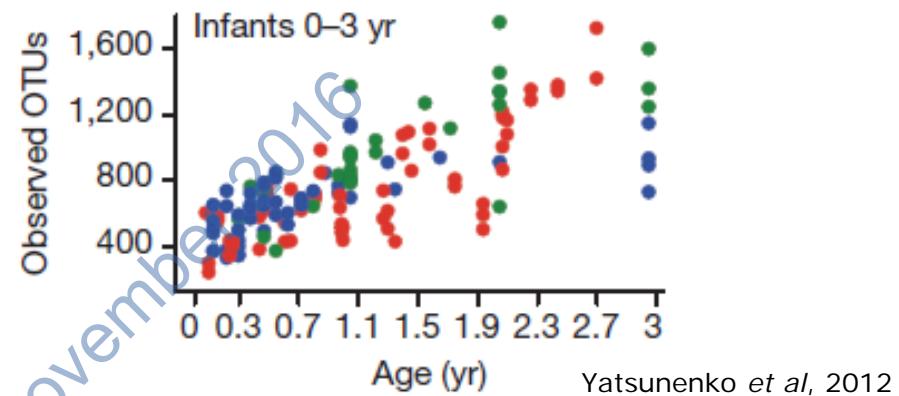


**TABLE 2** Food group definitions, average intake, and correlation to gut microbial alpha diversity at 9 months of age in SKOT I and SKOT II<sup>a</sup>

Food group	Definition	Avg intake (g/day/kg body wt)			Spearman correlation to Shannon diversity (SKOT I + SKOT II)		
		SKOT I (n = 114)	SKOT II (n = 103)	SKOT I + SKOT II (n = 217)	rho	P value	q value
Porridge	Cereal gruel and porridge (homemade or already prepared)	18.21	15.03	16.70	0.143	<b>0.039</b>	0.149
Breakfast cereals	Oatmeal, muesli, Cornflakes, sugar puffs, and sugary cereals	0.13	0.17	0.15	-0.044	0.525	0.636
Wheat bread, whole grain	Grainy bread and crisp bread	1.05	1.73	1.38	-0.032	0.644	0.705
Wheat bread, no whole grain	White bread and biscuits	0.57	0.89	0.72	0.072	0.299	0.416
Rye bread	Rye bread with and without seeds	1.28	1.40	1.34	0.235	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>
Pasta/rice	Pasta and rice	0.90	0.97	0.93	0.120	0.083	0.192
Potato	Potatoes that were boiled, baked, mashed, or prepared in potato salad	4.48	1.51	3.07	0.073	0.294	0.416
Fruit	Fresh fruit, fresh berries, and fruit porridge, soup, or compote (homemade or already prepared)	12.47	8.23	10.46	0.111	0.110	0.231
Vegetable	All vegetables eaten raw, cooked, or mashed alone or in a dish	6.84	3.26	5.14	0.134	0.053	0.153
Fish	All fish and fish products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.81	0.71	0.76	0.122	0.080	0.192
Meat	All meat and meat products eaten as a sandwich spread or in a dish, except poultry and fish	1.63	1.74	1.68	0.274	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Poultry	All poultry and poultry products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.43	0.35	0.39	0.039	0.578	0.664
Egg	All egg and egg products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.16	0.14	0.15	0.003	0.968	0.968
Fats (animal)	Butter, spreadable butter, and sauce made from butter	0.98	1.01	1.00	0.078	0.264	0.416
Fats (vegetable)	Oil, margarine, mayonnaise, remoulade, ketchup, and low-fat sauce	0.56	0.38	0.47	0.138	<b>0.046</b>	0.153
Cheese	All cheese and cheese products eaten as a sandwich spread or in a dish	0.55	0.65	0.59	0.296	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Milk	All milk and milk products eaten alone or in a dish, except human milk or infant formula	12.95	17.90	15.30	0.156	<b>0.024</b>	0.111
Formula	Infant formula and follow-up formula	32.71	27.77	30.37	0.071	0.308	0.416
Breast milk	Human milk from the mother	11.62	8.06	9.93	-0.366	<b>&lt;0.0001</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Fruit/nut/snack	Cereal bar, nuts, almonds, dried fruit, fruit spread, jam, honey, peanut butter, and seeds	0.31	0.16	0.24	0.051	0.468	0.597
Sweets/cake	Ice cream, chocolate, licorice, soufflé, croissant, Danish pastry, cookies, cream cake, pancake, and cream puff (mix of light/not light versions)	0.21	0.16	0.19	0.086	0.218	0.412
Sugary drink	Soda, juice, lemonade, chocolate milk, milk shake, and yogurt drink (mix of light/not light versions)	1.12	0.39	0.78	-0.015	0.826	0.863
Fast food	Fried potatoes, French fries, hot dogs, pizza, burgers, spring rolls, and chips	0.59	0.50	0.55	0.083	0.233	0.412

<sup>a</sup>The food group definitions are from reference 25. Gut microbial alpha diversity is the Shannon index. Significant P and q values are highlighted in bold. Data from 10 individuals from SKOT II were missing.

# Hvilke faktorer påvirker tarm-mikrobiotaens udvikling?



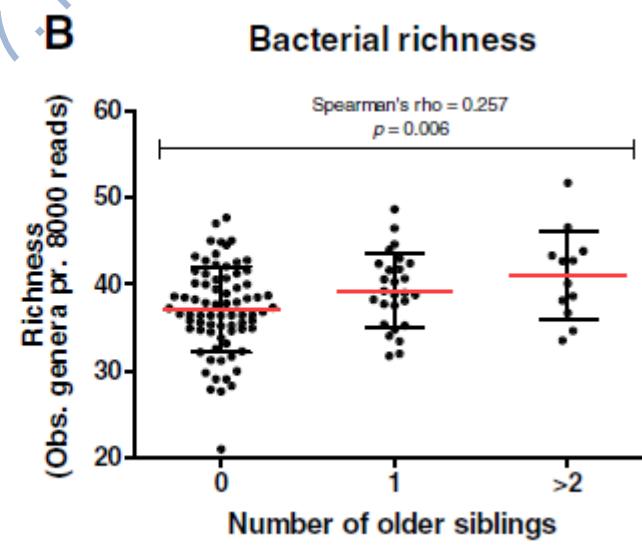
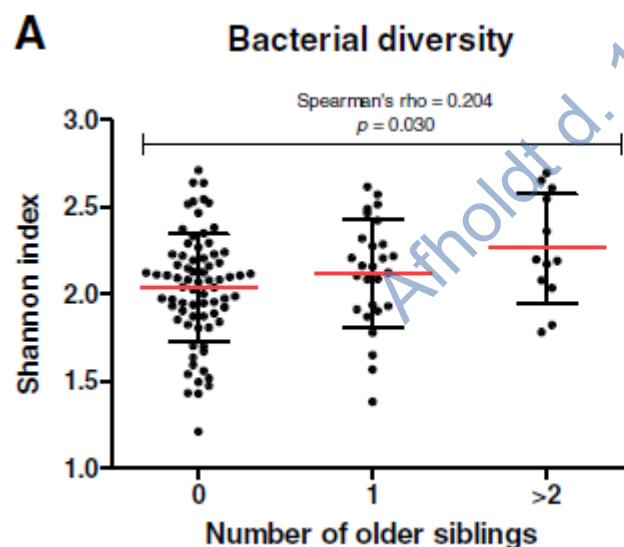
RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood

Martin Frederik Laursen<sup>1\*</sup>, Gitte Zachariassen<sup>2</sup>, Martin Iain Bahl<sup>1</sup>, Anders Bergström<sup>1,3</sup>, Arne Høst<sup>2</sup>, Kim F. Michaelsen<sup>3</sup> and Tine Rask Licht<sup>1</sup>



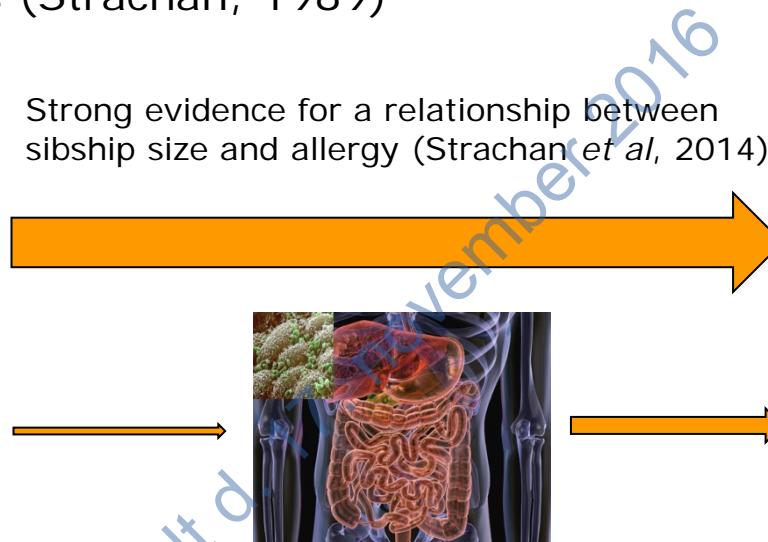
- Hygiene hypothesis (Strachan, 1989)

Strong evidence for a relationship between sibship size and allergy (Strachan *et al*, 2014)



**Sibship size**

Poor knowledge of the effects of siblings on gut microbiota (Azad *et al*, 2013)



**Gut microbiota**

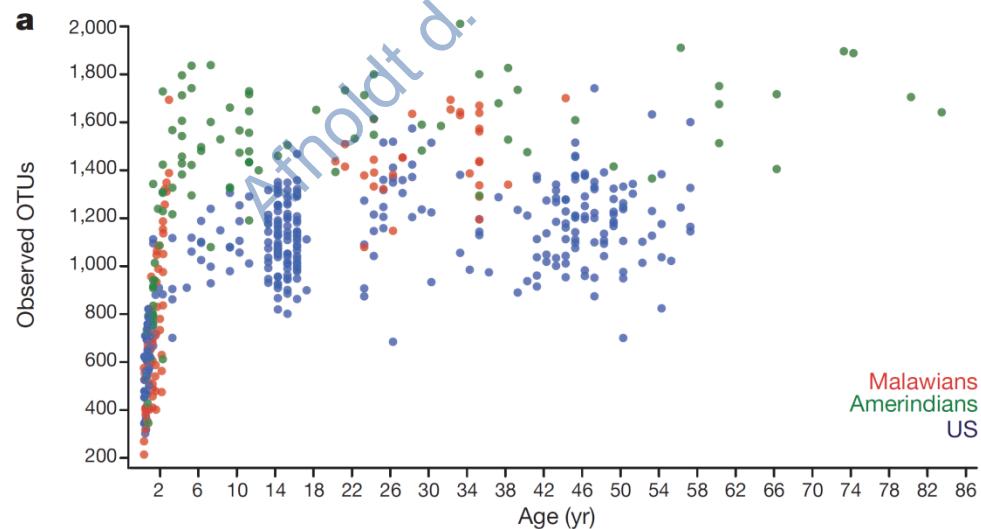
Some evidence for effects of gut microbes and diversity on development of allergies (Abrahamsen *et al*, 2012; Ismail *et al*, 2012)



**Allergies**

# Hovedpointer

- Kejsersnit og antibiotika-forbrug påvirker tarmmikrobiotaen negativt
- Modermælk hjælper gode bakterier til at etablerer sig i tarmen
- Overgangskosten (og muligvis antal ældre søskende) er vigtige for udviklingen af tarmmikrobiotaens diversitet



# Tak til...

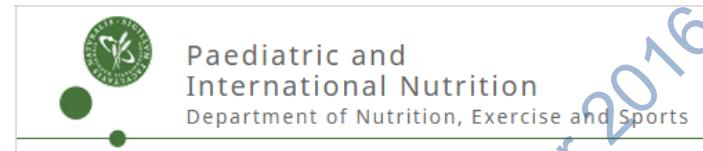
**DTU Food**  
National Food Institute

## Gut Microbiology and Immunology

Tine Rask Licht  
Martin Iain Bahl  
Henrik Munch Roager  
Li Zhang  
Monica Tulstrup  
Bodil Madsen

## Risk assessment and Nutrition

Ellen Trolle



## Pediatric and International Nutrition

Kim F. Michaelsen  
Christian Mølgaard  
Anni Larnkjær  
Rikke Pilmann Laursen  
Louise BB Andersen  
Inge Rasmussen



Children and parents

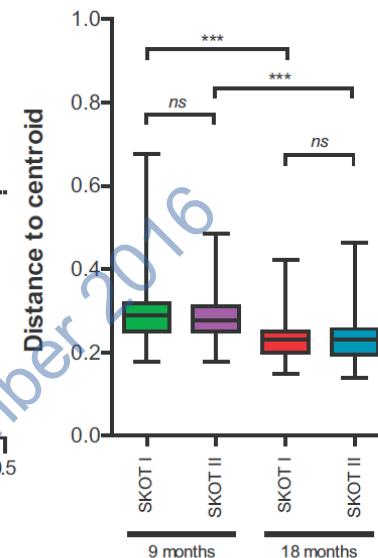
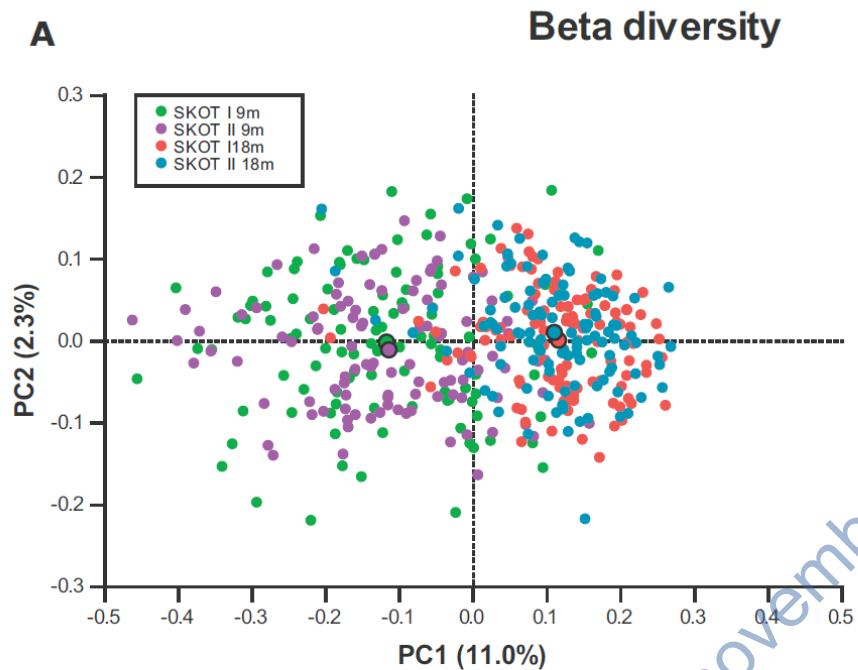
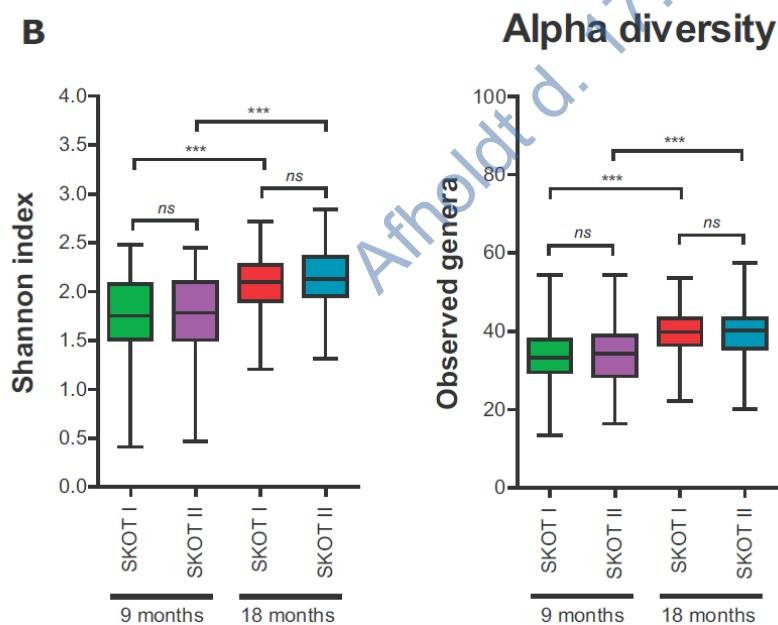


Gitte Zachariassen  
Arne Høst



# Supplerende slides

Afholdt d. 17. november 2016

**A**

**B**


**TABLE 1** Characteristics of the SKOT cohort subsets used in this study<sup>a</sup>

Parameter (unit of measure)	Value for SKOT I (n = 114)	Value for SKOT II (n = 113)	P value <sup>b</sup>
Mother			
BMI at the infant age of 9 mo (mean kg/m <sup>2</sup> ± SD)	22.9 ± 3.2	35.1 ± 4.2	<0.0001 (MWT)
Work situation			
Job (%)	80.7	76.1	
Student (%)	14.9	8.0	
No job (%)	4.4	15.9	0.007 ( $\chi^2$ )
Education level			
Basic (%)	12.3	32.7	
Short (%)	11.4	12.4	
Medium (%)	32.5	34.5	
Long (%)	43.9	20.4	<0.0001 ( $\chi^2$ )
Household income per year <sup>c</sup>			
<650,000 DKK (%)	44.7	49.0	
≥650,000 DKK (%)	55.3	51.0	0.587 (FET)
Infant			
Birth			
Wt for age at birth (mean Z score ± SD)	0.35 ± 0.84	0.81 ± 1.04	0.0003 (tW)
Length for age at birth (mean Z score ± SD)	1.20 ± 0.96	1.65 ± 1.11	0.013 (t)
BMI for age at birth (mean Z score ± SD)	-0.41 ± 0.91	-0.08 ± 1.13	0.015 (tW)
C-section prevalence (%)	13.3	33.7	0.0006 (FET)
Gestational age at birth (mean no. of wks ± SD)	40.2 ± 1.2	40.3 ± 1.3	0.448 (t)
Sex			
Male (%)	47.4	53.1	
Female (%)	52.6	46.9	0.427 (FET)
Early infant feeding			
Age at introduction to complementary feeding (mean no. of mos ± SD)	4.4 ± 0.7	4.2 ± 0.6	0.0018 (MWT)
Duration of exclusive breastfeeding (mean no. of mos ± SD)	3.6 ± 1.8	2.6 ± 2.0	0.0006 (MWT)
Total duration of breastfeeding (mean no. of mos ± SD)	8.1 ± 3.8	6.6 ± 4.5	0.0068 (MWT)
Anthropometry			
Wt for age at 9 mo (mean Z score ± SD)	0.46 ± 0.92	0.83 ± 0.93	0.003 (t)
Length for age at 9 mo (mean Z score ± SD)	0.23 ± 0.90	0.88 ± 0.97	<0.0001 (t)
BMI for age at 9 mo (mean Z score ± SD)	0.45 ± 1.03	0.46 ± 0.95	0.939 (t)
Subscapularis skinfold thickness for age at 9 mo (mean Z score ± SD)	0.19 ± 1.24	0.39 ± 0.99	0.184 (tW)
Waist circumference at 9 mo (mean cm ± SD)	45.64 ± 3.07	44.95 ± 2.99	0.090 (t)
Wt for age at 18 mo (mean Z score ± SD)	0.50 ± 0.84	0.70 ± 0.85	0.094 (t)
Length for age at 18 mo (mean Z score ± SD)	0.07 ± 0.92	0.42 ± 0.97	0.006 (t)
BMI for age at 18 mo (mean Z score ± SD)	0.64 ± 0.97	0.63 ± 0.87	0.945 (t)
Subscapularis skinfold thickness for age at 18 mo (mean Z score ± SD)	0.59 ± 1.11	0.82 ± 1.20	0.141 (t)
Waist circumference at 18 mo (mean cm ± SD)	46.83 ± 2.88	46.61 ± 2.52	0.550 (t)

<sup>a</sup>Data are from reference 25.

<sup>b</sup>Statistical significance was evaluated by the Mann-Whitney test (MWT), the chi-square test ( $\chi^2$ ), Fischer's exact test (FET), Student's t test (t), and Student's t test with Welch's correction (tW).

<sup>c</sup>DKK, Danish krone.



# Tarm-mikrobiomet og overvægt i barnealderen

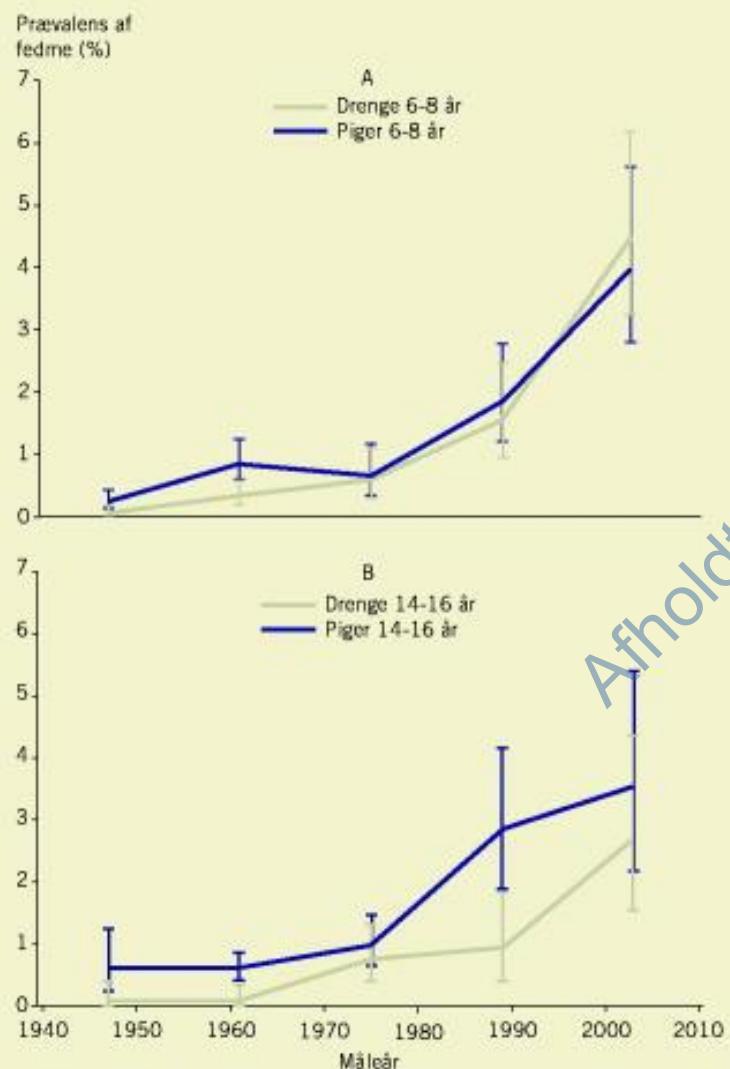
Cilius Esemann Fonvig, MD, PhD

H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital

Enheden for overvægtige børn og unge, Børneafdelingen,  
Holbæk Sygehus

The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research,  
Københavns Universitet

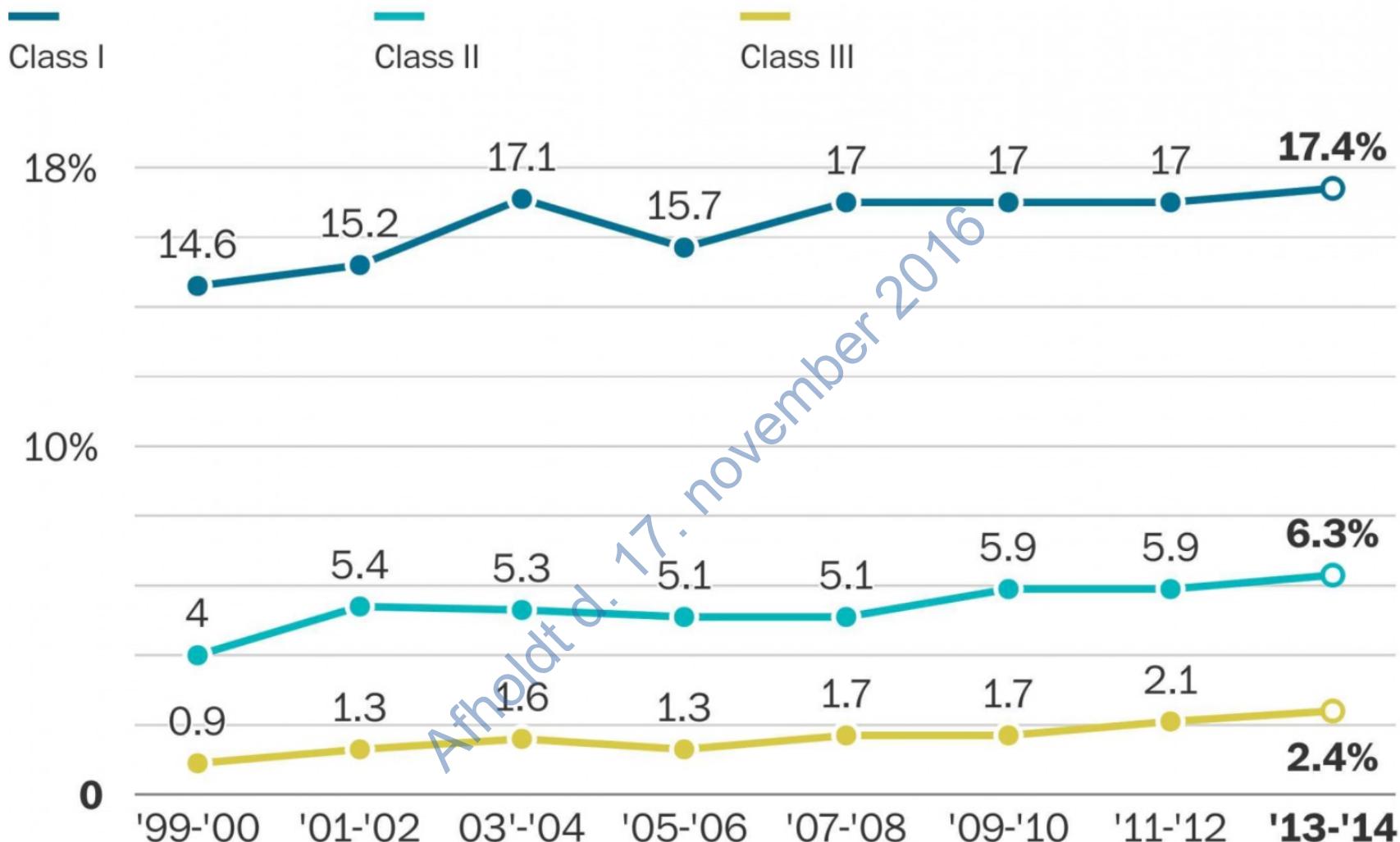
# Prævalens af overvægt i barnealderen er høj



- ▶ 6-8 årige;
- ▶ Svær overvægt øget med 20 gange ♀
- ▶ 115 gange ♂
  
- ▶ 14-16 årige;
- ▶ Svær overvægt øget med 6 gange ♀
- ▶ 39 gange ♂
  
- ▶ 1947-2003

Pearson et al. Ugeskr Laeger. 2006. 168-182.

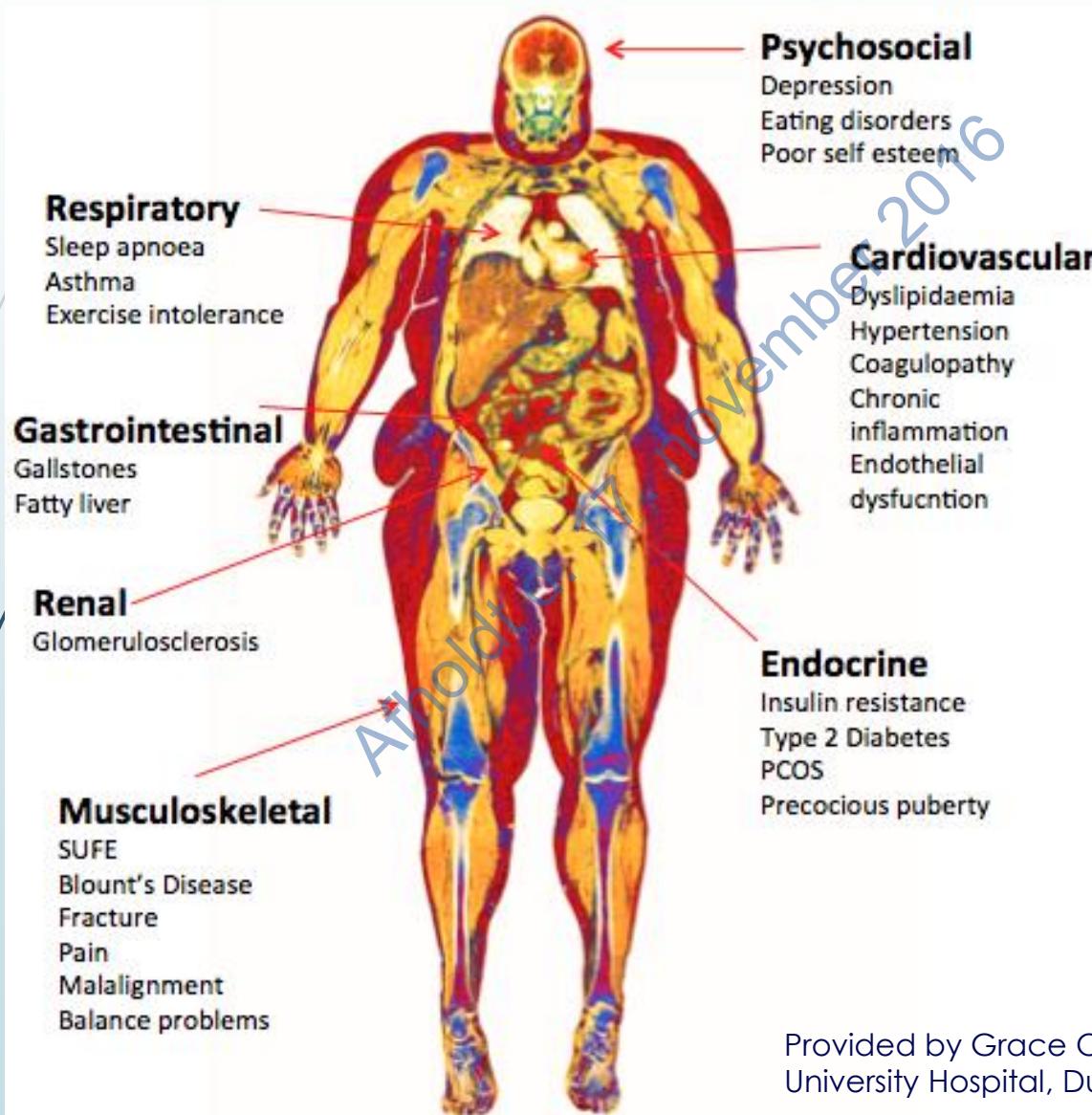
# Prevalence of class I, II, and III obesity among children, 2-17



Source: National Health and Nutrition Examination Survey via Ashley Cockrell Skinner, Eliana M. Perrin and Joseph A. Skelton

WAPO.ST/WONKBLOG

# Komplikationer til overvægt i barnealderen



Provided by Grace O'Malley, PhD, The Children's University Hospital, Dublin 1, Ireland



Is an  
imbalance in  
gut bacteria  
in part to  
blame for  
obesity?

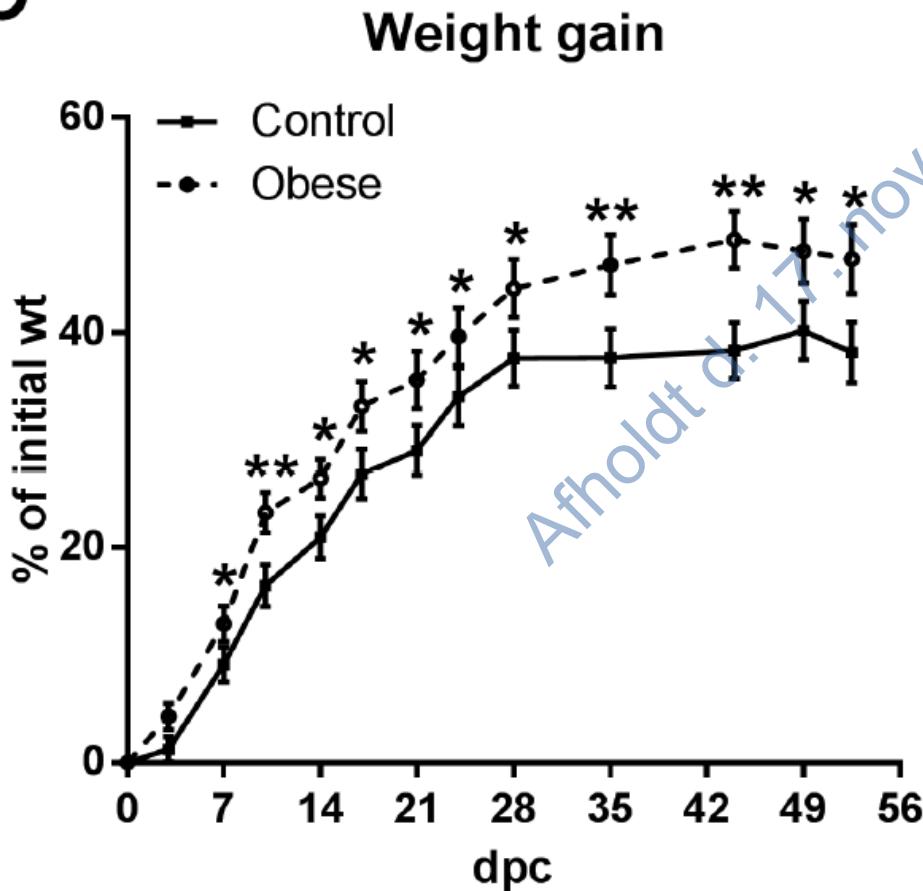
The bacteria in  
our distal intestines function as  
**a metabolic organ**

# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- Siden det første studie om tarm-mikrobiomet som en fedt-regulerende faktor (Böckhed et al., 2004) er forståelsen af forholdet mellem tarmbakterier og overvægt øget væsentligt.
- Fæces-transplantationer fra overvægtige mus og mennesker til Kim-frie mus og den resulterende udvikling af modtagerens fænotype med vægtøgning har understreget, at tarm-mikrobiomet spiller en vigtig rolle i overvægt (Goodrich et al., 2014; Vijay-Kumar et al., 2010; Ridaura et al., 2013; Turnbaugh et al., 2008, 2006).

# FT fra svært overvægtige børn til Kim-frie mus

b



→ Allerede efter 7 dage var der signifikant vægtøgning hos de mus der var transplanterede med afføring fra børn med overvægt.

# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ Studier af transplanterede kim-frie mus muliggør udelukkelsen af mange af de fejlkilder der er ved studier på mennesker. Det har medført identificeringen af specifikke mikrobielle sammensætninger og aktiviteter som er kausalt relateret til overvægt (*Turnbaugh et al., 2008; Ridaura et al., 2013; Goodrich et al., 2014*).

Afholdt d. 11. November 2016

# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ Kim-frie mus der bliver koloniseret med tarmbakterier øger deres fedtmasse med 60 % på trods af et 30 % lavere føde-indtag, hvilket kunne tyde på, at tarmbakterierne spiller en rolle i energi-høsten i tarmen. (Bäckhed et al., 2004)
- ▶ Svær overvægt er relateret til en ændring i tarm-mikrobiomet (muligvis en stigning i Firmicutes-Bacteroidetes ratioen) både hos mus og mennesker. (Ley et al. 2006)
- ▶ Resultater er svære at reproducere, men der er almen enighed om, at overvægt er associeret med en bakteriemæssig ubalance i tarmen (Kaplan et al. 2012)

# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- Svær overvægt og type 2 diabetes er relateret til ændringer i sammensætningen, funktionen og diversiteten af bakterier i menneskets tarm.

Afholdt d. 17. november 2016

## Kilder:

- Ley RE et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022–1023.
- Qin et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55–60.
- Turnbaugh et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480–484.

# Antibiotika

- ▶ Det lader til, at antallet af antibiotiske behandlinger i den tidlige barnealder er korreleret til ændringen i tarmbakteriesammensætningen.
- ▶ Forsøg med unge mus viser, at langvarig antibiotikabehandling i sub-terapeutiske doser signifikant ændrer tarmbakteriesammensætningen og inducerer svær overvægt.
- ▶ Antibiotikabehandling ser ud til at forstærke effekten af high-fat-diet-induceret overvægt.

Kilder:

Cho et al. *Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity*. Nature 2012;488:621–626.

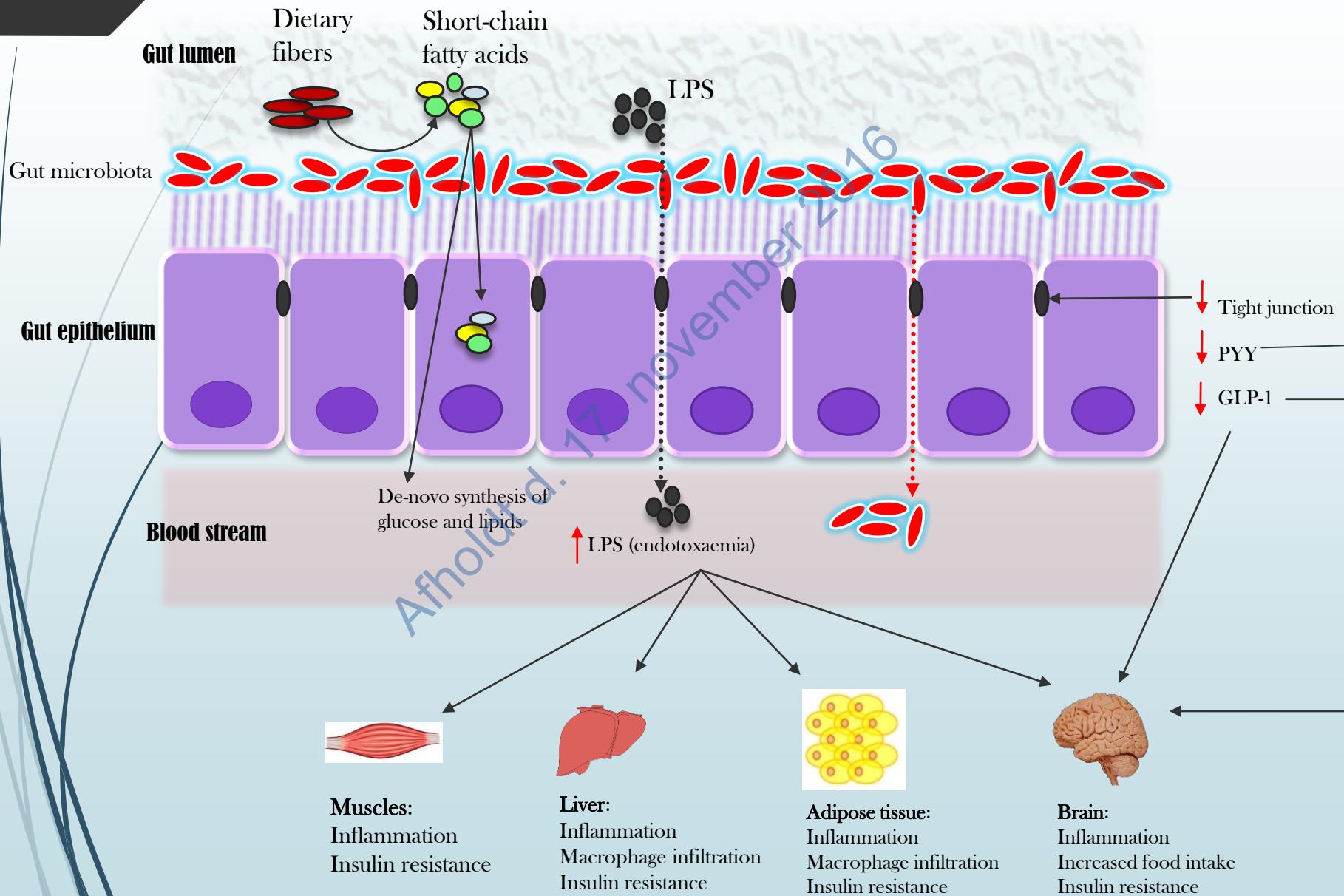
Cox et al. *Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences*. Cell 2014;158:705–721.

# Antibiotika

- ▶ Efter endt antibiotikabehandling var tarmbakteriesammensætningen i musene i stand til at vende tilbage til sit oprindelige udgangspunkt, men den metaboliske fænotype persisterede.
- ▶ Det antyder, at tarmbakteriesammensætningen tidlig i livet er en del af metabolisk programmering

Kilde: Cox et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014;158:705–721.

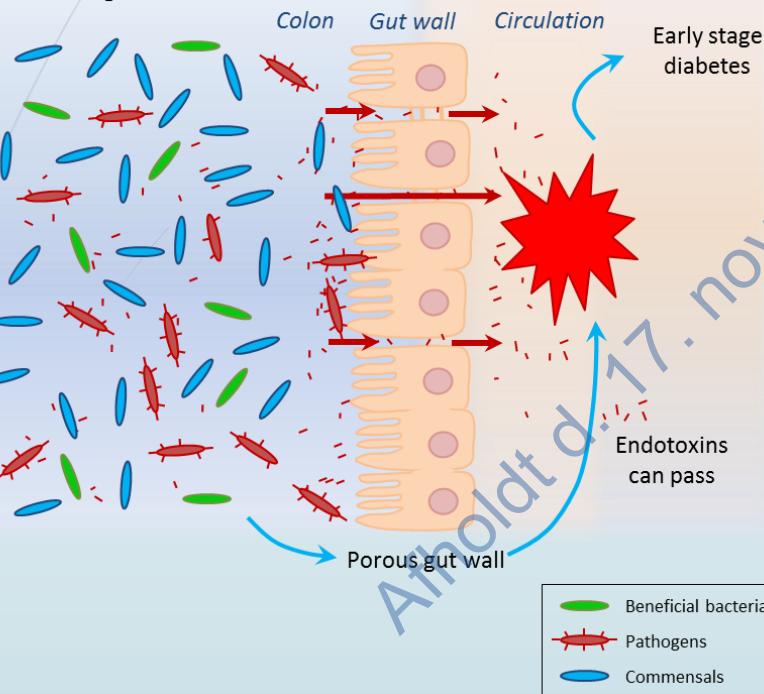
# Tarm-mikrobiomet og værts-stofskiftet



# Dobbel-blindet RCT

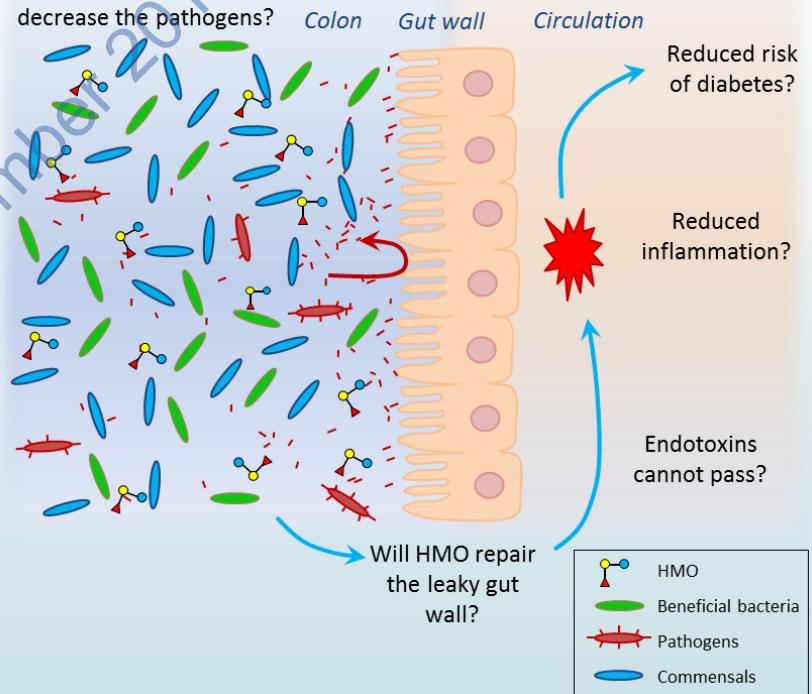
## FIGURE 1. OVERWEIGHT AND OBESITY

Different gut microbiota than normal weight



## FIGURE 2. WHAT WE WANT TO INVESTIGATE

Will HMO increase the beneficial bacteria (e.g. bifidobacteria) and decrease the pathogens? *Color*



# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ Et studie på tvillinger diskordante for overvægt har vist, at inoculation af fæces i normalvægtige kim-frie mus resulterer i hurtig udvikling af overvægt i de mus der fik fæces fra tvillingen med overvægt.
- ▶ Når musene med normal vægt er i same bur som dem med overvægt - grundet deres koprophagiske natur - så stopper den eksessive vægtudvikling hos musene med overvægt og deres tarm-mikrobiom antager en sammensætning som normalvægtig.

Kilde: Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241214.

# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ Twillingestudie: Voksne med overvægt har en lavere tarmbakteriel diversitet end normalvægtige.  
*(Turnbaugh. Nature 2009;457:480–484).*
- ▶ Den lave tarmbakterielle diversitet er, ud over overvægt, fundet associeret med insulinresistens, dyslipidæmi og systemisk inflammation.

Afholdt d. 27. November 2016

## Kilder:

- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500: 541–546.
- Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The intestinal metabolome: An intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 2014;146:1470–1476

# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- På trods af diskrepans mellem studier af hvilke bakterie-phyla der associerer med overvægt, så synes de vigtigste at være:
  - Bifidobacteria (lav hos børn med overvægt)
  - Escherichia coli (høj hos børn med overvægt)
  - Bifidobacteria (høje koncentrationer) virker beskyttende mod overvægt i både barndom (Kalliomäki, 2008) og voksenalder (Angelakis, 2012).

Kilde: Gao X, Jia R, Xie L, et al. Obesity in school-aged children and its correlation with gut *E. coli* and *Bifidobacteria*: A case-control study. *BMC Pediatr* 2015;15:64.

# Tarm-mikrobiomet og overvægt

- ▶ Hos 300 Danske 1-3-årige børn var vægtøgning positivt associeret med forekomsten af butyrat-producerende bakterier fra Firmicutes phylum og negativt korreleret med forekomsten af Enterobacteriaceae.
- ▶ Ydermere, når Firmicutes er dominant, så er epigenetiske mythelinger af tarmbakteriegenerne korreleret til en øget risiko for CVD gennem en påvirket lipid-metabolism, overvægt og inflammation.

Kilder:

Bergström et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014;80: 2889–2900.

Kumar et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: Pilot study based on whole-genome methylation analysis. *mBio* 2014;5. pii: e02113-14.

# Bakterioterapi

- ▶ Allogen fæces-transplantation har været brugt i mange år ved tilbagevendende og behandlingsrefraktær Clostridium difficile infektioner – muligvis med en bedre effekt end standardbehandling med Vancomycin.
- ▶ Eksperimentel fæces-transplantation fra normalvægtige til overvægtige voksne har vist sig at forbedre insulinfølsomhed og lipidstofskiftet (Vrieze, Gastroenterology 2012), men langtidseffekterne er endnu ukendte.

Kilde: Khan MT, Nieuwdorp M, Baïckhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. Cell Metab 2014;20:753–760.

# Perspektivering

- Der er udviklet en model der forudsiger risikoen for overvægt og type 2 diabetes hos voksne kvinder ud fra evalueringen af tarmbakteriesammensætningen (har vist sig bedre end andre faktorer inkl. BMI).

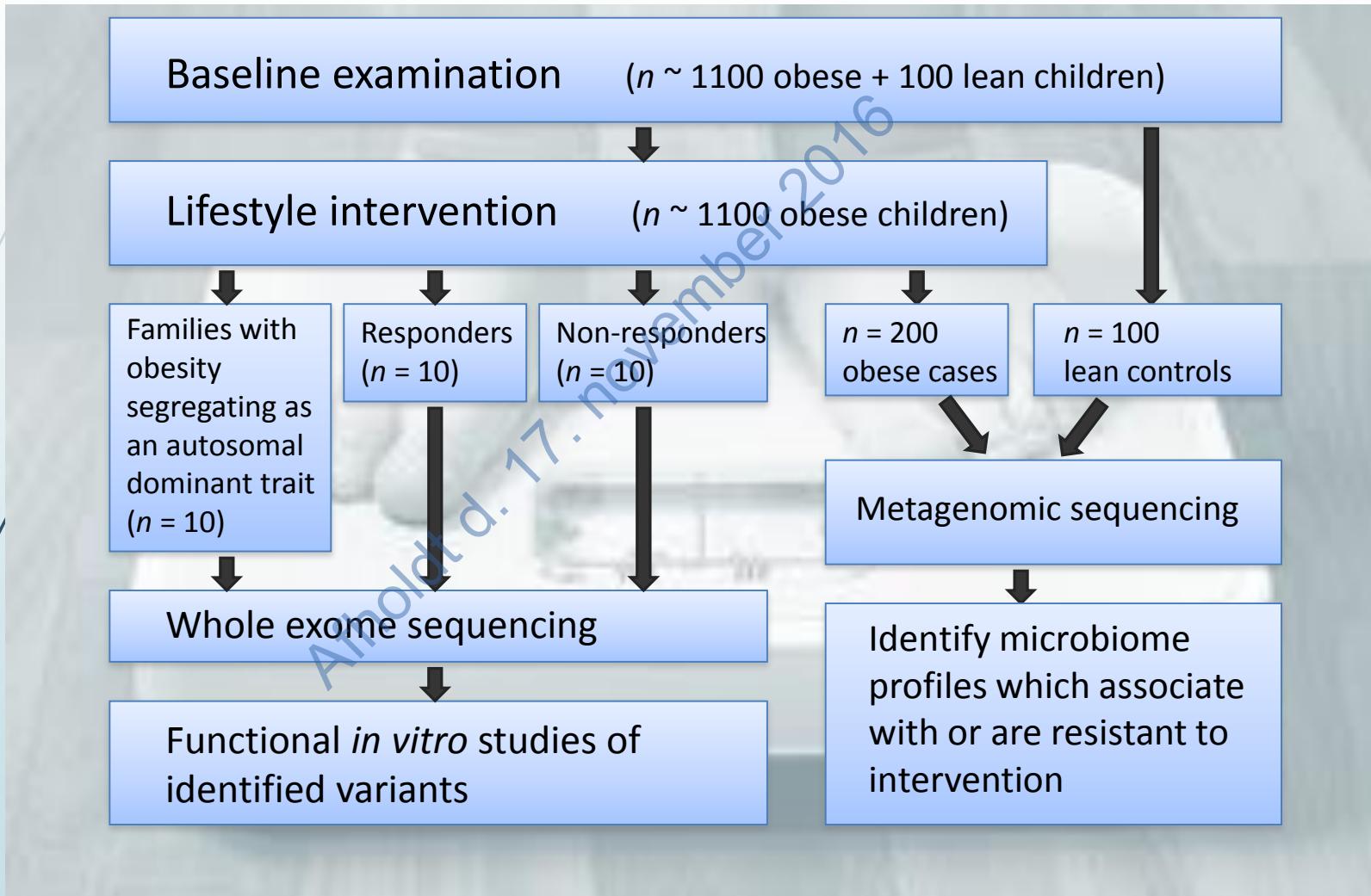
Afholdt d. 17. november 2016

## Kilder:

Khan MT, Nieuwdorp M, Ba'ckhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014;20:753–760.

Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013;498:99–103.

# TARGET - The impact of our genomes on individual treatment response in obese children



# Perspektivering

- ▶ Fremtidige forskningsresultater kan muligvis medvirke til udviklingen af nye profylaktiske og behandlingsmæssige strategier for overvægt i barnealderen.
- ▶ ...duodenale fæces-infusioner
- ▶ eller
- ▶ daglig supplement til vores komplekse bakterielle økosystem i en anaerob kapsel...??

Afholdt d. 17.november 2016



C O P S A C

# COPSAC

Copenhagen Studies on Asthma in Childhood



FACULTY OF HEALTH SCIENCES  
UNIVERSITY OF COPENHAGEN

## Tarmmikrobiomet og børneastma

Afholdt d. 1. november 2016

Jonathan Thorsen  
Læge, ph.d. studerende



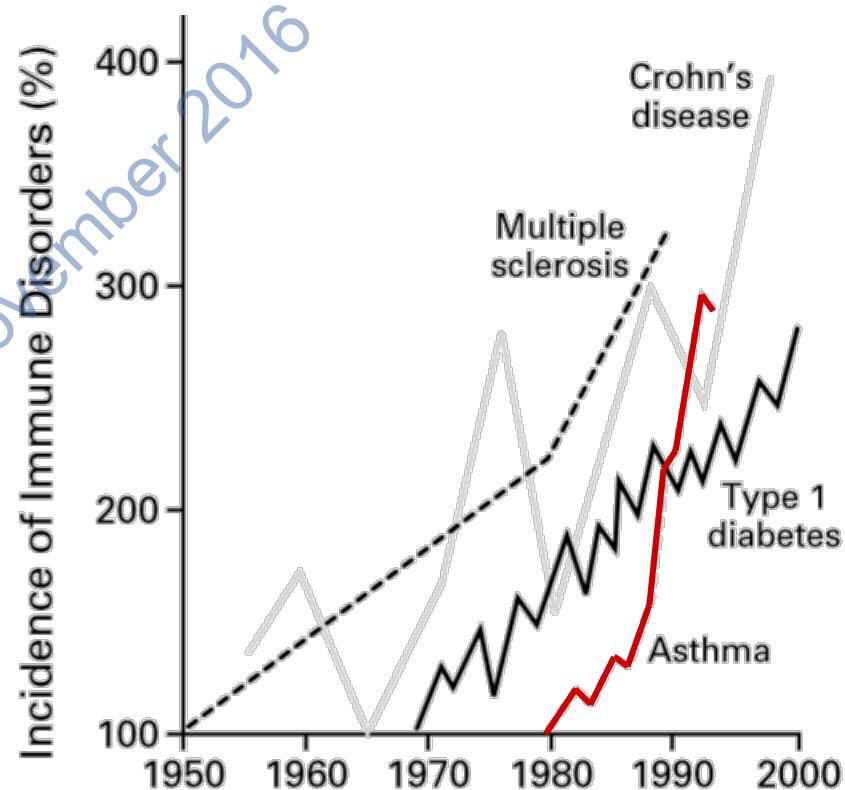
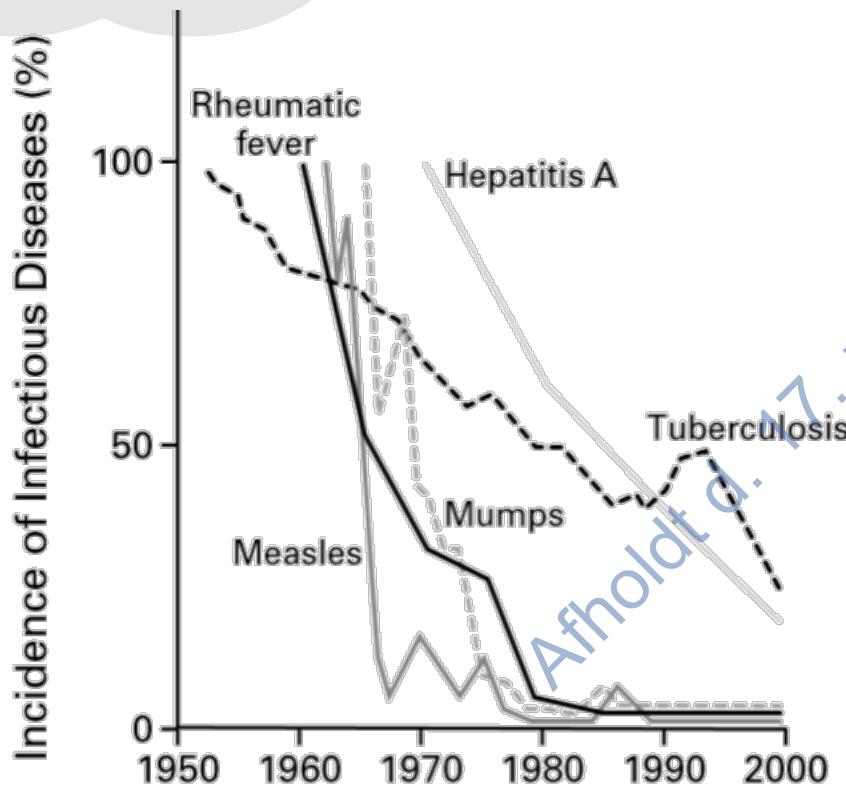
# Børneastma

---

- Kronisk sygdom med akutte symptomer
  - Hoste
  - Hvæsen
  - Besværet vejrtrækning
- Hyppigst i barndommen
- Hyppig årsag til
  - Indlæggelse
  - Langvarig medicinering



# Forekomst af immunmedierede sygdomme

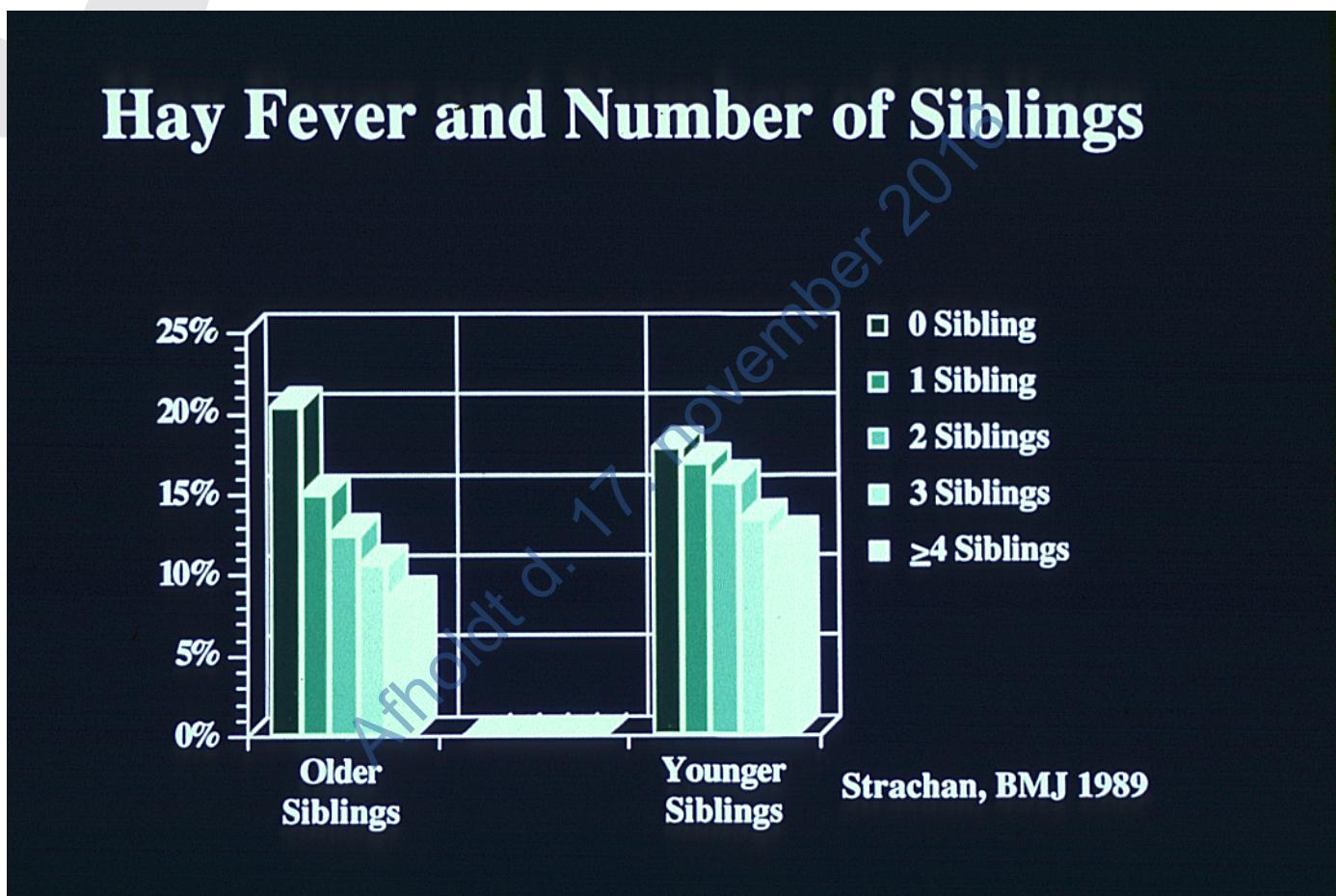


Bach, NEJM 2002



C O P S A C

# Hygijnehypotesen

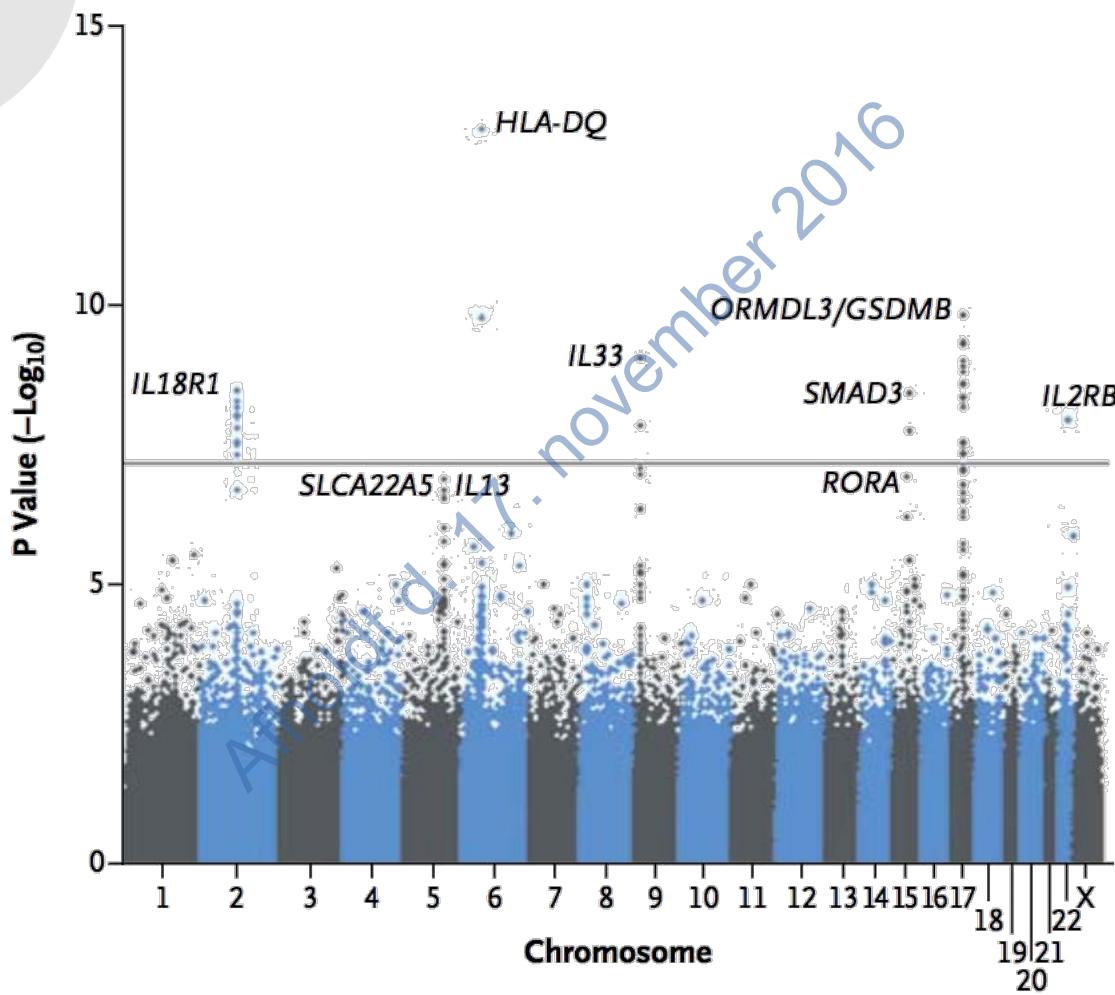


Strachan, BMJ 1989

# Epidemiologiske clues



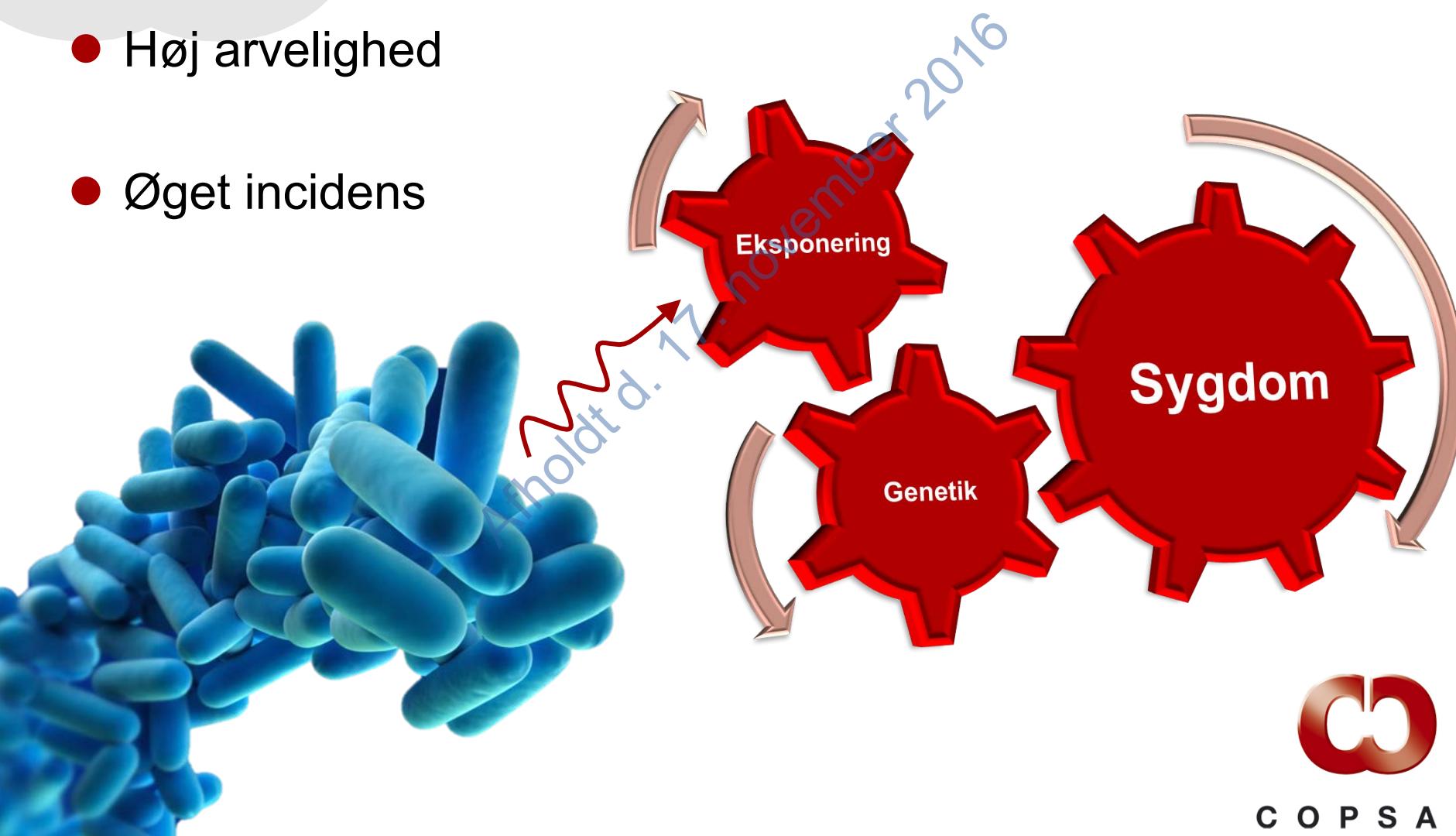
# En stærk genetisk komponent



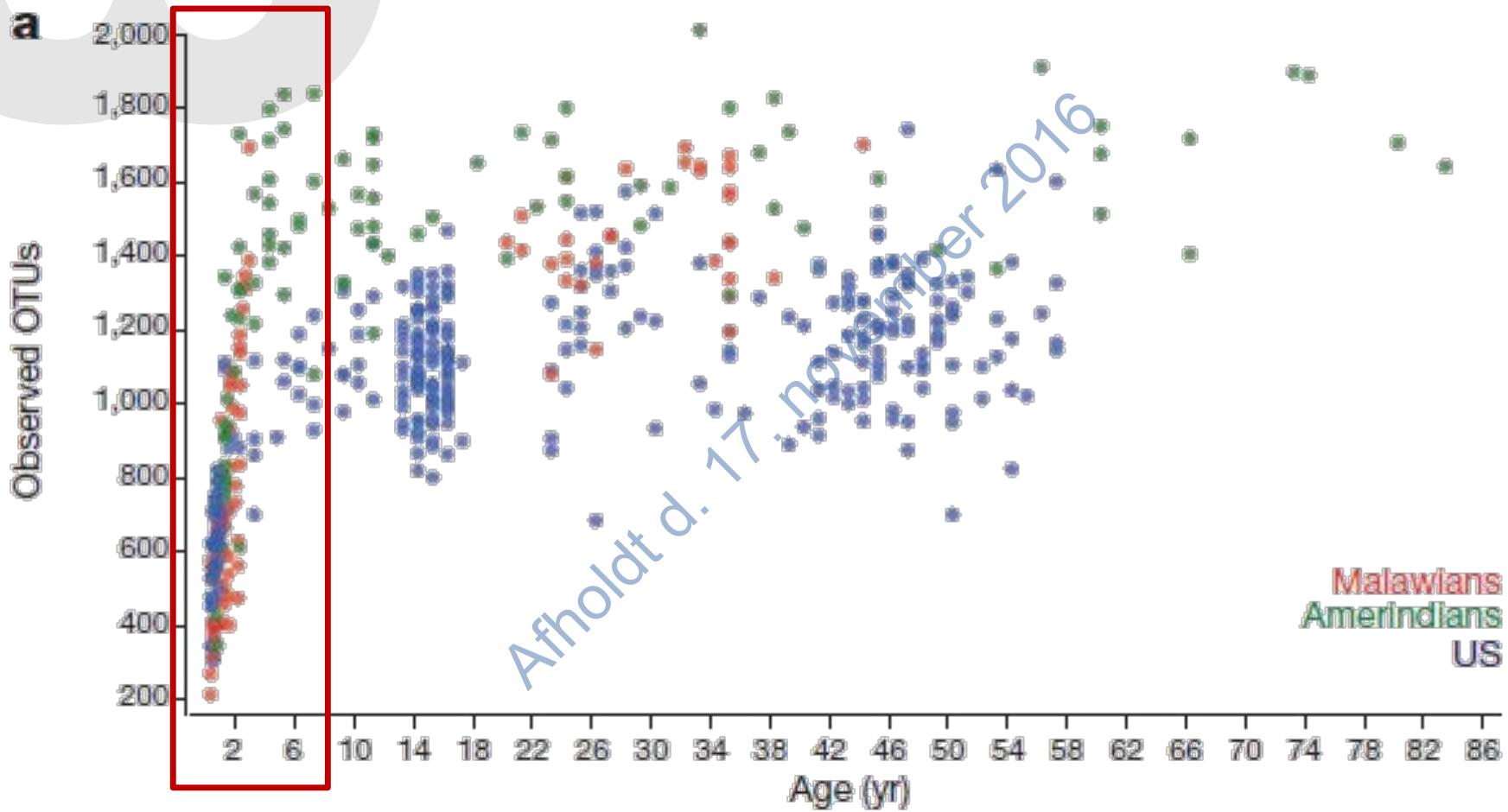
Moffatt et al, NEJM 2010

# En fælles forstyrrelse

- Høj arvelighed
- Øget incidens



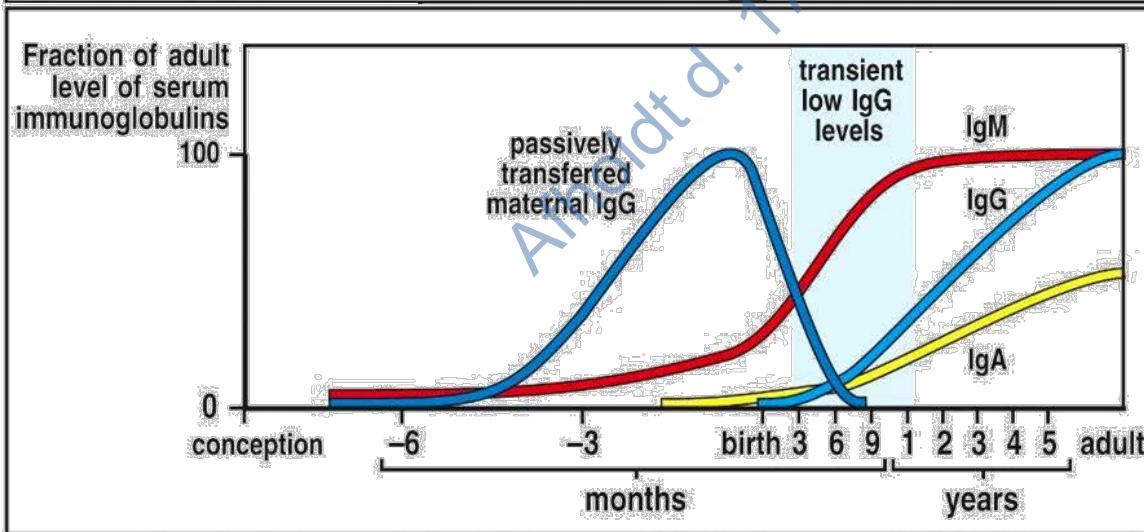
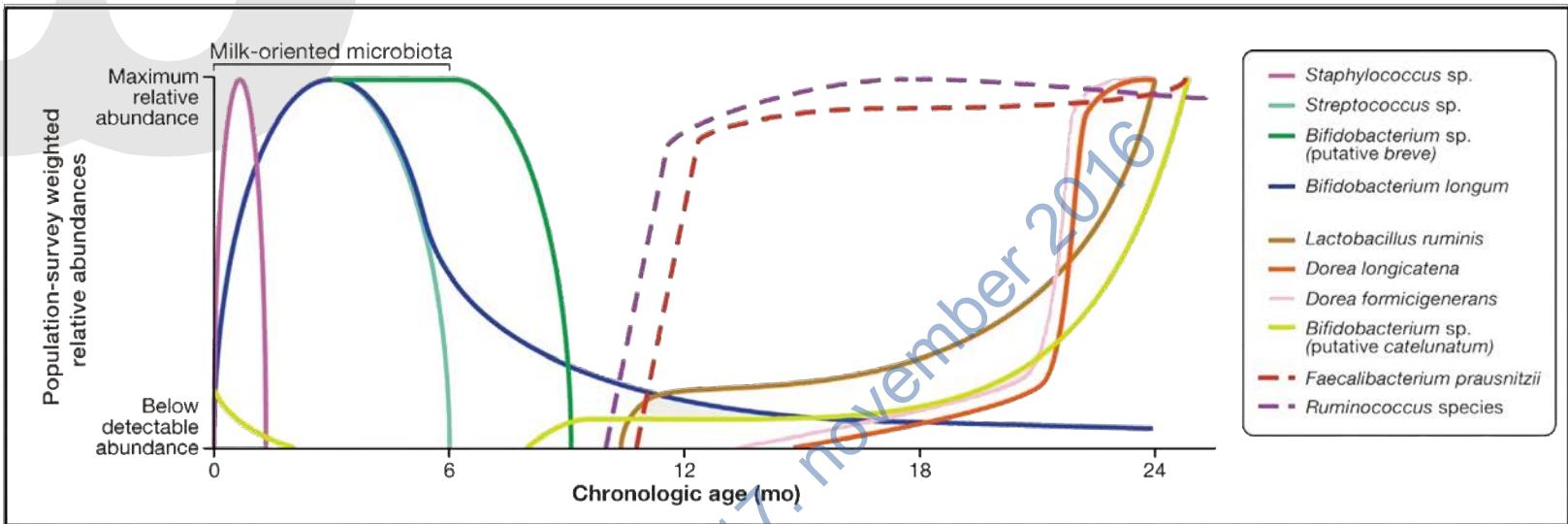
# Mikrobiomets udvikling i det tidlige liv



Yatsunenko et al, Nature 2012



# Det åbne vindue



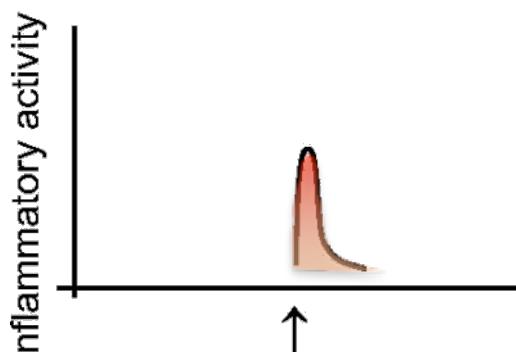
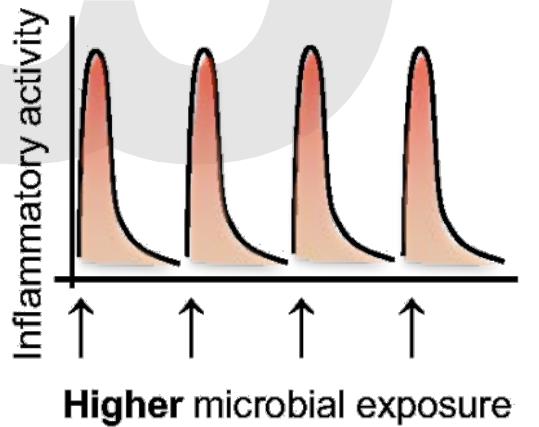
Subramanian et al,  
Cell 2015

Janeway's Immunobiology,  
6<sup>th</sup> ed 2005

Figure 11-11. Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Inflammation i det tidlige liv



McDade, PNAS 2012

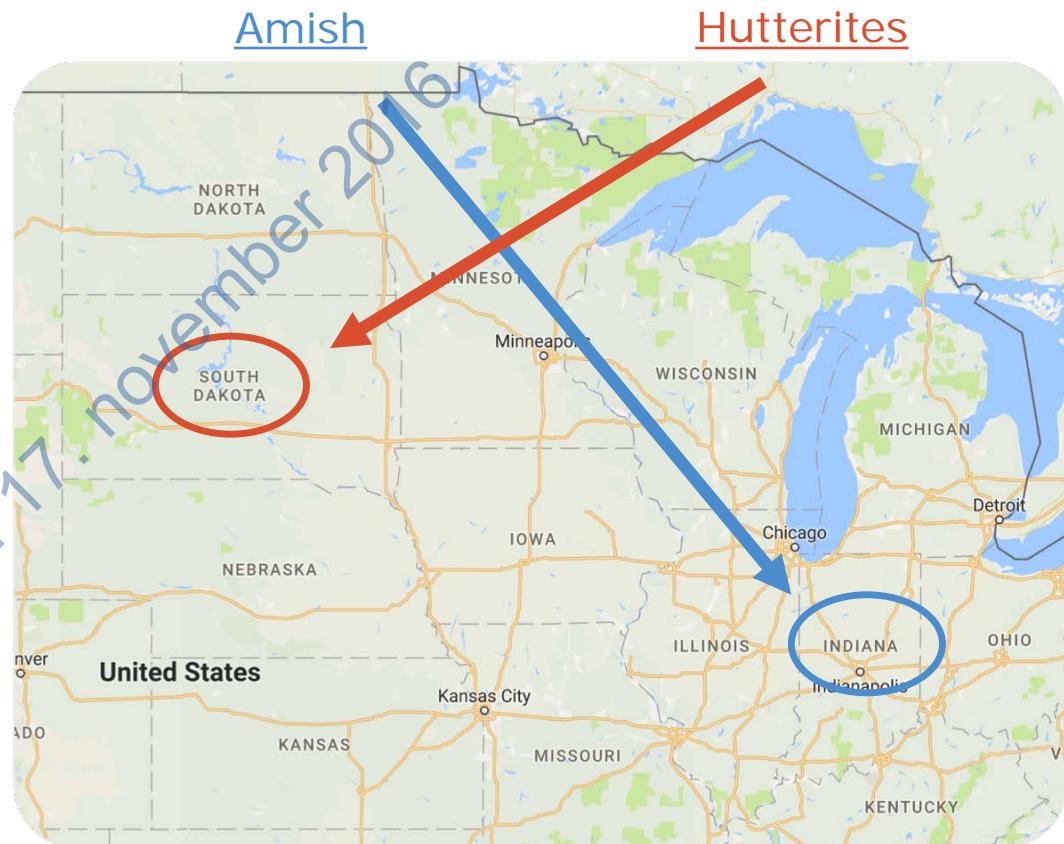
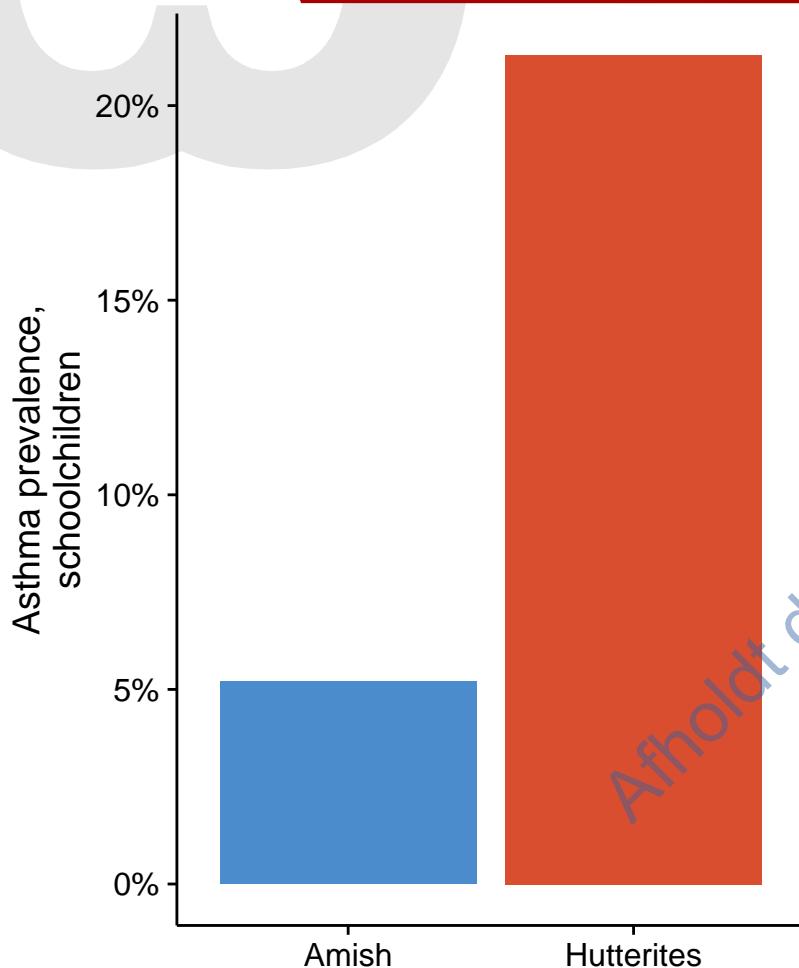
Afholdt d. 17. november 2016

*God regulering af inflammation*

*Dårlig regulering af inflammation*

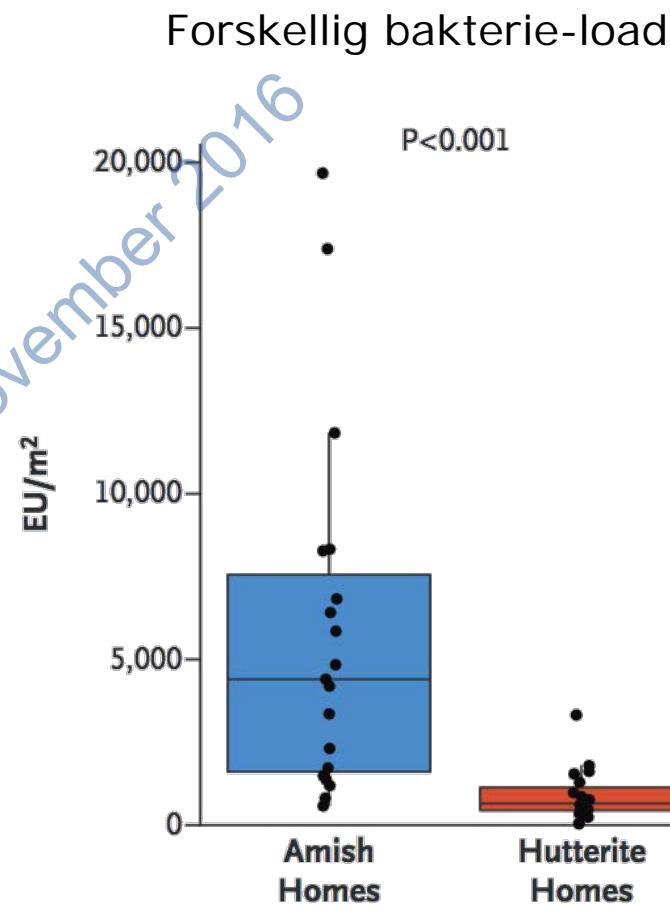
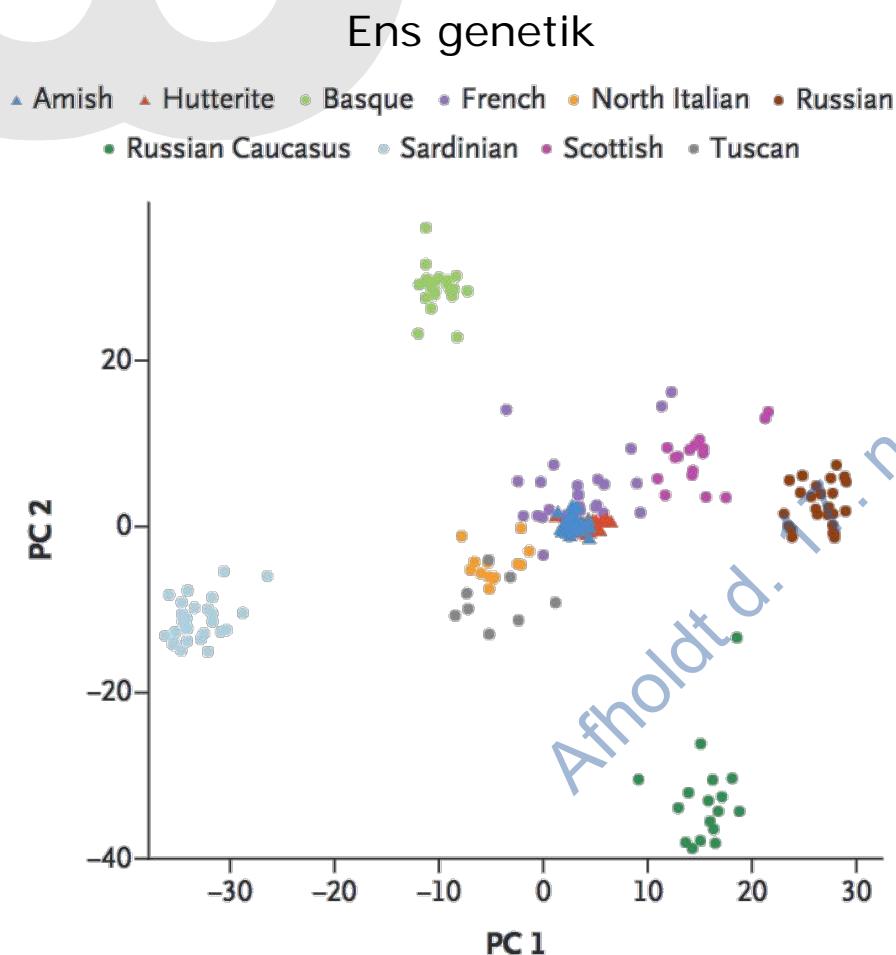


# Founder-befolkninger i USA



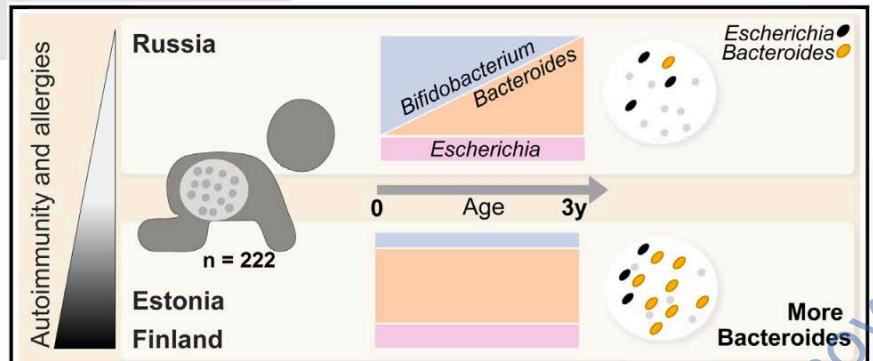
Stein et al, NEJM 2016

# Founder-befolkninger i USA

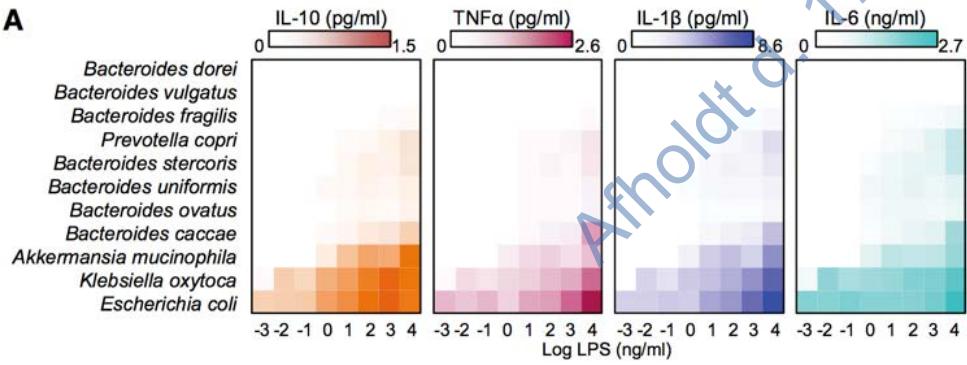


Stein et al, NEJM 2016

# Blokeret immun-opdragelse



A



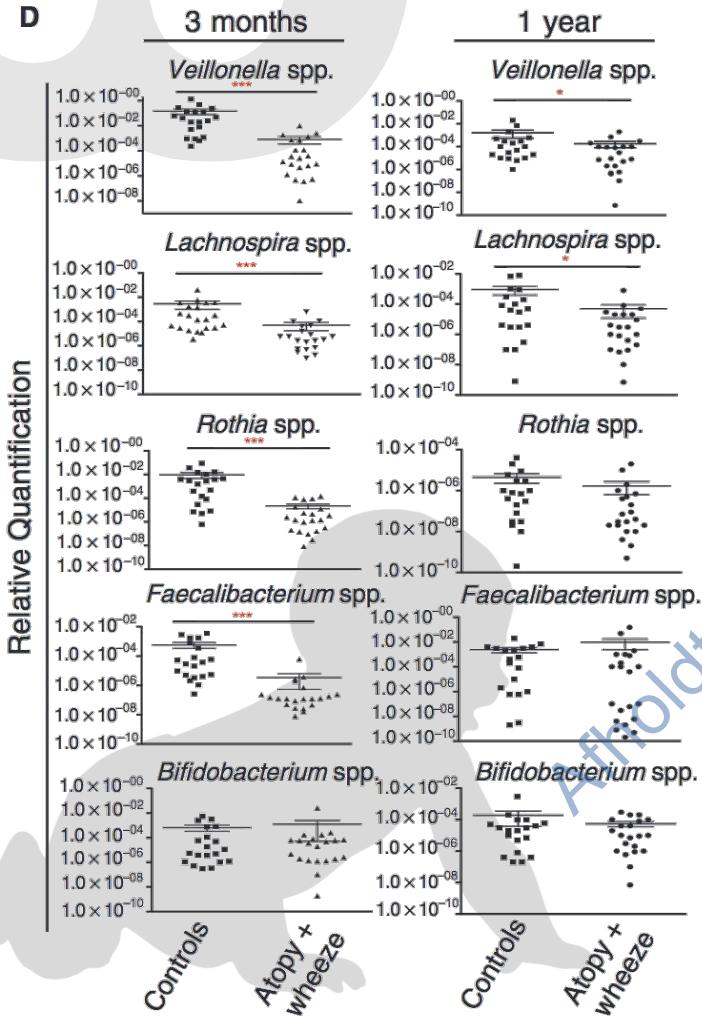
Vatanen et al, Cell 2016



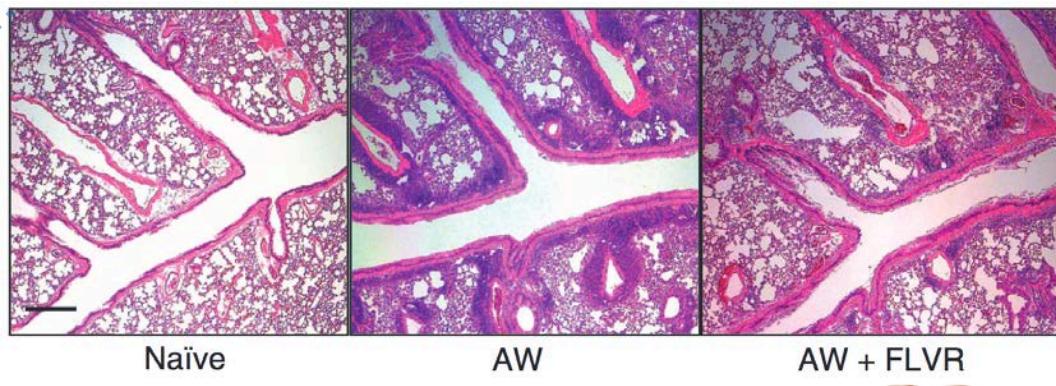
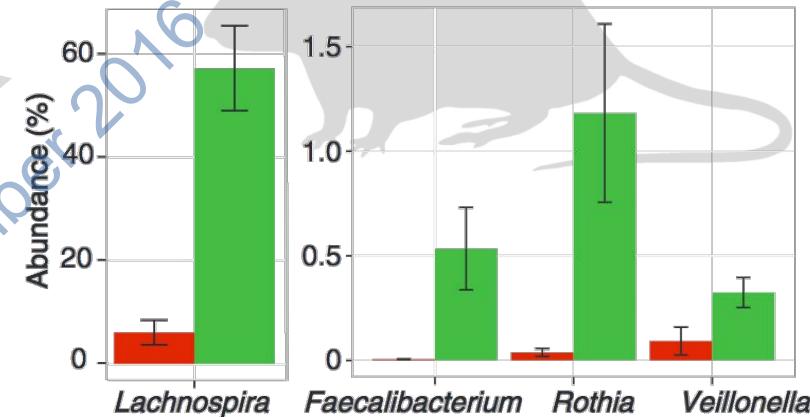
C O P S A

# Manglende "FLVR" bakterier tidligt i livet?

D



● AW  
● AW + FLVR



Arrieta et al, Science Translational Medicine 2015



C O P S A C

# Tarmmikrobiomet og astma

---

- Væsentlig epidemiologisk evidens
  - Tegn på forstyrret tidlig immunmodning
- Værten, bakterien eller interaktion?
  - Replikation, mekanismer, forståelse
- Personlig forebyggelse – målrettet intervention!

Afholdt d. 1. november 2016



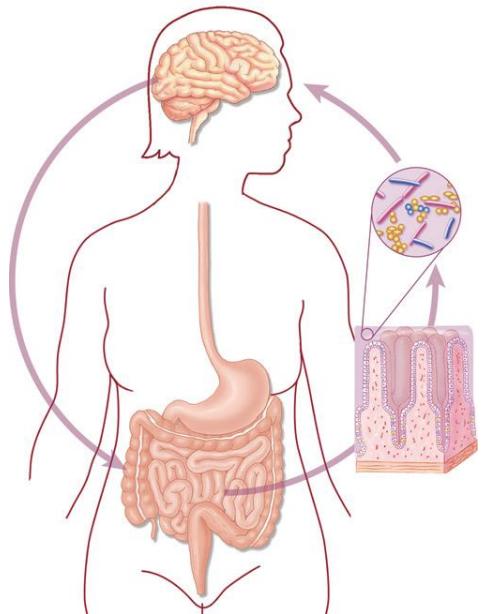
# Tak for opmærksomheden!

---



COPSAC, Sommer 2015





# Har microbiomet betydning ved Multipel Sclerose?

Afholdt d. 11. november 2016  
**Statens Serum Institut  
Antibiotic Awareness 2016  
København**

Annette Bang Oturai  
Overlæge, forskningslektor, PhD  
Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet  
[www.ms-research.dk](http://www.ms-research.dk)

# Disposition

- Multipel Sclerose (MS)
- Kendte miljø-faktores betydning for MS
- "The gut-brain-axis"
- Microbiomet og MS

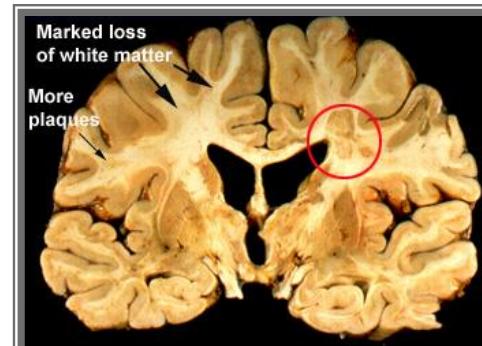
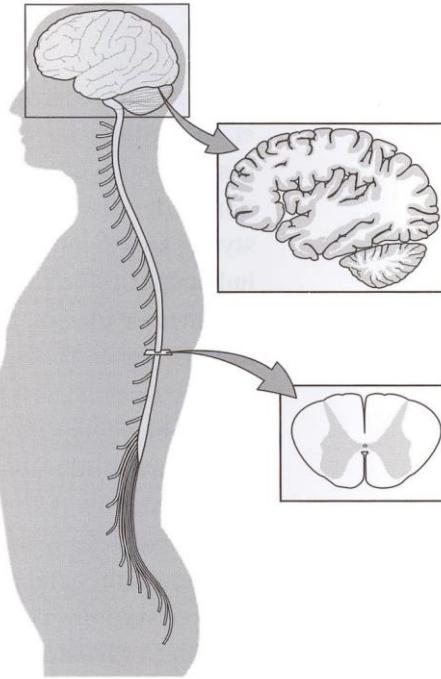
Afholdt d. 17. november 2016



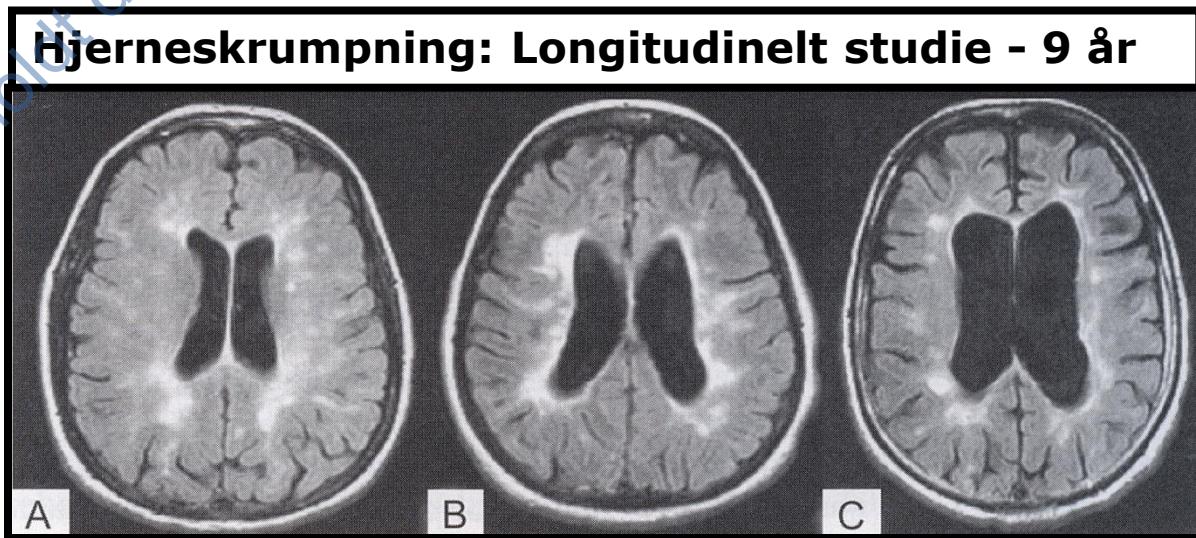
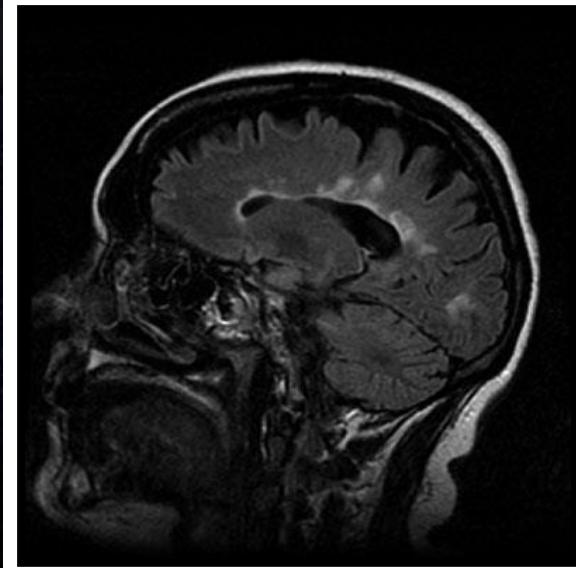
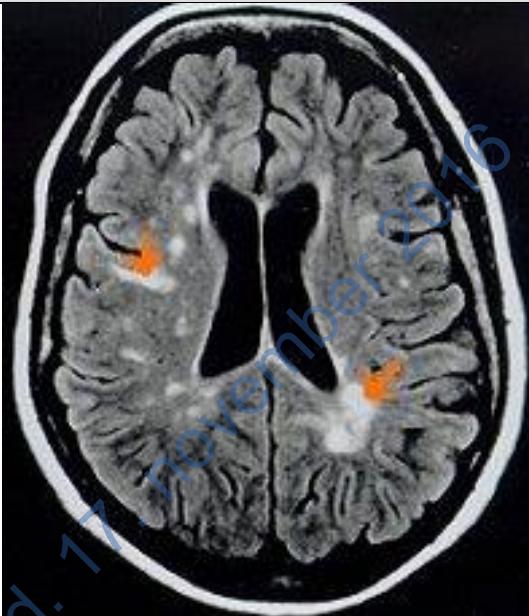
# Hvad er Multipel Scleroze (MS)?

## (dissemineret Scleroze)

- Dissemineret (spredt) – Sklero (hård)
- Inflammatorisk autoimmun sygdom
- Symptomerne kommer og går (angreb I CNS)
- Rammer yngre (20-40 år)
- 12.500 med MS I Danmark, 700 nye/år
- Prævalens >200/100.000
- Dobbelt så hyppigt hos kvinder
- Forløbet uforudsigeligt
- Årsagen uafklaret - smitter ikke
- Ubehandlet ofte svært invaliderende med tiden



# MR skanning



# MS symptomer



# Øget risiko hos slægtninge

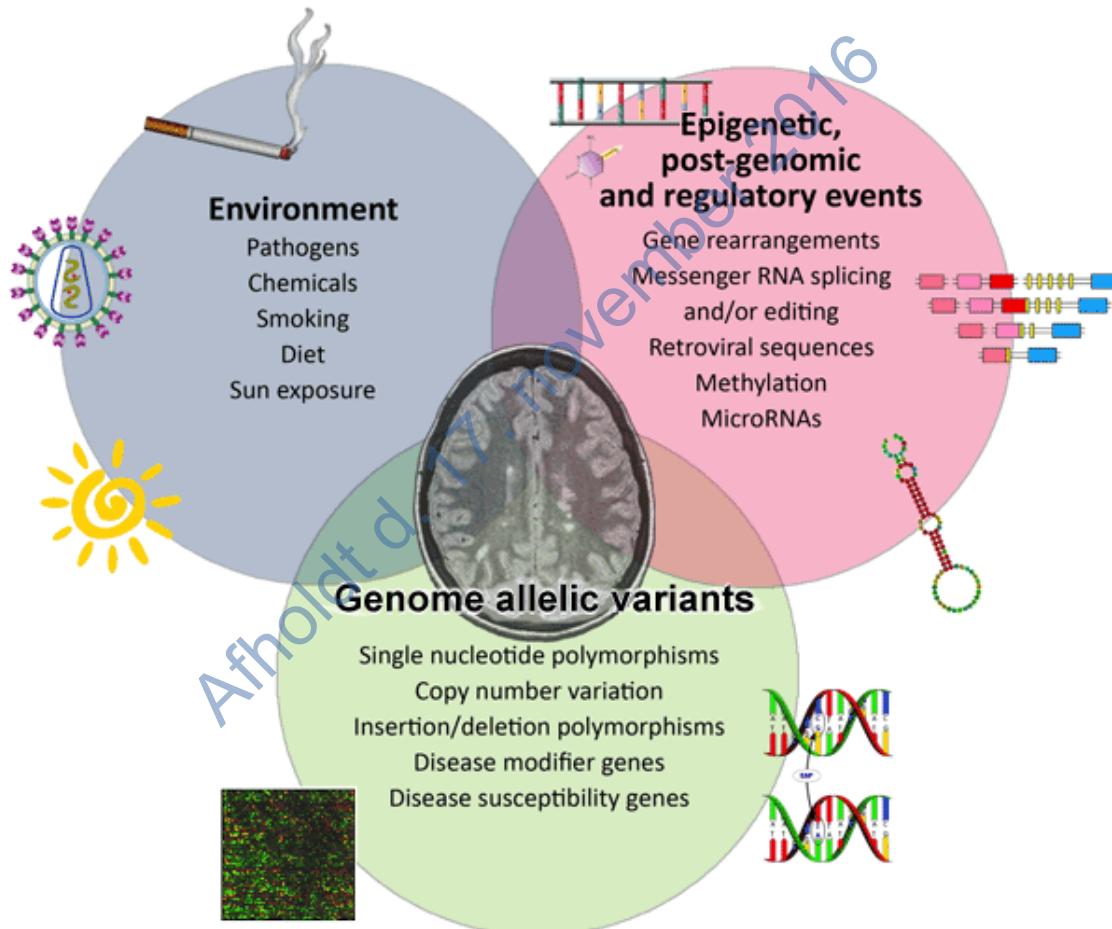


15- 20% af MS patienter  
har én anden i familien med MS

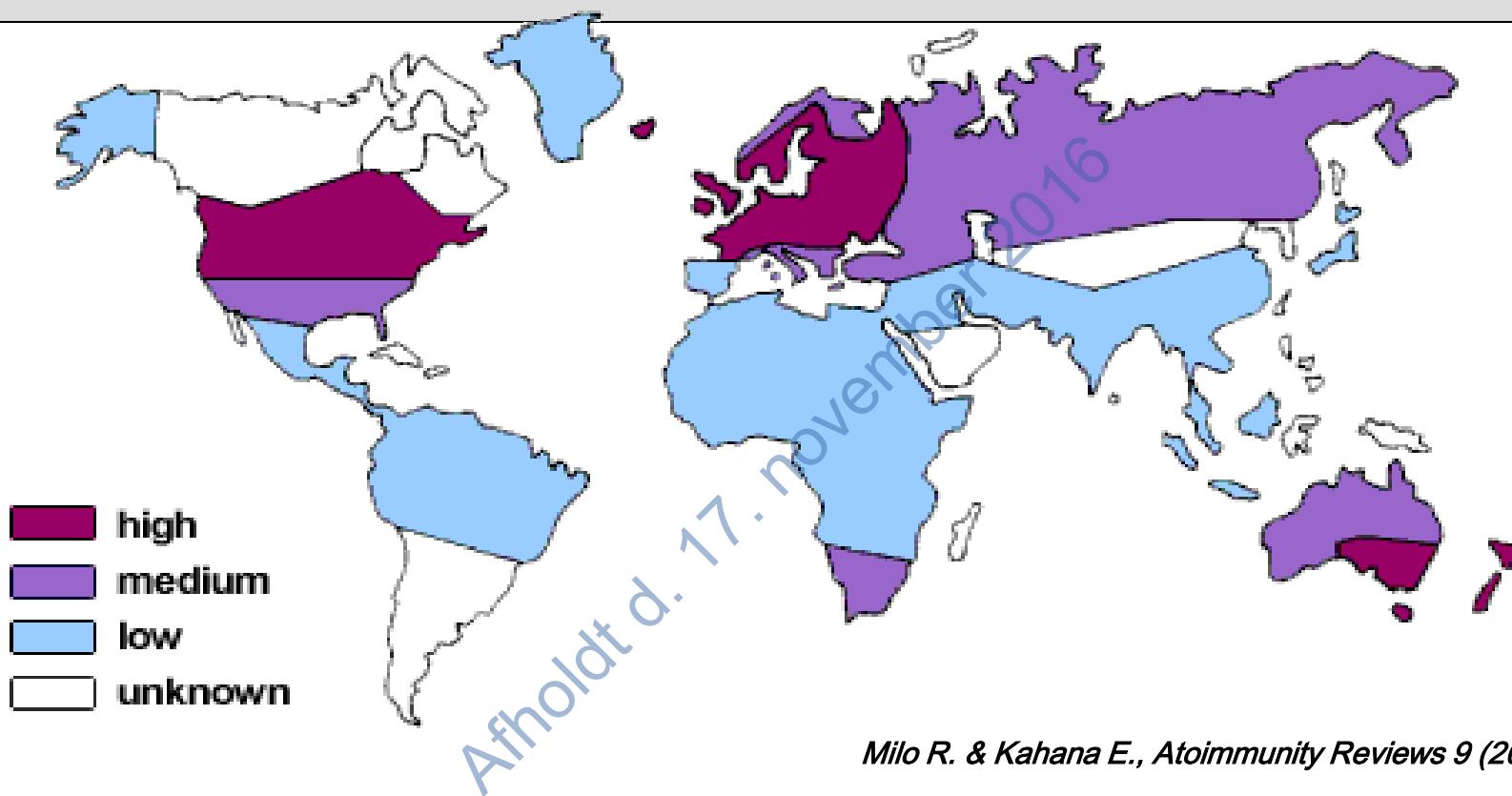
## Familiær relation og den øgede risiko for MS

Relation til den syge	Delte gener	Risiko for MS
Ènæggede tvillinger	100%	30.8%
Tveæggede tvillinger	50%	4.7%
Fuldt-søskende	50%	3.5%
Halv-søskende	25%	1.5%
Fætter/kusine	12.5%	0.9%
Adopterede	0	0.1% (= baggrund)

# Årsagen til MS



# Global forekomst af MS



Milo R. & Kahana E., Autoimmunity Reviews 9 (2010)

## Høj MS prævalens

- hos kaukasoider
- i tempererede zoner
- i udviklede lande

## Lav MS prævalens

- hos ikke-kaukasoider
- i tropene
- i udviklingslandene



# Immigrationsstudier



- **Immigration**
- **høj → lav** risiko før 12-15 års alder ⇒ lav risiko for MS
- **lav → høj** risiko før 12-15 års alder ⇒ høj risiko for MS
- dette har ledt tanken hen på børnesygdomme som årsag

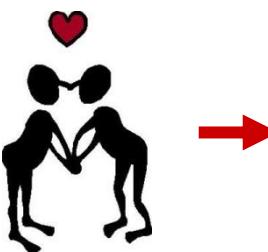
# Sammenhæng mellem MS og miljø og livsstilsfaktorer

- Mononucleosis
- Vitamin D/sun
- Body mass index
- Smoking and passive smoking
- Alcohol
- Shiftwork



# Epstein-Barr virus (EBV)

- **I tidlig barndom:** mild eller asymptomatisk forløb
- **I alderen 10-25 år mononukleose** (kysesyge)
- **Symptomer:** influenza, feber, halsbetændelse, hævede lymfeknuder og utalt træthed

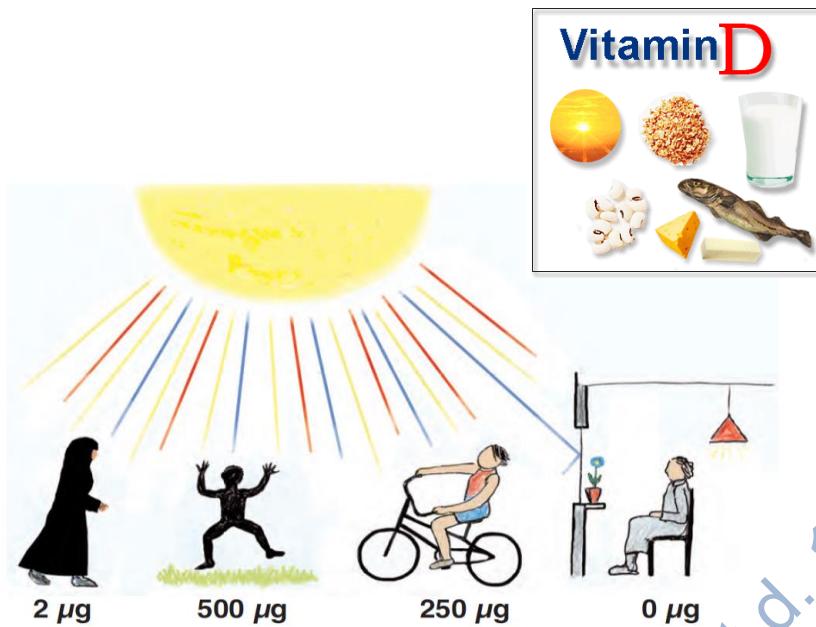


- **Epstein-Barr virus (EBV) antistoffer**
- Sero pos raske 95%
- Sero pos med MS næsten 100%
- Sero neg har ekstrem lav risiko for MS

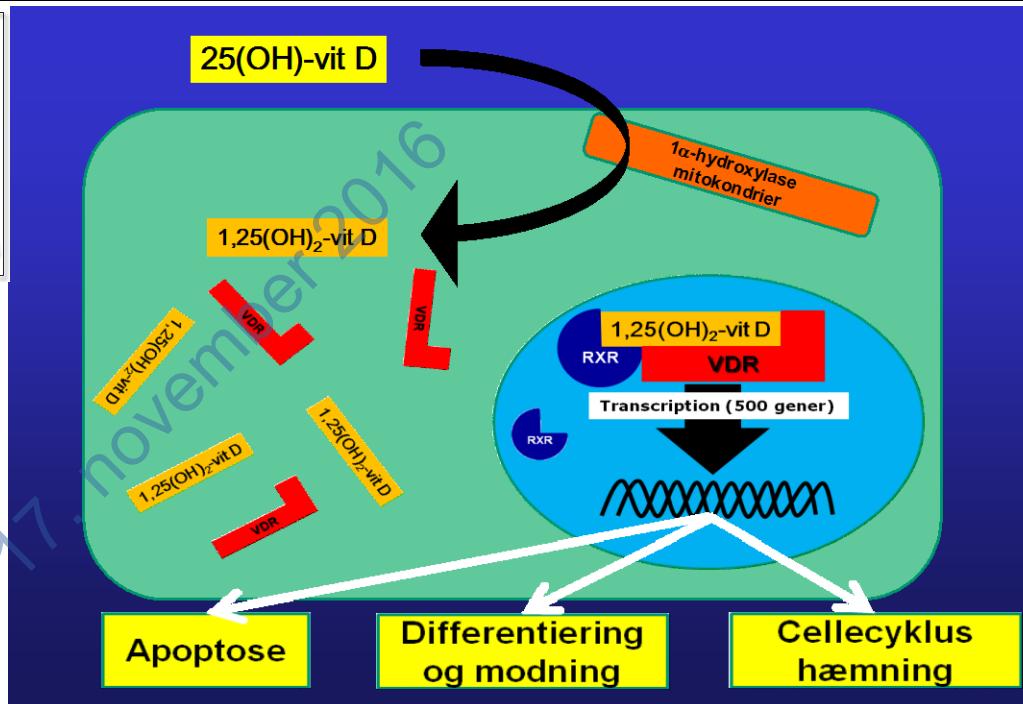
MS risiko	DRB1*15 positiv
Uden mononukleose	2,4 fold øget
Med mononukleose	7,0 fold øget

TR Nielsen, K Rostgaard, J Askling, R Steffensen, A Oturai, C Jersild, N Koch-Henriksen, PS Sørensen and H Hjalgrim. *Multiple Sclerosis*, 2008

# Vitamin D metabolisme



FIGUR 2: Den daglige D-vitamin syntese i huden er blever så kraftigt kulturbestemt, at den for mange er nær nul. Det gælder også billister.



- Vitamin D synes at have betydning ved mange sygdomme, herunder MS
- Anbefalede serum niveau  $\geq 50\text{nmol/l}$
- MS patienter 75-100 nmol/l
- $> 90\%$  fås fra sollys

**Biologiske effekt af 1,25 OHD medieres af vitamin D receptoren (VDR)**

**fx nyre, hjerne, hjerte, hud, prostata og bryst**

**VDR udtrykkes blandt i**

- makrofager,**
- monocytter,**
- aktiverede T- og B-celler**

# Vitamin D og MS

- **VITD3 >75nM (vs. <75nM)** medfører signifikant reduktion i MS risiko  
*Salzer J et al, Neurology 2012; 79:2140-2145*
- Lavt VITD3 er signifikant associeret med MS risiko hos patienter med CIS (clinically isolated syndrome)  
*Martinelli V et al, Mult.Scler 2013, Jul 8*
- For hver 10nM øgning i VITD3 niveau hos RRMS patienter ses op til 12% reduktion i attakforekomst  
*Simpson S, Taylor B et al, Ann Neurol. 2010; 68: 193-203*
- Add-on behandling med vitamin D3 (**500µg/uge**) til IFN-beta medfører signifikant reduktion i MRI aktivitet (Gd-opladende læsioner)  
*Soili-Hänninen M et al. JNNP, 2012 ;83(5):565-71*



# Sollys, BMI og sygdomsdebut

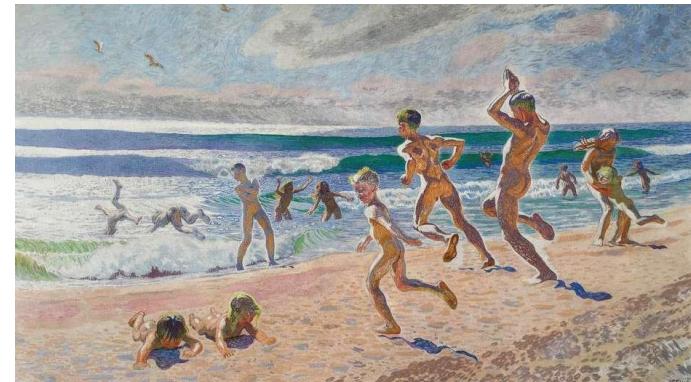
**1.161 MS patienter deltog i miljø og livstils- spørgeskemaundersøgelse**

Resultaterne viste at

- MS indtraf godt ca. 2 år senere hos de personer, der havde opholdt hver dag i solen i teenageårene, i forhold til de personer der ikke havde
- 18% af deltagerne var overvægtige i 20 års alderen, disse udviklede MS
  - 1.6 år tidligere end de, der var normalvægtige
  - 3.1 år tidligere end de, der var undervægtige
- Faktorer, der påvirker alderen ved sygdomsdebut giver et indtryk af, hvad der trigger sygdomsmekanismene bag udvikling af MS

*Julie Hejgaard Laursen, Neurology, 2015*

Willumsen og de badende børn



# Rygning



## Kohorte-studier har påvist sammenhæng med rygning og MS

- 1.8 gange øget risiko for MS (  $\geq 15$  cigaretter dagligt)

## Nikotin kan have en **beskyttende effekt ved MS**

- Snus nedsætter signifikant risikoen for MS (OR 0.83, 95% CI 0,75-0,92)
- 7883 MS cases, 9437 controls

## Konklusion

- Nikotin har en anti-inflammatorisk og immune-modulerende effekt

*Hedström et al. Mult Scler, 2013*

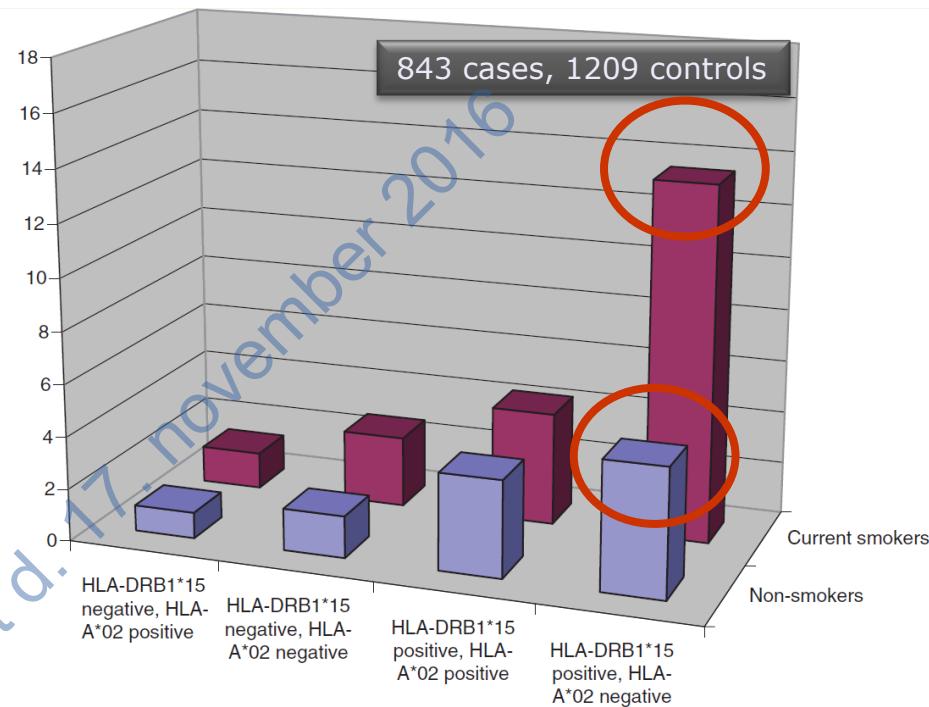


# Rygning og HLA

HLA-DRB1\*15 øger risiko for MS  
HLA-A\*02 beskytter mod MS

Har man begge genetiske risikofaktorer øger rygning risikoen 2.8 gange

Altså stærkt afhængighed af rygestatus!



Risiko for MS er 13.5 gange højere, HVIS MAN HAR  
begge genetiske risikofaktorer og ryger, SAMMENHOLDT MED  
ikke-ryger og ingen af de 2 genetiske risikofaktore

# Hvad trigger autoimmunitet?

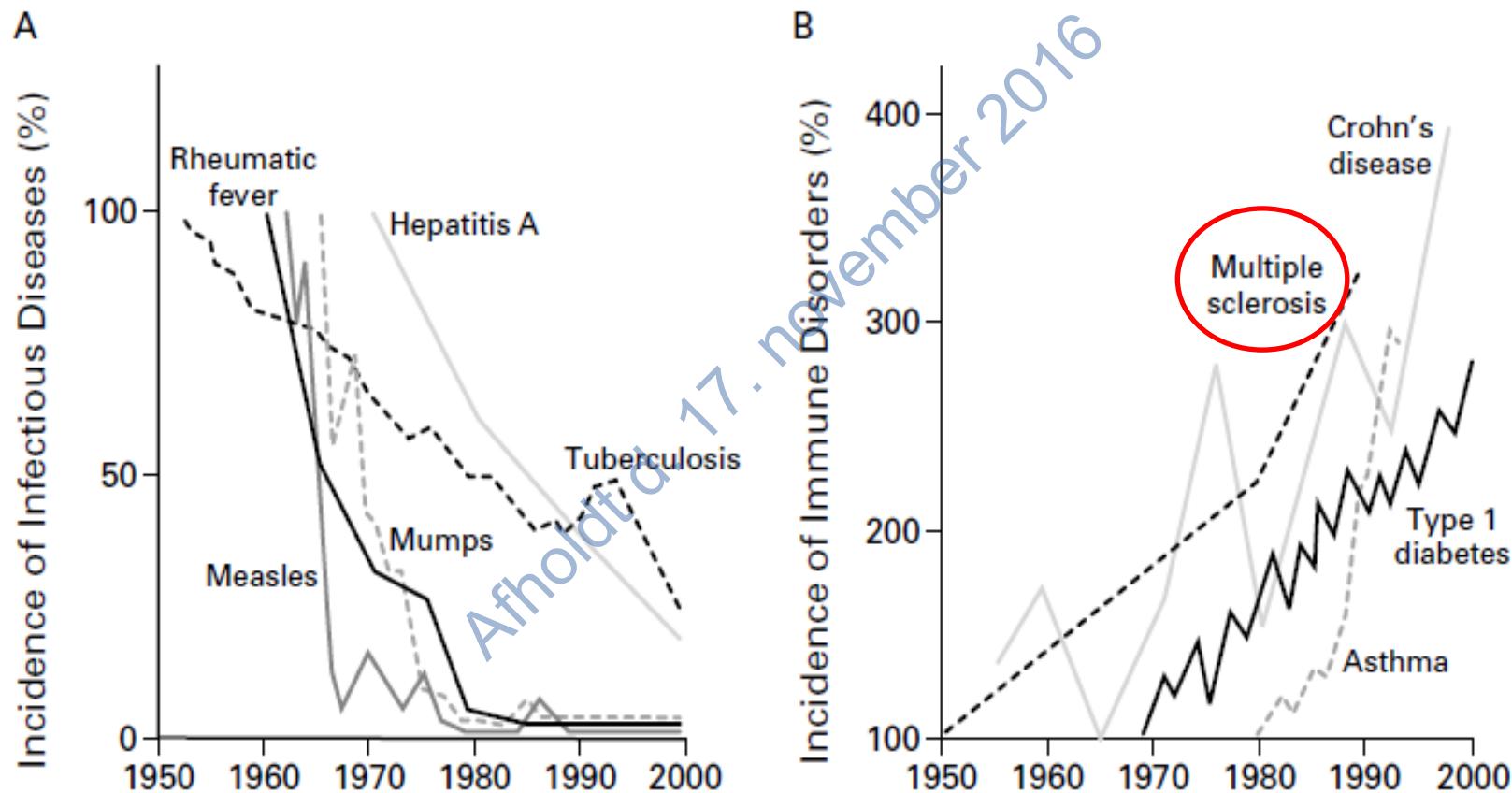


Figure 1. Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

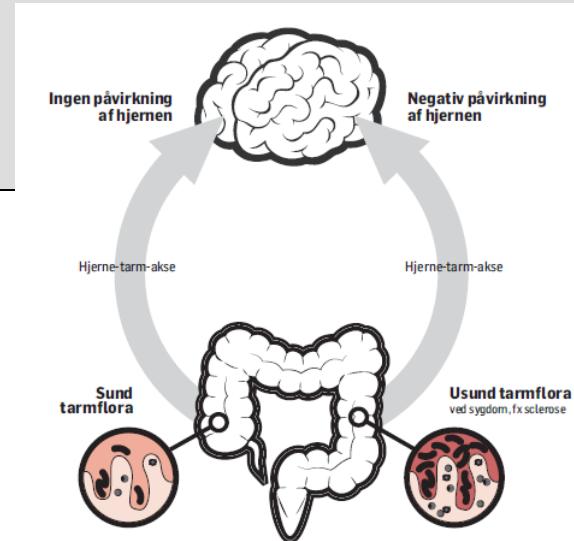
# Sygdom og bakteriearter



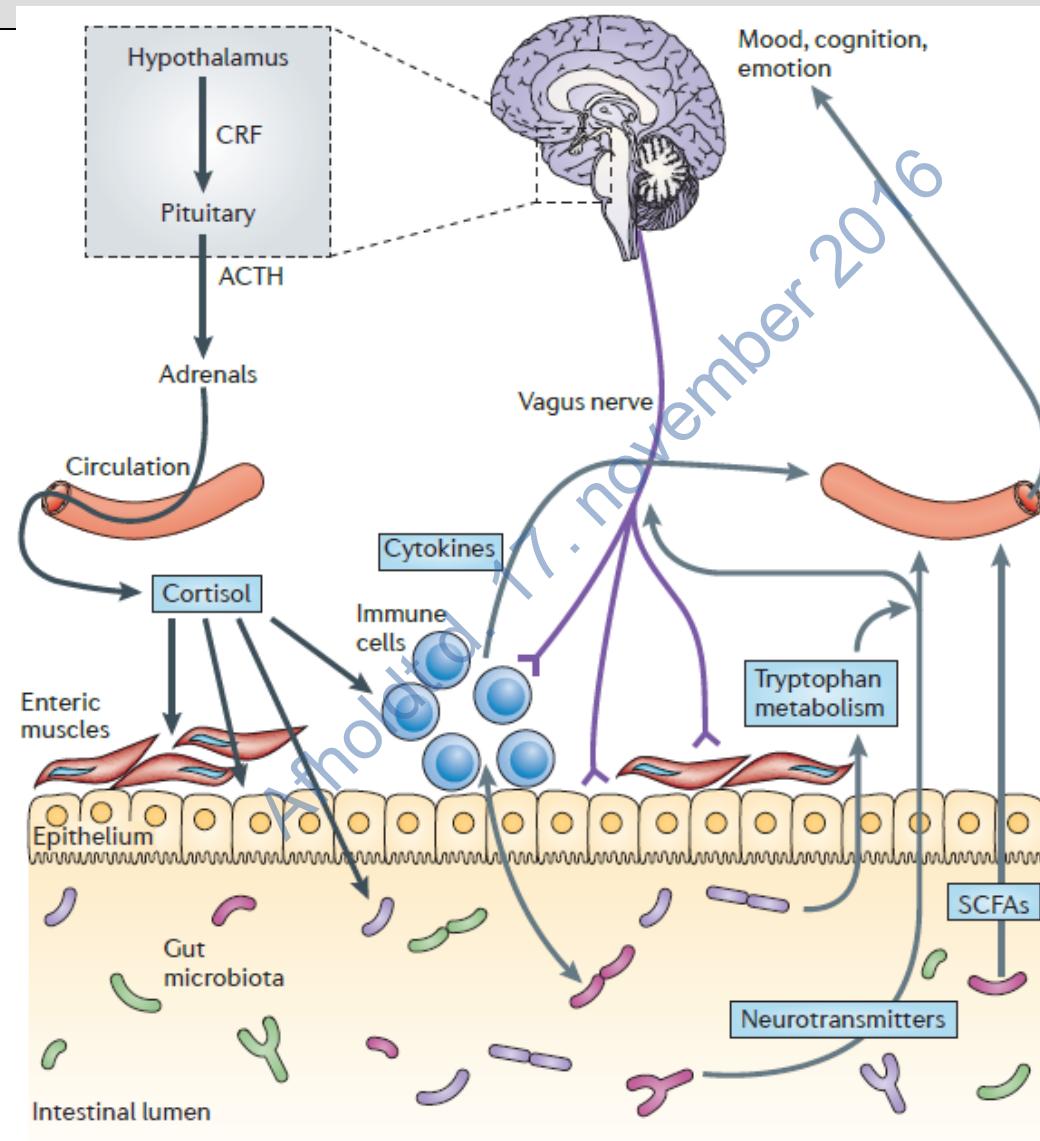
- Tarmfloraen ændrer sig under forskellige sygdomme
- DNA undersøgelse af tarmbakterierne fra 292 danskere viser at omkring en fjerdedel af os har op **mod 40 procent færre tarmbakterier** end gennemsnittet
- Samtidig ses færre forskellige **bakterietyper** og en overvægt af bakterier, der skaber betændelsestilstande i kroppen
- *"Jo mere rig og mangfoldig dine tarme er på bakterier, jo stærkere helbred synes du at have"*
- Professor og forskningsdirektør Oluf Borbye Pedersen fra det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet

# Tarm-hjerne-akse

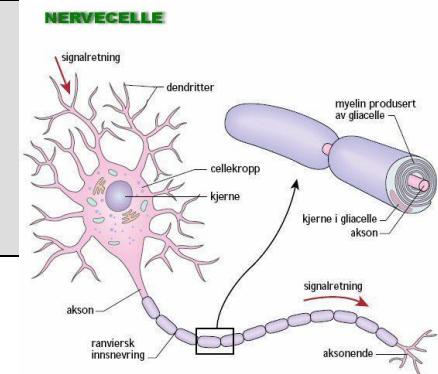
- Forskningen af tarmbakterier er eksploderet de seneste 10 år
- Tarmindholdet påvirker hjernen og omvendt
- Usund bakteriesammensætning i tarmen kan direkte påvirke immunsystemet ugunstigt så signalmolekyler fra tarmen kommer ud i blodbanen og derfra når hjernen
- Ændringer i microbiomets sammensætning har vist sammenhænge med neurologiske og psykiatriske lidelser, som *autisme, kronisk smerte, depression og Parkinsons sygdom*... selvom linkene stadig er spinkel
- Er tarmbakterier “the missing link” der forbinder immunsystemets funktion med miljøpåvirkninger?



# Kommunikationsveje



# Stof fra tarmbakterie bremser dannelse af myelin



- Nogle tarmbakterier i mus har vist sig at kunne regulere produktion af myelin i hjernens nerveceller
- Normale mus der modtager tarmbakterier fra depressive mus, ændrede adfærd
  - *Blev mere deprimerede og undgik social kontakt*
- Samtidig viste det sig, at myelin-indholdet i hjernen ændrede sig
  - *Musene mistede evnen til at producere myelin*
- Bakterierne i tarmen på de 'depressive' mus viste sig at havde forhøjet produktion af et organisk stof, *cresol*, der kan passere blod-hjerne-barrieren
- Ved at udsætte de myelin-dannende celler i hjernen for cresol, mistede de deres evne til at lave myelin

# Microbiom studier ved MS

- Man har længe mistænkt tarmbakterier for at spille en væsentlig rolle ved autoimmune sygdomme som diabetes, leddegit og MS
- I studie fra Harvard i USA undersøgtes 60 MS patienter og 43 raske
- MS patienterne havde langt
  - færre bakterier af typen *Butyrimonas*
  - flere bakterier af typerne *Methanobrevibacter* og *Akkermansia*
- De sidstnævnte bakterier er i forvejen kendt for at forstyrre immunsystemet og fremme pro-inflammation, der ses ved MS og andre autoimmune sygdomme
- Som en kuriositet opsamlede man luftprøver i studiet
  - MS patienterne havde mere metan i deres udåndingsluft end raske personer – et resultat af de større mængder *Methanobrevibacter* i tarmen



Jangi et al. Nature Communications, 2016



# Flere bakterier forstyrrer immunsystemet

- I et andet studie fra *Nature Scientific Report*, analyseredes afføringsprøver fra
  - 31 MS patienter og 36 raske personer
- MS patienter havde en anderledes tarmflora end raske personer
- Man fandt færre bakterier af typen *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* og *Firmicutes*, som menes at hæmme inflammation
- Man fandt forskel på MS patienter og kontroller, men mht. andre bakterier
- **NB!!** *Om tarmflora er med-årsag til udvikling af MS, eller om tarmfloraen er anderledes, fordi man har MS vides endnu ikke*



Afholdt d. 11. november 2016

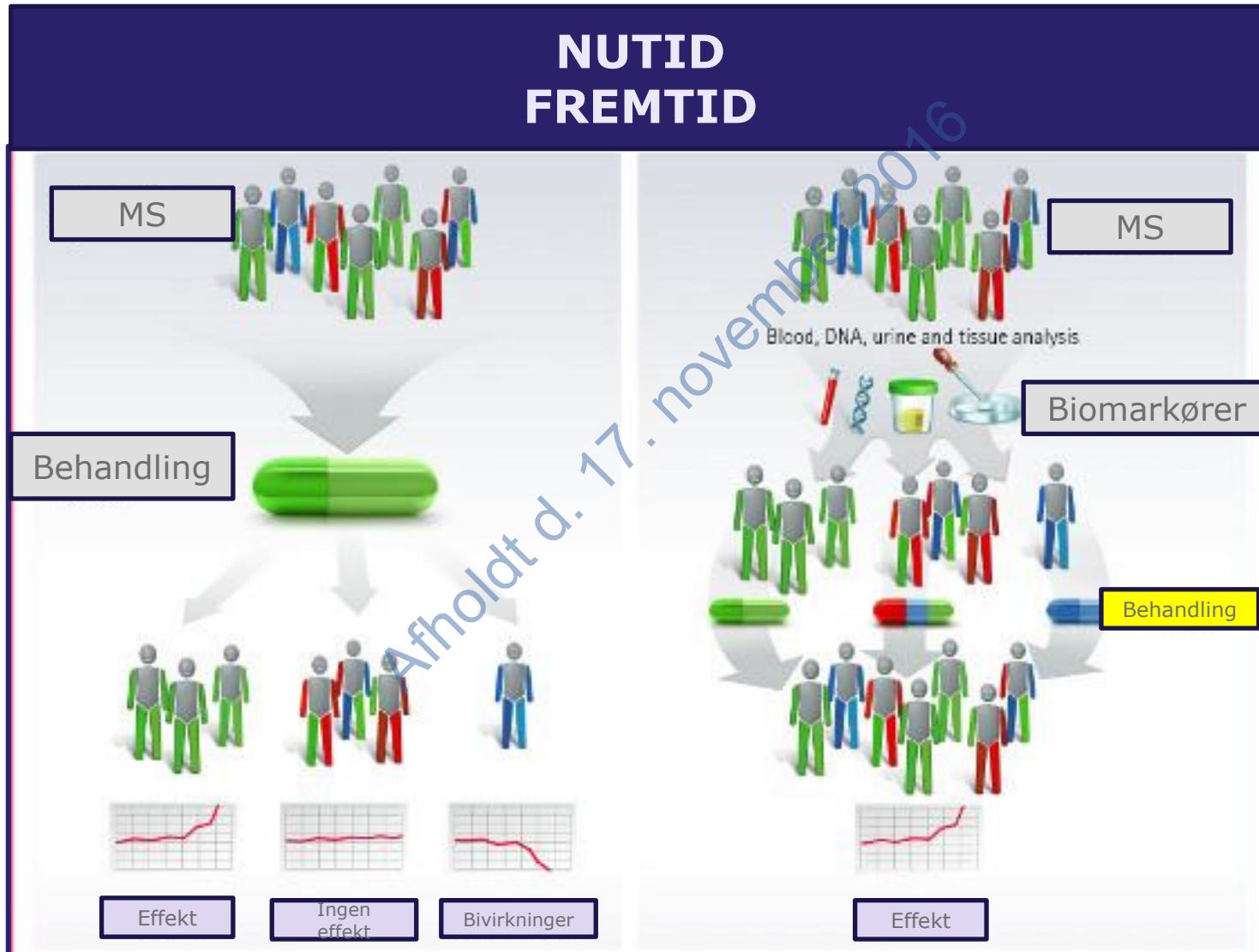
# Undersøgelse af danske MS patienter

- Patienter disponeret for MS har en ændret sammensætning af tarmens bakterier?
  - Øger risikoen for udvikling af MS
  - Forværre sygdomsforløbet
  - Nedsætter behandlingseffekten
- Inkluderede personer i igangværende undersøgelse
  - 200 MS patienter
    - +/- behandling
    - Spørgeskemaer - kost
    - Spørgeskemaer - livsstil
  - 200 Raske

Afholdt d. 17. november 2016



# Personalized medicine



**TAK  
for  
opmærksomheden**

Afholdedag: 17. November 2016



# Kostens betydning for mikrobiomet

Afholdt d. 17. november 2016

Dorit Vedel Ankersen, PhD studerende, cand tech al. & cand scient i klinisk ernæring.



Download from  
**Dreamstime.com**

This watermarked comp image is for previewing purposes only.



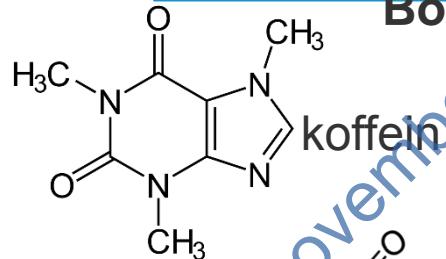
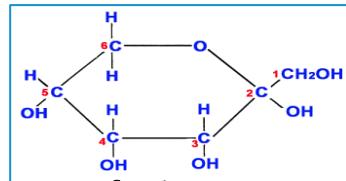
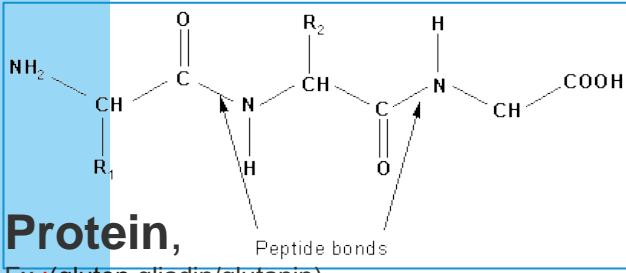
ID 13031530

© Shahrohani | Dreamstime.com

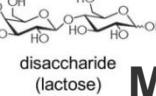
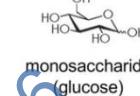


# Kosten er kemi – det er svært at kvantificere

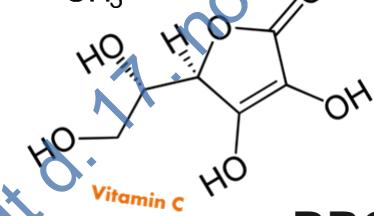
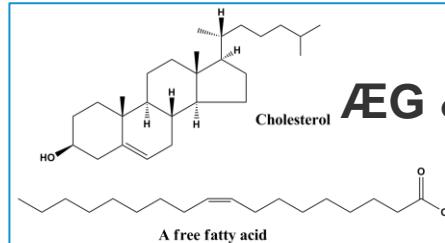
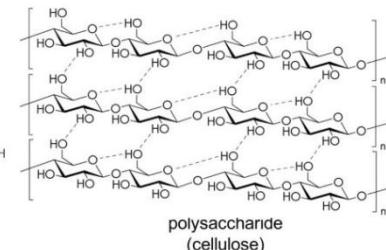
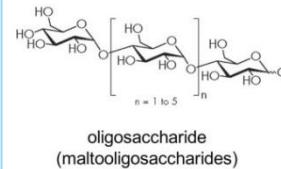
$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$   
**Salte**



Bordsukker

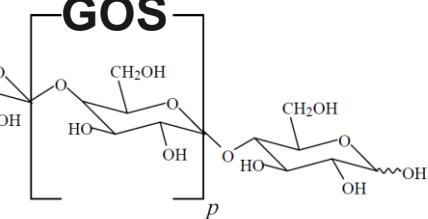


Mælk

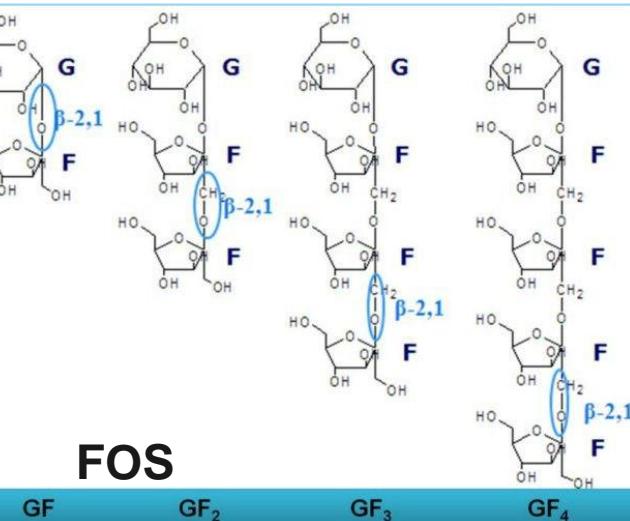


BRØD

**GOS**



**FOS**



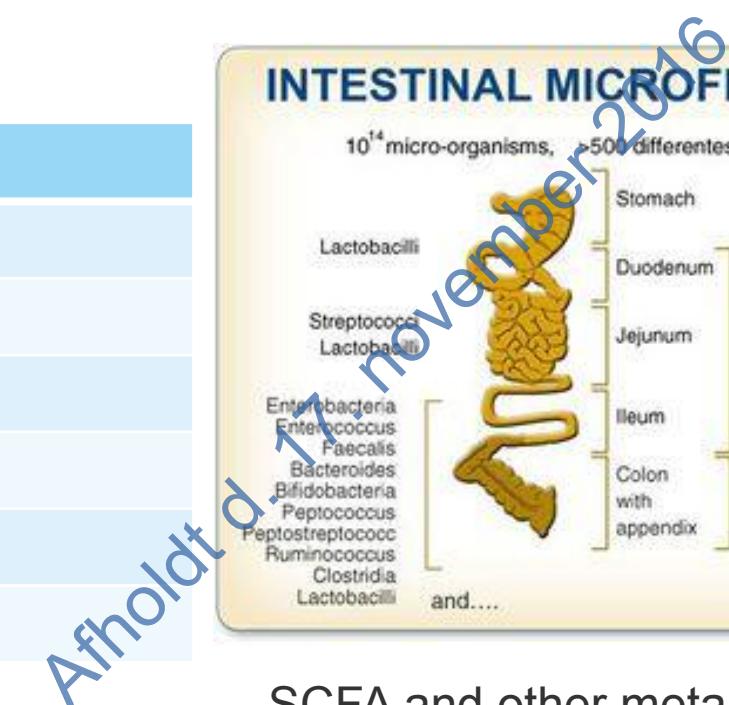
REGION

GOS: galacto-oligosakkridere  
FOS: fructo-oligosakkridere

# Ernæring → tilbagelægge km (benzin på bilen)

## Ernæring → Mad til vores tarmbakterier

Location	pH
Jejunum	6.63
Mid SB	7.41
Ileum	7.49
Right Colon	6.37
Mid Colon	6.61
Left Colon	7.04



Evans et al. Gut,  
1988, 29, 1035-1041.

SCFA and other metabolites

Nutrients can have short- and long-term effects in shaping the composing of the microbiota



The digestion and resorption of food is the principal role of the gastrointestinal tract

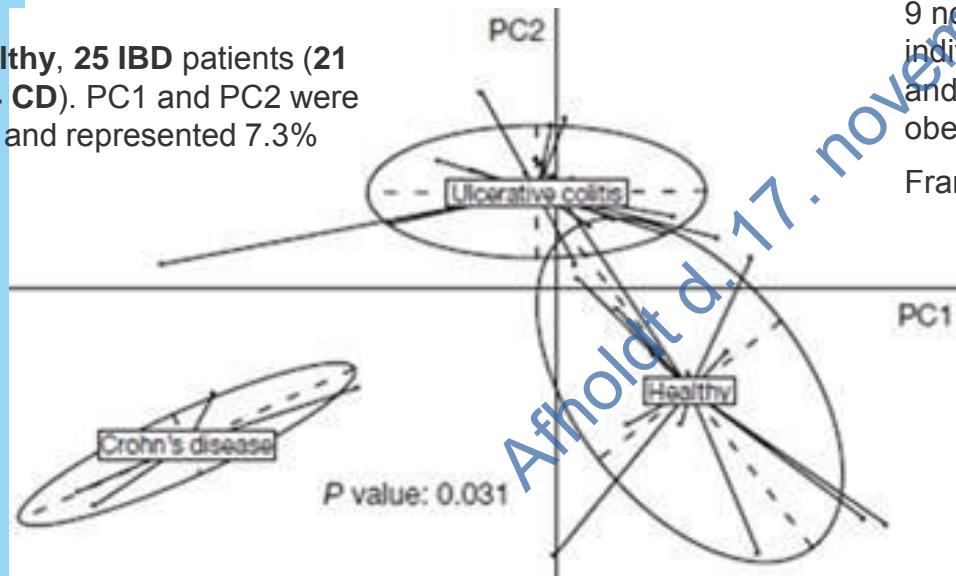
# Mikrobiotaen er associeret med vores helbred

Mikrobiota

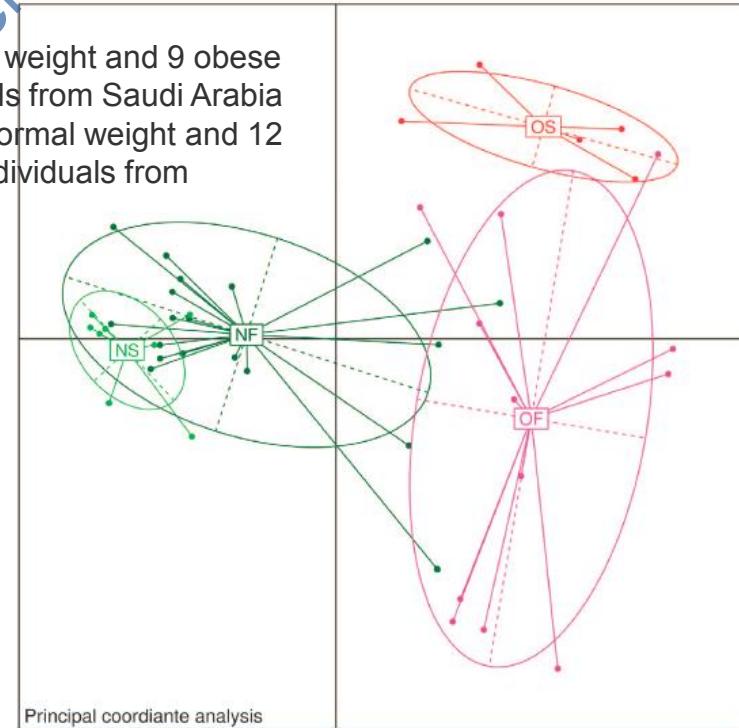


Health/disease status

14 healthy, 25 IBD patients (21 UC & 4 CD). PC1 and PC2 were plotted and represented 7.3%

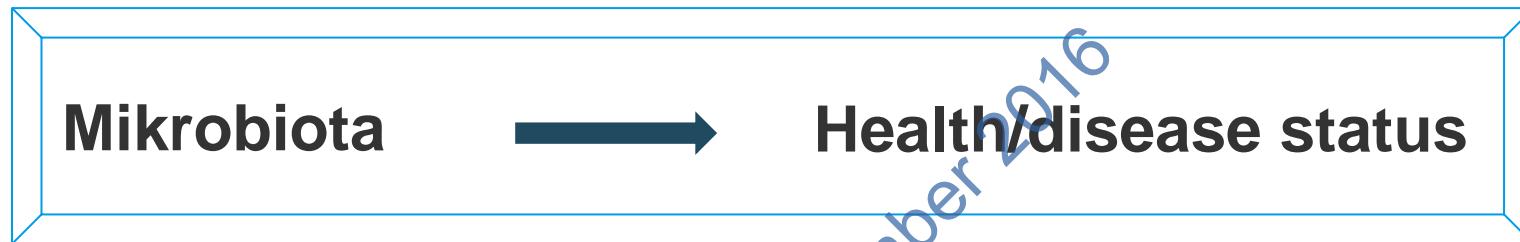


9 normal weight and 9 obese individuals from Saudi Arabia and 16 normal weight and 12 obese individuals from France.



Qin et al 2010, Nature

# Ernæring er kommet ind af ‘bagvejen’



## Kemi

- kosten
- Medicin
- kosttilskud
- cigaretter
- Alkohol



Ændringer i Mikrobiota



Health/disease status

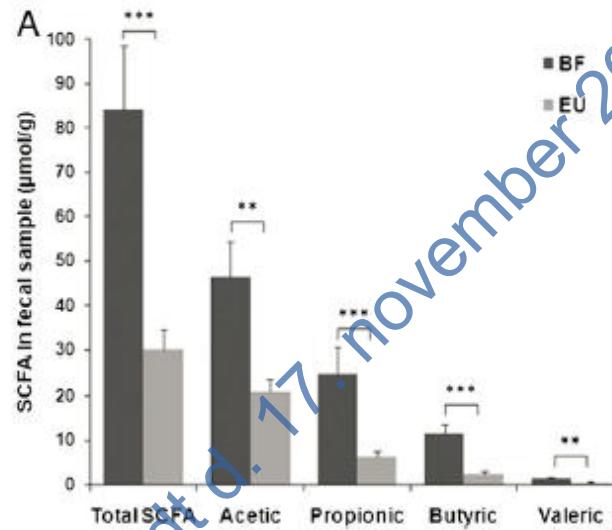
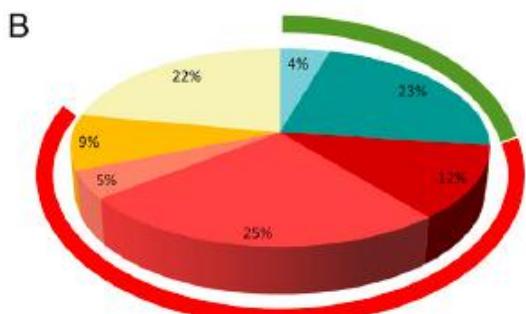
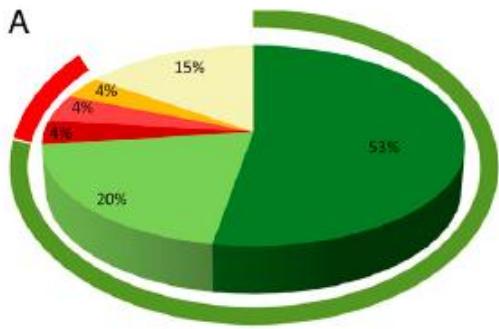
- Stress
- Motion
- Andre

Afholdt d. 17. november 2016

Vi kan måle ændringer i mikrobiotaen (PCR teknik) ved fx kost-interventioner, men vi er ikke sikker på, hvad ændringerne rent klinisk betyder

# Comparative study in children from EU and Africa

- Formål : sammenligne fæcal mikrobiota fra børn 1-6 år fra EU og Afrika. N=15 EU N=14 Afrika (BF).



Daglig indtag

2-6 y	kcal	Moisture %	Protein (g)	Fat (g)	Carbs (g)	Fiber (g)
BF	996.1	215.4	40.2	31.2	148.6	14.2
EU	1512.7	633.6	66.7	73.9	290.0	8.4

De Filippo et al. 2010, PNAS, 107,33: 1491-1496

Richness og biodiversitet øget BF>EU

## 3 dages diæt intervention ændre microbiomet

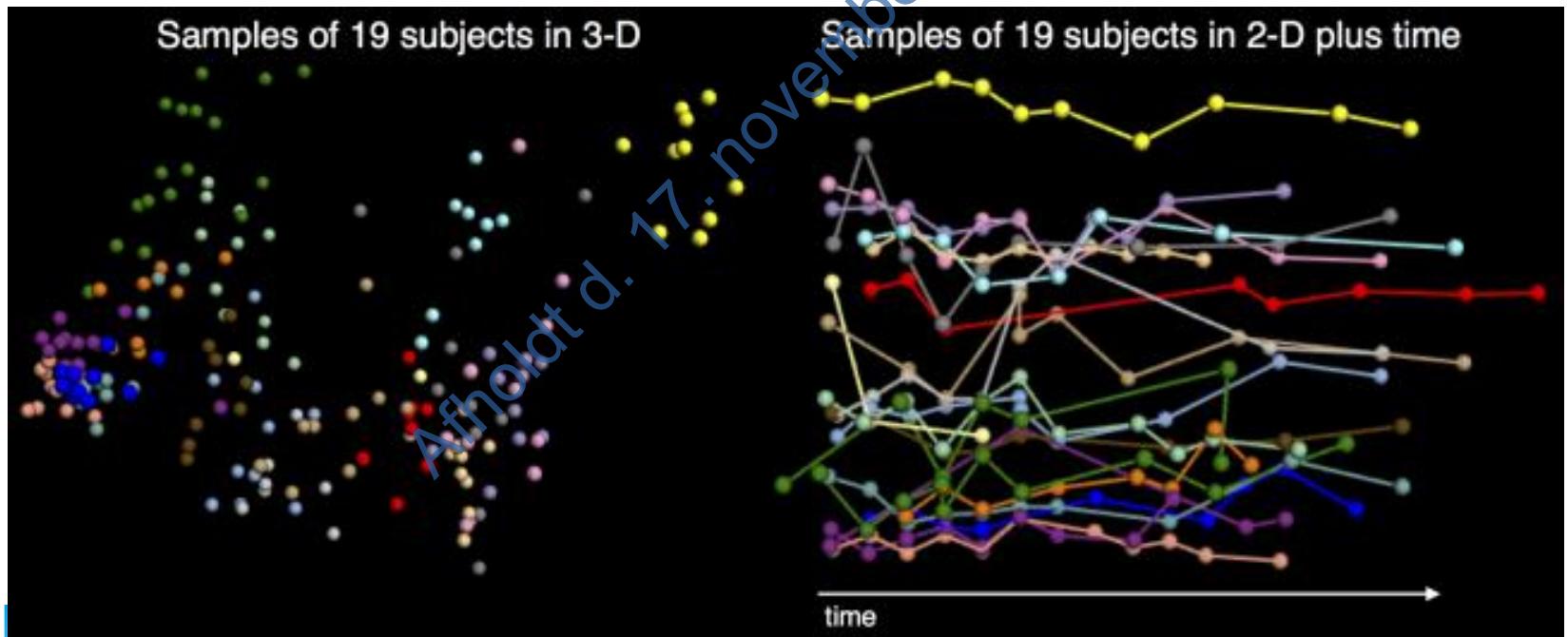
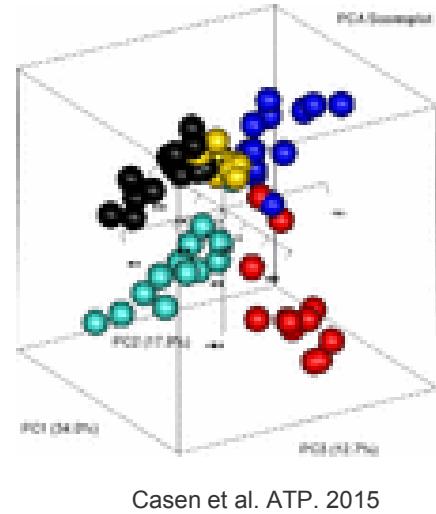
- N=19
- Raske fra UK eller USA (baseline western diet)
- Interventioner: Mejeri (rig på yoghurt og ost), Faste/bowel rest, Cleanse (frugt og grøntsags smoothies)
- Afføringsprøver opsamlet: gennem 3 dage før, 3 dage under og 4 dage efter intervention.

Afholdt 11 November 2016



# Resultater, Baseline er alt afgørende

- Hver person har en relative stabil kombination af bakterier i tarmen
- Mikrobiotaen varierer via kosten ikke mere end man stadigvæk kan skelne de enkelte individer fra hinanden
- **Baseline microbiota er den factor, der betyder mest**

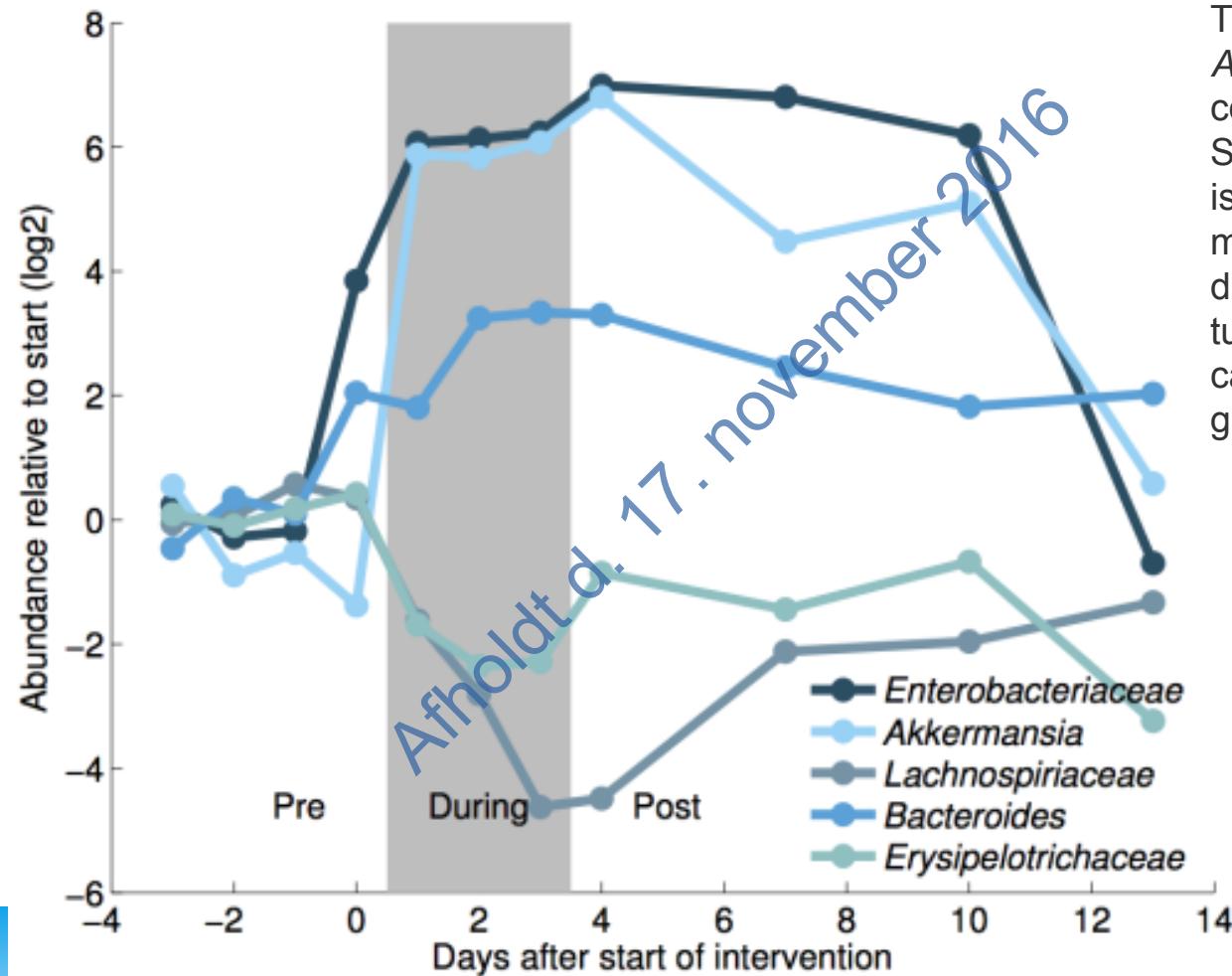


# Cleanse (frugt og grøntsags smoothies) for 3 personer

<https://www.youtube.com/watch?v=QKGZVoywXAQ>



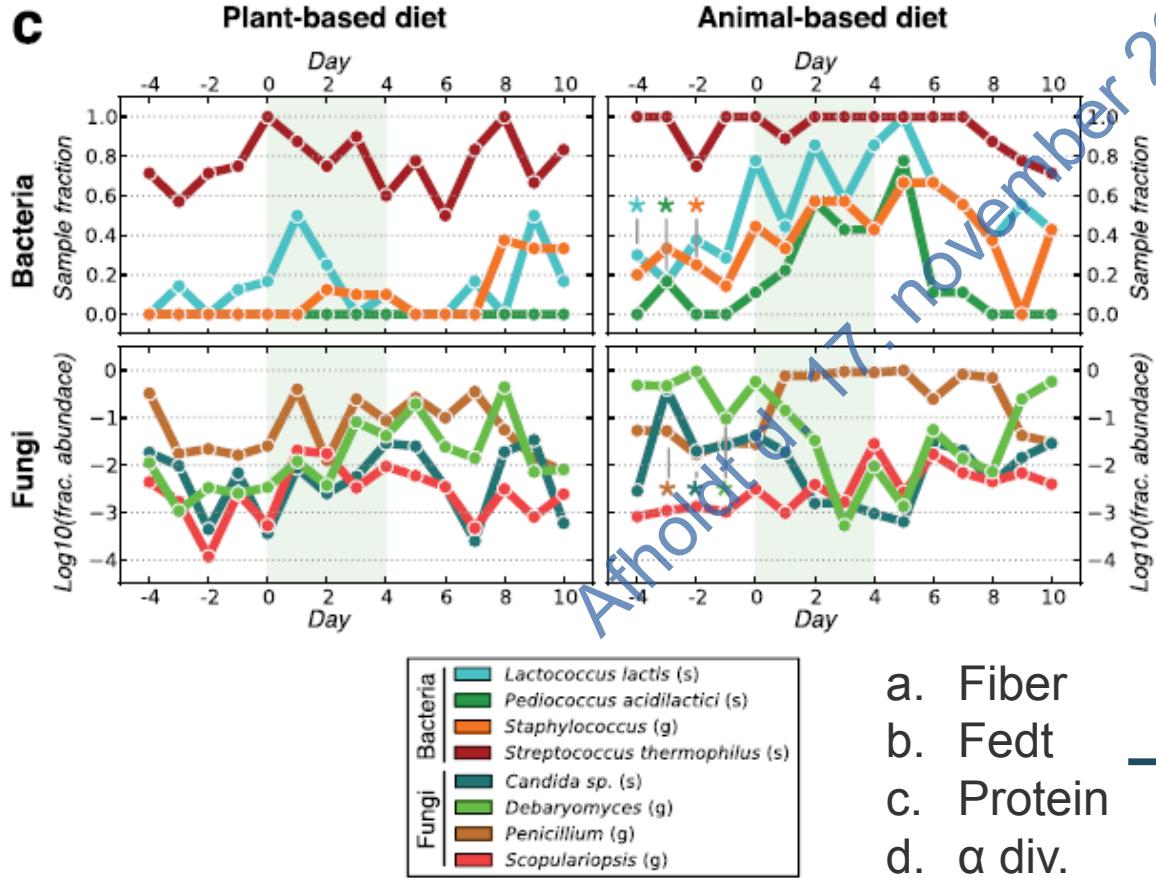
# microbial taxa that change the most during the cleanse



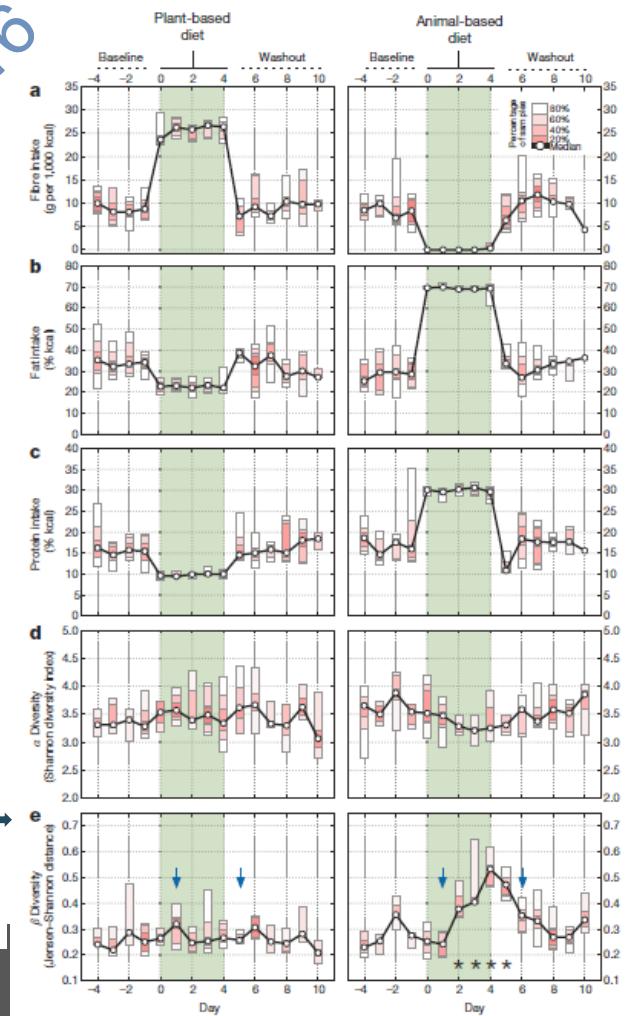
The genus *Akkermansia* is negatively correlated with obesity. Specifically, *Akkermansia* is thought to help prevent metabolic diseases like diabetes by aiding mucin turnover and production, causing thickening of the gut wall

Men hva betyder disse ændringer for helbreds status? Og hva med long term?

# Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome, Nature 505, 559-563 (2014)

**C**

- Fiber
- Fedt
- Protein
- $\alpha$  div.
- $\beta$  div.

**F**

4 dage før, 4 dages interv. 6 dage efter

# Reviews Vedr. kost og mikrobiomet

**Diet- microbiota interactions as moderators of human metabolism**

Sonnenburg & Blackhed 2016, Nature 56, vol 535.

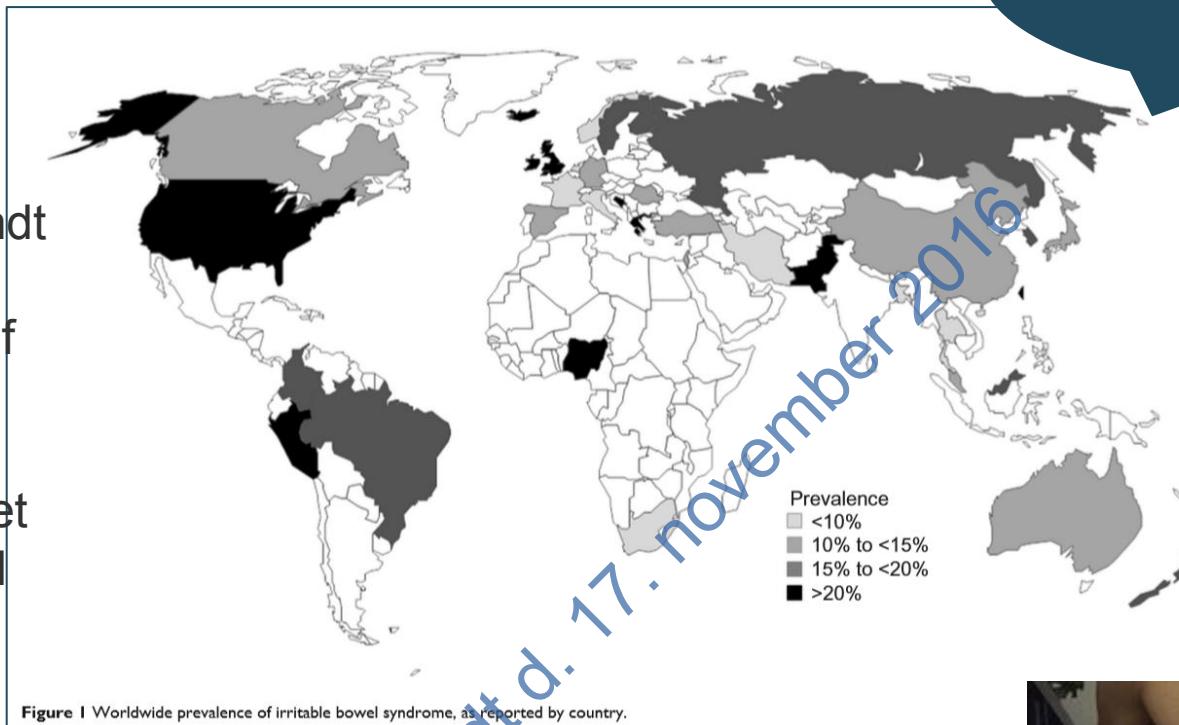
**Composition of diet to the composition of the human gut microbiota, Graf et al 2015..** Citation: Microbial Ecology In Health & Disease 2015, 26: 28164 - [ht](#)



Conclusions highlights the problems faced by scientists in this fast- developing field of research, and the need for high-quality, large-scale human dietary intervention studies

FDA, godkendt  
Rifaximin til  
behandling af  
IBS-D

Dokumenteret  
dysbiose ved  
IBS

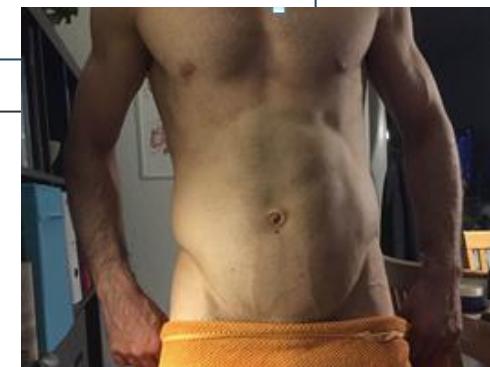


DK 15% 900.000

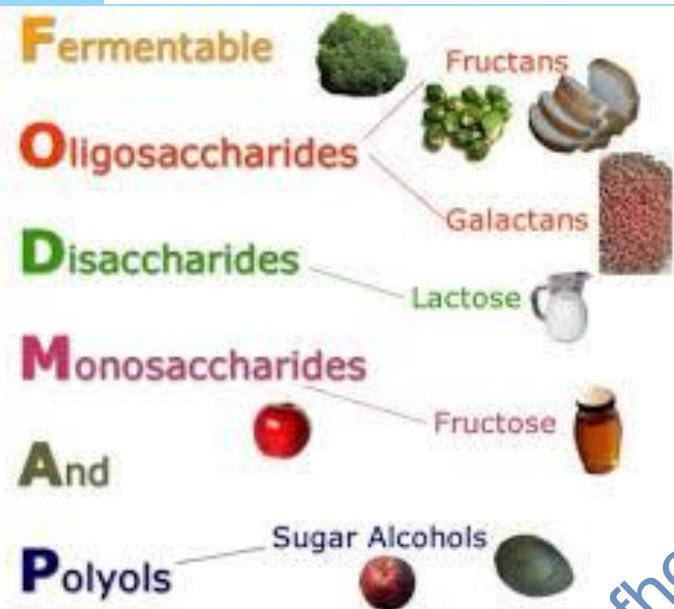
Low FODMAP diet  
Anbefales i NICE  
guidelines 2015

- Symptomer på IBS**
- Diarré
  - Forstoppelse
  - Tynd afføring (evt. slim)

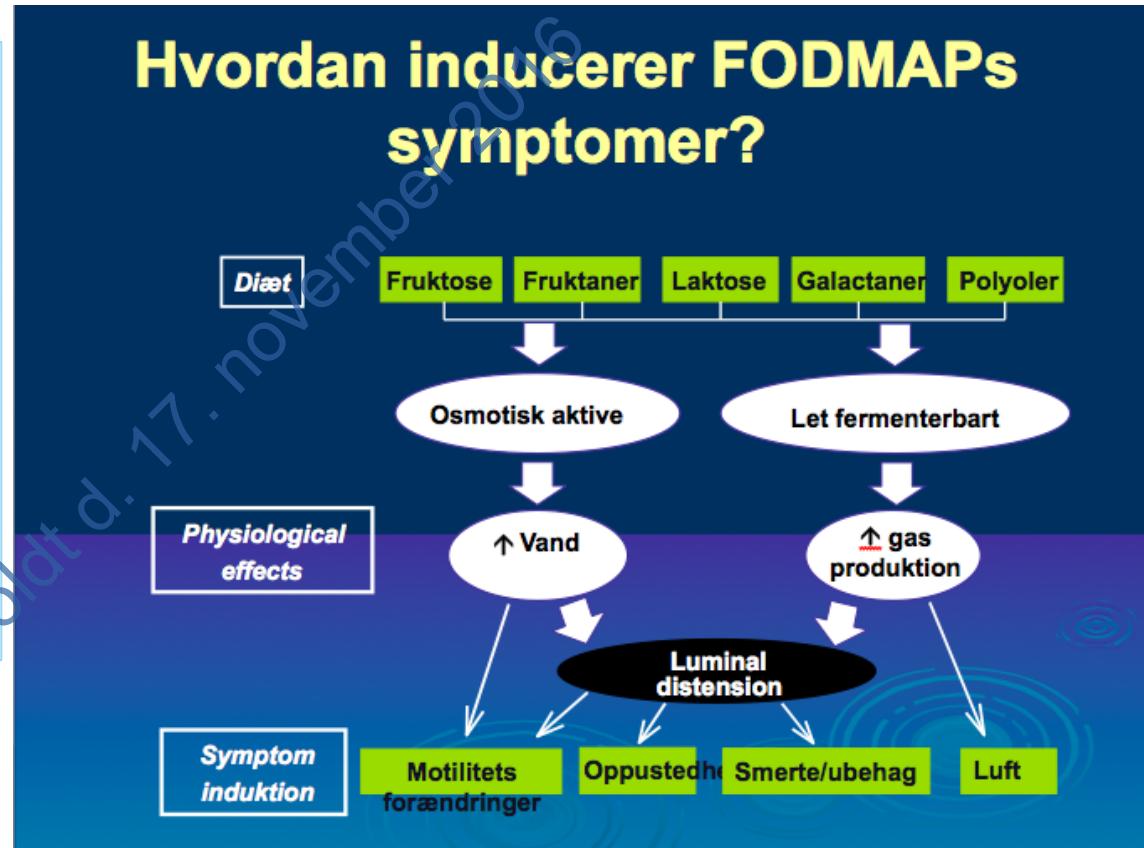
- Mavesmerter eller mavekramper
- Oppustethed



# Low FODMAP diæten (LFD) til behandling af IBS symptomer



Anbefales i NICE guidelines 2015



# Bakteriemadpakke (FODMAPs) målt på ileostomi pt.

## Design

- 12 ileostomi patienter (Sample size)
- Randomiseret, single blinded, cross-over.
- Intervention, 4 dage: HFD og LFD.
- Diæter matchede: energi, makronutrients, fiber mv.
- Energi i HFD/LFD var beregnet udfra estimeret energibehov: 6.6-13.7 MJ
- Wash out period: 2 uger
- Opsamler output hver 2. time i (24 h) ved baseline og på 4 dagen ved hhv. HFD og LFD (de opsamler hver 2. time i dagtimerne 14 timer for at minimere fermentering i posen)

# pH i posen ændres ved LFD

## pH

Pooled daytime output:

**LFD:** mean 7.3 95% CL(7.0-7.5)

**HFD:** mean 7.1 95% CL(6.7-7.5)

Ingen signifikant forskel

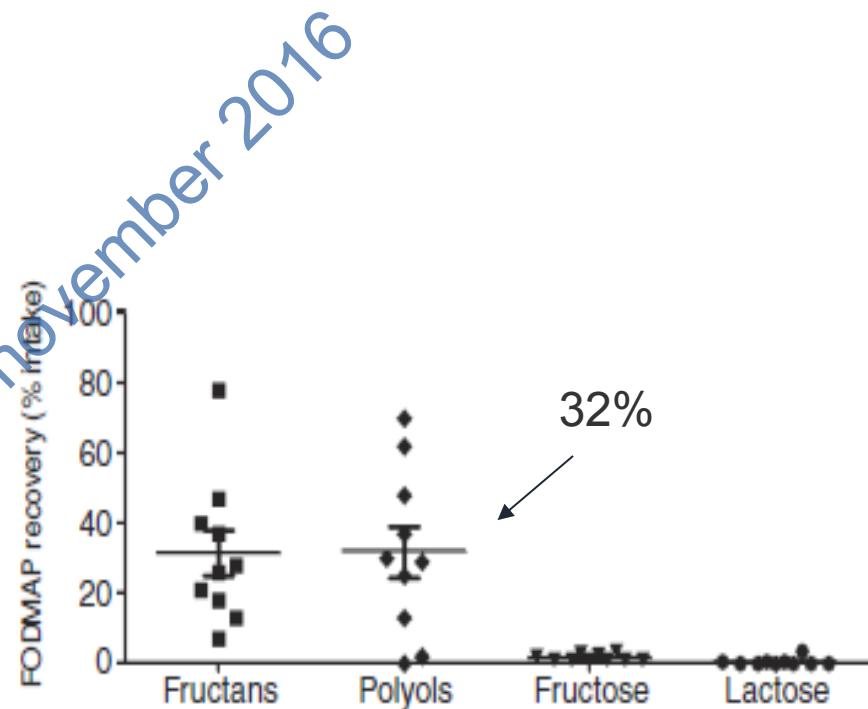
Overnight samples output:

**LFD:** mean 6.8 95% CL(6.2-7.4)

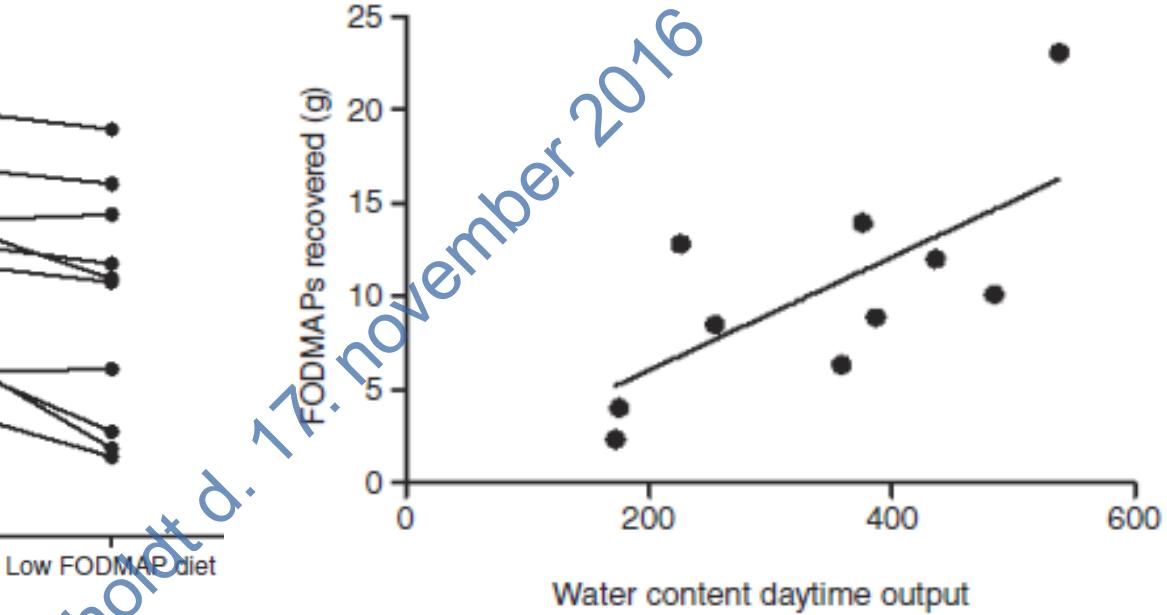
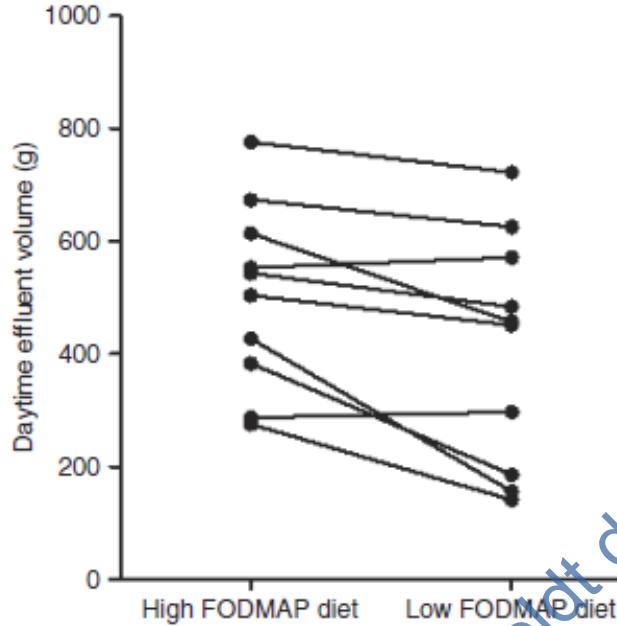
**HFD:** mean 6.2 95% CL(5.7-6.7)

**Signifikant forskel,  $p=0.04$**

Skyldes fermentering af FODMAPs i  
outputtet/posen.



# Fysiske forhold i tarmen ænders ved LFD



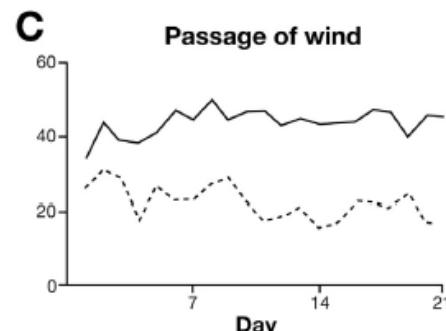
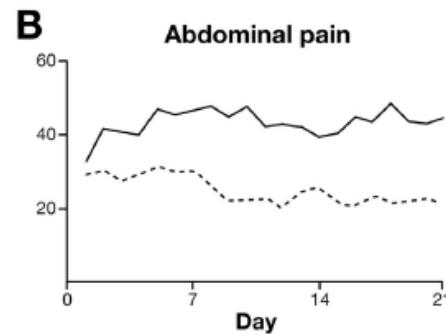
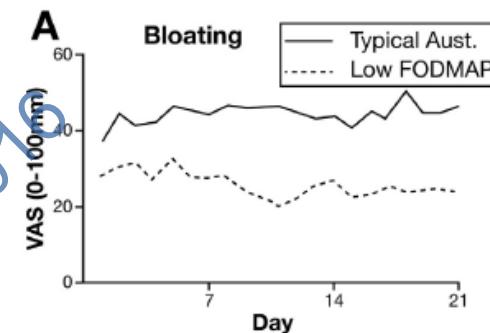
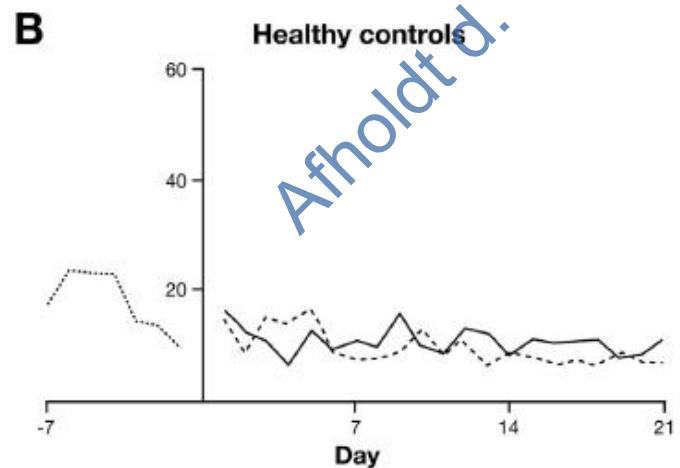
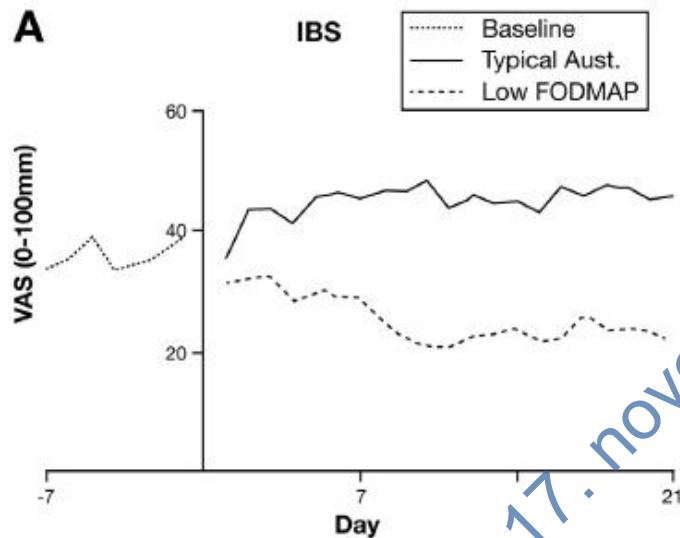
Output, Day time  
LFD:  $409 \pm 65$  gram  
HFD:  $504 \pm 51$  gram  
 $P=0.01$



Reduktion på **95 ml**  
ved LFD eller en 22%  
reduktion.

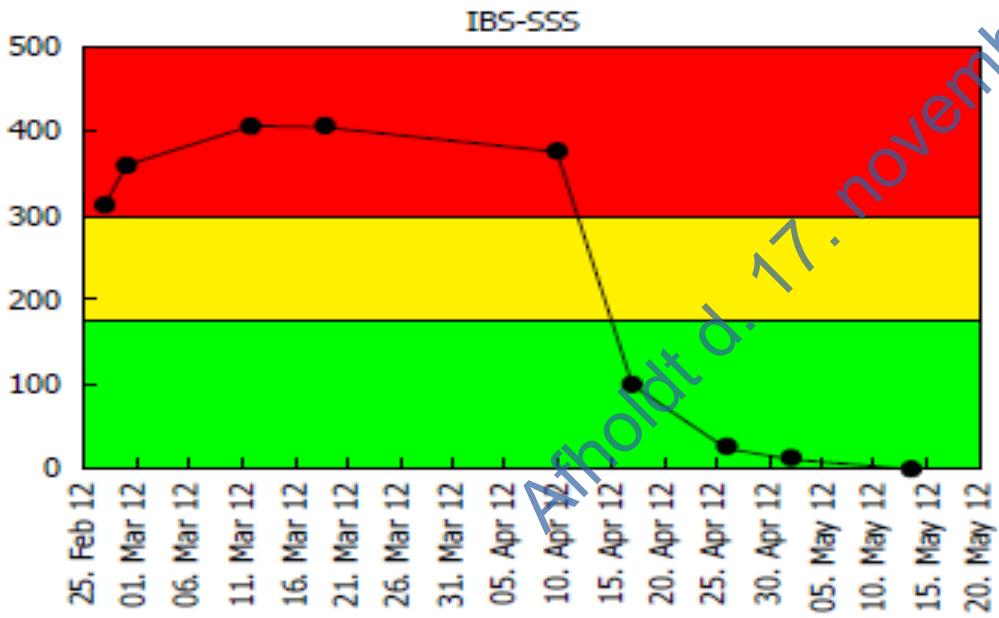
Output vandindhold korrigert med indholdet af FODMAPs i posen spearman  $r=0.6848$ ,  $P=0.035$

# Low FODMAPs reducerer tarmsymptomer



# Case – går i symptom remission på 5 dage

## Ernæring, Low FODMAP



25. Nov 2016

I.

- Do you currently suffer from abdominal (tummy) pain?  
 YES  NO  
Circle appropriate box
- If yes, how severe is your abdominal (tummy) pain?  
0% |——————| 100%  
no pain      not very severe      quite severe      severe      very severe
- Please enter the number of days that you get the pain in every 10 days.  
For example if you enter 4 it means that you get pain 4 out of 10 days. If you get pain every day enter 10  
Number of days with pain  x10

2.

- Do you currently suffer from abdominal distension\* (bloating, swollen or tight tummy)  
(\*women, please ignore distension related to your periods)  
 YES  NO  
Circle appropriate box
- If yes, how severe is your abdominal distension/tightness?  
0% |——————| 100%  
no distension      not very severe      quite severe      severe      very severe

3.

- How satisfied are you with your bowel habit?  
0% |——————| 100%  
very happy      quite happy      unhappy      very unhappy

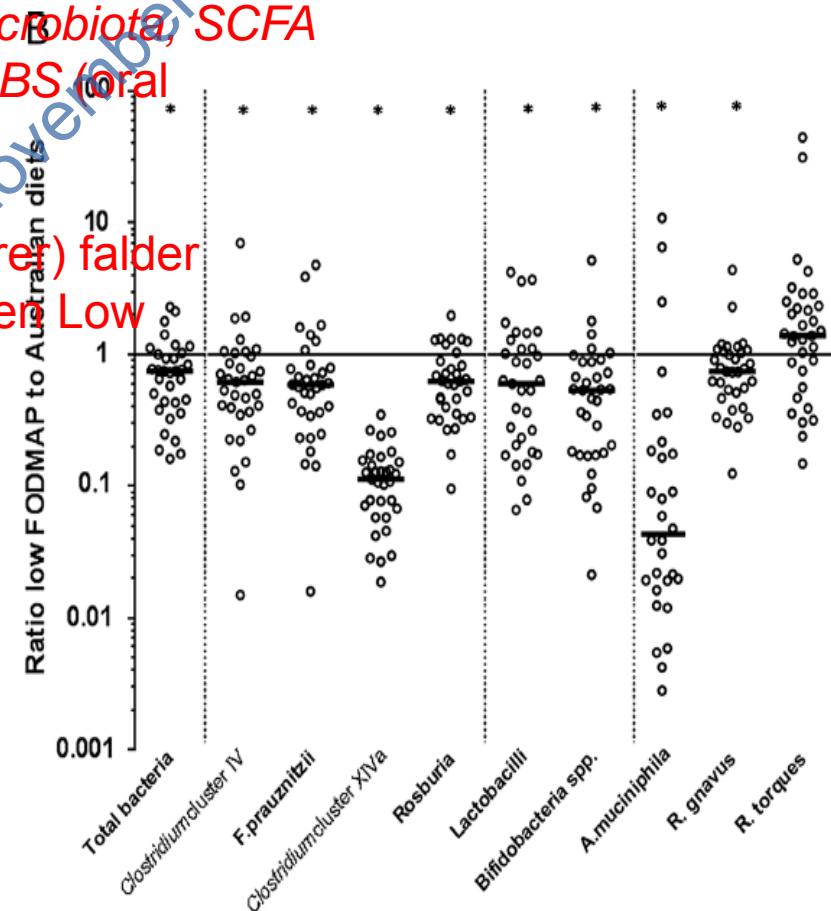
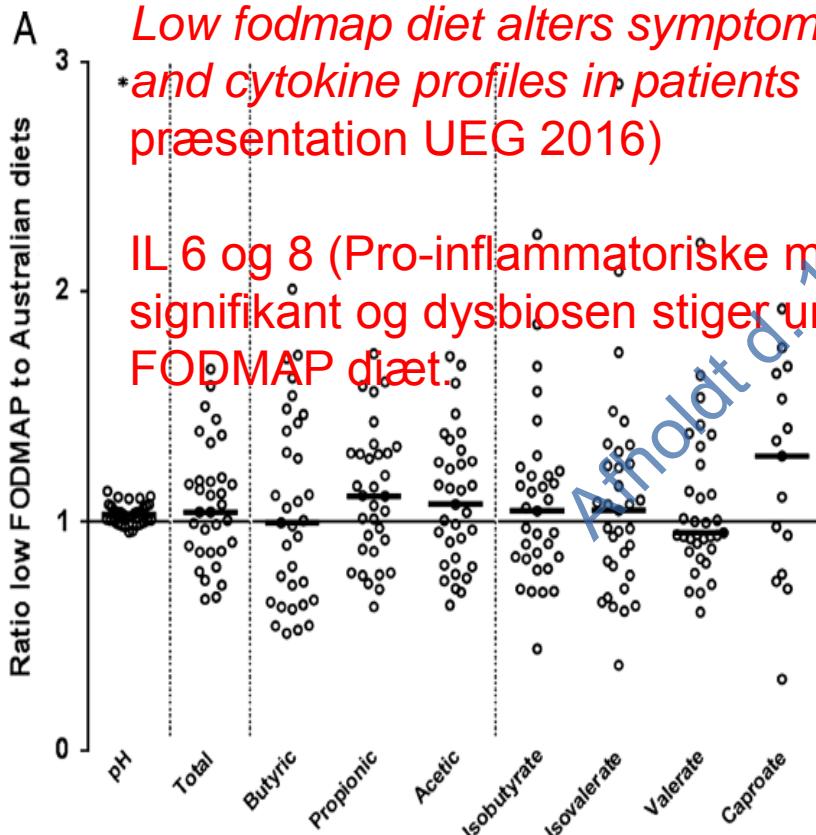
4.

- Please indicate with a cross on the line below how much your Irritable Bowel Syndrome is affecting or interfering with your life in general  
0% |——————| 100%  
not at all      not much      quite a lot      completely

# Anbefalingerne pt. Vedr. Low FODMAP

- Skal kun anvendes til styring af symptomer. Dvs. når en patient er kommet i symptom remission, så skal der påbegyndes en re-introduktion af høje FODMAPs
- Årsag: Mikrobiomet ændres (bliver sat på slankekur under en strik LFD). Vi har endnu ikke styr på hvad det betyder long term.

Halmos et al. 2015. GUT



# Afrunding, Kost og Mikrobiomet

- Diæt interventioner/kosten kan ændre fysiske forhold i tarmen, fx transittid (mere vand ud i lumen), mikrobiommadpakken og derved mikrobiomet, Kosten påvirker dynamikken – det vender ikke verdensbilledet
- Vi mangler forståelse af sammenhæng mellem mikrobiom ændringer og sygdomsaktivitet/forløb long term.

LFD har klinisk effekt, reducerer proinflammatoriske markører, men sætter mikrobiomet på slankekur og øger dysbiosen (måske en slankekur er ok, hvis man er overvægtig/fed??)

- Man skal nok forsøge at få det bedste ud af det man har:  
**Individualiseret optimering af ‘baseline’ mikrobiomet ’ via kosten.**  
*‘spis efter dit ernæringsmæssige behov og sundt hver dag’.*
- **Måske mikrobiomet ikke kan stå alene men bør ses i sammenhæng med metabolitter, bacteriofager mv.**

# Spørgsmål ?

- *‘...the gut microbiome plays a fundamental role in the balance between health and disease. The microbiome is distinct for each person and its composition is the result of a combination of initial exposure after birth, life events, host genetics, and diet. Recent evidence has shown that diet is crucial for the dynamics of the gut’*
- <https://youtu.be/i0REsAD4ePs> (IBD and diet)

# Manipulation af tarmens mikrobiom til behandling af Clostridium difficile infektion – et klinisk perspektiv

Reservelæge, klinisk assistent Mahtab Chehri  
Infektionsmedicinsk Afdeling , Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og Gastroenheden  
Hvidovre Hospital

# Gerda

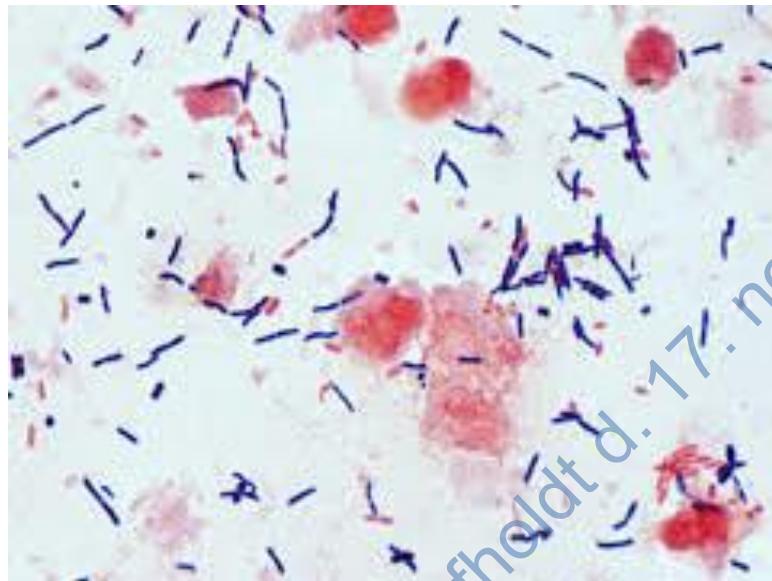
- 74 år
- Kendt med KOL og DM2
- Indlagt x mange med KOL i exacerbation
- Ryger 15 cigaretter dagligt
- Medicin: Metformin, PPI, simvastatin, magnyl, corodil

## Forløb

- Bioclavid og prednisolon igennem 5 dage via e.l.
- Forværring i vejrtækning
- Indlægges på AMA
- Får cefuroxim 1500mgx3 iv.
- Diarré på 2. dagen
- FecalSwab

PCR pos. for Clostridium difficile !

# Baggrund – *Clostridium difficile*



Gram-farvning, C. difficile

- Gram-positiv, anaerob stav
- Sporedannende
- Toxinproducerende – TcdA/TcdB
- Årsag til 10-20% af tilfælde med antibiotika associeret diarré<sup>1</sup>
- DK: 4000 tilfælde af hospitalserhvervede CDI i 2014<sup>2</sup>

1 McFarland L. Future Microbiol. 2008 Oct;3(5):563-78.

2 EPI-NYT. Uge 10, 2015. SSI.

**Table 1. Antibiotic Classes and Their Association with *Clostridium difficile* Infection.\***

Class	Association with <i>C. difficile</i> Infection
Clindamycin	Very common
Ampicillin	Very common
Amoxicillin	Very common
Cephalosporins	Very common
Fluoroquinolones	Very common
Other penicillins	Somewhat common
Sulfonamides	Somewhat common
Trimethoprim	Somewhat common
Trimethoprim–sulfamethoxazole	Somewhat common
Macrolides	Somewhat common
Aminoglycosides	Uncommon
Bacitracin	Uncommon
Metronidazole	Uncommon
Teicoplanin	Uncommon
Rifampin	Uncommon
Chloramphenicol	Uncommon
Tetracyclines	Uncommon
Carbapenems	Uncommon
Daptomycin	Uncommon
Tigecycline	Uncommon

J. 2015 Apr 16;372(16):1539-48.

ile

Recidiv

Antibiotika

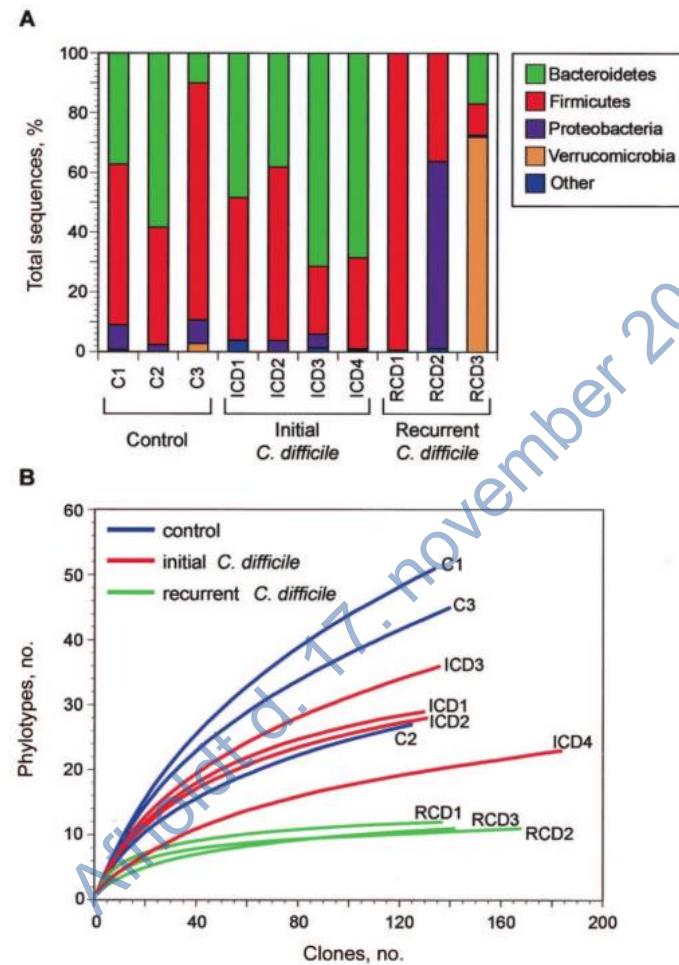
Dysbiose

\* Specific antibiotics are listed if their association with *C. difficile* infection differs from that of most other antibiotics in their class.

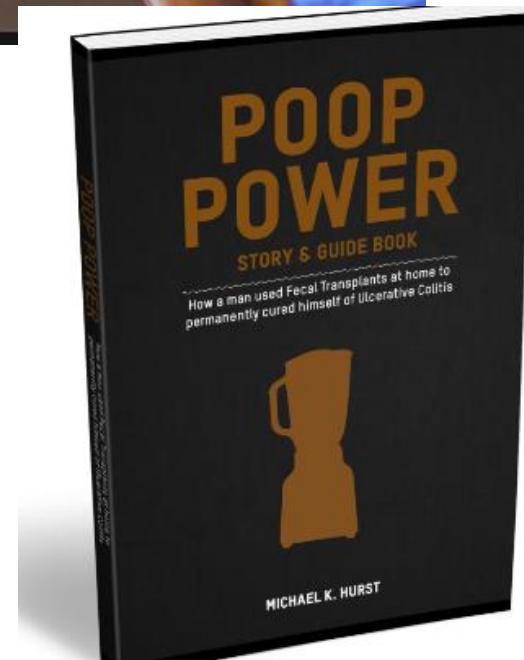
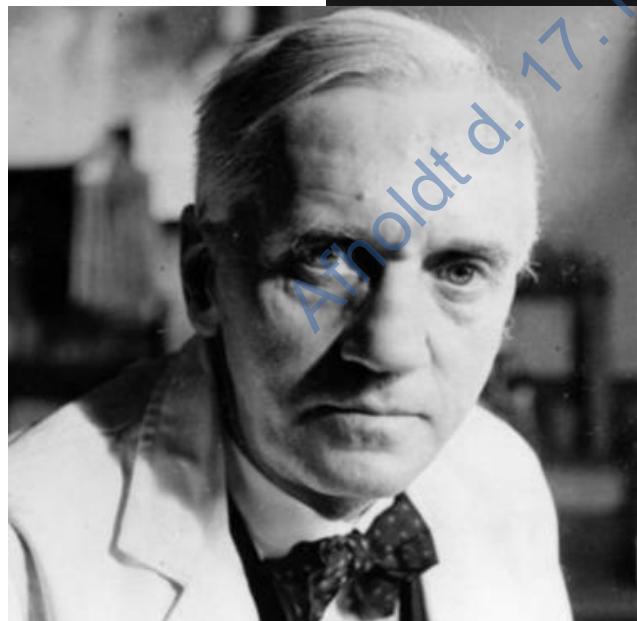


No. of recurrent CDI	Risk of recurrent CDI
0	20%
1	40%
2 or more	60 %

Kelly CP et al. N Engl J Med. 2008 Oct 30;359(18):1932-40



Chang JY et al. J Infect Dis. 2008 Feb 1;197(3):435-8.



### Fecal Transplant At Home – DIY Instructions | The Power of Poop

[thepowerofpoop.com/epatients/fecal-transplant-instructions/](http://thepowerofpoop.com/epatients/fecal-transplant-instructions/) ▾ Oversæt denne side

These "Fecal Transplant At Home – DIY Instructions" are based on the experiences of one person, the anecdotal reports of others and questions most frequently ...

Shopping List · To Do Before The Big Day · The Big Day · After The Big Day

### Poop Goes Mainstream: Fecal Transplants Get Past the 'Ick'

[www.livescience.com](http://www.livescience.com/50445-fecal-transplant-mainstream.html) › Health ▾ Oversæt denne side

21. okt. 2015 - A procedure called a "fecal microbiota transplant," which is sometimes called a poop transplant, is poised to go mainstream.

### The Rise of the Do-It-Yourself Fecal Transplant - WebMD

[www.webmd.com/digestive-disorders/news/.../diy-fecal-transplant](http://www.webmd.com/digestive-disorders/news/.../diy-fecal-transplant) ▾ Oversæt denne side

14. dec. 2015 - Based on telephone and Internet inquires to her site, she estimates that about 10,000 people do at-home fecal transplants in the U.S. each year ...

### Why Would Anyone Get a Fecal Transplant? Watch a Brother and ...

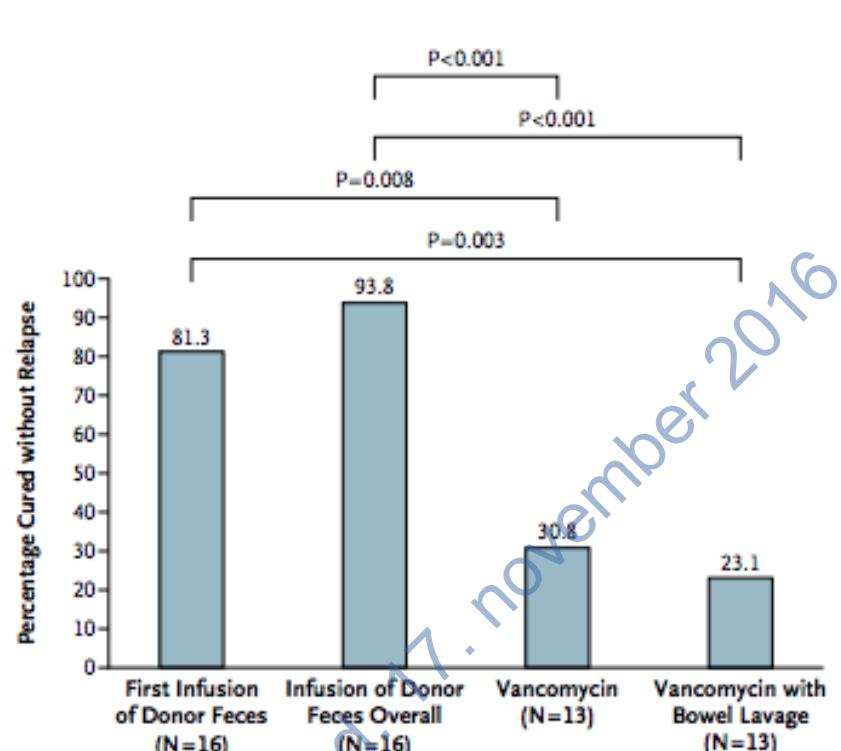
[phenomena.nationalgeographic.com/2015/06/22/fmt-film/](http://phenomena.nationalgeographic.com/2015/06/22/fmt-film/) ▾ Oversæt denne side

22. jun. 2015 - But, legally, **fecal transplants** (sometimes known as FMT, for "fecal microbiota transplantation") are problematic: Are they a drug? Or a donated ...

### Fecal Transplantation (Bacteriotherapy) | Johns Hopkins Division of ...

[www.hopkinsmedicine.org/.../Advanced\\_Endoscopy](http://www.hopkinsmedicine.org/.../Advanced_Endoscopy) ▾ Oversæt denne side

15. okt. 2015 - **Fecal transplantation** (or bacteriotherapy) is the transfer of stool from a healthy donor into the gastrointestinal tract for the purpose of treating ...



**Figure 2. Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.**

Shown are the proportions of patients who were cured by the infusion of donor feces (first infusion and overall results), by standard vancomycin therapy, and by standard vancomycin therapy plus bowel lavage.

Van Nood E et al.

N Engl J Med. 2013 Jan 31;368(5):407-15

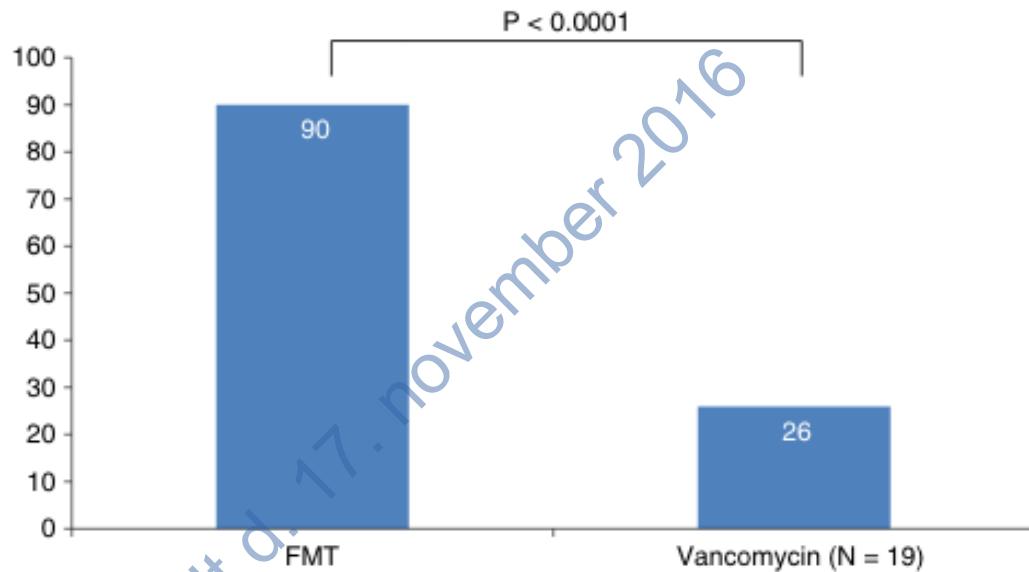


Figure 2 | Percentage of patients cured.

Cammarota G et al.

Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar 10. pii: S0210-5705(15)00024-2

# Læger har succes med at kurere blødende diarre med donor-afføring

Flere patienter på Hvidovre Hospital er blevet raske efter at have fået sprøjtet donor-afføring op i endetarmen.



Her på Hvidovre Hospital blander overlæge Morten Helms donor-afføring med saltvand, inden blandingen skal sprøjtes ind i en syg patients endetarm. (© dr)

Afholdt d. 17. november 2016



# Erfaringer fra infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital

78 patienter behandlet med FMT

- Patienter med min. 2 recidiv af C. diff. infektion

68 patienter fulgt op efter 3 mdr.

- 46 raske patienter (sv.t. 68% efter første behandling)
- 22 patienter med recidiv

21 behandlet med 2. omgang FMT og fulgt op efter 3 mdr.

- 12 raske patienter (sv.t. 85% efter 2 behandlinger)
- 9 patienter med recidiv

9 patienter behandlet med 3+ behandlinger

- 7 patienter raske

**Behandlingssucces hos 95% af patienterne, hvis man fortsætter**

M Helms, infektionsmedicinsk afd.  
Hvidovre Hospital

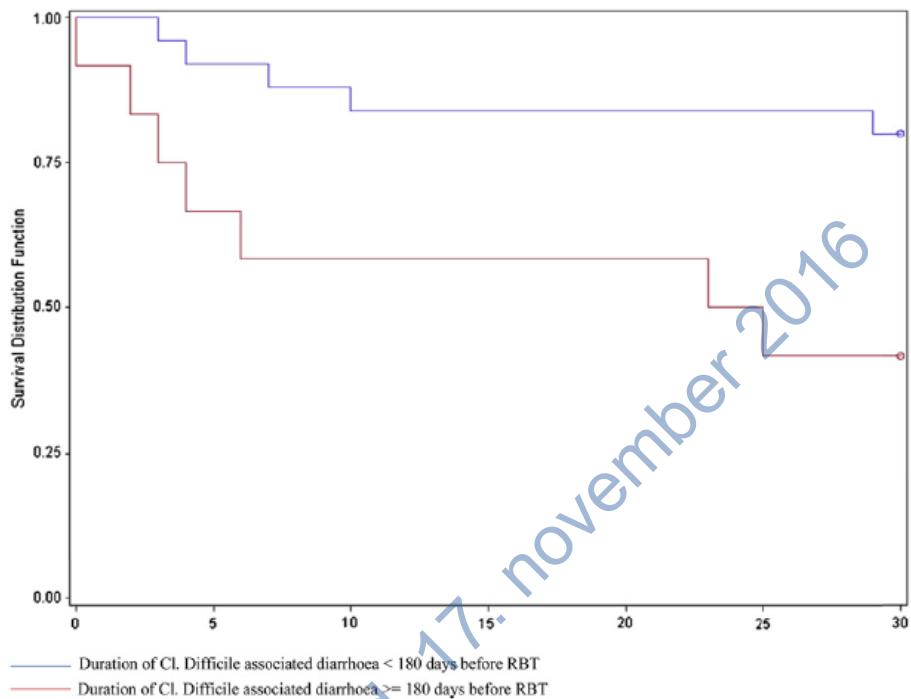
**TABLE I. Composition of bacterial culture used for rectal bacteriotherapy treatment in 55 patients with recurrent *Clostridium difficile*, Denmark 2000–2012**

1.	<i>Bacteroides ovatus</i>	MT IS-la
2.	<i>Escherichia coli</i> 1108	MT IS-lb
3.	<i>E. coli</i> 1109	MT IS-le
4.	<i>Streptococcus faecalis</i>	MT IS-ld
5.	<i>Lactobacillus</i> sp	MT IS-le
6.	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	MT IS-if
7.	<i>Bacteroides vulgatus</i>	MT IS-lg
8.	<i>Clostridium bifermentans</i>	MT IS-lh
9.	<i>Clostridium innocuum</i>	MT IS-2a
10.	<i>Clostridium ramosum</i>	MT IS-2b
11.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	I9070-2
12.	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	I8911-2

Bacterial concentration per species was approximately  $10^{10}/\text{mL}$ .

Tvede M et al.

Clin Microbiol Infect. 2015 Jan;21(1):48-53



**FIG. 1.** Outcome for patients with relapsing Clostridium difficile treated with rectal bacteriotherapy (RBT), Denmark 2000–2012. The figure shows time to relapse (days after RBT) for the subgroup of patients with no known prior gastrointestinal illness.

Tvede M et al.

Clin Microbiol Infect. 2015 Jan;21(1):48-53



Overlæge, ph.d.  
Morten Helms  
Infektionsmedicinsk Afd.  
Hvidovre Hospital



Professor, ph.d.  
overlæge, Peter Bytzer  
17.11.2016  
Med. Afd. Køge Sygehus



Overlæge, ph.d.  
Andreas Munk Petersen  
Gastroenheden, Hvidovre Hospital



Læge, ph.d. stud.  
Anne A. Rode Olsen  
Antibiotic Awareness Week  
Med. Afd., Køge Sygehus



Overlæge, dr.med.  
Kristian Schønning  
Mikrobiologisk Afd.  
Hvidovre Hospital

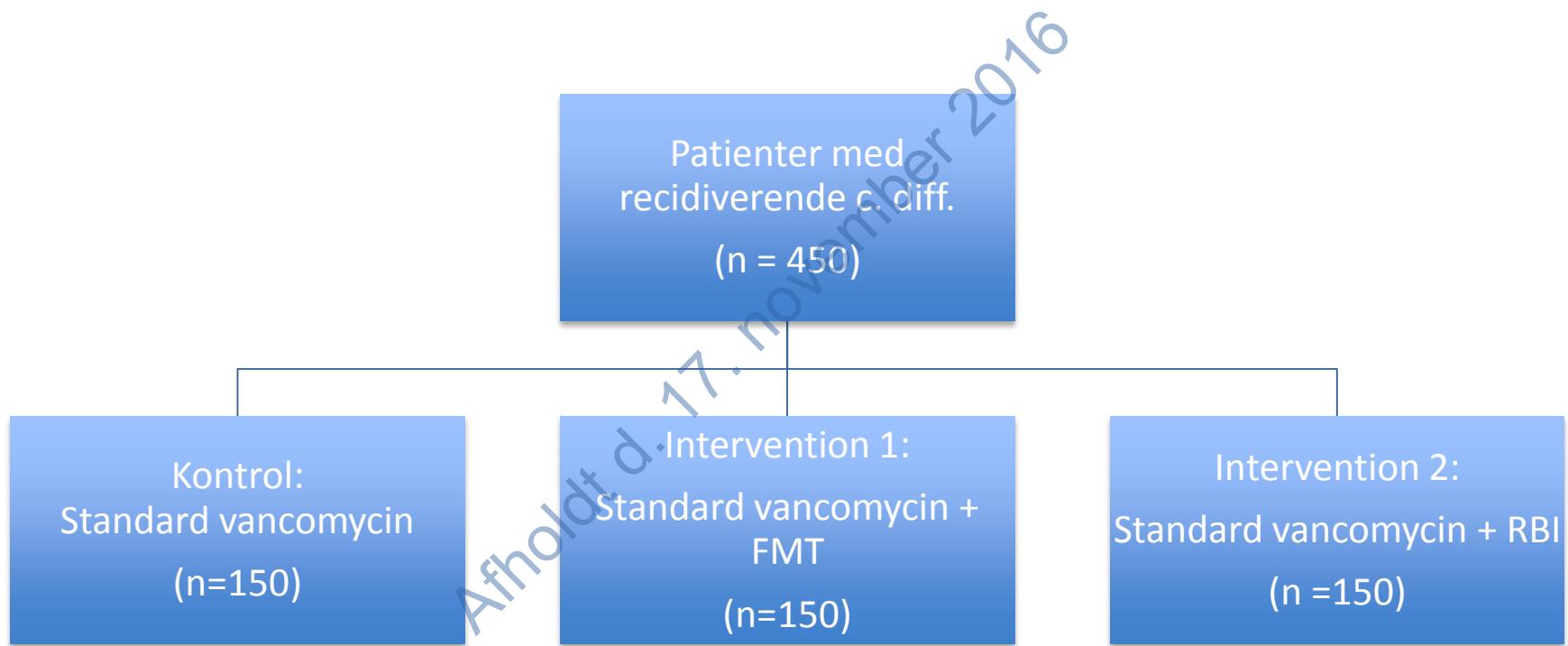


Overlæge, dr.med.  
Jørgen Engberg  
Mikrobiologisk Afd.  
Slagelse Sygehus

# Hypotese

- rektal bakterieinstillation (RBI) og fækal mikrobiota transplantation (FMT) vil have en højere cure rate end standard vancomycin
- Non-inferiority mellem RBI og FMT

# Studiedesign



# Inklusion/eksklusion kriterier

## Inklusion:

- Alder  $\geq$  18 år
- Mikrobiologisk verificeret recidiv af CDI (PCR)
- Symptomer forenelig med CDI
- Have modtaget én eller flere specifikke behandlinger mod CDI
- Være i stand til at give informeret samtykke ud fra danskspørgte patientinformation

## Eksklusion:

- Terminal sygdom med forventet levetid < 3 måneder.
- Allergi: vancomycin
- Anden bakteriel eller parasitær gastrointestinal infektion
- Gastrointestinal sygdom, der forårsager diarré eller kan påvirke symptomrapporteringen
- Behov for anden langvarig antibakteriel behandling
- Graviditet, planlagt graviditet og amning
- Svær immunsuppression

# Donorer

Frivillige blandt Bloddonorkorpset

- BMI: 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>
- Normal, daglig afføring
- Ingen antibiotika de sidste 6 måneder
- screening af blod og fæces
  - HIV 1 og 2
  - CMV/EBV
  - hepatitis A; B og C
  - HbA1c
  - syfilis
  - enteropatogene bakterier, virus og parasitter
  - Helicobacter Pylori antigen

**Tissue Donor**



# Effektmål

- Primær
  - Klinisk behandlingssucces: defineret som fravær af CDI i perioden op til 90 dage
- Sekundære
  - Tidlig (14 dage) og sen (15-180 dage) recidiv
  - Dage med diarré i opfølgningsperioden på 90 dage efter behandlingsstart
  - Hospitalsindlæggelse grundet CDI i opfølgningsperioden på 90 dage efter behandlingsstart
  - All cause og CDI associeret mortalitet
  - Subgruppe analyse
  - Karakterisering af den intestinale mikrobiotia

# Perspektiver

INFECTIOUS DISEASES, 2016

VOL. 48, NO. 8, 587–592

<http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2016.1177199>



Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

REVIEW ARTICLE

## Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review

Amee R. Manges<sup>a</sup>, Theodore S. Steiner<sup>b</sup> and Alissa J. Wright<sup>b</sup>

<sup>a</sup>School of Population and Public Health, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; <sup>b</sup>Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

### ABSTRACT

Treatment options for multidrug-resistant (MDR) bacterial infections are limited and often less effective. Non-pharmacologic approaches to preventing or treating MDR infections are currently restricted to improved antimicrobial stewardship and infection control practices. Fecal microbiota transplantation (FMT), a highly effective treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection, has emerged as a promising therapy for intestinal MDR bacterial decolonization. A total of eight case reports have been published showing FMT resulted in intestinal decolonization of extended spectrum β-lactamase (ESBL)-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant Enterococci, or methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The procedure has been shown to work even in immunocompromised patients and those experiencing medical crises without any adverse events. Five trials are currently underway to further investigate the use of FMT for MDR bacterial decolonization. FMT is a completely novel way to eradicate drug-resistant bacteria from the intestinal reservoir and should be further investigated to address the global problem of difficult-to-treat, MDR bacterial infections.

### ARTICLE HISTORY

Received 10 December 2015  
Revised 21 March 2016  
Accepted 5 April 2016  
Published online 10 May 2016

### KEYWORDS

Antimicrobial resistance;  
bacterial infections;  
bacteriotherapy; fecal  
microbiota transplantation;  
multidrug resistance

# TAK for opmærksomheden



# RATIONEL ANTIBIOTIKAPOLITIK I DANMARK

Afholdt d. 17. november 2016

National  
Regional  
Lokal



# HVAD ER RATIONEL ANTIBIOTIKAPOLITIK



At sikre bedst mulig behandling for den enkelte patient

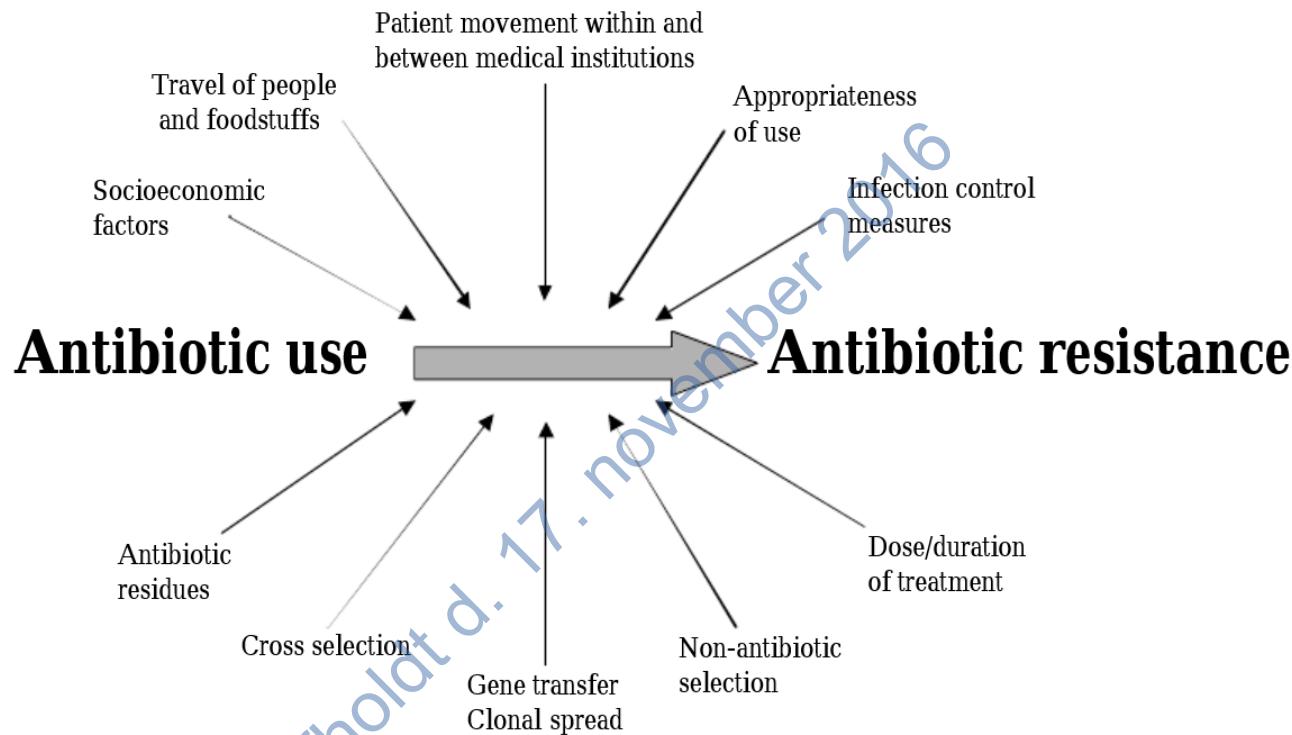
Under hensyntagen til færrest mulige bivirkninger  
Og mindst mulig resistensudvikling

Både for patienten og for befolkningen

Afholdt d. 17. november 2016



# HVORFOR RATIONEL ANTIBIOTIKABRUG?



**Fig. 1** Relationship between antibiotic use and development of resistance. Antibiotic use is the main factor in the forward process, i.e. selection of resistance, but other factors can influence that relationship. Factors dependent on humans, and their management of antibiotics, are represented above the horizontal arrow, while factors related to the antibiotic itself and the genetic basis of resistance are represented below the horizontal arrow.

Barbosa and Levy, Drug Resistance Updates 2000

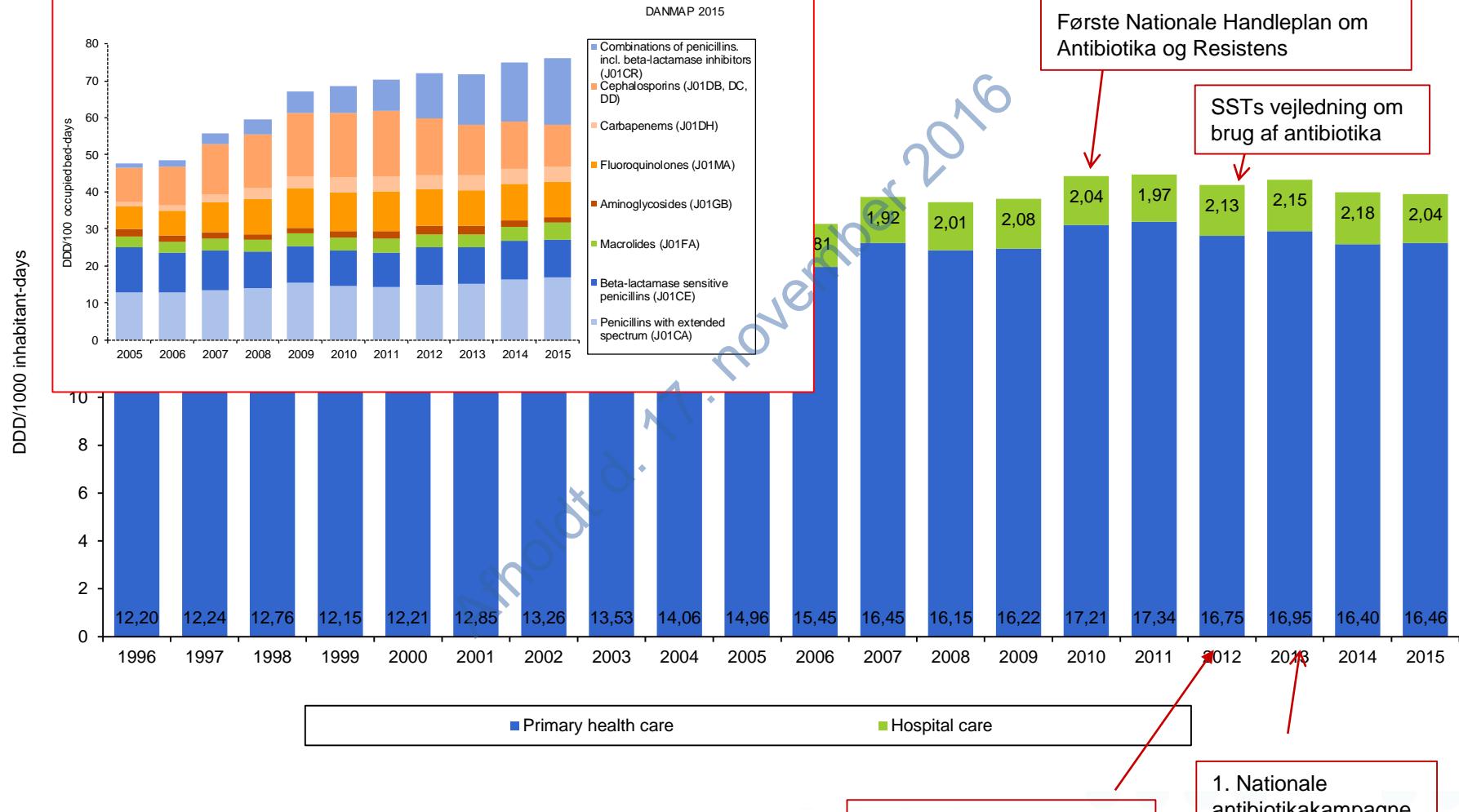


- Hvor meget antibiotika skal der til for at påvirke resistensen – hvad ved vi?
- Hvad ved vi om det danske forbrug, kan man sætte det i et europæisk globalt perspektiv?
- Betyder valget af antibiotika-stofgruppen noget?
- Hvad er antibiotic stewardship – hvad virker, hvad virker ikke? ER der noget, der virker bedre i Danmark?
- Hvilken betydning har oplysning, hygiejne mm.
- Har vi eksempler fra Nordeuropa? ·

Afholdt d. 11. November 2016

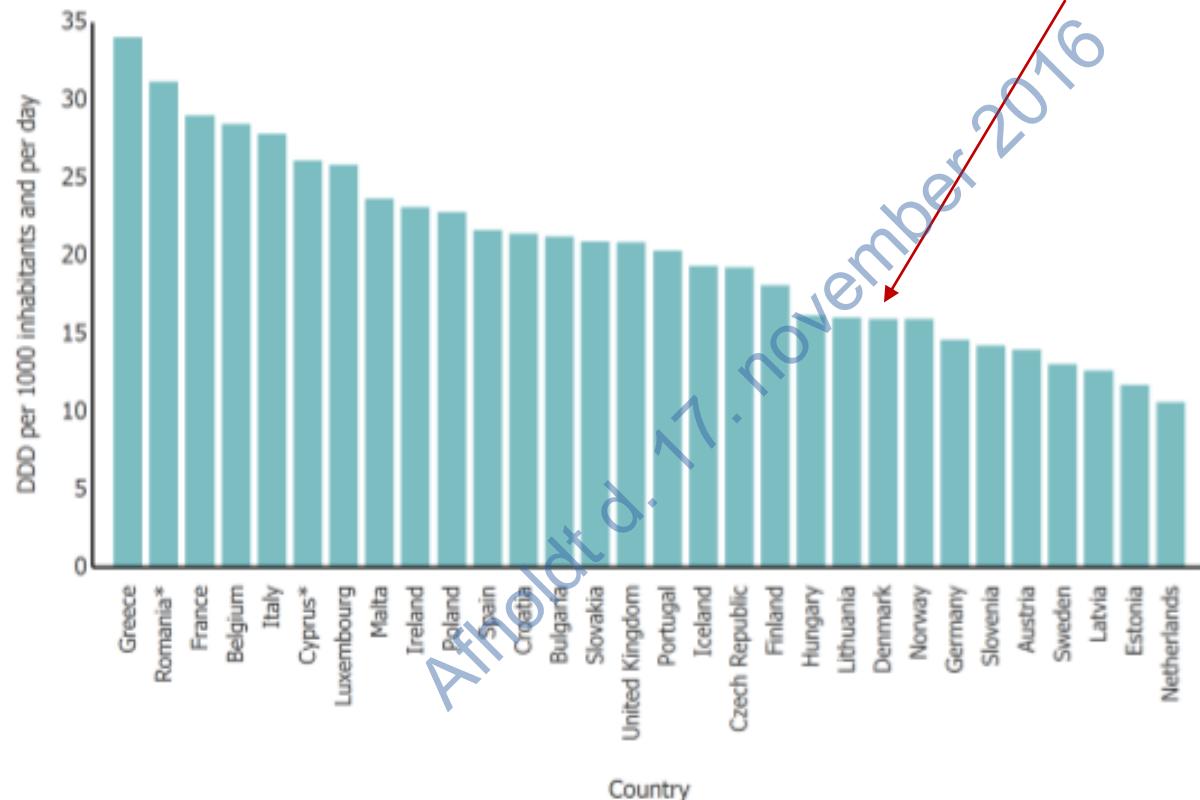
# ANTIBIOTIKAFORBRUGET NATIONALT

Figure 5.11. Total somatic hospital consumption (DBD) by leading groups of antimicrobial agents (J01), Denmark



# ANTIBIOTIKA: FORBRUG HOS MENNESKER I PRIMÆRSEKTOREN

Consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2014

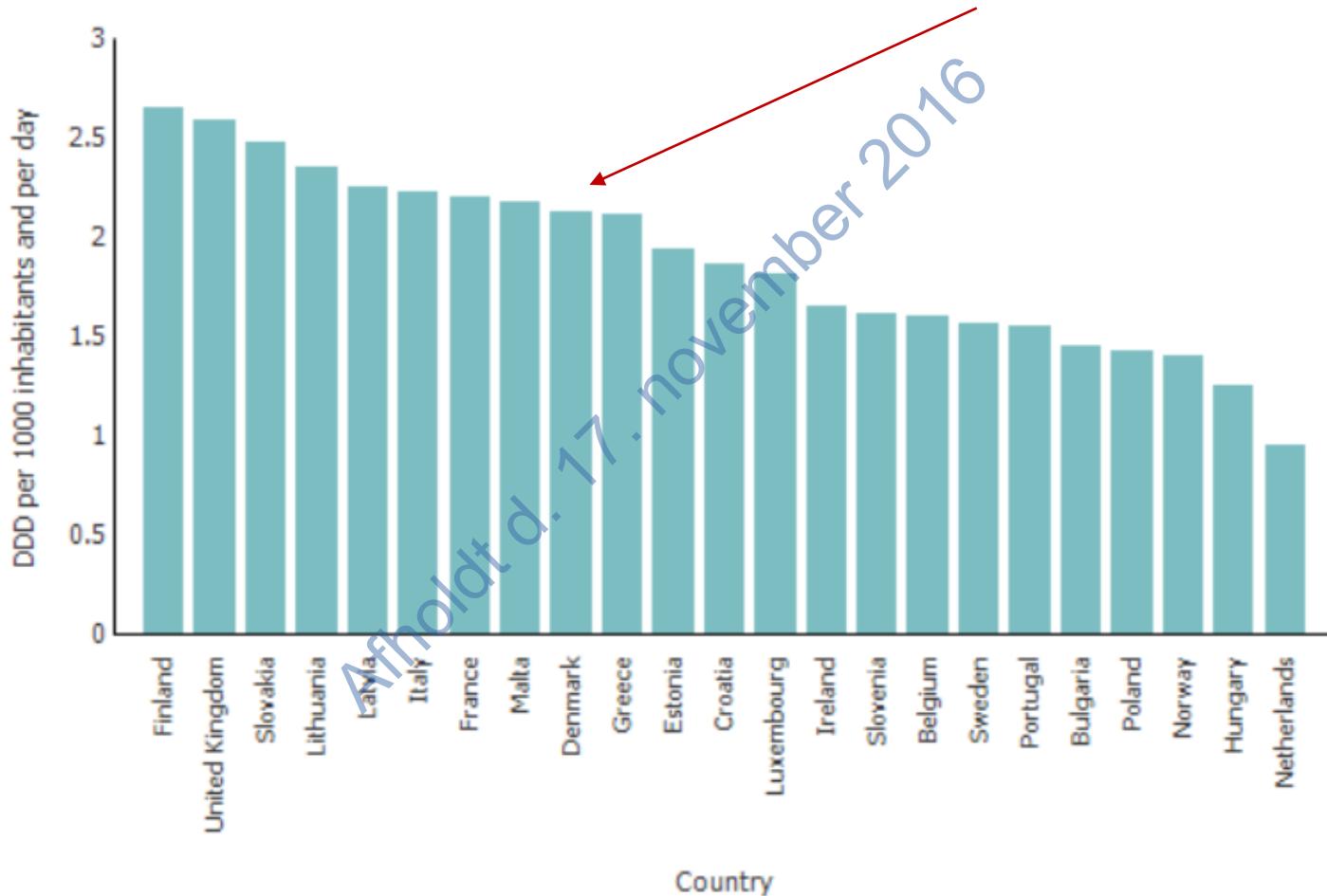


\* Country provided only total care data.

# ANTIBIOTIKA: FORBRUG HOS MENNESKER I HOSPITALSEKTOREN



Consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the hospital sector in Europe,  
reporting year 2014



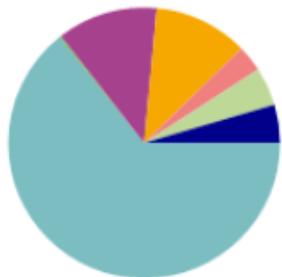
# ANTIBIOTIKA: TOTAL FORBRUG HOS MENNESKER

Consumption of Antibacterials For Systemic Use (ATC group J01) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2014

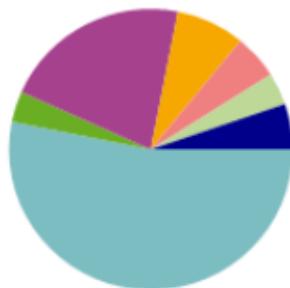


\* Country provided only total care data.

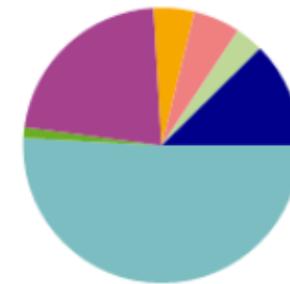
# Antimicrobial consumption (ATC group J01), 2013: Primary Sector (ESAC-data)



Denmark  
(16.39 DID)



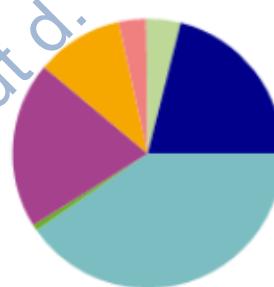
Iceland  
(21.86 DID)



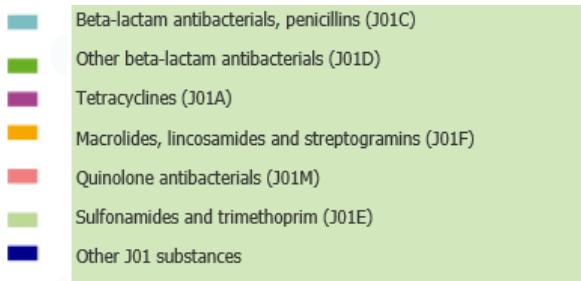
Sweden  
(12.99 DID)



Finland  
(18.35 DID)



Norway (16.22  
DID)

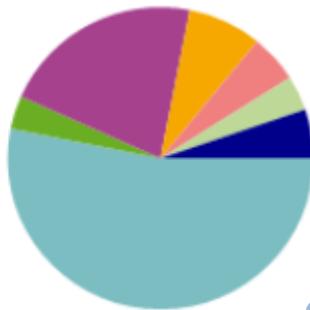


Afholdt d. 17. November 2016

# Antimicrobial consumption (ATC group J01) 2013: Hospital sector (ESAC-data)



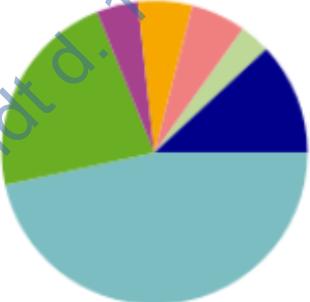
Denmark  
(2.03 DID)



Iceland  
(21.86)



Finland (2.77  
DID)



Norway  
(1.39 DID)

- Afholdt d. 11. november 2016
- Beta-lactam antibacterials, penicillins (J01C)
  - Other beta-lactam antibacterials (J01D)
  - Tetracyclines (J01A)
  - Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)
  - Quinolone antibacterials (J01M)
  - Sulfonamides and trimethoprim (J01E)
  - Other J01 substances



## I primærsektoren

At reducere den totale mængde brugt

Dvs. undgå al unødvendig brug af antibiotika

- Forbedret adgang til diagnostik
- Undervisning og opdragelse af både sundhedspersonale og befolkningen – ”ro på, giv dig tid, se an”

## På hospitalerne

At reducere brugen af de mere bredspektrede antibiotika

Dvs. reserve disse til de mest alvorligt syge og til patienter med særlig resistensmekanismer og tilpasse behandlingen når mikrobiologiske resultater foreligger

- Hurtigere diagnostik
- Pligt om journalføring og evaluering af behandlingen på 3.dagen
- Undervisning af sundhedspersonale og ptt. samt pårørende

# ANTIBIOTIC STEWARDSHIP



CDC recommends  
**7 CORE ELEMENTS**  
of antibiotic stewardship for  
nursing homes  
Leadership Commitment  
Accountability

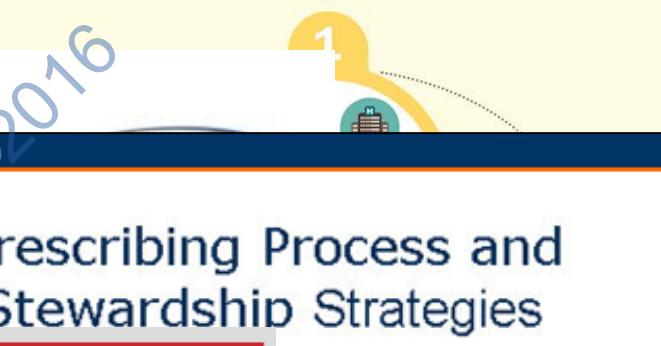
## Goals of Antimicrobial Stewardship Program

Medscape®

[www.medscape.com](http://www.medscape.com)

## Improving antibiotic prescribing in hospitals

Key moments for improving the cycle of antibiotic prescribing practices



- M** Microbiology guides therapy wherever possible
- I** Indications should be evidence based
- N** Narrowest spectrum required
- D** Dosage appropriate to the site and type of infection
- M** Minimise duration of therapy
- E** Ensure monotherapy in most situations

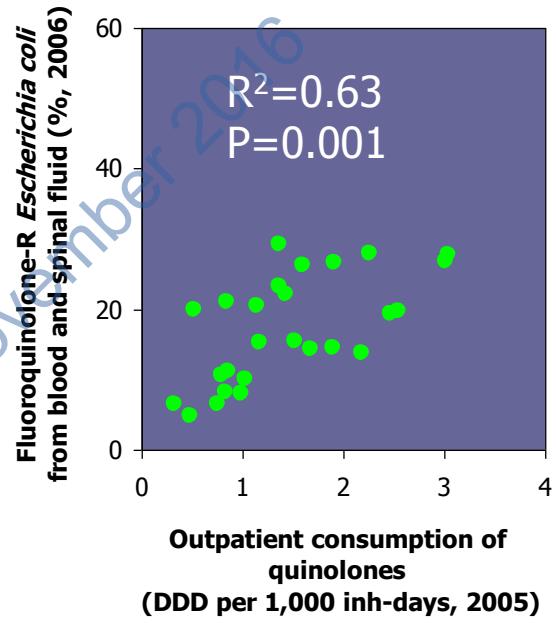
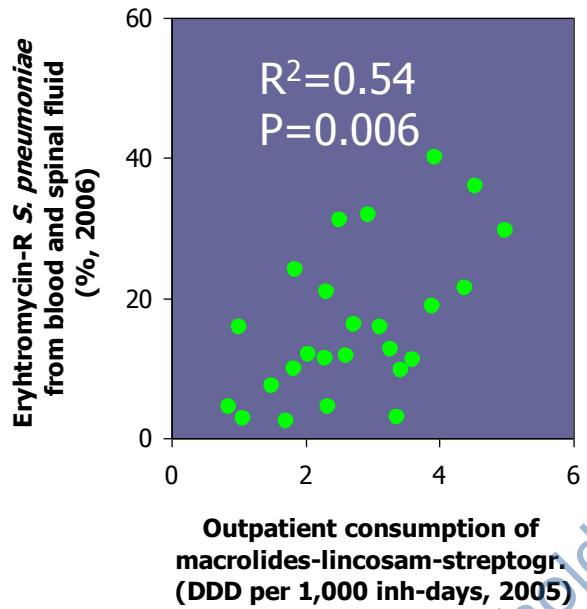
- ❖ **Formål:**
- ❖ **Koordineret indsats** for at fremme og måle korrekt forbrug af antimikrobielle stoffer i den medicinske behandling af (akut og kronisk) inficerede patienter.
- ❖ Sikre **korrekt anvendelse**: korrekt præparat, administration, dosis og varighed under hensyntagen til den enkelte patient (infektionsforløb, fokus, bivirkningsprofil, interaktioner...)
- ❖ **Reducere omkostninger** i behandlingen
- ❖ **Mindske** forekomsten af **antimikrobiel resistensudvikling**, både i den enkelte stamme/det enkelte infektionsforløb og i samfundet
- ❖ **Reducere antibiotikarelaterede infektioner** (*C.difficile*, VRE?)
- ❖ **Målrette og definere indsatsen** under hensyntagen til den enkelte institution: hospital (indlagte og ambulante patienter, akut/langvarigt indlagte, geriatrien, kirurgien, intensiv...) og hospice samt almen praksis/primær sektoren.

**Abstract** The intense use and misuse of antibiotics are undoubtedly the major forces associated with the high numbers of resistant pathogenic and commensal bacteria worldwide. Both the volume and the way antibiotics are applied contributes to the selection of resistant strains. Still, other social, ecological and genetic factors affect a direct relationship between use and frequency of resistance. Resistant bacteria, following their emergence and evolution in the presence of antibiotics, appear to acquire a 'life of their own'. They proliferate and maintain the resistance traits even in the absence of antibiotics, thus jeopardizing the reversal of bacterial resistance by simple reduction in antibiotic use.

Reversing resistance requires restoration of the former susceptible flora in people and in the environment.

Barbosa and Levy, Drug Resistance Updates 2000

# Relationship between antibiotic use and resistance in the community

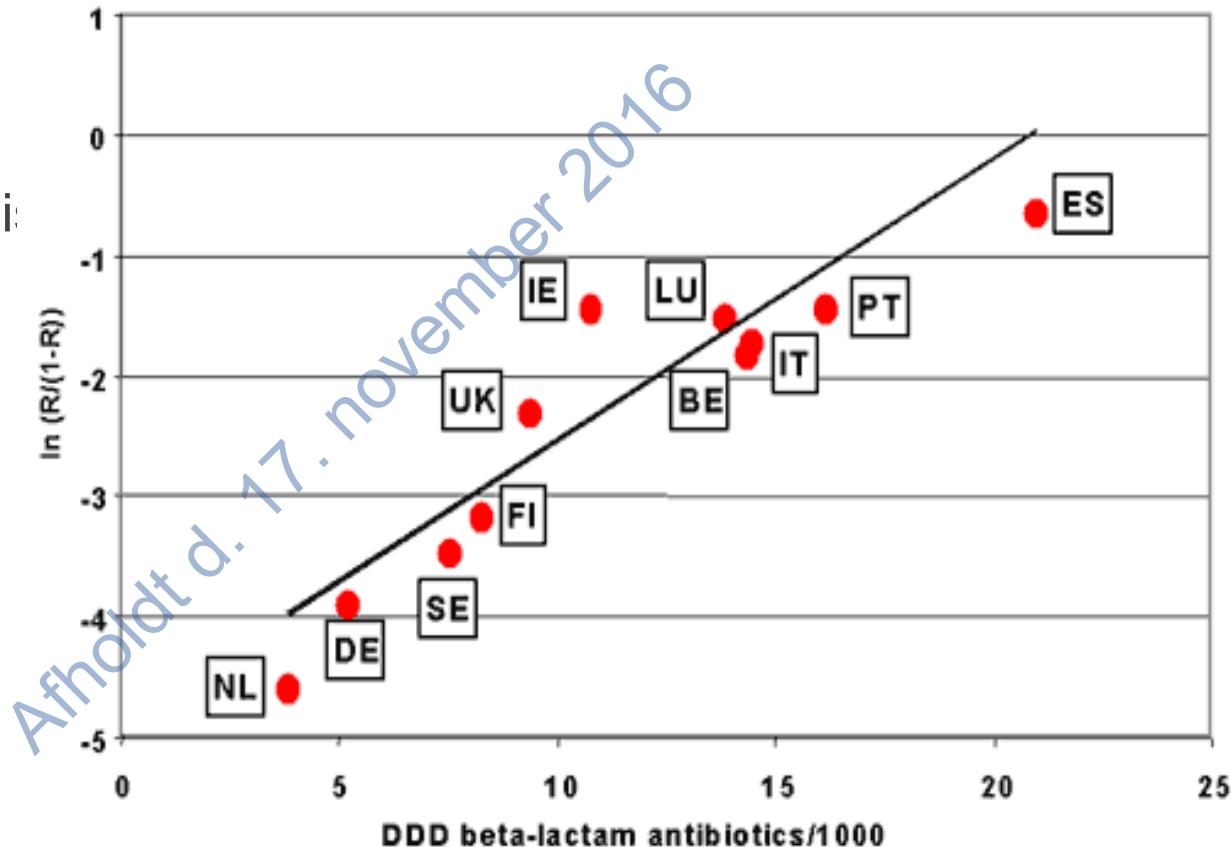




- Etablere direkte link mellem antibiotikaforbrug og resistensudvikling:

Eksempel:

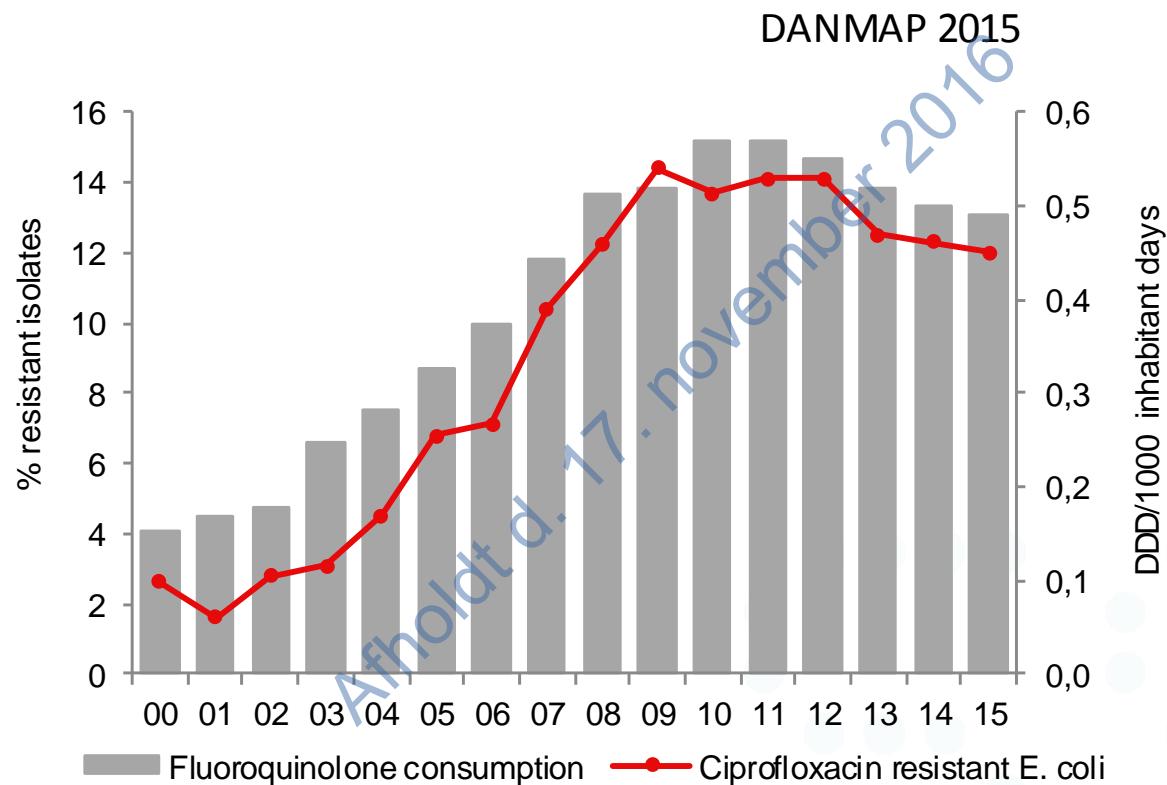
- ❖ pneumokokker
- ❖ stafylokokker
- ❖ ciprofloxacin-resis-



# SAMMENHÆNG MELLEM FORBRUG OG RESISTENS



Resistance (%) in *Escherichia coli* from urine samples and ciprofloxacin consumption, data from primary health care, Denmark



VEJLEDNING OM  
ORDINATION AF  
ANTIBIOTIKA

2012

Til landets læger med flere

# Antibiotic stewardship - Kvalitetsindikatorer

- \* Resistens indikatorbakterier:  
*C. difficile*, ESBL, VRE
- \* Mortalitet ved bakteriæmi,  
antal indlæggelsesdage  
genindlæggelser
- \* Isolationsdage



Afhandl. nr. 17. november 2016

# Antimicrobial resistance situation in the European Union

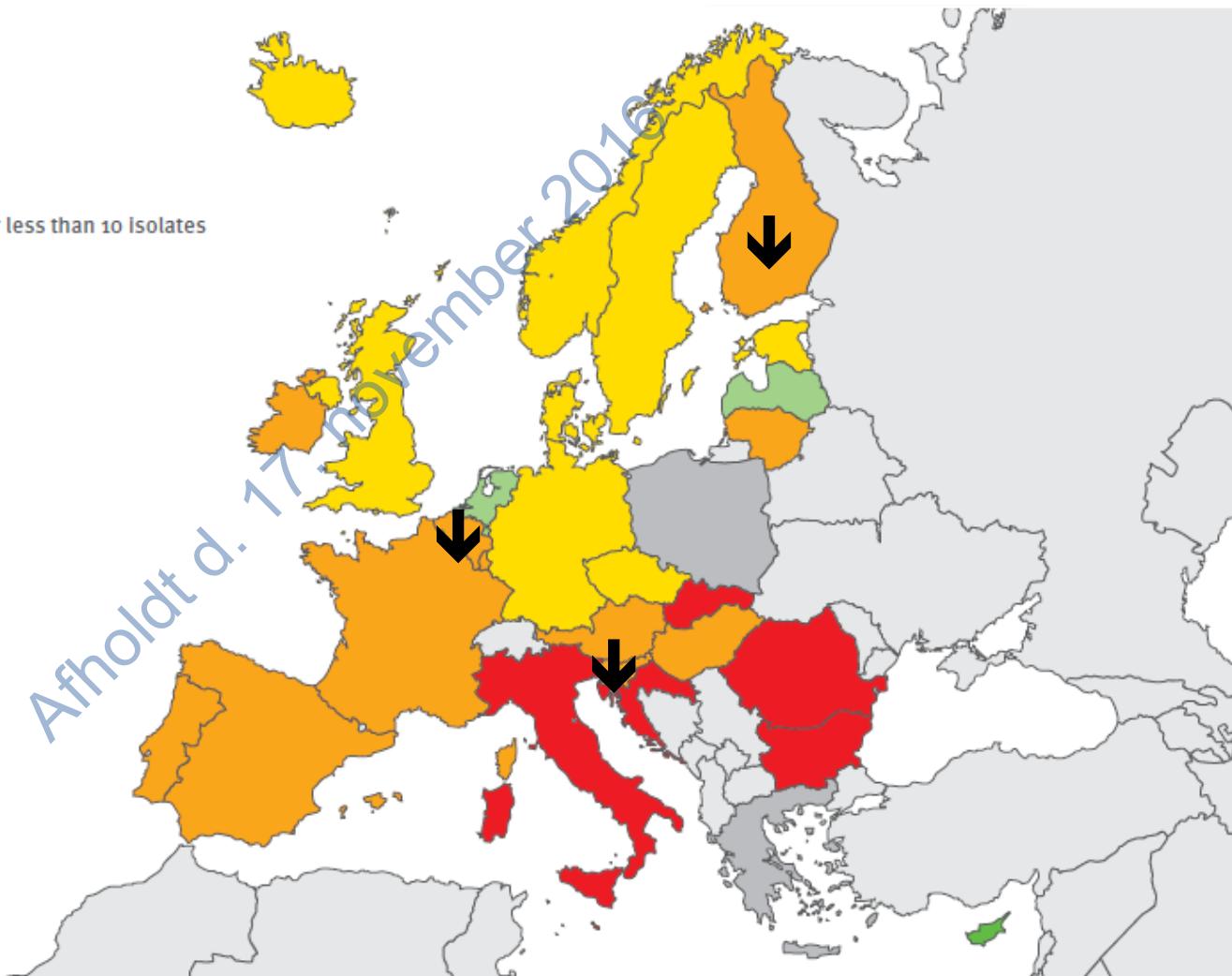
Dominique L. Monnet, on behalf of the ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections (ARHAI) Programme  
ARNA Conference, Utrecht, 17 June 2016

# *Streptococcus pneumoniae:* percentage of invasive isolates not susceptible to macrolides; EU/EEA, 2014



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

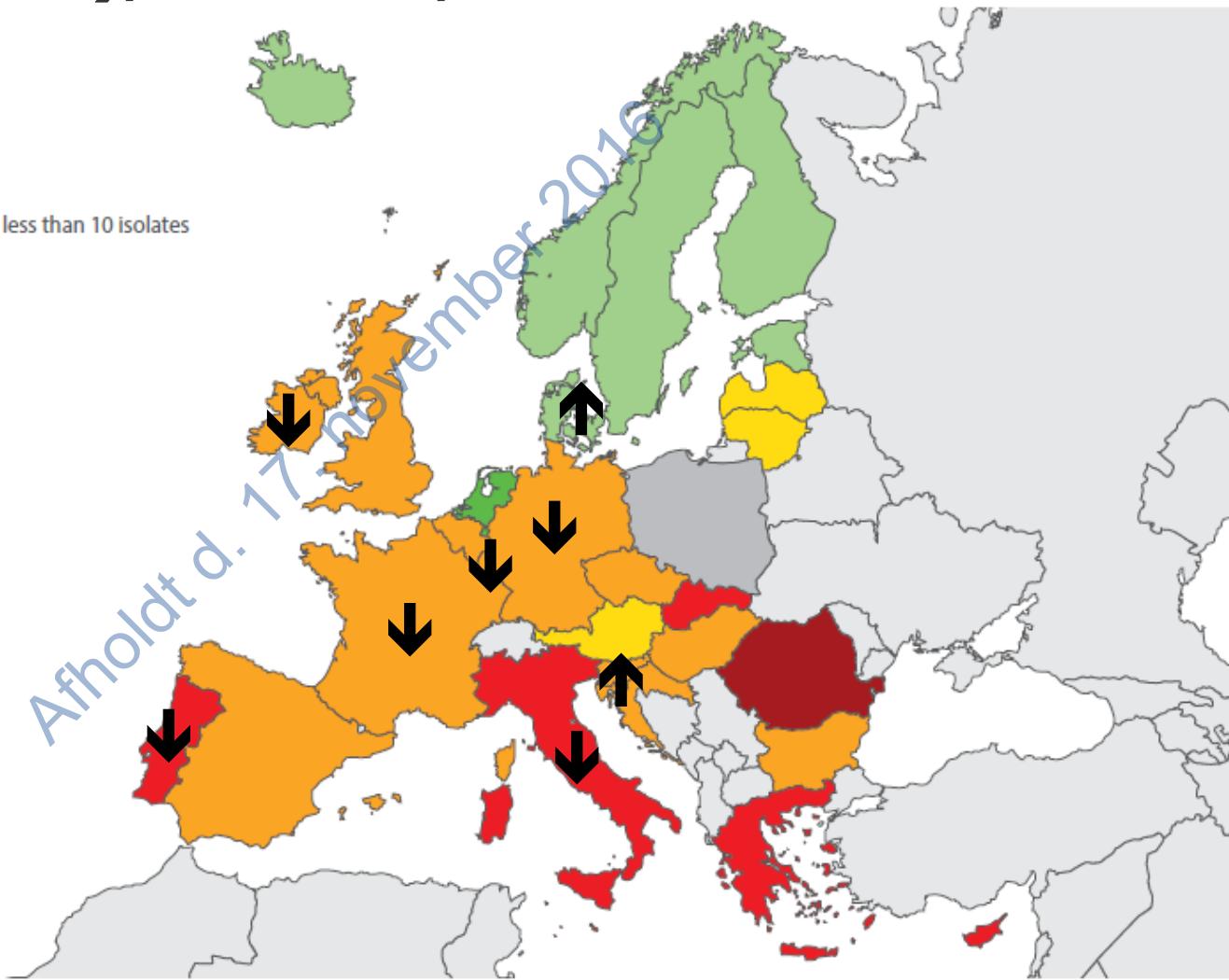


# *Staphylococcus aureus:* percentage of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA); EU/EEA, 2014



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

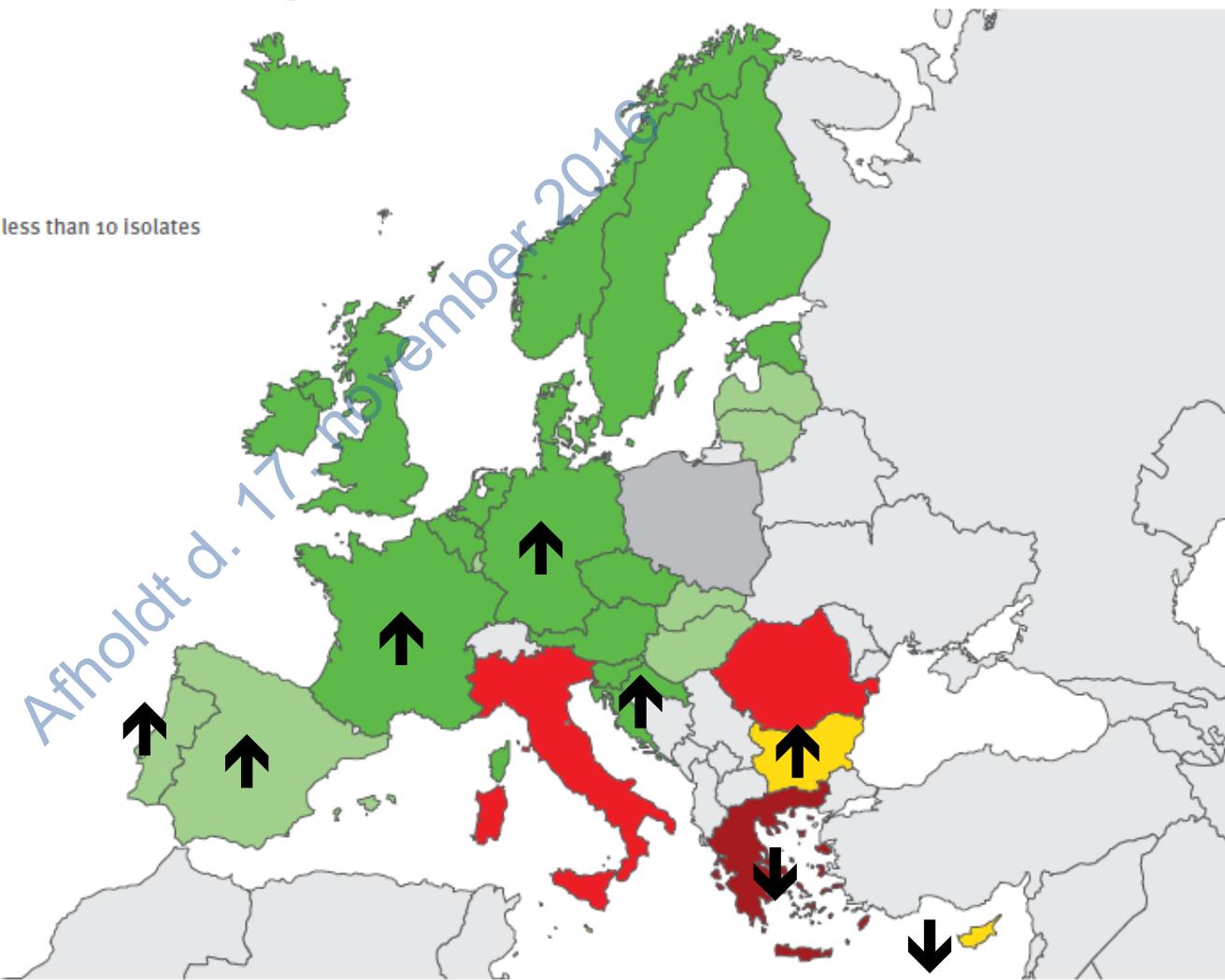


# *Klebsiella pneumoniae:* percentage of invasive isolates resistant to carbapenems; EU/EEA, 2014

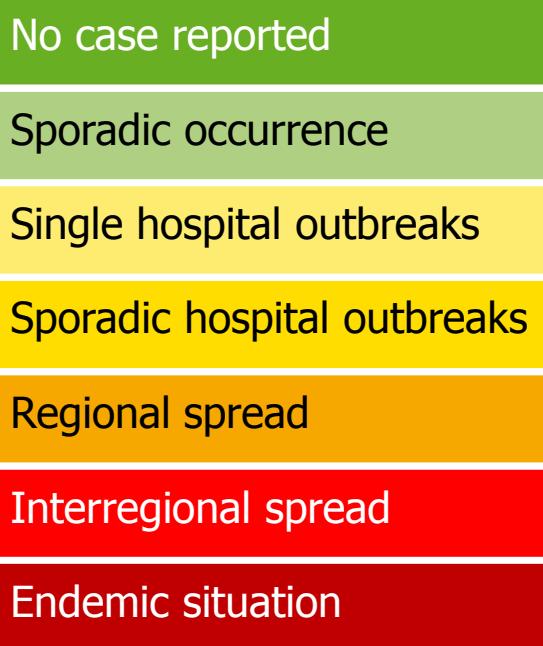


Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



# Spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) in the EU/EEA: assessment by national experts

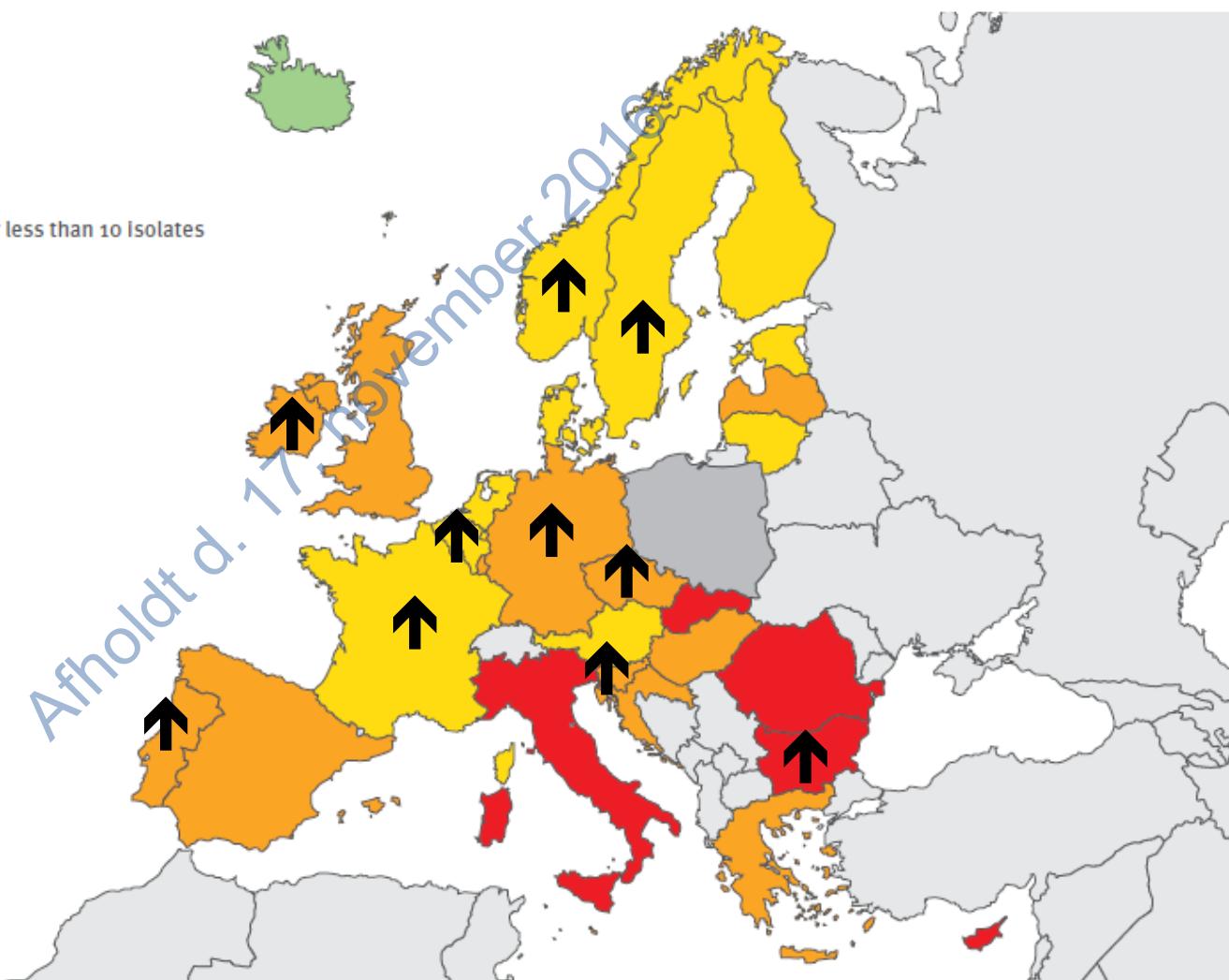


# *Escherichia coli*: percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins; EU/EEA, 2014



Non-visible countries

- █ Liechtenstein
- █ Luxembourg
- █ Malta



Source: EARS-Net, 2015

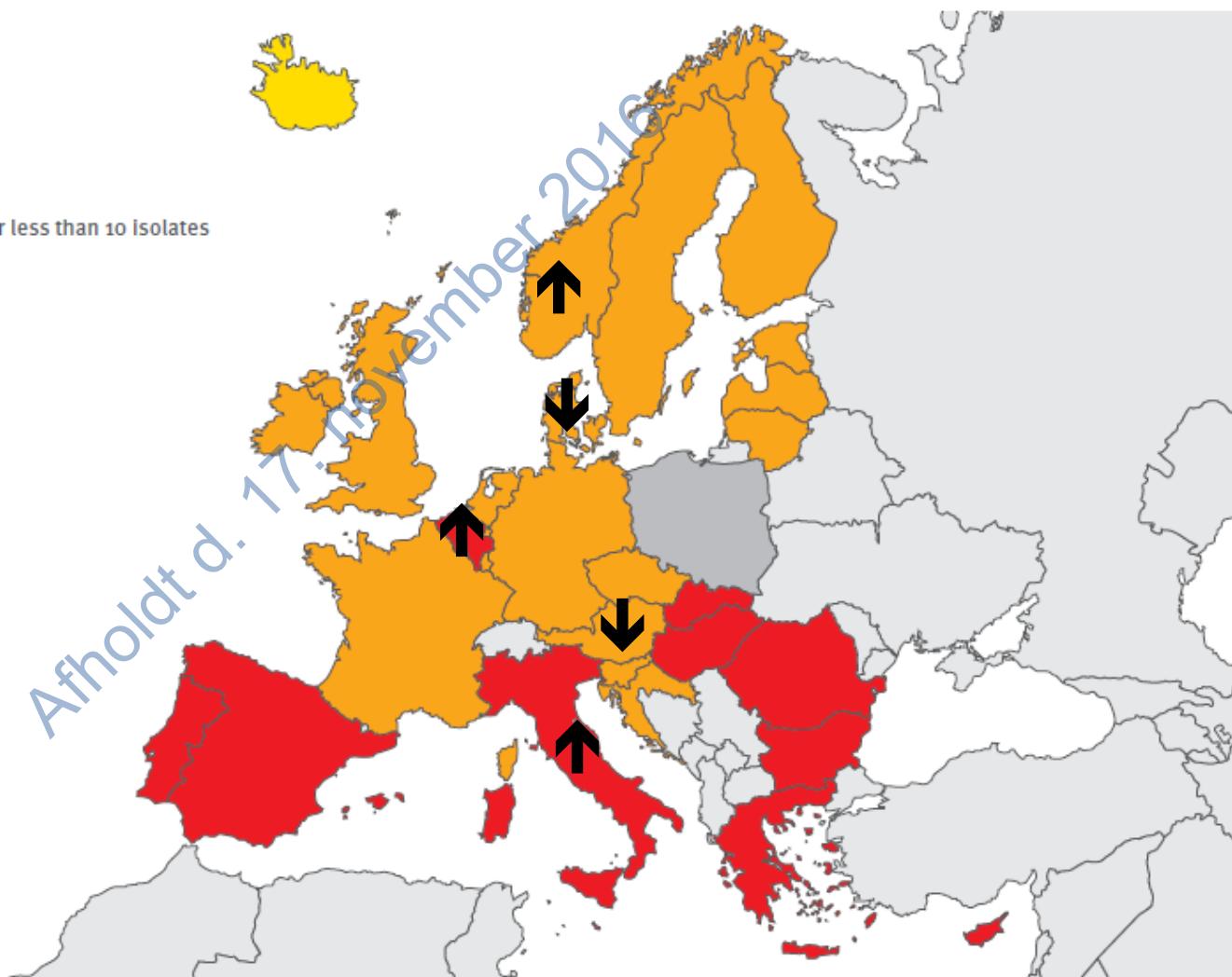
The symbols ↑ and ↓ indicate a significant increasing or decreasing trend for the period 2011-2014, respectively. These trends were calculated on laboratories that consistently reported during this period.

# *Escherichia coli*: percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones; EU/EEA, 2014



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



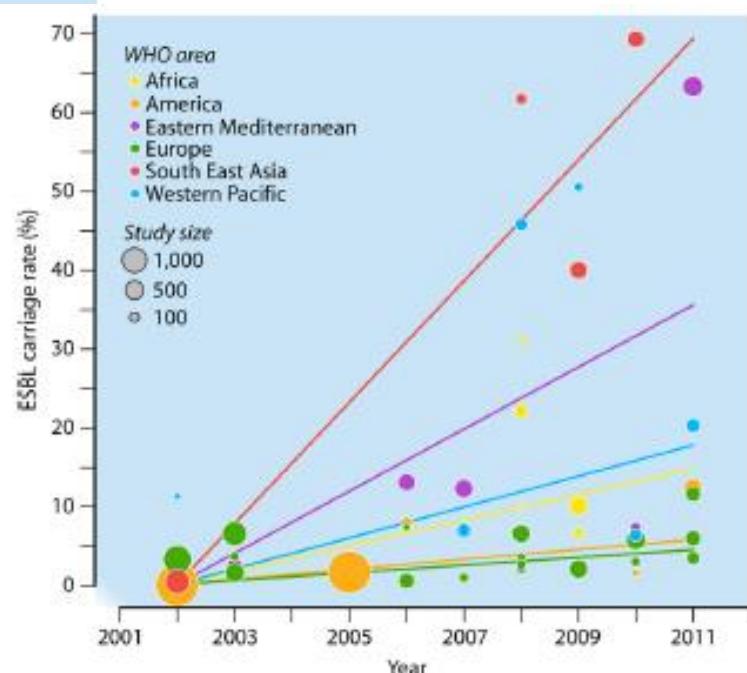
# International travel... ...antimicrobial resistance

Date	Departure	Destination
Today	14:10	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	14:35	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	14:40	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	14:45	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	14:55	Baxjö
Today	15:00	Holmen
Today	15:00	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	15:00	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	15:05	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	15:05	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	15:10	Wasserdam
Today	15:15	<b>MULTIDRUG-RESISTANT MICROORGANISMS</b>
Today	15:15	Mørup

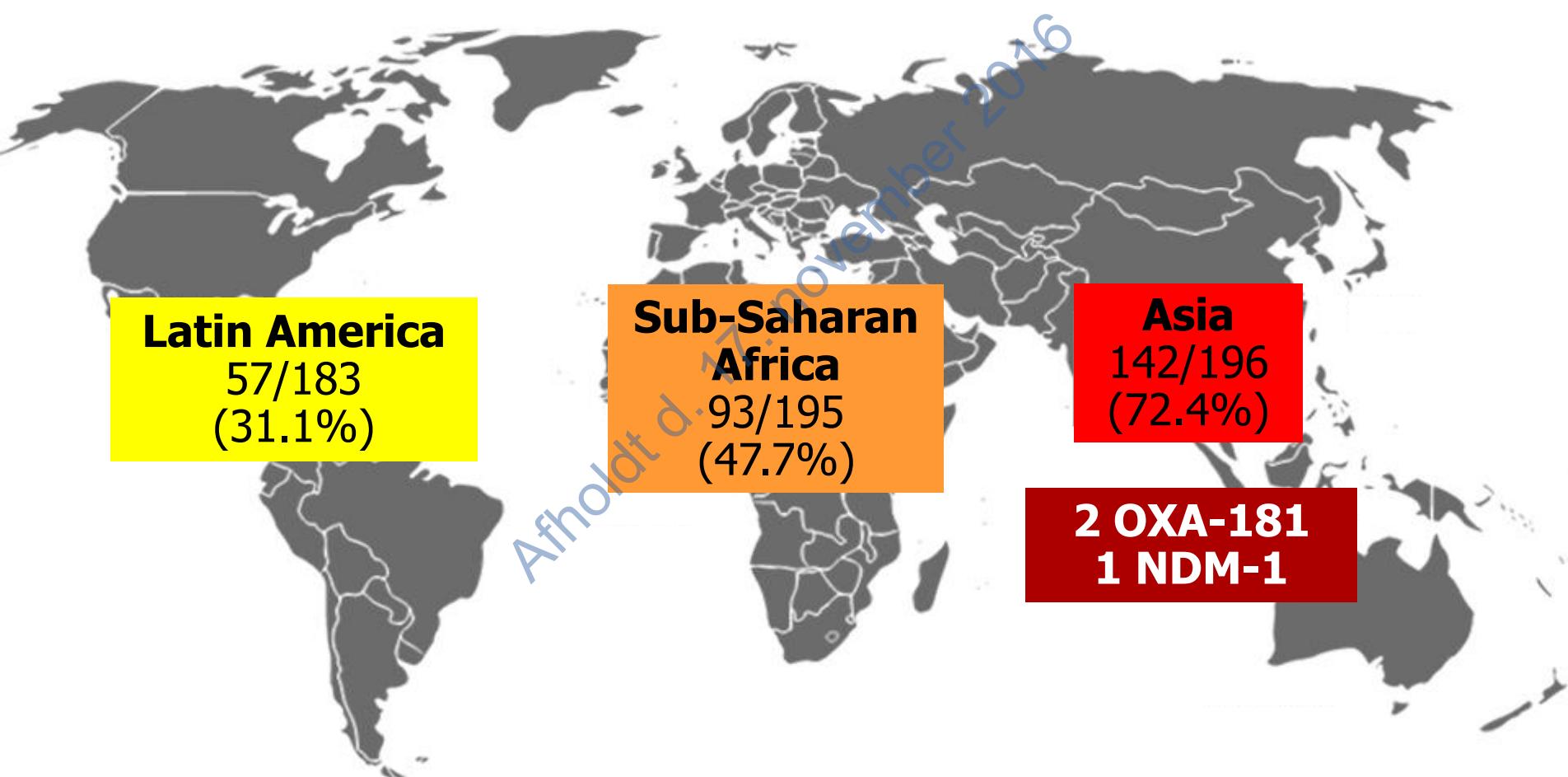
# CARRIAGE OF ESBL POSITIVE BACTERIA



Afholdt d. 17. november 2016



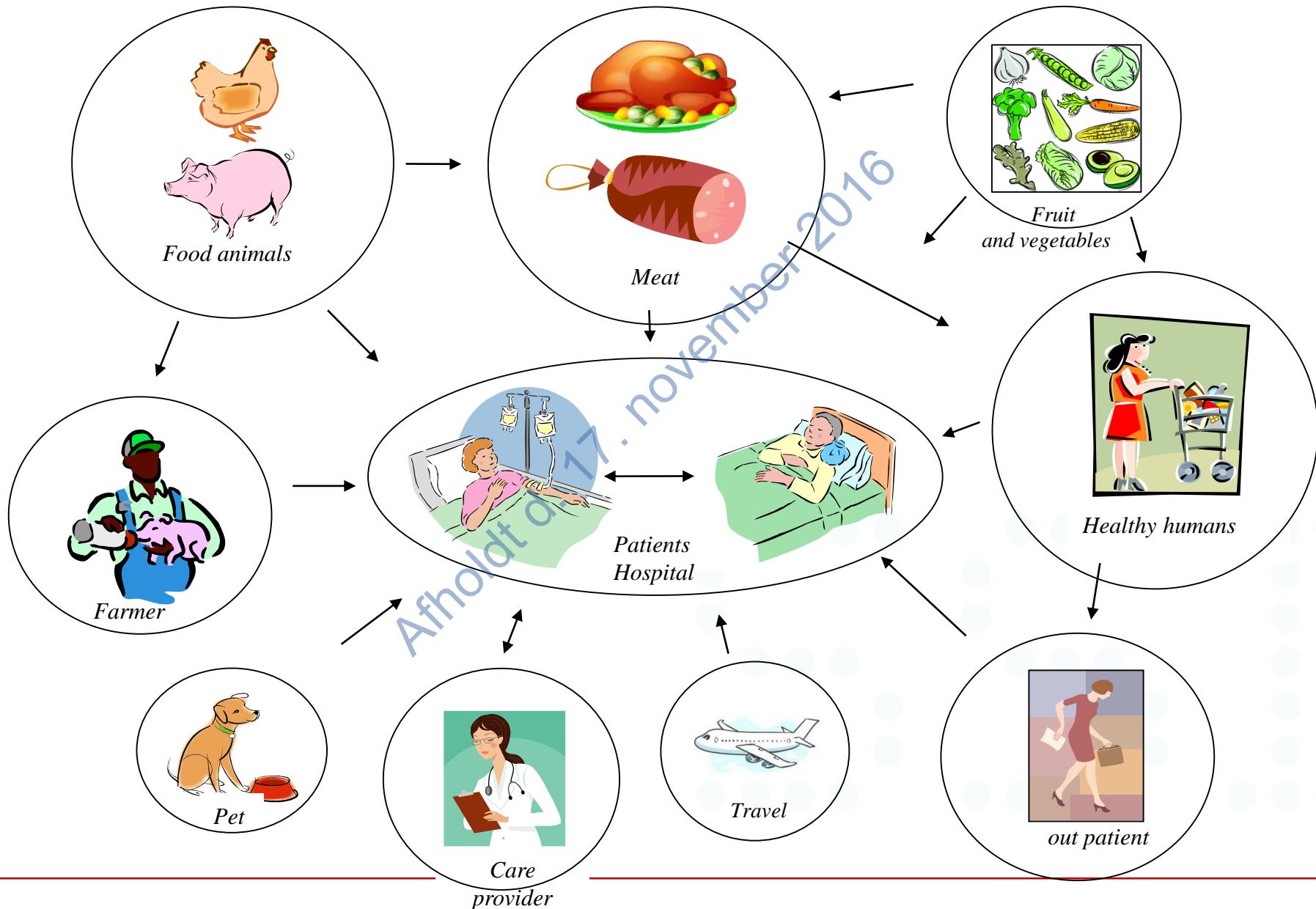
# Frequency of fecal carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* in international travellers, February 2012-April 2013



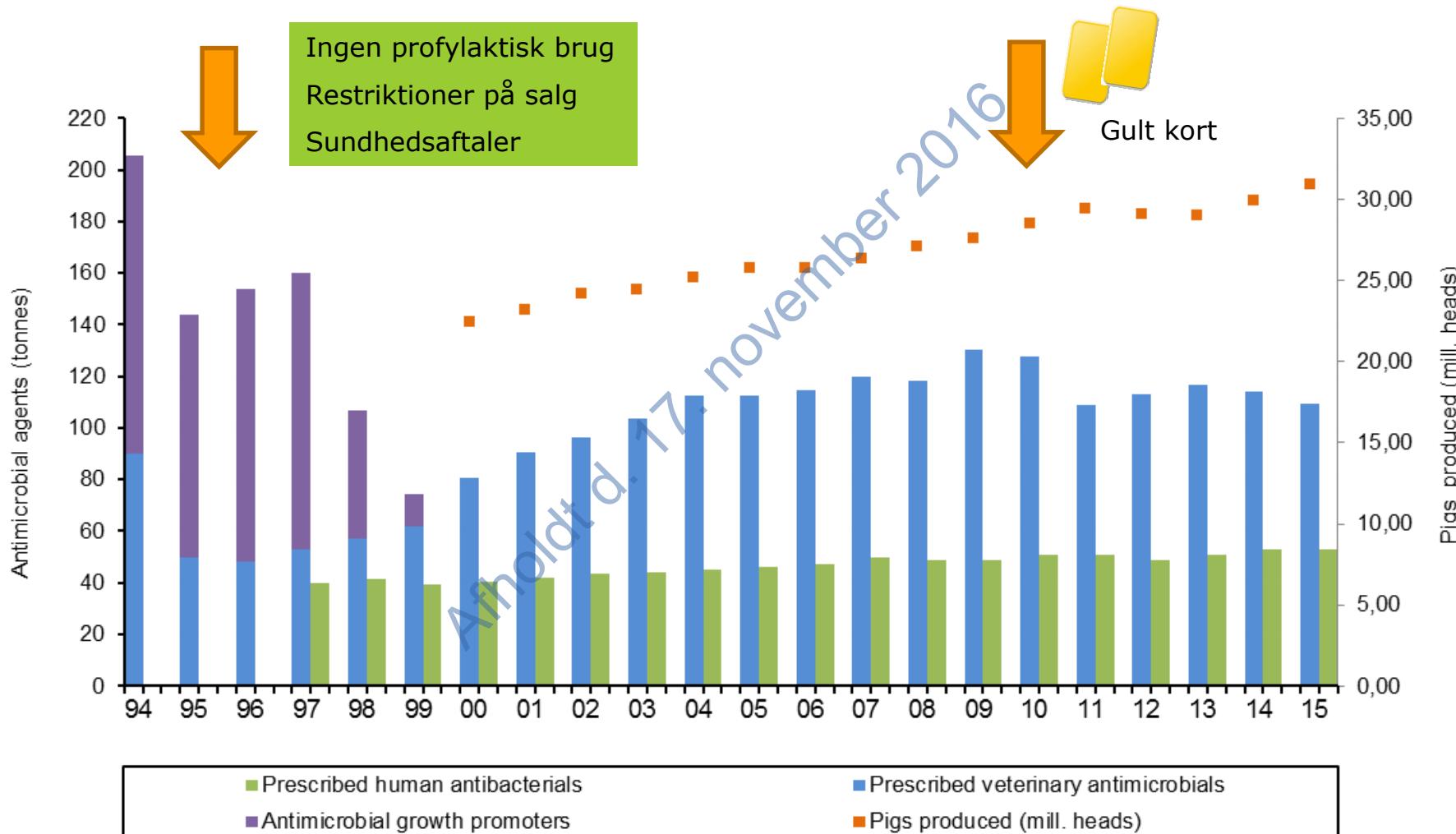
Source: Ruppé E, et al. Clin Infect Dis 2015;61(4):59-600.

Ruppé E, et al. Eurosurveillance 2014 Apr 10;19(14). pii: 20768.

# SMITTEVEJE I RESISTENSEN



# Antibiotika forbrug i dyreproduktionen, Danmark, 1990-2015

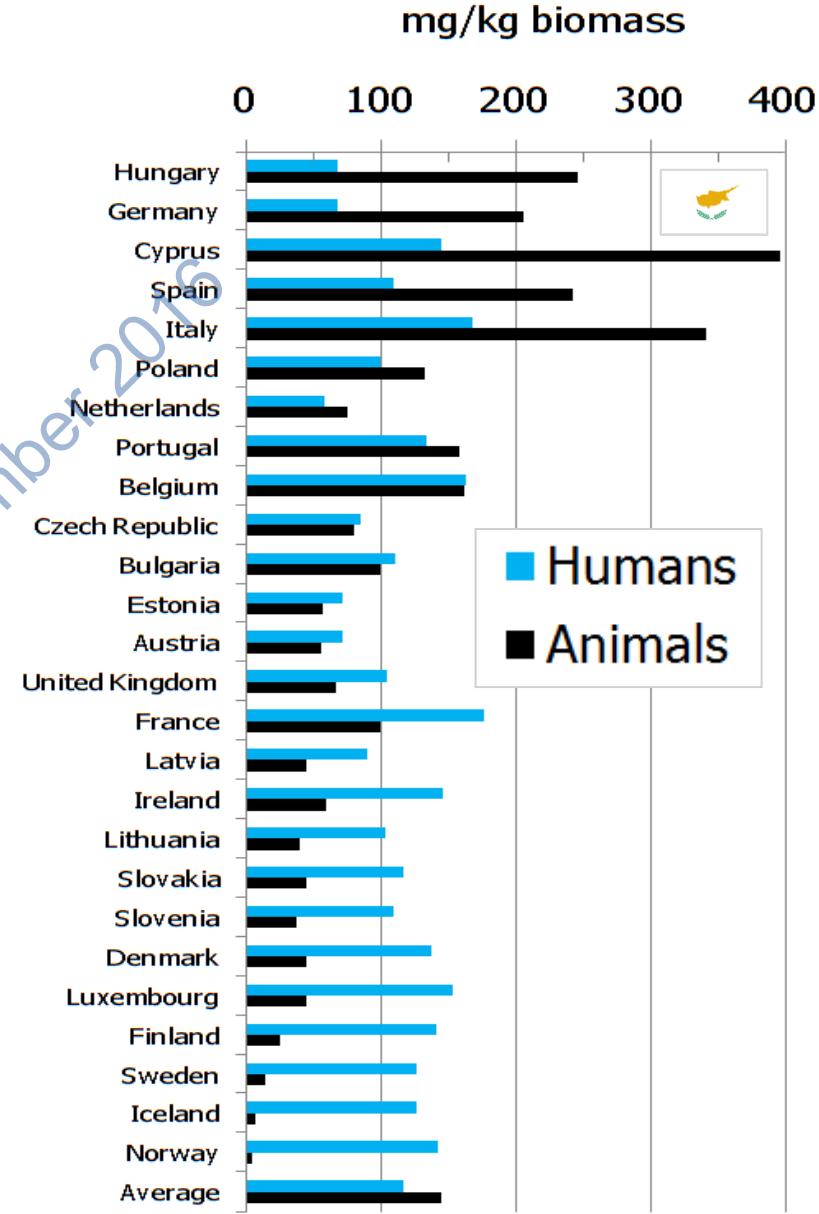


# Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis

## COMPARISON OF CONSUMPTION IN HUMANS AND FOOD-PRODUCING ANIMALS

**Comparison of biomass-corrected  
*consumption of antimicrobials*  
(milligrams per kilogram estimated  
biomass) in humans and animals by  
country in 26 EU/EEA countries in 2012**

	Total consumption in 2012 (expressed in mg/kg of estimated biomass)
In humans	116.4 mg/kg (range: 56.7 – 175.8 mg/kg)
In animals	144.0 mg/kg (range: 3.8 – 396.5 mg/kg)



## COMPARISON OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

Bacteria	Antimicrobial class	P-value
<b>Indicator <i>E. coli</i></b>	Tetracyclines	<0.05
	3 <sup>rd</sup> -generation cephalosporins	<0.05
	Fluoroquinolones	<0.05
	Fluoroquinolones & quinolones	<0.05
<b><i>C. jejuni</i> and <i>C. coli</i></b>	Tetracyclines	<i>C. jejuni</i> : <0.05
	Macrolides	<i>C. jejuni</i> : <0.05 <i>C. coli</i> : <0.05
	Fluoroquinolones	<i>C. jejuni</i> : <0.05
	Fluoroquinolones & quinolones	<i>C. jejuni</i> : <0.05
<b><i>Salmonella</i> spp.</b>	Tetracyclines	<0.05
	3 <sup>rd</sup> -generation cephalosporins	<0.05
	Fluoroquinolones	NS
	Fluoroquinolones and other quinolones	<0.05

## Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis

## COMPARISON OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN HUMANS

Bacteria	Antimicrobial class	P-value
<b>Invasive <i>E. coli</i></b>	3 <sup>rd</sup> - and 4 <sup>th</sup> -gen. cephalosp. (community consumpt.)	<b>0.05</b>
	3 <sup>rd</sup> - and 4 <sup>th</sup> -gen. cephalosp. ( <b>hospital</b> consumption)	<b>&lt;0.05</b>
	Fluoroquinolones (community consumption)	<b>&lt;0.0001</b>
	Fluoroquinolones ( <b>hospital</b> consumption)	NS
<b>Invasive <i>K. pneumoniae</i></b>	Carbapenems ( <b>mostly hospital</b> consumption)	<b>0.002</b>
<i>Salmonella</i> spp.	Tetracyclines (total consumption)	NS
	Fluoroquinolones (total consumption)	NS
	3 <sup>rd</sup> - and 4 <sup>th</sup> -gen. cephalosp. ( <b>hospital</b> consumption)	<0.05*
<i>Campylobacter</i> spp.	Fluoroquinolones (total consumption)	NS
<i>C. jejuni</i>	Tetracyclines (community consumption)	NS
<i>C. coli</i>	Macrolides (total consumption)	<0.05*
	Fluoroquinolones (community consumption)	<0.05*

\*Must be interpreted with caution (limited available data on resistance and on consumption)

[www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-JIACRA-report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-JIACRA-report.pdf)



**Humans + Animals = One Health**

**Prudent use of antibiotics.  
Everyone is responsible!**

# Bekendtgørelse om håndtering af resistente infektioner



- Vancomycin Resistente Enterokokker(VRE) fra infektioner
  - VRE fra blod, liste 2 (Antibiotikaresistens af kritisk klinisk betydning)-laboratorieindberetning
- Enterobacteriacea (ESBL) fra Infektioner
  - ESBL fra blod, liste 2, (Antibiotikaresistens af kritisk klinisk betydning)-laboratorieindberetning
- Cabapenemase producerende organiser (CPO)
  - CPO, liste 1c, Skriftlig anmeldelse til SSI, jf § 3 stk. 3
- Stafylokokker
  - MRSA, liste 1b, Skriftlig anmeldelse til Embedslægerne og SSI, jf § 3 stk. 2

Afholdt d. 11. november 2016

SSI kan indhente supplerende patientoplysninger fra eksisterende sundhedsregistre for infektioner på liste 1a, 1b, 1c og 2 og 3 i det omfang.

## Overordnede principper:

- ❖ Uddannelse af sundhedspersonale i **infektioner, antibiotikabrug og smitteforebyggelse** – herunder sikre løbende efter/videreuddannelse
- ❖ Øget adgang til hurtigere og bedre mikrobiologisk diagnostik
- ❖ Reducere den totale mængde antibiotika brugt:
  - ❖ Behandle færre patienter
  - ❖ Evaluere behandlingen løbende
  - ❖ Afkorte behandlingsvarighed
- ❖ anvende den mest smalspektrede behandling, hvor muligt
  - ❖ Skift til smal, når dyrkningssvar foreligger
  - ❖ Behandlingsvejledninger, gerne nationale
  - ❖ Evt lokale AB vejledninger baseret på forekomst af forårsagende bakterier og deres resistensmekanismer
- ❖ Sørge for rengøring og opretholdelse af basale infektionshygiejniske principper

- **Overordnede principper 2:**

- På hospitaler: Husk at sikre dig ledelsens accept og opbakning
- I primærsektoren: Husk at sikre dig politisk opbakning såvel som støtte på tværs af faggrupper og institutioner.
- Husk at finde lokalt sundhedspersonale (indenfor alle faggrupper), som du kan begejstre for og engagere i at udføre forandringer
- Husk løbende at følge op
- Husk at monitorere din indsats
- Husk at være tålmodig og giv tid! (Perseverance)
- Juster løbende, efterhånden som ny viden etableres

Afholdt d. 17. november 2016

# ANTIBIOTIC STEWARDSHIP



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

# WORLD ANTIBIOTIC AWARENESS WEEK

14-20 NOVEMBER 2016



# Thank you!



World Health Organization

## EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY



A EUROPEAN  
HEALTH INITIATIVE

18 November 2016



Afholdt d. 17. november 2016

Website: <http://antibiotic.ecdc.europa.eu>

Facebook: EAAD.EU

Twitter chat: @EAAD\_EU

Global Twitter chat:

#EAAD

#AntibioticResistance (tbc)

# EUROPÆISK AB-DAG, DANMARK

STATENS  
SERUM  
INSTITUT



ANTIBIOTIKA  
ELLER EJ.DK

Om Antibiotika eller ej? Links Sitemap Europæisk Antibiotikadag



Kampagner

Antibiotika - hvornår?

Hvad kan jeg selv gøre?

Forsiden



Hoste nu



e-Bug



Hvad kan jeg selv

Genveje

Bivirkninger ved brug af  
antibiotika

# TAK FOR OPMÆRKSOMHEDEN!



Afholdt d. 17. november 2016





Afholdt d. 17. november 2016

