

Look to Norway – men hvor lenge?

Norge var nylig omtalt i amerikanske medier som om vi hadde funnet løsningen på problemet med multiresistente bakterier. Men bruken av antibiotika og forekomsten av resistente bakterier øker også her i landet. Vi har gode overvåkingssystemer for antibiotikaresistens, men ikke for antibiotikabruk. Det gjenstår mye arbeid før nasjonale strategiske målsettinger om bedre antibiotikabruk kan nås, og det kan vise seg at problemene blir betraktelig større jo lenger vi venter.

Jon Birger Haug

jon.haug@akersykehus.no

Ragnhild Raastad

Dag Berild

Medisinsk klinikk

Oslo universitetssykehus, Aker

0514 Oslo

Dersom man i januar 2010 googlet ordene «superbug» og «Norway», fikk man mer enn 400 000 treff. Oppsiktsvekkende overskrifter som *Solution to killer superbug found in Norway* (The New York Times), *Norway stops staph by limiting drugs* (International Herald Tribune) og *Norway: the most infection free country in the world* (National Examiner) ble gjengitt i en rekke amerikanske medier og blogger. Bakgrunnen var artikkelserien *When drugs stops working* fra Associated Press, hvor man på jakt etter løsninger på en av verdens store helseutfordringer – antibiotikaresistens – endte på Oslo universitetssykehus, Aker. Her fant man, som i resten av Norge, lav forekomst av meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) og andre resistente mikrober, restriktiv antibiotikabruk og strenge smittevernprosedyrer. At dette førte til betydelig utenlandsk oppmerksomhet, skyldes nok at man i en rekke land, med helsevesener som kan sammenliknes med vårt, har store problemer med infeksjonssykdommer forårsaket av MRSA, pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin (PNSP), vankomycinresistente enterokokker (VRE) og bredspektrede betalaktamaseproduserende gramnegative stavbakterier (ESBL).

«Det er typisk norsk å være god,» sa Gro Harlem Brundtland i sin nyttårstale i 1992, men det var neppe mikrobers resistensforhold hun hadde i tankene. Norsk selvgodhet er et fenomen – men vi bøyer kanskje nakken i stedet for å rette den når verden vier oss oppmerksomhet på andre områder

enn vinteridrett og fredsinitiativer. Men medieoppslag som de over gir anledning til refleksjon. Hva har vi egentlig gjort – eller ikke gjort – som gjør oss fortjent til en plass på pallen i antibiotika-OL? Hva er prognosen fra infeksjonsmiljøet foran fremtidige stevner, og hvordan er vinnerstrategien?

Forutseende kolleger

Allerede i 1945 advarte Alexander Fleming (1881–1955) i et intervju i New York Times mot at feilbruk av penicillin ville føre til resistensutvikling hos bakterier. Bare få år senere ble de første penicillinresistente stafylokokker påvist. Historien har lært oss at når et nytt antibiotikum tas i bruk, er det bare et spørsmål om tid før bakteriene finner effektive mottrekk, og sammenhengen mellom antibiotikabruk og resistensnivå er veletablert (1, 2). Det er et paradoks at når vi bruker antibiotika for å behandle bakterielle infeksjoner, bidrar vi samtidig til å redusere effekten av denne legemiddelgruppen.

I de skandinaviske land og i Nederland har man hatt tradisjon for et konservativt bruksmønster med stor andel smalspektrede antibiotika sammenliknet med resten av verden (3, 4). Dette antas å være en av hovedårsakene til at antibiotikaresistens fortsatt er et begrenset problem hos oss, selv om vårt helsevesen ellers ikke skiller seg mye fra helsevesenet i andre industrialiserte land.

Antall registrerte midler

Det er vist at antallet registrerte antibakterielle midler i et land er positivt korrelert med totalforbruket (5). Frem til 1992 fantes det en særnorsk «behovsparagraf» som ga norske legemiddelmyndigheter anledning til å avvise godkjenning av legemidler det ikke var medisinsk behov for. Som en følge av EØS-avtalen falt denne bort, og siden har antallet registrerte legemidler økt. Likevel har Norge langt færre registrerte anti-

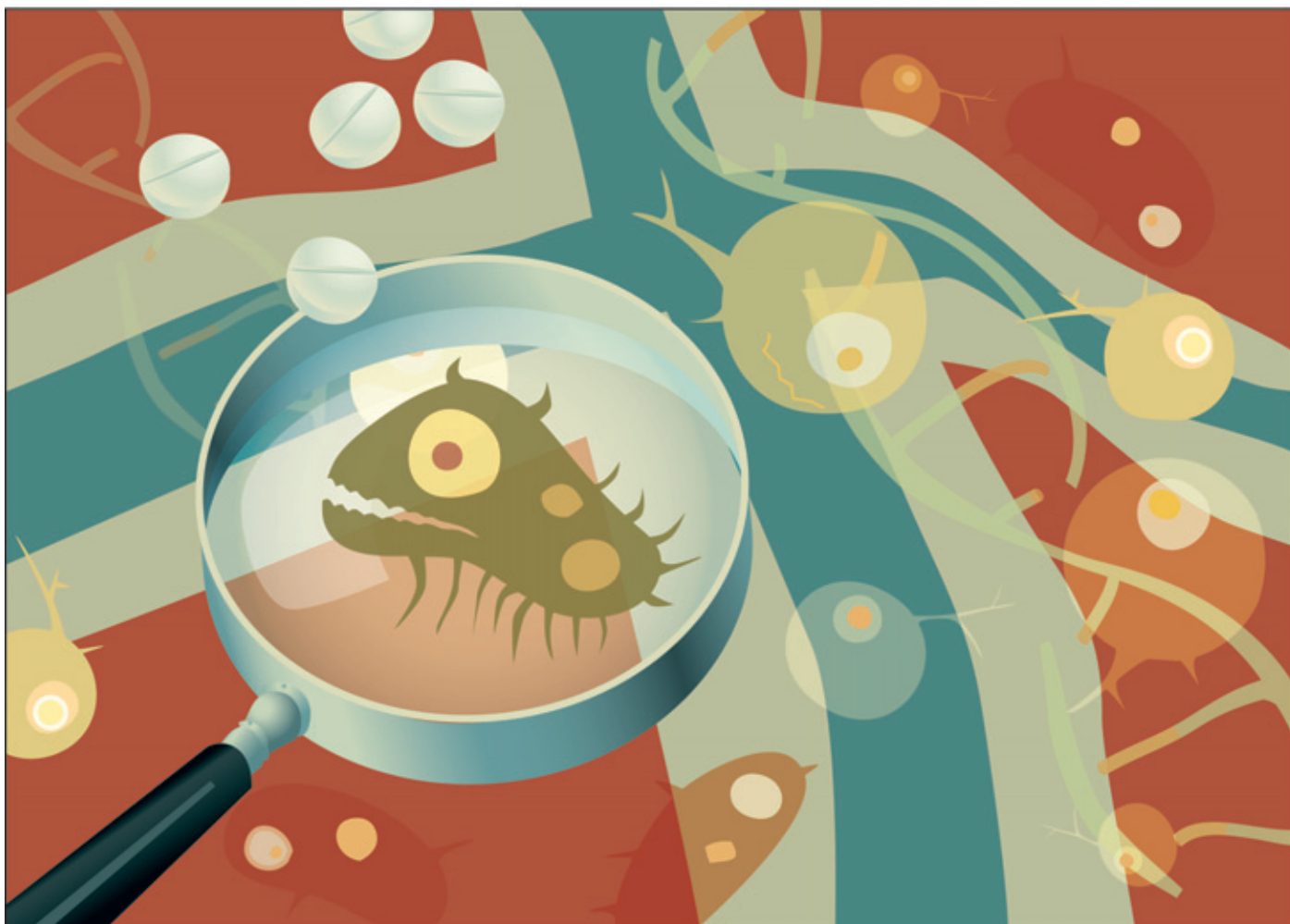
biotika enn det man finner i mange andre europeiske land. Mens det her i landet er registrert to fluorokinoloner, fire karbapenemer, ett annengenerasjons og tre tredje-generasjons kefalosporiner, er det i for eksempel Tyskland registrert henholdsvis 19, fem, 11 og 19 generiske substanser i disse antibiotikaklassene (6).

I Norge har vi også tatt i bruk svært få perorale midler med bredt spektrum. Frem-synthet hos våre tidligere kolleger har bidratt til at utvalget av registrerte antibiotika i stor grad har vært styrt av faglige og økologiske hensyn fremfor markedshensyn. Samtidig er det atskillig grunn til bekymring over at det i liten grad utvikles nye antibiotika. Inntjeningen for legemiddelin-dustrien er bedre for preparater som utvikles for andre tilstander enn bakterielle infeksjoner, det gjelder bl.a. midler for behandling av livsstilsykdommer og kroniske lidelser (7, 8).

Norsk resistensstatus 2010

Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) har siden 2000 utgitt årlige rapporter om forekomst av antibiotikaresistens, og sammen med Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) gir dette god oversikt over resistensforholdene her i landet (9). Alt i 1960-årene var det flere kortvarige MRSA-utbrudd som kom og gikk uten åpenbar årsak (10). Selv om prevalensen av MRSA-kolonisering og -infeksjon 50 år senere øker, er nivået meget lavt sammenliknet med f.eks. Storbritannia, hvor hele 30 % av alle gule stafylokokker i blodkultur i 2008 var meticillinresistente.

Bredspektrede betalaktamaseproduserende gramnegative stavbakterier er også blitt et utbredt problem i mange land, men i Norge er omfanget foreløpig begrenset til 1–2 % av blodkulturisolatene (11). Mens det i Hellas i 2008 ble påvist vankomycinresistens hos 28 % av alle Enterococcus



Illustrasjon Stein Løken

faecium fra blodkultur, ble det samme år ikke påvist klinisk signifikant vankomycin-resistens i norske enterokokker. I den kliniske hverdagen byr imidlertid økende resistens mot ampicillin og kinoloner hos *Escherichia coli* på utfordringer, og økende utbredelse av *E faecium* med både ampicillinresistens og høygradig gentamicinresistens vil kunne sette vårt empiriske sepsis-regime under press.

Hva med antibiotikabruken i sykehusene?

Selv om antibiotikabruken her utgjør bare ca. 9% av totalforbruket i vårt land (11) er denne andelen av særlig betydning for resistensutviklingen. I sykehusene behandles de alvorligste infeksjonene hos de sykeste pasientene, og forholdene ligger godt til rette for seleksjon og spredning av resistente stammer. I takt med utviklingen innenfor moderne medisin – med organtransplantasjon, protesekirurgi, cellegiftbehandling, intensivbehandling og behandling av for tidlig fødte barn – øker behovet for bredspektrede antibiotika. Med bakgrunn i internasjonale trender er det grunn til å tro at dette vil påvirke forskrivningspraksisen også i tilfeller hvor behovet for bredspektrert

behandling ikke er til stede. Fortsetter utviklingen slik man ser den i USA, Sør-Europa og deler av Asia, vil etter hvert en rekke av våre viktigste antibiotika ikke lenger være effektive.

En nyere norsk studie publisert i *Lancet Infectious Diseases* konkluderer med at reversering av antibiotikaresistens er en komplisert prosess – resistente bakteriestammer kan persistere i miljøet i lang tid selv om seleksjonspresset fra antibiotika opphører (12). Som så ofte ellers ser det altså ut til at forebygging, dvs. en fornuftig antibiotikabruk, vil være langt mer effektivt og mindre kostnadskrevende enn brannslukking.

Overvåking av antibiotikabruken

Vi vet lite om hva og hvor mye som forskrives av antibiotika i norske sykehus. I mange år har det nasjonale forbruket vært ganske grovt anslått ut fra grossistdata for hele institusjoner. Først de siste par år har man basert seg på salgsdata fra sykehusapotekene (11). Det finnes rikholdig internasjonal litteratur som beskriver standarder og krav til metoder for antibiotikaovervåking (13–15). Mer presise, detaljerte og standardiserte målinger er en viktig forut-

setning for bl.a. å kunne påvirke uønsket forskrivningsatferd, noe som finnes også i Norge. To nasjonale strategiplaner mot antibiotikaresistens for periodene 2000–04 og 2008–12 har som mål at man skal støtte opp om systemene for overvåking av antibiotikaresistens og at det skal etableres systemer for overvåking av antibiotikabruken. I tillegg skal det sørges for at relevante fagmiljøer gir ut nye antibiotikaveiledere, bl.a. for sykehus (16). Alle disse tiltakene vil være helt sentrale i arbeidet med å forebygge økt antibiotikaresistens (17).

Resistensovervåkingen er allerede etablert, men det skal arbeides mye de gjenstående knappe to år for å oppfylle målsettingene om overvåking og rasjonell bruk av antibiotika. Her bør bevilgninger tilsvarende en halv olympiatropp være på sin plass. Utøverne? De står klare på startstreken og venter på startskuddet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 278–82.
2. Monnet DL, MacKenzie FM, Skov R et al. Fighting MRSA in hospitals: time to restrict the broad use of specific antimicrobial classes? *J Hosp Infect* 2005; 61: 267–8.
3. Bergan T. Antibiotic usage in Nordic countries. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 279–82.
4. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851–3.
5. Monnet DL, Ferech M, Fridmodt-Møller N et al. The more antibacterial trade names, the more consumption of antibacterials: a European study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 114–7.
6. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2010. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2010/atc-ddd-amtlich-2010.pdf [13.3.2010].
7. Payne D, Tomasz A. Antimicrobials: the challenge of antibiotic resistant bacterial pathogens: the medical need, the market and prospects for new antimicrobial agents. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7: 435–8.
8. Song JH. What's new on the antimicrobial horizon? *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: S207–13.
9. Simonsen GS. Overvåking og forekomst av antibiotikaresistens i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 623–7.
10. Kvittingen J, Trymer A. Sykehusendemi med meticillinresistente stafylokokker. *Tidsskr Nor Legeforen* 1977; 97: 813–6.
11. Mikalsen, J, Simonsen GS, red. NORM/NORM-VET 2008. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM/NORM-VET, 2009.
12. Johnsen PJ, Townsend JP, Bohn T et al. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 357–64.
13. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008; 36: 549–59.
14. Ruef C. What's the best way to measure antibiotic use in hospitals? *Infection* 2006; 34: 53–4.
15. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M et al. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 419–28.
16. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for forebygging av infeksjoner i helsetjenesten og antibiotikaresistens (2008–2012). Oslo: Departementene, 2008; I-1136 B. www.regjeringen.no/nb/dep/hod/tema/folkehelse/nasjonal-strategi-for-forebygging-av-inf.html?id=518972 [13.3.2010].
17. Berild D, Haug JB. Fornuftig bruk av antibiotika i sykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2335–9.

Manuskriptet ble mottatt 16.3. 2010 og godkjent 8.4. 2010. Medisinsk redaktør Erlend Hem.