

Antibiotikaresistens- et økende samfunnsmedisinsk problem. Utvikling, bidraende faktorer, konsekvenser og utfordringer

5.årsoppgave i Stadium IV - medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø.

Anne Maret Guttorm og Risten Inga Utsi, MK-03

Veileder: Ørjan Olsvik, Professor, IMB, Med. fak

29.08.08 Tromsø

INNHALDSFORTEGNELSE

Innledning.....	4
Resymè.....	5
Metode og materiale.....	7
1. Grunnlag for resistensutvikling.....	7
1.1 Biokjemiske mekanismer for antibiotikaresistens.....	7
1. Nedsatt opptak av antibiotika.....	8
2. Aktiv effluks (utpumping)av antibiotika.....	8
3. Enzymatisk inaktivering av antibiotika.....	9
3. Endring eller beskyttelse av målsete for antibiotika.....	9
1.2 Genetisk grunnlag for resistens.....	9
1.2.1 Mutasjoner.....	10
1.2.2 Horisontal genoverføring.....	11
1.2.3 Plasmider.....	11
1.2.4 Bakteriofager.....	12
1.2.5 Transposoner.....	12
1.2.6 Overføring av arvestoff mellom bakterieceller:.....	13
2. Resistensutvikling ved de ulike antibiotika.....	14
2.1 Betalaktamantibiotika.....	14
2.2 Vancomycin.....	15
2.3 Aminoglykosider.....	16
2.4 Tetracykliner.....	16
2.5 Makrolider.....	17
2.6 Kloramfenikol.....	17
2.7 Sulfonamider og trimetoprim.....	18
2.8 Rifampicin.....	19
2.9 Kinoloner.....	20
2.10 Nitrofurantoin.....	20
2.11 Nitromidazoler.....	20
3. Problembakteriene.....	21
3.1 Meticillinresistente Staphylococcus aureus.....	21
3.2 Enterokokker.....	22
3.3 Pneumokokker.....	23
3.4 Haemophilus influenzae.....	23
3.5 Mycobacterium tuberculosis.....	24
4. Metoder for påvisning av resistens.....	25
5. MRSA-strategi.....	26
5.1 MRSA reservoar og smittekilder.....	27
5.2 Forebygging av MRSA.....	27
5.3 Generelle prinsipper.....	28
6. Antiviral resistens – HIV-resistens.....	29
6.1 HIV-behandling og resistens.....	30
7. Faktorer som bidrar til resistens.....	31
7.1 Bruk av antibiotika på mennesker i Norge.....	31
7.2 Import av resistente bakterier.....	33
7.3 Veterinærmedisin.....	34
8. Mulige konsekvenser ved økende resistens.....	35
9. Mulige tiltak for å motvirke resistens.....	38
9.1 Generelle tiltak i Norge.....	38
9.2 Allmennlegenes rolle.....	41

9.3 Økt kunnskap kan bidra til mindre unødig antibiotikaforbruk.....	42
10. Konklusjon	44
Referanser.....	45

Innledning

Det var ved en tilfeldighet at den britiske forskeren, Alexander Flemming, oppdaget det første antibiotikumet, penicillinet, i 1928. Han jobbet da som bakteriolog ved St. Mary`s Hospital i London. En dag la han merke til at på en av skålene hvor han hadde sådd ut bakterier, var det et område hvor bakteriene ikke hadde vokst som forventet. Midt i dette området lå det en struktur som viste seg å være en sopp som utsondret et bakteriehemmende stoff til mediet omkring, slik at bakteriene ikke vokste rundt soppen. Flemming navnga den bakteriehemmende substansen for Penicillin. Det skulle imidlertid drøye til 1940, altså hele 12 år, før oppdagelsen begynte å utvikle seg videre mot fremstilling av et legemiddel (10).

Gjennom tidene er det blitt oppdaget flere og flere ulike antibakterielle midler, og ettersom man fant den kjemiske strukturen til stoffene, hadde man mulighet til å fremstille antibiotika kjemisk i et laboratorium. Nye antibiotika har også sett dagens lys ved at man har foretatt små kjemiske endringer av de ”gamle” stoffene. Det er i tillegg også etter hvert blitt mulig å fremstille syntetiske stoffer som ikke finnes fra før i naturen.

Oppdagelsen av antibiotika var en revolusjon. Allment forekommende, men alvorlige infeksjoner, kunne nå behandles med antibiotika. Skarlagensfeber, som forårsakes av gruppe A-streptokokker, medførte opptil 10 % dødelighet blant rammede barn i Norge i siste halvdel av forrige århundre. I dag behandles tilsvarende infeksjoner med antibiotika, med svært få følgetilstander. Kirurgiske inngrep uten antibiotisk dekning, som ved en vanlig peritonitt, førte ofte til livstruende sepsis og høy dødelighet. Slike inngrep ble livreddende straks antibiotikaen kom på bane (2).

Antibiotikaens fremgang innen infeksjonsmedisin har ført til en omfattende distribusjon og forbruk, og faktisk ikke lenge etter den kliniske introduksjonen av det første antibiotikumet i 1940 årene, kom de første rapporter om resistens (7). Rapporter om resistens mot antibiotika er nå vanlig i både medisinsk fagpresse og i nyhetsmedier. Det er ikke så mange år siden man fikk høre om en ung tuberkulosesyk kvinne i Sverige som døde av sin sykdom til tross for intensive behandlingsforsøk. De infiserende tuberkulosebakteriene viste multiresistens og motstod dermed alle tilgjengelige antituberkulosemidler (10).

Der er vanskelig å anslå de nøyaktige konsekvensene av økt antimikrobiell resistens for den generelle helse i populasjonen, men det at økende antibiotikaresistens kan ha enorm innvirkning er en ting som er sikkert (7).

Resymè

Hovedgrunnene for valg av tema for oppgaven var at antibiotikaresistens er et høyaktuelt tema, samtidig som kunnskap som vi skaffer oss gjennom arbeidet med oppgaven vil være til stor hjelp for oss på vår vei til, og som, utdannede leger.

Antibiotikaresistens oppstår ved ulike biokjemiske eller genetiske mekanismer, slik at det er forskjell på hvordan resistens utvikles mot de forskjellige antibiotika som vi har på markedet i dag. Det er også enkelte bakterier som oftere gir utfordringer pga resistens, såkalte ”problembakterier”, hvorav MRSA er den mest fryktede. Det finnes ulike måter å påvise antibiotikaresistens på, hvorav dyrkning ved agardiffusjonsmetoden er den vanligste.

Antiviral resistens er noe man ikke hører så ofte om, men det har vist seg at enkelte HIV-stammer har utviklet denne egenskapen. Dette er svært interessant på grunn av viktigheten av effektiv behandling av HIV.

Siden antibiotikaresistens er et økende problem, er det opprettet en rekke tiltak i Norge for å kontrollere problemet. Blant annet har Regjeringen laget en tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens. I tillegg følger NORM (Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober) med på utviklingen, samt at K-res (Kompetansesenteret for påvisning av antibiotikaresistens) jobber med analyser og fungerer som en referansefunksjon for mikrobiologiske avdelinger i Norge.

Faktorer som bidrar til økende resistens er mange, hvorav økt, og ofte unødvendig, forbruk av antibiotika er den viktigste. For å prøve å få ned unødig eller feil forskrivning av antibiotika er det av helsetilsynet utarbeidet antibiotikaveiledere for allmennpraktikere og sykehusene. Innen veterinærmedisin i Norge har man blant annet et generelt forbud mot tilsetning av antibiotika i dyrefôr.

Det kan tenkes mange mulige konsekvenser ved økende antibiotikaresistens. Man frykter særlig terapivikt ved alvorlige infeksjoner, som tidligere kunne behandles med antibiotika. I tillegg vil det ha store økonomiske konsekvenser for samfunnet, blant annet ved at man vil få behov for flere sengeplasser ved sykehusene og dermed økt bemanning.

Metode og materiale

Denne oppgaven baserer seg på litteraturstudium, hvor vi har brukt regjeringens tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens, et utvalg av medisinske artikler fra Tidsskrift for den norske legeforening, ulike fagbøker, og opplysninger innhentet fra blant annet folkehelseinstituttets nettsider.

1. Grunnlag for resistensutvikling

Mikrobiologisk definisjon av resistens er når en bakteriestamme tolerer en betydelig høyere antibiotikakonsentrasjon sammenlignet med andre isolater av samme species (1). I klinisk sammenheng vil det si at en bakteriestamme er ansett som resistent når den tolerer en antibiotikakonsentrasjon som er høyere enn det som er oppnåelig in vivo.

1.1 Biokjemiske mekanismer for antibiotikaresistens.

Iboende (naturlig) resistente bakterier er medfødt motstandsdyktige ved at de mangler de egenskapene eller strukturer som antibiotikum angriper. (2). Dette er genetiske egenskaper som overføres ved arv (vertikal overføring) (3). Det kan for eksempel være at yttermembranen til gram-negative bakterier gir manglende permeabilitet for vankomycin (1). Når antibiotikaene ikke klarer å trenge inn i bakterien får den ikke utøvd sin hemmende virkning, og bakterien er dermed naturlig resistent mot denne type antibiotika.

1. Nedsatt opptak av antibiotika

Redusert opptak av antibiotika skjer særlig i gram-negative bakterier fordi den lipopolysakkaridholdige yttermembranen utenfor peptidoglykanlaget hemmer penetrasjonen inn til pencillin-bindende proteiner i cellemembranen (4). Hydrofile porer (poriner) dannet av proteiner gjør at penetrasjonen gjennom yttermembranen er mulig. Størrelsen og antallet av disse porinene varierer mellom ulike gram-negative bakterier, derfor vil også evnen til å hindre penetrasjon av antibiotika variere mellom ulike bakterier. Bakteriearten *Pseudomonas aeruginosa* er for eksempel resistent mot beta-laktamantibiotika pga dette (4).

2. Aktiv effluks (utpumping) av antibiotika.

Pumpesystemene foreligger som proteiner i cellemembranen og sørger for transport av forbindelser ut av cellen. Mange av pumpene gjenkjenner kjemisk og strukturelt ikke-relaterte forbindelser, og på den måten kan bakterier oppnå samtidig resistens mot forskjellige antimikrobielle forbindelser. Dette er blitt betegnet multiresistens og er et økende problem hos både gram-negative og gram-positive bakterier. Forskjellen i membranstrukturen i grampositive og gramnegative bakterier gjør at efflukssystemene har ulik oppbygning. Efflukssystemet, for eksempel AcrAB, i gram-negative bakterier har en mer kompleks oppbygning enn efflukssystemer som QacA i grampositive bakterier. Begge disse efflukssystemene pumper antimikrobielt middel ut av cellen og holder på den måten konsentrasjonen nede.(5) Eksempler på slike effluks-pumper finnes hos for eksempel tetracyklin-resistente *E.coli*-bakterier og hos MRSA. (4)

3. Enzymatisk inaktivering av antibiotika.

Antibiotika kan inaktiveres ved enzymatisk kløyving av eller ved kjemisk modifikasjon. Dette vil føre til at det antimikrobille middelet ikke lenger kan binde seg til angrepspunktet, eller at det ikke lenger opptas i den resistente bakterien pga sin endrede struktur. Graden av resistens avhenger både av mengden enzym som dannes og deres substratspesifisitet. Et eksempel på et slikt enzym er beta-laktamase hos penicillin-resistente bakterier. Beta-laktamaser vil hydrolysere betalaktamringen og oppheve den antibakterielle effekten (4).

3. Endring eller beskyttelse av målsete for antibiotika.

Endringer i målmolekylet for et middel vil føre til at det ikke lenger bindes så effektivt (endringen fører til nedsatt tiltrekningskraft, nytt, mindre påvirkelig målmolekyl).

For eksempel vil de normale pencillin-bindende proteiner kunne endre seg og på denne måten miste sin affinitet for beta-laktamantibiotika. Bakterier kan også erverve nye resistente pencillin-bindende proteiner og ved hjelp av disse unngå virkningen av beta-laktamantibiotika, et eksempel på det er MRSA. (4,2)

1.2 Genetisk grunnlag for resistens

Ervervet antibiotikaresistens er forårsaket av endringer i arvestoffet pga mutasjoner eller opptak av nytt arvestoff (horisontal overføring) (3). Ervervet resistens er med andre ord egenskaper som bakterien i utgangspunktet ikke hadde, men som de har tilegnet seg. Disse nye egenskapene gir under vanlige forhold ikke noe fordel for bakterien, men bakterien vil selekteres hvis den utsettes for det middelet resistensmekanismen er rettet mot.

1.2.1 Mutasjoner

Mutasjoner er spontane endringer i bakteriearvestoffet (DNA) uten tilførsel av nytt genmateriale utenfra (2). Mutasjoner oppstår kontinuerlig, og kalles spontane eller vekstavhengige. Mutasjonene er et resultat av cellevekst med manglende DNA-reparasjon eller påvirkning fra omgivelsene (mutagener) (3). Enkelte patogene bakterier har varianter med høy forekomst av spontane mutasjoner, disse kalles for fenotypiske mutatorceller. Karakteristisk for fenotypiske mutatorceller er at de har defekter i reparasjonen av DNA hvor reparasjonsenzymene gjenkjenner og fjerner baser med feil hydrogenbinding (mismatch repair system). Økt mutasjonshyppighet og rekombinasjon hos disse mutantene forklarer den hurtige utviklingen av antibiotikaresistens.

Antibiotikaresistens som følge av kromosomale mutasjoner kan skje ved såkalte ettrinns mutasjoner. I slike ettrinns mutasjoner vil høygradig resistens oppstå umiddelbart som følge av en eneste mutasjon. Antibakterielle midler som viser en slik mutasjon er de som har størst tendens til å gi rask resistensutvikling, som f.eks. Rifampicin (4). Mutasjoner kan også skje gradvis ved flere mutasjoner etter hverandre (flertrinnsmutasjoner). Den første mutasjon vil kun gi en liten nedsettelse av følsomheten for det antibakterielle middelet, men ved fortsatt eksponering vil det eliminere antall følsomme bakterier.(4)

Etter selektiv antibiotika press oppstår det adaptive mutasjoner. Adaptive mutasjoner forekommer kun i celler som ikke deler seg, og som er under et selektivt press, i motsetning til spontane mutasjoner som skjer i celler med hurtig celledeling. Det har blitt påvist at E.coli som utsettes for en lav ciprofloksacinkonsentrasjon (verdier under MIC) vil utvikle ciprofloksacinfølsomme celler. Adaptive mutasjoner er for eksempel den viktigste mekanismen for utviklingen av resistens hos Mycobakteriene. (3)

1.2.2 Horisontal genoverføring

Utteksling av DNA mellom celler tillater utveksling av gener og karakteristiske celleegenskaper og således også produksjon av nye bakteriestammer. Det kan spesielt være nyttig for mottaker hvis utvekslet DNA inneholder antibiotika resistens. DNA`et som blir overført kan bli integrert inn i mottaker-kromosomet, eller forbli stabilt som et ekstra-kromosomalt element (plasmid) eller enn bakterievirus (bakteriofag) (6). Ervervede resistensmekanismer knyttet til DNA-elementer som plasmider, transposoner og integroner utgjør en større potensiell trussel enn iboende resistensegenskaper. Årsaken til dette ligger i at de har evnen til å overføres horisontalt mellom bakteriene.

1.2.3 Plasmider

Plasmider er ikke-kromosomale genetiske elementer som finnes i bakterien. Plasmider inneholder gener som ikke er essensielle for organismens overlevelse under normale vekstforhold, men som vil gi organismen en overlevelseshfordel under visse typer stress. Plasmider er oftest små ringformede dobbeltrådig DNA-molekyler. De replikeres uavhengig av det kromosomale DNAet, og vil ofte eksistere i mer enn en kopi (5). Det første plasmidet som ble oppdaget var fertilitetsfaktoren i *Escherichia coli* K12. F-plasmidet, som vi nå kaller det, førte til et gjennombrudd i bakteriegenetikken, og dette er en av årsakene til at coli-kromosomet tidlig ble kartlagt (4). *Shigella* bakterien som var resistent overfor flere ulike antibiotika, ble på begynnelsen av 60-tallet isolert av en gruppe japanske mikrobiologer. Fra den samme pasienten isolerte de også *E.coli* som også var resistent overfor de samme antibiotikaene. Man fant da ut at multiresistensen smittet fra den ene tarmbakterien til den andre. Nærmere studier av F-plasmidet og resistensfaktoren, senere kalt R-plasmid, viste store likhetstrekk. De hadde begge evnen til å overføre sitt DNA til nye vertsceller ved celle til celle kontakt, konjugasjon (4). Ved

konjugasjon vil pilus fra en giver-celle skape en cytoplasmisk forbindelse til mottaker-celle og en kopi av plasmidet overføres til mottaker-celle. De enzymene som er nødvendig for replikasjon og transkripsjon kodes av det kromosomale DNA-molekylet.

Klassifiseringen av plasmider er avhengig av egenskapene de gir organismen. R-plasmider (resistens plasmider) har gener som koder for antibiotika resistens. Når bakterien har R-plasmid gir den en overlevelsesfordel i miljøer med antibiotika. R-plasmider kan inneholde flere gener for resistens mot forskjellige antibiotika

1.2.4 Bakteriofager

Bakteriofager er bakterievirus. Disse ekstrakromosomale genetiske elementer kan overleve på utsiden av en vertscelle fordi nukleinsyre-genomet (som kan være et DNA eller et RNA) er beskyttet av en proteinkappe. Bakteriofager infiserer bakterieceller, og fører enten til cellysering og død, eller en integrering inn i vertsgenomet uten å drepe verten, slik som E.coli bakteriofagen.

1.2.5 Transposoner

Transposoner er genetiske elementer som kan overføres både mellom, og innen kromosomer og plasmider. De innehar egenskaper som gjør dem svært egnet som vektor for spredning av resistensgener mellom mikrobielle genomer (5). Den enkleste transposonen kalles insersjons sekvensen. Komplekse transposoner bærer andre gener, som for eksempel gener for antimikrobiell resistens. (6)

1.2.6 Overføring av arvestoff mellom bakterieceller:

1. Transformasjon

En prosess hvor bakterier tar opp rent, uinpakket DNA og inkorporer det i sitt eget DNA. Transformasjon var den første mekanismen av genetisk overføring som ble oppdaget i bakterier. Gram-positive og gram-negative bakterier kan ta opp og forbli stabile eksogene DNA. Visse arter er fra naturens side i stand til å ta opp eksogent DNA, som for eksempel *Haemophilus influenza* og *Streptococcus pneumoniae*. (6)

2. Transduksjon

Genetisk overføring ved hjelp av transduksjon er mediert av bakteriofager som plukker opp fragmenter av bakteriecellens DNA og pakker dem inn i bakteriofage partikler. DNA'et vil deretter overleveres til infiserte celler og bli inkorporert inn i bakteriegenomet. (6).

3. Konjugasjon

Konjugasjon er en prosess hvor DNA'et blir overført direkte ved celle til celle kontakt under kryssing av bakterier. Dette medfører i en enveis overføring av DNA fra donor-celle til mottaker-celle ved hjelp av sex pili.

2. Resistensutvikling ved de ulike antibiotika

2.1 Betalaktamantibiotika

Dette er en gruppe antibiotika som har det til felles at de alle har en betalaktamring i molekylet. De er de mest brukte antibiotika verden over, og hit hører penicilliner, kefalosporiner, monobaktamer og karbapenemer. Penicilliner er også den gruppen antibiotika som er mest kjent, oppdaget og distribuert til verden av Alexander Flemming. Mange tror at termene penicillin og antibiotika betyr det samme, men penicilliner var bare den første klassen av antibiotika som ble oppfunnet (7). Betalaktamantibiotika virker ved å angripe celleveggen på bakterier ved å binde til penicillinbindende proteiner (PBP) i cellemembranen, og hindrer dermed oppbyggingen av peptidoglykaner i celleveggen. De kan også splitte molekylobindinger i celleveggen ved å aktivere enkelte enzymer.

Betalaktamaseproduserende bakterier kan inaktivere legemidler som har en betalaktamring, ved å spalte denne slik at den blir inaktivert. Det er spesielt gule stafylokokker (*Staphylococcus Aureus*) som har evnen til å danne enzymet (8). Dette er den viktigste årsaken til resistensutvikling mot betalaktamantibiotika. Man kjenner til mer enn 190 enzymtyper med denne evnen, og til nesten alle betalaktamantibiotika har man beskrevet et inaktiverende enzym.

En annen sentral mekanisme til utvikling av resistens mot betalaktamantibiotika skjer ved endrete eller nye PBPs, hvor PBP har lavere affinitet for betalaktamantibiotika. Ved at det

produseres PBP i økende mengder vil det også føre til at antibiotikaet har dårligere klinisk effekt. Selv om enzymatisk inaktivering av betalaktamringen er den viktigste resistensmekanismen i denne gruppen av antibiotika, har PBP endringer fått økende betydning de siste årene. De viktigste eksemplene av PBP-mediert resistensutvikling er blitt funnet i de bakteriearter som ikke produserer betalaktamaser, som f.eks *S.Pneumoniae* og *Neisseria Meningitidis*. Lavgradig resistens mot betalaktamer hos *Streptococcus pneumoniae* utvikles gradvis ved en trinnvis endring i PBP. Denne mekanismetypen er i den senere tid blitt oppdaget ved flere bakterielle patogener (7).

2.2 Vancomycin

Vancomycin hører til glykopeptid-klassen av antibiotika. Glykopeptider blokkerer celleveggsyntesen ved å binde til peptidoglykanets forstadium, dipeptidet D-alanyl-D-alanine(D-ala-D-ala), slik at inkorporering i celleveggen forhindres (7). Vankomycin absorberes ikke i tarmen og kan derfor kun gis parenteralt ved systemiske infeksjoner (8). Den er førstevalget ved kritiske infeksjoner med *Methicillin-resistente staphylococcus aureus(MRSA)* og *Methicillin-resistente coagulase negative staphylococci*, og den blir også brukt i behandlingen av pseudomembranøs enterocolitt forårsaket av penicillin-resistente tarmbakterier (9).

Den vanligste resistensmekanismen mot glykopeptid antibiotika er at et D-alanyl-D-lactate(D-ala-D-lac) erstatter det normale D-ala-D-ala i peptidoglykanets forstadium, og på den måten reduserer bindingen av antibiotikaet ved å eliminere en sentral hydrogenbinding i D-ala-D-ala komplekset i peptidoglykanet (7).

2.3 Aminoglykosider

Har sin effekt ved å motvirke ribosomene i å delta i proteinsyntesen, ved at de bidrar til at koden på m-RNA feiltolkes, slik at det dannes proteiner med feil aminosyresekvens som ikke fungerer (8).

Enzymatisk inaktivering er den mest vanlige mekanismen for ervervet resistens mot aminoglykosider. Disse enzymene har fått navnet aminoglykosid modifierende enzymer (AME), og finnes i 3 klasser som igjen er delt i subklasser. Enzymene viser varierende grad av aktivitet mot de forskjellige aminoglykosider, og kan på den måten gi ulik resistens hos ulike bakterier. Graden av resistensnivået avhenger også av vertsbakterien. F.eks er det mulig at enzymer som avgjør resistens mot gentamicin eller tobramycin i *P.aeruginosa*, ikke gir resistens i f.eks *E.coli*.

En annen, dog sjelden, årsak til resistens er endrete ribosomale proteiner i bindingssetet. Denne form for resistens er blitt rapportert i kliniske isolater av *Neisseriae gonorrhoeae*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* og *Enterococcus faecalis* (7).

2.4 Tetracykliner

Hemmer proteinsyntesen ved å binde til mikroorganismenes ribosomer og dermed hindre binding av t-RNA. Disse bredspektrede legemidlene diffunderer passivt inn i humane celler mens de aktivt transporteres inn i mikroorganismenes celler. Derfor virker de på noen

intracellulære mikroorganismer i tillegg til bakterier, rikettsier, mykoplasmer, klamydier og spirocheter (8, 9).

Bakterier utvikler resistens mot tetracykliner ved å beskytte det ribosomale bindingssetet. Det er et cytoplasmaprotein som tildeler denne beskyttelsen (7). Resistensutvikling er alminnelig; når en mikroorganisme først har utviklet resistens mot ett av tetracyklinene, vil det være resistent mot alle (8).

2.5 Makrolider

Hemmer også proteinsyntesen ved at de hindrer translokeringen, dvs. at de hindrer at t-RNA med peptidkjeden flyttes i ribosomet slik at ny t-RNA kan komme i posisjon. De er effektive tilnærmet på de samme bakteriene som vanlige penicilliner, og er dermed et gunstig alternativ ved penicillinallergi, siden de ikke har kryssallergi mot penicilliner (8).

Det er trolig at den viktigste mekanismen av resistensutvikling mot makrolidantibiotika er metylering av 23S ribosomalt RNA(rRNA) av bakterien, slik at ribosomet blir refraktær for inhibering. Mutasjon av rRNA er blitt demonstrert hos *Helicobacter pylori*, hvor denne mekanismen var ansvarlig for claritromycin resistens (7). Resistensutvikling forekommer relativt hyppig, og i de fleste tilfeller er det kryssresistens mellom makrolidene (8).

2.6 Kloramfenikol

Kloramfenikol, som var det første såkalte bredspektret antibiotikum (10), virker på 50S ribosomal subenheten (7) og hemmer dermed transpeptideringen, dvs. at de hindrer at nye aminosyrer knyttes til den voksende proteinkjeden. På grunn av alvorlige, men sjeldne, bivirkninger, spesielt den irreversible depresjonen av beinmargfunksjonen, anvendes kloramfenikol kun ved ukjente livstruende infeksjoner i sentralnervesystemet, som meningitt og hjerneabscess. De anses likevel som ufarlige ved bruk som øyedråper (8).

Det som hovedsakelig bestemmer resistensutvikling mot kloramfenikol er kloramfenikol acyltransferaser(CAT), som forekommer vidt spredd hos både grampositive og gramnegative bakterier (10).

2.7 Sulfonamider og trimetoprim

Bakterier er avhengig av folinsyre for å kunne lage nukleinsyrebaser. Sulfonamider og trimetoprim inhiberer folatsyntesen. De er toksisk selektive ved at humane celler kan bruke folinsyre fra dietten for å danne sine baser, mens bakterier er avhengig av nysyntese. De gis oftest i kombinasjon, fordi de lett kan utvikle resistens når de gis hver for seg. I kombinasjon har de en baktericid virkning. De er effektive mot de alminneligste urinveispatogenene som *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* og *Proteus*. De virker også mot klamydier, og i kombinasjon virker de også mot *Pneumocystis carinii* (8).

Litt mer spesifikt så virker sulfonamider ved å imitere para-aminobenzo acid(PABA), et essensielt substrat av dihydropteroate syntase(DHPS) som er et enzym som katalyserer det nest siste steget i synteseveien av mot folsyre. Dette enzymet finnes kun i bakterier og noen protozoe parasitter, slik at de på den måten blokkerer syntesen av folinsyre i cellen (7, 10).

Resistens mot sulfonamider er forårsaket enten av et nytt mål-enzym som har en mye lavere affinitet for legemiddelet enn det normale enzymet, eller ved mutasjoner i det eksisterende enzymet som gjør DHPS ikke-sensitiv for medikamentet. En annen mulighet er økt produksjon av PABA.

Trimetoprim er en strukturanalog av dihydrofolinsyre, og virker som en kompetitiv inhibitor av enzymet dihydrofolatreduktase(DHFR), som er en del av biosyntesen av folinsyre(7) Det humane DHFR er naturlig resistent mot trimetoprim, som kan forklares med strukturelle forskjeller mellom menneskelig og bakteriell DHFR (10). Resistens mot trimetoprim skyldes ny eller ikke-sensitiv DHFR, eller økt produksjon av PABA(7).

2.8 Rifampicin

Rifampicin er det eneste middelet som virker ved å hemme bakteriers DNA-transkriberende enzym, RNA-polymerase. Rifampicin har et bredt antibiotisk spektrum, der dog gram-negative staver som for eksempel *Escherichia coli* er mindre følsomme. Det brukes som førstehåndspreparat mot tuberkulose og lepra (7).

Dessverre er resistens mot rifampicin vanlig, og oppstår lett gjennom spontane mutasjoner i genet som koder for beta-enheten av bakteriers RNA-polymerase, slik at den mister sin affinitet for rifampicin. Resistensforholdene gjør at rifampicin alltid må kombineres med andre midler ved den flere måneders lange behandlingen av tuberkulose (7, 10).

2.9 Kinoloner

Disse er rent syntetiske antimikrobielle midler, og de virker ved å hemme DNA-replikasjonen ved å inhibere bakterienes DNA-gyrase. Dette enzymet er nødvendig for å dempe "stress" i DNA-molekylet når strengene splittes for å avleses (8).

Det er hovedsakelig mutasjoner i DNA-gyrase som er ansvarlig for resistensutvikling, selvom det i den senere tid er blitt beskrevet en plasmid-mediert resistens mot kinoloner (7,11).

2.10 Nitrofurantoin

Disse er også helt syntetisk fremstilt, og har et bredt antimikrobielt spektrum som omfatter så vel gram-positive som gram-negative bakterier, unntatt *Pseudomonas aeruginosa* (10). De har vært mye brukt ved nedre urinveisinfeksjoner, både terapeutisk og profylaktisk (9).

Bivirkninger av overfølsomhetstypen har gjort at bruken har avtatt.

Resistens mot nitrofurantoin ses nesten ikke i det hele tatt, hvilket kan bero på at de reaktive nitrofurantoinderivater har mange angrepspunkter (10).

2.11 Nitromidazoler

De to syntetisk fremstilte antibakterielle midler metronidazol og tinidazol, har god effekt mot anaerobe bakteriepatogener. Ett eksempel er behandling av *Clostridium difficile*-enteritt (10).

3. Problembakteriene

I begynnelsen var resistente bakterier først og fremst et problem i sykehus hvor det selektive presset var størst, men nå øker også resistente bakterier utenfor sykehus.

3.1 *Meticillinresistente Staphylococcus aureus*

Staphylococcus hører til menneskes normalflora og finnes blant annet på hud, kjertler og slimhinner, særlig i de øvre luftveiene. Hvis forholdene blir lagt til rette for det kan staphylococcene skape infeksjon. Det finnes flere arter av staphylococcene. Staphylococcus aureus (gule stafylokokk) er den arten som hyppigst gir stafylokokksykdom, og da særlig med pussdannende hudinfeksjoner. Infeksjoner forårsaket av S.aureus omfatter blant annet postoperative sårinfeksjoner, hudinfeksjoner, bakteremi, sepsis, osteomyelitt, endokarditt og pneumonier. Den viktigste forskjellen mellom artene er at gule stafylokokker har evnen til å produsere enzymet koagulase og kalles derfor koagulasepositiv. (4)

Allerede etter 8-10 år med bruk av penicilliner var penicillinresistente gule stafylokokker spredd over hele verden. Grunnen til det er at gule stafylokokker innehar en penicillinase som hydrolyserer penicilliner til en inaktiv form. Farmasøytiske endringer av penicillinmolekylet ga opphav til penicillinastabile penicilliner. Meticillin ble først tatt i bruk.

Meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) ble rapportert allerede ett år etter at meticillin ble tatt i bruk. (3). MecA- genen er ansvarlig for resistansen. Genet koder for et nytt penicillinbindende protein(PBP). Den nye PBP har en mye lavere affinitet for betalaktamer enn den normale PBP, og har derfor evnen til å fortsette celle-veggs syntesen når den andre PBP er inhibert. (6). Meticillinresistente gule stafylokokker er ofte multiresistente.

3.2 Enterokokker

Enterokokkene tilhører den vanlige floraen i feces. De er hardføre bakterier som overlever utenfor kroppen og tåler oppvarming opptil 60 grader celsius. Nærmere 20 ulike arter av enterokokker er beskrevet. De viktigste humanpatogene artene er *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*, de utgjør ca 90-95% av kliniske enterokokkisolater ved mikrobiologiske laboratorier. Den arten som i særlig grad forårsaker nosokomiale infeksjoner med multiresistente stammer er *Enterococcus faecium*. Urinveisinfeksjoner er den vanligste forekommende enterokokkinfeksjon hos mennesker (12). De kan også forårsake sepsis, endokarditt og intraabdominale infeksjoner, alene eller sammen med andre bakterier (4). Enterokokkene er naturlig resistente overfor kefalosporiner, klindamycin, nalidiksinsyre og sulfonamider. Penicilliner, glykopeptidantibiotika (vankomycin og teikoplanin) og aminoglykosider har kun bakteriostatisk effekt. Ved alvorlig infeksjoner slik som endokarditt må man kombinere et celleveggsantibiotikum i kombinasjon med et aminoglykosid for å oppnå baktericid effekt (13). Ved sykdommer forårsaket av enterokokker er Ampicillin å foretrekke. De genetiske elementer som koder for resistens mot penicilliner, aminoglykosider og glykopeptidantibiotika kan overføres mellom bakterier ved mobile DNA (plasmider eller transposoner). Ut fra fenotypiske karakteristika deles vankomycinresistens hos enterokokkene i ulike typer, henholdsvis VanA, VanB, VanC og VanD, med tilsvarende genotyper. VanA- og vanB-genkomplekser kan overføres mellom bakterier. Dersom vanA- genet uttrykkes er stammen høygradig resistent mot både vankomycin og teikoplanin. VanB-genet koder for vankomycinresistens.

Glycopeptidantibiotikumet avoparcin ble benyttet som vekstfremmende fôrtilskudd i norsk landbruk fra 1986 til det ble forbudt i 1995. Det har blitt påpekt sammenheng mellom forekomsten av glykopeptidresistente enterokokker type vanA hos dyr og bruk av avoparcin i fôrtilsetning. Risikofaktorer for å få infeksjoner med vankomycinresistente enterokokker er langvarig hospitalisering, alvorlig underliggende sykdom (diabetes mellitus, nyresvikt, kreft) og bruk av bredspektrede antibiotika.

3.3 *Pneumokokker*

Streptococcus pneumoniae eller pneumokokker er viktige årsaker til otitis media, sinusitt og pneumoni. De kan også gi opphav til meningitt og blodforgiftning. Sykdommer med pneumokokker kan unngås ved at det i Norge anbefales pneumokokk vaksine til spesielt utsatte grupper slik som spedbarn, personer over 65 og immunsupprimerte. I Norge er pneumokokker følsomme for de fleste antibiotika. Det har blitt rapportert i mange land om pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin og også om penicillinresistente pneumokokker. Endret følsomhet for penicilliner skyldes forandringer i penicillinbindende proteiner (PBP). Ved endringer i PBP kan ikke penicillin lenger binde seg i celleveggen og middelet blir dermed uten effekt. Endringene i PBP er forårsaket av horisontal genoverføring (4)

3.4 *Haemophilus influenzae*

Haemophilus har mange varianter og er en viktig årsak til lungeinfeksjoner hos voksne og øvre luftveisinfeksjoner i alle aldre. Bakterien kan også forårsaken meningitt, epiglottitt,

sinusitt, otitt og bakteriemi (4). Varianten serotype b har vært en hyppig og viktig årsak til meningitt hos barn. En nyutviklet vaksine har ført til at dette problemet er nesten eliminert. (2). De fleste stammene av H.influenza er følsomme for ampicillin, kloramfenikol og mange andre antibiotika som for eksempel ciprofloxain. Som hovedregel er de bare moderat følsomme for benzylpenicilliner og makrolider og ganske resistente mot fenoksyenicillin (4).

3.5 *Mycobacterium tuberculosis*

I land hvor fattigdom og feilernæring dominerer dreper Tuberkulose omtrent 3 millioner og smitter nesten 9 millioner mennesker hvert år. (6). I Norge meldes alle tilfeller til MSIS og det sentrale tuberkuloseregister. Det er en nær sammenheng mellom høy sykkelighet i utviklingsland og høy forekomst av tuberkulose i innvandrerbefolkningen i Norge. Antallet tilfeller har vært jevnt synkende i mange år, mens det har blitt flere tilfeller blant utendlandsfødte. I 2005 var 226 (78%) av 290 meldte nye tuberkulosepasienter født utenfor Norge (14). Bakterien angriper som oftest lungene, men kan også spre seg til andre organer. (6). Mutasjoner er årsaken til at *Mycobacterium tuberculosis* har større evne til resistensutvikling enn de fleste andre bakterier. Derfor vil man oppleve hos alle pasienter at det alltid vil finnes noen bakterier som er resistente mot hvert enkelt av de aktuelle antibiotikaene, selv før man begynner med antibiotikabehandling (2). For å hindre utvikling av medikamentresistens ved behandling av tuberkulose brukes det alltid kombinasjon av flere medikamenter. Medikamentene må også tas over tilstrekkelig tid. De primære midlene i norsk tuberkulosebehandling er isoniazid, rifampicin og pyrazinamid. Etambutol og streptomycin regnes som sekundære midler. Det finnes også andre midler som kan anvendes mot tuberkulose, men brukes bare når det har utviklet resistens overfor de øvrige anvendte midler (4). Et globalt problem er resistente og multiresistente (rifampicin og isoniazidresistens pluss

ev. resistens mot andre tuberkulostatika) mycobacterium tuberculosis. Hos pasienter som tidligere er behandlet for tuberkulose er resistensforekomsten høyere. I Norge ser man at forekomsten er lav, men faren for import fra land med høy forekomst er stor. (3).

4. Metoder for påvisning av resistens

Det finnes ulike måter å påvise resistente bakterier. Følsomheten hos en bakterie overfor et antimikrobielt middel kan uttrykkes som dets minste hemmende konsentrasjon (minimal inhibitory concentration (MIC)). MIC er den laveste konsentrasjonen av midlet som er i stand til å hemme vekst av den aktuelle bakterien. Det finnes tre følsomhetskategorier, sensitiv, intermediær følsom og resistent, dette systemet kalles SIR. Terapeutisk effekt kan forventes med sensitiv, ved intermediær følsom kan terapeutisk effekt forventes ved høy dosering.

Den vanligste måten å påvise resistens, er ved dyrkning ved agardiffusjonsmetoden. Bakterien spres da utover en agarskål, på overflaten deponeres små papirlapper eller tabletter impregnert med kjente mengder av ulike antibiotika (4). Antibiotikumet vil diffundere ut i mediet og danne en gradient. En bakteriestammes MIC vil ha en ganske god korrelasjon til diameteren (i mm) av hemmingssonen rundt et depot (papirlapper eller tabletter). Denne metoden brukes rutinemessig i de fleste kliniske-mikrobiologiske laboratorier. Fordelen med metoden er at den er moderat arbeidskrevende selv om mange midler undersøkes samtidig.

Fortynningsmetoden går ut på at man tester bakteriestammen opp mot en to-folds fortynningsrekke av antibiotikumet i buljong eller agar. MIC angitt som mg/L, er den første konsentrasjonen der synlig vekst uteblir. Standardiseringen er avgjørende for at undersøkelsen skal gi pålitelig resultater, dette gjelder for alle resistensmetoder.

Etest gir en god korrelasjon til fortynningsmetoden. Ved Etest benyttes plaststrimler som genererer en stegvis økende konsentrasjon av det antimikrobielle midlet langs strimmelen. I likhet med agar-diffusjonsmetoden kan man lese av MIC ved at man legger plaststrimlene på agarskål og leser av MIC verdien fra skalaene på strimmelen. Denne metoden er enkel i bruk og den er i liten grad uavhengig av nøyaktig bakteriekonsentrasjon.

En effektiv måte å påvise mikrober med en spesiell type resistens er å bruke screeningmedier. Da undersøker man vekst på et medium som inneholder en bestemt konsentrasjon av et antibiotikum. En slik metode er blant annet nyttig i påvisning av meticillinresistente gule stafylokokker og vankomycinresistente enterokokker.

Resistente gener kan påvises ved hjelp av PCR-teknikk uten at vekst av bakterien er nødvendig. PCR er særlig egnet for bakterier som vokser sakte. Påvisning av *mecA*-genet hos stafylokokker er nå gullstandard for å definere meticillinresistente stammer. (15)

5.MRSA-strategi

Forekomsten av infeksjoner med meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) har økt betydelig i de fleste land de siste 10-15 årene. Meticillinresistens hos stafylokokker ble først beskrevet i 1961. I Norge har problemet vært relativt lite med unntak av et stort utbrudd i Trondheim i 1971-74. Fra 1995 har MRSA-infeksjoner vært nominativt meldingspliktige til Meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS). De senere årene har man sett en økning av antall meldte MRSA-infeksjoner i Norge også. Infeksjonene opptrer særlig på sykehus, og de fører til økt sykkelighet, økt kostnader og økt dødelighet. MRSA er ikke

nødvendigvis mer virulent enn meticillinfølsomme *S aureus*, men forsinkelser i påvisning av MRSA kan medføre at den initiale antibiotikabehandlingen ikke blir adekvat.

For å forebygge spredning av MRSA infeksjoner i sykehus og sykehjem ble det utarbeidet nasjonale retningslinjer av Statens institutt for folkehelse. I det følgende gis en kort oversikt over de tiltakene som anbefales.

5.1 MRSA reservoar og smittekilder

S.aureus kan finnes nesten over alt i sykehus (i luften, på sengklærne, møblene osv.). De har evnen til å holde seg i livet i ukevis, trolig opptil flere måneder og fortsatt være patogene.

Den viktigste smitteveien for *S aureus* (inkludert MRSA) på sykehus og ellers i helsetjenesten er høyst sannsynlig fra pasient til pasient via personalets hender etter at hendene er forurenset ved direkte kontakt med pasient eller forurenset materiale. *S aureus* påvises hyppigst i vestibulum nasi, på andre hudområder er perineum viktigst. Pasientene vil oftest først bli bærer på neseslimhinnen eller et hudområde for deretter å spre bakteriene videre eller eventuelt infisere seg selv. Det er påvist økt bærerfrekvens hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus, hudinfeksjoner med *S aureus*, hiv-infeksjoner og dialysepasienter. Risikoen for å bli bærer med MRSA øker med økende antibiotikabehandling. Hos mange sykehuspersonale og pasienter forsvinner MRSA etter kort tids bærertilstand. Noen stammer kan sirkulerer mellom pasienter og helsepersonell i lengre tid og være kilden til smittespredning.

5.2 Forebygging av MRSA

Forebygging mot MRSA innebærer informasjon om smitteveier, smitteoppsporing og smittevern for personalet og pasienter. En rekke helseinstitusjoner i Norge gjennomfører en grundig skriftlig og muntlig informasjon til alle nytilsatte. Visse grupper av nytilsatte skal undersøkes for MRSA før de tiltrer i arbeidet i følge forskriftet om forhåndsundersøkelse av arbeidstakere innen helsevesenet §4. Dette gjelder for personer som har arbeidet i helsevesenet i utlandet eller har vært innlagt i helseinstitusjon i utlandet. Det viktigste generelle tiltaket for å redusere spredning av mikrober er god håndhygiene. Med god håndhygiene menes ikke bare håndvask og desinfeksjon, men også kunnskap om når vask eller desinfeksjon skal utføres og hvordan det i praksis gjennomføres. Et viktig tiltak mot spredning av MRSA er å hindre smitteoverføring, ved at man overholder regime for kontaktsmitteisolering. Pasienter som mistenkes for å være smittet eller pasienter som har fått påvist smitte skal isoleres. Det anbefales at personalet og andre personer som går inn i slike isolater skal bruke hansker, smittefrakk og munnbind.

5.3 Generelle prinsipper

For å motvirke innføring og spredning av MRSA i den norske helsetjenesten har det blitt utviklet ulike tiltak. I følge forskrift om smittevern i helseinstitusjoner- sykehusinfeksjoner §2-2 skal alle helseinstitusjoner i sitt infeksjonskontrollprogram ha skriftlige prosedyrer for forebygging av alvorlige infeksjoner fremkalt av antibiotikaresistente bakterier. Dette inkluderer MRSA. Det er flere forhold som spiller inn på om en person med MRSA skal behandles og hvilken medikamentell behandling som skal tilbys, for eksempel infeksjonens alvorlighetsgrad. Det skal finnes skriftlige retningslinjer ved alle helseinstitusjoner for bruk av antibiotika til behandling og profylakse. Slike retningslinjer bør angi antibiotikavalg og behandlingsvarighet i forhold til ulike infeksjonstilstander. I hver enkelt kommune er det

kommunelegene som har ansvaret for smittevernet. Lege som oppdager eller får mistanke om MRSA-infeksjon, skal sende skriftlig melding til Nasjonalt folkehelseinstitutt og kommunelegen etter reglene i MSIS og Tuberkuloseregisterforskriften § 2-1. MRSA pasienters prøver, remisser og journal skal merkes med "MRSA" slik at smitteforebyggende forholdsregler til enhver tid kan ivaretas. Det er viktig å informere andre helseinstitusjoner eller andre avdelinger om smittestatus når MRSA pasienter overflyttes. Personer som har grunn til å anta at han eller hun har MRSA eller er smittebærer, plikter snarlig å gi beskjed til lege, og oppsøke lege for nødvendig undersøkelse. Pasienten bør få seg et kort eller et skriv som kan vises ved senere kontakt med helseinstitusjon. Sykdom forårsaket av MRSA er definert som allmennfarlig smittsom sykdom og det ytes derfor full godtgjørelse for utgifter knyttet til legehjelp, herunder undersøkelse og behandling (16).

6. Antiviral resistens – HIV-resistens

HIV er en kronisk infeksjon forårsaket av et retrovirus, humant immunsvikt virus (HIV). Det finnes to typer av viruset, HIV-1 og HIV-2. HIV-1 er den mest utbredte og den er også den mest studerte typen. Basesekvensen i HIV-1 er noe forskjellig fra HIV-2 og den er mer patogen enn HIV-2. Ulike stammer av HIV-1 er identifisert (M, O og N).

HIV er en virussykdom som globalt smitter seksuelt, ved blodsmitte, og fra mor til barn. Over tid vil HIV medføre redusert immunforsvar slik at opportunistiske infeksjoner opptrer. HIV-infeksjon kan resultere i HIV-sykdom og AIDS. HIV-sykdom sees ved økende immunsvikt, da opptrer en rekke symptomer, vanligvis candidainfeksjoner i munn og svelg, herpes simplex-ubrudd, vekttap, nattesvette og kroppssmerter. AIDS (acquired immune deficiency syndrom) defineres klinisk som en HIV-infeksjon som har gitt alvorlige kliniske tegn på en

cellulær immunsvikt. Det inngår en rekke indikatorsykdommer i AIDS-definisjonen som for eksempel pneumocystis-pneumoni, residiverende bakterielle pneumonier og tuberkulose.

AIDS ble første gang beskrevet som en egen sykdom i 1981. I 1987 kom de første effektive medikamentene mot AIDS, og bedret behandlingsopplegg ble tilgjengelig fra 1996. Bruk av medikamentell profylakse de senere år har ført til at flere typer av opportunistiske infeksjoner nå er mindre vanlige. Prognosen ved HIV-infeksjon har forbedret seg betydelige med de nye antivirale behandlingsregimene, og ført til lengre overlevelse.

HIV-infeksjon er påvist i alle land i verden. Verdens helseorganisasjon anslår at ca. 60 millioner mennesker til nå har blitt smittet med viruset, og at det ved utgangen av 2005 er ca. 38 millioner mennesker som lever med HIV-infeksjon. (38). Det ble diagnostisert 248 nye tilfeller av HIV-infeksjon i Norge i 2007, 166 (67%) menn og 82 kvinner. Totalt er det per 07.03.2008 meldt 3787 hiv-positive i Norge siden HIV-testing ble tilgjengelig i 1985, 2566 menn og 1221 kvinner (39).

6.1 HIV-behandling og resistens

I Norge ble AIDS-diagnosen stilt i 1983 for første gang. To år etter ble HIV-viruset påvist som årsak til AIDS. HIV-1-genomet består av to enkeltrådede RNA-molekyler. Som nevnt tidligere er HIV et retrovirus. Karakteristisk for retrovirusfamiliens medlemmer er at den inneholder enzymet revers transkriptase. Den store genetiske variasjonen i HIV-1-genomet fra pasient til pasient og også hos den enkelte pasient skyldes at revers transkriptasen ikke korrigerer feil som oppstår under DNA syntesen. Dette fører til at mutasjonsfrekvensen under revers transkriptase blir høy (41). Resistene HIV-stammer øker i flere vestlige land. Derfor er det et stort behov for nye og mer effektive behandlingsformer. Zidovudin var det første

medikamentet som kom på markedet våren 1987, med en viss forbigående effekt på HIV-infeksjonen. Senere har det kommet flere antivirale medikamenter. Disse inndeles i tre hovedgrupper etter angrepspunkt hos viruset: revertranskriptasehemmere, proteasehemmere og fusjonshemmere. (40). Det store gjennombruddet i behandlingen kom i 1996 da man tok i bruk kombinasjon av tre ulike antivirale midler ("Highly Active Antiretroviral Therapy" HAART-behandlingen). HAART-behandlingen utrydder ikke viruset og må derfor være livslang. Hos de fleste pasienter har denne behandlingen meget god effekt både på immunforsvaret (målt ved antallet CD4-positive T-lymfocytter i blod) og på virusreplikasjonen. Behandlingsmålet er å undertrykke virusreplikasjonen og på denne måten redusere virusmengden i blodet. Ikke alle pasienter vil respondere tilfredsstillende på HAART-behandlingen, og det er vedvarende risiko for senere terapivikt og sykdomsprogrediering. (40). For å få en optimal behandling er det nødvendig med resistensbestemmelse av HIV-1. Det kan anvendes to ulike måte for bestemmelsen av HIV-resistens, fenotypisk eller genotypisk. Fenotypisk er teknisk komplisert, tidkrevende og kostbart. I Norge anvendes genotypisk resistensbestemmelse.(41)

7. Faktorer som bidrar til resistens

7.1 Bruk av antibiotika på mennesker i Norge

Når man skal sammenligne antibiotika forbruket fra land til land og fra år til år, benyttes en teknisk måleenhet som kalles definert døgndoser. Definert døgndoser angis gjerne per 1000 innbyggere per døgn (DDD/1000 innbyggere/døgn). DDD gir dermed den antatte gjennomsnittlige døgndosen hos voksne (2).

Siden forbruket av antibiotika er den langt viktigste årsak til utvikling av resistente mikroorganismer er det viktig med løpende oversikt over antibiotikaforbruket så vel nasjonalt som lokalt, for å kunne bidra til optimal antibiotikabruk (42). Legemiddelforbruket har statistikker over salget av legemidler fra grossist til apotek, sykehus og dagligvarehandel. De har også statistikker over veterinærmedisin. Salget av antibakterielle midler har vært relativt stabilt over mange år. I 2006 var salget på antibakterielle midler på rundt 490 millioner kroner. Tallene fra reseptstatistikken for 2006 viser at ca en fjerdedel av befolkningen hentet ut minst én resept på antibakteriell middel (17). Tallene viser også at nærmere to tredeler av det samlede antibiotikaforbruket går til behandling av infeksjoner i luftveiene. Infeksjoner i luftveiene er ofte forårsaket av virus, og virusinfeksjoner skal ikke behandles med antibiotika. Problemet ligger i å skille mellom pasienter med infeksjon som ikke trenger antibiotika og pasienter med infeksjon som har behov for behandling (42).

Reseptbasert legemiddelstatistikk kan for eksempel gi opplysninger om totalforbruket av hvert enkelt antibiotikum, forskrivningen foretatt av den enkelte rekvirent, forbruket til den enkelte pasient. Dermed kan hver enkel rekvirent sammenligne sin forskrivning med kollegaenes forskrivning. Slike sammenligninger kan være med på å forbedre den enkelte leges antibiotikaforskrivning. Reseptbasert legemiddelstatistikk gir helsemyndighetene mulighet til å analysere antibiotikaforbruket og på den måten iverksette tiltak for optimal antibiotikabruk (42).

Bruk av Antibiotika i sykehus varierer fra land til land. I en retrospektiv Belgisk studie publisert i *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* har forfatteren sett på antibiotikabruken ved 15 ulike sykehus i Europa i perioden fra 1997 til 2002. Konklusjonen i studiet viser at det

er store forskjeller i antibiotika forbruket. Norge er ett av de landene hvor det brukes minst antibiotika (18).

7.2 Import av resistente bakterier

I løpet av de siste årene har infeksjoner med multiresistente bakterier blitt et økende problem i de fleste land. I Norge har et restriktivt antibiotikaforbruk og hygieniske tiltak gjort at antibiotikaresistens har vært et mye mindre problem enn i andre land. En økning i reisevirksomhet og et relativt høyt antibiotikaforbruk i Skandinavia gjør at også Norge har fått en økende spredning av resistente mikrober importert fra utlandet. Turister, innvandrere, flyktninger og pasienter fra utlandet importerer multiresistente gramnegative stavbakterier. I Storbritannia og USA er 30-50 % stafylokokkinfeksjoner MRSA. Importerte MRSA-stammer er som oftest også resistente med unntak mot vankomycin. Behandlingen må da skje i sykehus noe som bidrar til at MRSA infeksjoner både gir større sykелighet og dødelighet, økte kostnader og forlenget sykehus opphold (19).

Det har visst seg at barn som blir adoptert fra utlandet har økt risiko for å bli meldt med MRSA. I Danmark og Nederland har man innført rutinemessig MRSA- testing av utenlandsadopterte barn ved innleggelse i sykehus, slik testing har man ikke i Norge (20).

7.3 Veterinærmedisin

Infeksjoner og sykdommer som kan overføres mellom mennesker og dyr kalles zoonoser. Bakterier som Salmonella, Campylobacter og Yersinia er de vanligste zoonosene i Norge. Disse bakteriene spres med næringsmidler. Forbruket av antibiotika til syke dyr har avtatt noe i de nordiske land de siste årene. Nedgangen har vært størst for fôrantibiotika. I fiskeoppdrett er antibiotika vesentlig brukt til behandling av laks med sykdommene kaldtvannsvibriose og furunkulose. Etter at vaksinasjon mot disse sykdommene ble innført på 90-taller er forbruket av antibiotika mot disse sykdommene blitt sterkt redusert. Bruken av antibiotika i dyrefôr og til fiskeoppdrett er i dag beskjedent.

Antibiotika brukes ikke bare til å behandle sykdommer hos mennesker, de virker også på dyr. Moderne gårdsbruk som driver med storproduksjon er avhengig av antibiotika for å holde i sjakk sykdommer som oppstår. For at gårdsbruk skal være lønnsomt og gi profitt må det drives storproduksjon. Intense metoder gir billigere kjøtt, og forbrukeren er ute etter billige varer. Antibiotika kan brukes på dyr av ulike grunner. For det første kan det brukes som terapeutisk, dvs å behandle sykdommer. Det kan også brukes som subterapeutisk, dvs at man tror at husdyret er sykt selv om det ikke har symptomer. For det tredje kan antibiotika brukes profylaktisk, dvs for å forebygge sykdom. På sykehus brukes antibiotika som profylakse ved åpen kirurgi for å unngå infeksjoner. I likhet blir friske dyr gitt antibiotika for å unngå å få infeksjoner i fremtiden. Veterinæren kan gi antibiotika til hele flokken hvis et av dyrene har fått en infeksjon, dette for å unngå at hele flokken vil bli slått ut. (21,2)

Antibiotika kan også brukes som vekstfremmer, da blir antibiotika tilsatt fôret og gitt til husdyr i doser som er for små til å behandle sykdom. Mekanismen for vekstfremmingen er ikke avklart. Det er generelt forbud i Norge mot å tilsette antibiotika i dyrefôr i den hensikt. Forantibiotika avoparcin kan skape resistente enterokokker hos dyr. Avoparcin benyttes ikke til mennesker, men har mange likhetstrekk med vankomycin. Dette fører til at avoparcinresistente bakterier blir resistente mot både avoparcin og vankomycin. I 1995 ble Avoparcin forbudt som fôrantibiotikum. I dag er det bare sinkbacitracin som er tillatt som fôrantibiotika i Norge

Antibiotika forbruket er betydelig redusert siden 1991, som et resultat av felles innsats fra myndigheter, forskningsinstitusjoner, næringen og veterinærene. Smitteverntiltak, nye behandlingsstrategier og vaksinasjoner har vært tiltakene som er blitt gjort.

Sammenlignet med andre nordiske land brukes det i Norge lite antibiotika i forhold til dyretallet. (2)

8. Mulige konsekvenser ved økende resistens

Økende resistens ovenfor antibiotika kan betraktes som et folkehelseproblem. Det kan føre til at man i mange situasjoner vil stå uten effektive antimikrobielle midler. Som eksempel kan man, som i innledningen, nevne denne unge kvinnen i Sverige som døde av sin tuberkulose som var forårsaket av multiresistente tuberkulosebakterier og motstod dermed alle behandlingsmidler man har til rådighet (10). Økende forekomst av multiresistente bakterier vil ikke bare ramme enkeltindivider. I større perspektiv er dette en trussel for folkehelsen på forskjellige områder også i Norge.

Resistente bakterier er ikke nødvendigvis mer smittsomme eller mer sykdomsfremkallende enn antibiotikafølsomme bakterier, men infeksjoner forårsaket av resistente bakterier kan gi et alvorligere forløp da disse er vanskeligere å behandle. Dette vil føre til at de syke vil skille ut bakterier over lengre tid og også i større mengder, slik at sannsynligheten for spredning av bakteriene øker. Økt antibiotikaresistens vil ikke bare påvirke behandlingen av alvorlige infeksjonssykdommer som man kanskje tenker på først, som pneumokokkmeningitt og streptokokksykdom. Det vil også ha stor innvirkning på behandlingen av mer vanlige, men også alvorlige, infeksjonssykdommer, som for eksempel ved sårinfeksjoner og peritonitt etter kirurgi, og pneumoni hos intensivpasienter. Ved protese kirurgi i ortopedien er effektiv antibiotikadekning av høyest mulig betydning dersom slike inngrep skal være mulig uten stor infeksjonsfare. Også ved andre kirurgiske inngrep, som for eksempel karkirurgi, kan nedsatt effekt av antibiotikaproylaks bidra til at flere får en alvorlig postoperativ infeksjon. Pasienter som står på immunsuppressiv behandling eller cytostatikabehandling vil være i stor fare dersom de utvikler en infeksjon som er svær å behandle.

Samfunnsøkonomisk vil lengre sykdomsvarighet og økt smittefare ikke bare føre til hyppigere sykehusinnleggelse, men også til lengre opphold på sykehus, og dermed økte kostnader. Ved at flere får alvorlige infeksjoner som er vanskeligere å behandle, vil også behovet for isolering av de syke øke. Dette krever mer plass på sykehusene, som allerede er overfylte, og det vil bli nødvendig med økt bemanning. Beredskapet til å ta imot pasienter med akutte infeksjoner må også trappes opp, særlig med tanke på tilgang til spesialisttjenester i poliklinikker, men også utenfor sykehus. I sykehusene vil bemanningsbehovet øke spesielt innenfor feltene infeksjons-medisin, medisinsk mikrobiologi, farmakologi, farmasi og sykehushygiene.

Generelt kan man si at utdanningsbehovet vil følgelig øke, ikke kun i spesialisttjenesten, men også for primærleger og annet helsepersonell.

Viktigheten av valg av riktig antibiotika vil få større betydning ettersom resistensutviklingen øker. Forbedret diagnostikk av infeksjoner vil bli grunnleggende både i allmennpraksis og i sykehus. Å få en mikrobiologisk diagnose vil være til stor hjelp, men tar tid. Dette vil særlig kunne ramme pasienter med en alvorlig infeksjon, hvor tidlig innsatt effektiv antibiotika er av essensiell betydning for utfallet. Man risikerer å ta i bruk, oftere enn før, et ikke-optimalt antibiotikum som førstevalg, og på den måten også indirekte bidra til økning av resistens, som igjen vil kunne føre til at man oftere må ty til nyere antibiotika som gjerne kan være dyrere, mer giftige og mer miljøskadelige enn de tradisjonelle midlene.

Dersom antibiotikaresistensutviklingen øker betraktelig, vil det være uunnværlig med igangsetting av drastiske tiltak i forsøk på å bremse den uheldige utviklingen. I første omgang vil det bli nødvendig med skjerpede krav til hygienetiltak i samfunnet generelt. I tillegg vil man muligens bli nødt til å øke restriksjoner på antibiotikarekvirering, og spesielt innføre strenge restriksjoner for antibiotikabruk innenfor husdyrhold, landbruk og matvareproduksjon. Som motsvar vil behovet for satsing på terapi og forebygging uten bruk av antibiotika, i de tilfellene der dette faktisk er mulig, øke. Kartlegging av antibiotikabruket, spesielt når, hvor og hvorfor en spesiell type antibiotika er blitt valgt, vil muligens kunne bidra til mer rasjonelle valg.

Som det er skissert ovenfor, ser man at økt resistensutvikling kan påvirke samfunnet og folkehelsen både på en direkte og indirekte måte. Det er ikke bare økonomien som vil bli presset. Det man frykter er at infeksjoner som i dag regnes som banale, oftere vil kunne

utvikle seg i uheldig retning, i tillegg til at man vil møte på flere komplikasjoner og flere dødsfall ved alvorligere infeksjoner (2).

9. Mulige tiltak for å motvirke resistens

9.1 Generelle tiltak i Norge

Det kreves flere ulike tiltak for å forebygge og bekjempe antibiotikaresistens. I Norge har dette arbeidet tatt utgangspunkt i regjeringens Tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens (2004-2005) (33). Denne planen har som mål å bevare antibiotika som gode og virksomme legemidler mot infeksjonssykdommer også i det 21. århundre. Den senere tids økning av antibiotikaresistens har gjort at det er blitt opprettet flere komiteer og overvåkningssystemer for å følge med på utviklingen. Det er disse overvåkingene som er hjørnesteinene i tiltaksplanen.

Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM), er et nasjonalt helseregister fastsatt ved kgl.res. 14.november 2003 med hjemmel i Lov av 18.mai 2001 om helseregistre og behandling av helseopplysninger (Helseregisterloven) (27). Registeret koordineres av Avdeling for mikrobiologi og smittevern ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (32), som har ansvar for drift av registeret og rapportering av resultatene i samråd med Fagrådet for NORM, sammensatt av leverandører og brukere av data i registeret. Det er Nasjonalt folkehelseinstitutt som er databehandlingsansvarlige (27). NORM overvåker forekomsten av antibiotikaresistens blant sykdomsfremkallende bakterier hos mennesker (32), og omfatter aidentifiserte helseopplysninger om personer som har avgitt prøve med nærmere

bestemte mikrober, opplysninger om disse mikrobene og om antibakterielle midler (24).

Hvilke mikrober og antibakterielle midler som skal inkluderes i overvåkingen avgjøres av den databehandlingsansvarlige i samråd med fagmiljøene. Mikrober som gjerne inkluderes er:

- de som er av stor klinisk betydning, det vil si de som ofte gir sykdom, alvorlig sykdom eller som det finnes få antibakterielle midler mot
- de som lett utvikler resistens, eller ser ut til å utvikle resistens i snarlig fremtid, eller som allerede har utviklet resistens i andre land enn Norge
- mulige importmikrober, og mikrober som kan finnes i næringsmidler.

Når man velger antibiotika som skal inkluderes tas det blant annet hensyn til de som er klinisk viktige og de som det oftest utvikles resistens mot (24).

Oppgavene og formålet til NORM er å samle inn og gjennomgå data om mikrobeisolaters resistens mot antibiotika for å kartlegge tilfeller og utbredelse av antibiotikaresistens. Man får på den måten i tillegg belyst endringer som skjer over tid. NORM driver også med forskning for å bringe til veie ny kunnskap om årsaker til resistensutvikling, slik at forebyggende tiltak kan utvikles. Målet er også å øke kvaliteten på behandling som kan tilbys og brukes mot infeksjonssykdommer. NORM skal bidra til å skaffe grunnlag for å kunne gi råd og informasjon om forebyggende tiltak til både befolkningen som til helsesektoren. Norske myndigheter kan bidra til internasjonal statistikk gjennom det arbeidet NORM bedriver, og fra 2004 ble NORM ansvarlig for norsk deltakelse i Det europeiske overvåkingssystemet for antibiotikaresistens (EARSS – European Antibiotic Resistance Surveillance System) (27).

NORM-VET, etablert i 2000, er et tilsvarende program som har oppgaver innen veterinærmedisin og matproduksjon, koordinert av Zoonosesenteret ved Veterinærinstituttet.

NORM og NORM-VET har et nært samarbeid, og utgir årlige felles rapporter over forekomst av antibiotikaresistens og forbruk av antibiotika til mennesker og dyr (28,33).

Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) er organisert som en enhet innenfor Institutt for mikrobiologi og infeksjonskontroll ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, og samarbeider tett med Institutt for mikrobiologi og virologi ved det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø (36). Daglig leder er en overlege med professorkompetanse som jobber i deltidsstilling. Andre ansatte er blant annet en spesialingeniør, en overingeniør, en forsker med doktorgrad (dr.scient) og en doktorgradsstipendiat. Gjennom prosjektarbeid er også flere studenter og ansatte ved Universitetsavdelingen og andre seksjoner ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern, tilknyttet K-res. Oppgavene til K-res er blant annet å grunnlegge, fremstille og foreta analyser for påvisning og karakterisering av bakterier som er resistente, og på den måten fungere som en referansefunksjon for mikrobiologiske avdelinger i Norge. K-res er med i nasjonal kompetanseoppbygging om antibiotikaresistens, gjennom kurs- og formidlingsvirksomhet. I tillegg følger de med på fagutviklingen internasjonalt, samtidig som de bidrar til grunnleggelse og kvalitetssikring av retningslinjene nasjonalt innenfor fagområdet (29). Det pågår for tiden flere forskningsprosjekter som nevnes her (37):

- Produksjon av bredspektrede betalaktamaser hos Enterobacteriaceae
- Plasmid-mediert kinolonresistens hos Enterobacteriaceae
- Makrolidresistens hos streptokokker
- Antibiotikaresistens i Nord-Vest Russland
- Molekylære epidemiologiske og bakteriologiske studier hos enterokokker

- Anti-RNA teknologi for nedregulering av genuttrykk hos Gram-positive bakterier

Et annet overvåkningssystem er MSIS – Meldingssystem for smittsomme sykdommer. Det er Folkehelseinstituttet, som etter smittevernloven, har ansvaret for å overvåke smittsomme sykdommer hos mennesker i Norge, og bidra til den internasjonale overvåkingen (26).

Formålet er å beskrive forekomsten av smittsomme sykdommer over tid og etter geografiske og demografiske forhold, oppdage og bidra til oppklaring av utbrudd av smittsomme sykdommer, fungere som et rådgivende organ, drive forskning av omfanget og årsaker til smittsomme sykdommer, og bedømme resultater av smitteverntiltak som gjøres i landet (35).

På denne måten kan MSIS være med indirekte på å bidra til overvåking av utbredelsen av antibiotikaresistens.

9.2 Allmennlegenes rolle

Man kan ikke bare satse på utvikling av nye, og som regel dyre, medikamenter til erstatning for de som det utvikles resistens mot. Det er essensielt at det jobbes aktivt mot mindre bruk av antibiotika generelt og mot riktig bruk i de tilfellene det er nødvendig med behandling med antibiotika (23). 92% av salget av antibakterielle midler(2006) tilskrives allmennpraktiserende leger (28). Det er ingen tvil om at det ofte skrives ut antibiotika der dette strengt tatt ikke egentlig er indisert. Det kan være mange grunner til dette. Man kan for eksempel tenke seg at rekvirerende lege ikke har nok kunnskap om den økende utviklingen om antibiotikaresistens, og forståelse for at han/hun kan være med på å bidra til denne ugunstige utviklingen. I tillegg har mange fått innarbeidet en uheldig vane for å foreskrive antibiotika også ved banale infeksjoner. Valg av type antibiotika bør, såfremt det lar seg gjennomføre, baseres på dyrkning og resistensbestemmelse. På grunnlag av prøvesvaret bør man velge det mest

smalspektrede midlet som den mistenkte bakterien er følsom for. Som oftest er det nødvendig med oppstart av behandling før svaret foreligger, og det er da viktig at man følger opp behandlingen og eventuelt bytter medikament hvis prøvesvarene fra mikrobiologisk laboratorium tilsier dette. Likevel skal pasientens kliniske tilstand være det som til slutt avgjør om hvilken type antibiotika som skal velges, samt dose og behandlingens varighet. Derfor skal ikke behandling startes uten at pasient er blitt sett på og undersøkt av en lege (22). Unntaket er i de tilfellene der dette vil forsinke oppstart av behandling ved livstruende infeksjoner, og rekvirering over for eksempel telefon betraktes som nødvendig. Et eksempel kan være pasienter som er innlagt på sykehjem, hvor antibiotika er tilgjengelig, og hvor lege har lang utrykningstid, noe som ikke er helt uvanlig ute i distriktet.

Et kjent eksempel på reistensutvikling fra allmennpraksis som man har sett i Finland, er økningen av erytromycinresistente gruppe A-streptokokker som kom etter at forbruket av erytromycin økte drastisk løpet av noen få år. Her så man også at det er mulig å reversere en ugunstig vekst, etter at forskrivningen av erytromycin ble mer restriktiv (33). I vårt land er ikke problemet med antibiotikaresistente bakterier i allmennpraksis stort, men det kan nevnes at de fleste gule stafylokokker er resistente mot penicillin, og derfor foretrekkes i slike tilfeller diklosacillin eller kloksacillin. Et annet eksempel på resistensproblematikk i allmennpraksis finnes hos enkelte urinveispatogener (33).

9.3 Økt kunnskap kan bidra til mindre unødig antibiotikaforbruk

Å styre antibiotikabruken er et viktig forbrukertiltak og vil være vanskelig å gjennomføre uten stor grad av medvirkning fra både forbrukerne og fra rekvirerende leger, tannleger og

veterinærer. For at man skal kunne minke utskrivning og forbruk av antibiotika der dette ikke er nødvendig, må kunnskapsnivået løftes på alle kanter. Helsetilsynet har utarbeidet antibiotikaveiledere for allmennpraktikere og for sykehusene, som gir retningslinjer om hvilket antibiotikum det er mest hensiktsmessig å velge ved ulike typer infeksjoner. På denne måten prøver man å gi rekvirerende leger et standard utgangspunkt når det er indikasjon for oppstart med antibiotikabehandling.

Det vil også være nødvendig å øke kunnskapen blant forbrukerne. Man hører ofte om pasienter som regelrett kommer med en ”bestilling” om antibiotika til fastlegen sin, og særlig de som ved en tidligere anledning har fått et antibiotikum ved en lignende infeksjon. Det mange av pasientene ikke vet er at tilfriskningen ofte skyldes at kroppen selv klarer å sanere infeksjonen, og at antibiotikumet de fikk bare kan tilskrives en liten ære for at infeksjonen gikk over. Kunnskapen om forskjell på virus og bakterier, og hvorfor antibiotika ikke virker på virus, er svært begrenset blant lekfolk. Mange er av den oppfatning at antibiotika er et ”vidundermedisin”, og så lenge man får en resept på det vil man bli frisk. Pasienter bør informeres grundig før man ”gir etter” for pasientens ”bestilling” av antibiotika i de tilfellene hvor det er tvilsomt at antibiotika vil ha rimelig effekt, og oppmuntres til å avvete situasjonen i noen dager dersom dette ansees som helsemessig forsvarlig. Slik unngår man at pasientene vil tro at de trenger antibiotika ved en senere infeksjon av samme karakter, og de vil selv se at de blir friske selv om de ikke får antibiotika.

10. Konklusjon

Oppgavens formål var å se nærmere på hvordan antibiotikaresistens oppstår, bidraende faktorer, konsekvensene og utfordringene som følge av resistens. I tillegg har vi sett på hvilke tiltak som gjøres for å prøve og forhindre videre utvikling av resistente bakterier

Økende forekomst av antibiotikaresistente bakterier skyldes økt forbruk av antibiotika og økende spredning. I 2006 brukte den norske befolkning antimikrobielle midler for 490 millioner kroner, tallene fra reseptstatistikken visste også at minst $\frac{1}{4}$ av befolkningen hentet ut minst en resept på antibiotika. Selv med slike høye tall er Norge framdeles et av de landene hvor det brukes minst antibiotika.

Det farmasøytiske industrien har langt på vei berget samfunnet fra resistensproblematikken, ved at de fremstiller stadig nye og bedre antibiotika. Resistente bakterier er foreløpig ikke et så utbredt problem som i andre land. Den mest fryktende resistente bakterien er MRSA, som har økt betydelig i de fleste land de siste 10-15 årene. De senere årene har man også sett en økning av antall meldte MRSA-infeksjoner i Norge.

For å unngå resistensutviklingen er det viktig å i gang sette tiltak. Kampen mot resistente bakterier innebærer at man må redusere all unødvendig forbruk og man må bruke antibiotika på en bedre måte. Resistente bakterier er ikke nødvendigvis mer smittsomme eller mer sykdomsfremkallende enn antibiotikafølsomme bakterier, men infeksjoner forårsaket av resistente bakterier kan gi et alvorligere forløp da disse er vanskeligere å behandle

Samfunnsøkonomisk vil lengre sykdomsvarighet og økt smittefare ikke bare føre til hyppigere sykehusinnleggelse, men også til lengre opphold på sykehus, og dermed økte kostnader.

Viktigheten av valg av riktig antibiotika vil få større betydning ettersom resistensutviklingen øker.

Referanser

- 1) Forelesningsnotat fra Arnfinn Sundsfjor, med.-200, 31.08.04
- 2) Plan for å motvirke antibiotikaresistens; statens instiutt for folkehelse, Oslo, 1999
- 3) P. Gaustad; Mekaniser for utvikling av antibiotikaresistente bakterier;
Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121:3090
http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=424082
- 4) Miklos Degre mfl; Medisinsk Mikrobiologi: 2.utgave 2000
- 5) E. Heir mfl; Kan desinfeksjonsmidler bidra til bakteriell antibiotikaresistens ;
Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121:3201-6
http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=443108
- 6) Medical Microbiology; 4. edition, patric R Murray mf
- 7) Truls Michael Leegard: Occurrence of antibiotic resistant bacteria in Norway-
susceptibility still prevails at the turn of the millennium. Faculty of Medicine;
University of Oslo 2002
- 8) Terje Simonsen, Jarle Aarbakke; Illustrert farmakologi, bind 2, kap. 6
- 9) Legemiddelhåndboka
- 10) Ola Sköld; Antibiotika och antibiotikaresistens
- 11) David G. White, Michael N. Alekshun and Patrick F McDermott; Frontiers in
Antimicrobial resistance

- 12) Stig Harthaug, Nina Langeland, Asbjørn Digranes, Gunnar Skov Simonsen, Ørjan Olsvik, Arnfinn Sundsfjord mfl; Infeksjoner forårsaket av multiresistente enterokokker i Norge; Tidsskr Nor Lægeforen nr. 26, 1998; 118: 4070-3
- 13) Elisabet Haarr, Gunnar Skov Simonsen, Ørjan Olsvik, Arnfinn Sundsfjord, Kjell Harbo, Olav B. Natås; Første Infeksjon med vankomycinresistente enterokokker type VanA i et norsk sykehus; Tidsskr Nor Lægeforen nr.8, 1998; 118:1188-9
- 14) M. Harboe; Tuberkulosens nye ansikt i Norge; Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126:2682-3
- 15) E.Arne Høiby, Dominique A Caugant; Resistensbestemmelse og resistensutvikling hos bakterier; Tandlægebladet 2002 nr. 1
- 16) MRSA-veileder: folkehelseinstitutt
- 17) www.legemiddelforbruk.no
- 18) E.Feiring; Norge bruker minst antibiotika; Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126:1725
http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1393537
- 19) J. Bruun; Import av resistente bakterier; Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121:156;
http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=246427
- 20) P.Eldstrøm mfl; Bør barn adoptert fra utlandet undersøkes for meticillinresistente stafylokokker; Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:291-3 ;
http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1648553
- 21) Geoffrey Cannon; Superbug; Natures revenge why antibiotics can breed disease
- 22) http://www.helse-og-velferdsetaten.oslo.kommune.no/folkehelse/samfunnshelse/institusjonshygiene/infeksjonskontroll/4_spesielle_tiltak_mot_utvikling_og_spredning_av_sykehusinfeksjoner/48_tiltak_mot_utvikling_av_antibiotikaresistente_bakterier/

- 23) <http://www.regjeringen.no/nb/dokumentarkiv/Regjeringen-Bondevik-I/231683/262099/263646/Presseseminar-om-antibiotikaresistens--.html?id=423393>
- 24) <http://www.lovdatab.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20031114-1353.html>
- 25) http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,3078:1:0:0:::0:0
- 26) http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,3787:1:0:0:::0:0 (MSIS)
- 27) <http://www.unn.no/category8926.html> (NORM)
- 28) NORM/NORM-VET 2006. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2007. ISSN: 1502-2307
- 29) <http://www.unn.no/article41464-8927.html> (Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens)
- 30) <http://www.unn.no/category8925.html> (hvordan kan vi motvirke resistensutvikling)
- 31) <http://www.sft.no/publikasjoner/kjemikalier/1513/TA1513.html> (genteknologi og resistensutvikling)
- 32) <http://www.vetinst.no/nor/Nyheter/OEkende-antibiotikaresistens-i-Norge> (Veterinærmedisin)
- 33) http://www.helsetilsynet.no/webpubl/antibiotika_allmennpraksis_ik-2693/index.htm (generelt om behandling med ab i allmennpraksis)
- 34) <http://www.unn.no/category8924.html>
- 35) http://www.ullevaal.no/modules/module_123/proxy.asp?iCategoryId=664&iInfoId=6084&iDisplayType=2
- 36) <http://www.unn.no/article39185-8927.html>

- 37) <http://www.unn.no/category8928.html> Pågående prosjekter ved K-res
- 38) Folkehelseinstituttet: HIV-infeksjon/AIDS:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,1904:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:55711::1:5800:55:::0:0
- 39) Norsk elektronisk legehåndbok: HIV
- 40) S Frøland: 20 år med AIDS i Norge: Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123:3178 :
http://www.tidsskriftet.no/?seks_id=917581
- 41) B Åsjø, E Ulvestad: HIV-1-resistens mot antivirale midler: tidsskr Nor Lægeforen
2001; 121: 3421-4
- 42) Claus Ola Solberg: Tiltak for å unngå resistensutviklin mot antibiotika: tandlægebladet
2002:106: nr 1
- 43)