

Bakteriell resistens mot antibiotika

Sammendrag

Bakgrunn. Bakteriell resistens mot antibiotika har utviklet seg over mange tiår og er et økende problem. I denne artikkelen gir vi en kort oppsummering av antibiotikaresistens og noen av dens biologiske trekk.

Materiale og metode. Forfatterne har mange års erfaring og interesse for fagområdet. Gjennomlesning av oversikter og enkeltarbeider er gjort, men det er ikke foretatt en systematisk litteraturgjennomgang.

Resultater. Utvikling av resistens skjer ved seleksjon av resistente bakteriekloner. Det er flere, ofte samvirkende molekylære årsaker til antibiotikaresistens hos bakterier, og felles for dem er at de gjør interaksjonen mellom antibiotikum og mål molekyl mindre effektiv.

Fortolkning. Mange observasjoner av resistensutviklingen mot antibiotika og dennes fremvekst over tid gir oss signaler om at dette problemet er persisterende, kraftfullt og økende. Det vil trolig komme til å få konsekvenser for en rekke medisinske disipliner. Arbeid for å motvirke resistens på mange ulike områder er nødvendig for å bevirke at utviklingen bremses opp og for å motarbeide den så sterkt vi kan.

E. Arne Høyby

arne.hoyby@fhi.no

Didrik F. Vestheim

Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Dominique A. Caugant

Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
og
Institutt for oral biologi
Universitetet i Oslo

Karianne Wiger Gammelsrud

Barneklubben
Ullevål universitetssykehus
og
Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt

I sin selvbiografi beskriver Lewis Thomas sin tid som nyutdannet lege ved Boston City Hospital i 1937. Han påpeker at lite av hva de gjorde terapeutisk den gangen, hadde stor betydning for pasientenes prognose (1). Serumbehandling av invasive pneumokokk-infeksjoner var blant de få behandlinger som endret pasientenes prognose ved å senke dødeligheten til ca. halvparten ved bakteriemisk pneumoni (2). Letaliteten ved bakteriemisk pneumoni for både pneumokokker og gruppe A-streptokokker var ca. 80 % uten kjemoterapi. Forholdene på sykehusene i den preantibiotiske æra er det i dag vanskelig å forestille seg (3). Gorbach skriver at den aksepterte behandling av peritonitter før antibiotikæraen var: morfin for smerten, bønner for pasientens sjel og intens ekspektering – i påvente av at den diffuse prosessen skulle klinge av. For den halvdelen av pasientene som hadde holdt ut, kunne man så evakuere abscesser (4). Kirurgi for akutt peritonitt provoserte ofte septikemisk utvikling, så det våget man oftest ikke. Dette var ved inngangen til en ny æra. Like etter kom sulfonamidene i bruk, og få år senere også penicillin og streptomycin.

Det at stadig nye kjemoterapeutika ble tatt i bruk fra 1940-årene og utover, førte til en betydelig optimisme. Fremskrittstroen var så fremherskende at helsedirektøren i USA i 1960-årene, W.H. Stuart, slo fast at kampen mot infeksjonssykdommene var vunnet, slik det er siteret av Spellberg og medarbeidere (5). Tilsvarende mangel på innsikt har bidratt, og bidrar fortsatt, til for svak satsing på forebyggende tiltak og forskning mange steder i verden.

Resistensutviklingen har vært langt mer

uttalt enn noen kunne ane for få år siden (5–8), selv om respekten for og innsikt i en slik mulig utvikling har ligget bak den relativt forsiktige holdningen til antibiotika som hele tiden er vist i Norden sammenliknet med i Sør-Europa, USA og Det fjerne østen.

Materiale og metode

I denne oversikten vil vi, på bakgrunn av arbeid innen feltet over tid og ikke-systematisk litteratursøk etter oversiktsartikler og viktige enkeltarbeider, oppsummere resistensutviklingen og gi noen eksempler som illustrerer problemene.

Hva er antibiotikaresistens?

Laboratoriene kategoriserer bakterieisolater fra sykdomstilfeller som følsomme eller resistente for å gi sikkert grunnlag til klinikerne for sannsynligheten for vellykket terapi. Dataene er også vesentlige i overvåkingen av resistensutvikling. Om man lar en bakterie vokse i et medium med en tofolds forynningsrekke av et antibiotikum, vil mikroben vokse nokså uhemmet inntil antibiotikakonsentrasjonen er så høy at bakterievekst hemmes. Den første konsentrasjonen der bakterien ikke vokser, er bakteriens hemningsverdi (minste hemmende konsentrasjon målt i mg/l: ofte angitt MIC (minimal inhibitory concentration)) overfor det undersøkte midlet (9, 10). I laboratorierutinen i dag brukes diffusjonsmetodikk, automatiserte systemer og Etester for å teste følsomhet; alle disse metoder har sitt grunnlag i fortynningsmetoden.

Bakterier kategoriseres i tre følsomhetsgrupper: Sensitive (S), intermediaære (I) og resistente (R) (tabell 1) (9–11).

Når man skal kategorisere et bakterieisolat som følsomt, må man ta hensyn til mange forhold. Antibiotikakonsentrasjonene som er grenseverdier mellom kategoriene S, I og R, kalles brytningspunkter (9). For å fastlegge brytningspunkter la man lenge mest vekt på farmakokinetikk (9–11) for å bedømme sannsynligheten for effektiv terapi. Man sammenliknet oppnådde serum- og vevs-

Hovedbudskap

- Bruk og misbruk av antibiotika legger grunnlag for resistensutvikling
- Bakteriene har stor evne til tilpasning
- Arbeid mot resistens vil kreve intens innsats i tiden fremover

konsentrasjoner med mikrobenes MIC-verdier in vitro (9–11). Mange andre forhold tas nå med i vurderingene (12): Det er den ikke-proteinbundne fraksjonen av antibiotikum i serum som er virksomt, og midlene har ulik tilgjengelighet i ulike vev (11–15). For å se endringer må man kjenne til hvordan følsomheten for en art fordeler seg hos stammer som er uten ervervede resistensstrekk (såkalte villtypestammer) (12). Derfor må man ha artsegne brytningspunkter for å oppdage begynnende resistens (9, 10). Doseringen av antibiotika varierer noe fra land til land. Spesielle tester kreves for å påvise noen typer resistens som betalaktamase, penicillinresistens hos pneumokokker osv. (9, 12). Nyere viten om farmakodynamikk (mikrobedrap i forhold til serumkonsentrasjon og proporsjonen av tid mellom doser da serumkonsentrasjon er høyere enn aktuelle MIC) har ført til nye behandlingsprinsipper for noen antibiotika (13–15). Selvsagt er kliniske behandlingsresultater helt vesentlige (16, 17).

Ulike standarder for følsomhet i ulike land

På grunn av forskjellig vektlegging av de mange hensyn (9, 10, 18) som ligger bak fastsetting av grenseverdier for følsomhet og resistens, foreligger det dessverre ulike systemer for følsomhetsbestemmelse i ulike land (9, 10, 18). Det dominerende systemet internasjonalt har vært det amerikanske (10), der man har lagt stor vekt på farmakokinetiske synsmåter. I Norge og Sverige har man derimot også søkt å unngå å utsette stammer som har begynt å akvirere resistens for påvirkning av samme middel; idet man tror at dette lettere vil føre videre mot resistens (10, 12). Det foregår nå en prosess for å samordne kriterier for følsomhet på de europeiske landenes premisser og dagens samlede kunnskapsnivå (19). Men det er stor forskjell i forekomst av resistens og antibiotikabruk mellom sørlige og nordlige deler av Europa.

Molekylære mekanismer for resistens

De viktigste mekanismene bakteriene bruker for å kunne motstå virkningen av ulike antibiotika (8), fremgår av tabell 2. Alle mekanismene gjør interaksjonen mellom antibiotikum og mål molekyl mindre effektiv.

Genetisk grunnlag for resistensutvikling

Bakteriene har en helt annen evne til å tilpasse seg nye betingelser i sitt miljø enn det flercellede organismer har. Både mikrober som forårsaker sykdom og de som tilhører vår normalflora, vil utsettes for antibiotikum når kliniske infeksjoner behandles. For bakteriene utgjør antibiotika en truende ny seleksjonsfaktor i darwinistisk forstand. Bakterienes tilpasningsevne har mange delkomponenter. Bakterier er så små at 1g bakterier

Tabell 1 Noen begreper brukt i tabeller og tekst

Betalaktamaser	Enzymer som spalter et betalaktamantibiotikum (penicilliner, kefalosporiner, karbapenemer). Betegnes ofte etter sitt beste substrat (penicillinaser, kefalosporinase etc.). Mest bredspektret er karbapenemasene. Ekstendert spektrum-betalaktamaser (ESBL) inaktiverer nyere, bredspektrede kefalosporiner, men ikke karbapenemer
Brytningspunkter	Grenseverdier for MIC som definerer overgang mellom følsomhetskategoriene (se dette) S, I og R
Hib-sykdom	Systemisk sykdom forårsaket av <i>Haemophilus influenzae</i> serotype b
Kloramfenikolacetyltransferase	Kloramfenikolinaktiverende enzym
ESBL	Ekstendert spektrum-betalaktamase
Fratricidi	Drap på artsfrender; gir tilgang til flere gener. Kjent fra pneumokokkene
Følsomhets kategorier for antibiotika	<i>Sensitive (S)</i> stammer har så lave MIC-verdier påvist at det innebærer høy sannsynlighet for vellykket terapi med vanlig dosering av antibiotikumet. <i>Intermediære (I)</i> stammer utgjør en bufferson for å minske muligheten for at tilfeldige tekniske variasjoner skal feilklassifisere bakteriene som følsomme (11). Intermediære stammer krever eventuelt behandling med antibiotika som kan doseres høyere enn standarddosering (betalaktamer) eller at antibiotikumet konsentreres på infeksjonsstedet; som i urin. <i>Resistente (R)</i> isolater har så lav følsomhet at å bruke antibiotikumet testet gir høy sannsynlighet for terapivikt
MIC	Minste veksthemmende konsentrasjon målt i mg/l (oftest angitt MIC (minimal inhibitory concentration)) overfor det undersøkte midlet
Mosaikkgener	Gener som ved transformasjon er endret til å inneholde biter av homologe gener fra andre bakterier. Særlig kjent fra pneumokokkene
MRSE	Meticillinresistente <i>Staphylococcus epidermidis</i> . Stammer med nytt mål molekyl som gir nedsatt følsomhet for alle betalaktamer
MRSA	Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> . Stammer med nytt PBP-mål molekyl som gir nedsatt følsomhet for alle betalaktamer
TEM-1-betalaktamase	Opprinnelig en betalaktamase (ampicillinase) fra <i>E coli</i> oppdaget 1963 – senere spredde den seg til gonokokker, <i>Haemophilus</i> etc. Dessuten utgangspunkt for mange varianter hos enterobakterier som har ekstendert spektrum (ESBL) overfor bredspektrede kefalosporiner
PBP	Penicillinbindende proteiner. Enzymer som kryssbinder bakteriecelleveggen peptidoglykan og er mål molekyl for alle betalaktamantibiotika. De kan endres ved mutasjoner eller transformasjon; eventuelt erstattes av nytt PBP som for MRSA; slik at de gir lavere bindingsaffinitet til betalaktamer. Dette fører til lavere følsomhet
Pneumokokker med nedsatt penicillinfølsomhet	Pneumokokker med lavere følsomhet for penicillin. Disse kan være intermediært følsomme eller resistente. Skyldes endringer i PBPene som også etter hvert kan påvirke følsomheten for andre betalaktamer
Transformasjon	Evne til å ta opp og inkorporere fremmed DNA i eget genom
Transduksjon	Overføring av genmateriale til bakterier ved bakteriofag
VISA	Vankomycininsensitive (intermediært følsomme) gule stafylokokker påvist i Japan 1997
VRE	Høygradig vankomycinresistente enterokokker
VRSA	Høygradig vankomycinresistente <i>S aureus</i> (påvist i laboratorieforsøk i 1990-årene); påvist klinisk i USA fra 2002. Disse har samme ervervede resistensgener som induserbart vankomycinresistente enterokokker

svarer til godt over 10^{11} enkeltorganismer. Deres doublingstider kan være langt under en time. Sett i forhold til populasjonenes størrelse vil mutasjonsfrekvenser på $1/10^7$ til $1/10^{10}$

innebære at det stadig oppstår individer som tilfeldig er motstandsdyktige mot forskjellige antibiotika. Disse vil få en fordel i et miljø med seleksjonstrykk: mutantene kan

Tabell 2 Hovedmekanismer for bakteriers resistensutvikling mot antimikrobielle midler. Begreper og forkortelser er forklart i tabell 1

Antibiotika som mekanismen rammer	Resistensmekanisme ¹
Aminoglykosider	1. Endret mål-molekyl (gir nedsatt bindingsaffinitet)
Betalaktamantibiotika	Endrede penicillinbindende proteiner (PBPer): – Nytt PBP (MecA) hos MRSA – Endrede PBPer ved transformasjon (f.eks pneumokokkene) – Endrede PBPer ved mutasjoner (f.eks. akapsulære Haemophilus influenzae)
Erytromycin og klindamycin	Metylering av 23S ribosomalt RNA (rRNA) Skjerming av mål-molekyl ved nytt protein
Kinoloner	Mutasjoner hos DNA-gyrase og topoisomerase IV som gir lavere affinitet
Rifampicin	Endret RNA-polymerase
Sulfonamider	Ny, insensitiv dihydropteroat syntase, økt mengde enzym
Trimetoprim	Ny, insensitiv dihydrofolatreduktase Økt produksjon av mål-molekyl
Tetrasykliner	Ribosomal skjerming
Vankomycin	D-laktat-terminus i stammepeptidet i petidoglykanet istedenfor D-ala
	2. Antibiotikainaktiverende enzymer (svækker eller opphever antibiotikavirkningen)
Aminoglykosider	Acetyltransferase, nukleotidyltransferase, fosfotransferase
Betalaktamantibiotika	Betalaktamaser
Kloramfenikol	Acetyltransferase
	3. Nedsatt opptak av antibiotikum hos mikroben (gir nedsatt konsentrasjon ved mål-molekylet)
	a. Nedsatt permeabilitet
Betalaktamantibiotika inklusive imipenem, kloramfenikol, kinoloner, tetrasykliner, trimetoprim	Bortfall av yttermembranproteiner (poriner)
	b. Aktiv effluks
Erytromycin Tetrasyklin Fluorokinoloner Karbapenemer	Nytt eller økt effekt av membrantransportsystem i bakteriemembranen

¹ Hos kliniske isolater er det en økende tendens internasjonalt til at kombinasjoner av flere mekanismer forekommer samtidig: disse kan potensere hverandres effekt

overleve, og de kan relativt raskt dominere over sitt opphav.

Det viktigste vi har lært de siste tiårene er det grunnleggende fenomenet at mikroben i det lange løp har tilgang til mange andre mikrobers arvmasse. Riktignok er det noen begrensninger: nært beslektede bakterier utveksler lettere genelementer enn fjernt beslektede. Fenomenet betyr at også medisinsk lite aktuelle mikrober kan bidra til resistensutviklingen selv om de selv ikke forårsaker human sykdom: de kan forsyne mer aggressive naboer med resistensgener. Noen jord- og vannbakterier som finnes rundt oss overalt, er naturlig resistente og har potente resistensfaktorer. Jord og vann-bakterier som *Pseudomonas*, *Acinetobacter* og *Stenotrophomonas maltophilia* har stor evne til å bli multiresistente (5–8). De har ofte potente betalaktamaser og efflukspumper (tab 2) og stor evne til å erverve nye egenskaper, noe som trolig avspeiler de økologiske tilpasninger de må ha i naturen. Denne kategorien

bakterier ble nylig nevnt som særlig problematiske av Den amerikanske infeksjonsforeningen (5). Det har lenge vært stor frykt for at karbapenemaser (svært bredspektrede betalaktamaser) skal etablere seg hos vanligere humanpatogener. Dette har dessverre allerede skjedd (20–22).

Noen bakterier har evne til å plukke opp og integrere fritt DNA i sitt eget kromosom (et fenomen kalt transformasjon). Nedsatt penicillinsensitivitet hos pneumokokkene beror på at de har inkorporert biter av tilsvarende gener fra sine slektninger, de grønne streptokokkene, i sine gener som koder for penicillinbindende proteiner (PBPer). Resultatet er såkalte mosaikkgener der noen genbiter stammer fra andre arter (23). Dette gir etter hvert økende resistens mot alle betalaktamer. Fritt DNA er jevnlig til stede i bakteriepopulasjoner, idet noen bakterier går til grunne hele tiden. Noen pneumokokker har dessuten evne til å drepe andre pneumokokker (24, 25). Bakterievirus kan også

formidle resistensgener mellom bakterier, en mekanisme kalt transduksjon (8).

Om det selektive trykket er stort nok, og varer lenge nok, kan genetiske egenskaper forflytte seg selv mellom svært fjerntstående arter. Kromosomale gener kan inkorporeres i mobile genelementer som plasmider og transposoner (8). Disse elementene har et stort potensial til å spre egenskapene videre. Slike flyttbare genetiske elementer kan samtidig inneholde flere resistensfaktorer mot ulike midler. Dette gir grunnlag for koseleksjon – at for eksempel et medisinsk mindre viktig stoff selekterer stammer med resistens mot et annet, viktig middel. Vi kjenner oftest ikke til i hvilke økologiske nisjer de første resistenssteg tas. I de siste årene er det skjedd resistensutvikling som har vært uforutsett.

Resistente kloner

Nye genetiske metoder har avslørt noen svært viktige forhold: blant annet for pneumokokker og gule stafylokokker ligger det noen epidemiske, kloner bak spredningen av multiresistente stammer. Disse klonene har persisteret i tiår og samlet opp flere og flere resistensfaktorer. De har også vist stor evne til å spre seg over landegrensene (23, 26). Vi kjenner over 40 slike pneumokokkloner i dag (23); kloner som har stor tendens til å bli multiresistente.

Kort om årsaker

Antibiotikabruk vil uvegerlig føre til at mikrober som på forhånd er motstandsdyktige enten fra naturens side eller ved at de har ervervede egenskaper, får en fordel (5–8). Uvetting bruk, langvarig bruk, og bruk som veksttilskudd i husdyroppdrett må derfor bekjempes (26–29). Hver enkelt som forskriver antibiotika, har ikke bare et ansvar for sin egen pasient, men også for utviklingen på sikt. Data understøtter at befolkningstetthet og overforbruk av antibiotika bidrar til graden av resistens i en befolkning (30). Norge har til nå ligget rimelig godt an i antibiotikaforbruk i Europa (31), og vi har brukt smal-spektrede midler i høy grad (31). Men mye kan likevel fortsatt gjøres for å bedre antibiotikabruken både i og utenfor sykehus. Selv om det ikke er slik at opphør i bruk av antibiotikum raskt fører til økt følsomhet (29, 32), er retningslinjearbeid og implementering for sykehus, veterinært bruk og allmennpraksis viktig. I 1995 ble forbud mot bruk av avoparcin i husdyrhold innført i Norge. Samtidig ble strenge anbefalinger om infeksjonskontroll vedtatt i USA. Vankomycinresistente enterokokker med epidemisk potensial har likevel persisteret (28, 29).

Men selv om vi husholder fornuftig hos oss, er den internasjonale utviklingen slik at vi er ytterst sårbare for hva som foregår andre steder. Bakterier blir brakt til oss med pasienter, som del av normalfloraen hos friske, og med mer eller mindre kontaminert mat (32–36).

Resistensutviklingen over tid

Oversikter over resistensutviklingen i Norge har vært gitt tidligere (37–39). Noen hjemlige observasjoner er likevel inkludert i tabell 3. Fra år 2000 er resistensforholdene i Norge overvåket gjennom Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens i mikrober (NORM) (39). European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) gir sammenliknende europeiske data (40). Meldingssystem for infeksjonssykdommer har hatt nominativ melding av penicillinresistente pneumokokker, MRSA og VRE siden 1995 (41). Vi henviser til disse kildene for oppdaterte data.

Noen viktige eksempler på den internasjonale resistensutviklingen gjennom de sis-

te tiår er også gitt i tabell 3. Det fremgår at utviklingen er vesentlig, vedvarende og, av og til, skjer det større sprang. Detaljer kan også her mer hensiktsmessig finnes andre steder (5–8, 20–23, 27, 28). Av tabell 3 kan man se det hovedfenomenet at resistensfaktorer som gjør klinisk viktige antibiotika virkningsløse – som høygradig vankomycinresistens (overført til gule stafylokokker) og bredspektrede betalaktamaser (økende forekomst hos enterobakterier) – har gjort sprang over til nye bakterieslekter og -arter i løpet av få tiår. Annen resistens som nedsatt mål-molekylaffinitet hos kinoloner og nedsatt penicillinfølsomhet hos pneumokokker har utviklet seg jevnt.

Det ligger for eksempel en formidabel biologisk utvikling bak fenomenene fra oppdagelsen av den første betalaktamase i 1940 (42) via TEM-betalaktamase som ble oppdaget i en *Escherichia coli*-stamme i 1963 (43). Den ble så akvirert av *Haemophilus* og gonokokker i 1970-årene (tab 3). Foruten å invadere *Haemophilus* og gonokokker, ble TEM-1-genet utgangspunkt for viktige bredspektrede kefalosporinaser (ekstendert spektrum-betalaktamaser) hos enterobakterier ved mutasjoner rundt det aktive setet i enzymet. Denne utviklingen er selektert av betalaktamene selv. Nå kjenner man mer enn 140 varianter av dette ene enzymet. Variantene har ulike substratspesifisiteter, og mange

Tabell 3 Forenklet oversikt over hovedtrekk fra utviklingen av antibiotikaresistens hos noen viktige humanmedisinske patogene bakterier fra 1940-årene til i dag. Begreper og forkortelser er forklart i tabell 1

Mikrober	1940-årene	1950-årene	1960-årene	1970-årene	1980-årene	1990-årene	Etter 2000
<i>Haemophilus</i>	–	–	–	1974 TEM-1-betalaktamase, PBP-endering	1981 Kloramfenikolacetyltransferase	Sterk reduksjon av Hib-sykdom etter bruk av konjugert vaksine fra 1992	PBP-enderinger fører til tredje-generasjons-kefalosporinresistens i Sør-Korea
<i>Neisseria meningitidis</i>	–	–	1965 sulfa-resistens	–	PBP-enderinger	–	Kinolonresistens
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	–	Endrede PBP'er	–	1976 TEM-1 hos gonokokker	–	Økende betalaktamaseresistens	Kinolonresistens økende
Enterobakterier	Betalaktamase påvist hos <i>E coli</i> 1940	–	1963 TEM-1 beta-laktamase hos <i>E coli</i>	–	1983: ESBL hos <i>Klebsiella</i>	ESBL påvist i Norge	ESBL økende problem i Norge ESBLer assosiert med aminoglykosid- og kinolonresistens
Stafylokokker	Betalaktamase hos <i>S aureus</i>	Mot 1960 Beta-laktamase stabile stafylokokk-penicilliner	MRSA fra 1961	MRSA Norge (Trondheim) MRSE i økende forekomst	MRSA: Lite problem i Norge, stort andre steder MRSE: Økende problem	VISA 1997 Japan	VRSA påvist i USA MRSA: Større problem også i Norge?
Enterokokker	–	–	–	–	Høygradig AG-resistens og 1986 vankomycinresistens 1981 påvist med stafylokokk betalaktamase (foreløpig lite problem)	VRE påvist i Norge 1995	–
Pneumokokker	–	–	PBP-enderinger i USA og Ny-Guinea	Utbrudd pneumokokksykdom med penicillinresistente pneumokokker i sykehus i Sør-Afrika	1980 påvist penicillinresistens i Norge, 1983 i systemisk isolat. Økende problem i Spania, Ungarn, USA	1990 årene: Penicillinresistens stort problem på Island. Resistens tredje-generasjons kefalosporiner	Økende, men lav forekomst av penicillinresistens i Norge. Erytromycinresistens øker Reduksjon av antibiotikaresistente kloner ved bruk av konjugert vaksine fra 2000 i USA, fra 2006 i Norge?

flere, viktige, bredspektrede betalaktamaser med annet opphav finnes også (20). Man finner dessuten nå bare moderat optimisme når det gjelder å utvikle nye, effektive antibiotika – til tross for den enorme økningen i kunnskap om biokjemi og genetik som er skjødd (5).

To nye publikasjoner om betalaktamaser illustrerer hva vi kan stå overfor i nær fremtid: Sverige har nylig registrert større utbrudd av infeksjoner forårsaket av bakterier med ekstendert spektrum-betalaktamaser (ESBL) (44). Eksperters anbefalinger for å kontrollere utbruddene understreker hvilke omfattende tiltak som sannsynligvis må til for å mestre slike situasjoner (45). Betydelige praktiske, økonomiske, psykologiske og sosiale problemer ligger i å identifisere og isolere bærere av problematiske smittestoffer. En enda mer illevarslende utvikling er, tror vi, utbrudd av infeksjoner med klebsiellastammer som har metallo betalaktamaser som nylig er beskrevet fra Hellas (22). Metallo betalaktamaser kan inaktivere alle kjente betalaktamantibiotika, og mange nærer stor frykt for akkurat disse enzymenes utbredelse, ikke minst hos enterobakterier.

Viktig arbeid pågår. Den første norske planen mot antibiotikaresistens ble vedtatt 1999 (46) og er nå under revisjon. Særlig trenger vi mer kunnskap om nyttige tiltak på en rekke felter og etterlevelse av tiltakene. Gode kartleggingsaktiviteter er i gang i Norge (39) og andre steder i Europa (40), men gode, og varig effektive intervensjoner har det dessverre vist seg vanskeligere å få til. Det er viktig å få til gode hygieniske rutiner i sykehus og samfunn, og det krever kontinuerlig innsats i alle ledd for å få dette til fungere godt.

Å redusere antibiotikaforbruket, og helst eliminere alt forbruk som ikke er strengt nødvendig, er trolig sentralt for å bremse utviklingen av resistens (45). Dette vil kreve at man legger om en hel medisinsk kultur (47).

Konklusjon

Resistensutviklingen er samlet sett foruroligende og skyldes bakterienes store tilpassingsevne. En rekke moderne medisinske behandlingsmåter vil i fremtiden lide under betydelige infeksjonskomplikasjoner uten effektive antibiotika til profylakse og terapi. Om man skal følge føre-var-prinsippet på dette feltet, må meget stor og mangesidig innsats gjøres nå, mens det fortsatt er tid. Resistensutviklingen vil derfor kreve full oppmerksomhet og stor innsats også fremover.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Thomas L. The youngest science. Notes of a medicine-watcher. New York: Viking Press, 1983.
2. Tilghman RC, Finland M. Pneumococcal bacteremia. Arch Intern Med 1937; 59: 602–19.
3. McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of infectious disease. Johns Hopkins Med J 1982; 151: 302–12.

4. Gorbach SL. Abdominal infections. Clin Infect Dis 1993; 17: 961–7.
5. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 155–64.
6. Baquero F, Nombela C, Cassell GH et al. Evolutionary biology of bacterial and fungal pathogens. Washington, D.C.: ASM Press, 2008.
7. Bryskier A, red. Antimicrobial agents. Antibacterials and antifungals. Washington, D.C.: ASM Press, 2005.
8. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. I: Mandrell GL, Bennett JL, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 6. utg. Baltimore: Churchill Livingstone, 2005: 253–70.
9. AFA [Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål]. AFAS brytningspunkter for bakteriers antibiotikafølsomhet. Versjon 1.11, gjeldende fra 1.3.2008. Oslo: Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål, 2008.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. [M100-S16]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
11. Amsden GW. Tables of antimicrobial agent pharmacology. I: Mandrell GL, Bennett JL, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 6. utg. Baltimore: Churchill Livingstone, 2005: 634–700.
12. Kahlmeter G. Hva er resistens og hvordan etableres brytningspunkter? I: Sundsfjord A, Walberg M, Jacobsen T, red. Resistensbestemmelse [Strategimøte 2004]. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2005: 6–8.
13. Amsden GW, Ballou CH, Bertino JS jr. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. I: Mandrell GL, Bennett JL, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 6. utg. Baltimore: Churchill Livingstone, 2005: 271–81.
14. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1–12.
15. Craig WA, Gudmundsson S. Postantibiotic effect. I: Lorian V, red. Antibiotics in laboratory medicine. 4. utg. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 296–329.
16. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase-production in Enterobacteriaceae bacteremia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 780–3.
17. Melander E, Burman LG, Cars O. Antibiotikaresistenta S. aureus ger økad dødelighet och dyrare sjukvård. Läkartidningen 2007; 104: 3052–6.
18. Leegaard TM, Caugant DA, Frøholm LO et al. Apparent differences in antimicrobial susceptibility as a consequence of national guidelines. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 290–3.
19. Steinbakk M. The EUCAST process of breakpoint setting in antibiotic susceptibility testing. I: NORM-NORM-VET 2006. Usage of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM-VET, Universitetssykehuset Nord-Norge, 2007. www.antibiotikaresistens.no [22.9.2008].
20. Cantón R. Epidemiology and evolution of beta-lactamases. I: Baquero F, Nombela C, Cassell GH et al, red. Evolutionary biology of bacterial and fungal pathogens. Washington, D.C.: ASM Press, 2008: 249–70.
21. Onarheim H, Høvik T, Digranes A et al. Utbrudd av multiresistent Acinetobacter baumannii. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1028–33.
22. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in Greece – a review of current evidence. Eurosurveillance 2008; 13, nr. 4. www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8023 [22.9.2008].
23. Enright MC. The pneumococcus: population biology and virulence. I: Baquero F, Nombela C, Cassell GH et al, red. Evolutionary biology of bacterial and fungal pathogens. Washington, D.C.: ASM Press, 2008: 557–63.
24. Claverys J-P, Håvarstein LS. Cannibalism and fratricide: mechanisms and raison d'être. Nat Rev Microbiol 2007; 5: 219–29.
25. Claverys J-P, Martin B, Håvarstein LS. Competence-induced fratricide in streptococci. Mol Microbiol 2007; 64: 1423–33.
26. Enright MC, Robinson DA, Randle G et al. The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 7687–92.
27. Vila J. Epidemiology and evolution of quinolone resistance. I: Baquero F, Nombela C, Cassell GH et al, red. Evolutionary biology of bacterial and fungal pathogens. Washington, D.C.: ASM Press, 2008: 271–8.
28. Courvalin P. Evolution of glycopeptide resistance. I: Baquero F, Nombela C, Cassell GH et al, red. Evolutionary biology of bacterial and fungal pathogens. Washington, D.C.: ASM Press, 2008: 279–95.
29. Sørum M. Vancomycin resistant enterococci (VRE) in poultry after avoaparcin ban. I: NORM-NORM-VET 2006. Usage of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM-VET, Universitetssykehuset Nord-Norge, 2006: 34. www.antibiotikaresistens.no [22.9.2008].
30. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 1152–6.
31. Gossens H, Ferenc M, Vander SR et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national study. Lancet 2005; 365: 579–85.
32. Enne VI, Livermore DM, Staphens P et al. Persistence of sulphonamide resistance in Escherichia coli in the UK despite national prescribing restriction. Lancet 2001; 357: 1325–8.
33. Brun JN. Import av resistente bakterier. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 156.
34. Jenum PA, Høyby EA. Adoptivbar fra Sør-Korea. MSIS-rapport 1984; 12: 28.
35. Kapperud G, Rørvik LM, Hasseltvedt V et al. Outbreak of Shigella sonnei infection traced to imported iceberg lettuce. J Clin Microbiol 1995; 33: 609–14.
36. Høyby EA, Kapperud G, Rørvik T. The tip of the iceberg. American Society for Microbiology News 1995; 61: 613.
37. Kristiansen B-E, Tveten Y. Resistensutvikling i viktige patogene bakterier. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 2663–8.
38. Høyby EA, Sandven P, Lassen J et al. Antimikrobielle midler: grunnlag for fornuftig bruk. Oslo: Det norske radiumhospital, 1998.
39. NORM-NORM-VET 2007. Usage of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM-VET, Universitetssykehuset Nord-Norge, 2008. www.antibiotikaresistens.no [22.9.2008].
40. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). www.rivm.nl/earss/ [22.9.2008].
41. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). www.msis.no [22.9.2008].
42. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Nature 1940; nr. 3713: 837.
43. Datta N, Kontomichalo P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. Nature 1965; 208: 239–41.
44. STRAMA. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) – ett kunnskapsunderlag om ESBL-resistens hos tarmbakterier. Solna: Samverkan mot antibiotikaresistens, 2007.
45. STRAMA. ESBL-resistens. Forslag till åtgärdsprogram – november 2007. Solna: Samverkan mot antibiotikaresistens, 2007.
46. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Oslo: Sosial- og helsedepartementet, 1999.
47. Cars O, Högberg LD, Murray M et al. Meeting the challenge of antibiotic resistance. BMJ 2008; 337: 727–8.

Manuskriptet ble mottatt 13.5. 2008 og godkjent 11.9. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.