

Har vi förlorat slaget mot antibiotikaresistensen?

Redan ses irreversibla skador på den mikrobiella miljön

Uppmärksamheten under andra världskriget att penicillin kunde renframställas och användas som läkemedel brukar betraktas som en av medicins stora landvinningar. Man har beräknat att antibiotikabehandling har förlängt medellivslängden i USA med tio år, medan en eliminering av all dödlighet orsakad av cancer skulle innebära endast två års förlängning av livet [1]. Antibiotika fick också en avgörande betydelse för vaccintillverkningen, eftersom cellkulturer kunde hållas sterila. Dessa medel är också en förutsättning för bl a framgångsrik proteskirurgi och behandling med benmargstransplantation eller högdoscytostatika.

I detta perspektiv kan det vara svårt att inse att antibiotikaanvändning egentligen måste betraktas som ett gigantiskt biologiskt experiment, där de medicinska vinsterna måste vägas mot riskerna orsakade av en påverkan på våra mikrobiella ekologiska system. En sådan riskvärdering har aldrig utförts.

Varningarna klingade ohörda

Selektion av antibiotikaresistenta bakterier är en naturlig och oundviklig följd av antibiotikabehandling. Redan under 1940-talet började penicillinresistenta stammar av stafylokocker att uppträda på sjukhus, men varningarna under årens lopp om riskerna med överanvändning av antibiotika har klingat ohörda. I länder med en välutvecklad sjukvård har antibiotika blivit en självklar tillgång i den medicinska vardagen, och bruket liksom missbruket av dessa medel har kontinuerligt ökat. I USA

svarar luftvägsinfektioner (flertalet orsakade av virus) för mer än tre fjärdedelar av all antibiotikabehandling i öppen vård; det vanligaste symtomet associerat med förskrivning av amoxicillin, cefalosporiner och erytromycin är hosta! [2].

Situationen är likartad i många europeiska länder. Problemet är utbrett även i de fattiga länderna, där antibiotika svarar för ungefär hälften av den totala läkemedelsomsättningen och patienten ofta själv kan beställa de antibiotika han eller hon vill ha [3].

Det är lätt att ha förståelse för att antibiotikarecept utfärdas för säkerhets skull till det förkylda högfebrila barnet med dess oroliga föräldrar. Likväl är det globala missbruket av antibiotika helt omöjligt att acceptera [4]. Den onda cirkel som vi hamnat i innebär en risk för en allt snabbare ackumulering av resistent bakterier såväl på sjukhus som i samhället i övrigt.

Många avskräckande exempel kan ges:

Vart tredje barn på daghem i Lissabon bär på pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin, 70 procent av pneumokockinfektionerna i öppen vård i Chile orsakas av resistent stammar, på sydeuropeiska intensivvårdsavdelningar är upp till 80 procent av *Staphylococcus aureus* resistent mot isoxazolylpenicilliner.

Det enorma bruket av antibiotika, tillsammans med andra faktorer som t ex överbelagda sjukhusavdelningar och ökat resande, har banat väg för överföring och spridning av den komplicerade resistensgenen för vankomycin hos enterokocker. Vankomycinresistenta enterokocker (VRE), mot vilka ofta ingen effektiv antibiotikabehandling kan erbjudas, har länge varit ett problem i USA, och har under senare år förekommit vid utbrott även på sjukhus i Europa, med stora sjukvårdskostnader som följd. Man har beräknat att merkostnaden för en vårdepisod på grund av VRE-bakteriemi jämfört med en

känslig bakterie i USA är 27 000 dollar [5].

Globalt misslyckande

Resistensutveckling har varit den viktigaste drivkraften bakom utvecklingen av nya antibiotika. Läkemedelsindustrin har hittills kunnat förse oss med sådana i en strid ström, och därmed invagat oss i tron att vi alltid kommer att ha tillgång till en effektiv antibakteriell behandling. Nu kan man inte längre, i varje fall inte på kort sikt, räkna med att läkemedelskemisterna skall lösa resistensproblemet. Vi står idag kanske inför ett globalt misslyckande, där irreversibla skador redan tillfogats den mikrobiella miljön.

Visserligen försöker flera läkemedelsföretag utveckla antibakteriella medel med helt nya verkningsmekanismer genom att utnyttja den kartläggning som gjorts av ett flertal bakteriers fullständiga genuppsättning, men ingen kan idag svara på om och i så fall när denna forskning ger upphov till nya läkemedel. Flera konventionella antibio-

Översikt eller medicinsk kommentar?

Många av Läkartidningens läsare följer utvecklingen inom olika områden i internationella specialtidsskrifter och böcker. Om nya rön är av så stor betydelse att stora läkargrupper i Sverige borde informeras om dem kanske en medicinsk kommentar eller kort översikt i Läkartidningen är motive-rad.

Redaktionen sätter stort värde på artiklar där flera aktuella arbeten jämförs och sammanfattas så att kliniskt viktiga slutsatser kan dras, likaså på översikter som speglar spännande utveckling inom en specialitet eller ett ämnesområde.

Skriv eller ring gärna innan du skriver en artikel av denna typ!

Författare

OTTO CARL

docent, chefsöverläkare, infektionskliniken Akademiska sjukhuset, Uppsala; ordförande i den nationella STRAMA-gruppen.

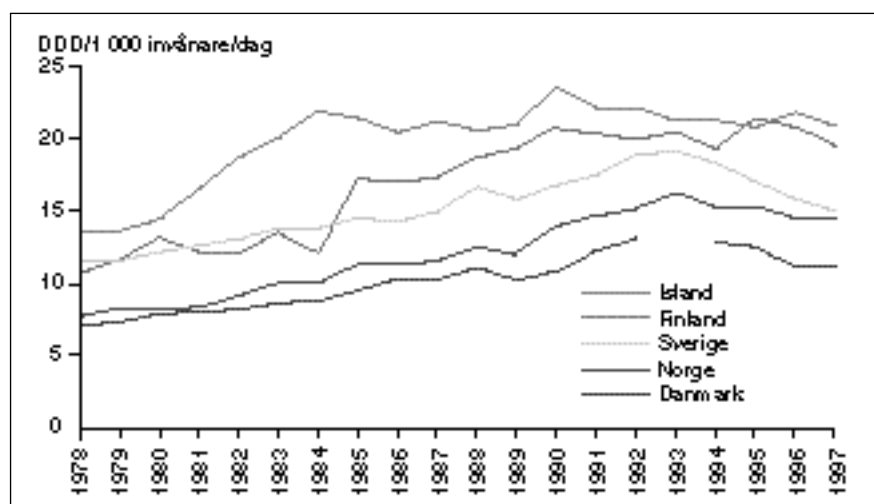
tika kommer visserligen att marknadsföras under de närmaste åren, men de allra flesta är modifieringar av redan befintliga antibiotikaklasser som sannolikt ger endast en kortvarig respite innan bakterierna har utvecklat resistens.

En tänkbar önskad effekt av en reducerad antibiotikaanvändning är ett minskat intresse från läkemedelsindustrins sida för utveckling av nya antibakteriella läkemedel. Skulle detta visa sig bli ett reellt problem måste man försöka finna lösningar genom internationella överenskommelser mellan läkemedelsföretag och myndigheter.

Strategier för rationell antibiotikaanvändning

Läkemedelsindustrins tidigare förhållningssätt att balansera resistensutvecklingen har också inneburit att forskning för att kartlägga mekanismerna för selektion och spridning av antibiotikaresistens haft låg prioritet. Vi saknar idag svar på viktiga frågor om bl a riskfaktorer och resistensepidemiologi som stöd för de interventioner som nu snabbt är nödvändiga. Det råder dock en bred enighet om att den totala antibiotika-konsumtionen snabbt måste reduceras, men exempel där detta lyckats på nationell nivå har lyst med sin frånvaro. I stället ökar antibiotikaförbrukningen fortfarande i många länder.

När penicillinresistenta pneumokocker började uppträda i Skåne blev de lokala initiativ som togs för att hantera problemet också ett incitament för bildandet av ett nationellt nätverk, STRAMA (strategigrupper för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) bestående av en nationell ledningsgrupp och regionala grupper i varje landsting [6, 7]. Smittskyddsläkarna åtog sig att leda de regionala gruppernas arbete att begränsa spridningen av antibiotikaresistens. I de regionala grupperna ingår representanter för bl a primärvård, infektion, pediatrik, öron-, näs- och halssjukdomar och klinisk mikrobiologi.



Figur 1. Antibiotikaanvändning i Norden 1978–1996. Källa: Nordiska läkemedelsnämnden. Siffrorna för Danmark inkluderar endast öppen vård. Uppgifter för 1993 saknas.

Under de år som STRAMA varit verksamt i Sverige har antibiotikaförbrukningen minskat kraftigt, inom vissa geografiska områden och åldersgrupper med 30–40 procent. Minskningen har varit betydligt större i Sverige än i övriga nordiska länder (Figur 1). Kostnaderna för antibiotikaanvändning i öppen vård minskade mellan åren 1993–1997 med 18 procent, samtidigt som de totala läkemedelskostnaderna i öppen vård ökade med 32 procent. En försiktig skattning visar att kostnadsbesparingen för antibiotika uppgick till tresiffriga miljonbelopp. Denna utveckling beror säkert på många samverkande faktorer, inte minst den mediala uppmärksamheten kring antibiotikaresistens. Det är dock sannolikt att STRAMA har varit en viktig bidragande faktor genom sin decentraliserade organisation, där lokala experter på antibiotikabehandling i öppen och slutenvård genom olika åtgärder kunnat påverka förskrivningsvanorna.

Dessvärre tycks denna trend ha brutits under 1998; preliminära siffror talar nu för att antibiotikakonsumtionen åter ökar. Flera faktorer kan ha påverkat denna ogynnsamma utveckling, t ex neddragningarna inom sjukvården, införandet av kostnadsfria besök för barn (som kan ha inneburit en ökning av kon-

sultationer vid förkylningar vilket i sin tur lett till fler antibiotikarecept), eller bristande tid och resurser för att påverka konsumtionen. Det finns goda skäl för landstingen och dess läkemedelskommittéer att ta tillvara STRAMA-gruppernas fleråriga erfarenhet av att förändra attityderna till antibiotika bland förskrivare och allmänhet. Dessa grupperns arbete bör stöttas.

Den nationella diagnos-receptundersökningen, liksom lokala receptstudier, ger klara indikationer för att det fortfarande finns en överförskrivning av antibiotika vid luftvägsinfektioner, ofta dyra bredspektrumpreparat. Den ekonomiska potentialen i att påverka denna förskrivning är sannolikt väsentligt större än att enbart rikta in sig mot billig generikaförskrivning. Förutom en minskad antibiotikaanvändning är förbättrade resurser för sjukvårdshygienen, t ex ett ökat antal hygiensjuksköterskor, en väsentlig och kostnadseffektiv åtgärd för att begränsa de stora kostnader som spridning av antibiotikaresi-

stenta bakterier på sjukhus och sjukhem kan ge upphov till [8].

Viktigt påverka den internationella utvecklingen

Under det senaste året har antibiotikaresistens uppmärksamats alltmer av beslutsfattare och politiker i många länder, inte minst inom EU. Man inser att ökad resistens kommer att orsaka inte bara ökad morbiditet och mortalitet utan också stora kostnader för sjukvården. De grundläggande förutsättningarna för att påverka utvecklingen – nämligen tillgång till lokala och tillförlitliga data över antibiotikaresistens och antibiotikaförbrukningsmönster – saknas tyvärr i många länder. En viktig del av de svenska strategierna måste vara att försöka påverka den internationella utvecklingen, eftersom hotet om import av antibiotikaresistens ökar alltmer. Från svensk sida väcktes frågan av en ledamot i EUs ekonomiska och sociala kommitté, vilket ledde till en omfattande utredning och konkreta förslag till EU-kommissionen

och medlemsländerna [9]. Sverige deltar fortfarande såväl på det humanmedicinska som det veterinära området med expertis för att forma de europeiska strategierna mot antibiotikaresistens.

En av de viktiga komponenterna i dessa strategier är att riktlinjer för antibiotikaanvändning skall utformas på både det nationella och det lokala planet, och att följsamheten till dessa riktlinjer måste mätas. Metoderna för att uppnå detta mål, och därmed en minskad antibiotika-konsumtion, kommer givetvis att variera mellan olika länder. Att ekonomiska styrmedel kan vara effektiva har nyligen visats från Belgien, där sjukhusen numera inte ersätts om antibiotikaproylax ges på icke godkända indikationer. Detta har väsentligt ökat följsamheten till gällande rekommendationer. Förändringar i rabatteringsystemen diskuteras också [10]. I förlängningen ligger en begränsning av den fria förskrivningsrätten. I Sverige kan en fortsatt minskning av antibiotikaförbrukningen förhoppningsvis åstadkommas genom ökad kunskap i

Några EU-initiativ i antibiotikaresistensfrågan

EUs sociala och ekonomiska kommitté (ECOSOC), som är ett viktigt remissorgan för EU-kommissionen, väckte 1997 på initiativ av en svensk ledamot frågan om antibiotikaresistens som ett hot mot folkhälsan. Detta resulterade i en stor utredning under januari-september 1998 med medverkan av flera av EU-kommissionens direktorat, det europeiska läkemedelsverket (EMA), WHO och läkemedelsindustrin, som mynnade ut i konkreta förslag till åtgärder.

Några grundläggande slutsatser var att all antibiotikaanvändning (inom humansjukvård, veterinärmedicin, djuruppfödning och växtskydd), liksom resistensläget, måste följas regelbundet nationellt och lokalt, att följsamheten till terapirekommendationer och de etiska reglerna

för marknadsföring av antibiotika måste kontrolleras och att antibiotika inte skall kunna köpas utan recept.

I september 1998 anordnade den danska regeringen på uppdrag av EUs »chief medical officers» en konferens om antibiotikaresistens under rubriken »The microbial threat». Deltagarna var bl a läkare, veterinärer, sjukvårdspolitiker samt representanter från olika myndigheter och expertorganisationer. Samtliga EU-länder och ytterligare ett stort antal europeiska länder var representerade.

Huvudkonferensen föregicks under två dagar av fem möten med följande teman:

- Antibiotikaresistens och hälsoeffekter för människan.
- Mikrobiologisk övervakning av antibiotikaresistens.

- Mätning av antibiotikaförbrukningen.
- Antibiotikaanvändning och »good clinical practice».
- Behovet av forskning.

Slutsatserna från konferensen som i vissa avseenden är långtgående, finns tillgängliga på Internet [10]. De fick ett positivt mottagande i EUs hälsoministerråd i november 1998.

Eftersom antibiotikaresistensfrågan berör många olika verksamheter, bl a humanmedicin, veterinärmedicin, djuruppfödning, livsmedelsproduktion och växtskydd, och det därför kan vara svårt att få en överblick över problemets utbredning och möjliga åtgärder för att begränsa det har EU-kommissionens konsumentdirektorat (DGXXIV) tillsatt en tvärvetenskaplig expertkommitté som skall lämna sin slutrapport i april 1999.

kombination med frivilliga åtgärder.

Dags för omprövning

Mycket av diskussionen om antibiotikaresistens i svenska medier har kretsat kring antibiotika som fodertillsats i djuruppfödningen. Eftersom man måste försöka eliminera all onödig antibiotikaanvändningen är detta självklart en viktig fråga, och Sverige har genom en gemensam hållning från politiker, experter, producenter och konsumenter starkt bidragit till att påverka EUs inställning. Betydelsen för resistensproblem hos människan av antibiotika inom djuruppfödningen skall dock inte överdrivas. Överföring av antibiotikaresistensgener mellan djur och människor gäller ett begränsat antal bakteriespecies; den växande resistenssituationen inom human-sjukvården orsakas huvudsakligen av andra faktorer, främst överanvändning av antibiotika och bristande hygienresurser.

Det ökade internationella engagemanget och samarbetet i resistensfrågan har också lett till ökad uppmärksamhet kring varierande dosering, preparatval, behandlingstider och indikationer för antibiotika olika länder emellan. Med tanke på de stora kulturella skillnader som föreligger är en fullständig harmonisering i dessa avseenden utesluten, och heller inte önskvärd på grund av det geografiskt varierande resistensläget, men en kritisk granskning av våra egna behandlingsstraditioner är i vissa avseenden nog på sin plats. Varför skulle vi i Sverige inte generellt kunna korta ned behandlingstiden vid okomplicerad nedre urinvägsinfektion till tre dagar när detta rekommenderas av den brittiska expertkommittén? [11]. I Holland får endast 30 procent av patienterna med akut otit primär antibiotikabehandling [12, 13] medan denna siffra i Sverige liksom i många andra länder är över 80 procent [7, 12].

Måste vi inte ompröva våra indikationer och diagnostiska principer? Samtidigt illustrerar skillnaderna också beho-

Under det senaste året har antibiotikaresistens uppmärksammats alltmer av beslutsfattare och politiker i många länder, inte minst inom EU. Man inser att ökad resistens kommer att orsaka inte bara ökad morbiditet och mortalitet utan också stora kostnader för sjukvården. De grundläggande förutsättningarna för att påverka utvecklingen – nämligen tillgång till lokala och tillförlitliga data över antibiotikaresistens och antibiotikaförbrukningsmönster – saknas tyvärr i många länder. En viktig del av de svenska strategierna måste vara att försöka påverka den internationella utvecklingen, eftersom hotet om import av antibiotikaresistens ökar alltmer.

vet av att förbättra utformningen av kliniska antibiotikastudier, så att vi kan identifiera de patienter som verkligen är i behov av antibiotikabehandling och er-hålla svar på vilken dosering och be-handlingstid som är optimal.

Antibiotikaresistens är ett växande globalt folkhälsoproblem, och osäkerheten ökar om huruvida vi i framtiden kommer att ha tillgång till effektiv terapi vid bakteriella infektioner. Frågan om huru-vida slaget mot antibiotikaresistens är förlorad måste lämnas obesvarad.

Referenser

1. McDermott W. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Journal* 1982; 151: 302-12.
2. McCaig L, Hughes J. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-9.
3. Tomson G. Globala aspekter på antibiotikabehandling I: *Svensk Medicin*, tema läkemedel. Stockholm: Spri, 1997; 115-8.
4. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. *BMJ* 1998; 317: 613-4.
5. Stosor V. Enterococcus faecium bacteremia. Does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med* 1998; 158: 522.
6. Wilhelmson B. Strama – med grepp om antibiotikaresistens. *Läkartidningen* 1997; 94: 1506-11.
7. Internet. <http://www.strama.org>
8. Socialstyrelsen, Vårdrelaterade infektioner – en verksamhetsöversyn. SoS rapport 1998: 19. Artikelnummer 1998-03-019.
9. Economic and Social Committee of the European Communities. Resistance to antibiotics as a threat to public health. Catalogue number ESC-98-016-EN.
10. Recommendations from the EU conference on the microbial threat. Internet. <http://www.microbial.threat.dk>
11. Standing Medical Advisory Committee Sub-Group on the path of least resistance. *Antimicrobial Resistance*. London: Department of Health, 1998.
12. International Primary Care Network. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media. *BMJ* 1990; 200: 582-6.
13. International Primary Care Network. Antimicrobial for acute otitis media? *BMJ* 1997; 315: 98-102.