

**ANTIBIOTIKARESISTENS –
KONSEKVENSER FOR PASIENT OG
SAMFUNN**

5. ÅRS OPPGAVE

SILJE ELISABETH PEDERSEN, KULL 99

VEILEDER: ARNFINN SUNDSFJORD, IMB

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	1
Innledning	2
DEL I	4
Historisk perspektiv over utvikling av antibiotika og antibiotikaresistens	5
Den pre-antibiotske æra	5
Benzylpenicillin – det første antibiotikum	5
Penicillinase-produserende gule stafylokokker	7
Meticillin-resistente gule stafylokokker	7
Andre bakterier	7
”Superbugs”	8
Fremtidsperspektiv	8
Oversikt over de viktigste antimikrobielle stoffer, deres virkningsmekanisme og mikrobielle spektrum	10
Genetiske og biokjemiske mekanismer for utvikling av antibiotikaresistens	12
Resistensbestemmelse	12
Biokjemiske mekanismer for utvikling av antibiotikaresistens	13
Genetiske mekanismer for utvikling av antibiotikaresistens	14
Muligheter for å minske utvikling og spredning av resistente bakterier	17
Forbruk av antibiotika	17
Tiltak for å forebygge utvikling og spredning av resistente bakterier	19
Tiltak fra rekvirenter (leger, tannleger, veterinærer)	19
Tiltak fra myndighetene	20
DEL II	26
Konsekvenser av antibiotikaresistens vedrørende økonomi, morbiditet og mortalitet ..	27
Resistens og empirisk behandlingsvalg	27
Generelle konsekvenser av antibiotikaresistens	28
Økonomiske konsekvenser	28
Konsekvenser av resistens for morbiditet og mortalitet	29
Forekomst og konsekvenser av antibiotikaresistens ved noen av de mest utbredte sykdommene på verdensbasis	30
Malaria	30
Tuberkulose	32
Diaré	34
Akutte luftveisinfeksjoner	34
Forekomst og konsekvenser av MRSA og VRE	36
Meticillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	36
Økonomiske konsekvenser ved MRSA	38
Mortalitet og morbiditet forbundet med MRSA	39
Vankomycin-resistente enterokokker (VRE)	41
Konklusjon	43
Kildehenvisning	45
Vedlegg 1	49

Innledning

Antibiotika er en av de viktigste hjørnesteinene i moderne medisin og brukes innenfor alle kliniske spesialiteter. Før antibiotika ble tatt i bruk, var mange infeksjonssykdommer langvarige og førte ofte til alvorlige sekveler eller i verste fall død. Moderne antibiotikabehandling innebar en revolusjon i kampen mot infeksjonssykdommene, og bidro til å redusere forekomsten av sykdommene, følgetilstandene, dødeligheten og smittepresset (1). Beregninger fra USA viser at bruk av antibiotika har økt den gjennomsnittlige levetiden med ca. 10 år (2). Denne gunstige situasjonen er nå truet fordi mange mikrober har utviklet resistens mot antibiotika som følge av bruk og overforbruk av disse medikamentene. Den britiske bakteriologen Alexander Fleming, som oppdaget penicillin i 1928, advarte tidlig mot overforbruk av penicillin. Allerede i 1945 hevdet han i et intervju med The New York Times at misbruk av penicillin ville medføre seleksjon og fremvekst av penicillinresistente mutanter (3). Det viste seg at spådommene hans slo til, og allerede året etter ble penicillinresistente gule stafylokokker oppdaget i England.

I dag kan antibiotikaresistens uten videre karakteriseres som et folkehelseproblem i mange land. Norge og Skandinavia for øvrig har hittil vært forskånet for større resistensproblemer, men antibiotikaforbruket har også steget her de senere år, og betydelige resistensproblemer vil kunne forventes hvis denne utviklingen fortsetter. Antibiotikabruk og resistensutvikling er to sider av samme sak, og resistens kan i stor grad forebygges gjennom en restriktiv antibiotikapolitikk. I dag produseres på verdensbasis svimlende 50 millioner kilo antibiotika i året (2), og hvis vi ikke klarer å redusere dette forbruket betydelig vil alle andre tiltak for å forebygge antibiotikaresistens være nytteløse.

I den senere tid har en observert at det hos mange viktige humanpatogene bakteriearter finnes en rekke mer eller mindre multiresistente stammer. Økende forekomst av blant annet multiresistente gule stafylokokker, enterokokker, pneumokokker og tuberkelbasiller gjør at antibakteriell behandling står i fare for å bli ineffektiv, og mange frykter at vi er på vei inn i den "postantibiotiske æra" (4).

Jeg vil i denne oppgaven presentere en litteraturstudie som er inndelt i en generell del (Del I) og en hoveddel (Del II). I den første delen ser jeg på generelle forhold vedrørende antibiotika og utvikling av antibiotikaresistens, mens jeg i hoveddelen tar for meg

konsekvenser og problemer som oppstår som følge av antibiotikaresistens, både på individ- og samfunnsnivå. En slik analyse av konsekvensene forbundet med antibiotikaresistens er viktig for å forstå omfanget av problemet og for å kunne iverksette hensiktsmessige tiltak for en mer korrekt bruk av antibiotika slik at en kan begrense utvikling og spredning av resistente mikrober.

Tromsø 24.06.04

Silje Elisabeth Pedersen

DELI

Historisk perspektiv over utvikling av antibiotika og antibiotikaresistens

Den pre-antibiotske æra

Siden oldtiden har man forsøkt å kurere infeksjoner med stoffer fra naturen, og plantesafter og urter har vært forsøkt med vekslende hell. Frem til begynnelsen av det 20. århundre hadde man ingen effektive medikamentelle midler mot infeksjonssykdommer (5). Riktignok hadde man siden midten av 1600-tallet kjent til den helbredende effekten av kinabark (*Cortex cinchonae*) mot malaria. Denne inneholder blant annet alkaloidet *kinin*.

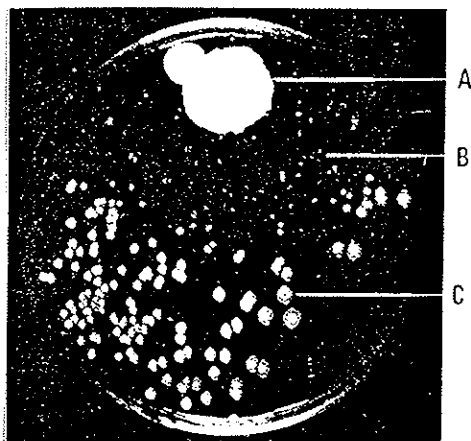
I 1877 rapporterte Pasteur og Joubert at visse mikroorganismer hadde antagonistisk effekt på hverandre (5). Mot slutten av det 19. og begynnelsen av det 20. århundre ble det så påvist flere antibakterielle substanser i bakteriekulturer, men ingen av disse kunne imidlertid brukes terapeutisk fordi de viste seg å være svært toksiske.

Den tyske kjemikeren Paul Ehrlich utviklet i 1909 medikamentet *Salvarsan*, som inneholdt arsenikk og hadde effekt mot syfilis, en av datidens viktigste sykdommer (5). *Salvarsan* ble dermed det første kjemoterapeutikum.

Benzylpenicillin – det første antibiotikum

Penicillin ble tilfeldig oppdaget av den skotske bakteriologen Sir Alexander Fleming i 1928 (5). Han arbeidet med studier av stafylokokker ved St. Mary's Hospital i London, og mens han var på sommerferie var en rekke av skålene med stafylokokker blitt stående på laboratoriet. En av skålene var blitt forurenset med en muggsopp, og rundt denne soppen var det en sone der stafylokokkene var blitt transparente og i ferd med å lysere (figur 1.1). Fleming rendyrket soppen og viste at dyrkningsfiltratet hemmet veksten av en rekke patogene bakterier: stafylokokker, streptokokker, pneumokokker, meningokokker og gonokokker. Den hadde imidlertid ikke effekt mot Gram-negative stavbakterier som *E. coli* og *H. influenzae*. Soppen viste seg å være *Penicillium notatum* og filtratet var i stand til å hemme veksten av bakterier selv etter 800 gangers fortykning (5).

Figur 1.1



En av Sir Alexander Flemings næringskulturskåler fotografert på et tidspunkt da det tydelig går fram at *S. aureus* blir drept i nærheten av soppen *Penicillium notatum*.
A: *Penicillium notatum*
B: Område med døde stafylokokker
C: Normale stafylokokkolonier
(Kilde: Aschehougs og Gyldendals store norske leksikon)

Imidlertid var denne tidlige medisinen dårlig egnet til humant bruk fordi det ble nedbrutt i tarmen og var for urent til å kunne gis intravenøst. Først på slutten av 1930-tallet klarte en gruppe i Oxford ledet av Sir Howard Florey og Ernst B. Chain å fremstille et produkt som var rent nok til at det kunne injiseres (5). Den første pasienten som ble behandlet med penicillin parenteralt var en politimann med alvorlig stafylokokk- og streptokokksepsis, store purulente sår og osteomyelitt (5). Etter et par dagers behandling ble han betydelig bedre, men etter at man slapp opp for penicillin fikk han tilbakefall og døde. Senere greide man å produsere nok penicillin til å behandle ytterligere fem pasienter, og resultatene ble publisert i *Lancet* i 1941. Penicillin var dyrt og tidskrevende å fremstille, og hos de første pasientene ble urinen samlet opp slik at penicillinet kunne utvinnes og gis til pasienten på nytt (5). Fra 1944 var produksjonskapasiteten blitt så stor at mer omfattende bruk av penicillin var mulig.

Før penicillin kom i regulær klinisk bruk medførte bakteriemi med *S. aureus* mortalitet på over 80% (6), og oppdagelsen av benzylpenicillin er utvilsomt en av de viktigste milepæler i moderne medisin (2). De første årene var behandlingsoptimismen grenseløs, og mange trodde at en nå ville være i stand til å utrydde en rekke alvorlige bakterielle sykdommer. Forskning og utprøving av andre typer antibakterielle stoffer fortsatte, og mot slutten av 1940-tallet var mange av de vanligste antibiotika som er i bruk i dag oppdaget (1), som streptomycin (1944), kloramfenikol (1947), cefalosporiner (1948) og tetracyklin (1948). Vedlegg 1 viser en oversikt over når de viktigste antibiotika ble oppdaget eller tatt i bruk (1).

Penicillinase-produserende gule stafylokokker

Allerede i 1946 begynte problemene da penicillinaseproduserende gule stafylokokker dukket opp i England. Disse spredte seg raskt, og i løpet av få år var mer enn 60% av alle nosokomiale gule stafylokokkstammer i en rekke land penicillinaseproduserende (2). I 1951 kom *erythromycin* på markedet, men dette nye makrolidet løste kun problemet midlertidig. Preparatet ble raskt en storselger verden over, men overforbruket fikk alvorlige konsekvenser; i løpet av et års tid økte andelen erythromycinresistente gule stafylokokker i USA fra null til nærmere 80% (2).

Meticillin-resistente gule stafylokokker

Meticillin kom på markedet i 1960, og var det første penicillinase stabile penicillin (2). En trodde da at man endelig hadde et effektivt våpen mot gule stafylokokker, men allerede året etter kom de første rapportene om meticillin-resistente stammer (MRSA). MRSA spredte seg raskt og viste seg å være en farlig fiende. Til forskjell fra penicillin-resistens, som skyldes produksjon av et enzym, er meticillin-resistens en konsekvens av at bakteriene har ervervet et helt nytt *penicillinbindende protein* (PBP) (2). Stammene er derfor resistente mot alle antibiotika som binder PBP: penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer. Mange MRSA-stammer har i tillegg ervervet resistens mot flere andre grupper av antibiotika som makrolider, klindamycin og aminoglykosider.

Andre bakterier

Sammenlignet med gule stafylokokker var resistensproblemene lenge begrenset for andre bakterier. Men fra 1960-årene kom det stadig flere rapporter om antibiotikaresistente stammer, blant annet penicillin-resistente *N. gonorrhoeae* og *S. pneumoniae*, ampicillinresistente *H. influenzae* og *Enterobacter spp.*, sulfa-resistente *N. meningitidis* og erythromycin-resistente *Streptococcus pyogenes*. I u-land førte en utstrakt bruk av antibiotika ved diaré sykdommer til at *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* og andre enterobakterier snart ble resistente mot en rekke viktige preparater som sulfonamider, kloramfenikol og tetracykliner (2).

En oppfattet likevel situasjonen som lite truende fordi en var midt i antibiotikaindustriens gullalder, og en strøm av nye og stadig mer potente preparater syntes å

løse problemene. I ettertid har en imidlertid skjønt at det nettopp var i disse årene med optimisme og ukritisk antibiotikabruk at grunnen for dagens tragiske situasjon ble lagt.

”Superbugs”

På begynnelsen av 1980-tallet var antallet rapporter om multiresistente bakteriestammer etter hvert blitt alarmerende stort. Blant annet gjaldt dette MRSA, multiresistente enterokokker, *Klebsiella spp.* og *Enterobacter spp.* I 1986 skjedde så det mange hadde fryktet da en gjorde det første funnet av en ”superbug”, en bakteriestamme som er resistent mot alle kjente antibiotika. Denne bakteriestammen var vankomycin-resistente enterokokker (VRE) (2). Disse bakteriene ble første gang påvist i Frankrike, men i løpet av få år ble det funnet VRE-stammer i en rekke sykehus, særlig i USA, men også i Europa og Japan. Det første norske funnet kom høsten 1995 i Trondheim (2).

VRE har i løpet av 1990-tallet fått følge av andre ”superbugs”, bl.a. multiresistente stammer av *Mycobacterium tuberculosis* og *Pseudomonas aeruginosa*. Situasjonen for pneumokokker er også blitt alvorlig, og enkelte stammer er nå resistente mot alle antibiotika unntatt glykopeptidene og noen få eksperimentelle preparater (2). I 1997 kom det rapporter fra Japan og USA om funn av gule stafylokokker med nedsatt følsomhet for vankomycin (2). Hvis slik vankomycin-resistens inkorporeres i allerede multiresistente MRSA-stammer, kan resultatet i verste fall bli en tilnærmet totalresistent gul stafylokokk.

Fremtidsperspektiv

Sett i et globalt perspektiv er prognosene for fremtiden svært alvorlige, og mange hevder at vi er på vei inn i den ”post-antibiotiske era”. ”Superbugs”, særlig multiresistente pneumokokker og *M. tuberculosis* spres nå i mange land. Morbiditet og mortalitet relatert til infeksjonssykdommer kan derfor komme til å øke kraftig både i u-land og i-land de nærmeste årene. Prognosene er særlig dystre for u-land, sett i lys av faktorer som fattigdom, høy befolkningstetthet og et sviktende helsevesen med bl.a. ukontrollert forbruk av antibiotika kombinert med manglende mikrobiologisk diagnostikk. Det er derfor ikke usannsynlig at antibiotika vil være spilt av banen som effektive medikamenter i mange u-land i løpet av få tiår. Prognosene for i-landene er noe bedre men allikevel illevarslende. Mange land i den vestlige verden, eksempelvis Hellas, Spania og Frankrike, har allerede i dag betydelige resistensproblemer både i og utenfor sykehus (2).

Alle antibiotika som eksisterer i dag kan plasseres i åtte hovedgrupper (2). For å unngå kryssresistens mot allerede eksisterende preparater, må eventuelle nye antibiotika rettes mot helt nye mål i bakteriene. Utviklingen av nye antibiotika er imidlertid en komplisert og ikke minst svært kostbar prosess. Mange spennende forskningsprosjekter pågår for tiden, men det foreligger ingen garanti for at noen av disse vil lede til nye antibiotika i nærmeste framtid. Det tar gjennomsnittlig 10-20 år å utvikle et nytt antimikrobielt medikament (7), og siden 1970 er det bare utviklet en ny klasse av antimikrobielle midler – Linezolid (Zyvoxid) (7a). De fleste "enkle" angrepsmål i mikrobene er allerede utforsket, og dessverre er det få lovende substanser på trappene.

Moderne molekylærbiologisk forskning har riktignok resultert i identifisering av en rekke nye potensielle angrepsmål, ikke bare i bakterienes cellevegg og metabolisme, men også i deres arveanlegg (2). Slike oppdagelser åpner mulighetene for helt nye og mer økologisk attraktive behandlingsprinsipper som "desarmering" (og ikke drap) av bakteriene, ved å blokkere ulike virulensfaktorer. Likevel er det selvsagt usikkert hvorvidt disse prosjektene vil resultere i kommersielt tilgjengelige antibiotika i løpet av overskuelig fremtid. Det er derfor viktig at en satser i motsatt ende av problemet, nemlig å bruke mindre antibiotika slik at resistensutviklingen reduseres, samt å bruke de antibiotika vi har på en bedre måte (1).

Oversikt over de viktigste antimikrobielle stoffer, deres virkningsmekanisme og mikrobielle spektrum

Antibiotika (*anti*= imot, *bios*=liv) defineres som kjemiske substanser som produseres av mikroorganismer og som dreper eller undertrykker veksten av andre mikroorganismer (5). Betegnelsen ble første gang brukt i 1942 av den amerikanske forskeren Selman Waksman, som for øvrig oppdaget streptomycin i 1944 (1). Mange antibiotika er gjort mer effektive ved kjemiske modifikasjoner, og disse kalles da *semisyntetiske antibiotika*. *Kjemoterapeutika* er i motsetning til antibiotika syntetisk fremstilte substanser, for eksempel sulfonamider og quinoloner, som påvirker vekst og død av celler. Begrepet "antimikrobielle stoffer" inkluderer både naturlige og syntetiske substanser, og foretrekkes ofte i stedet for antibiotika (1).

De viktigste virkningsmekanismene for antimikrobiell behandling er hemming av syntesen av cellevegg, proteiner og nukleinsyrer, samt hemming av cellemembranens funksjon (8). Grunnlaget for behandling med antimikrobielle legemidler er at legemidlene har *selektiv toksisitet* overfor mikrober og vertsceller, dvs. at legemidlene hemmer nødvendige biokjemiske prosesser i mikroorganismen, men ikke i vertens celler (8).

De viktigste virkningsmekanismene og noen tilsvarende grupper av antimikrobielle stoffer med deres antibakterielle spektrum er vist i tabell 1.1 (8).

Tabell 1.1

Virkningsmekanisme	Antimikrobielle stoffer	Antibakterielt spektrum				
		Gram +	Gram -	Myko-bakterier	Myko-plasma	Klamydia
Hemming av celleveggsyntesen	Penicilliner	+	-	-	-	-
	Cefalosporiner	+	+	-	-	-
	Karbapenemer	+	+	-	-	-
	Monobaktamer	-	+ ^b	-	-	-
	Vankomycin	+	-	-	-	-
	Teikoplanin	+	-	-	-	-
	Bacitracin	+	-	-	-	-

Hemming av proteinsyntesen	Tetracyklin	+	+	-	+	+
	Aminoglykosider	+	+	(+) ^c	-	-
	Kloramfenikol	+	+	-	-	-
	Makrolider	+	-	-	+	+
	Fucidinsyre	+	-	-	-	-
	Klindamycin	+	+ ^a	-	-	-
Hemming av nukleinsyresyntesen	Sulfonamider	+	+	-	-	-
	Trimetoprim	+	+	-	-	-
	Fluorokinoloner	+	+	-	-	-
	Rifampicin ^d	+	+	+	-	-
	Nitroimidazoler	+ ^a	+ ^a	-	-	-
Hemming av cellemembranens funksjon	Polymyxiner	-	+	-	-	-

+ : klinisk effekt

- : ingen klinisk effekt

a : effekt bare på anaerobe mikrober

b : effekt bare på aerobe bakterier

c : effekt bare av streptomycin

d : Rifampicin har effekt på mange mikrobearter, men skal bare brukes mot *M. tuberculosis* for å hindre resistensutvikling.

Genetiske og biokjemiske mekanismer for utvikling av antibiotikaresistens

Mikroorganismers evne til å utvikle resistens mot antimikrobielle midler har vært kjent i over 60 år. Ikke lenge etter at man tok i bruk sulfanilamid på midten av 1930-tallet begynte det å dukke opp resistente bakteriestammer blant arter som i utgangspunktet var naturlig følsomme. Det samme gjentok seg med penicillin da dette ble tatt i bruk på begynnelsen av 1940-tallet. Situasjonen i dag er at det eksisterer en resistensmekanisme for alle antimikrobielle stoffer (9). Bruk av antibiotika medfører et "selektivt press" som fremmer spredning av resistente bakterier. Følsomme bakterier drepes eller hemmes, mens resistente bakterier overlever og formerer seg.

Verdens helseorganisasjon (WHO) har foreslått to definisjoner på resistens (9):

1. En bakteriestamme betraktes som resistent når den tolererer en antibiotikakonsentrasjon som er betydelig høyere enn den som hemmer vekst av majoriteten av andre isolater av samme art.
2. En bakteriestamme betraktes som resistent når konsentrasjonen av antibiotika som den tolererer er betydelig høyere enn konsentrasjonen som oppnås in vivo.

Resistensbestemmelse

Siden en rekke mikroorganismer er resistente overfor ulike antimikrobielle midler, kan det være viktig å bestemme hvilke legemidler mikroorganismene ikke er følsomme for. Dette gjelder særlig ved alvorlige infeksjoner der det er påkrevd effektiv behandling over lang tid.

Resistensbestemmelse utføres vanligvis ved den såkalte agardiffusjonsmetoden (5). Her blir bakterier spredt utover en agarskål der det er lagt ut tabletter med kjente mengder av ulike antibakterielle midler. Disse vil da diffundere ut i mediet og etablere en gradient med avtakende konsentrasjon fra depotet og utover. Hvis det antibakterielle midlet hemmer veksten av bakterien vil det oppstå et sirkulært område omkring depotet uten bakterievekst – en hemningssone. I en viss avstand fra depotet blir konsentrasjonen så lav at bakteriens vekst ikke lenger hemmes. Hemningssonens diameter kan da korreleres til *MIC* (Minimum Inhibitory Concentration), som beskriver laveste konsentrasjon av legemidlet som er nødvendig for å hemme veksten av bakterien. *MIC*-verdien danner grunnlaget for

klassifisering av bakteriens følsomhet overfor det aktuelle antibiotikum i en av tre kategorier; følsom (S), moderat følsom (I) eller resistent (R).

Biokjemiske mekanismer for utvikling av antibiotikaresistens

For hver klasse av antibiotika er det oftest flere mekanismer som kan gi resistens. De viktigste resistensmekanismene inkluderer (5):

1. Enzymatisk inaktivering av det antimikrobielle midlet (ekstracellulært eller i celleveggen)
2. Redusert penetrasjon gjennom celleveggen
3. Aktiv utskillelse fra bakteriecellen (effluks)
4. Endring av bindingspunktet (reseptoren) for midlet

Tabell 1.2 viser de molekylære resistensmekanismene for noen antibiotika (5, 9):

Tabell 1.2

Antibiotika	Resistensmekanisme
Beta-laktamer (penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer, monobaktamer)	Enzymatisk inaktivering vha betalaktamaser Endring av reseptor (penicillin-bindende proteiner, PBP) Redusert penetrasjon gjennom celleveggen Effluks pumpe
Makrolider	Enzymatisk inaktivering Redusert penetrasjon gjennom celleveggen Endring av bindingsstedet på ribosomet Effluks pumpe
Kloramfenikol	Enzymatisk inaktivering Effluks pumpe
Tetracykliner	Effluks pumpe Endring av reseptor Enzymatisk inaktivering
Trimetoprim og sulfonamider	Enzymatisk inaktivering Endring av bindesete Etablering av alternativ produksjon av essensielle

	metabolitter Redusert penetrasjon gjennom celleveggen
Quinoloner	Endring av bindesete (DNA gyrase) Redusert penetrasjon gjennom celleveggen
Rifampicin	Endring av bindesete
Glykopeptider	Endring av bindesete
Aminoglykosider	Enzymatisk inaktivering Redusert binding til ribosomet Redusert penetrasjon gjennom celleveggen

Genetiske mekanismer for utvikling av antibiotikaresistens

Resistens mot antimikrobielle midler kan enten være naturlig (primær) eller ervervet (sekundær) (5). *Naturlig resistens* innebærer at mikroorganismen ikke lar seg påvirke fordi den i utgangspunktet mangler strukturer eller metabolske prosesser som det antimikrobielle midlet virker mot. For eksempel vil bakterier uten cellevegg (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* o.a.) ikke påvirkes av midler som virker ved å hemme celleveggsyntesen.

Ervervet resistens skyldes genetiske forandringer hos mikroorganismer som primært er følsomme. Dette kan skje på to måter; enten ved spontan mutasjon i bakteriegenomet eller ved tilførsel av nytt genetisk materiale fra en annen mikroorganisme (horisontal genoverføring) (4).

Mutasjon.

Mutasjon er en spontan endring i bakterie-DNA, og er et resultat av cellevekst med manglende DNA-reparasjon eller påvirkning fra omgivelsene (mutagener) (1, 4). Av mutasjoner har vi to klasser: punktmutasjoner og mutasjoner som skyldes brudd i DNA-kjeden (5). Punktmutasjoner omfatter *baseparsubstitusjon*, *-insersjon* eller *-delesjon*. Insersjon eller delesjon av basepar vil kunne føre til forandring av leserammen slik at resten av polypeptidkjeden blir uten mening (rammeskifte-mutasjon). Grove mutasjoner, som skyldes avbrudd i selve DNA-tråden, inkluderer *insersjoner* (innsetting av DNA-bit i et gen), *inversjoner* (løsring av en kromosombit som innsettes i snudd stilling), *delesjoner* (fjerning av ett eller flere nukleotider) og *translokasjoner* (overføring av DNA-biter).

Kromosomale mutasjoner som fører til antibiotikaresistens kan skje ved såkalt ettrinns mutasjon der høygradig resistens oppstår umiddelbart som følge av en eneste mutasjon (5, 9).

Antibakterielle midler som viser en slik ettrinns resistensutvikling er de som også har størst tendens til å gi rask resistensutvikling under behandling, som rifampicin, quinoloner, streptomycin, sulfonamider og trimetoprim (9). I de fleste tilfeller skjer imidlertid resistensutviklingen gradvis ved flere mutasjoner etter hverandre (flertrinns mutasjoner). Den første mutasjonen gir da bare en liten nedsettelse av følsomheten, men ved fortsatt eksponering for antibiotika vil man kunne få nye mutasjoner som senker følsomheten ytterligere.

Tilstedeværelse av antibiotika er ikke noen forutsetning for mutasjoner, men det får som regel andre konsekvenser hvis mutasjonene skjer i nærvær av antibiotika (5). I fravær av antibiotika er resistens unødvendig for bakterien, og de få resistente mutantene vil derfor som regel ikke overleve i en stor populasjon av bakterier. I nærvær av antibiotika vil derimot de følsomme bakteriene dø, mens den resistente mutantene overlever slik at vi får en seleksjon av resistente varianter.

Når det har oppstått en mutasjon som gir det genetiske grunnlaget for resistens, vil denne kunne komme til uttrykk på ulike måter (5). Noen ganger er den lite uttalt så lenge det aktuelle antibakterielle middel ikke er tilstede, men øker betydelig (induseres) når bakterien utsettes for dette. Slik induserbar resistens går som regel tilbake når det antibakterielle midlet fjernes. Det hender også at resistensen ikke kommer til uttrykk fordi det finnes gener som koder for en undertrykkelse av resistensen. Hvis det imidlertid oppstår mutasjoner i slike repressorgener vil denne undertrykkelsen oppheves og bakterien blir resistent mot det aktuelle midlet.

Tilførsel av nytt genetisk materiale; horisontal genoverføring.

Horisontal genoverføring kan skje ved tre mekanismer (4):

1. *Transduksjon*, som innebærer overføring av resistensgener fra en bakterie til en annen via bakteriofager.
2. *Transformasjon*, hvor en bakterie tar opp fritt DNA fra omgivelsene
3. *Konjugasjon*, der genetisk materiale overføres fra en bakterie til en annen ved direkte cellekontakt.

Transduksjon er begrenset til nær beslektede arter på grunn av spesifisiteten hos bakteriofager. Transformasjon foregår oftest innen samme art, men også mellom forskjellige arter eller slekter. Transformasjon mellom grampositive og gramnegative bakterier er aldri påvist (4). Konjugasjon kan også skje mellom fjernt beslektede bakterier. Denne sistnevnte

mekanismen synes hyppigst involvert i utveksling av resistensgener og kan mediere overføring av store mengder DNA.

Horisontal genoverføring er en langt hyppigere mekanisme for resistensutvikling enn mutasjoner, og det kan skje ved hjelp av *plasmider* eller *transposoner* (9). Plasmider er autonome, selvreproduserende DNA-enheter ("minikromosomer") av ulik størrelse som kan overføre en rekke gener som kan være gunstige for vertsbakterien, bl.a. antibiotikaresistensgener og virulensgener (10). Én enkelt bakterie kan være bærer av flere plasmider. Transposoner ("hoppegener") er små DNA-elementer uten selvstendig replikasjon som kan bygges inn i bakteriekromosomet eller i ekstrakromosomale DNA-elementer som plasmider eller bakteriofager (bakterievirus) og derved spre antibiotikaresistens (10). Konjugative transposoner er selvoverførende elementer som koder for sin egen overføring, og utgjør en effektiv mekanisme for spredning av resistensgener (4).

Muligheter for å minske utvikling og spredning av resistente bakterier

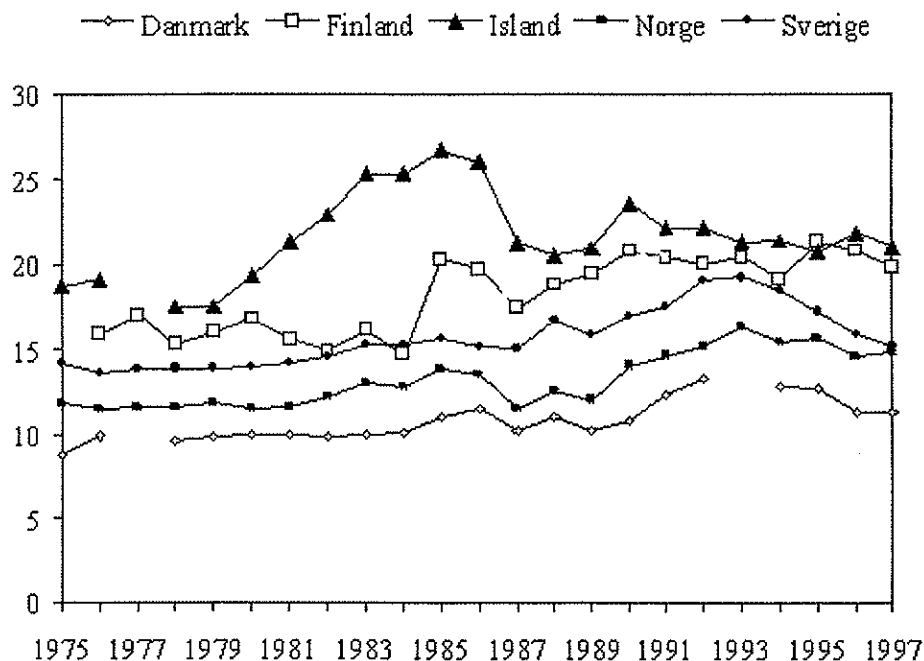
Internasjonalt har det de siste 20 år vært en akselererende økning av forekomsten av resistente patogene mikrober hos dyr og mennesker. Utviklingen har også skjedd i Norge og ellers i Norden, selv om den foreløpig har vært mindre uttalt her enn de fleste andre steder. I dag vet vi at økende forekomst av resistente mikrober skyldes økt forbruk av antibiotika og økt spredning av slike mikrober. Holdepunkter for dette er blant annet (1):

- Ved undersøkelse av bakterier fra før antibiotika ble tatt i bruk finner en ikke ervervet resistens.
- Kort tid etter at nye antibiotika er tatt i bruk har en gang på gang observert resistensutvikling mot det aktuelle midlet.
- Resistens er vanligst der antibiotikaforbruket er størst. Dette gjelder både ved sammenlikning mellom ulike land og ved sammenlikning mellom sykehusavdelinger. Eksempelvis er resistensproblemene som regel mye mer alvorlig i intensivavdelinger med stort antibiotikaforbruk, enn for eksempel i øyeavdelinger der forbruket av antibiotika er mye mindre.

Forbruk av antibiotika

Statistikk som viser forbruket av antibiotika i Norden, basert på salgstall fra grossist til apotek, har vært tilgjengelig i mer enn 20 år. Forbruket i de nordiske land viser store forskjeller gjennom hele denne perioden med Danmark og Norge med lavest forbruk, Finland og Island med høyest (figur 1.2). Grafen kan jevnes litt ut fordi sykehusforbruket ikke er inkludert i statistikken fra Danmark, men dette utgjør trolig ikke mer enn 15% (1).

Figur 1.2. Forbruket av antibiotika til systemisk bruk i Norden 1975-1997, angitt i DDD/1000 innb/døgn. (For Danmark er bruk i sykehus ikke med).



Antibiotikaforbruket i Norge har vist en nedgang de siste årene men fremdeles brukes det likevel mye antibiotika unødvendig, både innen jordbruk, veterinærmedisin og ikke minst humanmedisinsk behandling. I 2002 ble det hvert døgn i gjennomsnitt brukt 17,1 doser antibiotika per 1000 nordmenn (10a). Dette tilsvarer at nesten 2% av befolkningen hver dag tok en normaldose antibiotika, eller at nesten alle nordmenn gjennomgikk en antibiotikakur i løpet av året (1). Antibiotikabruk til norske husdyr er redusert med 29% fra 1995 til 1997. Forbruket av antibiotika til oppdrettsfisk i Norge har vist en dramatisk nedgang fra 49 tonn i 1987 til ¾ tonn i 1997 som følge av utbredt vaksinering av fisken og iverksetting av hygieniske tiltak (1).

I mange land får husdyr antibiotika for å forebygge eller behandle sykdom, eller det blir brukt som vekstfremmende middel. For eksempel ble det i Danmark i 1994 benyttet 44 tonn antibiotika til behandling av mennesker, 90 tonn til forebygging og behandling av sykdom hos dyr, og 120 tonn som vekstfremmende middel (1). Tilsvarende tall for Nederland var henholdsvis 80, 300 og 300 tonn i 1990. I Norge ble det imidlertid i 1997 benyttet bare 10 tonn til behandling av sykdom hos dyr og praktisk talt ingenting til vekstfremming (1). Det er

innlysende at forbruk av så store mengder antibiotika i våre naboland er lite fruktbart for å bidra til en gunstig bakterieflora.

Tiltak for å forebygge utvikling og spredning av resistente bakterier

Tiltak fra rekvirenter (leger, tannleger, veterinærer)

Før en initierer behandling med antibiotika er det flere retningslinjer en bør tenke igjennom. Disse faktorene har betydning for å bevare vår gunstige bakterieflora her i Norge, og for å minske utvikling og spredning av resistente bakterier (2).

1. Nøye klinisk vurdering før antibiotikabehandling iverksettes

Unøyaktig diagnostikk og manglende muligheter til oppfølging gjør at mange rekvirenter ofte tyr til antibiotikabehandling. En må ikke glemme at virusinfeksjon er den vanligste årsaken til feber utenfor sykehus, og at mange lettere bakterielle infeksjoner som otitt, sinusitt og cystitt ofte helbredes spontant uten antibiotika. Amerikanske forskere har anslått at av 150 millioner polikliniske forskrivninger av antibiotika årlig er 50 millioner unødvendige (2). I mange tilfeller kan en altså se situasjonen an i et par døgn før en eventuelt iverksetter behandling med antibiotika. Profylaktisk bruk av antibiotika bør også vanligvis unngås fordi det forverrer resistensproblematikken.

2. Diagnostikk

Riktig prøvetaking og forsendelse av prøver til laboratoriet - samt gode kliniske opplysninger, er viktig. Prøvene skal tas *før* antibiotikabehandlingen iverksettes (8), da oppvekst i bakteriologiske prøver og etterfølgende resistensundersøkelse er en forutsetning for å kunne skreddersy den antimikrobielle terapien.

3. Fornuftig empirisk behandling

Ideelt sett bør en avvente antibiotikabehandling inntil svarene på de innsendte mikrobiologiske prøvene foreligger, og tilpasse antibiotikavalget etter dette. I mange situasjoner er dette imidlertid upraktisk, og ofte påkrever pasientens symptomer at behandlingen startes i løpet av et døgn. Forutsatt at pasienten ikke er allmennpåvirket og alvorlig syk, er det ved slik empirisk behandling likevel viktig å gjøre et rimelig smalspektret valg.

4. Smalspektret behandling

Når positivt svar foreligger fra det mikrobiologiske laboratoriet, bør man i tråd med gjeldende retningslinjer skifte antibiotikum til et helst smalspektret, lite toksisk og baktericid preparat. Unødvendig bruk av bredspektrede antibiotika forverrer resistensproblematikken og kan bidra til utvikling av multiresistens.

5. Riktig behandlingstid

Hvis infeksjonsmistanken ikke kan bekreftes mikrobiologisk eller sannsynliggjøres ved hjelp av andre undersøkelser, bør antibiotika seponeres etter ca. 3 døgn, forutsatt at den kliniske tilstanden er rimelig stabil (2). Ved dokumentert alvorlig infeksjon er det viktig at antibiotika ikke seponeres for tidlig. Behandlingstiden ved verifisert bakteriemi bør derfor være 10-14 døgn. Enkelte infeksjoner krever betydelig lengre terapi, for eksempel endokarditt, artritt, osteomyelitt, CNS-abscess og tuberkulose. På den annen side anbefales nå stadig kortere antibiotikakurer ved en rekke ukompliserte bakterielle infeksjoner i allmennpraksis, ofte 3-7 dager (2).

6. Riktig dosering

Sjansen for resistensutvikling forverres både når det brukes for store doser, og når antimikrobielle midler doseres så lavt at mikroorganismene overlever. Det gjelder derfor å finne en balanse der en klarer å utrydde de patogene bakteriene uten at de gjenværende bakteriene utvikler resistens.

Oppsummert vil altså fornuftig og restriktiv antibiotikabruk med god indikasjonsstilling, adekvat dosering og varighet av behandlingen begrense utvikling av og risiko for infeksjoner med resistente bakterier.

Tiltak fra myndighetene

Sosial- og helsedepartementet oppnevnte i 1998 en prosjektgruppe til å utarbeide en plan for å motvirke utvikling og spredning av antibiotikaresistens her i Norge (1). Året etter la de fram sin innstilling, og konklusjonene fra denne oppsummeres i de følgende avsnitt.

Overvåking og kartlegging av antibiotikaresistens

Overvåking av antibiotikaresistens innebærer en vedvarende systematisk innsamling, analyse og tolkning av data om mikrobers resistensforhold og deres betydning for folkehelse til bruk i planlegging, gjennomføring og evaluering av folkehelseiltak. I tillegg kan en slik overvåking veilede valget av legemiddel ved empirisk behandling. I Norge er det to viktige nasjonale systemer for overvåking av antibiotikaresistens, *MSIS* (meldingssystem for smittsomme sykdommer) og *NORM* (norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober). *MSIS* registrerer insidensen av infeksjoner forårsaket av meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA), vankomycinresistente enterokokker (VRE), betalaktamaseproduserende gonokokker (PPNG) og pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin. *NORM* er et samarbeid mellom medisinsk-mikrobiologiske laboratorier som regelmessig innhenter informasjon om utbredelsen av resistens mot visse antibiotika hos visse patogene mikrober. Det foreligger detaljerte kriterier for valg av hvilke mikrober og hvilke antibiotika som bør overvåkes (1).

Det er også gunstig at Norge deltar i internasjonale offisielle systemer for resistensovervåking. Dette er viktig for å få informasjon om de internasjonale trendene, samt å få rapporter om situasjonen i andre land som Norge har stor kontakt med gjennom reisevirksomhet og handel.

Alle sykehus skal i henhold til "Forskrift om smittevern i helseinstitusjoner – sykehushygiene" §§2-1 og 2-2 overvåke sykehusinfeksjoner (1). Overvåkingen bør også omfatte resistensforholdene ved de enkelte avdelinger, særlig avdelinger med høyt antibiotikaforbruk, som intensivavdelinger. Dette gjøres ved at alle sykehus har en antibiotikaansvarlig person eller en antibiotikakomiteé som skal koordinere utvikling, iverksetting og oppfølging av sykehusets antibiotikastrategi, samt overvåke resistensforhold og antibiotikaforbruk.

Det eksisterer også systemer for overvåking av resistens hos mikrober fra dyr, næringsmidler og fôr (*NORM-VET*).

Overvåking av antibiotikabruk

Overforbruk av antibiotika er den viktigste årsaken til utviklingen av resistente mikrober, og det er derfor viktig å sette i verk tiltak for å forbedre bruken av antibiotika, blant annet gjennom å redusere unødvendig rekvirering. Som grunnlag for å optimalisere bruken av

antibiotika må en overvåke forbruket, både totalt og ved ulike infeksjonssykdommer. Det eksisterer flere statistikker som gir et godt grunnlag for en slik overvåkning. De viktigste er:

1. *Reseptbasert legemiddelstatistikk*: nasjonal oversikt over legemiddelforbruket basert på salg av legemidler i apotek etter resept.
2. *Grossistbasert statistikk*: bygger på grossistenes salg av legemidler til apotek og sykehus. Denne statistikken gir informasjon om totalomsetningen av legemidler.

Sykehusene har også interne systemer til overvåking av bruken av antibiotika. Data skaffes gjennom sykehusapotekenes registrering av salg til de enkelte avdelinger eller poster.

Statens landbruksstilsyn registrerer mengden antibiotika som er tilsatt i dyrefôr, og statens næringsmiddelstilsyn overvåker restmengder av antibiotika i matvarer. Bruk av store mengder antibakterielle midler i kjøttproduksjonen og fiskeoppdrett utgjør en enorm trussel mot resistensbildet, både hos dyr og mennesker.

Mikrobiologisk diagnostikk og resistensbestemmelse

Smittevernet og arbeidet mot resistens er avhengig av at de mikrobiologiske laboratoriene opprettholder høy standard. De siste årene har ny teknologi gitt muligheter for raskere og bedre mikrobiologisk diagnostikk. For å oppnå tilfredsstillende kvalitet på resistensbestemmelsene i laboratoriene, er det mange steder nødvendig med investeringer i nytt utstyr, økt bemanning og videreutdanning av eget personell.

Infeksjonsforebyggende tiltak

Smittevern kan bidra til forebygging av resistens ved at det reduserer antallet infeksjoner og dermed behovet for antibiotikabehandling, samt ved å redusere smitte også med resistente bakterier. Smitteverntiltak tar gjerne utgangspunkt i smittekjeden, der en setter i verk tiltak mot *smittekilder* (oppsporing, sanering av smitten, isolering, atferdsendring), *smitteveiene* (desinfeksjon, sykehus hygiene, generell hygiene, næringsmiddelkontroll) og mot *smittemottakere* (styrking av generelt infeksjonsforsvar, vaksinasjon, skjerming, atferdsendring, evt kjempoprofylakse og behandling). Jeg vil her fremheve de tiltakene som er særlig relevante med tanke på å motvirke spredning av resistente bakterier.

1. **Sykehus hygiene**: Mange mennesker med svekket helse, og dermed økt mottakelighet for infeksjoner, er samlet i helseinstitusjoner. Det brukes også relativt mye antibiotika og mer bredspektret antibiotika i sykehus. Det foreligger derfor en betydelig risiko for spredning av bakterier, inkludert resistente bakterier, i sykehus. Ansvar for at

sykehushygieniske tiltak iverksettes går fram av ”Forskrift om smittevern i helseinstitusjoner – sykehusinfeksjoner” (1). Eksempler på slike tiltak kan være økt påpasselighet med håndvask, bygging av flere enerom med nødvendige sanitærinstallasjoner og adekvat desinfeksjon av utstyr.

2. **Næringsmiddelhygiene:** Næringsmiddelregelverket stiller strenge krav til hygiene og internkontroll i virksomhetene. Produsenter og grossister av matvarer må bidra til god næringsmiddelhygiene slik at matbåren smitte med blant annet resistente bakterier forebygges.
3. **Vaksinasjon:** De fleste infeksjonssykdommer rammer små barn og eldre mennesker hardest. For barn eksisterer det et offentlig organisert og offentlig betalt vaksinasjonsprogram som er viktig for det nasjonale smittevernet. Vaksinasjon mot alvorlig invasiv sykdom forårsaket av *Haemophilus influenzae type b* (Hib) er et godt eksempel. Etter innføring av Hib-vaksinasjon i Norge i 1992 har antallet tilfeller falt fra rundt 200 til under 10 per år (1). Dermed har resistens hos *H. influenzae* mye mindre alvorlige konsekvenser enn det ellers ville ha fått. Resistensforhold er ett element når nye vaksiner vurderes inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet. Vaksiner mot meningokokksykdom, varicella og pneumokokksykdom kan bli aktuelle for programmet. Vaksiner mot otitt forårsaket av pneumokokker er under utprøving, og disse vaksinerne kan få stor betydning også i et resistensperspektiv etter som penicillinresistens hos pneumokokker ser ut til å kunne bli et problem også i Norge.

Forskning og utvikling

Selv om en i dag kjenner mange ulike resistensmekanismer og begynner å forstå hvordan antimikrobiell resistens kan utvikles og spres, mangler vi vesentlig kunnskap som grunnlag for å velge de riktige og nødvendige tiltakene for å få kontroll med det truende resistensproblemet (1). Prioriterte forskningsområder inkluderer blant annet:

1. **Bakteriologi:** Innenfor bakteriologisk grunnforskning gir bioteknologi store muligheter til å karakterisere resistensgener og avdekke de genetiske mekanismene for resistens, persistens av resistens, mulig reversibilitet av resistens, spredning av resistensgener, seleksjon av resistente bakteriekloner og resistensepidemiologi. Det er også nødvendig å studere eventuelle sammenhenger mellom bakteriers resistens og virulens. Disse kunnskapene kan også brukes i studier av nye prinsipper for

behandling og forebygging av infeksjoner hos mennesker og dyr, for eksempel resistensinhibitorer, immunmodulatorer og immunglobuliner.

2. **Klinisk medisin:** En har i dag mangelfull kunnskap om behandling av pasienter med infeksjoner, særlig de med alvorlige infeksjoner og nedsatt immunforsvar. Det er behov for mer kunnskap om riktig valg av antibiotika, dosering og varighet for å oppnå hurtig helbredelse og minst mulig resistensutvikling. For å bedre behandlingsresultatene og redusere resistensutviklingen på sykehus, er det av helt sentral betydning å støtte forskning som tar sikte på å optimalisere bruk av antibiotika.

Nye antibiotika må gjennomgå omfattende kliniske undersøkelser før de kan markedsføres. Dessverre fokuseres det lite på medikamentenes innvirkning på bakteriefloraen, for eksempel resistensutvikling. Vi har derfor mangelfull kunnskap om de ulike medikamentenes evne til å forårsake resistensutvikling og bidra til spredning av resistente bakterier. Følgelig er det et betydelig behov for å styrke forskningsinnsatsen på dette feltet.

Mange infeksjonsforebyggende tiltak er kompliserte og kostbare, og ofte iverksettes slike tiltak uten at det er tilstrekkelig dokumentert at disse er effektive. Det er nødvendig med ytterligere undersøkelser for å klarlegge hvilke faktorer som medfører økt risiko for smittespredning, og hvordan man kan forebygge spredningen.

3. **Epidemiologi:** Sammenhengen mellom antibiotikabruk og resistensutvikling er ikke tilstrekkelig klarlagt. Sannsynligvis har også andre faktorer enn antibiotikabruk betydning for resistensutvikling, og det er ønskelig å identifisere slike uheldige faktorer som kan påvirkes i gunstig retning. Noen årsaker som synes å kunne påvirke utviklingen av resistens er klima, befolkningstetthet, sosial standard og helsetilstand i befolkningen som helhet (2). Fra andre land foreligger det mange forskningsresultater som viser sammenheng mellom økende bruk av antibiotika over kort tid fulgt av tilsvarende resistensutvikling mot disse antibiotika. Det er også vist at denne utviklingen i noen tilfeller kan gå tilbake hvis man begrenser bruken av de samme antibiotika. Et eksempel på dette er en studie fra Finland, som viser at en oppnådde midlertidig kontroll med makrolidresistens hos serogruppe A-streptokokker etter at en reduserte bruken av makrolider mot slike infeksjoner (11).

Det er også viktig å kartlegge hvilken betydning resistens har for infeksjonssykdommer hos dyr og mennesker, blant annet hvor mye mer alvorlig

sykdommen blir når behandlingsmulighetene blir færre, og hvilke økonomiske konsekvenser resistens medfører. Dette er faktorer som jeg diskuterer i del II av oppgaven min.

4. **Miljøforskning:** Det er mange uavklarte problemer vedrørende forekomst og betydning av resistente bakterier, resistensgener og antibiotikarester i miljøet. For eksempel vet en ikke betydningen av utslipp nær norskekysten av ballastvann fra land med høy forekomst av resistens. Hvis det finnes resistente patogene bakterier i vannet vil disse kunne true havbruksnæringen og fiskeriene.

DEL II

Konsekvenser av antibiotikaresistens vedrørende økonomi, morbiditet og mortalitet

Antibiotika er antakelig de viktigste medikamentene som er utviklet noen sinne (2, 9). Før antibiotika ble tatt i bruk var bakterielle infeksjoner som tuberkulose og pneumoni de viktigste dødsårsakene blant voksne, mens barn hyppig døde av bakterieinfeksjoner som meningitt, pertussis, skarlagensfeber, giktfeber og tuberkulose. Antibiotika og vaksiner har redusert mortalitet og morbiditet ved infeksjoner signifikant. I tillegg gir antibiotika-behandling nedsatt smittepress ved å redusere smittebærer-tilstanden og derved redusert smittespredning (1).

En analyse av konsekvensene vedrørende antibiotikaresistens er viktig for å forstå omfanget av problemet og for å formulere retningslinjer for hensiktsmessig antibiotikabruk slik at en kan begrense utvikling og spredning av resistente mikrober (12). Fram til i dag har de fleste studiene som omhandler følgene av antibiotikaresistens særlig fokusert på nosokomiale infeksjoner med resistente enterokokker og *Staphylococcus aureus*. Utvikling av resistens i disse organismene er en skremmende tendens i industrialiserte land, mens utviklingsland i større grad trues av resistensutvikling blant patogener som erverves utenfor sykehus, som malaria, tuberkulose, nedre luftveisinfeksjoner og diaré (12).

Resistens og empirisk behandlingsvalg

Undersøkelser som har til hensikt å kartlegge konsekvensene av antibiotikaresistens, og som utelukkende studerer konsekvensene av de infeksjonene der resistente mikrober er involvert, vil konkludere med en underdrivelse av den reelle situasjonen (12). Bakgrunnen for dette er at lokale resistensforhold også påvirker behandlingen av pasienter som er infisert med følsomme organismer. Før resultatene av dyrkning og resistensbestemmelse av den patogene mikroben foreligger, får pasientene ofte empirisk behandling. I områder med høy prevalens av resistente mikroorganismer vil en ta i bruk alternative medikamenter i stedet for de medisinene som en normalt ville foretrukket ved fravær av resistens på bakgrunn av kostnader, doseringsplan og/eller bivirkninger. Slik alternativ behandling gis til de fleste nydiagnostiserte pasienter, ikke bare til pasienter som har verifisert infeksjon med en resistent organisme. Et slikt bytte i empirisk behandlingsstrategi i områder med høy prevalens av

resistente bakterier vil altså oftest medføre økte medikamentkostnader og større pasientbivirkninger for hele populasjonen (12).

Det foreligger få data om konsekvensene av resistens for valg av empirisk behandling. En studie (1980-1998) undersøkte om legers medikamentvalg til pasienter med otitis media endret seg i takt med økende resistensutvikling blant *Streptococcus pneumoniae* (13). En fant da at mot slutten av 1990-årene medførte økende resistensnivå at antibiotikautgiftene ved otitis media økte med 20%.

Behandlingsmønstre ved andre infeksjonssykdommer har ikke blitt undersøkt systematisk, men kliniske retningslinjer og tendenser ved bruk av ulike medikamenter antyder en sammenheng mellom resistens og bruk av nye og dyrere antibiotika (12).

Generelle konsekvenser av antibiotikaresistens

Økonomiske konsekvenser

En viktig årsak til at antibiotikaresistens skaper mye bekymring er de økonomiske konsekvensene som det fører med seg, både for leger, pasienter, helsevesenet, legemiddelfirma og samfunnet for øvrig. "Institute of Medicine" har anslått at de årlige kostnadene ved infeksjoner forårsaket av antibiotikaresistente bakterier er et sted mellom \$4 og \$5 milliarder US dollar (14).

Det er mange faktorer vedrørende antibiotikaresistens som bidrar til å øke de økonomiske utgiftene. Pasienter som har infeksjon med antibiotikaresistente bakterier har ofte lengre liggetid i sykehus, noe som er en viktig utgiftspost (1). Ofte må en endre sykehusrutinene for å forebygge spredning av antibiotikaresistente bakterier, eksempelvis ved å iverksette tiltak som isolering og økt bruk av engangsutstyr (1). Dette vil naturlig nok også bidra til å øke utgiftene. Kostnadene ved medisiner vil også øke på grunn av skifte til dyrere medikamenter, både som følge av behandling av infeksjoner forårsaket av resistente organismer, og ved endret empirisk førstelinjehandling i områder med høy forekomst av resistente bakterier (1). Fordyret medikamentadministrasjon spiller også en rolle i enkelte tilfeller, eksempelvis direkte observert behandling (DOT) ved tuberkulose som er innført for å forebygge resistensutvikling blant *M. tuberculosis* (12).

For farmasøytiske firma er antibiotikaresistens et tveegget sverd (14). På den ene siden ønsker firmaene å fortsette og selge sine nåværende antimikrobielle produkter, noe som trues av økende forekomst av antibiotikaresistente bakterier. På den andre siden vil resistens åpne

for salg av produkter som tidligere har vært mindre attraktive fordi de er dyrere eller er mindre sikre eller effektive. Økt marked for slike produkter vil føre til at legemiddelfirmaene øker sine inntekter, slik at de fra et økonomisk synspunkt vil verdsette redusert effekt av et billig antibiotika når det medfører at de selger mer av dyrere medikamenter.

Det foreligger i dag en stor mengde litteratur som omhandler kostnader og helsemessige konsekvenser av antibiotikaresistens og behandlingssvikt. I 1992 utviklet "US Office of Technology Assessment (OTA)" en beregning over de samlede sykehuskostnadene ved antibiotikaresistens blant 6 ulike bakteriearter (meticillinresistente *S. aureus* (MRSA), vankomycin-resistente enterokokker (VRE), imipenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*, meticillin-resistente koagulase negative stafylokokker, ampicillinresistente *E. Coli* og resistente *Enterobakter*) (15). De estimerte at kostnadene forbundet med ekstra liggetid i sykehus forårsaket av infeksjoner med de nevnte resistente organismene var ca. \$1,3 mrd (1992 US dollar).

Ved å studere Norsk Medisinaldepots grossiststatistikk over legemiddelforbruket i Norge kan en konkludere med at de totale kostnadene ved antibiotika har økt forholdsvis mer enn den rekvirerte mengden de senere år (1). Det faktum at det foreligger økende bruk av dyrere antibiotika kan tolkes dit hen at prevalensen av resistente mikrober i Norge har økt i samsvar med den stigende priskurven. Utgifter ved antibiotikabruk i 1980 var 129 millioner NOK, mens denne utgiften var steget til 524 millioner NOK i 1997 (1). Statistikken viser at det særlig er utgifter til cefalosporiner, makrolider, kinoloner og antivirale midler som har økt. I 1997 utgjorde cefalosporiner, karbapenemer og monobaktamer 2% av de gitte dosene, men 21% av kostnadene (109 millioner NOK). Til sammenlikning utgjorde vanlige penicilliner 33% av dosene, men bare 15% av kostnadene (1).

Konsekvenser av resistens for morbiditet og mortalitet

Økende forekomst av resistens er inverst relatert til effekten av empirisk behandling (12). Ved bruk av ineffektive medikamenter som empirisk behandling vil resistens manifestere seg klinisk som behandlingssvikt, og morbiditet og mortalitet vil være større for pasienter som har infeksjon med resistente organismer sammenliknet med pasienter som er infisert med følsomme kolonier av samme bakterieart. I verste fall kan noen infeksjonssykdommer bli uhelbredelige ved at ingen antibiotika virker lenger.

Ofte er den empiriske førstelinjebehandlingen ikke effektiv mot resistente bakterier, slik at tidsforløpet fra infeksjonens start til adekvat behandling blir iverksatt utsettes inntil

svar på dyrkning og resistensbestemmelse foreligger (12). Dette vil medføre økt sykdomsvarighet og økt sykkelighet for pasienten, og også økt sykdomsinsidens i befolkningen fordi eksposisjonstiden for smitte øker. En konsekvens av dette er at fordelene ved rask bruk av adekvat antibiotika ikke bare tilfaller den enkelte pasient, men også populasjonen som helhet fordi det reduserer sannsynligheten for smittespredning. Dette innebærer at en ikke kan måle den samfunnsmessige nytten ved antibiotika kun ved å studere fordelene som tilfaller de enkelte pasientene som bruker antibiotika (16).

En annen årsak til økt morbiditet blant pasienter med antibiotikaresistente infeksjoner er at en må ta i bruk kraftigere og mer bredspektrede antibiotika som har flere bivirkninger. I områder med høy forekomst av resistens vil en ofte endre empirisk førstelinjebehandling til denne type antibiotika, slik at pasienter som er infisert med bakterier som ville vært følsomme for den opprinnelige førstelinjebehandlingen i stedet vil få en kraftigere initialbehandling og dermed også oppleve flere bivirkninger (12).

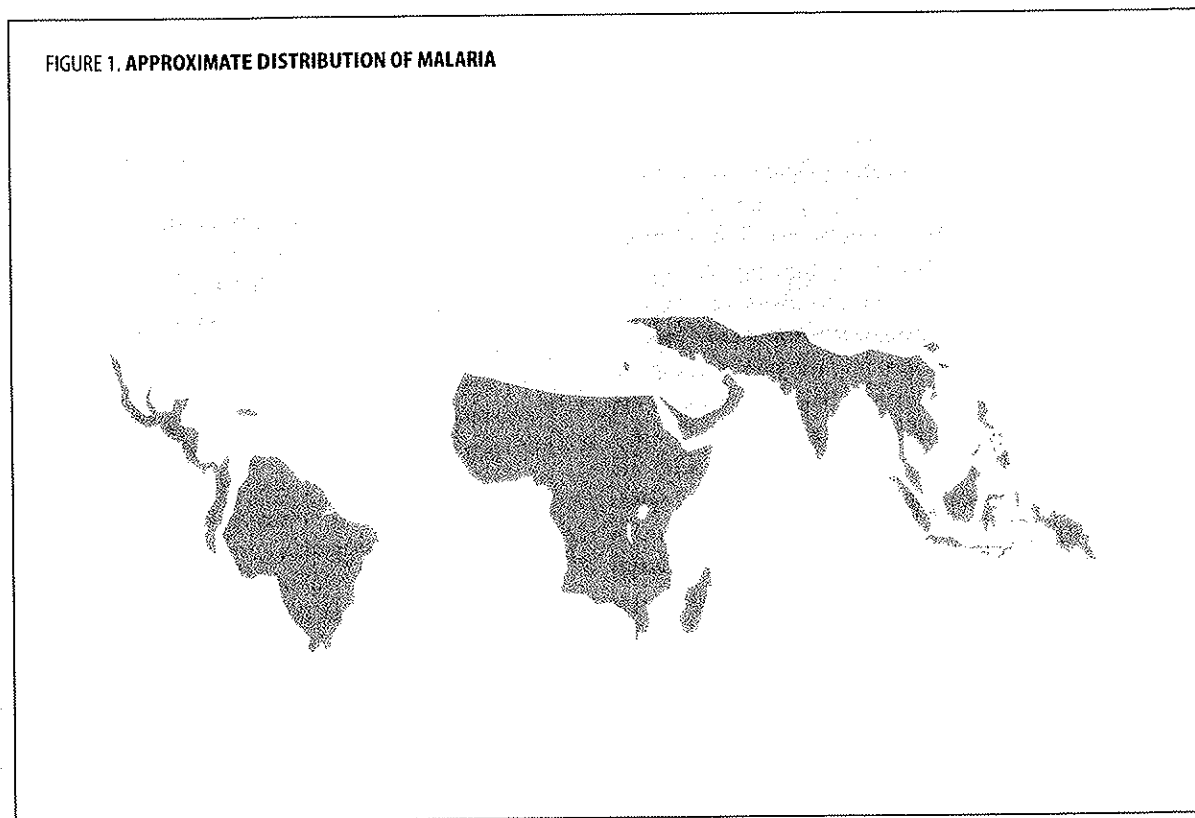
Konsekvensen av antibiotikaresistens for morbiditet og mortalitet avhenger i stor grad av den nasjonale økonomiske situasjonen (12). Leger i industrialiserte land vil raskt endre behandling i henhold til dyrkning og resistensbestemmelse, eventuelt også endre empirisk førstelinjebehandling, i samsvar med økende resistens, mens pasienter i utviklingsland ofte må klare seg med eldre og billigere medikamenter som dermed medfører høyere frekvens av behandlingssvikt. Resultatet er at ved samme underliggende resistensforhold vil morbiditeten og mortaliteten være større i utviklingsland enn i industrialiserte land (12).

Forekomst og konsekvenser av antibiotikaresistens ved noen av de mest utbredte sykdommene på verdensbasis

Malaria

Malaria er en av de mest utbredte infeksjoner i tropiske og subtropiske strøk, med rundt 300-500 millioner tilfeller hvert år spredt over 90 land, som vist i figur 2.1 (17).

Figur 2.1 Omtrentlig utbredelse av malaria på verdensbasis (skraverte områder)



1,5-2 millioner mennesker i verden dør av malaria hvert år, og i områder sør for Sahara er sykdommen en av de hyppigste årsakene til morbiditet og mortalitet blant barn (5, 17). WHO har anslått at mer enn 90% av dødsfallene forårsaket av malaria hvert år rammer afrikanske barn.

Fire plasmodium-arter kan infisere mennesket og forårsake malariainfeksjon. Disse er *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* og *P. falciparum* (17). Langt de fleste dødsfall skyldes infeksjon med *P. falciparum*, som i Afrika alene er årsak til ca. 1 million døde barn per år. De andre tre malaria-artene gir en betydelig mindre alvorlig form for malaria (5). Sammen med tuberkulose er malaria den infeksjonssykdommen som forårsaker flest dødsfall i verden i dag (8).

Klorokin har lenge vært det viktigste antimalariamiddelet til førstelinje-behandling av malaria (18). I løpet av de siste 10 årene har *P. falciparum* og *P. vivax* utviklet økende resistens mot klorokin i mange deler av verden. I enkelte Sør-Afrikanske land har en sluttet å bruke klorokin som førstelinjebehandling, og i stedet gått over til sulfadoxin-pyrimetamin. Resistens mot sulfadoxin-pyrimetamin er nå påvist i Øst-Afrika, og det er mulig at dette

midlet også snart er uvirksomt (18). I deler av Sørøst-Asia er kun kombinasjons-behandling effektiv mot Plasmodium-arter som har utviklet resistens mot de viktigste antimalariamidlene (19).

WHO anbefaler endring i førstelinjebehandling når behandlingen er ineffektiv mot $\geq 25\%$ av malaria-pasientene (20). Phillips og Phillips-Howard (21) har beregnet at bruk av kinin versus klorokin som førstelinjebehandling til 150 millioner pasienter med malaria vil øke kostnadene forbundet med behandling med ca \$100 millioner (1990 US dollar) – en relativt stor utgift for de landene der malaria er endemisk. I tillegg til økte kostnader forbundet med økt klorokinresistens, vil kinin sammenlignet med klorokin ofte gi flere og større bivirkninger og dermed økt morbiditet.

Noen få studier har forsøkt å finne om det er noen sammenheng mellom mortalitet og klorokinresistens hos pasienter med malaria. Disse studiene er imidlertid utført på små populasjoner og har liten validitet når en sammenligner endepunkter for pasienter som er infisert med resistente versus følsomme organismer (12). I fravær av mer omfattende studier kan en søke informasjon om konsekvensene ved resistens ved å studere mortalitetsratene. En studie fra Senegal viste at det var en skarp økning i bamedødelighet som følge av malaria i samme periode som en observerte økt klorokinresistens (22). Det er forbundet en viss usikkerhet med slike studier da en ikke kan se bort fra at det ikke ligger andre årsaker bak den økte mortaliteten enn økt klorokinresistens.

Tuberkulose

Tuberkulose er et betydelig problem på verdensbasis. WHO har anslått at ca. 30 millioner mennesker er døde av sykdommen i tiårsperioden 1993-2003. *M. tuberculosis* er i dag den største enkeltårsaken til død av infeksjøs sykdom i verden, med ca. 3 millioner dødsfall per år (8). Det er estimert at årlige kostnader ved behandling av tuberkulose på verdensbasis er nærmere 1 milliard US\$ (23).

Tuberkulose har i flere tiår vært under kontroll i de fleste industrialiserte land, men i utviklingsland og i tidligere Sovjetrepublikker har situasjonen lenge vært alvorlig (1). Økonomiske problemer, manglende vilje eller evne til oppfølging av svake grupper og økt antall immunsvekkede individer, særlig HIV-infiserte, har ført til betydelige problemer selv i land der situasjonen tidligere har vært under rimelig kontroll.

M. tuberculosis har større evne enn de fleste andre bakterier til rask resistensutvikling (1), og mutasjoner er den viktigste mekanismen for dette. Områder med høy prevalens av

resistente tuberkelbasiller er Estland, Latvia, Russland, India, Kina, den Dominikanske republikk og Elfenbenskysten. I Norge har situasjonen til nå vært stabil, men krever stadig påpasselighet (1). Forekomsten av resistente *M. tuberculosis* her i landet har vært lav (1,1% resistente mot rifampicin og 5,0% resistente mot isoniazid i 1999), men faren for import fra land med høy prevalens er stor (4). Multiresistente tuberkelbasiller, definert som arter av *Mycobacterium tuberculosis* som er resistente mot minimum de to viktigste midlene isoniazid og rifampicin, sees stadig hyppigere i flere deler av verden (1, 12). Det er også sett tilfeller av rask utvikling av multiresistens her i Norge, blant annet på grunn av flytting rundt i landet og dermed manglende koordinert oppfølging og behandling av pasienter med tuberkulose. I 1995, 1996 og 1997 var andelen multiresistente *M. tuberculosis* i Norge henholdsvis 0,7%, 2,8% og 0,7% av det totale antallet nyisolerte stammer (ca. 150 per år) (1). Utvikling av resistens kan forebygges ved kombinasjonsbehandling med flere medikamenter og lang behandlingstid (4). WHO har gått inn for direkteobservert behandling (DOT) som sikrer at alle pasienter fullfører standardbehandlingen mot tuberkulose, slik at sannsynligheten for resistensutvikling minskes (12). Avhengig av bakteriens resistensmønster får pasientene 3-4 medikamenter i totalt 6-9 mnd. I de fleste I-land utføres resistensbestemmelse av *M. tuberculosis* for å individualisere behandlingen. På grunn av manglende økonomiske ressurser utføres ofte ikke slik resistensbestemmelse i U-land som har høy prevalens av multiresistente tuberkelbasiller. Her velges behandlingen på basis av regionale resistensmønstre (12).

Ved lokale prevalensrater av isoniazid-resistente tuberkelbasiller >4%, anbefales behandling med 4 medikamenter – isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og enten etambutol eller streptomycin (12). Selv om dette regimet øker sannsynligheten for behandlingssuksess, vil de også øke sannsynligheten for uønskede bivirkninger og medføre økte kostnader. TBC som er resistente både mot disse førstelinjemedikamentene og også mot dyre andrelinjemedikamenter er nå påvist i 104 land (23).

En betydelig økning i forekomst av tuberkulose i Russland er foruroligende for de nordiske land med felles grense. Hele 42% av tuberkulose-tilfellene i Russland er lokalisert til fengsler, noe som utgjør ca. 100.000 fanger (23). Ca. 40.000 av disse har multiresistent tuberkulose. Sykdommer som florerer i fengslene gjenspeiler helseproblemer i samfunnet, og fengsler er ofte inkubatorer der tilstander som er vanlige blant underklassefolk konsentreres og spres. Behandlingen i fengslene er sporadisk og det er ikke tilstrekkelig med medisiner. Hvert år slipper 30.000 fanger med aktiv tuberkulose ut av fengslene, og ca. 12.000 av disse er infisert med multiresistente tuberkelbasiller (23). Dette får store konsekvenser for samfunnet som helhet med tanke på mortalitet, morbiditet og kostnader som følge av

tuberkulose. Spredning av *M. tuberculosis*-resistens i Russland har medført en økning i mortalitetsraten ved tuberkulose fra 9% til 30% (24).

Behandlingssvikt for pasienter med multiresistente *M. tuberculosis* (MDR-TB) kan være så høy som 95% (12). Slik behandlingssvikt er forbundet med lengre hospitalisering, dyrere medikamenter og økt mortalitet. I Sør-Afrika er behandlings-kostnadene gjennomsnittlig \$12000 per pasient ved infeksjon med MDR-TB, versus \$500 per pasient ved infeksjon med følsomme TB (25). En tilsvarende undersøkelse av Farmer et al. (24) fant at i Peru er prisen for å behandle en pasient med MDR-TB resistent mot 2 medikamenter \$277, mens kostnadene øker til >\$8000 ved behandling av en pasient med MDR-TB som er resistent mot 5 medikamenter.

Diaré

Diaré sykdommer er en av de viktigste årsakene til morbiditet og mortalitet på verdensbasis, og det er antatt at det vil forbli et av de største helseproblemene i verden i løpet av neste 30 år (26). Det er i dag en stor økning i antimikrobiell resistens blant mange av de viktigste patogenene, inklusive *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter* og *Salmonella* (27-30). I Afrika sør for Sahara har *S. dysenteriae* utviklet multiresistens mot alle vanlige antimikrobielle stoffer unntatt fluorokinoloner (31). WHO anbefaler at en bruker medikamenter som er virksomme mot minst 80% av lokale *Shigella*-isolater (32). Det er vanskelig å skaffe data om medikamentpriser i U-land, men i USA overgår noen av de nye fluorokinolonene prisen på trimetoprim-sulfametoxasol med 400% (33). Gitt disse prisforskjellene er det lite sannsynlig at U-land vil følge WHO's anbefalinger.

Akutte luftveisinfeksjoner

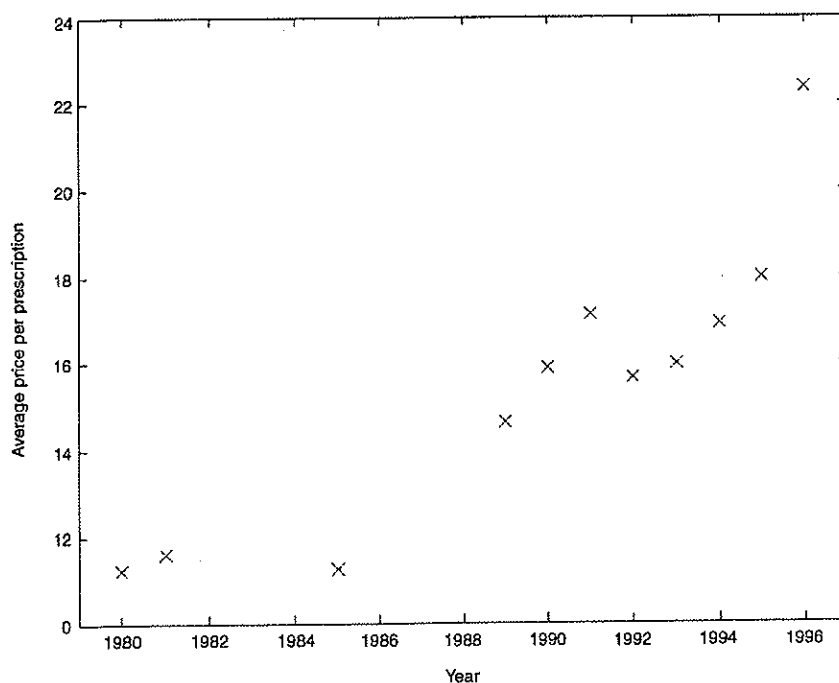
Akutte luftveisinfeksjoner utgjør den 4. viktigste årsaken til mortalitet på verdensbasis, og dreper mer enn 3 millioner mennesker årlig (33). Majoriteten av dødsfallene skjer i U-land med høy befolkningstetthet, mye fattigdom og suboptimal medisinsk behandling. De viktigste bakteriene som forårsaker nedre luftveisinfeksjon er *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catarrhalis* (33). Økende antibiotikaresistens blant disse patogenene er dokumentert i mange deler av verden (34). I Skandinavia har problemet hittil vært lite, mens Island imidlertid har hatt betydelige problemer med penicillin-resistente pneumokokker. Årsaken til dette er sannsynligvis import fra Spania med turister (1).

Penicillinresistens blant pneumokokker er ofte koblet til resistens overfor makrolider, tetracykliner, trimetoprim-sulfa og kloramfenikol (4). Alle pneumokokker er følsomme for vankomycin, men toleranse overfor dette glykopeptidet har forekommet. Med toleranse menes at bakterien ikke blir lysert og drept, men kun er midlertidig hemmet i sin vekst under påvirkning av antibiotika. Den kliniske betydningen av slik toleranse er ikke avklart (4).

Kliniske retningslinjer ved luftveisinfeksjoner anbefaler leger å skreddersy empirisk behandling i henhold til lokale resistensforhold. For eksempel anbefaler "The Infectious Diseases Society of America (IDSA)" behandling med penicillin eller amoxicillin mot penicillin-følsomme *S. pneumoniae*, og cefotaxim, ceftriaxon, et fluorokinolon eller vankomycin mot penicillinresistente *S. pneumoniae* (12). Kostnaden ved amoxicillin-behandling er ca. \$6 (1999 US dollar), mens prisen ved behandling med levofloxacin, et av de anbefalte fluorokinolonene, er \$69 (32). Hvis resistens fører til at markedsandelen av levofloxacin øker fra 0% til 10%, vil kostnadene ved medikamentell behandling av penicillinresistente *S. pneumoniae* øke med >100% hvis en tar utgangspunkt i at alle initialt ble behandlet med amoxicillin. Dette viser at små endringer i forskrivningspraksis på grunn av antibiotikaresistens kan få store konsekvenser for medikamentkostnadene.

Data over medikamentbruk hentet fra "National Ambulatory Medical Care Survey" (35) i perioden 1980-1996, og data over medikamentpriser hentet fra "1996 Medical Expenditure Panel Survey" (36), er brukt til å beregne gjennomsnittlige kostnader ved antibiotikaforskrivning til pasienter med otitis media i USA i perioden 1980-1996 (figur 2.2). Denne figuren viser en kraftig økning i prisen per antibiotika-forskrivning mellom 1985 og 1996. I denne perioden økte prevalensen av penicillinresistente *S. pneumoniae* i USA kraftig, og bruk av dyrere og mer bredspektrede antibiotika kan forklare noe av de økte medikamentkostnadene.

Figur 2.2. Gjennomsnittlige kostnader ved antibiotikaforskrivning til pasienter med otitis media i USA i perioden 1980-1996.



Forekomst og konsekvenser av MRSA og VRE

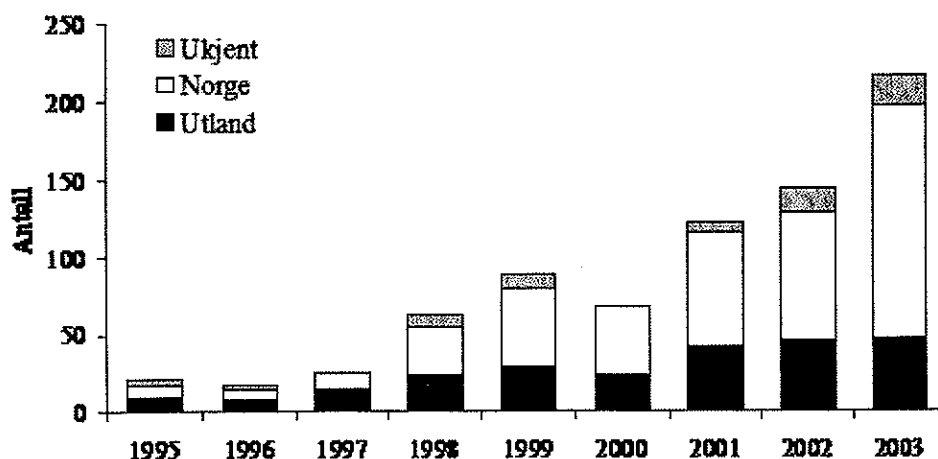
Meticillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Meticillin er det første produserte penicillinderivatet som var motstandsdyktig mot betalaktamase fra *Staphylococcus aureus*. Raskt etter at middelet kom i bruk, ble det imidlertid i 1961 rapportert om resistens blant *S. aureus* (1, 37), og begrepet meticillinresistent *S. aureus* (MRSA) oppstod. I Europa varierer forekomsten av MRSA betydelig geografisk, fra mindre enn 1% av isolerte *S. aureus* i Skandinavia, til over 30% i Spania, Frankrike og Italia (37). I Stockholm har det imidlertid vært en kraftig økning i forekomsten av MRSA den senere tid; i perioden 2001-2003 har andelen MRSA økt fra 0,9% til 3,5% (38). Dette er farlig nært de nivåer der man kan forvente en eksponentiell økning av antallet MRSA, basert på internasjonale erfaringer. Hvis man ser hele Sverige under ett, utgjør andelen MRSA likevel bare 0,6% av samtlige *S. aureus* (37).

Også i Norge har det de senere år vært en betydelig økning i meldte tilfeller av MRSA-infeksjon. Infeksjon med MRSA har vært meldingspliktig i MSIS fra 1995, men kolonisering uten infeksjon er ikke meldingspliktig (39). I 2003 var det en betydelig oppgang i meldte tilfeller av MRSA-infeksjon med 216 tilfeller mot henholdsvis 143 og 121 de to

foregående årene (figur 2.3) (39, 40). Andelen som oppgis å ha blitt smittet i Norge av de med kjent smittested har økt fra 41% i 1995 til 63-65% i årene 1999-2002 og til 76% i 2003.

Figur 2.3. MRSA-infeksjon meldt MSIS 1995-2003 etter smittested.



30% av pasientene som ble syke i 2003 var innlagt på sykehus i Norge da diagnosen ble stilt (Tabell 2.1). Den største gruppen pasienter med MRSA-infeksjon er altså pasienter som ikke er innlagt på sykehus og som sannsynligvis er smittet i Norge (40).

Tabell 2.1. MRSA-infeksjon i Norge i 2003 fordelt på smittested og om pasienten var innlagt i sykehus i Norge ved diagnostisering.

Smittested	Norge	Utlandet	Ukjent	Totalt
Innlagt i sykehus	42	19	3	64
Ikke innlagt i sykehus	104	27	13	144
Ukjent	3	1	4	8
Totalt	149	47	20	216

De fleste tilfellene med MRSA-infeksjon i 1993 ble diagnostisert i Hordaland (n=23), mens den høyeste insidensraten samme året var i Finnmark med 163 per million innbyggere per år (40). Av de 216 tilfellene i 2003 ble MRSA påvist i blod hos 7 pasienter, i urin hos 12 pasienter og i luftveissekret hos 5 pasienter, mens de resterende 192 tilfellene var fra ulike typer sårsekreter, abscesser o.l. MSIS har ikke registrert dødsfall i 2003 pga MRSA-infeksjon, og antall alvorlige infeksjoner er fortsatt svært lavt. Folkehelseinstituttet fikk varsel om fire MRSA-utbrudd i 2003, to av disse var relatert til sykehjem, ett til sykehus og ett var blant intravenøse stoffmisbrukere (40).

Meticillinresistens er en markør for multiresistens hos *S. aureus*, og innebærer resistens overfor alle betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer og monobaktamer), og ofte også co-resistens for aminoglykosider, makrolider og klindamycin. Vankomycin har tradisjonelt vært et av de få midler man har hatt til rådighet, men nå foreligger også indikasjoner om påvist kombinert vankomycin- og meticillinresistens (37). Resistens mot vankomycin har utviklet seg hos enterokokker (VRE), og disse kan overføre sin resistens til MRSA (38). Tilfeller av gule stafylokokker med nedsatt følsomhet for vankomycin (VISA; vankomycin intermediært følsomme *S. aureus*) ble første gang rapportert i Japan og USA i 1997 (41). Amerikanske helsemyndigheter utarbeidet allerede samme året retningslinjer for forebygging og kontroll med infeksjoner forårsaket av vankomycin-resistente *S. aureus* (6). Høygradig vankomycin-resistente *S. aureus* (VRSA) ble første gang påvist i juni 2002 i USA (6). En kjenner så langt ikke VRSA-stammens virulens eller evne til å kunne spre sine resistensgener til andre stafylokokker. Etablering av vankomycinresistens hos MRSA vil kunne bli et betydelig helseproblem, der en står igjen med noen svært få antibiotika uten sikker dokumentert effekt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Dette utgjør begynnelsen på et skrekksenario der infeksjoner med *S. aureus* ikke lengre kan behandles med antibiotika (38), og der mortalitetsraten ved *S. aureus*-bakteriemi vil kunne nærme seg nivået før penicillin kom i klinisk bruk på 1940 –tallet; rundt 80%!

Forekomsten av infeksjoner med *S. aureus* har økt de siste 20 år. Faktorer som disponerer for MRSA-bakteriemi er tidligere antibiotikabehandling, langvarig sykehusinnleggelse, intravaskulære katetre, alvorlig underliggende sykdom og MRSA-kolonisering i nasopharynx (42).

En rekke studier har sett på økonomiske og helsemessige konsekvenser ved MRSA. Jeg vil nå ta for meg noen av disse studiene og se hvilke konklusjoner som kan trekkes av de.

Økonomiske konsekvenser ved MRSA

I en studie utført av Rubin et al (43) undersøkte en blant annet økonomiske konsekvenser ved MRSA-infeksjoner i alle sykehus i New York i 1995. En fant da at tilskrivbare kostnader per pasient forbundet med behandling av MRSA var \$2500 høyere enn kostnader ved behandling av MSSA-infeksjoner.

I en kohortstudie utført av Engemann et al (44) undersøkte en konsekvensene av meticillinresistens hos pasienter med postoperativ *S. aureus* sårinfeksjon. Her fant en at

gjennomsnittlige sykehusutgifter var ca \$40 000 mer for pasienter med MRSA enn for pasienter med MSSA. Etter justering for konfunderende variabler som varighet av kirurgi, varighet av hospitalisering før infeksjonen, nyresvikt og diabetes, fant en at meticillinresistens var assosiert med 1,19 ganger økte sykehuskostnader ($P = 0,03$). Gjennomsnittlige kostnader per tilfelle som kun tilskrives meticillinresistens (dvs. når en har tatt hensyn til konfunderende variabler) var \$13901 per sårinfeksjon med MRSA.

Mortalitet og morbiditet forbundet med MRSA

Selv om infeksjoner med MRSA blir mer og mer vanlig, har det vært uklart hvilke konsekvenser meticillinresistens har for endepunktet av disse infeksjonene fordi pasienter som får MRSA oftest er eldre og sykere enn pasienter som får infeksjon med MSSA. En rekke studier har undersøkt om MRSA-infeksjoner er forbundet med høyere mortalitet enn MSSA-infeksjoner, og disse har vist tvetydige resultater.

I en studie utført av Crowcroft et al (45) undersøkte en om mortalitet som følge av MRSA og stafylokokkinfeksjoner i England og Wales viste økende forekomst. En så da på dødsattester for dødsfall mellom 1993 og 1998. Antallet dødsfall forårsaket av stafylokokkinfeksjon økte for hvert år, fra 216 i 1993 til 546 i 1998. Ved å studere det totale antallet dødsfall forårsaket av stafylokokkinfeksjoner, fant en at andelen med MRSA økte fra 8% i 1993 til 44% i 1998. MRSA stod alene for den økte mortalitetsraten forårsaket av stafylokokkinfeksjon i denne perioden, og andelen av dødsfallene forårsaket av MRSA økte fra 3% til 28% ved stafylokokksepsis, fra 13% til 44% ved stafylokokkpneumoni, og fra 19% til 83% ved uspesifisert stafylokokkinfeksjon.

I en studie utført av Rubin et al (43) undersøkte en blant annet helsemessige konsekvenser ved MRSA-infeksjoner i alle sykehus i New York i 1995. En fant da at tilskrivbar mortalitetsrate ved MRSA-infeksjon var 21% sammenlignet med 8% for meticillin-følsomme *S. aureus* (MSSA).

I en parvis matchet case kontroll-studie utført av Harbarth et al (42), ønsket en å undersøke i hvor stor grad meticillinresistens bidro til morbiditet og mortalitet ved *S. aureus*-bakteremi. I studien fant en at relativ risiko for mortalitet blant pasienter med MRSA-bakteremi ($n=39$, 14 døde, 36% mortalitetsrate) sammenlignet med pasienter med MSSA-bakteremi ($n=145$, 40 døde, 28% mortalitetsrate) var 1,1 (95% konfidensintervall 0,5-2,1). Etter parvis matching ($n=38$) var mortaliteten 34% i begge grupper (OR 1,0; 95%

konfidensintervall 0,4-2,5). Infeksjon var sannsynlig mortalitetsårsak blant de som døde hos 54% av pasientene med MRSA-bakteriemi og 69% av pasientene med MSSA-bakteriemi. Konklusjonen av denne studien var dermed at meticillinresistens hos pasienter med *S. aureus*-bakteriemi ikke hadde noen signifikant konsekvens for utfallet av mortaliteten etter parvis matching og justering for konfunderende variabler.

En meta-analyse fra 2003 oppsummerer konsekvensen av meticillinresistens for mortalitetsraten ved *S. aureus*-bakteriemi (46). En så her på 31 studier utført mellom 01.01.1980 og 31.12.2000 som omfattet totalt 3963 pasienter med *S. aureus*-bakteriemi; 2603 pasienter (65,7%) hadde MSSA-bakteriemi og 1360 pasienter (34,3%) hadde MRSA-bakteriemi. 24 studier (77,4%) fant ingen signifikant forskjell i mortalitetsratene for MRSA og MSSA-bakteriemi, mens 7 studier (22,6%) fant signifikant høyere mortalitetsrater ved MRSA bakteriemi. Ingen studier viste signifikant lavere mortalitetsrate ved MRSA-bakteriemi. Når resultatene av alle studiene sees under ett, fant en imidlertid at det forelå en signifikant økt mortalitetsrate ved MRSA-bakteriemi sammenlignet med MSSA-bakteriemi (Odds ratio 1,93; 95% konfidensintervall 1,54-2,42; $P < 0,001$), også etter justering for konfunderende variabler. Hvis en kun ser på de tilfellene der mortaliteten spesifikt kan tilskrives stafylokokkbakteriemien, finner en at odds ratio for mortalitet ved MRSA-bakteriemi sammenlignet med MSSA-bakteriemi er enda høyere (OR = 2,2). Årsaken til at bare 7 av de 31 enkeltstudiene viste økt mortalitetsrate ved MRSA-bakteriemi sammenlignet med MSSA-bakteriemi, er sannsynligvis at de fleste studiene var for små til å finne en signifikant sammenheng mellom meticillinresistens og mortalitet. Det faktum at 77,4% av studiene ikke klarte å påvise at MRSA-bakteriemi gir økt mortalitet sammenlignet med MSSA-bakteriemi, kan forklare den utbredte oppfatningen av at MRSA ikke fører til økt mortalitet. Imidlertid kommer sammenhengen mellom meticillinresistens og mortalitet hos pasienter med *S. aureus*-bakteriemi til syne når alle studiene sees under ett.

Nullhypotesen før denne meta-analysen ble utført, var at hvis en justerte for sykdomsalvorlighet og deretter studerte mortalitetsratene ved *S. aureus*-bakteriemi, ville forskjellen i mortalitet ved MSSA- og MRSA-bakteriemi utviskes. Bakgrunnen for dette var at en antok at pasienter med MRSA-bakteriemi var sykere og derfor hadde økt sannsynlighet for å dø pga andre faktorer. Imidlertid fant en at sammenhengen mellom MRSA-bakteriemi og økt mortalitet persisterer selv etter justeringer for komorbiditet og sykdomsalvorlighet.

Inadekvat antibiotikabehandling er assosiert med økt mortalitet (46). Hvis det er få tilfeller av MRSA i en periode, er det mindre sannsynlig at pasienter med MRSA-bakteriemi får empirisk vankomycinbehandling, slik at denne adekvate behandlingen blir utsatt til

dyrkningsvaret foreligger. Det er påvist at mortaliteten ved MRSA-bakteriemi er lavere under MRSA-epidemier, noe som kan forklares med at pasienter får korrekt initial empirisk behandling.

De fleste studiene som har sett på konsekvensene av MRSA, har studert pasienter med bakteriemi. I en kohortstudie utført av Engemann et al (44) undersøkte en imidlertid konsekvensene av meticillinresistens for utfallet hos pasienter med postoperativ *S. aureus* sårinfeksjon. Pasienter med MRSA hadde større 90 dagers postoperativ mortalitetsrate enn pasienter med MSSA (OR 3,4; 95% KI 1,5-7,2). 20,7% av pasientene med MRSA døde i denne perioden, mens tallet ved MSSA var 6,7%. Selv etter justering for konfunderende faktorer som alder, ASA-score og lang operasjonsvarighet, forble innvirkningen av meticillinresistens på mortaliteten uendret (OR 3,4; 95% KI 1,5-7,2, P=0,003). Studien fant også at pasienter med MRSA hadde gjennomsnittlig 5 dager lengre hospitaliseringstid enn MSSA-pasienter. Etter justering for konfunderende faktorer som av ASA-score, varighet av kirurgi, diabetes, nyresykdom og sykdomsvarighet før *S. aureus* sårinfeksjon, fant en imidlertid at sammenhengen mellom meticillinresistens og økt liggetid på sykehus ikke var signifikant (P = 0,11). I denne studien fant en altså at pasienter med MRSA-sårinfeksjon hadde økt mortalitet sammenlignet med pasienter med MSSA-sårinfeksjon. Selv om pasienter med postoperativ MRSA-infeksjon hadde lengre liggetid på sykehus etter kirurgi enn pasienter med postoperativ MSSA-infeksjon, var dette ikke statistisk signifikant. Dette var overraskende fordi økte sykehuskostnader oftest korrelerer med økt liggetid på sykehus. En forklaring på dette kan være at pasienter med MRSA-infeksjon var innlagt på intensivavdeling lengre enn pasienter med MSSA-infeksjon. Innleggelser på intensivavdeling er kostbare, og økt antall liggedager på intensivavdeling blant pasienter med MRSA-infeksjon stod antakelig for de økte sykehuskostnadene.

Vankomycin-resistente enterokokker (VRE)

I de senere år har man sett en økende forekomst av enterokokker som er resistente overfor antibiotika som en tidligere brukte i behandlingen av enterokokksykdommer, blant annet aminoglykosider, gentamicin, betalaktamer og vankomycin. På slutten av 1980-tallet fikk en de første rapportene om vankomycinresistente enterokokker, og midt på 1990-tallet hadde mer enn 10% av enterokokkene isolert fra pasienter på sykehus i USA utviklet resistens mot vankomycin (5). På grunn av den økte resistens overfor antibiotika er enterokokkene i den senere tid blitt observert hyppigere som årsak til nosokomiale infeksjoner. Særlig synes

de å være viktige sykdomsfremkallere hos immunsupprimerte pasienter som er blitt organtransplantert og pasienter som har fått langtidsbehandling med bredspektrede betalaktamantibiotika. Bortsett fra noen få enkelttilfeller har dette foreløpig ikke vært noe problem i Norge. Både i Norge og i flere andre europeiske land har en imidlertid påvist en forholdsvis høy prevalens av vankomycinresistente enterokokker hos fjærkre (5). De samme resistente bakteriene ble også funnet hos kyllingrøkterne. Dette har vært satt i sammenheng med bruk av det antibakterielle vankomycinliknende midlet avoparcin i kyllingfôr for å få kyllingene til å vokse raskere (1, 5). Avoparcin ble forbudt som vekstfremmer i dyrefôr i Norge og Danmark i 1995, noe senere også i EU. I USA er forekomsten av vankomycinresistente enterokokker blitt knyttet til stort forbruk av peroralt vankomycin i behandlingen av *Clostridium difficile*-diaré (4).

I en undersøkelse utført av Stosor et al. (47) studerte en blant annet kliniske konsekvenser av vankomycinresistens for utfallet av infeksjonen hos pasienter med VRE-bakteriemi. En fant her signifikant forskjell i mortalitetsraten for pasienter med VRE-bakteriemi kontra pasienter med VSE-bakteriemi (76% vs 41%). Tilskrivbar mortalitet ved VRE-sepsis var 62%. Pasienter med VRE var lengre innlagt på sykehus enn pasienter med VSE (34,8 vs 16,7 dager, respektive), og kostnadene ved infeksjon med VRE var i gjennomsnitt \$27 000 mer per pasient enn ved infeksjon med VSE.

En studie utført av Song et al (48) konkluderte også med økt morbiditet, mortalitet og kostnader ved VRE-bakteriemi sammenlignet med VSE-bakteriemi. En fant her at pasienter med VRE-bakteriemi hadde 7-21 dager lengre liggetid på sykehus, og kostnadene forbundet med VRE-bakteriemi var \$3061-\$40 000 mer per pasient enn ved VSE-bakteriemi. De gjennomsnittlige kostnadene ved VRE-bakteriemi ble estimert til 30% mer enn VSE-bakteriemi. En fant og at tilskrivbar mortalitet ved VRE-bakteriemi var om lag 37%, altså noe mindre enn det en konkluderte med i studien utført av Stosor et al.

Forebygging av infeksjon og spredning av VRE er viktig. Montecalvo et al utførte en studie der de analyserte de økonomiske konsekvensene ved intervensjoner som reduserte forekomsten av endemiske VRE-infeksjoner (49). Ved å ta utgangspunkt i et sykehus med 650 sengeplasser fant de at kostnadene forbundet med iverksetting av tiltak for å øke infeksjonskontrollen var \$ 116 515 per år. Ekstra liggetid på sykehus ved VRE-bakteriemi var 13,7 døgn sammenlignet med VRE-negative pasienter. Besparelsene ved færre VRE-bakteriemier (\$ 123 081), færre pasienter kolonisert med VRE (\$ 2755) og redusert bruk av antibiotika (\$ 179 997) var totalt \$ 305 833. De årlige netto besparelsene etter intervensjon av infeksjonskontroll-programmet var altså \$189 318. De fant at disse strategiene vil være

økonomisk fordelaktige på sykehus der antallet VRE-bakteriemier er minst 6-9 pasienter årlig, eller hvis besparelsene ved færre pasienter med VRE-bakteriemi sammen med redusert antibiotikabruk overskrider \$ 100 000-150 000 årlig.

Konklusjon

Flere studier har sammenlignet konsekvensene av infeksjoner med resistente kontra følsomme organismer, og konklusjonen av disse undersøkelsene har jevnt over vært at resistens medfører en økning i kostnader, morbiditet og mortalitet (12, 46). Imidlertid varierer omfanget av disse faktorene med hvilken organisme som er involvert, hvor infeksjonen er lokalisert og særtrekk ved pasienten (46). I en studie av Holmberg et al (50) fant en at mortaliteten, sannsynligheten for - og varigheten av sykehusinnleggelse var minst dobbelt så stor for pasienter infisert med et utvalg av antibiotikaresistente bakterier sammenlignet med pasienter som hadde infeksjon med antibiotikafølsomme bakterier av samme art.

Jeg har i denne litteraturstudien tatt utgangspunkt i en rekke artikler for å forsøke å gi et bilde av konsekvensene ved antibiotikaresistens. Sett under ett har de fleste studiene jeg har tatt for meg konkludert med at antibiotikaresistens fører til en økning i både økonomiske kostnader, mortalitet og morbiditet. Ingen av studiene jeg har lest har vist at antibiotikaresistens fører til en reduksjon i kostnader, sykkelighet eller dødelighet, mens noen undersøkelser ikke har klart å påvise noen signifikant sammenheng mellom resistens og kostnader, morbiditet og mortalitet.

Forsøk på å beskrive de globale konsekvensene av antibiotikaresistens er vanskelig på grunn av manglende data over konsekvensene av resistens utenfor sykehus. Beregninger av kostnadene forbundet med behandling av infeksjoner forårsaket av resistente mikrober i land som for eksempel Russland og Peru, er ikke like nøyaktige som estimer av disse kostnadene i høyindustrialiserte land som USA. Selv forsøk på å måle kostnadene ved MRSA og VRE i amerikanske sykehus er ofte av begrenset verdi pga metodologiske problemer. Endelig er det utført lite forskning på sosiale og makroøkonomiske kostnader ved resistens, som særlig er aktuelt i u-land. Eksempler på slike kostnader er tapt arbeidskraft, utgifter forbundet med barnehjemsopphold og konsekvensen av økt barnedødelighet for fertilitetsmønstre og demografisk vekst. Oppsummert er det altså liten tvil om at antibiotikaresistens øker den globale sykdomsbyrden, men en har en lang vei å gå før en kan kvantifisere denne byrden.

Phelps utførte en studie for å gi et estimat av de totale kostnadene forbundet med antibiotikaresistens i USA, inkludert kostnadene ved forskrivning av dyrere medikamenter

(både i og utenfor sykehus), kostnader ved økt liggetid på sykehus, og kostnader ved for tidlig død (51). De beregnede kostnadene (1989 US dollar) varierte fra \$1mrd til \$30 mrd årlig. Det vide spennet mellom disse to estimatene reflekterer usikkerheten forbundet med både epidemiologisk og økonomisk informasjon som en trenger for å måle den økonomiske byrden ved resistens. Selv om de ugunstige økonomiske og helsemessige konsekvensene av antibiotikaresistente bakterieinfeksjoner bare kan kvantifiseres omtrentlig, kan en konkludere med at antimikrobiell resistens er et viktig helseproblem og en økonomisk byrde for samfunnet (50).

Kildehenvisning

1. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Oslo: Statens institutt for folkehelse, Oslo, 1999 (<http://odin.dep.no/hd/norsk/publ/handlingsplaner/030005-990326/dok-bn.html>)
2. Jensenius M, von der Lippe B, Melby KK et al. Veileder i antibiotikavalg, 4. reviderte utgave 2000.
3. Jonsson P. Månadens nyhetsbrev. Nr 4/feb-99. Gula stafylokokker och MRSA.
4. Gaustad P. Mekanismer for utvikling av antibiotikaresistente bakterier. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3090-4
5. Degré M, Hovig B, Bukholm G et al. Medisinsk mikrobiologi: 37-61, 492-563
6. Sundsfjord A, Simonsen G S. En siste skanse faller? Tidsskr Nor Lægeforen nr. 22, 2002; 122
7. World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000. Overcoming Antimicrobial Resistance. <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/preface.html>
- 7a. Hagen J. Zyvoxid: knekker resistente bakterier. Legemidler og samfunn, nr. 2/02 (<http://www.legejobb.no/showArticle.asp?ArtID=2178>)
8. Simonsen T, Aarbakke J. Illustrert farmakologi, bind 2: 87-129
9. Sangvik M. Detection and characterization of macrolide resistance determinants in Norwegian clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. Cand.Scient. thesis in medical microbiology. Department of Microbiology and Virology. Institute of Medical Biology. University of Tromsø, 2003.
10. Statens helsetilsyn: Smittevernloven. Håndbok. Bruk av antibiotika i sykehus. IK-2737, 1. utgave 2001.
- 10a. NORM/NORM-VET 2002: Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial resistance in Norway. (www.zoonose.no)
11. Davis MA, Hancock DD, Besser TE, et al. Changes in antimicrobial resistance among *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* isolates from humans and cattle in the northwest United States, 1982-1997. Emerg Infect Dis 1999;5:802-6
12. Howard DH, Douglas Scott II R, Packard R, et al. The Global Impact of Drug Resistance. CID 2003;36(Suppl 1):S4-10

13. Howard DH, Rask KJ. The impact of resistance on antibiotic demand in patients with ear infection. In: Laxminarayan R, Brown G, eds. The economics of resistance. Washington, DC: Resources for the Future (in press).
14. McGowan, J E. Economic Impact of Antimicrobial Resistance. CDC No 2, Mar-Apr 2001
15. US Congress, Office of Technology Assessment. Impacts of antibiotic-resistant bacteria. OTA-H-629. Washington, DC: US Government Printing Office, 1995
16. Ellison SF, Hellerstein JK. The economics of antibiotics: an exploratory study. In: Triplett JE, ed. Measuring the prices of medical treatments. Washington, DC: Brookings Institution Press, 1999:118-51
17. Boland P B. Drug resistance in malaria. World Health Organization 2001
18. Boland PB, Kazembe PN, Watkins WM, et al. Malrone-donation programme in Africa. *Lancet* 1997;350:1624-5
19. White NJ. Drug resistance in malaria. *Br Med Bull* 1998;54:703-15.
20. World Health Organization. Antimalarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated malaria and management of malaria in pregnancy: report of an informal consultation. Geneva: WHO/MAL94 1070, 1994
21. Phillips M, Phillips-Howard P. Economic implications of resistance to antimalarial drugs. *Pharmacoeconomics* 1996; 10:225-38
22. Trape JF, Pison G, Preziosi MP, et al. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *Life Sci* 1998; 321:689-97
23. Hopkins J. Drug resistant TB is spreading worldwide. (Tuberculosis). *British Medical Journal*, Nov 6 1999
(http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m0999/is_7219_319/ai_57827460)
24. Farmer PE, Kononets AS, Borisov SE, et al. Recrudescence TB in the Russian Federation. In: The global impact of drug resistant TB. Boston: Harvard Medical School, 1999:39-84
25. Weyer K, Fourie PB, Nardell EA. A noxious synergy: TB and HIV in South Africa. In: The global impact of drug resistant TB. Boston: Harvard Medical School, 1999:127-48.
26. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, et al. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ* 1999;77:651-66

27. Fernandez H. Emergence of antimicrobial resistance in *Campylobacter*: the consequences for incidence, clinical course, epidemiology and control. In: World Health Organization, ed. The increasing incidence of human campylobacteriosis: report and proceedings of a WHO consultation of experts. Geneva: WHO/CDS/CSR/APH, 2000.4, 2000:33-38
28. Marcela R, González C, Power P, et al. Third-generation cephalosporin resistance in *Shigella sonnei*, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2001;7:442-3
29. Davis MA, Hancock DD, Besser TE, et al. Changes in antimicrobial resistance among *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* isolates from humans and cattle in the northwest United States, 1982-1997. *Emerg Infect Dis* 1999;5:802-6
30. Dunne EF, Fey, PD, Kludt P, et al. Emergence of domestically acquired ceftriazone-resistant *Salmonella* infections associated with AmpC β -lactamase. *JAMA* 2000;284:3151-6
31. World Health Organization. Guidelines for the control of epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Geneva: WHO/CDR/95.4, 1999
32. Abramowicz M. The choice of antibacterial drugs. *Med Lett Drugs Ther* 1999;41:95-104
33. World Health Organization. World health report 1999: Making a difference. Geneva: World Health Organization, 1999
34. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2002;32 (Suppl 2):S81-93.
35. US Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, 1997. ICPSR version. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics [producer], 1999. Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research, 1999.
36. US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality. Medical expenditure panel survey, 1997. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality, 1997
37. Ormaasen V, Nilsen E, Mortensen L. Praktisk håndtering av otitis media med meticillinresistente gule stafylokokker. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 26, 1998; 118:4091-2

38. M. Stenheim och Antibiotikaresistensgruppen (ARG) vid SMI. EPI-aktuellt – Nyhetsbrev från Avdelningen för Epidemiologi, SMI – Nr 40-2003 (2. oktober).
39. She-nytt nr 2, 2003. Årgang 7
40. Iversen B G. MRSA-infeksjon i Norge 2003. MSIS-rapport nr. 25, 2004
41. MSIS-rapport 34/97. Statens institutt for folkehelse. Gule stafylokokker med nedsatt følsomhet for vankomycin i USA.
42. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, et al. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 1998; 158:182-9.
43. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, et al. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. Emerg Infect Dis 1999;5:9-17.
44. Engemann J J, Carmeli Y, Cosgrove S E, et al. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. Clin Infect Dis 2003;36:592-8
45. Crowcroft N S, Catchpole M. Mortality from methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in England and Wales: analysis of death certificates. British Medical Journal, Dec 14 2002
46. Cosgrove S E, Sakoulas G, Perencevich E N, et al. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-9
47. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, et al. *Enterococcus faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? Arch Intern Med 1998;158:522-7
48. Song X, Plaut D, Karafil L, et al. Vancomycin-resistant enterococci nosocomial bloodstream infections: the attributable mortality, length of stay, and extra costs [abstract]. In: Program and Abstracts of the 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Alexandria). Philadelphia, PA: Infectious Diseases Society of America 1999:18-21
49. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, et al. Costs and savings associated with infection control measures that reduced transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:437-42
50. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. Rev Infect Dis 1987;9:1065-78
51. Phelps DE. Bug/drug resistance. Med Care 1989;27:194-203

Vedlegg 1

Oversikt over når ulike antibiotika ble oppdaget eller tatt i bruk

Antibiotikum	Tid
Kinin	Brukt i Sør-Amerika på 1600-tallet
Salvarsan	1909 (Erlisch)
Sulfa (Prontosil)	1935 (Domagk)
Penicillin G	1929-1940 (Fleming)
Streptomycin	1944
Bacitracin	1945
Kloramfenikol	1947
Polymyxin	1947
Klortetracyklin	1948
Oksytetracyklin	1950
Erytromycin	1952
Vankomycin	1956
Fucidinsyre	1960
Linkomycin	1962
Gentamicin	1963
1. generasjons cefalosporiner	1964
Tobramycin	1968
2. generasjons cefalosporiner	1973-
3. generasjons cefalosporiner	1977-
Monobaktamer	1980-
Fluorokinoloner	1980-
Karbapenemer	1980-
Penicillin + betalaktamasehemmer	1980-
Nye makrolider	1990-92
Orale cefalosporiner 2. og 3. generasjon	1990
Teikoplanin	1990-92
Ceftriaxon	1993-95

