

Antibiotikaresistens – historien om da bakteriene slo tilbake

Michael 2024; 21: 184–201

doi: 10.5617/michael.11441

Bakterier er dynamiske organismer som gjennom sin plastisitet og kontinuerlige tilpasning til omgivelsene illustrerer evolusjon gjennom naturlig utvalg og «survival of the fittest». Økt forekomst av antibiotikaresistens er et naturlig og forventet svar på utstrakt bruk av antibiotika. Dette forklarer hvorfor historien om utvikling og utbredelse av antibiotika følges av en parallell historie: historien om antibiotikaresistens – her dels omtalt som sett fra et norsk ståsted. I løpet av rundt 90 år med utstrakt bruk av antimikrobielle legemidler er erkjennelsen om hvordan antibiotikabruk og resistens henger sammen gradvis blitt mer og mer tydelig, fra spredte enkelttilfeller på 1930-tallet til dagens globale pandemi av resistente og multiresistente mikrober. Mikrobene har bevist sin evne til å utvikle resistens mot så å si samtlige antimikrobielle midler som er utviklet siden 1930-tallet.¹

Da Alexander Fleming (1881–1955) i 1945 delte nobelprisen i medisin eller fysiologi med Sir Howard Florey (1898–1968) og Ernst Boris Chain (1906–1979) (figur 1), advarte han mot at overforbruk av penicillin ville medføre resistens: «*The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant*» (1). Før nobelprisutdelingen hadde Fleming også blitt intervjuet av *The New York Times* om penicillin som da var blitt allment tilgjengelig (2). I intervjuet advarte Fleming mot at misbruk av antibiotika ikke bare var uhensiktsmessig, det kunne også være moralsk forkastelig: «*In such case the thoughtless patient playing with penicillin treatment is morally*

1 Artikkelen er en omarbeidet, utvidet og oppdatert versjon av deler av: Straand J, Gradmann C, Lindbæk M, Simonsen GS. Antibiotic Development and Resistance. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier. 17-Oct-2014 doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.02982-2.



Figur 1. Sir Alexander Fleming mottar nobelprisen fra kong Gustaf V av Sverige 10. desember 1945. Bak Alexander Fleming står nobelprisvinneren Ernst B. Chain. Offentlig domene via Wikimedia Commons. Fotograf ukjent.

responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism.» Flemings advarsler ble imidlertid overhørt av de aller fleste. De nye «mirakelmedisinene» representerte nemlig en så effektiv behandling av bakterielle infeksjoner at både eksperter, helsepolitikere og folk flest tenkte at de bakterielle infeksjonssykdommene nå var i ferd med å komme under fullstendig og varig kontroll (3). Oppdagelsen av penicillin hadde jo til og med påvirket historiens gang under andre verdenskrig!

Naturlig og ervervet resistens

Ulik grad av motstandsdyktighet mot antibiotika hos bakterier er ikke noe nytt. Det har eksistert til alle tider. Oppdagelse og utvikling av antibakterielle midler viste tidlig at mange mikrober var naturlig resistente mot midler de ble forsøkt eliminert av. Naturlig eller iboende resistens består i at alle bakteriene av en bestemt art fra naturens side er resistente mot et gitt antibiotikum. Dette til forskjell fra ervervet resistens der enkelte bakteriestammer innenfor en art får nye egenskaper som gjør dem resistente. Dette skjer enten ved mutasjoner i eget DNA eller gjennom tilførsel av arvemateriale fra andre

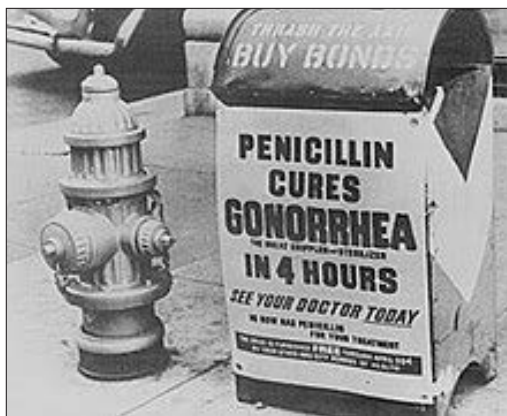
mikrober. DNA-analyser av 30 000 år gamle bakteriefunn i permafrosten i Alaska har avslørt at resistensgener fantes i naturen allerede i før-historisk tid (4). Ifølge en hypotese fra den kanadiske professoren Julian Davies (f. 1932) kan utskillelse av antibiotika og motsvarende resistensgener være del av et økosystem av signalmidler mellom bakteriesamfunn i ulike miljøer (5).

Antibiotika kan være smalspektrede, det vil si at de bare virker mot forholdsvis få mikrobestammer. Andre midler er mer bredspektrede og rammer et bredt utvalg av bakteriearter.

Etter først å ha blitt beskrevet av Paul Ehrlich (1854–1915) i 1907 ble ervervet antibiotikaresistens lenge ansett å være et marginalt fenomen som man bare observerte i forskningslaboratoriene (6). I 1931 ble det rapportert om tilfeller der syfilis-spirocheten var blitt motstandsdyktig mot arsfenamin (Salvarsan). Antimikrobiell resistens (AMR) ble imidlertid først erkjent som et klinisk problem etter omfattende bruk av sulfapreparater rett før og under andre verdenskrig. Spesielt ble sulfonamidresistente gonokokker utbredt under krigen. Etter frigjøringen av Nord-Norge høsten 1944 fikk sykehuset i Tromsø tilgang til penicillin G. Prioriterte pasienter for å få penicillin G da, var nettopp de som hadde sulfaresistent gonoré (7).

1950-tallet – fri flyt av antibiotika

Fram til midt på 1950-tallet var penicillin stort sett tilgjengelig over alt uten resept (figur 2). Dette bidro til overforbruk. Mot slutten av 1940-tallet ble penicillin til og med lagt til en rekke dårlig regulerte produkter (figur 3). Det ble solgt penicillin-pulver til å sniffe seg med mot neseforkjølelse, penicillinpastiller mot sår hals, lepestift med penicillin og til og med tannkrem med penicillin! Det skulle gå flere år før antibiotika ble reseptbelagt. I mange



Figur 2. Reklameplakat montert på søppeldunk i USA fra sist på 1940-tallet.

land selges antibiotika fortsatt reseptfritt over disk, også på steder som ellers har en akseptabel tilgang på helsetjenester. Internettapotek er også mangelfullt regulert. I kjølvannet etter suksessen med penicillin ble antibiotika sett på som løsningen nærmest uansett hva slags infeksjon det var snakk om.

Markedsføringen til farmasøytisk industri på 1950-tallet var heller ikke til å ta feil av. I annonser for de bredspektrede midlene kloramfenikol og tetracykliner ble det for eksempel løftet fram at midlene passet ekstra godt til barn på grunn av smaken (figur 4). For kloramfenikol ble også mindre resistensfare brukt i markedsføringen (figur 5). Antibiotika framstod etter hvert som en sikker måte å øke effektiviteten i primærhelsetjenesten på. For å helgardere seg skrev leger stadig oftere ut antibiotika også mot mindre, selvbegrensede bakterieinfeksjoner. At antibiotika i stor skala til dags dato blir ordinert for virale infeksjoner som for eksempel akutt bronkitt og forkjølelse, er godt dokumentert fra ulike deler av helsetjenestene i mange land, også i Norge (8).

Ukritisk bruk av antibiotika spredte seg raskt til andre sektorer enn helsetjenesten. Amerikanske bønder oppdaget at husdyr som fikk antibiotika, økte kjøttvekta raskere og ble større enn andre husdyr. De tok da til å blande antibiotika i fôret for å effektivisere kjøttproduksjonen. Med myndighetenes velsignelse ble dette vanlig praksis på 1950-tallet. Også i Storbritannia mente landbruksmyndighetene i 1953 at det var trygt å blande penicillin og aureomycin i dyrefôret, selv om det også var enkelte kritiske røster i parlamentet (9): «*May I ask whether we have all gone mad to want to give penicillin to pigs to fatten them? Why not give them good food, as God meant them to have?*»

På 1960-tallet hadde man funnet resistensplasmider for tetracyklinresistens i kolibakterier og vist at de resistente bakteriene kunne bli overført fra dyr til mennesker. Dette bidro til en gryende erkjennelse av at antibio-

Figur 3. Lokalbedøvende sugetabletter med antibiotika var å få kjøpt i USA på 1950-tallet. Annonse fra 1958.

Mor, denne medisinen

smaker godt

At en medisin er «lett å ta» byr alltid på mange fordeler og er en av grunnene til at

Chloromycetmin palmitat suspensjon gjerne tas av pasienten. Det er et velsmakende preparat som inneholder smakfritt derivat av Chloromycetmtin. En teskje (4 ml) av suspensjonen tilsvarer 125 mg Chloromycetmtin. Det hydrolyseres lett i fordøyelseskana^len hvorved det aktive antibioticu^m frigjøres.

Preparatet egner seg derfor både til barn og spebarn eller andre som har vanskelig for å ta kapsler, og er et effektivt middel ikke bare mot bakterielle infeksjoner, men også mot infeksjoner fremkalt av en rekke vira og rickettsiae.

CHLOROMYCETIN

PALMITAT SUSPENSJON

Indikasjoner :

PERTUSSIS - INFANTIL GASTROENTERITT
LARYNGOTRACHEOBRONKITT
BAKTERIELLE PNEVMONIER
VIRUSPNEVMONI
KIRURGISKE INFEKSJONER - MENINGITT
SALMONELLAINFEKSJONER
URINVEGSIⁿFEKSJONER



PARKE, DAVIS & COMPANY, LTD. (Inc. U.S.A.) Hounslow, England

Depot for Norge: Arne Øvrig, Kongensgate 9, Oslo

Figur 4. På 1950-tallet ble kloramfenikol anbefalt både fordi middelet smakte godt (i motsetning til penicillin) og «tok alt». Annonse fra Tidsskrift for Den norske lægeforening 1955.

chloramphenicol

Et antibiotikum med en meget
bred antibakteriell virkning

Lepetit

Det antibakterielle spektrum
for Chloramphenicol „Lepetit“
omfatter gram-negative bakterier,
gram-positive bakterier, visse
virus og rikettsia

Oppsiktsvekkende resultater for resistensen
for noen hundrede Coagulase-Positive
Staphylococci vedrørende 9 antibiotika
(Giorn. Malatt. Infett. Par., IX 8, 1957)

	1954	1957
Penicillin	41 %	70 %
Streptomycin	12,5 %	25 %
Chloramphenicol	21 %	7 %
Chlortetracycline	13,5 %	11,5 %
Oxytetracycline	6 %	17 %
Erythromycin	2 %	13 %
Novobiocin		12 %
Tetracycline		10 %
Oleandomycin		9 %

Forskriv

chloramphenicol

Lepetit

REPRESENTANT FOR NORGE:

TOLLEF BREDAL A/S, WESSELSGATE 8, OSLO

Figur 5. Eksempel på at antibiotikaresistens tidlig ble brukt i markedsførings-
annonse for kloramfenikol i Tidsskrift for Den norske lægeförening
1958.

tikabruk i husdyrholdet måtte begrenses, for å bevare effekten av antibiotika
i humanmedisinen. Betydningen av dette ble understreket i den britiske
Swann-rapporten fra 1969 (10). Rapporten var en tidlig erkjennelse av
årsaker til og omfanget av resistensproblemet som var under utvikling.

Swann-rapporten var første gang man virkelig problematiserte den omfattende bruken av antibiotika i kjøttproduksjon. Rapporten frarådet at midler som brukes i humanmedisin, ble brukt i veterinærmedisinen (11). Også norsk farmasøytisk industri bidro til utvikling og salg av antibiotika som vekstfremmere i landbruket. Apothekernes laboratorium, senere AL og Alpharma, var en viktig produsent av bacitracin før firmaet ble solgt ut og produksjonen lagt ned i 2012. I mange år ble avfallet fra produksjonen solgt som vekstfremmer og blandet i fôret til griser og fjørfe.

Det er i dag slått fast at antibiotika brukt som vekstfremmende middel i produksjon av mat, er en vel så viktig driver av antibiotikaresistens som bruken i helsetjenesten. Bruk av «vekstfremmere» i produksjon av fisk, kjøtt og planter er fortsatt utbredt og fullt lovlig i store deler av verden. I mange land brukes det atskillig større mengder av antibiotika på denne måten enn i humanmedisinen (12).

Antibiotikaresistens som gryende klinisk problem

Alt i 1942 ble de første tilfeller av penicillinresistente gule stafylokokker påvist hos innlagte sykehuspasienter i USA (13). I 1948 rapporterte Barber og Rozwadowska-Dowzenko fra et sykehus i England at allerede i 1946 var 14 % av stafylokokkstammene isolert fra syke pasienter, blitt resistente mot penicillin (14). Bare et par år senere rapporterte det samme sykehuset om resistente stammer hos 59 av 100 pasienter med stafylokokkinfeksjoner. Enn så lenge var imidlertid penicillinresistens fortsatt en sjeldenhet utenfor sykehus.

Et tidlig varsel om hva som var i vente, var den globale spredningen på 1950-tallet av en penicillin-resistent klon av gule stafylokokker kjent som fag-type 80/81 *S. aureus*. Denne epidemien kom også til å få stor betydning for framveksten av klinisk mikrobiologi som eget medisinsk fagområde (15, 16). Meticillin var det første penicillinase-stabile beta-laktam antibiotikumet og kom på markedet i 1961. Det skulle ikke gå mer enn et par år før de første rapportene dukket opp om meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) (17). Siden den tid har vi også i Norge hatt utbrudd av MRSA på sykehus (18) og i sykehjem (19).

På 1970-tallet dukket det opp en rekke klinisk signifikante, resistente mikroorganismer som skapte folkehelseproblemer. Dette gjaldt beta-laktamaseproduserende gonokokker, multiresistente tarmpatogener som *Salmonella* og *Shigella* samt enterokokker med redusert følsomhet for ampicillin og høygradig resistens mot aminoglykosider. På samme tid ble det et økende problem at malaria-parasitten *Plasmodium falciparum* ble resistent mot klorokin.

Hvordan blir bakterier resistente mot antibiotika?

Watson og Crick's oppdagelse av strukturen til DNA-molekylet i 1953 ga støtet til utvikling av faget molekylærbiologi. Dette har bidratt til økt kunnskap om og forståelse av hvordan bakterier kan bli motstandsdyktige mot antibiotika. For det første kan antibiotikaresistens utvikles gjennom punktmutasjoner i eksisterende gener. En enkelt gul stafylokokk kan i løpet av 12 timer dele seg ti ganger og gi opphav til én million nye stafylokokker (20). Ved hver celledeling kan det oppstå mutasjoner i bakterienes gener. Om bakteriene befinner seg i et miljø under press fra antibiotika, vil mutasjoner som medfører motstandsdyktighet mot det aktuelle midlet, gi bakterien en overlevelseshet. Resistensutvikling via mutasjoner og spredning av muterte kloner betegnes som *vertikal resistensutvikling*. Dette er typisk for blant annet tuberkelbasillene.

For mange andre bakteriearter er det vanligere med resistensutvikling gjennom import av resistensgener fra andre bakterier. Dette betegnes som *horisontal resistensutvikling*. På 1950-tallet ble det oppdaget at resistensgener kunne sitte på små DNA-fragmenter, *plasmider*, som mange bakterier har i tillegg til sitt eget kromosom. Slike plasmider kan i mange tilfeller vandre ganske fritt fra en bakteriestamme til en annen og fra en bakterietype til en annen. På denne måten overføres og spres resistensgener mellom ulike mikrober (21, 22). Resistensgener kan også overføres ved hjelp av viruspartikler, *bakteriophage*, som infiserer bakteriecellene, eller også ved at bakteriene tar opp i seg DNA-fragmenter fra døde bakterier direkte fra omgivelsene.

Miljøer der mange ulike bakterier florerer, slik som i tarmen og i kloakkvann, er steder der forholdene ligger vel til rette for utveksling av resistensgener mellom forskjellige bakteriestammer og mellom ulike arter. Utveksling av resistensgener gjennom opptak av resistens-plasmider anses i dag som den viktigste mekanismen for utbredelse av antibiotikaresistens hos for eksempel Gram-negative bakterier. Siden dette både handler om bakterier i og på kroppen og bakterier i det ytre miljøet understreker det behovet for å ta all antibiotikabruk, herunder bruk i landbruk og husdyrhold, i betraktning i bekjempelsen av antibiotikaresistens. Dette helhetsperspektivet kjennetegner «One Health»-tilnærmingen som i dag ligger til grunn for den globale bekjempelsen av resistenspandemien (23).

Ulike mekanismer for antibiotikaresistens

De tidlige observasjonene av antibiotikaresistens kan forklares ut fra kunnskap om bakterienes eksepsjonelle genetiske plastisitet. Et stort antall spesifikke gener og genprodukter er involvert, og virkningsmåten som gjør bakteriene resistente, kan grovt sett sorteres i tre hovedkategorier (tabell 1).

Mekanisme/virkningsmåte	Eksempler
1. Antibiotika blir modifisert eller ødelagt før det når inn til målmolekyl i bakteriene	Beta-laktamase produserende stafylokokker, gonokokker og <i>H. influenzae</i>
	Aminoglykosidresistens hos stafylokokker og enterokokker
2. Tilgang til målmolekyl i bakteriene blir redusert på grunn av redusert permeabilitet inn i cellen eller på grunn av aktiv transport ut fra cellen	Tetracyklinresistens hos tarmbakterier
	Karbapenemresistens hos <i>P. aeruginosa</i> (en av flere mekanismer)
3. Bakteriene blir modifiserte gjennom mutasjoner eller ved at de tar opp i seg nye gener (resistensgener) som koder for målmolekyler med redusert affinitet for antibiotika	Meticillinresistens hos stafylokokker (MRSA)
	Penicillinresistens hos pneumokokker
	Vankomycinresistens hos enterokokker
	Rifampicinresistens hos tuberkulosebakterier

Tabell 1 Antibiotikaresistens – forskjellige mikrobiologiske mekanismer. Med målmolekyl menes den fysiske strukturen i bakteriene som antibiotika binder seg spesifikt til, for å hemme eller drepe bakterien.

Jo mer antibiotikabruk, desto flere resistente bakterier

Etter hvert som utbredelsen av resistente bakteriestammer øker, får dette direkte konsekvenser for videre antibiotikabruk både i sykehus og i primærhelsetjenesten. Spesielt i primærhelsetjenesten, sykehjem inkludert, gis antibiotika basert på symptomer og tegn uten noen mikrobiologisk «fasit». Når det blir høy forekomst av for eksempel penicillinresistente pneumokokker, vil dette føre til at man velger å gi mer bredspektrede midler som førstelinjeterapi. Dette øker i sin tur seleksjonstrykket som favoriserer resistente mikrober, og som i neste omgang styrker tendensen til å velge ekstra bredspektrede midler. På denne måten skapes det en spiraleffekt, en ond sirkel. Eksempler på en slik utvikling er vist for behandling rettet mot gule stafylokokker, pneumokokker eller Gram-negative tarmbakterier.

På Island tidlig på 1990-tallet medførte import av en resistent pneumokokkstamme fra Spania kombinert med høyt antibiotiketrykk at forekomsten av resistente stammer hos barn økte fra 0 % i 1989 til 20 % i 1993 (24). Dette fikk dramatiske konsekvenser for mange barn som måtte legges inn i sykehus for å få intravenøs antibiotikabehandling. Islendingene iverksatte en omfattende nasjonal kampanje for å begrense bruken av bredspek-

trede antibiotika. Mye på grunn av denne kampanjen ble andelen av resistente stammer betydelig redusert.

I avgrensede lokale deler av helsetjenesten har sammenhengen mellom antibiotikaforbruk og resistensutvikling vært vanskelig å påvise. Men ved å koble individbaserte data om antibiotikaforbruk med forekomsten av antibiotikaresistens, er sammenhengen blitt tydelig. Basert på omfattende data fra 26 europeiske land fant Goossens og medarbeidere i 2005 en positiv sammenheng mellom det totale antibiotikaforbruket og resistensnivået i landet (25). Dette var spesielt tydelig for sammenhengen mellom penicilliner og pneumokokker, mellom makrolider og pneumokokker, for makrolider og gruppe-A-streptokokker og mellom kinoloner og ko-trimoksazol og *E. coli*. Framvekst og spredning av makrolidresistente gruppe A-streptokokker i Finland på 1990-tallet ble også reversert etter en samordnet innsats som omfattet forbedret forskrivningspraksis og omfattende smitteverntiltak (26). En lignende nedadgående trend av penicillinresistente pneumokokker er oppnådd i Spania. Siden årtusenskiftet har også Frankrike klart å redusere forbruket av antibiotika kraftig gjennom massive informasjonskampanjer både mot forskrivere og allmennheten. Men fortsatt er det franske antibiotikaforbruket blant det høyeste i Europa og omtrent dobbelt så høyt som i Nederland.

Selv om økt antibiotikabruk helt klart selekterer for økt forekomst av resistens, er sammenhengen den andre veien mer usikker. Fordi resistens oppfattes som en nødvendig, men ekstra kostnad for bakteriene i deres kamp for å overleve, har det vært vanlig å anta at resistente bakterier raskt vil bli utkonkurrert av følsomme bakterier, dersom seleksjonstrykket (les: antibiotika) opphørte. Redusert antibiotikabruk medfører imidlertid ikke automatisk til fall i antibiotikaresistens. Foruten større eller mindre seleksjonspress på grunn av antibiotikabruk bestemmes stabilisering av resistensgener i bakterier også av andre faktorer, så som kompensatoriske endringer i bakteriene og flokkimmunitet mot de resistente klonene i befolkningen (27).

Tuberkulose – igjen ute av kontroll?

Tuberkulose er den enkeltsykdommen som i dag tar flest liv i verden, på grunn av antibiotikaresistens. I et globalt perspektiv er spredningen av multiresistent *Mycobacterium tuberculosis* blitt et formidabelt problem (28).

Resistensutvikling hos *Mycobacterium tuberculosis* skjer vertikalt via mutasjoner og seleksjon og spredning av de muterte klonene. Antibiotikaresistens hos tuberkelbasiller er derfor hovedsakelig menneskeskapt. Effektiv behandling av tuberkulose krever behandling i minst et halvt år med samtidig bruk

av flere midler. Dette forutsetter tilgang til aktuelle midler og et velfungerende system som sikrer riktig gjennomføring av behandlingen. Hvis tuberkelbasiller angripes med et subterapeutisk regime eller med en kur som er for kortvarig til å slå dem ut, vil de overlevende bakteriene igjen formere seg. Dette kan gi oppblussing av en motstandsdyktig infeksjon hos samme person, og de resistente basillene kan smittes over til andre. Jo mer omfattende resistens, desto mer langvarig, komplisert og kostbar blir behandlingen.

Etter betydelige reduksjoner av både forekomst og dødelighet fikk tuberkulose sykdommen et comeback på 1980- og 1990-tallet. Dette gjaldt både i Øst-Europa, det tidligere Sovjetunionen, i Asia og i mange utviklingsland. Viktig i denne sammenhengen er de spesielt virulente tuberkelbasillene av Beijing-genotypen. Disse ble først beskrevet i 1995, og de er forbundet med økt forekomst av antibiotikaresistens, terapivikt og tilbakefall av sykdommen (29). Økte økonomiske kostnader for behandling så vel som den illevarslende koblingen til hiv/aids-epidemien har ført til økt oppmerksomhet om denne skjulte epidemien som i hovedsak rammer verdens fattige.

I Norge er det omtrent et par hundre nye tuberkulose tilfeller årlig (28). Bare hvert tiende tilfelle påvises hos pasienter uten innvandrerbakgrunn. Resten oppdages hos pasienter som enten er innvandrere, eller som har nærstående som har kommet til Norge fra områder med høy forekomst av tuberkulose.

Fram mot tusenårsskiftet

Selv om de biologiske mekanismene bak resistensutviklingen hadde vært kjent i flere tiår, kom likevel antibiotikaresistens til å begynne med som en overraskelse på både myndigheter og store deler av helsetjenesten. Mange erkjente ikke at antibiotikaresistens var et reelt problem i vanlig klinisk praksis, før langt utpå 1990-tallet. Dette gjaldt både i industriland og i utviklingsland.

På begynnelsen av 1990-tallet var mer enn hver fjerde pasient på amerikanske intensivavdelinger blitt bærere av stammer som var resistente mot den foretrukne antibiotikabehandlingen. Flere typer resistente Gram-negative mikrober i sykehus og ute i samfunnet smeltet etter hvert sammen til meticillin-resistente gule stafylokokker (MRSA), historiens første «superbug». MRSA spredte seg raskt i sykehus. Påfølgende økt vankomycinbruk bidro i neste omgang til seleksjon og spredning av vankomycinresistente enterokokker (VRE), spesielt i intensivavdelinger. Fram til 1990 utgjorde MRSA mindre enn 1 % av systemiske infeksjoner med gule stafylokokker i Storbritannia. Fra 1995 til 2005 økte forekomsten jevnt og trutt til over

40 %. Takket være omfattende innsats for å kontrollere spredningen, ble andelen av MRSA redusert til det nåværende nivået på rundt 15–20 % (30). En del av forklaringen på denne nedgangen er trolig også at forekomsten av blodbancinfeksjoner forårsaket av meticillin-følsomme gule stafylokokker økte i Europa i tidsrommet 2005–2018 (31). Funn av VRE ble først rapportert fra Storbritannia og Frankrike i 1986 og USA i 1987 (32). Ifølge National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) i USA hadde prevalensen av VRE i 2003 økt til nesten 30 % på amerikanske intensivavdelinger (33).

Multiresistente pestbakterier

Flere steder i Afrika, Asia og Amerika finnes det fortsatt smånagere som er bærere av den fryktede pestbakterien *Yersinia pestis*. Pesten «Svartedauden» har fra tidligere tider mange hundre millioner menneskeliv på samvittigheten. I dag kan pest behandles effektivt med tidlig bruk av antibiotika. Men hva om også pestbakteriene skulle bli multiresistente? Det var nettopp det som var tilfellet på Madagaskar i 1995 da en 16 år gammel gutt ble rammet av pest (34). Det spesielle var at den aktuelle *Yersinia*-stammen var resistent mot hele åtte forskjellige antimikrobielle midler, men heldigvis ikke mot trimetoprim. Det reddet gutten. Senere er det vist at den aktuelle pestbakterien hadde resistensgener som var importert fra andre mikrober i naturen. Slike enkelthistorier reiser skremmende perspektiver om hva som kan skje, dersom våre midler til å bekjempe infeksjoner ikke lenger skulle virke.

En ny populasjon av spesielt utsatte pasienter

Parallelt med gjenoppblomstring av sykdommer forårsaket av tradisjonelle sykdomspatogener, har pasientpopulasjonen i og utenfor sykehus også endret seg. Premature barn overlever nå i langt større grad enn tidligere, og det er flere gamle og skrøpelige mennesker i befolkningen. Videre er det langt flere pasienter i dag som bruker immundempende legemidler, det utføres langt flere invasive prosedyrer, og det er betydelig økt bruk av syntetiske implantater. I sum har derfor moderne medisin skapt en økologisk nisje for «opportunistiske» mikroorganismer med iboende motstandsdyktighet mot antibiotika. Dette omfatter koagulase-negative stafylokokker, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, gjæringsopp *Candida albicans* og muggsoppen *Aspergillus* (22). Disse mikroorganismene ble tidligere sett på som så lavvirulente at de hadde begrenset klinisk betydning. Deres evner til å feste seg på kunstige overflater og til å ta opp i seg resistensgener har imidlertid forvandlet dem til primære patogener mange steder i helsetjenesten (22). De siste årene har vi hatt utbrudd av *Pseudomonas aeruginosa* på norske

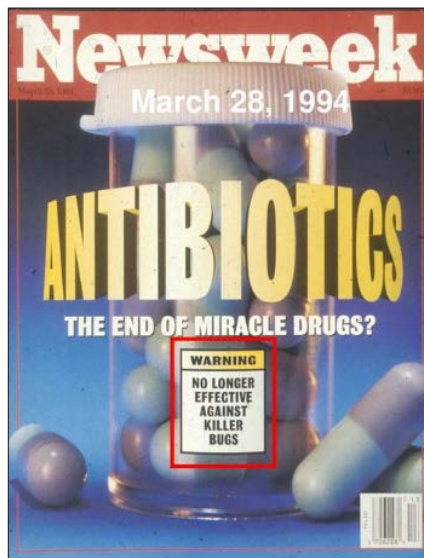
intensivavdelinger både på grunn av forurensede munnpensler (35) og forhåndsfuktede vaskekluter (36).

Balansen tipper: økende resistens – færre nye midler

Den tidlige framveksten av antibiotikaresistens ble lenge overskygget av at farmasøytisk industri hadde suksess med å bringe nye klasser av virksomme antibiotika til markedet. Tilgangen på nye midler avtok imidlertid etter hvert og har i dag nærmest stoppet helt opp. Mange av nyhetene handlet dessuten bare om kjemiske modifikasjoner for å endre farmakokinetiske egenskaper til eldre midler. Slike modifiserte midler er som regel utsatt for de samme resistensmekanismene som gjelder for morforbindelsene.

Gjeninnføring av eldre antibiotika og utvikling av enkelte nye substanser mot Gram-positive mikrober har redusert trusselen fra disse mikrobenes, mens en rekke nye resistensmekanismer har kommet til for vanlige Gram-negative bakterier som *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae*. Den globale utbredelsen av bredspektrede beta-laktamaser (ESBL) som inaktiverer både penicilliner og cefalosporiner, gir ekstra grunn til bekymring. I flere land har den omfattende spredningen av karbapenemaser eliminert karbapenemer som alternativ for behandling av alvorlige Gram-negative infeksjoner. I økende grad begrenses terapeutiske alternativer til kolistin og lignende legemidler som har mer usikker effekt og langt alvorligere bivirkningsprofil. Det finnes imidlertid også plasmider med resistensgener mot kolistin (20). Dersom kolistin-resistens går sammen med karbapenemresistente ESBL-

varianter, er det fare for infeksjoner som er nærmest umulige å behandle med dagens antibakterielle midler (figur 6). Slike «superbugs» omtales gjerne som panresistente (37). I Europa i år 2015



Figur 6. På 1990-tallet ble verdensopinionen advart via massemedia om antibiotikaresistens som en trussel mot folkehelsen fordi antibiotika i økende grad var blitt uvirksomme. Forside av Newsweek 28.mars 1994.

var karbapenemresistente eller kolistinresistente *E. coli*, *K. pneumonia*, *Acinetobacter spp* og *P. aeruginosa* endemiske, spesielt i Hellas, Italia, Kypros og Romania (38).

Antibiotikaresistens – den tredje vanligste dødsårsak i verden?

Hvor stort og hvor alvorlig problem er egentlig antibiotikaresistens i dag? Modellerte estimater kan synliggjøre omfang og konsekvenser av antibiotikaresistens på nasjonalt, flernasjonalt eller globalt nivå. Selv om slike estimater er det beste man i dag har for overordnet kartlegging av antibiotikaresistens, vil det alltid være noen begrensninger som gjør at det vil være noe usikkerhet knyttet til de oppgitte tallene.

I to omfattende studier har man estimert helsekonsekvenser av antibiotikaresistens: for Europa basert på data fra 2015 (38) og for hele verden basert på data fra 2019 (39).

I de 30 landene som utgjør EU/EØS-området, ble vel 670 000 pasienter i 2015 rammet av alvorlige infeksjoner med resistente bakterier, og av disse døde vel 33 000 (38). Dette tilsvarer 90 dødsfall daglig eller 6,4 dødsfall årlig per 100 000 innbyggere. Spedbarn og eldre var spesielt utsatt. De fleste tilfellene handlet om sykehusinfeksjoner, og forekomsten var høyest i Italia og Hellas og lavest i Nederland og i de nordiske landene (38).

I 2022 publiserte Antimicrobial Resistance Collaborators, ledet av Christopher Murray, en omfattende analyse som estimerte den globale byrden av antimikrobiell resistens i år 2019 (39). Dødsfall tilskrevet eller assosiert med antibiotikaresistens for 12 sentrale infeksjonssyndromer, 23 patogener og 88 patogen-legemiddelkombinasjoner i mer enn 200 land og territorier inngikk i analysene. Datainngangen for den omfattende estimeringsprosessen inkluderte mer enn 470 millioner individuelle poster fra nær 7 600 forskjellige studiesteder (39). Ved å modellere at alle medikamentresistente infeksjoner alternativt hadde skjedd med samme mikrober, men som hadde vært følsomme for antibiotika, kom man til at 1,27 millioner dødsfall (16,4 dødsfall årlig per 100 000 innbyggere) var direkte forårsaket av antibiotikaresistens. Når man deretter beregnet hvor mange som hadde overlevd dersom de ikke hadde blitt smittet av de resistente mikrobenes i det hele tatt, fant man at totalt 4,95 millioner årlige dødsfall (64,0 døde årlig per 100 000 innbyggere) var assosiert med antibiotikaresistente bakterier. Problemet var klart mest alvorlig i land med dårlige sanitære forhold og begrenset tilgang på rent vann. Nær fem millioner årlige dødsfall gjør at antibiotikaresistens i så fall er blitt den tredje hyppigste dødsårsaken globalt, bare forbigått av iskemisk hjertesykdom og hjerneslag (39).

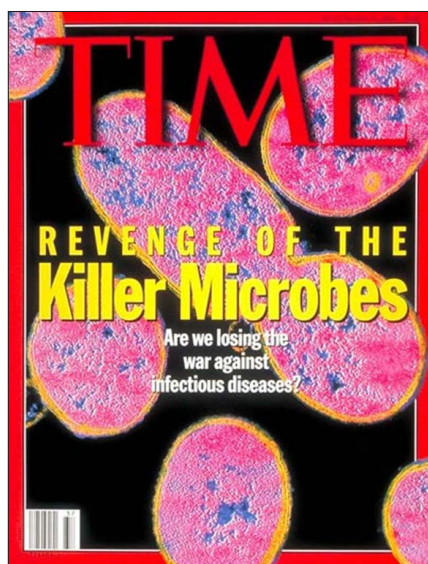
En global pandemi

Siden årtusenskiftet har det vært et markert skifte av fokus i kampen for å bekjempe resistensutviklingen. Det er ikke bare mennesker på reise over store avstander som bidrar til spredning av resistente mikrober. Fugletransport av multiresistente bakterier både til Nord- og Sydpolen eller spredning av resistensgener via mikropartikler i luftforurensning (40) illustrerer noe av mangfoldet i resistensutbredelsen. I sum gjør dette at antibiotikaresistens nå er å regne som en global pandemi. Derfor har da også Verdens helseorganisasjon (WHO) erklært antibiotikaresistens som en av de viktigste truslene mot liv og helse i verden.

Problemet med antibiotikaresistens kan imidlertid ikke løses av helse-tjenestene alene. Tiltak må også omfatte jordbruk, matproduksjon og miljøet i stort. Tiltakene som kreves, forutsetter imidlertid noenlunde stabile samfunn og fravær av krig og katastrofer.

Under den pågående russiske angrepskrigen mot Ukraina rapporterer leger flere steder i Europa, også i Norge, om funn av multiresistente og til og med totalresistente bakterier og sopp hos krigsskadede pasienter fra Ukraina (41, 42). Dette handler om sårinfeksjoner som det nesten er umulig å behandle med antibiotika, og som ofte krever gjentatte kirurgiske revisjoner.

Dersom tiltak for å motvirke antibiotikaresistens ikke lykkes, og det ikke tilkommer nye, alternative behandlingsmåter, er menneskeheten anno 2024 på full fart inn i en post-antibiotisk tidsalder der mikroorganismene igjen får overtaket (figur 7).



Figur 7. Bakteriene slår tilbake! Alt i 1994 advarte tidsskriftet Time om at vi står i fare for å tape kampen mot farlige sykdomsbakterier. Forside av Time 12. september 1994.

Litteratur

1. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture, December 11, 1945. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
2. Fleming A. Penicillin's founder assays its future. Intervju med *New York Times* June 26 1945, p 21.
3. Bud R. *Penicillin: Triumph and Tragedy*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
4. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457–461.
5. Hotta, K, Yagisawa, M. Preface for the Special Issue dedicated to Professor Julian E. Davies. *The Journal of Antibiotics* 2017; 70: 335–338. doi: <https://doi.org/10.1038/ja.2017.14>
6. Straand J, Gradmann C, Lindbæk M, Simonsen GS. Antibiotika – oppdagelse og utvikling fra før bakteriologiens gjennombrudd til i dag. *Michael* 2024; 21: 165–183.
7. Johannessen AS, Krane B. Om penicillinbehandling av kjemoresistent gonorrhoe. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 1945; 65: 115-116.
8. Gjelstad S, Høye S, Straand J, et al. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ* 2013; 347: f4403. doi: 10.1136/bmj.f4403
9. <https://api.parliament.uk/historic-hansard/commons/1953/feb/19/pig-fattening-penicillin-and-aureomycin>. (accessed April 16., 2024)
10. Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. *The Swann Report*. London: Her Majesty's Stationary Office, 1969.
11. Kirchhelle C. Swann Song: Antibiotic Regulation in British Livestock Production (1953-2006). *Bulletin of The History of Medicine* 2018; 92: 317-350. doi: 10.1353/bhm.2018.0029
12. Kirchhelle C. *Pharming animals: a global history of antibiotics in food production (1935–2017)*. Palgrave Communications. 2018; 4(96): 1–13.
13. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Experimental Biology and Medicine* 1942; 51, 386–389. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-51-13986>
14. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *The Lancet* 1948; 242: 641–644.
15. Isenberg HD. Clinical microbiology: past, present, and future. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41: 917–918. doi: 10.1128/JCM.41.3.917-918.2003
16. Jensen S, Lie AK, Eliassen KE, et al. Erindringer om resistens – et aktørseminar om antibiotikaresistensens historie i Norge. *Michael* 2012; 9: 5–79.
17. Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. *The Lancet* 1963; 281: 904-907. doi: 10.1016/s0140-6736(63)91687-8
18. Kvittingen J, Trymer A. Sykehusendemi med meticillinresistente stafylokokker. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 1977; 97: 813–816.
19. Van der Werff HFL, Steen TW, Garder KMK, et al. Et MRSA-utbrudd i et sykehjem i Oslo. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 2008; 128: 2734-2737.
20. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, et al. Antimicrobial Resistance. *JAMA* 2016; 316: 1193–1204. doi:10.1001/jama.2016.11764
21. Helinski DR. *A Brief History of Plasmids*. *EcoSal Plus* 2022; 10:eESP00282021. doi: 10.1128/ecosalplus-esp-0028-2021

22. Frøland SS. *Kampen mellom mennesket og mikroben*. Oslo: Dreyers forlag, 2020, pp:484–493.
23. Organisation for Economic Co-operation and Development, European Centre for Disease Prevention and Control. European Food Safety Authority and European Medicines Agency. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA. A One Health Response*. Paris: OECD Publications, 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-one-health-response> (accessed April 16., 2024)
24. Arason VA, Sigurdsson JA, Erlendsdottir H, et al. The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: a 10-year follow up. *Microbial Drug Resistance* 2006; 12: 169–176.
25. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* 2005; 365: 579–587.
26. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 441–446.
27. Johnsen PJ, Townsend JP, Böhn T, et al. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infectious Diseases* 2009; 9: 357–364.
28. Winje BA, Mannsåker T, Langeland N, Haldal E. Medikamentresistens ved tuberkulose. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2008; 128: 2588–2592.
29. Liu Q, Wang D, Martinez L et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26: 180–188.
30. Edgeworth JD, Batra R, Wulff J, Harrison D. Reductions in Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Clostridium difficile Infection and Intensive Care Unit–Acquired Bloodstream Infection Across the United Kingdom Following Implementation of a National Infection Control Campaign, *Clinical Infectious Diseases* 2020; 70: 2530–2540. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz720>
31. Gagliotti C, Högberg LD, Billström H, et al. (EARS-Net study group participants). Staphylococcus aureus bloodstream infections: diverging trends of methicillin-resistant and methicillin-susceptible isolates, EU/EEA, 2005 to 2018. *Eurosurveillance* 2021; 46: 2002094. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.46.2002094
32. O’Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and Drug Resistance* 2015; 8: 217–230. doi: 10.2147/IDR.S54125
33. National Nosocomial, Infections Surveillance (NNIS) System Report, 2004. *American Journal of Infectious Control* 2004; 32, 470–485.
34. Galimand M, Guiyoule A, Gerbaud G, et al. Multidrug resistance in Yersinia pestis mediated by a transferable plasmid. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 677–680. doi: 10.1056/NEJM199709043371004.
35. Iversen BG, Jacobsen T, Eriksen HM, et al. An outbreak of Pseudomonas aeruginosa infection caused by contaminated mouth swabs. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 794–801. doi: 10.1086/511644
36. Gravningen K, Kacelnik O, Lingaas E, et al. Pseudomonas outbreak group. Pseudomonas aeruginosa countrywide outbreak in hospitals linked to pre-moistened non-sterile

- washcloths, Norway, October 2021 to April 2022. *Eurosurveillance* 2022; 27: 2200312. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.18.2200312
37. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18: 268-81.
 38. Cassini A, Högberg L. D., Plachouras D., et al (Burden of AMR Collaborative Group). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2019; 19: 56–66.
 39. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022; 399: 629–655.
 40. Zhou Z, Shuai X, Lin Z, et al. Association between particulate matter (PM)_{2.5} air pollution and clinical antibiotic resistance: a global analysis. *Lancet Planet Health* 2023; (8): e649-e659. doi: 10.1016/S2542-5196(23)00135-3
 41. Ljungquist O, Nazarchuk O, Kahlmeter G, et al. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *Lancet Infectious Diseases* 2023; 7: 784–786. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00291-8
 42. Tonby K, Sundsfjord A. Kriger sprer antibiotikaresistens. Debattartikkel. *Dagens Medisin* 21.nov 2023.

Jørund Straand

gorund.straand@medisin.uio.no

*professor emeritus i allmennmedisin, Avdeling for allmennmedisin,
Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo*

Christoph Gradmann

christoph.gradmann@medisin.uio.no

*professor i medisinsk historie, Avdeling for samfunnsmedisin og global helse,
Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo*

Morten Lindbæk

Morten.lindbak@medisin.uio.no

*professor emeritus i allmennmedisin, Avdeling for allmennmedisin,
Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo*

Gunnar Skov Simonsen

Gunnar.Skov.Simonsen@unn.no

*professor i medisinsk mikrobiologi, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske
universitet. Universitetssykehuset Nord-Norge*

Artikkelen er eksternt fagfellevurdert.