

Siri Jensen, Anne Kveim Lie, Knut Eirik Eliassen,  
Morten Lindbæk, Christoph Gradmann (red.)

---

# Antibiotikarestistens i Norge – aktørseminar 16.01.2008

*Michael Quarterly 2012;9:13–79.*

*Den 16. januar 2008 ble en rekke personer som var sentrale i arbeidet rundt antibiotika og resistens i perioden 1960 til 1995 samlet til aktørseminar på Ekebergrestauranten i Oslo. Formålet med seminaret var å innhente og dokumentere informasjon fra den aktuelle perioden. De fem hovedaktørene ble bedt om å presentere seg selv og sitt arbeid, samtidig som en intervjugruppe bestående av syv personer hadde forberedt spørsmål og temaer man ønsket å gå nærmere inn på. Seminaret ble tatt opp på video for så å bli transkribert<sup>1</sup>.*

*Sesjonene ble ledet av Christoph Gradmann, Knut Eirik Eliassen og Anne Kveim Lie.*

## **Aktører:**

Hege Salvesen Blix  
Ernst Arne Høiby  
Arve Lystad<sup>2</sup>  
Tore Midtvedt  
Claus Ola Solberg

## **Intervjugruppe:**

Knut Eirik Eliassen  
Christoph Gradmann  
Anne Kveim Lie  
Morten Lindbæk,  
Aina Schiøtz  
Jørund Straand

## **Seminaret:**

Knut Eirik Eliassen åpnet seminaret med å presentere prosjektet og informere om hvordan dagen ville forløpe. Deretter ga han ordet til Claus Ola Solberg som presenterte seg selv og sitt arbeid.

---

1 Ved bytte av tape har noe av samtalene gått tapt. Dette er markert i teksten.

2 Arve Lystad hadde ikke anledning til å være med på hele seminaret og kom derfor ikke inn før på slutten av dagen.

*Claus Ola Solberg:* Ja, jeg er nå pensjonist. Jeg er gammel overlege på en indremedisinsk avdeling i Bergen. Jeg har styrt indremedisinsk avdeling der i 18 år, 19 år tror jeg. Jeg ble uteksaminert i 1957 og hadde turnustjeneste oppe i Narvik og Alta, og var tilbake og vikarierte i allmennpraksis i Narvik. Men da jeg var i Alta og satt i turnus hadde de bare et lite sykehus i Hammerfest. Dette var altså i 1959-60 og med veldig få leger, så da måtte den som satt i allmennpraksis, altså distriktslegen og jeg som turnuskandidat, vi hadde hele Alta, vi hadde hele Kautokeino som legedistrikt. Halvparten, dvs. større enn Akershus fylke som distrikt, så det var ikke mulig å reise rundt å se på alle pasientene. Men de som var dårlige, de tok vi jo ned med snowmobilen til sykestua og hadde det som et lite sykehus på sykestua i Alta.

Jeg oppdaget fort at jeg burde lære meg noe mer medisin og søkte og fikk jobb både i Oslo og Bergen. Siden kona mi var fra Bergen, så valgte jeg Bergen. Og der kom jeg og gikk en runde på flere avdelinger. Jeg var innom nevrologen, bakteriologen, og den gangen var det to medisinske avdelinger, medisin A og medisin B. På medisin B var det en herre som var meget interessert, professor Bøe, interessert i mikrobiologi og infeksjonsmedisin, som hadde reist mye rundt. Han hadde vært WHO's tuberkuloseekspert blant annet, og reist mye rundt i verden og sett på elendigheta, og han var interessert i resistensutvikling. Dette var i 1959 jeg kom nedover der, det var i 1960 jeg begynte på .... Og da var allerede stafylokokkene begynt å bli veldig resistente. Penicillin G, altså det vanlige og så benzylpenicillin. Og vi fikk inn flere pasienter. De var en hyppig årsak til postoperative sårinfeksjoner. Og vi fikk in flere pasienter, mye hyppigere enn i dag. Forekomsten av postoperative sårinfeksjoner på kirurgisk avdeling på Haukeland sykehus, det er synd at ikke Johan Bruun er her for han har virkelig undersøkt det, den lå på en 8 %. Og av de som fødte borte på kvinneklinikken så fikk minst 20 % mastitter.

Og stafylokokkene var et stort problem på sykehus i slutten av 50-årene. Og vi hadde altså dårlig medisin pga at mange begynte å bli, altså å produsere penicillinase og det var før vi fikk meticillin, altså disse her penicillinase resistente penicillinene. Bøe og Vogelsang, som var da sjef og Oeding som var en fremragende stafylokokkeekspert, også i verden vil jeg si, i toppen i verden. De var veldig interessert i å vite hvordan stafylokokker spres på sykehus og de så seg om etter en fyr som kunne gå i gang med dette her, og helst en som var litt ung og grønn. Og så kom de og spurte meg. Så gikk vi i gang med det, og undersøkte da hvordan stafylokokker spres. Det holdt vi på med i en to-tre års tid. Og det førte meg opp i mange problemstillinger med pasienter som lå rundt på sykehuset med svære infeksjoner,

resistente, og som vi den gang var nødt til å bruke makrolider på. Jeg har til og med behandlet en senere professor i mikrobiologi med stafylokokk-sepsis med store doser makrolider. Og vi greide merkelig nok å få han gjennom det, det gikk. Det var grunnlaget for at jeg ble interessert i antibiotikaresistens og utvikling, det miljøet der borte og de undersøkelsene jeg var med på. Og det var en av de sidene ved indremedisin jeg har interessert meg mye for, altså særlig infeksjoner og resistensutvikling. Og jeg har nå vært litt rundt og holdt en del forelesninger om det. I Norge i hvert fall, ja og litt i utlandet også, jobba en del i USA med de samme problemene etterpå. Jeg tror dette kan være nok til å begynne med.

Jeg kan jo føye til at den gang så trodde vi at den viktigste spredningsmåten eller smitemåten for stafylokokker var via luften. Svære undersøkelser, særlig fra England, ble gjort på dette her, men også fra USA og vi hadde mye samarbeid med dem. Vi var mye borte i England i de dagene vi holdt på med dette her. Og i dag så har pendelen slått den motsatte veien at luftspredning spiller ingen rolle, men det er også galt. Kontaktsmitte er det viktigste, men luftspredning skjer også. Særlig når det gjelder å etablere bærer, altså smittebærertilstand i nese og svelg. Og har du første etablert det, så er du veldig utsatt for å få infeksjoner med dine egne stafylokokker. For de finnes, hvis du første er smittebærer i nesen, så får du det på fingrene og smitter andre steder, din hud og klærne også. Og da kommer de lett i sår hvis du får noen sår. Så det første som skjer er ofte at man blir smittebærer av stafylokokker før man utvikler kan du si infeksjoner. Og det er ofte med sine egne at man utvikler infeksjonene. Ja, jeg tror det kan være nok til å begynne med

*Morten Lindbæk:* Kan vi ta et lite spørsmål? Jeg husker sist når vi snakket om impetigo, så nevnte du at det var en stor diskusjon på hvordan kvinnene som fikk mastitt, hvordan de ble smitta...

*Claus Ola Solberg:* Ja, det kan jeg fortelle om. Det er nå ikke min ide da, men det var en overlege borte på kvinneklinikken i Bergen under Løvseth den gangen. En dyktig fødselshjelper, Jørgen Løvseth. Hans hovedoppgave ved siden av å foreta en del operasjoner, det var å skjære opp mastitter på de som hadde født. Og den gang så trodde man at mastitt det fikk mødrene fordi de var smittebærere. Når de tok seg til nesen eller fra lommeørkle så fikk de sine egne stafylokokker på fingeren og når de da tok seg til brystvorten eller skulle gi barnet bryst, så ble det overført dit. Men Balde, som han het, han hadde vanskelig for å tro at smittegangen var slik. Det er det du ville jeg skulle fortelle om?

*Morten Lindbæk:* Ja

*Claus Ola Solberg:* Han skar opp brystbyller på mange som var uhyre nøye med håndvask og alt mulig av mødrene. Så begynte han å ta prøver i fra nesen på de nyfødte. Altså når du kommer til verden så er du jo så og si steril da. Men i løpet av de første to-tre døgnene så ble 90-95 % av de som fødte på sykehus, av de som kom til verden, de ble kolonisert i nese-svelg rommet, med stafylokokker fra luften. Dette er vist i svære undersøkelser, ikke minst fra Bergen og borte fra London og forskjellige steder. Og så tok han prøver fra nese-svelg rommet på de nyfødte hver dag. Den gangen så lå de jo en uke på sykehus, ikke sant. Ikke sånn som nå, det effektivitetsjaget i dag hvor de får ligge et par dager hvis de er heldig. Men da lå de altså en uke, kanskje lengre. Så tok han prøve i fra moren hver dag, og så tok han prøver i fra brystbyllen til moren, som han skar opp, pusset der. Og så sendte han det til nærmere undersøkelse, den gang fagtyping. Og så hadde Øding utviklet en annen type system basert på antistoffer som han brukte en immunologisk inndeling av stafylokokkene også. Så da han hadde skåret opp en sånn 40-50 brystbyller, så åpnet de koden. Og hva fant de, jo de fant kort og godt den samme stammen, serologisk og fagtype stamme som ble isolert fra pusset som i fra barnets nese-svelg rom, og aldri fra morens nese.

Så smittegangen er; barnet smittes når det kommer til verden via luften vesentlig, og når de får stafylokokkene i nesen-svelg rommet og barnet legges til brystet, så spaserer stafylokokkene opp i en av de tjue melkegangene. Og hvis det er litte granne stase i sekresjonen av melka, at det blir stående litt melk igjen i brystet i en eller to av disse kjertelgangene, så slår stafylokokkene seg til. Med morsmelk 37 grader celsius, glimrende næring og da begynte de å formere seg og forårsake brystbyll, så slik er smittegangen. Og det gikk over hele verden. Det var «*rooming in isolation*», og ble da vedtatt av engelskmennene, for de gjorde samme undersøkelse og fant det samme etterpå. Og hvordan var smitten? Jo alle barn ble i gamle dager, på 50-tallet, lagt inn på lageret om natta. De lå på et felles rom for at mora skulle få fred og sove, ikke sant. Og der lå de, og der ble de stelt på samme stellebord og ofte så var man ikke så nøye med å skifte laken mellom hver gang man stelte barna. Og der ble de da. smittet av stafylokokkene før de ble tatt inn til mora og lagt inntil brystet. Så når man da begynte med en annen isolasjonsmåte, eller sluttet å legge de på lageret de her barna, og la de inn sammen med moren, så ble færre av de smittet og forekomsten av mastitter falt dramatisk. Så det var et enkelt tiltak.

*Tore Midtvedt:* Kan jeg legge til en liten kommentar til det? Atskillige steder, i Europa og også Norge på den tiden, ble alle nyfødte badet i hexachlorophene, i phisohex, for å forhindre at de ble kolonisert med stafylokokker.

*Claus Ola Solberg:* Jada.

*Tore Midtvedt:* Det som ikke var undersøkt, det var at hexachlorophene absorberes gjennom huden. Etter et sted mellom 50-80 dødsfall i Frankrike så sluttet man med den metoden etter noen år. Som en liten parentes, det ble jo også misbrukt av andre, jeg tok den artikkelen ned på kirurgisk avdeling og hold en forelesning for kirurgene på Riket om at middelet kunne absorberes gjennom hel hud, og så på kirurgene og sa at det er derfor dere er som dere er. Da ble det slutt på bruken av phisohex på kirurgen A og B. Det var bare en parentes altså. Det var absorbasjon gjennom hel hud, og det var ikke undersøkt.

*Claus Ola Solberg:* Det var stadig sånne små sprekker, ikke sant. Og da ble det desto mer absorbert.

*Tore Midtvedt:* Det er et veldig lipofilt stoff, og det er gjort fine undersøkelser over dette senere. Men det blir ikke brukt lengre på barn.

*Claus Ola Solberg:* Nei men vi gjorde altså undersøkelser der vi innførte vask av pasienter på kirurgisk avdeling. Vi delte avdelingen i to, det var det Johan Bruun som gjorde. Den ene brukte vi som kontroll ett år, og så innførte vi så enkle metoder som vask. Altså, et annet smittebærested er perineum og litt i aksille. På varme steder så brer stafylokokker seg godt, og det er spesielt i kjerteltev. Det er masse undersøkelser på dette her, men hvorfor de trives så veldig godt der, det vet vi ikke. Og de trives veldig godt i nesene. Og hvorfor de trives godt der, det vet vi heller ikke, enda det har vært forsket på i 40 år. Det har noe med mikrobene som er der fra før, de hindrer sannsynligvis kolonisering. Men en behandlet altså den ene halve kirurgiske avdeling med antibiotikaspray og vask en gang daglig i perineum og aksille med hexachlorophene. Og da falt forekomsten av postoperative sårinfeksjoner i fra 7 % til 2 %. Ja, og så skiftet en over til den andre halvparten neste året, og det samme skjedde da. Så det var et effektivt tiltak for å hindre stafylokokkinfeksjoner.

*Aina Schiøtz:* Når ble den undersøkelsen gjort?

*Claus Ola Solberg:* Den ble gjort på begynnelsen av 60-tallet. Jeg begynte i 1959-60 gjorde jeg vel. I 1961 holdt jeg på, og publiserte den vel i 1964 eller noe sånt. Bruun publiserte i 1970, han begynte først på slutten av 60-tallet.

*Aina Schiøtz:* Var det samarbeid på tvers av landegrenser?

*Claus Ola Solberg:* Åh ja da. Vi hadde mye samarbeid med London med forskjellige institutter der. Så jeg har vært der. Vi hadde samarbeid med en som het Robert Williams, en meget dyktig mikrobiolog som styrte den første mikrobiologiske avdeling på St Mary's Hospital. Og senere tok han over Public Health Laboratory ute i Colindale, med han og Lowberry og forskjellige i Birmingham. Og det vi gjorde først i Bergen var å vise hvordan smittegangen er, det gjentok de på medisinske studenter i London. Det vil si de var allerede i gang da vi publiserte. Og de fullførte det og viste akkurat parallelt til det vi fant. Men jeg kan ikke gå inn på det, det blir for langdrygt. Noen sprer veldig lite av de her smittebærerne, og andre de er kolonisert med store mengder med stafylokokker. Og de sprer ofte mye.

*Aina Schiøtz:* Hva kommer det av?

*Claus Ola Solberg:* Jo de forurenser huden din. De som har veldig mye stafylokokker på smittedene, de forurenser huden sin og klærne sine også med stafylokokkene. De får det på hendene og overfører til andre steder der de ikke formerer seg, men de ligger nå der. De avstøtes til klærne, de fester seg til epitelceller på huden som avstøtes til klærne og til sengetøyet. Og når da klærne og sengetøyet ikke er rent, så står det som en sky ut i luften. Du skulle bare sett, tykt på skålene, sedimenteringsskålene og sånne fritt sampler skåler og på sånt apparat som vi kan bruke å suge de på skålene. Så det er stor forskjell på måten, eller mengden vi sprer. Det er mye morsomt med stafylokokker. Jeg har fått meg den. Jeg ble smittet da jeg holdt på med det her arbeidet. Og jeg har tatt prøver med jevne mellomrom, med en sånn ti års mellomrom. Og sist gang var syv år siden. Og jeg har nøyaktig den samme fagtype og serologisk type som jeg hadde den gangen. Altså for 40 år siden, for 50 år siden

*Tore Midtvedt:* Jeg håper ikke du har 80KS681?

*Claus Ola Solberg:* Nei!

*Tore Midtvedt:* Det var den som var den farligste.

*Knut Erik Eliassen overlater ordet til Tore Midtvedt.*

*Tore Midtvedt:* Jeg kommer litt etter Claus Ola. Jeg var på Aker sykehus. Bergen student med en del av den kliniske utdannelsen i Oslo på Aker, og så reiste over til Bergen. Og Bergen Universitet underkjente alle de forelesningene vi hadde hatt i Oslo, så jeg fikk mikrobiologi dobbelt opp. Så jeg ble jo nødt til å bli mikrobiolog. Da jeg var ferdig med turnustjenesten og militæret, vinteren 1960-61 så søkte jeg i Bergen og Oslo om jobb på mikrobiologisk laboratorium. I Bergen var det en del formaliteter, så jeg begynte på Wilhelmsen. Ellers hadde jeg nok valgt Bergen. Og der som yngstemann på kaptein W. Wilhelmsen i april 1961 så ble jeg jo satt til å undersøke resistens for det var jo lavprioritet. Det var ikke noe som det var noe særlig fremtid i det der! For de andre syslet jo med vitenskap og jeg oppdaget veldig fort at det var et primitivt område, det å undersøke på resistens. Husk at på den tiden var det ingen samkjøring, det var ingen regelverk. Vi brukte ulike medier. Det var et rundskriv fra Folkehelsa at om en tilsatte litte granne mer sukker så ville noen bakterier vokse videre. Og kriteriet for inndelinger, det var sånn helt tilfeldig valgt. Omtrent samtidig med dette så, jeg hadde jo interesse for antibiotika så jeg syntes dette var moro, så kom det da i 1961, så kom Beecham og norsk ASTRA de kom med doktacillin, med ampicillin. Så jeg ringte til norske ASTRA og ba om å få støtte, og jeg fikk 12 gram med ampicillin. Og ingenting mer. Så tok jeg de 10-12 grammene med ampicillin og undersøkte. Ja det var sjefen Arne Skau, (til Solberg) hvis du husker det? Sjefen som kom ned med det, og undersøkte resistens forholdene og standardiserte kriteriene. Svenskene var lengre fremme enn oss, så jeg brukte svenske kriterier, standardiserte mediene, og gjorde da en undersøkelse (viser artikkel) på urinveisisolater og om hvordan ampicillin var mot urinveisisolater.

Jeg gjorde noe mer, jeg undersøkte også hvordan en da kunne indukere til resistens, det er feil å bruke ordet induksjon det var ikke oppfunnet innen mikrobiologien på den tiden, men hvordan mikroben kunne utvikle resistens. Jeg dyrket suboptimale konsentrasjoner og så ble de resistente. Dette satte jeg sammen til en artikkel, og siden jeg hadde fått 12 gram så oversendte jeg den til Astra. Tre dager etterpå så stod forskningssjefen i ASTRA og ville prate med meg.» *En underbar artikkel Dr. Midtvedt, men ...*» Jeg skulle få teknikere og hjelp om jeg ville gå videre, men ikke publisere. Kvelden endte på Telle, det var en veldig fin, dyr og fuktig restaurant på den tiden, og han kom opp nesten morgen og jeg sa nei, jeg vil publisere.

Dette middelet utvikler resistens om det ikke blir brukt riktig. Vi skiltes ikke som venner og jeg publiserte. Min interesse for å gå videre med antibiotika den vakte også min interesse for å samarbeide med industrien for å lære både av dem og lære dem, et dualistisk forhold til industrien. Så det var en guds lykke kan en jo si.

Institutt for farmakoterapi det ble jo startet på den tiden. Og jeg ble da stipendiat eller hva det nå heter for noe, enten i mikrobiologisk farmakologi eller farmakologisk mikrobiologi. Jeg vet ikke, det spilte ingen rolle. Jeg fikk penger, og mitt hovedområde ble altså å følge antibiotika og skrive om det i terapispalten. Dermed fikk jeg også muligheten til å gjøre noen undersøkelser videre på det, og også frihet til å skrive i Tidsskriftet om retningslinjer. Og da kom det veldig kjapt underveis med at det var et veldig opppegående miljø i Bergen. Vi (Midtvedt og Solberg) hadde jo begge to hatt Bøe som underviser, og hans store interesse for infeksjonssykdommer og riktig bruk av antibiotika. Dette førte til at det var lett å samarbeide, først med Claus Ola, og så med de oppe på mikrobiologen. Da Asbjørn Digranes kom da ble det veldig lett på mikrobiologen. Han kom litt senere på 1960-tallet. Men husk på den tiden var det primitivt. Vi hadde ikke det nå klinikere kunne misbruke, men hadde ikke forståelse for smitteveier og smittemåte sånn som du har satt opp (til Knut Eirik Eliassen). Bakteriofag var litt inne, det visste vi litt om. Plasmider var et nytt begrep, at resistens egenskaper kunne ligge på plasmid og kunne gjøre det ute i befolkningen. Plasmid var noe du syslet med inne på laboratoriet det. Det var ikke noe du implementerte utover.

Det er en spiller til. Jeg vil bare konsentrere meg om 60-tallet, men det er en spiller til. Institutt for farmakoterapi har jeg nevnt, men det er en spiller til som trenger å bli nevnt. Og det er det som het SLK, Statens Legemiddel Kontroll. Vi hadde et regelverk, og vi hadde en paragraf som vi kunne bruke. Og det var noe så vidunderlig som behovsparagrafen. Og den ble brukt.

*Knut Eirik Eliassen:* Når kom den i sving den?

*Tore Midtvedt:* Den var i sving, jeg fikk vel mitt første oppdrag en gang på ... fra SLK (Statens legemiddelkontroll). Jeg kan godt fortelle om mitt første oppdrag på SLK. Det var å vurdere effekten av enterovioform, det er et sånt preparat som gud og hvermann brukte både profylaktisk og terapeutisk til diaré, særlig turistdiaré. Når SLK tok det opp, så var det ikke på grunn av at de satte spørsmålsteget ved effektiviteten, men det var fordi et av medlemmene i spesialitetsnemnda, Dedichen på Gjøvik vel, han var en



passionert laksefisker. Og så var det en brosjyre for enterovioform, sibiatroform, og på forsiden så stod det en laksefisker og så stod det nedenfor «når nøden er størst». En skulle ikke få diaré når en stod der ute i elva. Og en spøker ikke med en laksefisker. Så han tok opp spørsmålet om den brosjyren. Og saken ble oversendt til Institutt for farmakoterapi, og siden jeg var yngste jungmann om bord så fikk jeg saken til utredning. Hvor effektivt var dette middelet? Jeg kontaktet SIBA og jeg fikk 22 kilo med litteratur avsendt, og jeg kontaktet også de andre. Det var ... preparater. AFI hadde sitt. På de 22 kiloene litteratur så var det ikke et eneste et som var sånn som det skulle være. Det var bare statements; «*jeg overlege, professor, doktor med., doktor doktor osv, jeg bruker nå det, og det er veldig bra*», og mange sånne statements. Jeg skrev da tilbake til SFK og sa at siden ikke det var noe, og det var to eksperimentelle på lur, som viste at det kunne absorberes. Det var et JHD preparat dette her, så det kunne absorberes. Det hadde de funnet ut. Og jeg sa at når det ikke var effektivt og når det var mulig at det ble absorbert, så mente jeg at burde det forbys. Hvorfor skulle en ha noen sånt? Jeg var veldig primitiv og enkel i min tankegang. Det kom da opp i nemnda, og så gjorde de det salomoniske at 100 pakningene ble forbudt, men 5 X 20 kunne du godt kjøpe. Jeg bestemte meg for at hver bidige gang det kom noe nytt om bivirkninger av middelet så skal jeg være i terapispalten.

Etter at det var 10 000 tilfeller av optisk nevritt i Japan så ble det forbudt. Vi kunne ha forbudt det lenge før i Norge, men svenskene kom og forbød det og så fulgte vi etter. Dokumentasjonen var der. Og når det ble så mye optisk nevritt i Japan, så var det ikke fordi de misbrukte det, men de hadde, skal en si et enzymssystem som de mente metaboliserte stoffet litt annerledes, men det var ikke effektivt. Så etter hvert så kom det en god medspiller. Det var statens legemiddelkontroll. Og etter hvert så ble det skapt en hemmelig antibiotikagruppe, hvor vi to (henviser til Solberg) satt. Og det var en mafia.

*Anne Kveim Lie:* Når var det?

*Tore Midtvedt:* Når var det, slutten av 1960.

*Claus Ola Solberg:* Slutten av 60-tallet. Det som heter Statens Legemiddelverk i dag, men alle har jo sluttet der oppe i dag

*Tore Midtvedt:* Før dette møtet, jeg har fremdeles gode kontakter der oppe, så jeg tok kontakt og spurte hva det er mulig å få ut, for alt dette ble jo dokumentert. Alt dette er jo lagret, alt dette som ble skrevet av departement

utredninger alt sammen ligger lagret der. De mente at det var hemmeligstemplett. Jeg mente at dette er en historisk utredning, så jeg tror at historiske dokumenter, etter 40 år så kan de, når det gjelder rikets sikkerhet, så tror jeg de kan komme frem. Så jeg mente at alt det som er fra 60-tallet det kan nå trygt komme frem. Vi som var konsulenter, vi var hemmelige. Det var bare en gang som Statens Legemiddelverk ba meg stille opp. Jeg hadde vært hard i mot minozykliner. Jeg hadde saga rett av. Og så ble Lederlee så forbanna, at de forlangte å få møte konsulenten.

*Skifte av tape – noe av dialogen er tapt*

*Midtvedt fortsetter:* Og etter hvert så fulgte de andre etter. Jeg fortalte jo om dette oppe på SLK. Og hver gang disse..., midlene må jo fornyes med visse mellomrom, så forsvant de stille ut. Så det er mulig å påvirke industrien Det har både Claus Ola og jeg.

*Claus Ola Solberg:* Ja, det har vært et veldig godt samarbeid i Norge.

*Tore Midtvedt:* Det var et dansk firma som hadde den kombinasjonen...

*Ukjent:* Kombinasjonen av fenoksmetylpenicillin og elsofynamid. Det var ikke langtidsvirkende, det var et middel tilsvarende da sulfaene gikk ut. Det var industrien selv som faset de ut. Det går an å sende varselssignal til dem.

*Claus Ola Solberg:* Ja jeg mener den snevre indikasjonsstillingen vi hadde, eller området vi fikk innført for forskjellige antibiotika har kanskje vært medvirkende til den sene resistensutviklingen i Norge.

*Knut Eirik Eliassen:* Men ble midlene kun avregistrert i Norge?

*Tore Midtvedt:* Ja. EU var ikke oppfunnet!

*Knut Eirik Eliassen:* Men hvis det var et dansk firma ble det fortsatt...

*Tore Midtvedt:* Jada. Og det er klart det at når da CIBA fortsatte å selge entero i alle andre land.

*Ernst Arne Høyby:* I Afrika og...

*Tore Midtvedt:* Jada. Og ASTRA har sannelig svin på skogen når det gjelder alle preparater som ble avregistrert her. Det er ikke noe firma som gjør noe frivillig utover der det blir satt lys på det. Det har jeg ingen holdepunkter for altså. Men det viktigste er å feie for egen dør. Jeg tok nå med meg den der om doktacillin, du kan få den (gir Eliassen kopi av artikkel). Men det viser seg det er en primitiv, enkel undersøkelse, men den skapte irritasjon hos ASTRA.

*Morten Lindbæk:* Og de ba deg pent om ikke å publisere?

*Tore Midtvedt:* Åh ja. Jeg skulle få gull og grønne skoger. Ja nå blir det mimring, men siden jeg fikk lov så. Kort tid etter at den var publisert, da snakker vi om tidlig 1963 eller i 1963. Den ble publisert i 1962, men så skulle middelet introduseres med brask og bram på det Skandinaviske markedet. ASTRA inviterte folk i fra kliniske avdelinger og fra laboratorier i Norge til å komme til Södertälje. Bakteriologisk institutt på Wilhelmsen på Riket, de meldte på meg, og de fikk til svar at nei, jeg visste så mye om middelet at det var ikke nødvendig at jeg kom. Da ble jeg litt forbanna. Så jeg ringte til Knut Næss på Institutt for farmakoterapi og sa, for de hadde også fått, meld på en, men ikke sett på navn. Og når vi kom til Södertälje hele kontingenten og forskningssjefen Wahlquist sto oppå trappa. Det var en liten bygning og jeg gikk frem og hilste på han, da trodde jeg han skulle få hjerteinfarkt altså, men, han kunne jo ikke be meg snu, så det var det.

*Knut Eirik Eliassen:* Vil du fortelle litt om, det er fremdeles 40-45 år igjen til i dag.

*Tore Midtvedt:* På 45 år så har en da, på den tida på Institutt for farmakoterapi så fikk en lov til å skrive generelle retningslinjer. Jeg fikk lov til å trekke frem det som var galt. Nå er ikke Lystad her, men Lystad og jeg vi skrev «*Generelle retningslinjer for bruk av antibiotika*». Vi forsøkte også å klappe inn dette her, enkelt og liketil sånn at allmennpraktikeren kunne leve etter det. Og den tok jeg med.

*Fra bordet:* Det er ikke så lenge siden?

*Tore Midtvedt:* Nei, den holder vann.

*Solberg:* Retningslinjer for bruk av antibiotika, ja!!

*Tore Midtvedt:* Og Lystad og jeg, vi tok også for oss bruken av, la oss si kombinasjonspreparatene. Hva regelverket er for det, og fikk gjennomslag for det. Det var gode regler som kom da. Og så var det en gruppe til som var viktige, og det var farmasøytene. Det var også en gruppe vi kunne spille sammen med, de var interessert i at midlene ble brukt riktig. De var veldig interesserte i å få god informasjon om det. Og etter 1960 jobbet jeg stort sett som konsulent for Institutt for farmakoterapi. I 1970 årene så fikk jeg da en fast stilling på Wilhelmsen og kunne begynne å utvikle system for resistens. Da kom dataalderen. Og her i Norge var vi faktisk veldig tidlig ute med å etablere og forsøke å etablere et system for å registrere all mikrobiologiske data. Vi hadde et samarbeid mellom Statens institutt for folkehelse. De skulle ta virologien. Gades institutt eller Bergen, skulle ta immunologien eller serologien, og vi på Wilhelmsen skulle ta bakteriologien med resistens. Vi hadde tekniske problemer. To av oss hadde IBM og en hadde Norsk Data. Så det var det vanskeligheter med. Men vi skapte et system for å registrere antibiotikaresistens som fremdeles er oppgående. Og i det systemet et eller annet sted, så ligger det. Ja, jeg reiste jo til Sverige, og på begynnelsen av 80-tallet så skjedde det som ikke skulle skje. Vi hadde jo bare en IBM maskin på Rikshospitalet, og jeg fikk en telefon fra sjefen for EDB avdelingen. «*Tore, sett deg*». Jeg satt. Så hadde de ved en feil trykket på feil knapp, så nå var over 50 000 resistens bestemmelser altså utradert. Og det var ikke bare inndelinger 1,2,3,4, men vi hadde finurlig målt 4 millimeter hemningsone på hver bidige stamme. Og vi kjørte kontroll, en til to ganger i uka kjørte vi kontrollstamme slik at vi visste at oppsettene var bra. Jeg satt og så begynte jeg å tenke. Vi var jo så primitive på den tiden at vi noterte alt ned, vi skrev det ned for hånd. Og så måtte vi punche det på hullkort, og så leverte vi hullkortene inn. Jeg gikk ned på labben, og ut i fra skuffer og skap så dro vi fram kartong etter kartong med hullkort. Og etter noen timer så ringte jeg ned til Hope og sa; «*Hope sett deg*», og han satt seg. Så sa jeg; «*Hør her, nå sender du opp en mann med ei kjerre*» og så fikk han, vi mangla 400 hullkort, resten fant vi. Slik at systemet ble etablert. Vi har publisert mye om systemet og om hvordan vi kunne følge resistensen. Vi kunne gi klinikerne råd veldig nøye ved hjelp av det systemet der. Vi drømte, både Digranes i Bergen, Jørgen og sjefen oppe på EDB avdelingen oppe på SIFF (Statens institutt for folkehelse), vi drømte om å lage et nasjonalt system. Som vanlig fikk vi ikke ressurser. Helsedirektoratet klarte å få det bort, så det ble aldri skapt. Men fremdeles så ligger det noen store ruller, men nå tror jeg dere må på teknisk museum for å få det kjørt altså. Men dataene er der, og det er publisert mye på det. Også fra Haukeland så

har Digranes publisert mye om resistens og resistensutvikling. Jeg antar det finns, men det kan ta litt tid.

*Knut Eirik Eliassen:* Det var det materialet Digranes var litt redd for at hadde forsvunnet.

*Tore Midtvedt:* Altså, jeg var redd for at alle de dataene vi hadde målt i nesten ti år, at de var forsvunnet. Men de var ikke det. De lot seg kjøre inn igjen, så det ble etablert. Og vi hadde jo et fantastisk system. Og vi kunne følge resistensutviklingen. Jeg husker godt da den første meticillin resistente stafylokokken dukket opp på en nekro-nyre i fra Hamburg og så videre. Da hemofilus begynte å bli resistent, så kunne du blinke ut det herre her, men det var på 70-tallet.

*Anne Kveim Lie:* Hva slags data var det dere fikk inn da? Fikk de nasjonale, nasjonalt register?

*Tore Midtvedt:* Det ble skapt på midt på 70-tallet. Jeg har to bøker om det systemet, og det er også dokumentasjon på det. Jeg tror jeg har med de i Stockholm, det er sikkert også lagret et eller annet sted på SIF. Vi holdt et stort møte oppe på Venabu hvor vi forsøkte å samle, alle var enige om at denne veien skulle vi gå, og så klarte vi det ikke. Vi hadde et system second to non. Amerikanerne ville kjøpe det. Et hovedproblem var å få maskinene til å prate med hverandre, det var ikke mulig på den tiden. Vi hadde både en IBM og en Norsk Data mann på dette seminaret. Jeg husker ikke det franske ordet på dette, men i stedet for å bruke «*J'accuse*» så brukte jeg ordet jeg krever. Jeg husker ikke det franske... (fra bordet: «*J'demande*») jeg krever at vi skal samarbeide og de lo av meg. Jeg kunne ikke være så naiv. De skulle ha markedet. Men systemet finns fremdeles på mange laboratorier, en avart av det. En strippa del når det gjelder miljø bakteriologien. Men samkjøringen, den ble det aldri noe av, dessverre. Og så skulle mange snekre sammen sitt eget system. Så nå er det mange flere ulike registrerings-systemer som går på resistens data, så nå er det vanskelig.

*Knut Eirik Eliassen:* NORM er det et svar på....?

*Tore Midtvedt:* NORM ble skapt av en gruppe av infeksjonsleger og mikrobiologer som så at dette det måtte vi gå videre med. Grunnen til at den ble etablert, det var at, vi snakker om 70-tallet. I hele 60- og 70-tallet så hadde svenskene vært dominerende. Vi hadde en fantastisk mann i Sverige som

het Hans Ericsson. Han var laborator på Karolinska sjukhuset. Han begynte med resistensbestemmelse. Han skapte et firma som på svensk heter Lantvärket som laget disse antibiotikalaboratoriene. Han fikk over en veldig dyktig amerikaner som het Sherry. Og det finnes et eget volum av *Acta microbiologica scandinavia* hvor hele det teoretiske grunnlaget for alt dette ble lagt. Og dette forsøkte han å få innført på de mikrobiologiske laboratoriene i Norge. Han inviterte folk over og han betalte reisen for oss. Vi satt der og diskuterte. Alt dette var vel og bra. Men disse kravspesifikasjonene for da å bestemme om en bakterie er følsom eller resistent, det må også holdes opp mot hvor mye du gir, mot dosering. Hvor mye får pasienten? Og så var det forskjell i forslag til dosering mellom Norge og Sverige. Så på et møte så ble det sånn at de svenske anbefalingene de var, de var ikke norsk dosering. Så jeg tok opp spørsmålet om hvorfor disse sonegrensene, og hvorfor disse doseringene, og fikk til svar at de var i henhold til FASS. Jeg spurte provokatorisk som vanlig, hva er FASS, men jeg visste jo det. Så bestemte vi i Norge og danskene at her skulle vi forsøke å komme frem til våre egne kravspesifikasjoner, våre egne sonegrenser, slik at vi kunne samsvare i hvordan midlene ble brukt i Norge. Og da tok foreningen for mikrobiologi og infeksjonsforeningen, som da var startet, de tok initiativet. Da ble det skapt en antibiotikagruppe som da møttes, hvor det satt klinikere og bakteriologer, og så hadde vi diskusjoner gang etter gang. Om hva som skulle være norske sonekrav. Og vi tok det preparat etter preparat og sone etter sone. Og vi hadde mange debatter om vi skulle ha tre eller fire. På den tiden delte vi det inn etter fire. Hvis vi skulle gå over til SIR, var da i tre eller fire. Alt dette er historie og det finnes dokumentert. Det ble utgitt et par artikler før NORM kom inn i bildet. Og så kom da NORM inn, som ble støttet av det offentlige, til å da følge dette videre og tok opp dette samarbeidet videre. Men dette var en ti år før NORM kom, så eksisterte det en gruppe som tok opp de norske forholdene. NORM har hele den dokumentasjonen, det er jeg overbevist om at det ligger der. Jeg har nok en del og Digranes har sikkert noe, Asbjørn.

*Claus Ola Solberg:* Det var tre sykehus i Norge som stadig var fremme. Det var Kaptein Wilhelmsen, så var det Gades institutt i Bergen og så var det litt Trondheim.

*Tore Midtvedt:* Lite Trondheim på den tiden, for vi var jo litt sånn eneveldige. Heldigvis så var det jo, vi tenkte ikke så mye på geografi, men den komiteen formerte seg med knoppskyting, men det fungerte, rådene ble fulgt. Det var det viktigste, at vi hadde backing i de kretsene vi kom i fra. Så når vi

kom med sonegrenser og anbefalinger, så ble de fulgt og lagt til grunn, for det var godt dokumentert

*Morten Lindbæk:* Når du sier at dere var eneveldige, var det egentlig i Evangs ånd at noen eksperter de visste hva som var viktig, og da hadde de også, hva skal jeg si, mulighet til å være eneveldige?

*Tore Midtvedt:* Det er klart at Evang han var medskyldig til at jeg Når han skrev i «*Vi vet*» osv om antibiotika og politikk, jeg var veldig svak, både i studietida og på gymnaset, for Evangs holdning til dette. Han mente at kunnskap skulle styre, og så fikk det være litt på hofta med demokratiet.

*Claus Ola Solberg:* Men han hadde nok god kustus.

*Knut Eirik Eliassen:* Hvilken periode virket han i?

*Tore Midtvedt:* Han døde jo på 60-tallet en gang. Mork kom jo etter, og Mork var jo også en herlig type.

*Aina Schiøtz:* Han ble syk i 1976, så de siste årene, så de siste årene så var det, nei nå ble det helt borte...

*Tore Midtvedt:* Men Mork var jo også..., det er klart det gikk ut veldig mye rart fra Helsedirektoratet. Bare for å ta et rundskriv i fra 1960-tallet. Tetracykliner kunne jo gi en del ubehag. Når det ble magebesvær så anbefalte Helsedirektoratet at når du tar tetracykliner, så ta det sammen med et glass melk, da blir det mindre magebesvær. Og jeg viste ikke noe om det. Jeg hadde vært litt i Sverige og kom tilbake og underviste om kalsiums betydning for absorbasjon av tetracyklin. Og så var det en student som kom drassende med dette direktivet i fra Helsedirektoratet. Det ble raskt trukket tilbake. Jeg kunne bare ta en telefon opp og fortelle om det, og så forsvant det.

*Aina Schiøtz:* Hvordan var kontakten med Helsedirektoratet, og med Evang spesielt?

*Tore Midtvedt:* Nei, det var ikke sånn. Lille jeg våget ikke det, men på faglig grunnlag. Når du kunne dokumentere at kalsium i melk gjorde at du ikke fikk noe absorbasjon, jeg vet ikke hvem som trakk det tilbake, men det forsvant.

*Aina Schiøtz:* Men viste Evang interesse for dette feltet i det hele tatt?

*Tore Midtvedt:* Nei, ikke som jeg merket, og det er klart at det var lav prioritert. På Wilhelmsen og på andre steder så var det et lavprioritert område for antibiotikaresistens. De hadde ikke oppdaget at pasient nummer to som fikk penicillin, han utviklet penicillin resistens og døde. De trodde at antibiotika skulle, var det ikke det ene middelet, så skulle det andre kunne brukes. Det var stor optimisme.

*Aina Schiøtz:* Hvem var det som hadde ansvaret for dette feltet i Helse-direktoratet?

*Tore Midtvedt:* Har ingen aning, det var langt over mitt nivå. Jeg var yngstemann om bord. Mellbye var jo en god mann for mikrobiologen. Han var vel nestkommanderende og var en veldig god mann før han gikk over og var stadsfysikus i Oslo

*Aina Schiøtz:* Han var vel overlege for Hygienekontoret, han?

*Tore Midtvedt:* Ja og han skapte et ord, «demokrati».

*Claus Ola Solberg:* Mellbye var en veldig bra mann. Han satt jo i Statens, altså oppe hos dere (peker på Høiby) oppe på Folkehelsa i mange. Han satt jo i rådet sammen med Hareide, og jeg må si jeg lærte mye av han. Han var jo med på å etablere MSIS, altså det her bladet som går ut fra...

*Tore Midtvedt:* MSIS det er dette meldesystemet..

*Claus Ola Solberg:* Det var Mellbye som støttet opp under alt dette her, og forskning på resistens også vil jeg si. Han var veldig flink. Ga penger til Bergen blant annet. Det var han som skaffet penger til at jeg kunne gå i gang med stafylokokkforskning.

*Tore Midtvedt:* Uten å si noe om Folkehelsa, ekspertisen satt ikke der oppe. Det var før Arne begynte og det var før, det var ikke så stor interesse for resistens der oppe. De var ikke de ledende når det gjaldt å ta opp de problemene. De kom sterkt på banen senere, men ikke den tida.

*Aina Schiøtz:* Men på 70-tallet så...



*Tore Midtvedt:* På 70-tallet, ja, men på 60-tallet så...

*Claus Ola Solberg:* Men Lerche var jo litt interessert da, det vil jeg nå si, i antibiotikaresistens. Han satt som direktør der oppe.

*Tore Midtvedt:* Lerche var også en utmerket mann for mikrobiologien, men du kan si at det var så mange andre ting. Det var en utbygging som måtte foretas av helsevesenet. Det var utbygging av mikrobiologisk service osv. Og resistens og problematikken, det var noe som de enkelte laboratoriene og den enkelte gruppe fikk skjøtte sjøl. Det var ikke noe nasjonalt angeligende.

*Aina Schiøtz:* Når var det det virkelig kom opp for fullt, var det på 80-tallet?

*Claus Ola Solberg:* Resistensproblemet? Jeg vil nå si at det begynte på 50-tallet med stafylokokkene. For det første så var det gonokokkene som begynte å bli resistente, men også stafylokokkene.

*Aina Schiøtz:* Jeg tenkte med den offentlige interessen.

*Ernst Arne Høiby:* Nei det var jo på midten av 90 – tallet nesten, at det virkelig eksploderte.

*Claus Ola Solberg:* Jeg forstår at det eksploderte, men det var mange som drev undervisning på det her feltet.

*Knut Erik Eliassen overlater ordet til neste aktør som er Ernst Arne Høiby*

*Ernst Arne Høiby:* Nei jeg vet ikke hva jeg skal si jeg. Jeg er i hvert fall medisinsk mikrobiolog og har holdt på en god del år. Var ferdig utdannet i Oslo i 1970. Så fikk jeg militærtjeneste på forsvarets mikrobiologiske, og da ble jeg sittende fast i faget på en måte, helt tilfeldig, for jeg hadde andre planer. Men det betyr at jeg har vært med å se en del av dette, og undre meg over disse fantastiske biologiske ting. Og jeg har da sett på nært hold en del av den resistensutviklingen som har vært. Og så skrev jeg en sånn veiledningsbok om antibiotikabruk på Radiumshospitalet for noen år tilbake. Og her er det en tidstabell som kanskje kan være av en viss interesse (viser). Det er de som Schjøtt-Rivers kalte for så kallede «ortsier» i kolonner bortover også er det ulike mikrobetyper og hva som har skjedd bortover, noe norsk og noe internasjonalt. Og det er fantastisk interessante ting. Jeg skal bare

nevne noen eksempler. I 1963 tror jeg det var, så var det Naomi Dattas gruppe som oppdaget Tem-1- betalaktamasen. Jeg tror det var Japansk i shigella. Og dette ble sett på som noen sånne snurrepipperier, ikke sant, og dette betyr ingenting. Og så plutselig så kom det en artikkel i JAMA i 1974 om betalaktamase hos *Haemophilus influenzae* som jo var en veldig viktig årsak til meningitt hos unger, ikke sant. Og så to år etterpå med så mange dagers intervall (viser fem fingre) så ble det oppdaget to gonokokker i England, en i Atlanta, Georgia og en i Oslo som hadde betalaktamase og det er altså Tem. 1- betalaktamasa som altså har hoppet over fra E-coli, Shigella til helt forskjellige mikrober. Og hvorfor er det sånn, ikke sant. Det er forskjellige måter å forklare dette på, men mistanken, disse monokokker de kom jo fra «Saigons røde rose», som jeg tror den gikk under dekknavnet som. Men poenget var vel at prostituerte gikk kontinuerlig på penicillinbehandling. Kanskje til og med «proka-penicillin» eller benzatin-penicillin som gir veldig lave serum konsentrasjoner i en mnd og beskyttet for eksempel mot streptokokkinfeksjoner i 1 mnd. Også er det dette med hvordan Entero-bakterier kommer i kontakt med gonokokker, det gjør de jo ikke sant. For gonoré kan du ha både i rektum og både hos kvinner og menn, ikke minst hos homofile menn da.

*Tore Midtvedt:* Arne får jeg lov til å skyte inn at de to første penicillinresistente gonokokkene i Norge, de stammene ble kalt for Rosa og Benoni.

*Ernst Arne Høiby:* Ja. Det er to artikler, gonokokkartikler, tror jeg, at jeg har greie på. Den ene var det Christian Ødegård som skrev og så var det en fra Liverpool og en fra London tror jeg. Og en fra Atlanta. Så det er et eksempel. Det er noen veldig viktige biologiske funn de seinere år synes jeg. Og det er en artikkel i fra PNAS fra 2002, som gjør multilocus sekvensstyping av *Staph Aureus*. Og det er altså å ta husholdningsenzymer som alle så og si levende celler må ha, glucosinase, hydrogenase, ting som sikkert mange av oss ikke har greie på. Så tar man en bit av det genet, og så sekvenserer man helt matematisk nøyaktig hvilke basesekvens den har. Og så er det et allel for det genet ikke sant, med den basesekvensen som svarer til visse aminosyrer. Skal man gjøre dette på 7,10 eller 12 ulike husholdningsenzymer, da får man nummeret på allelen etter et internasjonalt system sånn at alle snakker om det samme. Da vil en stamme, en klon vil være karakterisert av et antall tall som svarer til hvor mange enzymer man har undersøkt, det er helt entydig. Og det kan reproduseres alle steder, for det å sekvensere det er veldig nøyaktige ting. Og det man da har funnet ut, er at når man går tilbake til Claus Olas stafylokokker fra 50-tallet og sånn, eller retttere sagt

ennå tidligere, fordi resistent *Staph aureus* utviklingen det begynte på 40-tallet. Jeg hadde faktisk en bror som døde av stafylokokkpneumoni på Ullevål et halvt år gammel, etter å ha blitt lagt inn for diaré, men det er nå så. Men det er de samme stammene som går igjen, altså som er blitt meticillinresistente etterpå. De har plukket opp mer og mer resistens, sånn at det er persisterende, epidemiske internasjonale stammer som er det store problemet. Det er de som herjer engelske sykehus og som er mye, mye viktigere enn disse kun meticillin resistente stammene som vi også ser i Norge, som ikke er resistente mot mange andre antibiotika. Hvis man gjør det samme på pneumokokker, og det er sånne databanker som tar vare på alleler for disse enzymene og klonalitet, de finnes på en rekke mikrober etter hvert. Hvis man gjør det samme på pneumokokker så er det akkurat det samme. Det er visse internasjonale multiresistente, penicillin resistente kloner som er mye vanskeligere å bli kvitt enn sånne som bare er litt tilfeldige med litte grann økt MIC her og der.

Og dette er, og da er vi fremme i dag, for jeg satt og reviderte et manus i dag morges, og det var effekten av konjugert sjuvalent pneumokokkvaksine på forekomsten av systemis pneumokokksykdom hos små barn i Norge. Det er nemlig sånn at de såkalte barne-serotypene, det er over 90 ulike serotyper av pneumokokker, de såkalte barneserotypene som denne vaksinen tar i hovedsak. De er blant dem man finner de internasjonale pneumokokklonene som er multiresistente. Og så er det jo så fantastisk at denne vaksinen da også utrydder bærerskap. Og det gjør ikke polyzakkaridvaksinen som vi har hatt før. Få vaksiner gjør det, men de konjugerte ser ut til å gjøre det. Hemofilusvaksinen gjør det også. Og erfaringen fra USA og de begynte i 2000 med denne vaksinen, og vi begynte 1. juli i 2006. Men det man da har bevist indirekte, det er for det første i og med at man vaksinerer små barn, så angriper man kilden for pneumokokkinfeksjoner hos eldre, sånn at dette den har flokkeffekt. Altså besteforeldregenerasjonen og foreldregenerasjonen er beskyttet når barna har fått denne vaksinen som utrydder bærerskap. Så dette er et av de virkelig effektive få trekkene jeg vet om mot antibiotikaresistens De har også funnet 40 % eller noe sånt, fall i forekomsten av antibiotikaresistente systemiske pneumokokkstammer hos eldre i USA. Og vi ser antageligvis det samme. Dette er virkelig interessant. Vi skrev en artikkel i fjor høst i Journal of Clinical Microbiology om penicillin resistente pneumokokker i Norge. Og vi har hatt disse internasjonale klonene med jevne mellomrom, men de har «*disappeared in time and space*», altså det er ikke cluster av dem. Så av en eller annen grunn, så har de ikke spredt seg i Norge. Det er en på Sunnmøre i januar, så er det en i Bergen i mars året etter i motsetning til islandingene som har hatt en svær epidemi

av 6b stammen, den såkalte spansk – islandske stammen. Hvorfor det er sånn kan man jo lure på, men det er jo kjempeviktige spørsmål. Det man alle drømmer om, det er jo en konjugert stafylokokkvaksine som kan ta MRSAene. Men det er langt fram.

*Claus Ola Solberg:* Det har man holdt på med i mange år. Stafylokokkvaksinen har man holdt på med i 50 år tror jeg.

*Tore Midtvedt:* Man må koble proteiner til enzymer og få en helt annen etologi ut av det, det er jo fantastisk viktig. Så jeg har akkurat foreslått at man skal begynne å bruke denne sjuvalente vaksinen til husstander der hvor sånne resistente pneumokokker er funnet. For hadde vi hatt noe tilsvarende på MRSA siden, så hadde vi satt Bærdal i gang med det direkte. Men det er et interessant spørsmål, og kunne vært et forskningsprosjekt.

*Christoph Gradmann:* The concept of resistance in the 70-ies and beyond so to say was related to new technical means. And I would just like to – from my background in medical history – go a little bit into the question: How was it related to clinical medicine in these days? Because I found in the literature that what we had in the 70-ies and beyond was a widening of antibiotic resistance. We have had a changed composition of the patients that are in the hospitals. And the question is what does this contribute to? For example, we have seen the arrival of more and more people who get transplants and who have impaired immunities. We have the arrival of people who get intensive chemotherapy for certain cancers. So the question is how much is the development of resistance in the 70-ies and the 80-ies influenced by the changes, which lie apart from the changes by the side of antibiotics, the changes by the side of the patients so to say.

*Tore Midtvedt:* Immunsuppresjon.

*Ernst Arne Høiby:* Nei altså., det er sikkert veldig viktig, bare for å ta staffene da., altså antibiotikaresistens, sånne helt fantastisk rare ting. Altså i det øyeblikket Claus Ola fikk meticillin i Bergen i 1960 (Solberg: 1961) 1961, samme året i oktober eller noe sånt noe så ble den første meticillinresistente stafylokokken beskrevet..

*(Alle prater på en gang, det er vanskelig å høre...)*

*Den første MRSA epidemien i Trondheim*

*Ernst Arne Høiby:* Det var i Trondheim, det var i 1965.

*Claus Ola Solberg:* Hele sykehuset måtte evakueres.

*Tore Midtvedt:* Men jeg tror pasienten var fra Akershus

*Ernst Arne Høiby:* Det vet jeg ikke, men for den første, bare noen måneder etter at stoffet var kommet, så har vi et annet eksempel som er helt annerledes. Det er vankomycin, det var jo et alternativ til penicillin for staffer. Det kom i 1955, og da var det så dårlig rensa at det var helt brunt og ble kalt for Mississippi mud. Det var nå så, men det gikk 31 år før det helt plutselig dukket opp, vankomycin resistente enterokokker. Og hvorfor det kan man jo lure på. Men det svarer litt på det du snakket om. For en av de tingene som virkelig ligger bak resistensutvikling hos staffer, det er fremmedlegemeinfeksjoner, intragenovene devices og alt det der. Og også mye mer bruk av vankomycin til den typen ting. Hvite staffer og sånt noe som er mye mer resistente, og som kanskje er forløperen til at de gule staffene blir like ille.

Også er det en ting til, og det er muligens minst like viktig. Og det er oppdagelsen av pseudomembranøs enterokolitt. *Clostridium difficile* enterokolitt, veldig alvorlig. Særlig hvis man ikke skjønnte hva det var, så var det vel 50 % letalitet på tilfellene. Men de ble behandlet med per oralt vankomycin som ikke absorberes, i store mengder. Og det er klart at da har du en situasjon som er annerledes enn man hadde, nemlig når man snakket om å gi litt for lite antibiotika. Sånn at du lar mutantene slippe gjennom antibiotikakonsentrasjonen. Mens her er det massive greier ikke sant. Altså tre tusen milligram per liter feses. Men hvis det da virkelig skjer en sånn usannsynlig sjelden, men veldig viktig event, så kan det plutselig ha enda større betydning enn en liten mutasjon altså. Så det er også et poeng.

Og så greier man jo å flytte over enterokokkenes vankomycin resistens. Det ble beskrevet i 1986 tror jeg, i 1988 men denne er fra 1986. I 1992 var det noen som klarte å få det over i labben på en staff. Og i 2002 skjedde det i USA, massiv vankomycin behandling av en pasient med leggsår eller noe sånt noe som også hadde enterokokker der. Og jeg tror at de beviste at det var den samme. Det var det som hoppet over, og det er helt fantastisk for det er et cluster av gener på ni stykker. Veldig komplisert biokjemi. Som da plutselig klarer å uttrykke en *Staph aureus*. Og da har du en ekte vankomycin *Staph aureus*.

Men så er det et annet poeng. Det har helt nylig kommet to artikler. En om ESBL ( Enterobacteriaceae-isolater med bredspektrert betalaktamase)

altså, for det glemte jeg å utvikle i stad, nemlig at TEM-1 er jo da utgangspunktet for de såkalte extended spectrum betalactamasis. Nemlig ved at de ved å mutere rundt det aktive setet på enzymet så kan de endre spektrum og for eksempel bli 3. generasjon staphylococcus polynaser. Og det er ESBLer. Og det har vært veldig vanskelig å vise at ESBL gir økt dødelighet hos pasientene. Men nå har det akkurat kommet en artikkel som viste det. Og en av grunnene er nettopp de som får denne type infeksjoner, både MRSA og ESBL i sykehus, det er ofte pasienter som har ligget der lenge. Folk med diverse antibiotikakurer har svære underliggende sykdommer og alle disse tingene. Og da er det er veldig vanskelig å korrigere for det. Men det har også akkurat kommet en artikkel fra Sverige, tror jeg, som viser at MRSA gir økt dødelighet.

*Claus Ola Solberg (til Christoph Gradmann):* Hva var det du egentlig ville vite? Var det hva immunsupprimerte pasienter har bidratt til resistensutviklingen? Var det det du tenkte?

*Christoph Gradmann:* Yes, in a certain sense it was a very general question. Whether in these days the question of the increase of resistance was discussed as being dependent on a changed composition of the patients that will come into, especially intensive care hospitals. Because if I contrast the fairly special history of resistance with the general history of hospitals in the 70-ies and 80-ies, what we find is a growth of intensive care medicine. And the question is, is that something that is related to one another, or would there be a protagonists who would discuss this as being a related phenomenon.

*Ernst Arne Høiby:* Det er klart at det å få inn transplantasjonspasienter er også sånn antibiotikamessig...

*Bytte av tape – noe av dialogen er tapt*

*Tore Midtvedt:* Da vil jeg si at det avhenger av hvordan du ser på problemet, og hvordan du takler det. Jeg kan begynne med nyretransplantasjonene. Når du nyre-transplanterer så er ikke pasienten immun suppressert, han blir det etterpå. Du begynner med medikasjonen etterpå. Han har sine hvite blodlegemer og han har forsvaret sitt i orden og da var det mer overvåkning. Da var det mer ansvar for meg å gjøre en mikrobiologisk overvåkning. Og dermed så ble det ikke sånn at de ga profylakse. Det var visse unntak, selvfølgelig. La oss si at den nyren var fra en pasient som hadde hatt en urinveisinfeksjon. Du kan lese unntakene for det ble en doktorgrad av dette.

De gikk igjennom materialet for fire fem år siden og de kontaktet de 100 største mikrobiologer, eller transplantasjonsavdelingene. 102 transplantasjonsavdelinger i verden ble kontaktet og 100 svarte. Det ble redegjort for hva de ga av antibiotikaprofylakse og ikke antibiotikaprofylakse. Langt de fleste ga, men de stedene hvor de ikke gir i forbindelse med transplantasjon, de har like godt resultater som de som gir. Du behøver ikke å gi før eventuelt pasienten blir immunosupprimert og du får en infeksjon. Men det krever mye av mikrobiologen. Da vi begynte med benmargstransplantasjon, bare for å si det, en benmargstransplantasjon pasient nummer en, to og fire som vi fulgte litte grann, det var flere bakteriologiske prøver i fra en pasient enn i fra øyenavdelingen på et helt år. En pasient mot øyeavdelingen. Så du må altså følge dem, men du behøver ikke å gi, du skal i grunn vente til problemene. Profylaktisk bruk av antibiotika det er få indikasjoner for det, og det skrev Lystad. Han skrev om det regelverket et eller annet sted.

*Knut Eirik Eliassen:* Men kan Norge ha skilt seg veldig fra resten av verden på det punktet?

*Claus Ola Solberg:* Jeg kan si at borte i USA i 1969-70 lenge før vi begynte i Norge med transplantasjon, så hadde jeg tilsyn med pasienter på ett av de største sentrene. Tre hovedsentre var det den gangen, i Seattle, i vest og på østkysten, og vi ga antibiotikaprofylakse til alle, både til benmargstransplantasjon, levertransplantasjon, og nyretransplantasjon. Dette var mange år før vi begynte i Norge. Så det var vanlig kutyme der. Mens Norge var et av de første land som faktisk ikke ga antibiotika profylakse. Men nå som så mye er sagt, så har jeg lyst til å si en ting, at får du først en infeksjon hos pasienter som for eksempel har en svær nøytropeni, som er transplantert for leukemi eller noe sånt, så er det vanskelig å behandle, mye vanskeligere. Problemet er at hvis du får med stafylokokker som er resistente, så har du i dag dårligere midler mot disse enn du hadde for tjue år siden.

*Tore Midtvedt:* Men du får altså ikke flere infeksjoner om du ikke gir profylakser enn om du gir. Så problemet er like stort uansett hva du har gjort initialt. Det er kanskje litt større om du har gitt noe, for da ..

*Claus Ola Solberg:* ...har du større sjanse for å få resistente mikrober.

*Knut Eirik Eliassen:* Men uavhengig av profylaksen, har det at man har fått mange flere immunosupprimerte pasienter, først med mer transplantasjon, så med avansert kjemoterapi, kreftbehandling og seinere har vi også AIDS

pasienter, har det ført til et større antibiotika trykk som har påvirket resistensen?

*Tore Midtvedt:* Det har det. Men det har også ført til et større trykk på de mikrobiologiske laboratoriene. Prøvetagningen stiger stadig.

*Claus Ola Solberg:* På det forrige møtet dere hadde diskuterte dere da hvor antibiotika brukes mest? På sykehus eller utenfor sykehus?

*Knut Eirik Eliassen:* Utenfor.

*Claus Ola Solberg:* Ja for 90 % av det som brukes, brukes utenfor sykehus i Norge i primærhelsetjenesten. Det er nesten 20 millioner konsultasjoner i dag, og ut i fra det er det bare en 600-700 000 som legges inn på sykehus.

*Anne Kvein Lie:* Hva var det i forhold til på 60-tallet, vil du anslå?

*Aina Schiøtz:* Jeg hadde et spørsmål for at endringen i pasientpopulasjonen som du var inne på, for det har jo blitt mange flere eldre som ligger på sykehus i dag enn på 60-70 tallet. Hvilken betydning har det hatt i denne sammenhengen?

*Claus Ola Solberg:* Ja, de har mye høyere forekomst av infeksjoner, mer antibiotikabruk og mer resistensutvikling. Og verre vil det bli.

*Tore Midtvedt:* Men alder i seg selv skal ikke være en indikasjon for antibiotikabruk.

*Claus Ola Solberg:* Nei, men hvis man får en infeksjon så må jo også de få antibiotika.

*Aina Schiøtz:* Men resistens hos den enkelte pasient kan vel kanskje utvikle seg over tid?

*Claus Ola Solberg:* Ja, og jo mer du bruker av antibiotika jo større er sjansen for at du akkvirerer resistente bakterier, særlig på sykehus.

*Aina Schiøtz:* Hvorfor det?

*Ernst Arne Høiby:* For der er det resistente bakterier.



*Tore Midtvedt:* Det er farlig å bli lagt inn på sykehus...

*Aina Schiøtz:* Ja, men det sa de på 1800-tallet også.

*Tore Midtvedt:* Ja, og det blir farligere og farligere

*Tore Midtvedt:* Jeg vil gjerne ha to anmerkninger og det er faktisk stafylokokker, og nå snakker jeg som økolog, stafylokokkene er faktisk noen av de viktigste bakteriene vi har. Det er viktig også for nyfødte å få dem. Det er to årsaker til det, og det er kanskje en grunn til at de er i perineum. Det første døgnet så blir alle nyfødte kolonisert med stafylokokker. De trigger to ting; de trigger forsvarsmekanismer som vi har i gastrointestinal tractus, og de trigger .... på huden. Det er de suverene til, begge deler. Det de gjør på huden har jeg ikke vært så særlig interessert i, det er ikke mitt område. De i gastrointestinal tractus, ikke minst i munnhulen, er med på å trigge forsvarsmekanismer der og de er også med på å skape grobunn for at bifido bakterier og andre bakterier i det hele tatt kan etablere seg. Uten at .... som stafylokokker og litt e-coli kom det, så kunne ikke barna få en bifidobakterier til å etablere seg. Så snille staffer det er mine venner.

*Claus Ola Solberg:* Ja jeg har gått med mine hele tiden jeg.

*Tore Midtvedt:* Ja og tilsynelatende med ingen skader på Claus Ola enn så lenge Så var det videreutvikling av det interessante du snakket om (til Høiby) clustere og om hvordan få resistens, vankomycin resistente staffer og enterokokker. Vi fikk jo det problemet i Norge med vankomycinresistente stafylokokker fordi vi brukte avoparicin i kylling og kalkun oppdrett. Vi fant altså enterokokker, stafylokokker eller vankomycin resistente eterokokker i disse kyllingfarmene, og vi har det enda.

*Fra bordet:* Og når var det?

*Tore Midtvedt:* Det var på 90-tallet. Hvis vi tar det kronologisk så var det.

*Ernst Arne Høiby:* Det ble forbudt 1. juli 1995 tror jeg

*Claus Ola Solberg:* Først i Danmark så i Norge

*Tore Midtvedt:* Historien er ganske enkel. Den ble først oppdaget i Tyskland, så i Danmark at avoparicin kunne trigge vankomycin resistens hos entero-

kokkene. Claus Ola og jeg vi hørte om det på et ICAAC møte når vi var over i USA i 1992. Da vi kom tilbake tok vi kontakt med Statens legemiddelverk, og de kunne fortelle at nei, det ble ikke brukt i Norge. Vi var over i USA neste år og fikk da høre at dette ble brukt i Norge. Jeg tok kontakt med Statens legemiddelverk som sa at dette ikke ble brukt. Og jeg sa jo, det gjør det. Så sa de ganske enkelt ja, men det ligger under Landbruksdepartementet og det er ikke vårt bord. Når jeg reiste tilbake til Sverige tok jeg og ringte Landbruksdepartementet og fikk fatt i han som da syslet med det. Han var først litt sur, så jeg måtte presentere meg med fulle pontifikalier med professor bla, bla sånn og sånn. Og så fortalte han at jo det ble brukt og nå hadde de lest rapporten fra Tyskland og de hadde lest rapporten fra Danmark. Forbruket året før var 987 kilo i Norge, og nå skulle de da undersøke om hvorvidt dette kunne gi resistens i Norge. Jeg ble litt spydig, jeg sa det var jo hyggelig å oppfinne hjulet for tredje gang. Kanskje vi heller kan være litt forutseende og forby det. To uker senere fikk jeg en telefon fra daværende rektor på veterinærhøyskolen, Kåre Fossum, som sa; «*Du Tore hva var det du egentlig sa til han i Landbruksdepartementet?*» For Kåre hadde blitt ringt opp fra Landbruksdepartementet, og mannen hadde spurt; «*Du, er det så ille som han Midtvedt egentlig sier?*» Uten å vite hva jeg hadde sagt så sa Kåre det er sikkert verre, og denne historien kan vi sikkert få verifisert av Kåre, hvorpå Landbruksdepartementet sa, «*Ja men da synes jeg vi skal forby det.*» «*Ja det synes jeg vi skulle*», sa Kåre, og så ble det forbudt. Det tok lang tid før det ble forbudt innen EU.

*Ernst Arne Høyby:* To år til.

*Tore Midtvedt:* Jeg sjøl var på et møte hvor norsk, svensk og dansk ekspertise var innkalt av den svenske landbruksministeren. Den danske landbruksministeren var så sint at han gråt ovenfor EU-representanten. Han sa; «*Her skal danskene dø av vankomycinresistente enterokokker før EU, forbyr det.*» Jeg var sjøl sammen med den svenske landbruksministeren til møtet nede i Brussel hvor det ble tatt opp, og det satt langt inne. For den såkalte Scientific Committee for Animal Health og sånn, de var jo i mot det å forby et middel som ble brukt til husdyr hold. Det måtte igjennom, – det var en lang vei fram, to år før det ble forbudt. Og det var en intens lobbying av norske mikrobiologer, svenske og danske før det ble forbudt. Men det gikk. Men fremdeles så har vi disse bøndene som har vankomycin resistente enterokokker. Det er lett med kyllingene, de kan vi slå i hjel, men vi har ikke lov til å slå i hjel bøndene. Problemene gjenstår, vi har altså bærere rundt om. Når problemet først var skapt, og hvordan dette overføres og

hvordan stafylokokkene kan bli, det er liksom «*The devil out there somewhere.*»

*Aina Schiøtz:* Det er interessant. Jeg skjønner ikke hvorfor motstanden er så sterk.

*Tore Midtvedt:* Det er industrien.

*Ernst Arne Høiby:* Men det gir mindre kyllinger vet du. De blir fryktelig store.

*Claus Ola Solberg:* Bakteriene blir slått ut, så de spiser ikke lengre ikke sant, så dermed absorberes all maten til kroppen.

*Tore Midtvedt:* Det er det ene. En god del av det som brukes til dyrefor, det påvirker mengden intracellulært vann slik at du får større vekt uten å få mer protein. Det gjelder en rekke av de stoffene som fremdeles er lovlig til bruk.

*Aina Schiøtz:* Oppdrettsfisk og sånn, er det....

*Tore Midtvedt:* Der har det blitt mye mindre i Norge.

*Claus Ola Solberg:* Ja dramatisk reduksjon, fra 50 tonn per år og så ned i under ett tonn.

*Ernst Arne Høiby:* Men antibiotikaresistens er ikke så enkelt, for i USA så har de ikke brukt avopacin, og der har de et vankomycin resistent enterokokkproblem som er minst like stort som i Europa.

*Tore Midtvedt:* Ja men de har brukt mer antibiotika. Når det gjelder fiskeoppdrett, det var jo helt Texas på den tiden altså. Vi slang mer antibiotika i sjøen enn vi brukte til å behandle mennesker med. Det ble laget en film om det, og jeg var med på den filmen. Det var NRK Sogn og Fjordane. Forsøk å få sett den filmen, den er fantastisk når det gjelder antibiotikabakgrunn. Hun som lagde den filmen hun fikk to bombetrussler etterpå. Det var så avslørende for norsk bruk, og for myndighetenes regelverk, at kringkastningsrådet forbød at filmen skulle vises i reprise. Og jeg tok det opp. Jeg skrev til Helge Seip og ba om å få utskrift av det møtet i Kringkastningsrådet og fikk svar tilbake fra Helge, han som jobbet for offentlighetsprinsip-

pet, at Kringkastningsrådets beslutninger var unndratt offentligheten punkt slutt.

*Anne Kveim Lie:* Hvilket tiår var dette?

*Tore Midtvedt:* Åh, vi snakker om slutten av 80-tallet. Sir, I can tell you that towards the end of the 80ies I was invited to a meeting in Paris from the aqua industry to tell about antibiotic use and misuse. They paid half the ticket. Then there was a report from England. The list of the drugs that have been used in fish farming in Scotland is unbelievable long. I can send you that article. It is just depressing. Any name of any antibiotics and name of disinfectives that you can think of had been used.

*Knut Eirik Eliassen:* Hva var Swan rapporten?

*Tore Midtvedt:* The Swan report was in the middle of the 60ies. It was her majesty the Queen who sat down a committee that should evaluate, he was Sir I think, Sir Swan was the leader. They concluded; «*Midler som blir brukt i humanmedisin bør ikke brukes i veterinærmedisin*». Det var hovedkonklusjonen. Den rapporten kom til Wilhelmsen fra Helsedirektoratet og vi skulle uttale oss. Jeg fikk den overlevert og leverte det jeg skrev til Jussum som sendte det inn videre. Jeg syntes det var et fantastisk fint dokument som vi burde slutte oss til. Det var Swan rapporten, det var fra 60-tallet. Siste halvdel av om lag 1968-69. Men så var det jo en veldig debatt i EU, nå snakker vi om 90-tallet, om da om å forby antibiotika i husdyrhold. Det første vedtaket som ble gjort, det var at noen midler skulle forbys, men ikke alle. Og et av de midlene som falt ut det var det middelet som hadde minst firmastøtte og det var bacitracin fra AL, og det var kanskje det minst farlige som ble forbudt. Det var bare for å hive et bein til...

*Claus Ola Solberg:* ...kritikerne.

*Tore Midtvedt:* Ja, det ligger mye dokumentasjon om dette ute på AL laboratoriet.

*Neste aktør ut er Hege Salvesen Blix*

*Hege Salvesen Blix:* Nei, jeg kommer jo inn her med en litt annen vinkling, for jeg er farmasøyt. Da jeg var ferdig i 1981, så begynte jeg i sykehusfarmasien så der var min bakgrunn, i sykehusfarmasien. Og der var jeg lenge,

til 1996 hvor jeg begynte på Norsk medisinal depot. Men det første som omtrent skjedde da jeg begynte å jobbe, det var at jeg ble huket inn i hygienekomiteen og derfra kom jeg også inn i...

*Anne Kveim Lie:* Hygienekomiteen hvor da?

*Hege Salvesen Blix:* Hygienekomiteen på Haugesund sykehus hvor jeg begynte, men det var hygienekomiteer på de fleste sykehus. På Haugesund sykehus var det ingen mikrobiologer og ingen infeksjonsmedisinere som satt i hygienekomiteer. Der var det en medisiner, indre medisiner som leder, Lars Holst Larsen

*(Mye prat fra Midtvedt og Solberg samtidig)*

*Hege Salvesen Blix:* Han er veldig interessert og han er fortsatt med. På mange sykehus på den tiden så var det heller ikke hygienepleiere. Det var farmasøyter (Dette kan dere mye bedre enn meg – til Midtvedt og Solberg) og mikrobiologer som opprinnelig startet Forum for Sykehushygiene. Forumet har vært et møtested for disse sykehushygienikerne og de som har vært interessert i sykehushygiene rundt omkring i Norge. Jeg tror det har vært et viktig forum. Det startet opp på begynnelsen av 70-tallet, miljøene kunne møtes og man skapte interesse for dette området, tverrfaglig interesse, det er kjempe viktig tror jeg. Hygienekomiteene var sterke på den tiden. Jeg tror det har mistet litt funksjonen nå etter hvert. Nå som det har kommet inn andre grupper, nå er det antibiotikakomiteer og infeksjonsmedisinere på de fleste sykehus og sånne ting. Men det var der interessen min ble lagt for dette. Jeg ble interessert i antibiotikabruk. På den tiden også var det mulig å lage statistikk på sykehusene, og det er laget lokal antibiotikastatistikk på veldig mange sykehus i Norge. Det var i hvert fall fra begynnelsen av 80-tallet, men den er forsvunnet tror jeg på de fleste sykehus. Det var ikke samlet inn noe sentralt, jeg tror de fleste tok de ut i papir. Sånne store datalister og så har det blitt lagt i skuffer. Jeg tror at på de fleste steder så er nok den kassert den statistikken. For den ble brukt der og da, til å kunne se på forbruket på sykehuset, og kanskje justere rådene i legemiddelkomiteen, for den ble tatt til legekomiteen. Men tror kanskje noen sykehus har vært bedre enn andre. Jeg vet ikke hvordan det var på Haukeland, dere brukte den kanskje mer aktivt?

*Claus Ola Solberg:* Ja, vi brukte den hele veien.

*Anne Kveim Lie:* Så da er den altså arkivert under disse komiteene hvis man skulle lete etter dem?

*Ernst Arne Høiby:* Det var en hovedfagsstudent fra Haukeland som skrev for et par år siden.

*Hege Salvesen Blix:* Ja, jeg tror kanskje at noen store sykehus kan ha. Men det som var problematisk var at man tok ut statistikkene på papir og så samlet man på disse papirene i stedet for å legge det inn i en database, man hadde jo ikke disse datamulighetene som man har nå. Og kunnskapen om metoden som man brukte på statistikken, den var kanskje ikke stor nok, så det var ikke alle steder man greide å få til en historisk oversikt. Men jeg tror kanskje noen få sykehus har det.

*Tore Midtvedt:* Det er riktig som Høiby sier at det har vært flere steder hvor det har vært hovedfagsstudenter, jeg vet også at det har vært oppi Tromsø. Et menneske som kan tenkes å vite mer om det, det er Signe Ringertz. Hun har nå gått av med permisjon, men du finner henne i en leilighet på Aker brygge ved siden av Celina Middelfart.

*Hege Salvesen Blix:* Men jeg tror det er viktig hvis du vet at det er gjort en hovedfagsoppgave på det på Haukeland.

*Ernst Arne Høiby:* Jeg var sensor, så jeg, ... den artikkelen til Småbrekke.

*Hege Salvesen Blix:* Ja, så kan du jo se på det. Men blant annet så er det skrevet noe i Farmasøytisk tidsskrift, men der er jo ikke er referee basert tidsskrift. Men det går kanskje an å gå bakover der, for de har et arkiv. Men for å gå videre, så begynte jeg på Lovisenberg sykehus, og der var jeg faktisk med på en insidensundersøkelse på antibiotikabruk. Jeg tror du var rådgiver (til Høiby) Men det som var problemet med den insidensundersøkelsen der, det var at det ikke var noen forskere som egentlig satte den i gang og dro den videre. Jeg var med på datainnsamlingen, men jeg hadde jo ikke noen forskningsbakgrunn da og jeg skjønnte ikke det her. Så de dataene har vi faktisk enda, men de er så gamle og de er på papir og det er ikke gjort noe. Det var en tre måneders insidensundersøkelse. Jeg har ikke sett noe lignende

*Ernst Arne Høiby:* Et kjent triks for å få ut sånt, det er å gjøre det samme en gang til. Med et langt intervall og så å sette det sammen.

*Hege Salvesen Blix:* Å sammenligne bakover, det kunne man gjort. Men det er i hvert fall dette som har trigget interessen min, da jeg begynte på Norsk Medisinaldepot i 1996. Så jeg har ganske kort historie når det gjelder antibiotika statistikk sånn sett. Men det var antibiotika som fanget interessen, så da tok jeg tak i den biten i legemiddelstatistikken og skrev da en artikkel om antibiotika på sykehus i Norge. Og så forsøkte jeg å dele det opp og se hva er sykehusbruken og hva er bruken i allmennpraksis. Det var det du refererte til (til Solberg) og da var det ti prosent som var på sykehus.

*Claus Ola Solberg:* Litt under ti prosent. Det husker jeg, det var viktig.

*Hege Salvesen Blix:* Jeg brukte det som het grossistdatabasen. Det snakket Solveig Sakshaug om sist hun var her, gjorde hun ikke det? Nei? Legemiddelstatistikken i Norge kan føres tilbake til 1970 tallet.

*Tore Midtvedt:* Og har ikke Kari Grave skrevet mye om den statistikken når det gjelder antibiotika?

*Hege Salvesen Blix:* Kari Grave har skrevet om bruk i veterinærmedisin. Det er det. Hun har ikke skrevet om humanmedisin. Men det ble gitt ut rapporter om legemiddelforbruket i Norge, og da er det totale legemiddelforbruket ikke sant. Hjerne-karbruk, diazepambruk, og jeg tror du har vært med på å skrive kommentarer på det.

*Tore Midtvedt:* Ja, jeg har det

*Hege Salvesen Blix:* Ja, og du også Jørund har vært med på det. Og det var veldig morsomt den første tiden for da trakk man inn klinikere for å vurdere statistikken. Det forsvant etter hvert. Nå blir statistikken bare presentert som den er med veldig, veldig korte kommentarer. De bøkene finnes, og de finnes også på nettet under *www.legestatistikk.no*

*Claus Ola Solberg:* Hvor langt tilbake går det?

*Jørund Straand:* Antibiotika går vel tilbake til -71 eller noe sånt?

*Claus Ola Solberg:* Ja jeg vil tro det.

*Hege Salvesen Blix:* Nå skal vi skrive en artikkel om antibiotikabruk i Norge, det har vi blitt bedt om av Tidsskriftet. Og da har vi hentet opp data som

egentlig ikke ligger inne, men som bare lå på papir og som nå er lagt inn. Så nå har vi det tilbake til 1971 for alle grupper. Før så lå det bare for noen enkelt grupper, sulfonamider, makrolider, penicillin, men nå går det på alle grupper, og det skal sendes inn nå om ikke så lenge. Før det så har vi ikke noe data på antibiotikabruk. Det var grossist statistikken. Og der har vi altså, årlige data totalt for hele Norge i humanbruk. Sykehusene begynte å samarbeide om legemiddel innkjøp, jeg klarer ikke helt å huske når det var, men det var midt på nitti tallet. Og de laget da en organisasjon som kalles LIS – legemiddel innkjøps samarbeid. De har da data over hvilke legemidler, antibiotika og alle typer legemidlet som ble kjøpt inn til de enkelte sykehus. Og det var den jeg brukte når jeg skulle dele opp legemiddelsalg til sykehus og legemiddelsalg totalt. For da tok du totaltallet humant minus forbruket til sykehus.

*Tore Midtvedt:* Industrien var ikke begeistret for den innkjøpsentralen.

*Hege Salvesen Blix:* Nei det var den nok ikke. Så er det sånn at vi har flere institusjoner i Norge. Vi har masse sykehjem, forbruket deres ligger i primærhelsetjenestetallene. Og der har vi ingen tall. Vi gjorde en prevalensstudie, eller en tverrsnittstudie på sykehjem i 2003 og der finner vi at ca 6 % av forbruket, antibiotikaforbruket til humant bruk, det går til sykehjem. Men vi har bare tallene fra det året. Så det tror jeg er viktig, det er noe vi må jobbe med videre.

*Christoph Gradmann:* I would like to ask you a question. It is normally not so easy to look at history that is so recent, and you made a comment in that direction yourself. Let us try to look at the 1990's as something that is different, and that has a place in history maybe. If I look at international literature on antibiotics in the 1990's, I think it is very visible. In the early 90's it is an immediate sense of crisis around antibiotics. I remember for example that sort of big shots like Joshua Lederberg gave flashy speeches on how the age of antibiotics was over and out. The bugs had won. So my impression from literature is that people had pretty much seen the end of that type of medicine as it was translated to the public. And the question is, how far was the atmosphere in which you started to work, shaped by that type of perception where medicine had gotten to in the end of the late 1980's were the atmosphere of crisis really was felt?



*Hege Salvesen Blix:* Altså, jeg føler egentlig ikke at det var så veldig krise. Det var vel kanskje mer sånn som, jeg jobbet på sykehus den gangen, så følte jeg egentlig ikke det at man var obs på det.

*Tore Midtvedt:* Jeg tror ikke at den kritiske stemningen var nådd ut til allmennheten, men jeg tror at blant mikrobiologer og infeksjonsleger, så var det en kritisk. Altså, vi så framtiden foran oss.

*Claus Ola Solberg:* Tenker du på forsiden til Newsweek der det sto «The end of antibiotics»? Ja da var det virkelig kommet altså.

*Christoph Gradmann:* The question really for me is it seemed it was discussed in the United States those days, and what I want to know is how far did the atmosphere in this country differ from that? Was it something that was also felt in the public, in the medical circles or whatever? In the way you answer it seems to point in a direction of maybe not so. It was maybe different here?

*Hege Salvesen Blix:* Nei, men jeg tror altså det er en ting som er viktig, som vi har vært borte i her, og det er det dere snakker om, det arbeidet som ble gjort sentralt fra. Det er kjempe viktig. Det ble gjort et veldig godt arbeid, vi var veldig nøkterne og det ble spredd nedover. Sånn at folk visste hva de skulle gjøre. De visste at de skulle forholde seg til retningslinjene. Og folk var, i hvert fall på de sykehusene som jeg jobbet på, så var det veldig sånn at du fulgte retningslinjene fra legemiddel komiteen. Det gjorde man. Og der var man strenge, på antibiotikabruk var man strenge. Det er sånn jeg skjønner det. Andre har kanskje en annen følelse, men jeg tror det var sånn. Og behovsparagrafen var ekstremt viktig når det gjelder spredning av ulike medikament typer.

*Knut Eirik Eliassen:* Altså den behovsparagrafen, kan man si noe om den. Hvem som kom på den og hva som var bakgrunnen for den. Man kan jo forestille seg at det var for å beskytte et marked eller for å beskytte pasientene. Hadde man tenkt på antibiotikaresistens eller var det litt sånn for sikkerhets skyld?

*Hege Salvesen Blix:* Det er viktig å huske på at behovsparagrafen ikke bare var for antibiotika, den var for alle medikamenter. Og jeg vet ikke hvem som kom på den.

*Tore Midtvedt:* Jeg vet ikke, men det var i Karl Evangs ånd. Der hadde de kontrollen, de hadde de gode midlene og det var nok.

*Claus Ola Solberg:* Antibiotika skulle være frie midler som man virkelig kunne....

*Tore Midtvedt:* Og Felleskatalogen skulle være så liten at den kunne gå ned i hvilken som helst legefrakk uten å ødelegge lomma.

*Claus Ola Solberg:* Men jeg tror du skal snakke litt med han Halse, hvis han lever. Han Magne ja, altså forrige direktør på Legemiddelverket. For han var i hvert fall med på alt dette her. Dette måtte være på begynnelsen av 70-tallet, det skulle ikke være så komplisert.

*Aina Schiøtz:* Jeg sitter her og tenker på at Norge ble betraktet som de lydige borgeres land og Sverige enda mer. Og hvordan var det med Sverige, har det vært like strengt der? Var det de samme signalene? Altså hvilken betydning hadde en aktør, en enkelt person som Evang i dette her i forhold til den kulturen som rådet i disse landene.

*Tore Midtvedt:* Jeg kan kanskje svare på Sverige litte grann.

*Hege Salvesen Blix:* Kan jeg bare stille et spørsmål som du kan svare på, for det undret meg litt. Sverige og Norge vi har litt forskjellig profil, det vil si antibiotikaprofil når det gjelder valg. Blant annet har Sverige mye mer kinoloner og de har cefalosporiner. Jeg har lurt litt på om det er fordi de har hatt flere infeksjonsmedisinere. Det er ikke fordi de nødvendigvis skal velge flere bredspektrede, men de tok det inn tidligere kanskje. Er det det? De har jo hatt masse infeksjonsmedisinere, og vi hadde jo nesten ingen.

*Tore Midtvedt:* Og det skal vi være glad for. Nei, det var en fleip altså. Men Sverige har noe som ikke vi hadde, de hadde en sterk farmasøytisk industri. Hvis vi da tar kinolonene, så kom ASTRA med Norfloksacin. Og da Norfloksacin kom ble det presentert som at 50 % av det orale markedet det skulle bli Floksacin. Og Svenskene hadde mer mikrobiologer enn vi hadde og de hadde langt tidligere hadde de en veldig oppegående stab av infeksjonsleger. Men de var mer allierte eller mer knyttet til firmaene. Du hadde Farmacia og ASTRA. Vi hadde det ikke sånn, så vi var knyttet til et problem av gangen, mens de var knyttet til hele staben av gangen. Og det var et skille. Jeg kunne eksemplifisere det, men det ville gå ut med dårlige eksem-

pler på hva det førte til, men det har jeg ikke lyst til for det går utover noen infeksjonsleger.

*Knut Eirik Eliassen:* Vi får jo her et inntrykk av at i Norge har det vært et relativt lite, relativt industriuavhengig og relativt enig fagmiljø som har vært knyttet opp mot myndighet, Statens legemiddelkontroll. Det som er litt interessant, det er jo at når det med antibiotikaresistens har kommet opp, så har det vært med på å skape dette her med sykehushygiene. Mikrobiolog, bakteriologi var et fag. Var det her det som fikk infeksjonsmedisin til å bli en egen subspecialitet som det ene spørsmålet. Og det andre spørsmålet er, det var jo veldig fint at alle var enige, men det var jo veldig mange andre som behandlet pasienter. Vi har vært litt inne på kommunelegen, men jeg tenker på hvordan var det med enigheten, hvordan var det med implementeringen ned mot kirurgene, mot medisinerne og så da etter hvert med intensivmedisin, anestesi, onkologi osv. Var det en forståelse om enighet og hørte man etter, eller hadde man sin kliniske erfaring?

*Tore Midtvedt:* Stort sett ja, og da vil jeg trekke frem noe som ikke har vært oppe her, og det er de kursene som ble holdt. Om infeksjonssykdommer og antibiotika og bruken av den. Og de ble fulgt opp og de var veldig populære. Og der møtte vi representantene for de ulike gruppene og de fikk også lov til å presentere sine problemer, og så ble det diskutert. Kursvirksomheten ble godt utbygget både i Bergen og Oslo. Jeg kan svare for Oslo den første delen, og der var det sånn at først så kjørte vi antibiotika hvert år, så kjørte vi annethvert år med fokus på antibiotika og det andre året fokus på infeksjonene. Slik at vi vekslet og dermed ble budskapet ble solgt ut til de ulike disiplinene, og legeföreningen var med.

*Anne Kveim Lie:* Det ga uttelling for ulike spesialiteter?

*Tore Midtvedt:* Ja det fikk de. Da jeg arrangerte det første kurset tror jeg det var 120 som var påmeldt. Jeg fikk jeg en telefon fra Legeföreningen fra Birger Kaasa, som sa, «*Dr. Midtvedt det er et meget dyrt kurs de har laget. Er det professor Kaasa?*» sa jeg., Jeg tror det var 12 000 det kostet. «*Ja men professor Kaasa nå er det over 100 påmeldte og de skal betale 200 kr hver hvor mye blir det? Sier de det Doktor Midtvedt, ja adjø da.*» Så jeg fikk lov til å arrangere kurset videre.

*Claus Ola Solberg:* Det var på begynnelsen av 70-tallet, det.

*Bytte av tape. Tap av noe dialog.*

*Tore Midtvedt:* Han dominerte hele bruken av ulike midler som skulle brukes ved urinveisinfeksjoner. A one man show.

*Morten Lindbæk:* Og han var fra Astra?

*Tore Midtvedt:* Han var Astra, ja, ja men..

*Claus Ola Solberg:* Altså, vi hadde kurs i Bergen og i Oslo i antibiotikabruk for alle spesialiteter, og leger møtte opp. Og jeg vil si at de fulgte stort sett de retningslinjene og vi hadde da antibiotika komiteer, eller hva er det du sier, hygienekomiteer på alle sykehus, og de fulgte de samme retningslinjene

*Anne Kveim Lie:* Men vet du hvem som sto for opprettelsen av det?

*Claus Ola Solberg:* Ja, jeg tok initiativet til opprettelsen av infeksjonsforeningen i 1973 eller 1974 eller noe sånt. Og det var folk fra alle sykehus som deltok der. Og de retningslinjene som vi var med på sammen med mikrobiologene. Vi hadde da fellesmøter på det her, og de ble da gjennomført på alle sykehus. Og det var særlig pediaterne og indremedisinerne som møtte opp. Kirurgene og en del medisinerne. Men indremedisinerne ble konsultert når det gjaldt intensivmedisin og innen kirurgi og øre, nese, hals og sånt hvis det var noe spesielt, så jeg vil si at det har vært et relativt fornuftig antibiotikaforbruk i Norge. Ett og annet sykehus har skeiet litt ut, vi nevner ikke navn. Vi har tatt en liten, hyggelig telefon til de, ikke sant. Så har det endra seg, det er sånn det har skjedd.

*Tore Midtvedt:* Det har ofte vært problemorientert, men problemene har ikke vært større enn at man fikk frem hvilken person det er som misbruker og så kunne man ta den. Og det er klart at vi som gikk... før det ble infeksjonsleger i Norge da måtte jo mikrobiologene være med oppe på den siden. Jeg var veldig glad, jeg var en av de få mikrobiologene som arbeidet for at det skulle bli en spesialitet i infeksjonsmedisin. Det var litt trang fødsel dere måtte søke to ganger før dere ble akseptert.

*Claus Ola Solberg:* Ja du skjønner det var en tendens, det var noen indremedisiner som mente at man skulle holde all indremedisin sammen. De var mot oppsplitting og oppflising av indremedisinen. Til slutt kunne man bare satt en spesialist utenfor hvert kikkhull altså hvert hull, og da så man

ikke helheten og det var argumentet. Men litt etter litt så kom de altså. Først kom kardiologi, så kom gastro og så kom infeksjon.

*Anne Kveim Lie:* Når var det infeksjon kom?

*Claus Ola Solberg:* 1974. Ja altså spesialiteten ble ikke vedtatt for det var mye spektakkel altså. Det var helt fram til rundt 1980.

*Anne Kveim Lie:* Det der med opprettelser av spesialiteter det har jo vært et stridsspørsmål hele veien

*Claus Ola Solberg:* Hele veien. De har vært konservative. Norge har vært veldig konservative ja. Hvis du sammenligner med ditt land for eksempel (til Christoph)

*Christoph Gradmann:* I have a question that fits into this situation. I recently read a paper about AMR in Australia, and the Americas to some extent. And the author also made a point in that direction. She is very much talking about the late 1950's and the resistant staph, and then she is making an argument about the development of many professions. And her argument is very much that the development of infection control as a specialist field in medicine was fostered. So it was good for the infection control people that there was resistant staph. The same goes for the development of hospital hygiene and infection control. I think we maybe should take a look at that and how this field was sort of fostered by the growth and the appearance of various problems with antibiotic resistances. Australia seems to be a clear cut because after resistance and resistance staph hospital hygienist would be employees in hospitals which wouldn't have been the case a few years before. So obviously the question would be what can we say about Norway in that respect?

*Claus Ola Solberg:* Ja jeg tror jo at resistens problemet, økningen i resistens problemet har vært veldig viktig for utviklingen. Det ble etablert infeksjonsforeninger for eksempel, og mikrobiologene de var jo på banen veldig tidlig, helt fra 50-årene

*Tore Midtvedt:* Jeg kan bruke MRSA og Trondheim og problemet for å understreke det. For det første, det var en mann som satt under en bro i Trondheim og fikk en stein i hue, og så ble han lagt inn. Og så hadde han Meticillin-resistente stafylokokker. Når han da etter hvert ble god, så ble

han overført til Akershus og måtte på pleiehjem. Han kom til et pleiehjem i Akershus, og i første avdeling så var det en fødestue, og i andre avdeling lå han med MRSA. Da var det en våken sykepleier på fødestua som skjønnte at dette var ikke bra. Han ble innlagt på Aker på Lørenskog, altså på fylkes- sykehuset på Lørenskog. Vi brukte den pasienten for alt det var verdt for å teste våre rutiner for isolasjon, og dermed så nådde vi frem til infeksjonsle- gene, til indremedisinerne, kirurgene. Nå har vi dette problemet og nå skal vi sjekke hvem av dere som får og hvem av dere som ikke får om rutinene følges. Og det ble ikke noen tilfeller der.

*Claus Ola Solberg:* Men Trondheim hadde det.

*Tore Midtvedt:* Trondheim hadde det.

*Claus Ola Solberg:* Altså der ble det nemlig rene epidemien av meticillin- resistente stafylokokker og det var i 1963 tror jeg, du får korrigere meg hvis jeg sier feil (til Midtvedt) Og da var det sjefen på mikrobiologen som grep inn ganske pronto for han skjønnte at her var det virkelig store problemer. Han fikk ryddet en kvinneklinikk, Dahls stiftelse, og evakuerte ut alle pa- sientene som lå der. Så flyttet han alle pasienten fra sentralsykehuset, det som nå er universitetssykehus, over i den stiftelsen etter hvert som de utvik- let stafylokokkinfeksjoner. Det var den eneste måten han greide å stoppe den epidemien på, ved å evakuere alle over dit. Noen av de døde, men det var over 100 pasienter som han hadde i stiftelsen og som klarte seg til slutt. Da fikk vi øynene opp for problemet altså, virkelig, det var i 1963.

*Anne Kveim Lie:* Når ble det vanlig å ha profesjonelt hygienepersonell på sykehuset?

*Claus Ola Solberg:* 1960-70 tallet. Nå har du sjefen her (Arve Lystad ankom- mer)

*Arve Lystad:* Kan du gjenta spørsmålet?

*Claus Ola Solberg:* Når det ble vanlig, altså når begynte man å interessere seg for hygiene og opprette forebyggende tiltak i sykehus?

*Hege Salvesen Blix:* Den første hygiene sykepleierutdannelsen når startet den? Det husker du.

*Tore Midtvedt:* Nå må du være forsiktig nå, Arve.

*Arve Lystad:* Det var flere spørsmål på en gang. Jeg er forberedt på litt av dem. I 1975 nedsatte helsedirektoratet etter anmodning fra miljøet, etter shigeloseepidemi i åndssvakeomsorgen, HVPU, at nå måtte vi se å legge opp en plan for hvordan man skulle organisere det sykehushygiene arbeidet i Norge. Jeg ble formann i den komiteen da, og Hovin som var i Sykehuskontoret i Helsedirektoratet var sekretær. Vi leverte en innstilling om hvordan vi skulle organisere dette, og da kom dette med hygienekomiteer, hygienesykepleiere, og regionale sykehushygienikere. Det skulle være en fulltime sykehushygieniker på hvert enkelt regionsykehus. Og da var det allerede en og det var meg på Rikshospitalet fra 1967. Så kom Bergen som nummer to midt på 70-tallet. Men nok om det. Hygienesykepleier hva var det? Man tager hva man haver holdt jeg på å si som det står i Schönberg Eken, den gamle kokeboka. Og det gikk på det at vi måtte jo komme i gang med en utdanning, og da nærmer vi oss det spørsmålet, FHI satte i gang og fikk penger fra Helsedirektoratet. Det het Helsedirektoratet den gangen og det var før reorganiseringen. Vi satte i gang et ettårig utdanningsopplegg for hygienesykepleiere i Norge. De første ble utdannet, det mener jeg må ha vært i 1985 eller 1984 at det ble satt i gang utdanning. Men forut for det så hadde vi hatt mer eller mindre autodidakter som var lært opp eller selvlærte. På Aker sykehus hvor jeg var konsulent i sykehushygiene fra 1966 til 1991, fikk vi i i gang sykepleiere som vi lærte opp.

*Claus Ola Solberg:* Det var etter den shigellaepidemien på Solgården sykehus.

*Arve Lystad:* Altså, Norge hadde jo Solgården i Spania som et HVPU-senter der en del psykisk utviklingshemmede dro på ferie. Wenche Foss var jo en drivkraft for Solgården og HVPU. Hvem det var som ble plukket ut til å dra, det var de kjekkeste. De dårligste ble igjen hjemme i de store institusjonene. Trassop i Nord Norge og Klæbu, og så var det et på Hamar og Åsgården. Så hadde vi et i Østfold, svære institusjoner. De dårligste de ble igjen, og de sprekeste de dro nedover. Så ervervet de seg shigella som infeksjoner og svære gastroenteritter og så kom de hjem og spredte det med omfavnelser og klemming.

*Claus Ola Solberg:* Lystad nå skal du høre. Jeg var jo den som var der nede. Mork ringte til min sjef, til Bøe. «Du får sende en kar, vi har fått epidemien med tyfus nede på Solgården. Send en kliniker ned. Vi skal få en fra Oslo også til å reise ned, en mikrobiolog.» Så kom vi ned og gikk visitt, så sa han, «Du

*får pakke kofferten med en gang, ta med deg alt du kan av antibiotika i kofferten og reis til Spania med en gang.»* Og det gjorde jeg på timen og møtte Jørgen Lassen som også dro nedover med en gang. Han hadde med seg sånn feltutstyr til å dyrke mikrober, en inkubator. Og den gangen var det Franco som styrte. Og Lassen ble jo holdt igjen i Madrid med en gang, for de trodde jo at dette var noe bombe eller noe sånt, så jeg reiste alene ned dit og kom til Solgården om kvelden. Og der lå de altså med diare en masse. Så viste det seg at det var ikke noe tyfoid feber, det var shigellose, altså dysenteri. Og der lå altså over 100 stykker og pleierne som var med, de var også syke. Så det var så vidt at de klarte å bevege seg mellom de her barna. Jeg har aldri fått så mange klemmer i mitt liv. Her kom de reddende engler fra det høye nord og skulle ta liksom vare på dem. Altså, det var mongoloide for det meste, og de er veldig kjærlige. Og jeg tenkte jeg får bare la det stå til og så får jeg ta en skikkelig dusj etterpå, så jeg fikk klem på klem. Og det første vi oppdaget, det var jo at de hadde shigellose alle sammen.

Så gikk vi ned på helserådet i Alicante, det er jo en stor provins av Spania. Og så sa vi at det her må de jo ha fått her nede, for vi har det ikke hjemme. Og de spanske legene de bedyret at shigellose var helt uvanlig i Spania. Hadde det vært salmonella sånne tyfoid greier så skulle de ha akseptert det med en gang. Men shigellose sa de, de så gjennom statistikken og de bladde jo i to dager, og fant ut at de siste år hadde hatt 25 000 meldte tilfeller av salmonella og tre med shigellose. Nei, det må dere ha tatt med ned. Og så gikk beskjeden opp til de her (peker på Lystad og Midtvedt). Vi måtte jo da evakuere de her hjem fra Spania og tok de med hjem til Norge. Og så satte dere i gang med masse undersøkelser.

*Tore Midtvedt:* Du, stopp litt. Jeg har snakket med flygeren, det ble brunt innvendig.

*Claus Ola Solberg:* Ja de måtte ha eget fly med de her da. Det var flystreik, så vi måtte. Jørgen ordnet med eget fly opp, og det så ikke ut da vi kom fram. Nok om det, så satte vi i gang.

*Arve Lystad:* Hele poenget var at det må en del sånne branner til, småbranner til for å opprettholde tanken på at vi trenger brannvesen. Og sånn er det her også med forebyggende arbeid, du må ha noen ulykker og store nok, slik at de som bestemmer skjønner at det er et problem og det kan bli flere av dem. Og det var da incitamentet.

*Claus Ola Solberg:* Og så satte dere i gang.



*Arve Lystad:* Ja, men nå tenkte jeg på det å få i gang organiseringen av sykehushygiene, og få i gang utdanning og alt dette her. Det var derfor jeg nevnte dette, for det var et slags nokså nosokomialt utbrudd dette her også, for det var jo en institusjon.

*Claus Ola Solberg:* Kan jeg bare få supplere litt til, for det her, det synes jeg var et ganske spesielt tilfelle for dere foretok jo undersøkelser på disse hjemmene.

*Arve Lystad:* Institusjonene, Helsevernet for psykisk utviklingshemmede (HVPU).

*Claus Ola Solberg:* ... så viste det seg jo at der var fullt av smittebærere der. Men det var først da de kom ned til varmt klima og badet og svømte i samme svømmebasseng, at de smittet hverandre. Der lå smittekilden, så sånn var det.

*Tore Midtvedt:* Nå får du korrigere meg (til Lystad), med disse som da var bærer og som ikke kunne sendes tilbake, de ble da plassert et eller annet sted her i Østlandsområdet.

*Arve Lystad:* Da skal jeg fortelle deg hvor de ble plassert.

*Tore Midtvedt:* Ja, et sted ved Hallingselva.

*Arve Lystad:* Ja, der også. Da de spredte smitte inn i institusjonen, så måtte vi isolere de på et separat sted på forhånd, for å klarere at de stoppet å være smittebærere og utskillere, og vi måtte da ha fem negative avføringsprøver for å klarere og integrere dem i HVPU igjen. Det var tiltakene for ikke å få spredning internt i institusjonene. Og den siste kolonien det var oppe i Hallingdal, på et hotell, der lå de. Og så fikk vi jo problemer med all shigella som kom ut i kloakken og ut i elva da og i vann som også var drikkevannskilde, ikke sant. Så måtte man legge opp til det, og så var det masse komplikasjoner. Men det siste stedet var at vi måtte rekvirere en hjemmevernsleir, Hove leir i Arendal, der hvor Hove-festivalen er nå.

*Tore Midtvedt:* Der løste de problemet. Avføringen gikk jo rett ut i Skagerak og det var ikke noe drikkevannskilde, så det ble ikke noen sekundærkilde.

*Arve Lystad:* Jo, men det vi måtte lese oss frem til da. Det var at shigella lever også i saltvann, så vi kunne ikke la dem bade på badeplassene. For shigellaer når de kommer i saltvann, så overlever de. Så vi måtte nedlegge badeforbud. Men dette har ikke noe med sykehushygiene å gjøre.

*Tore Midtvedt:* Men det er bare det at min hytte ligger litt syd for Overleia, og strømmen gikk sydover....

*Knut Eirik Eliassen:* Tror dere at det spiller en stor rolle at man har en førstelinjetjeneste som portvakt? En hypotese blant oss har vært at med en allmennlege som portvakt så vil flere ferdigbehandles der i stedet for å gå rett til en organspesialist som kanskje har tilgang til andre preparater. Om det kan være en ting, og også hele det her med at man har regler mot reklame for legemidler mot publikum og alt av legemidler er reseptbelagt. Du får ikke kjøpt antibiotika.

*Claus Ola Solberg:* Det siste er veldig viktig

*Knut Eirik Eliassen:* Er det her viktige faktorer og er det viktige faktorer helt fra 50 – 60-tallet og helt frem til i dag?

*Claus Ola Solberg:* Alle tre er viktige.

*Tore Midtvedt:* Jeg kan støtte helt opp om det.

*Hege Salvesen Blix:* Jeg kan bare fortelle om en studie som er gjort på grensen mellom Holland og Belgia. Altså, Belgia har vært et land med veldig høy resistens og de har hatt et veldig høyt forbruk av antibiotika. Og Holland er det helt motsatte. De har det laveste forbruket i hele Europa og de har lav resistens. Det ble gjort en sånn antropologisk undersøkelse mellom to landsbyer som lå på hver sin side av grensen. Og det de lurte på da var om holdningene til pasientene har mye og si. Og det er også en viktig ting å diskuterte, hvordan er holdningene til antibiotika blant den norske befolkning? Er det sånn at vi veldig gjerne vil ha antibiotika, eller er det ikke? I den studien så viste det seg at holdningen til de som bodde i den belgiske byen den var en helt annet i forhold til å forvente å få antibiotika når de gikk til legen, og holdningene til de belgiske legene var også mye annerledes, de ga mye mer antibiotika.

*Aina Schiøtz:* Var det reseptbelagt medisin?

*Hege Salvesen Blix:* Ja det er reseptbelagt i begge, både i Belgia og i Holland.

*Claus Ola Solberg:* Hvordan er det i Portugal også Spania?

*Hege Salvesen Blix:* Hvis du spør offisielt så sier alle at det er reseptbelagt nå, men jeg vet ikke.

*Claus Ola Solberg:* Nå ja, men det har det ikke vært før.

*Hege Salvesen Blix:* Nei. Og i Spania kan man jo, i hvert fall for noen får år siden, kunne man få de. Nå vil de nok si at...

*Tore Midtvedt:* Jeg tror at du som turist kan få det.

*Hege Salvesen Blix:* Fortsatt, ja. Jeg har opplevd det i Italia, bare for noen år siden.

*Morten Lindbæk:* Dette er noe av det jeg har brukt som inngangsport når det gjelder antibiotikaforskning på luftveisinfeksjoner i starten og der har jeg gjennom mine snart 25 år i praksis merket tydelig endring blant publikum. Og kanskje særlig på ørebetennelser hvor det på slutten av 80-tallet så var det selsagt at hvis du gikk på legevakta med et barn med ørebetennelse, så fikk du antibiotika og du forventet å få antibiotika. Og der har kanskje jeg sett den tydeligste endringen, hvor jeg nå sier til mine foreldre at hvis ikke barna har tydelig ørebetennelse, så kan vi trygt vente og se. Og den holdningen blir jo nå i veldig stor grad akseptert. Og det andre som jeg tenker har betydning, er jo da at vi i Norden har beholdt penicillin V modellen som hovedmiddel ved alle luftveisinfeksjoner i motsetning til mange andre land. Og i land som England og Holland, som egentlig liggere langt fremme, så selger de veldig lite penicillin V ikke sant. Og det synes jeg er veldig merkelig, at ikke de har en større andel av det.

*Claus Ola Solberg:* At penicillin V brukes mer i Holland.

*Morten Lindbæk:* Nei, de er veldig gode når det gjelder total forbruk, men penicillin V bruker de nesten ikke i det hele tatt.

*Hege Salvesen Blix:* Hvis du ser på spekteret av penicilliner, så er Norge faktisk på topp, vi er de som bruker mest betalaktamase sensitive penicilliner i hele Europa.

*Claus Ola Solberg:* I hele Norden ja.

*Hege Salvesen Blix:* I hele Europa.

*Knut Erik Eliassen:* Men det er jo nettopp det som har blitt produsert i Norge også.

*Hege Salvesen Blix:* Ja og det er nettopp det som er litt spennende for vi hadde en diskusjon på dette. Jeg er med i European Surveillance of Antibiotic consumption hvor man sammenligner alle land i Europa, og vi hadde en diskusjon på hvorfor er det sånn? Hvorfor er det sånn i noen land? I sentrale land i Europa så finnes det nesten ikke, du får ikke tak i penicillin V, fenoksymetylpenicillin. Og i Belgia så sier de at det er industrien rett og slett, de er ikke interessert i å selge. De får ikke noen penger for det, for det er kjempebillig, så de er ikke interessert i å produsere det. Og det var noe de støtte på nå når de fant ut at Belgia hadde så fryktelig høyt forbruk. Nesten det høyeste, altså et av det høyeste i hele Europa. Så prøvde de å endre på det og gikk til industrien og sa vi vil ha mer, vi har muligheten til å selge. Og det var kjempeproblematisk. Jeg tror de kanskje får det nå.

*Claus Ola Solberg:* Det er ikke penger å tjene.

*Hege Salvesen Blix:* Det er ikke noen penger å tjene på det, så på den måten så har altså industrien betydning.

*Arve Lystad:* Du sa holdninger. Holdninger er ikke noe man primært har, det er noe som primært skapes av andre, man får pga påvirkning fra andre. Du snakket om at holdninger i Belgia var annerledes blant publikum. Det gjorde du også (til Lindbæk) når det gjelder kravene, når de kom på legevakta så skulle de ha antibiotika, for da var det comme il faut det. Man skulle gi antibiotika ved ørebetennelse. Så her må vi tilbake i det historiske også. Hvorfor har vi greid å skape blant publikum og også leger «riktige holdninger» som vi mener vi har greid da. Og det må vi tilbake på opplæringer av leger og leger til å fortelle pårørende, foreldre og pasienter om dette. Altså, vi har drevet med en intens opplæring, vi begynte med dette, særlig på 60-tallet. Motivering og undervisning, og vi la til rette for jeg vet ikke hva. Det er det vi skal begynne å snakke om snart, det å skape holdninger. Og vi har skapt gode holdninger tror jeg. Og enda bedre nå etter de undersøkelsene du har gjort (til Blix) og de holdningene på øre- nese- hals sektoren. Så det er ikke noe rart at belgisk publikum er annerledes enn det holland-

ske, for de har lært av legene sine. Det er jo legene det har vært noe «galt» med i de andre landene. Eller undervisningen, opplæringen og forståelsen. Det er min hypotese.

*Tore Midtvedt:* Hvis jeg da går tilbake til holdninger og holdningsskapende tiltak og tar ditt eksempel på øvre luftveisinfeksjoner, otitter, mellomørebetennelse og annet, da ble det på 70-tallet, både på Rikshospitalet og på Ullevål satt i gang undersøkelser på dette her. Det var Fritjof Leegaard på Ullevål og det var Berdal og hans etterfølger på Rikshospitalet som gjorde store undersøkelser. Det at det er en rød tromhinne på et febrilt barn som skriker, det er ikke nødvendigvis en otitt.. Så dokumenterte de at med ganske enkle ting, elevært hodeleie, kanskje nese-dråper eller en tyggegummi eller to så kunne de vente en dag eller to. Så kunne pasienten bli sett på igjen for å se om det var otitt eller ikke. Så ble det holdningen og den ble fortalt alle de unge øre-, nese-, hals-legene som var på avdelingene og de fikk inn disse enkle fakta her. Og så publisert i Tidsskriftet, begge undersøkelsene. Da jeg kom til Sverige i 1983 så kom jeg med i en sånn gruppe som skulle evaluere svenske retningslinjer for behandling av otitter hos barn. Og jeg dro de norske undersøkelsene, og ble nedstemt. Vi var ti stykker i komiteen og det ble ni – en i stemmetallet, så jeg ble senere aldri invitert. Det var basert på gode undersøkelser, både fra Ullevål og fra Rikshospitalet, så kom holdningen, så kom det på legevakten og så kom det ut til publikum. Så hadde du en befolkningsendring.

*Aina Schiøtz:* Ja det er det du nevner her med holdninger at legene har vært så flinke. Men jeg tror det er et samspill mellom leger og pasienter og leger og befolkning, for det som også karakteriserer det norske samfunn, jeg holdt på å si at det er oversiktlig, det er en liten befolkning og den er relativt velutdannet, en opplyst befolkning

*Arve Lystad:* Det var fordelen da AIDS epidemien kom også.

*Aina Schiøtz:* Men jeg har noen personlige opplevelser når det gjelder antibiotika, for jeg tåler det dårlig for magen. Jeg har vært til legen noen ganger og har hatt noen infeksjoner som ikke har gitt seg osv. Så sier de at du må ta penicillin, du må ta apocillin, nei du må ta det og jeg har vært sånn nei. Jeg synes det ofte har vært så lettvindt for dem å si det, sånn at det er noen sånne motforestillinger jeg har da. Og det var det jeg ville si. Og det andre er, hvordan er det med medikamentbruk generelt, altså føyer antibiotikabruk seg inn i en sånn generell trend om skepsis til medikamentbruk i Norge?

Jeg har vært en del i Frankrike, hvor folk kommer med bæreposer fra apoteket, det er helt enormt, eller er det noe helt spesielt med antibiotika?

*Hege Salvesen Blix:* Ja, jeg kan si litt om det. Antibiotika er faktisk den første gruppen hvor man bevisst har gått inn og sammenlignet land med land. Det er vel gjort noe på enkelte, jeg vet det er gjort noe på warfarin og der ser man ikke den sammenhengen i forhold til Norge som ligger lavt i forhold til andre ting. Men det er gjort noen sammenligninger i Norden, og da har man funnet ut at Norge har en veldig dyr profil av hjerte- kar midler, så der betyr det at vi har vært veldig flinke til å følge industriens råd, så der er vi blant de som bruker de nyeste nye. Men så hadde jeg lyst å si litte grann om holdninger, er det noe med oss nordmenn som gjør at vi er skeptiske sånn generelt? Eller er det bare trender i enkelte regioner? For det vi ser på totalforbruket, er at det i Nord Norge så bruker de ganske lite medisiner, nå snakker jeg generelt. Og de bruker ganske lite antibiotika også helt oppe i nord. Og i Rogaland bruker de lite, jeg vet ikke hvorfor. Men i Vest- Agder der har de brukt kjempe mye, alltid og der bruker de også, (nå snakker jeg mer generelt altså), mer benzodiazapiner, jeg vet ikke om det har noen sammenheng, og de bruker mer tetracykliner, altså de bruker antibiotika med et litt annet spektrum. Så er det sånn at det sprer seg mer og mer i miljøet og at sånn og sånn er det, eller er det sånn at de folkene er litt annerledes enn andre? Ikke vet jeg. Eller er det noe med legedekningen og apotek?

*Tore Midtvedt:* Det er først nå hvor vi har fått de nye registrene, pasient-registrene at vi kan få bedre data.

*Claus Ola Solberg:* Akershus er det fylke som bruker minst og Oslo er det som bruker mest av antibiotika. Og hvorfor er det sånn, det er fordi folk i Akershus ofte kjøper i Oslo og sanne ting.

*Hege Salvesen Blix:* Og så er det en del ting som vi har først har funnet ut i de siste, fordi vi har fått reseptregisteret, og det er det at man kan skille på kjønn. Det viser seg at kvinnene bruker veldig, veldig mye mer enn det mennene gjør. Og den forskjellen den kommer i 15-16 års alder. Da spretter bruken opp av antibiotika blant kvinner, den nesten dobler seg i forhold til mannen.

*Knut Eirik Eliassen:* De går også mest generelt til legen.

*Hege Salvesen Blix:* Det kan det være, men det kan sikkert også være urinveisinfeksjoner.

*Tore Midtvedt:* Urinveisinfeksjoner og vaginitter.

*Morten Lindbæk:* De burde bruke mer penicillin V.

*Hege Salvesen Blix:* De bruker likt penicillin V.

*Knut Eirik Eliassen:* Har det noe med geografi å gjøre?

*Ernst Arne Høiby:* Ja, det er ikke lett å holde tråden. Jeg tenker litt på at amerikanske retningslinjer veldig ofte er toneangivende, ikke sant. De er flinke, de er svære, veldig fine tidsskrifter og alt sånn. Og det mener jeg kan ha noen med amerikansk erstatningspraksis å gjøre. Man må så og si ta det sterkeste middelet man har fordi hvis noen dør...

*Claus Ola Solberg:* Ja det er jo mye av det i USA.

*Ernst Arne Høiby:* Ja mye av det. Og jeg kan nevne et eksempel. Dag Torfoss snakket jeg om med en eller annen her, som hadde gjort en studie på penicillin G pluss aminoglykosid på neutropen feber, og det er ikke et land i verden som har det som anbefalt regime tror jeg, utenom Norge. Og hvis du prøver å få publisert en sånn artikkel i et stort fint amerikansk tidsskrift, selv om det er utmerket gjort og sånn, så får du det bare ikke inn, for det er ikke interessant. De er ikke interessert i det.

*Claus Ola Solberg:* Hva snakker du om nå?

*Ernst Arne Høiby:* Jeg snakker om Dag Torfoss sin artikkel publisert i Journal of Antimicrobial Chemotherapy i våres om penicillin G pluss aminoglycoside neutropen feber som var veldig bra, som viser at ingen dør, med et regime man ikke skulle tro var mulig å behandle med. Men det har vært norske retningslinjer på bakgrunn av en generell holdning.

*Claus Ola Solberg:* Du får ikke noen, verken rundt Middelhavet eller Amerika til å bruke det regimet, de har resistente bakterier.

*Tore Midtvedt:* Jeg kan underbygge den med disse luftveisinfeksjonene. Jeg fortalte om de norske arbeidene og om norsk policy til en ledende ameri-

kaner, Paul Queen som var på et møte i Norge. Han var sjokkert. En måtte jo behandle, han er pediater, barn med otitt. Han sendte meg over en masse dokumentasjon, og jeg sa; «*Bevares, it's very nice. Sorry Paul, but we will continue.*» Så du har rett i det at for sikkerhets skyld så behandler de mye, mye mer. Men de kommer jo etter. Hvis du ser på behandlingen for profylakse ved endakorditter – så er de amerikanske reglene nå er helt på linje med hva de norske burde ha vært.

*Knut Eirik Eliassen:* De nye norske kommer til å bli som den nye amerikanske.

*Tor Midtvedt:* De begynner å få et edrulig forhold, amerikanerne.

*Arve Lystad:* Tema er antibiotikaresistens så vidt jeg har skjønt, nå er vi litt på siden av den. Men vi er inne på en ting og det er legemiddelbruk, respektive antibiotikamiddel, mengder eller ikke hyppighet eller noe sånt noe. Og vi kan jo ikke da bare uten videre sammenligne mellom fylker eller land forbruk av antibiotika. Vi må jo relatere det til det problemet vi bruker antibiotika til, nemlig å behandle bakterielle infeksjoner. Det er jo i utgangspunktet indikasjonen for å bruke antibiotika. Så er det noen få indikasjoner for profylaktisk bruk av antibiotika som hører hjemme i spesialmedisin. Og da må man se på sykdomspanoramaet. Det kunne jo hende at det var riktig da å bruke mer antibiotika på et sted enn et annet fordi det er infeksjonsproblemer av en eller annen sort, så vi må jo relatere dette til sykdomspanorama også. Og det gjelder andre medisiner også, statiner for eksempel. Kolesterolenkende medisiner borte i Japan, det er ikke noe behov for det, for de har ikke sånn kolesterol som Ola Nordmann har, så vi må jo se det i forhold til indikasjoner, Og da er vi tilbake til noe av det som foregikk på 1960-tallet også med bruk av lite, eller mye bruk av antibiotika. Er det andre alternativer til å hindre at folk får infeksjonssykdommer som er behandlingstrengende?

*Jørund Straand:* Jeg presenterte meg så vidt sammen med noen andre her, så jeg kan bare så vidt nevne at tidlig på 80-tallet så drev jeg med en sånn reseptundersøkelse. Det var en sånn mellomting mellom grossist statistikken og reseptregisteret. De begynte vel med det borte i Sverige og vi gjorde det i Norge borte i Møre og Romsdal på slutten av 80-tallet. Det hang også litt i regi av medisinaldepot som det ikke ble så mye av, men det gikk ut på at hver pasient som møtte i en tidsperiode i allmennpraksis så var det en kopi av resepten som var spesialdesignet sånn at man også fikk satt inn om det



var førstegangs konsultasjon, om det var kontroll, om det var et nytt problem eller et gammelt problem, og om det da ble skrevet ut legemidler osv. Så gjennom den undersøkelsen så har vi skrevet en del om antibiotikabruk i norsk allmennpraksis. Og når vi da tok bort kontrollen ved førstegangs konsultasjon så fikk vi jo da at ni av ti av de som..., altså diagnosen ble ikke etterprøvd. Men altså de som hadde akutt otitt de fikk antibiotika og to av tre som hadde ørebetennelse osv fikk antibiotika. Sånn at det støtter opp under at det ikke nødvendigvis er legene som er bevisste på holdningen. Det er rett og slett pasientene som har en høyere terskel for å oppsøke legene for banale problemer. Og det har vi muligheten for å se på i en tilsvarende undersøkelse vi nå holder på med, men da er vi inne på nyere tid og ikke det historiske. Men vi har sett det innen allmennpraksis, store utfordringer i å gjøre forskningen mer rasjonell, altså at det er stor overforskrivning for virale infeksjoner og at de individuelle variasjonene av legene er enorm. En sammenlignbar plassering faktor på opp til 13 – 14. Og vi har sett legerkontorer som i den tiden hvor det var gode takster for hvilke tilleggsundersøkelser, alle som kom inn tok man agglutineringsstest med tanke på om de hadde mykoplasma og alle som hadde positiv test på det. Det var jo som å kaste mynt og kron, de fikk da makrolid antibiotika med på kjøpet, selv om de ikke hadde noen symptomer i det hele tatt. Så det er mye hokuspokus, også på kvaliteten på den arenaen som faktisk forskiver og bruker mest antibiotika.

*Hege Salvesen Blix:* Jeg må bare få si en ting som dere sa og som det er viktig for dere å huske på, dere var inne på resepter her i stad. I Norge så har vi stort sett ikke antibiotika på blå resept. Og det er kjempe viktig, for refusjonsordningene er veldig forskjellig fra land til land. Og et bevis på at det virker, det er fluerokinoloner, jeg tror det var Danmark det var på refusjon. Så tok de bort refusjonspunktet og salget sank nesten helt til null. Enten var det Danmark eller Island. Jeg vet ikke om du husker det

*Fra bordet:* Jeg tror det var Danmark.

*Hege Salvesen Blix:* Ja, så det er veldig viktig at antibiotika ikke gis refusjon, og det har hatt stor betydning for oss og bruken i Norge.

*Tore Midtvedt:* Ja, visse antimikrobielle midler må du ha. Du må ha mot langvarige sykdommer, du må ha mot tuberkulose, du må ha mot HIV og sånne (Blix: Seksuelle overførte...) ja, også må du ta spesielle problemer, ja, men ellers til allmenn bruk, nei.

*Ernst Arne Høyby:* Det er nok for slepphendt med urinveisinfeksjoner og kanskje lungeinfeksjoner, jeg vet ikke for det er residiverende også, ikke sant. Så minst tre måneder og sånt, og det skrives mye ut mye oftere enn det burde, muligens.

*Hege Salvesen Blix:* Det ligger lavt.

*Aina Schiøtz:* Holdninger er en ting, men økonomi, politikken er jo ganske viktig i den slags spørsmål som dette. Hva slags politikk har dere ført fra sentralt hold i disse tingene? Og så er det økonomien både det private og det offentlig.

*Knut Eirik Eliassen:* I det private så er penicillin det billigste i verden.

*Aina Schiøtz:* Det var snakk om legeøkning her, og den eksploderte jo på 70-tallet. Det var jo en enorm økning, i løpet av en ti års periode så var det poffl.

*Tore Midtvedt:* Er økningen diagnoserelatert eller var det for det vi ble mer psykiatiserte?

*Aina Schiøtz:* Nei, det var mange ting som kom inn der. Det har noe med krybbedød å gjøre. I et lite distrikt som Lurøy oppe på Helgelandskysten, der var det en turnuskandidat i 1969 som sa at i grunnen er det nok med en lege her, det var tre tusen mennesker på ja, 10 000 øyer hadde jeg nesten sagt, men i hvert fall så var det et kjempeområde. Ti år etterpå så var det fem leger, og de sa at det ikke var nok.

*Arve Lystad:* Ja det er sånn at da vi var utdannet i 1957, Claus Ola og jeg, så var det 3500 leger i Norge. I dag er det 25 000 medlemmer i Den Norske Legeforening, det er inkludert medisinerstudenter altså, så det er i hvert fall 20 000 leger. Er det etterspørsel, så er det jaggu tilbud også.

*Morten Lindbæk:* Men til akkurat det du sier, så er det interessant det motsatte. Vi snakket om ved luftveisinfeksjoner og media otitt, der er det sett en reduksjon på 1/3 mellom to undersøkelser som er gjort likt fra 1994 til 2000. Og da har den andelen som har søkt lege for media otitt den har gått ned med ca 30 %. Og jeg tror at det først og fremst reflekterer at det ikke er færre barn som har vondt i øret, men de vet at de kan godt vente og se

litt, og det er ikke så sikkert at de skal ha antibiotika, så det er min hypotese på det.

*Claus Ola Solberg:* Det er opplysning!

*Tore Midtvedt:* Det er mulig at *hemophilus* vaksinen kan bety noen ting, at du har fått bort den som otitt grunnlag, det er mulig jeg vet ikke. Når kom den Arne?

*Ernst Arne Høiby:* 1991, november 1991.

*Tore Midtvedt:* Men vi så på de septiske infeksjonene, effekten har vært avlesbar, ja.

*Arve Lystad:* Både sepsisene og meningittene gikk rett ned.

*Ernst Arne Høiby:* Jeg mener det bare var befolkningstetthet og antibiotikaresistens som viser visse sammenheng. Men det kan jo bety at det er mer infeksjoner når det er mye folk da. Men husker ikke førsteforfatteren, men Kristinsson var en av dem, islending. Det kan jeg lett finne altså, for jeg vet hvor han er.

*Arve Lystad var den siste aktøren som presenterte seg:*

*Arve Lystad:* Som jeg allerede har sagt, så var Claus Ola Solberg og jeg ferdig utdannede leger i 1957, og hadde da turnus og militærtjeneste etterpå. Jeg startet på Rikshospitalet 1. juni 1960, så min kontakt med disse problemene startet sommeren 1960. På kaptein Wilhelmsen og frues bakteriologiske institutt som det het den gangen. Og den gangen, bare for å ta det, var det diagnostiske bakteriologiske avdelinger. Vi glemmer de virologiske nå for de var ikke så relevant. Da var det på Rikshospitalet og på Ullevål og på Statens Institutt for Folkehelse den gang SIFF i kortversjon. Så var det universitetsinstitutt i Bergen og professorater i mikrobiologi og bakteriologi. Fuglesang og Oeding er to navn i den sammenheng. Og på infeksjonsmedisin, Bøe og senere da Solberg og også senere Johan Bruun som havnet på Ullevål. Begge de siste er utgått fra et sånt stafylokokkmiljø som vi skal komme tilbake senere. Og så hadde vi mikrobiologi i Trondheim, Kvittingen som etter krigsinnsats kom tilbake og ble utdannet på Wilhelmsen og kom dit som overlege på 50-tallet. Og så hadde vi bakteriologisk diagnostikk i Tromsø. Med da med litt import fra Tyskland var det vel da, jeg

husker ikke.. I alle fall, det var det som var av bakteriologisk diagnostikk i forhold til klinikken, og sykehus var det veldig mange rundt denne kyststripa vi ser for oss nå i forhold til disse stedene. Og disse laboratoriene ble da brukt relativt mye, fordi det var liten tilgjengelighet, så når da leger hadde infeksjonsproblemer av bakteriologisk natur så hadde de ikke noe sånn som de kunne skille så godt mellom virologi og bakteriologi, i alle fall ikke gjennom mikrobiologien. Men ut i fra klinikk så drev de med klinisk diagnostikk for det meste ut fra læreboka. Og så hadde de jo da fått et annet redskap, sulfonamider og penicillin G og V i injektabile og per oralt til bruk. Da vi var turnuskandidater så var det penicillin vi hadde og så hadde vi kanskje noen tetracykliner i kofferten også. Og erytromycin var kanskje også kommet, så vi hadde da det til penicillinallergikerne, det var forbeholdt dem.

*Claus Ola Solberg:* På sykehus brukte vi et stoff til, streptomycin.

*Arve Lystad:* Så det var utgangspunktet. Jeg jobbet da og ble utdannet som bakteriolog ved benken og ble spesialist på papiret i 1963. Og så begynte jeg allerede å interessere meg for sykehusinfeksjoner klinisk og for sykehusproblemer. For da var det allerede på Wilhelmsens institutt etablert en metode for å følge de gule stafylokokkenes herjinger i Rikshospitalet. Det vil si det var noen avdelinger som hadde en god del stafylokokkproblemer, og det var fødeavdelingen hvor mødrene fikk mastitter med abscesser med gule stafylokokker som var årsaken. Og så hadde man navleinfeksjoner hos barna, barneavdelingen var involvert. Og så var det postoperative sårinfeksjoner fra de kirurgiske avdelingene. Det var stafylokokkproblemene klinisk. Så ble det septikemier av disse stafylokokkinfeksjonene også, mer eller mindre alvorlig. Også fant man i disse laboratoriene, (det hadde man allerede funnet og det hadde Fleming sagt like etter at penicillinet var funnet) at det var utviklet noe som gjorde at de var resistente mot penicillin ganske tidlig. Det praktiske resultatet, og det redskapet vi hadde i Norge i hvert fall på Wilhelmsen hvor jeg opplevde det, var Erikssons lappemetode som er utviklet på Karolinska sjukhuset av laborator Eriksson, og som ble kommersialisert og standardisert. Hvor vi da etter å ha funnet en gul stafylokokk eller andre typer gule stafylokokker, så sådde vi det ut på standardisert blodskåler og så la vi på en lapp på denne filmen som vokste opp, eller før den vokste opp, og så difundererte penicillin ut, og erytromycin og streptomycin og etter hvert kloramfenikol, tetracykliner, oksytetracykliner og klor-tetracykliner, og så kunne vi da måle en hemningsone i veksten. Altså da en blank ring, for der vokste det ikke, og så vokste det utenfor. Og så var det standardiserte tabeller så kunne vi si at bakterien var resistent ovenfor

det enkelte middel. Det er jo bakterien som er resistent, det er ikke pasientene, der er det noen misforståelser. De var gradert i fire: de var følsomme, moderat følsom, relativt resistent og resistent. Så tallfestet vi det, og det brukte man da på alle de laboratoriene jeg nå nevnte for det var de som eksisterte. Da fikk man lærdommen om resistensproblemet, hvilke mikrober som var resistente. Da stafylokokkene var et problem også, så begynte vi å følge den epidemiologisk. Det var den pre molekylærbiologiske periode hvor vi brukte kunnskapen om at stafylokokkene ble angrepet av virus som ble kalt bakteriofag. Og så var det spesifikke bakteriofager som angrep noen virus, nei unnskyld, stafylokokker. Og de stafylokokkene som var angrepet av bakteriofag 80 og 81 og KS 6, det var et mønster. De gikk igjen i den og den klusteren på fødeavdelingen eller på barneavdelingen eller på kirurgen A eller kirurgen B. Så vi kunne følge denne streptokokken gjennom dette uttrykk. Slik at vi hadde en epidemiologisk markør slik at vi kunne følge dette her.

Det samme utviklet seg også på gramnegative stavbakterier, altså kolibakterier, proteus, pseudomonas som også etter hvert dukket opp som nosokomiale mikrober. Utbrudd knyttet til bruk av moderne undersøkelsesmidler, ikke midler da, men hjelpemidler i betydning cystoskop og sånn. Vi fant en epidemi på urologen hvor de hadde brukt det samme cystoskopet om igjen og om igjen. Det måtte de jo for det var jo flergangs, men de hadde ikke metoder til å rengjøre og desinfisere ordentlig så de overførte bakterien med instrumentene. Og kunne man følge en spesiell mikrobe med et fenotypisk uttrykk, og da påviste jeg en helt spesielt mikrobe som jeg publiserte om. Det luktet Kiellands drops når du luktet på skålen og dermed var diagnosen satt. Det heter organoleptisk diagnostikk. Den ble kalt for Lystad's mikrobe på Wilhelmsen.

*Tore Midtvedt:* Og du kunne se den på skålen, det var «den svenske flaggan».

*Arve Lystad:* Men hele poenget var da, dette er litt av settingen, altså vi fikk ideer om hva som skjedde når vi konstaterte resistensutvikling og fikk også da ideer om hvordan vi skulle forhindre. Man fikk da kunnskap om at dette kunne skyldes antibiotikapress og seleksjon. Når man fikk drept i en populasjon som formerer seg, så er det alltid noen som overlever. Så dreper man de andre og så vokser de opp under bedre betingelser. Så det skjedde en seleksjon av mikrober mot resistens i det tette sykehusmiljøet hvor man da brukte relativt mer antibiotika enn det man hadde klare indikasjoner for. I 1967 startet jeg i bistilling som sykehushygieniker på Aker sykehus. Det var fire timer i uka. Og det første jeg så når jeg kom opp dit og som jeg ble

brukt til, var å hjelpe klinikerne til å si hvilket antibiotikum skal vi bruke når en pasient hadde kommet postoperativt på intensivsen og hadde en eller annen septikemisk infeksjon. For da brukte Aker sykehus Folkehelseinstituttet som laboratorium for å diagnostisere sine bakterielle infeksjoner, og det hadde de full tillit til. Det var bare det at det tok så, veldig lang tid fra de fikk et resultat som var anvendbart for klinikerne, og da var pasienten enten død eller sendt ut eller noe sånt. Da hadde de prøvd veldig mange antibiotika underveis. Der var et skikkelig seleksjonspress hos de dårlige pasientene. Så lå jo disse intensivpasientene tett i et dobbeltrom som var et vanlig sykehusrom og ikke fasiliteter overhode til å ta vare på antiseptiske, ei heller aseptiske tiltak som kunne medvirke til og forhindre at mikrober ble forflyttet i det trange sykehusmiljøet. Det blir kanskje litt springende dette her, men det var et sånt eksempel.

Det første jeg fikk til da, ved hjelp av en ypperlig sjefssykepleier, Borghild Hillestad som var veldig interessert i aseptikk og var med på å lage en ypperlig sterilsentral på Aker sykehus, et sentralt sted for å kvalitetssikre sterilisering av operasjonsutstyr, var å få trillet ut noen penger fra direktøren og få satt opp noen Moelven brakker. To sånne vogner med dør i mellom, og hvor vi kom i gang med «ved sengen diagnostikk», klinisk bakteriologi hvor vi da fikk ned prøvene med en gang og hvor vi hadde svar på prøvene dagen etter omtrent. I hvert fall på det diagnostiske, så kom resistensresultatet dagen etterpå. Og hvor vi var på ropelengde i den brakka som var satt mellom kirurgen og medisin. Det var det aller viktigste. Og så ble det en desentralisert filial på A-hus som du «kjørte». (Til Midtvedt). Så ble det en desentralisert filial på Bærum sykehus som Bøvre «kjørte» og etterpå ble det Hovig. Og så ble det et desentralisert laboratorium i Drammen som Digre kjørte frem og tilbake og drev diagnostikk. Så begynte denne ideen å spre seg, å flytte mikrobiologen ut ved sengen. Kline – det betyr ved sengen så det ble klinisk bakteriologi. Det var nødvendig for å få det hjelpeapparatet for å drive riktig diagnostikk, og riktig veiledning i riktig antibiotikabruk i den riktige situasjonen.

For da å gå videre på det jeg tenkte, så var det aseptikk, antiseptikk, altså det var ikke noe forkleinelse for dine gamle sjefer på bakteriologisk avdeling (til Høiby). Nei, bakteriologisk avdeling på Folkehelsa hadde jo mer enn nok nedslagsfelt fra før av, men Aker ble da selvhjulpne på de nære ting og også de vanskelige. De langsiktige ting sendte man videre. Og så på 60-tallet da daværende direktør på Folkehelseinstituttet, Christian Lerche var formann i foreningen i vår, Den norske patologforening og «lurte meg» til å bli sekretær i 1963-64, da laget vi et utvalg som laget en rapport om desentralisering av den norske mikrobiologien, det var det første rapporten,

og da la man opp planer etter det. Allerede forut for det hadde Lerche samarbeidet med sinn venn Fredrik Mellby, hygieneoverlegen i Helsedirektoratet som hadde myndighet og mulighet, han satt jo ved siden av Mork, unnskyld, først Evang og så Mork. Og da fikk de lagt opp til et Statens bakteriologiske laboratorium på Lillehammer. Statens mikrobiologiske i Stavanger, og samtidig så kom fylkesmyndighetene inn og fikk laget laboratorium i Molde. Det var det neste trekket i forhold til det jeg snakket om disse filial laboratoriene, det var omtrent parallelt, for å desentralisere den mikrobiologiske diagnostikken. Og etter hvert så har det kommet mange, mange andre steder. Det er i hvert fall veldig desentralisert og muliggjort at først og fremst sykehus og også allmennmedisin har god tilgang til assistanse når det gjelder diagnostikk og veiledning til behandling av bakterielle infeksjoner.

Men så noen få ord, hvis jeg kan greie det. Det var alternativet da til å høyne nivået kvalitativt på diagnostikken mikrobiologisk, så kom også infeksjonsmedisin inn. Jeg skal ikke si at jeg fant på det, men jeg skrev en artikkel i Sykehuset som het «Sykehusenes plass i infeksjonsberedskapen i 1971» hvor jeg slo et slag for, for jeg visste at dere drev med det (til Solberg), så jeg slo et slag for at vi trengte infeksjonsavdelinger og vi trengte isolasjonsmuligheter også. Og så jobbet de som var interessert i det, for det var ikke noe spesialitet for infeksjonsmedisin etter at tropesykdommer, epidemiske sykdommer var «utryddet». De skjønte at infeksjonssykdommer var kommet for å bli og å videreutvikle. Og heldigvis, tenk hva biologien har gitt oss av hjelpemidler også. Så jobbet en del personer som du (til Solberg) som du vet mye mer om enn meg, for du var en av de sentrale, Claus Ola, slik at man fikk det som en subspecialitet i indremedisin, og i dag er det en delt spesialitet i indremedisin/infeksjonsmedisin. Alternativet var pediatri og noen da i begge leire også. For det var jo der infeksjonssykdommene var og spesialistene i klinikk. Så fikk vi det og dermed så fikk man også bygget opp avdelinger, desentralisert. Og etter hvert som de utdannet de i Bergen, i Oslo i, Trondheim, klinikere og også etter hvert i Tromsø, så ble ønske fra de andre legene at vi trenger infeksjonsmedisinere hos oss også. Så ble de spesialleger i første omgang. De trengte en som på full time dro dette og så ble det infeksjonsmedisin av det. Og dermed så ble det veldig kompetanseheving i 1960 og 70 årene på klinikken og på mikrobiologien og dermed i lærekreftene ved opplæringen av leger og på videre og etterutdanningskursen. Vi hadde jo kurs, sykehusinfeksjonskurs, antibiotikakurs og infeksjonsdiagnostiske kurs. Og alt dette begynte på 1960-70 tallet og det går fortsatt. Jeg begynte med sykehusinfeksjonskurs i 1975 og det ser jeg til min glede at det går fortsatt.

*Knut Eirik Eliassen:* Var den her utviklingen et særnorsk fenomen eller var det parallelle utviklinger i for eksempel Danmark og Sverige? Var det samarbeid innenfor Skandinavia?

*Arve Lystad:* Det var et veldig godt spørsmål. Dette er ikke funnet opp av oss sjøl selvfølgelig. Vi er jo en del av globen og vi hadde impulser, og særlig i Norden. Jeg var på studiereise i England på begynnelsen av 1960-tallet fordi jeg jobbet med en ny diagnostikk av urinveisinfeksjoner, det må jeg da skryte litt av etterpå, for å kvalitetssikre urinveisinfeksjonsdiagnostikken. Og jeg var også opptatt av aseptikken, sterilisering. I andre land, men først i England, så lagde de noe som het: Central Sterial Supply Departments, (CSSD) som ble sentraliserte enheter, ikke bare på sykehus, men på regionnivå hvor de sendte brukte operasjonsinstrumenter og jobbet de industrielt frem til ferdige operasjonspakker. I Norge hadde jo hver kirurgiske avdeling en autoklav mellom rengjøringsrommet og operasjonsrommet hvor de heiv inn instrumenter og steriliserte de, og tok de ut og dampet inn i stua. Vi hadde operasjonsavdelinger som var bygget i fortiden. Så å ivareta aseptikken på operasjonssalene på Rikshospitalet hvor jeg startet å rydde opp, det var ikke lett for de brukte jo ikke riktige metoder heller. Da fikk man utviklet sterilentraler etter engelsk mønster, og de hadde en egen forening for dette. Svenskene fulgte på og danskene dannet sine sentralsteriliserings klubber. Vi var litt trege, og dannet vår sentralsteriliseringsklubb i 1971 i et møte i Ålesund etter et forarbeid i 1970, og da kalte vi det Norsk forum for sykehushygiene. Der tok jo vi det taket som de andre i Norden tok etterpå. Nå heter de klubbene Forum for sentralsterilisering og sykehushygiene. Så det slo meg, det er ikke bare sterilisering, men det er det totale bekjempelsesapparatet for å forebygge sykehusinfeksjoner og mikrobepredning i sykehusinstitusjoner og i poliklinikker og for så vidt i allmennmedisin.

Vi har lært opp allmennmedisinere til å drive aseptikk på kontorene, jeg har vært med på flere kurs.

Men et eksempel på å bedre infeksjonsdiagnostikk og behandle riktig diagnostiserte infeksjoner. Jeg fikk viktige impulser til å utvikle, etter en amerikaner i Salt Lake som het Hopridge som hadde skrevet en artikkel i et tidsskrift som jeg leste, om en kvantitativ måte å diagnostisere bakterielle urinveisinfeksjoner, eller bakteriurier. Altså i dag så er «baktus» av uriner, det er en kvantitativ bakteriologisk undersøkelse. Jeg skrev en artikkel i Tidsskriftet DNL første gang i 1962 om kvantitative urinsanalyser i den bakteriologiske laboratoriediagnostikk. Og vi importerte da noen edelmetall kalibrerte øser som sådde ut en 1/1000 ml og 1/100 ml på skålene. Så var definisjonen at var det mer enn 105 ml bakterier per ml urin så var det



infeksjon, var det mellom 103 eller 104 så var det mulig forurensing, var det under 103 så var det forurensning fra urethra som inneholder de samme mikrobenes som havner oppe i blæra, og lager infeksjon der. Og da jeg kom på Wilhelmsen, det var kanskje når du var der, eller kom du etterpå?

*Tore Midtvedt:* Du kom en graviditet før meg, du kom ni måneder før meg

*Arve Lystad:* Ja, da hadde ikke jeg gjort ferdig disse studiene her. Men da kom prøvene opp på laboratoriebenken. Om morgenen på klinikken på visittin så sa de, ja her må vi ta en urinprøve, og da ble det tatt en urinprøve. Og for at den skulle være «steril» i gåseøyne så måtte man katetrisere pasientene, man utsatte pasientene for å få infeksjon for å skape urin som kunne være infisert. Man måtte katetrisere for å få ren urin, det har man avskaffet, det er ikke nødvendig i dag. Vi jobbet en god del med desinfeksjonsmidler for vi gikk jo også rundt på avdelingene og så jo da hva de drev med. De målte selvfølgelig rektumtemperatur med kvikksølvtermometer, og det stakk man da inn og tok ut igjen, og da så jo alle hva som var på det. Og det satt man da i et sånt lite pilkogger i rustfritt stål som stod på nattbordet, og oppe i der hadde de kvartær amoniumforbindelse, også kalt Pyrisept. Markedsført av Weifa farmasøytiske som tjente seg søkkrike på å selge Pyrisept som var fullstendig inaktivt ovenfor fecal embalerte e-colier. Så et reservoar av tarmflora stod på nattbordet i Pyrisept.

*Tore Midtvedt:* Men det var pasientens egen skit.

*Arve Lystad:* Men det var ikke pasienten som satte det oppi der, for det sto oppe på hylla over vasken. Pasienten etter å ha målt temperaturen la den på nattbordet, og så hang det bak på nattbordet en hvit klut som du fikk da du ble lagt inne, med rød stripe for nedenfor beltestedet og ned, og så var det hvit klut med blå stripe, det var oventil klut. Det fikk de beskjed om da. De var ikke så senildemente og gamle som vi er nå, da og når jeg da undersøkte floraen på de klutene som hang der en uke, de ble skiftet hver uke, så var de smekka fulle med fekalflora som slang oppå der sjokoladen som besøkende la. Altså, det var et sånt tilbud av spredning av mikrober, at dette måtte vi rydde opp i. Så aseptikk og antiseptikk det gikk veldig viktig ut. Vi ga impulser sentralt, det ble gjort utredninger om kravet til desinfeksjonsrom og skyllerom i sykehus, det ble utviklet krav til tekstilhåndtering i sykehus, til søpleavhenting. Transport av søppel og sanne ting også, det heiv man jo inn i en sjakt, ikke sant, også gikk jo hele luften i sjakta tilbake i avdelingen, ikke sant. Altså, vi måtte gjøre masse på sykehusbygg

og masse på rutiner. Og det ble gjort utredninger, godkjenningsordninger for desinfeksjonsmidler ble innført etter at vi gjorde utredninger for det, og godkjenningsordninger for ethylenin steriliseringer. Så masse utredninger og masse impulser tilbake til myndighetene som nedsatte gruppene. Og de som kom med utfordringene de måtte jo sitte i gruppene. Jeg var formann i fem sånne grupper, så det var informasjon og opplæring og så var det spredning av info. Det var ikke sånn som i forskningen som universitetsformålet, det er forskning og det er utvikling og det er undervisning og det er kommunikasjon. Altså å kommunisere ut kunnskapen, det var jo alfa omega. Det hjalp jo ikke at vi fant ut dette, det måtte publiseres. Jeg bare telte her, jeg har 85 nummer her jeg som vedrører det vi her snakker om, sidene da, ikke antibiotikaresistens, men dette rundt delen av bakterien. Nedtrappingstiltak, så i informasjon og undervisning av student, alle som ble utdannet i Oslo og alle som ble utdannet i Bergen, det var der vi drev med utdanning. Det var ikke noe universitet i Tromsø og Trondheim den gang. Det var bare i Oslo og i Bergen.

*Tore Midtvedt:* Men du må fortelle om MSIS også.

*Arve Lystad:* Jeg skal ikke si noe annet. Jeg var da til sommeren 1970 på Rikshospitalet, og så ble jeg head huntet til å bygge opp en ny avdeling på FHI som da skulle sentralisere og utvikle et overvåkingssystem for smittsomme sykdommer i Norge. Et meldesystem heter det nå. Det heter ikke meldesystem filologisk, det heter meldingssystem, man avgir melding. Og det må du passe på med alle de andre registrene også, det heter meldingssystemer, ikke meldesystemer for det er sånn politiet har. Du melder og anmelder. Meldingssystemer som vi kalte det, men det ble rettet opp av Lerche når vi jobbet med den nye smittevernloven som kom i 1994. Så med hjemmel i den gamle sunnhetsloven i 1860 så ble det i forskrift i 1974, 19. desember 1974 at det skulle settes i gang på landsbasis, landsomfattende meldesystem for smittsomme infeksjonssykdommer: Det het da MSIS. Men nå heter den meldingssystemet for smittsomme sykdommer, men bevart forkortelsen likevel MSIS da med hjemmel i Smittevernloven av 1979. Min oppgave var å bygge opp den epidemiologiske avdelingen. Jeg fikk en sekretær, en kontorassistent og meg. Og så etter hvert så fikk jeg en bibliostatistiker og så fikk jeg en hygienesykepleier i nitten noen og sytti, som hadde vært på A-hus, som den første. Reidun, søster Reidun som vi alle kalte henne.

*Tore Midtvedt:* Inspektør Snusen, det var det meg som kalte henne for det.

*Arve Lystad:* Det stemmer det, hun ble lært opp hos deg, så fikk jeg lurt henne inn hos meg, så ble hun mor til alle hygienesykepleiere rundt i landet. Og det meldingssystemet prøvde de ut i Vestfold og Nord Trøndelag i 1973, og etter utprøvningsfasen ble det utarbeidet retningslinjer etter hvert og så ble de implementert i en forenklet utgave da i 1975, 1. januar, og har siden gått på lufta. Og det er plikt å melde inn de og de og de smittsomme sykdommene, og så får de tilbake en rapport hver uke om hvordan stoa er. Hva som er meldt inn, og så en fire ukers rapport om hva som hadde hendt, meldt på ukenivå, meldt på måneds og års nivå og i ukeavisen nedfelt på to A4 sider, masse, masse informasjonsstoff om diagnostikk, forebygging, overvåkning, kartlegging og jeg vet ikke hva om infeksjonssykdommer. Og det har sannsynligvis kanskje medført til et viss kunnskapsløft for noen leger rundt om i landet. Den gikk til alle allmennpraktikere, alle sykehusavdelinger som hadde befatning med infeksjonssykdommer osv, og til mediene og til Tidsskriftet.

*Skifte av tape. Opptakene starrer igjen på slutten av en skissering av tidslinjer som ble tegnet på et stort ark.*

*Christoph Gradmann:* I want to sum up a little bit about what we have been talking about today, and first I would like to say that I found it an extremely useful meeting. And I enjoyed very much being with everybody, those who are still here and those who have left. And I think we profited tremendously for our research project. And the last little topic that we talked about, «ferie import», did in a way of metaphor explain how I came to develop the interest of the history of Antibiotic resistance in Norway. Because I am myself import to this country, even though I hope I am not infectious. Because I remember it hit the headlines last year «ferie import». And I myself brought to Norway with me the interest in antibiotic resistance, but reading that in Aftenposten I looked it up in one or two medical papers, and I thought; my God this is a healthy country! Because other countries they would not normally go around and boast about «ferie export of resistance strains or so on, writing about that. So when I was still an historian in Germany, I would have an interest in the history of antibiotics. But reading through the literature I was a little bored by the fact that it was all seen through the angle of the pill so to say, the drug. So if you look at the history of antibiotics, it's all history of a series of inventions of drugs. And the only books that are like that are on the history of bio chemistry.

But what interested me a lot more was how the history of antibiotics was framed in the medical application of these drugs. So that was very much

what I was after when I worked on this in Germany. So then I came to Norway and I was lucky enough to run into some people in the same department that I worked in, who also took a keen interest in antibiotics. And I also quickly realized that this country was definitely different from many others. I didn't have a clear idea where the differences lay, but it was obvious that the prevalence of resistance was much lower based on a Pharmacoepia, that was not fundamentally different from that of countries. So it would be the same drugs even though in different distributions around in all over Europe. But from country to country you would have very different outcomes in terms of existing resistances. And that's what really triggered us I think to say that ok here is something that is really interesting to study. We have a country in which it seems that over decades both the use of antibiotics and the resistance resulting from it was fairly low. And we have to search for reasons for that, and the explanation for that is most likely going to be a historical explanation. And looking at the history of the drugs is not going to help us a lot. It helps us to an extent because we can see which drug was used when. But the reasons why which drug was used and when would normally be one of for example a public health concern. So it is not surprising that we have been discussing that a lot today.

And the information that we gained today, gives me, and I think the other members of the group, a lot of ideas on how to write down the project that we want to hand in this summer and then a couple of people should start to work on this. And we got a lot of ideas from today of what type of sources we can turn to. For example things like the MSIS newsletter. Things like that we have and we got suggestions who that could be, that we should go and interview nurses who has been active in working on that. And we've got a lot of names and publications. I want to thank everybody for that. At the time being, I have no open threads when it comes to sources. They would come later, and then we will maybe come back to one or the other or a few.

What I would like to develop a little is the design of the research project as such. The interesting thing about the Norwegian history is the fairly restrained use of antibiotics that results in a fairly low level of resistances. And if you take a superficial look at that, you may say that ok, this is because Norway has a strong public health tradition, has what you may call a fairly rational use of antibiotics. If you compare this to other countries I would like to complicate this explanation a little, and I think this could serve as an idea for the research project. If you look at what drug is especially antibiotics it can follow sort of two logics. And of these two the most important logics a drug would follow one, would be the medical logic and we today

have very much been discussing the medical logic. So if you have a new antibiotic you try not to burn it for example by overusing it too early. So the medical logic of using antibiotics would be for restrained use and a controlled application. But at the same time most of these drugs are developed by commercial companies who want to earn money. And this is where the second logic comes in to play, which very much explains why other countries, I think, have a very much higher incident of prevalence of resistance, and that is the logic of the brand. So if you have a product you want to sell it. To give you an example most of what was developed in the late 1950's and early 1960's in terms of new penicillin that was developed because it was not possible to earn money anymore with the initial penicillin. Because it was no patents on it. It was just handed out to everybody, and anybody could produce it. In the mid 1950's it was practically impossible to make money as a pharmaceutical company by producing traditional penicillin.

*Morten Lindbæk:* Kan jeg komme med et par ord? Det jeg tenker på nå, det er faktisk cipro. (ciprofloksacin) For cipro blir nå markedsført intenst som «middelet» mot, i hvert fall hvis du er turist.

*Tore Midtvedt:* I Norge?

*Morten Lindbæk:* Nei, ja i hvert fall indirekte. Ekstremt mye i Sør Amerika, USA, Afrika og sånne ting. Så enhver som får diaré de de får cipro. Det er det ene, det andre er at der kommer motsetningene mellom sykehusmedisin og allmennpraksis frem, for ved urinveisinfeksjoner nå på sykehus så er det også cipro som blir brukt i nesten alle tilfeller. Det er nesten cipro så fort en får snudd seg, slik at det også påvirker over tid hva som skjer i allmennpraksis, sånn at det er på en måte litt vanskelig.

*Tore Midtvedt:* Kan jeg få kommentere? Altså, vi mikrobiologer vi resistens bestemmer også opp mot cipro, i hvert fall på mange laboratorier, jeg vet ikke hva de gjør på SIF. Så er det sånn at vi svarer ikke uten at det er grunn til det. Det vil si at det er kun et annet middel som kan brukes. Hvis det er flere andre midler som kan brukes, så får allmennpraktikerne aldri ut det eller urologen får aldri ut det svaret uten at de eksplisitt ringer og vil ha det. De får søke, det har vi vært enige om. Og den politikken forsøker vi å følge.

*Knut Eirik Eliassen:* Men det der er litt den trenden, unnskyld, som vi snakket om i forhold til sykehjemsmedisin også. Der spesialisthelsetjenesten

kanskje har lettere for å adoptere nye midler, og også som spesialist så får du både et selektert materiale og du har kanskje lyst til å gjøre noe bedre enn allmennlegen. Så man har jo sett på sykehjem ved pneumoni, som stengt tatt er samfunnsvervet pneumoni og penicillin kunne komme langt, mange på kefleks blant annet som har fått det på sykehus og så tror man på sykehjem at man må fortsatte med det. Litt avanserte man fikk der, så litt sånn trend forskyvning er det nok.

*Tore Midtvedt:* Og der tror jeg nok at allmennpraktikerne kan gi gode tilbakemeldinger til mitt yrke. Mikrobiologiske service slik at vi blir tilbakeholdne med å utgi resistens.

*Ernst Arne Høiby:* Jeg tenker på dette hvorfor azitromycin, ikke sant. Det er en veldig tendenser til å prøve å lage stoffer som du kan gi en gang i døgnet eller sjeldnere. For det er mye lettere for pasienten eller doktoren. Det er så lave ekstracellulære nivåer at det er fare for resistensutvikling altså. De aller fleste infeksjoner er ekstracellulære infeksjoner

*Tore Midtvedt:* Og det som han sier nå det er blitt nedfelt i det regelverket som SLV forsøker å komme ut med, disse momentene har de tenkt på. Og vi i Norge, både når det gjelder makrolidene og når det gjelder til dels penicillinene, så har vi forsøkt å gå i mot den trenden til færre doseringer. Det har vært en bevisst holdning her i flere årtier altså. Og svenskene er nå over på vår norske linje.

*Ernst Arne Høiby:* Et annet eksempel ceftrikason, ikke sant, som har mer enn åtte timers halveringstid du kan gi en gang i døgnet uten kvartitter som du kan gi uten å legge inn folk. Og det er helt bevisst og det er klart samfunnsmessig og sånn, så er det mye billiger å ha de på poliklinikken og sette en sprøyte. Da er du ferdig på ti minutter i stedet for å ligge på sykehus. Samtidig så er dette et stoff som skilles ut i tarmen, ikke sant så sånn økologisk så er det kanskje...

*Tore Midtvedt:* ...glimrende middel til å fremkalle resistens

*Christoph Gradmann:* If I take this as a very short instant hypothesis, that the history of antibiotics and of the resistance to antibiotics, it doesn't follow one logic, it follows at least these two logics, maybe more. And they can be in contradiction to one another so one has to be very careful to see this as just one history. But I think these two, the logic of antibiotic as

medicine, and the logic of antibiotics as an industrial brand, is something that may be in conflict of one another. Then I think, I see before myself a little model that into which much of what we have discussed today fits, which we can work out in more depths that might fit in about Norwegian history, namely if there is a balance between these two logics. Then in Norwegian history of the last 50 years, the medical logic was much stronger than the logic of the brand, because it was better based in the institutions of public health and medicine in this country. So the public health service is much stronger than in many other countries. And at the same time there was not really something like a domestic pharmaceutical industry that would be doing a lot of lobbying for these medicines. It would for example promote medicines like cipro that are handy to use and therefore create a market so to say. You have different arguments so to say. So you can take this as an explanation for the Norwegian history, and we will try to do that. And I think we might even use it as a guideline to write an application, I think it may work nicely with that.

But what we will also like to do is to take this as a starting point for a European network on other nation's histories. Because something that has not been mentioned today, but what we have done in the last month, or particularly what I have done, I have been trying to get in contact with historians of medicine in other European countries who also work on this history. I myself know something about the German history, and we have also come up with a group in France and a group in Great Britain that studies the history of antibiotic resistance and hospital infections. So what we will do when we write our research application is that we will make a very strong point of a comparative approach. What we have agreed upon with the other partners, are that we will have a local application, research application and we will have a platform on an European level on which we meet and exchange our results. Because some of the charms of this research projects lie in that it will work wonderful in comparison with different countries.

*Aina Schiotz:* Shouldn't you include a third logic, the public.

*Morten Lindbæk:* The health politics.

*Aina Schiotz:* Yes, the demand, the public. If you are talking about a Norwegian way, you should also talk about or include the culture of which is represented by the politics, by the user, things like that

*Christoph Gradmann:* I take that as a valuable suggestion even though I don't quite see the logic here. I think you are very much right that these two logics are very much top down approaches. So I discuss it as being a problem of the Public Health service, being a sort of high profile administration versus industrial actors. And there is also of course the interest of the patient.

*Aina Schiøtz:* Yes, and that might represent the Norwegian way.

*Christoph Gradmann:* And it might be a valuable part, yes of course.

*Hege Salvesen Blix:* Jeg tror det er to ting som er kjempe viktig, og det ene er den sterke føringen som myndighetene hadde på 1960-70 tallet, og det har noe med regelverket å gjøre. Og så har det noe med mennesker å gjøre. Så hvis vi går tilbake til det jeg sa om Holland og Belgia, så er Hollenderne de er kalvinistiske, de skal ordne seg sjøl. Kanskje nordmenn er litt sånn sjøl?

*Aina Schiøtz:* Ja den norske puritanismen.

*Hege Salvesen Blix:* Det norske lynnet. Så det kan være at det ligger noe der, for det er jo veldig rart.

*Christoph Gradmann:* Yes I think it is very important to keep in mind that these are just two strains of development, and there might be others. Because if for example you have a country with a well developed pharmaceutical industry, you don't automatically have a high level of AMR. Look at Great Britain for example, whose industry is dominant in Europe, that doesn't mean they have the highest incidences of antibiotic resistance. That explanation might work in countries like France. I think there it works quite well, so one has to come up with other things. And for example certain cultural explanations that work pro or contra a restrained use of medicine as such is important.

*Knut Eirik Eliassen:* Det var bare en kommentar til. Det var en ting som vi diskuterte litt i mai også som et interessant moment, fordi det er nettopp det her med, hvis man hadde hatt et minutt på seg til å svare på spørsmålet; hvorfor står det så bra til med antibiotikaresistensen i Norge, så er jo svaret jammen vi er så flinke. Og vi er jo da både leger og folk ikke sant. Det er det som er litt den oppfatningen som man har og som vi vil etterprøve med



parallele modeller til. Og da snakket vi om det her at holdning og kultur kontra lovgivning fungerer jo ofte to veier, ikke sant. Altså, man har jo et helt annet eksempel, alkoholpolitikk i Danmark, ikke sant. Du har en kultur i befolkningen og så har du en alkoholpolitikk som stemmer overens med kulturen. Mens vi har en kultur og en alkoholpolitikk som er helt forskjellig. Men den er ikke særlig lett. Det er ikke sånn at noen som lager en lov og så blir kulturen sånn. Men samtidig så er det noe som henger sammen, så det fungerer begge veier.

*Aina Schiøtz:* Jeg har bare lyst til å føye til at Signild Vallgård, som er medisinsk historiker i København og opprinnelig svensk, hun har skrevet en bok om Public Health, holdninger i Sverige og Danmark, som er ganske interessant. Om hvordan man har forholdt seg til ulike, jeg holdt på å si til samme sak, men på ulik måter. Også kom jeg på en annen studie, og som går langt, langt tilbake på 1800 tallet, og det er innføringen av koppervaksinen, og folks holdninger til det. Og det er gjort en svensk undersøkelse på det. Og der kommer man nettopp inn på dette med kulturassetet, og snakker om den obedient citizen, en svenske, og hvorfor det gikk så fort i Sverige. Men altså, dette er sånne spørsmål som er veldig intrikate, men veldig interessante.

*(Midtvedt peker på «kartet» og peker på hvilken periode som er viktig og at man var restriktive.)*

*Tore Midtvedt:* Vi stoppet ved penicillin V. Vi skulle ikke ha for mange per orale ciprofloksacin. Det var myndighetene, de brukte lovverket og alt kan dokumenteres. Og firmaene argumenterte veldig bra. Det var de samme foilene som kom rundt, også til Norge, men så ble det kommentert på et annet sett og det ble ikke registrert her. Vi hadde mindre problemer og behovsparagrafen ble brukt beinhardt.

*Knut Eirik Eliassen:* Men tror du ikke at hvis industrien hadde vært en annen, altså hvis det hadde vært norsk industri som hadde hatt de andre preparatene, hadde ikke da stat, regjering, myndigheter kunne ha oppført seg på en annen måte?

*Tore Midtvedt:* Jo jeg tror de ville ha, la oss si vi var heldige.

*Knut Eirik Eliassen:* For nå har vi på en måte sagt at industrien i Norge det var ingenting, det var bare generika altså. Jeg tror man skal passe på å ikke

skyve det under stolen. Man kunne jo stille spørsmålet uten å overhode undergrave faglighet eller noe sånt, sto Penicillin V ekstra sterkt fordi det var nettopp det som ble produsert? Ikke sant, vi var litt heldig med at det var lite resistens drivende?

*Hege Salvesen Blix:* Vi produserte jo tetracykliner og erytromycin.

*Tore Midtvedt:* Nei.

*Jørund Straand:* Men hele 50-tallet og langt ut på 60 tallet var jo prega av den sterke sentraliserte staten som rasjonerte på alt. Man fikk ikke kjøpe bil, man fikk ikke ditt, man fikk ikke datt. Man skulle spare midler og ikke bruke unødvendig. Så det var sterk fagstyring, det er et kjennetegn.

*Christoph Gradmann:* It is very interesting that we come up with now a fairly educated guess that the typical handling of this type of medicine was founded in the early period, and that leads to the obvious question whether the restricted handling of antibiotic restrained in the use of that medicine was really argued for on the basis of avoiding resistances? Or was it more on the background of a more general restraint which you for example, Aina described. Because I find, and that will be one of the questions, I think when it comes to research, and assuming that a model was formed that early then it is an open question whether resistance was really the main motive for having a restrained use of antibiotics or whether it was more economic arguments to say, that we go for generic medicine because it is cheaper.

*Hege Salvesen Blix:* Ikke cheaper, men fordi det var enklere for legene å forholde seg til en kort liste enn en lang liste.

*Tore Midtvedt:* Og legemiddel, farmasøytisk industri aksepterte dette her når vi kunne argumentere med at markedet her er kanskje 25 pasienter. Vil dere virkelig markedsføre noe sånt? Da var det ofte at de trakk søknadene. For de hadde press fra produsenten der ute til å få det inn. Men når de da sendte tilbakemelding om at her er det ingenting å tjene og vi må ha et menneske eller to til å sette seg inn i det, så ble søknaden trukket på et rimelig basis, helt under bordet.

*Tore Midtvedt:* SLV har utarbeidet en liste over hvor mange midler som søkte og som aldri kom på markedet, og det er mange. Og dere får fatt i den det vet jeg ikke, men den eksisterer.

*Hege Salvesen Blix:* Jeg vil bare kaste inn en ting før jeg går. Det at vi i Norge i allmennpraksis bare har tabletter og ikke injeksjoner, det kan også være noe. For i Italia, Frankrike der bruker man mye injeksjoner. Pasienten kommer til legen hver dag og får sine.

*Jørund Straand:* Der selger de medisiner sjøl også. Og har inntekt på at de skal komme to eller tre ganger om dagen.

*Hege Salvesen Blix:* Ja og det er noe, og i Holland har legene lov til å selge medisiner og ha noen sånne egne...

*Tore Midtvedt:* Det var lov i Norge, men det ble forbudt en eller annen gang.

*(Slutt på seansen.)*

*Siri Jensen*  
*siri.jensen@medisin.uio.no*

*Anne Kveim Lie*  
*a.h.k.lie@medisin.uio.no*

*Knut Eirik Eliassen*  
*k.e.eliasen@medisin.uio.no*

*Morten Lindbæk*  
*morten.lindbak@medisin.uio.no*

*Christoph Gradmann*  
*christoph.gradmann@medisin.uio.no*

*Universitetet i Oslo*  
*Institutt for helse og samfunn*  
*Boks 1130 Blindern*  
*N-0318 Oslo*