

Otto Cars, adjungerad professor, antibiotikaresistensgruppen, Smittskyddsinstitutet, Solna (otto.cars@smi.ki.se)

Oroande signaler om ökande antibiotikaresistens

II Selektion av antibiotikaresistenta bakterier är en naturlig och oundviklig följd av antibiotikabehandling. Redan under slutet av 1940-talet började penicillinresistenta stammar av stafylokokker uppträda på sjukhus men det är först nu, mer än femtio år senare, som varningarna om riskerna med överanvändning av antibiotika börjar tas på allvar. Utvecklingen av antibiotikaresistens har i många delar av världen nu nått så långt att de medicinska och ekonomiska konsekvenserna börjar bli tydliga. I en prospektiv studie av 655 intensivvårdade patienter med säkerställda infektioner var mortaliteten mer än dubbelt så hög (42 procent) hos patienter som fått inadekvat antibiotikaterapi (vanligen på grund av antibiotikaresistens) än hos patienter med adekvat terapi (17,7 procent) [1].

Hög dödlighet i akuta luftvägsinfektioner

I ett globalt perspektiv svarade akuta luftvägsinfektioner med 3,5 miljoner dödsfall för den högsta infektionsdödligheten, enligt uppskattningar 1998 från Världshälsoorganisationen (WHO). Att antibiotikaresistens kan vara en viktig bidragande faktor till detta blir uppenbart när man konstaterar att den viktigaste bakteriella luftvägspatogenen (pneumokocker) i många delar av världen uppvisar nedsatt känslighet för penicillin i över 50 procent av fallen.

Flera av de senaste decenniernas medicinskt tekniska framsteg (t ex proteskirurgi, transplantationer, cytostatikaterapi) kräver tillgång till effektiv profylax/behandling mot svåra bakteriella infektioner; utvecklingen av antibiotikaresistens är därför ett hot mot resultaten av sådana behandlingar. I England var frekvensen MRSA (meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*) mycket låg under första hälften av 1990-talet men steg sedan snabbt i höjden och ligger nu lika högt som i Sydeuropa (Figur 1).

Bärarskap i tarmfloran av vankomycinresistenta enterokocker (som ofta är multiresistenta) är idag vanligt hos normalbefolkningen i många europeiska länder, och nosokomiala utbrott börjar nu uppträda [2]. I allt fler länder se en ökad förekomst av bakterier som är resistenta mot alla tillgängliga antibiotika.

Global strategi diskuteras

Den generella trenden avseende utvecklingen av antibiotikaresistens är uppenbart ogynnsam, och kraftfulla åtgärder är nödvändiga för att förhindra en fortsatt ökning. I mitten av april i år inbjöd Smittskyddsinstitutet representanter för

SAMMANFATTAT

Det är hög tid att varningarna om riskerna med överanvändning av antibiotika börjar tas på allvar

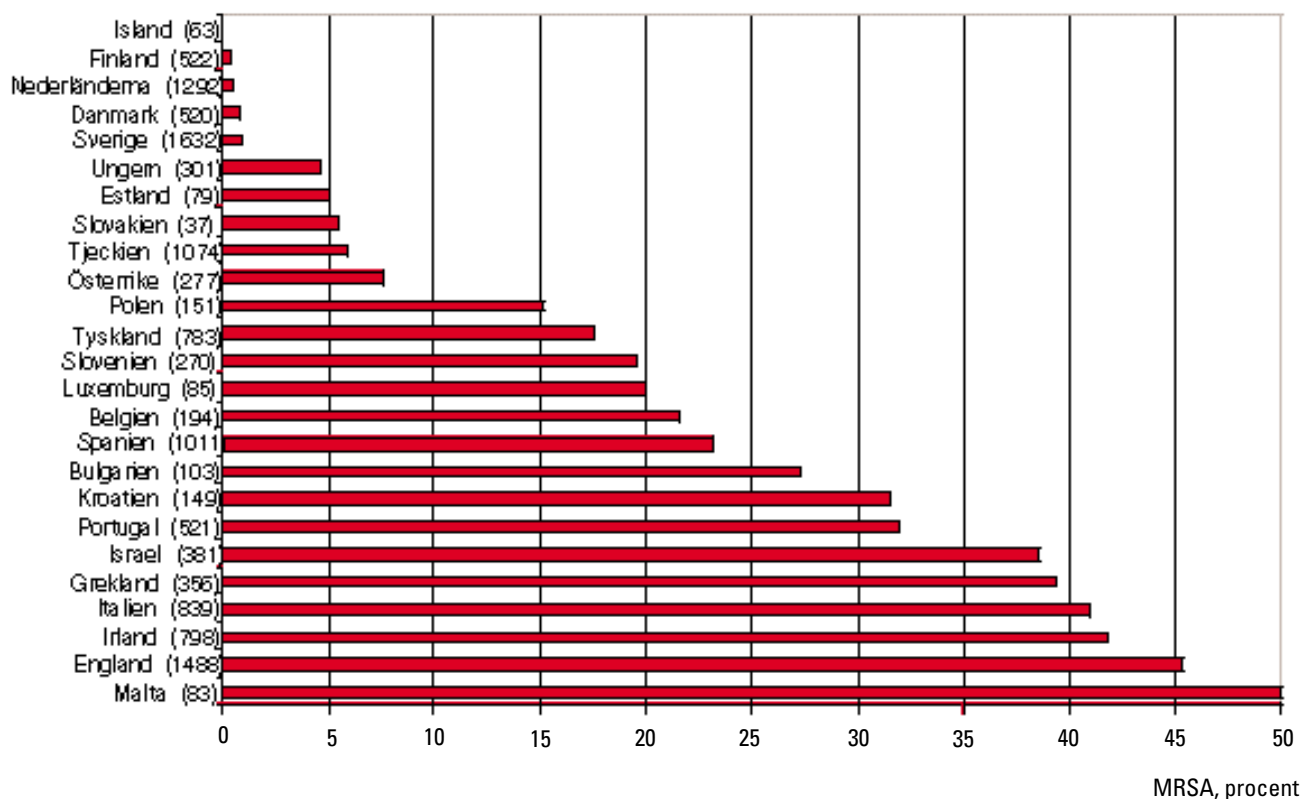
En riskfaktor för antibiotikaresistens i många länder är den bristande tillgången på läkemedel; i vissa delar av världen förekommer förfalskade preparat med alltför låg eller ingen halt av aktiv substans. I rika länder är situationen den omvända: mer än hälften av all användning inom humanmedicinen är onödig.

Flera av de senaste decenniernas medicinskt tekniska framsteg (t ex proteskirurgi, transplantationer, cytostatikaterapi) kräver tillgång till effektiv profylax/behandling mot svåra bakteriella infektioner; utvecklingen av antibiotikaresistens är därför ett hot mot resultaten av sådana behandlingar.

I det korta perspektivet gäller att förlänga livslängden för redan existerande antibiotika genom en rationell användning. I ett längre perspektiv är både nya antibakteriella behandlingsprinciper och läkemedel med nya verkningsmekanismer nödvändiga.

WHO och EU-kommissionen till en diskussion om det globala resistensproblemet. Bakgrunden till mötet var bl a den strategi mot antimikrobiell resistens som nyligen tagits fram av WHO, WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance 2001. I detta nära hundra sidiga dokument beskrivs resistensproblemet komplexitet och multifaktoriella orsaker, och en lång rad rekommendationer ges för interventioner på olika nivåer: patienter/allmänhet, forskrivare/apotek, sjukhus, djuruppfödning, regeringar och sjukvårdspolitik. Desutom berörs läkemedels- och vaccintutveckling och internationellt samarbete.

En kraftig prioritering i den långa listan av åtgärder är dock nödvändig beroende på lokala förutsättningar. En riskfaktor för antibiotikaresistens i många länder är den bristande tillgången på läkemedel, vilket försämrar eller omöjliggör en rationell infektionsbehandling. En tredjedel av världens befolkning och cirka hälften av befolkningen i Afrika söder om Sa-



hara saknar tillgång till essentiella läkemedel, och i vissa delar av världen förekommer förfälskade preparat med alltför låg eller ingen halt av aktiv substans.

I rika länder är situationen den omvända. Man har uppskattat att mer än hälften av all användning inom humanmedicinen är onödig, eftersom den orsakas av förskrivning mot virusorsakade luftvägsinfektioner [3].

Stora kunskapsluckor

Förutom den globalt ojämna tillgången på antibiotika är det många andra faktorer som försvårar implementeringen av rationella strategier mot antibiotikaresistens. Vi har t ex fortfarande stora kunskapsluckor både om faktorer som påverkar uppkomsten och spridningen av antibiotikaresistens och om vilka faktorer som styr antibiotikaanvändningen. Nyligen kartlades antibiotikaförbrukningen avseende patienter inom öppen vård i alla EUs medlemsländer [4]. Frankrike ligger i topp, med 36,5 definierade dygnsdoser/1 000 invånare/dag, Nederländerna har den lägsta förbrukningen (8,9); därefter kommer Danmark (11,3) och Sverige (13,5).

De stora skillnaderna kan rimligen inte förklaras av variation i infektionssjuklighet; andra orsaker måste sökas – bl a kultur och tradition, kunskapsnivå hos allmänhet och sjukvårdspersonal, finansieringssystem för sjukvården, prissättning och rabatterning av läkemedel, tillgång på läkare och apotek, sjukförsäkringssystem, försäljning av antibiotika utan recept och marknadsföring.

Kunskapen är ofullständig också när det gäller vissa typer av antibiotika hos vilka doseringsregimer och behandlingstider medför särskild risk för resistensutveckling. Ökade resurser till forskning om antibiotikaresistens är alltså nödvändiga. I EUs kommande forskningsprogram, det sjätte ramprogrammet, är resistens mot antibiotika omnämnt under huvudrubriken »Genomics and biotechnology for health«, dit ca 2 200 miljoner euro kommer att anslås. Endast stora multinationella forskningsnätverk, »large integrated projects«, kommer dock att kunna konkurrera om dessa medel.

De många kunskapsluckorna om antibiotikaresistens försvårar dock inte inaktivitet. Även om många detaljer i relationen mellan antibiotikaförbrukning och resistens fortfarande är oklara råder ett otvetydigt samband mellan hög förbrukning och resistensnivå [5]. En lägre förbrukning kan sannolikt medföra en långsammare ökningstakt av resistensen. Däremot är det osäkert om antibiotikaresistens är reversibel, eftersom bakterier i många fall snabbt tycks kunna kompensera för den biologiska kostnad som bärarskap av resistensgen innebär [6].

Förbättrad hygien krävs

En annan viktig åtgärd för att minska ökningen av resistens är att förbättra hygien inom olika vårdformer och därmed minska spridningen av bakterier både med och utan resistensgener. Inom Europa blev mötet »The microbial threat« i Köpenhamn 1998 en väckarklocka. Det hade samlat experter från olika medicinska och veterinärmedicinska områden, representanter från hälsovårdsmyndigheter, läkemedelsindustri m fl och fick otvetydigt stor betydelse för att problemet med antibiotikaresistens blev politiskt uppmärksammat.

Många länder har nu infört handlingsplaner mot antibiotikaresistens. I Polen t ex antogs i september 2001 en lag om infektionsförebyggande åtgärder på sjukhus. I denna åläggs sjukhusen bl a att registrera sjukhusinfektioner, att anställa hygienläkare och hygiensjuksköterskor och att kontrollera följsamheten till fastställd antibiotikapolicy [Pawel Ghrziowski, pers medd, 2002].

Engagemanget är dock fortfarande svalt på många håll. T ex deltar inte Frankrike i det sedan flera år fungerande europeiska nätverket för övervakning av antibiotikaresistens. Under det pågående spanska ordförandeskapet i EU fick nyligen ett planerat expertmöte om antibiotikaresistens ställas in på grund av uteblivet, tidigare utlovat, stöd från de nationella myndigheterna. Utan politiskt stöd står medicinska och veterinärmedicinska experter i princip maktlösa, med tanke på de genomgripande förändringar som är nödvändiga i många län-

der bl a när det gäller förhållningssättet till antibiotikabehandling.

Lärdomar från jordbrukssektorn

EU:s ministerråd antog i november 2001 flera rekommendationer till åtgärder som bör genomföras i medlemsländerna för att reducera antibiotikaanvändningen. Eftersom hälso- och sjukvården är en nationell angelägenhet inom EU ligger ansvaret för genomförandet av åtgärderna på varje lands regering. Detta skiljer sig väsentligt från situationen inom jordbrukssektorn, där lagstiftningen inom EU är harmoniserad. Inom EU användes år 1999 ca 12 700 ton antibiotika. Knappt hälften (40 procent) av denna mängd gick till djur, varav ca 30 procent som tillväxtbefrämjande tillsatser i foder. I Sverige är sådana tillsatser förbjudna enligt lag sedan 1986. Erfarenheterna visar att man efter en omställningsperiod efter förbudet uppnådde en effektiv djuruppfödning med god djurhälsa utan antibiotika i fodret. Vid Sveriges inträde i EU gavs Sverige rätt att under fyra år behålla vår nationella lagstiftning. Även Finland beviljades undantag från vissa delar av EU:s lagstiftning på området. Inom den stipulerade tidsperioden skulle det vetenskapliga underlaget för den svenska och den finska uppfattningen presenteras och diskuteras inom EU. Detta redovisades i en rapport som överlämnades i november 1997 [7].

Under tiden var den svenska aktiviteten hög såväl på det politiska planet som bland experter. Allt fler länder anslöt sig till den svenska linjen. I januari 1997 förbjöds avoparcin inom hela EU som fodertillsats sedan det genom bl a dansk forskning klarlagts att denna användning lett till selektion av resistenta enterokocker, som också är motståndskraftiga mot vancomycin, ett av våra viktigaste antibiotika för humant bruk. I december 1998 förbjöds ytterligare fyra medel med hänvisning till risk för resistensutveckling. Försäljningen av tillväxtbefrämjande medel halverades under 1999.

Nyligen har EU-kommissionen föreslagit att inga antibiotika skall tillåtas i tillväxtbefrämjande syfte från och med år 2006. Det måste ses som en total framgång för den svenska linjen och en bekräftelse på att man på EU-nivå nu ser antibiotikaresistens i ett bredare ekologiskt sammanhang, där resistensgener kan spridas bl a genom livsmedelskedjan. Det visar också att förändringar kan genomföras relativt snabbt när politiker, experter och övriga berörda är överens och samarbetar på nationell och internationell nivå.

Kontinuerlig övervakning

De internationella trenderna när det gäller utvecklingen av antibiotikaresistens är oroande. Läget i Sverige och i de övriga skandinaviska länderna är fortfarande förhållandevis gynnsamt men kan snabbt förändras. En noggrann resistensövervakning är därför viktig; även små ökningar måste uppfattas som tydliga varningstecken. MRSA-situationen i Sverige uppdateras nu var fjortonde dag på Smittskyddsinstitutets webbplats, och landets laboratorier sänder in stammar för typning för att spridningsmönstret i landet skall kunna kartläggas.

För att möta problemet behövs strategier på både kort och lång sikt. I det korta perspektivet gäller att förlänga livslängden för redan existerande antibiotika genom en rationell användning och genom minskad spridning av resistens inom såväl samhälle som vård. I ett längre perspektiv är både nya antibakteriella behandlingsprinciper och läkemedel med nya verkningsmekanismer helt nödvändiga. Ytterst få sådana medel har nått marknaden på senare tid, vilket är en sannolik del-förklaring till det resistensläge vi har idag. När det första preparatet tillhörande en ny antibiotikaklass, oxazolidinonerna, med effekt mot bl a penicillinresistenta grampositiva bakteri-

er, godkändes år 2000 hade inget antibiotikum med ny verkningsmekanism lanserats på trettio år. En säker överblick över den pågående läkemedelsforskningen, inom såväl stora som små läkemedelsbolag och inom universitetsvärlden, är naturligtvis svår att få. Ett preparat mot multiresistenta gram-negativa bakterier tycks dock inte finnas i sikte inom de närmaste åren; risken för att nya läkemedel och utvecklingen av resistens inte går i takt synes vara uppenbar.

Forskning kan hjälpa oss att bättre förstå resistensproblemet och bidra med nya verktyg för att begränsa det. Såväl gammal som ny kunskap är dock meningslös om den inte om-sätts i praktisk handling. Därför är det av största vikt att politiker i alla länder tar problemet på allvar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. *Chest* 1999;115:462-74.
2. Ridwan B, Mascini E, vd Reijden N, Verhoef J, Bonten M. What action should be taken to prevent spread of vancomycin resistant enterococci in European hospitals? *BMJ* 2002;324:666-8.
3. Wise RB. Antimicrobial resistance priorities for action. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:585-6.
4. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
5. Bronswaer S, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettch W, Veldhvijsen I, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8(3):278-82.
6. Björkman J, Andersson D. The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective. *Drug Resistance Updates* 2000;3(4):237-45.
7. Antimicrobial feed additives. Government official reports. Stockholm: Ministry of Agriculture, Food and Fisheries; 1997. ISSN 0375-250X. <http://jordbruk.regeringen.se/antibiotika/index.htm>. SOU 1997:132.