

Når man nå åpner for prehospital trombolytisk behandling av akutt hjerteinfarkt i begrenset omfang, er det samtidig en påminnelse til alle ledd i behandlingsskjeden ved akutt hjerteinfarkt om å søke å redusere tiden fra symptomstart til behandlingsstart. Dette gjelder tiden både utenfor og i sykehuset. Den samlede tid frem til den trombolytiske behandling begynner, er dessverre ofte unødig lang.

Gerhard von der Lippe

Diakonissehjemmets sykehus, Haraldsplass
Medisinsk avdeling
5009 Bergen

Litteratur

1. Lossius HM, Wisborg T, Gunnarson E, Høybjør S. Prehospital trombolytisk behandling av akutt hjerteinfarkt i Nord-Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 1961-3.
2. Mousavi MJ, Strømme G, Lyseggen E. «Gammelt og nytt» om hjerteinfarktpasienten. På tide med en opplysningskampanje? Hjerte-karsykdommer i praksis 1995; 37: nr. 1.
3. Dale J. Behandling av akutt hjerteinfarkt før innleggelse i sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen, 1993; 113: 1581-2.
4. Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-401.
5. GREAT Group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. BMJ 1992; 305: 548-53.
6. The European Myocardial Infarction Project Group (EMIP Group). Prehospital thrombolytic

- therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 383-9.
7. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, Litwin PE, Martin JB, Kudenchuk PJ et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. JAMA 1993; 270: 1211-6.
8. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction (ASSET). Lancet 1988; 2: 525-30.
9. White HD, Norris RM, Brown MA, Takayama M, Maslowski A, Bass NM et al. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1987; 317: 850-5.
10. Lew AS, Laramée P, Cercek B, Rodriguez L, Shah PS, Ganz W. The effects of the rate of intravenous infusion of streptokinase and the duration of symptoms on the time interval to reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1985; 72: 1053-8.

○

Klarer vi å redusere bruken av antibiotika ved akutt bronkitt?

«Antibiotika er aldri berettiget ved akutt bronkitt», hevder Gonzales & Sande i en kommentar i The Lancet 18.3.1995 (1). De baserer seg på rekken av placebokontrollerte forsøk (2, 3), som ikke har kunnet vise noen overbevisende effekt av antibiotika. De viser også til den økende antibiotikaresistens blant pneumokokker og Haemophilus influenzae, og mener det er bekymringsfullt når legene, på tross av dette, fortsetter å gi antibiotika til godt over halvparten av pasientene med akutt bronkitt.

Akutt bronkitt som klinisk diagnose er ikke entydig definert (4). Ifølge Gonzales & Sande kjennetegnes tilstanden ved akutt eller subakutt produktiv hoste hos en pasient uten kronisk lungesykdom, der det ikke er holdepunkter for pneumoni eller sinusitt (1). I WONCA's diagnoseklassifikasjon ICHPPC-2-definert kreves det ikke at hosten er produktiv, men til gjengjeld skal det kunne høres fremmedlyder over lungene (5).

Mitt inntrykk er at norske allmennpraktikere benytter et minste felles multiplum av disse definisjonene: hoste av kort varighet hos en tidligere lungefrisk person, som ikke har tegn til pneumoni. Holdepunkt for at hosten skyldes irritasjon i de nedre luftveier kan være fremmedlyder ved auskultasjon, en rungende

lyd når pasienten hoster, eller at hosten er spesielt plagsom og forverres ved anstrengelse og kald eller røykfull luft.

Det er ofte vanskelig å vite om en pasient har akutt bronkitt eller pneumoni (6). Dette differensialdiagnostiske problem kan gi allmennpraktikeren en rasjonell grunn til å være liberal i sin antibiotikaforskrivning. Henvisning til røntgenundersøkelse blir ofte for omstendelig i en travel praksis. Et viktig tilskudd til vårt diagnostiske armamentarium er de nye hurtigtestene for C-reaktivt protein (CRP), som gir svar i løpet av fem minutter. De fleste pasienter med akutt bronkitt har en normal CRP-verdi, mens pneumoni som regel gir betydelig forhøyede verdier (6-8). Testen kan derfor være et redskap til å redusere, men ikke eliminere, bruken av antibiotika ved akutt bronkitt.

Finnes det andre rasjonelle grunner til å gi antibiotika ved akutt bronkitt enn risikoen for pneumoni? Mistanke om at pasienten har astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom er ingen god grunn. En slik mistanke bør heller føre til at det forskrives astmamedisin (9). Bronkodilaterende behandling vil uansett kunne ha symptomatisk effekt ved akutt bronkitt når det er tegn på bronkial obstruksjon (4). En svak effekt av anti-

biotika er riktignok blitt påvist ved forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom i en metaanalyse basert på en rekke placebokontrollerte forsøk (10). Denne analysen konkluderer med at antibiotika bør gis ved alvorlig sykdom. Anthonisen og medarbeidere fant størst effekt av antibiotika når pasienten har økende dyspné og ekspektorat (11), slik man ofte ser når det samtidig foreligger kronisk bronkitt. Pasientens sykehistorie, eventuelt supplert med en nøyaktig klinisk undersøkelse eller lungefunksjonsmåling, vil ofte kunne gi svar på om det foreligger en alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom, og ikke akutt bronkitt.

Selv om vår nåværende kunnskap tilsier en restriktiv bruk av antibiotika ved akutt bronkitt, betyr ikke det at siste ord er sagt. Hahn har sett en sammenheng mellom infeksjon med Chlamydia pneumoniae på den ene siden og akutt bronkitt og nyoppstått astma på den andre (4). Han behandler nyoppstått astma hos voksne med doksyklyn eller et makrolid når det foreligger serologisk tegn til chlamydiainfeksjon, og mener å ha observert klinisk effekt (4). Om det skulle vise seg å være hold i dette, kan man tenke seg at vi om noen år, når chlamydiainfeksjon kan påvises med hurtigtest, kan få en ny indikasjon for å gi antibio-

tika ved akutt bronkitt. Jeg nevner dette som et mulig fremtidsscenario, ikke som en unnskyldning til fortsatt liberal antibiotikaforskrivning. Dessuten er de respiratoriske virus fortsatt de viktigste agenser (8).

Legenes forskrivningspraksis ved akutt bronkitt er uten tvil på kollisjonskurs med medisinsk viten. Kan vi forvente en forandring i nærmeste fremtid? En nylig publisert svensk undersøkelse gir liten grunn til optimisme. Studien ble gjennomført ved et legesenter i Småland, der det i utgangspunktet (1990) var stor variasjon i de fem faste legenes antibiotikaforskrivning. Den mest restriktive skrev ut til 25% og den mest liberale til 72% av pasientene med luftveisinfeksjon (12). Etter at legene hadde fått tilbakemelding på sin forskrivningsprofil og sammen hadde diskutert konsekvensene av en liberal bruk av antibiotika, ble det foretatt en ny registrering av legenes forskrivningspraksis. Det viste seg at ingen av legene hadde endret praksis. Dette bekrefter at gammel vane er vond å

vende, eller for å si det mer positivt, at allmennpraktikerne ikke er værhaner for skiftende medisinske synspunkter. Endring av en terapeutisk tradisjon, som tilsynelatende fungerer uten store problemer, krever overbevisende argumentasjon. Viktige forutsetninger for å få legene til å redusere bruken av antibiotika ved akutt bronkitt, er høy grad av sikkerhet i diagnostikken og grundig dokumentasjon for at alternativ behandlingsstrategi er til å stole på. Slike forutsetninger burde nå være til stede.

Hasse Melbye

Institutt for samfunnsmedisin
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

Litteratur

1. Gonzales R, Sande M. What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? *Lancet* 1995; 345: 665-6.
2. Orr PH, Scherer K, Macdonald A, Moffatt MEK. Randomized placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis: a critical review of the literature. *J Fam Pract* 1993; 36: 507-12.
3. Verheij TJM, Hermans J, Mulder JD. Effects of doxycycline in patients with acute cough and

- purulent sputum: a double blind placebo controlled trial. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 400-4.
4. Hahn DL. Acute asthmatic bronchitis: a new twist to an old problem. *J Fam Pract* 1994; 39: 431-5.
5. WONCA. ICHPPC-2-defined. 3. utg. Oxford: Oxford University Press, 1986: 72.
6. Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russel H, Vorland L, Thacker WL. Pneumonia, a clinical or radiographic diagnosis. Etiology and clinical features of lower respiratory tract infections in adults in general practice. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 647-55.
7. Ritland N, Melbye H. C-reaktivt protein, SR og hvite blodlegemer ved akutte nedre luftveislidelser. Nyttet av blodprøver ved diagnostisering av pneumoni. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 2249-52.
8. Melbye H, Berdal BP. Akutt bronkitt hos voksne. Kliniske funn, mikroorganismer og bruk av antibiotika. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 814-7.
9. Wijnands GJA. Diagnosis and interventions in lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1992; 92 (suppl 4A): 91-7.
10. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *JAMA* 1995; 273: 957-60.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
12. Cars H, Håkansson A. To prescribe - or not to prescribe - antibiotics. *Scand J Prim Health Care* 1995; 13: 3-7. ○

Resistensutvikling hos viktige sykdomsfremkallende bakterier

Infeksjoner med resistente bakterier er blitt et betydelig helseproblem i mange land. Situasjonen flere steder er så alvorlig at man må spørre seg om vi i løpet av relativt kort tid vil oppleve at den antibakterielle æra er over. I Norge er ikke problemet blitt stort ennå, men situasjonen kan snu. For å hindre en utvikling som den vi har sett i enkelte andre land, må det treffes effektive tiltak. Det er viktig å være restriktive i forskrivningen av antibiotika, å ha nøyaktige systemer for overvåking av den mikrobielle flora, og å ha varsling av resistensutvikling. Endelig er det viktig å utarbeide retningslinjer for hvordan infeksjoner med resistente bakterier skal behandles, og utarbeide isolasjonsprosedyrer for å hindre at slike infeksjoner får fotfeste og sprer seg.

Da de første antibakterielle midler ble tatt i bruk klinisk på 1940- og 50-tallet, ble de ansett for å være mirakelmedisiner. For første gang fikk legen mulighet til å behandle infeksjoner som tuberkulose og bakterielle pneumonier effektivt; sykdommer som hvert år krevde mange liv også i Norge. Mange trodde nok at man ved hjelp av de antibakterielle midlene langt på vei kunne utrydde de bakterielle sykdommene, og at andre infeksjonsforebyggende tiltak, som opprettholdelse av en streng hygiene og utvikling av vaksiner og annen immunterapi, ville miste sin betydning. Senere har utviklingen vist oss at de sykdomsfremkallende bakteriers tid ikke er over. Snarere tvert imot.

Til tross for at disse små organismene bare har et arvestoff på 2-4 millioner basepar, eller om lag 1 000 gener (mennesket har til sammenlikning 1000 ganger mer DNA (deoksyribonukleinsyre) per celle), har bakterier en svært velutviklet evne til å gjøre seg resistente mot antibakterielle midler. På mange områder har bakteriene i sin kamp for å beskytte seg mot antibakterielle midler i dag et klart forsprang på mennesket.

Ved hjelp av moderne genteknologi er mange av de resistensmekanismene som bakteriene kan utvikle, blitt klarlagt. De inndeles gjerne i tre hovedtyper:

- Bakteriene kan endre det bakteriemolekylet som det antibakterielle midlet virker på (drug target).

Bjørn-Erik Kristiansen

A/S Telelab,
Postboks 1868 Gulset,
3705 Skien

og
Medisinsk mikrobiologisk avdeling
9037 Universitetet i Tromsø

Yngvar Tveten

A/S Telelab
Postboks 1868 Gulset
3705 Skien

Kristiansen B-E, Tveten Y.

Emergence of drug-resistant pathogenic bacteria

Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 2663-8

In recent years the emergence of strains of drug-resistant bacteria has become a major health problem in many parts of the world. This has made it vitally necessary both to develop new antibacterial drugs and establish effective strategies to combat invading bacteria. In Norway, drug-resistant bacteria are a minor problem as yet, but the situation could change quite quickly if the necessary precautions are not taken. These include not prescribing antibacterial drugs too freely, and thoroughly surveying the extent of drug-resistance in an attempt to confine and prevent infection with resistant bacteria.

- Bakteriene kan produsere et eller flere enzymer som motvirker eller ødelegger det antibakterielle midlet.

- Bakteriene kan endre sin struktur slik at opptak i bakterien av antibakterielle midler blir hemmet.

Noen bakterier kan gjøre seg nytte av flere slike mekanismer samtidig. Grunnet for resistensutvikling er endringer som oppstår i bakteriens egne gener ved mutasjoner, delesjoner eller ved rekombinasjon av eget DNA. Hyppigere vil bakterien tilegne seg DNA-sekvenser utenfra for å utvikle resistens. I den mikrobiologiske flora som vi har i og på kroppen eller som omgir oss, finnes det et nærmest uendelig utvalg av resistensgener som kan spres horisontalt fra bakterieart til bakterieart, eller vertikalt fra morbakterie til datterbakterie. Når bakterien tar opp gener eller deler av gener fra denne naturlige «genbank», kan dette fremmede DNA inkorporeres i bakteriens eget kromosomale DNA.

Opptak av fremmed DNA kan skje ved direkte kontakt med andre bakterier (konjugasjon), ved å ta opp løselig eller nakent DNA fra f.eks. døde bakterier (transformasjon) eller ved at noen spesielle virusliknende partikler, de såkalte bakteriofager, kan frakte kromosomalt DNA fra en bakterie til en annen (transduksjon). Mange bakterier kan la seg infisere med andre typer virusliknende partikler, såkalte plasmider. Disse plasmidene bærer med seg egne plasmidgener som kan kode for resistens mot ett eller flere antibakterielle midler. Plasmidene etablerer seg hyppigst utenfor bakteriens kromosomale DNA, men vil benytte seg av bakteriens produksjonsapparat til å produsere sine resistensmolekyler og andre molekyler som er nødvendige for at plasmidet skal kunne formere seg inne i bakterien. Det eksisterer derfor en symbiose mellom plasmid og bakterie; plasmidet beskytter bakterien mot antibakterielle midler, og bakterien stiller sitt metabolske apparat til rådighet slik at plasmidet kan formere seg.

Ekstragener tas opp ved antibiotikapress

I utgangspunktet er det ikke hensiktsmessig for bakterien å hente inn ekstragener fra den naturlige genbanken eller å ta opp i seg plasmider. Erfaringen har vist at bakteriene i liten grad gjør dette hvis de ikke blir utsatt for et antibiotikapress. Jo sterkere press, dess mer sannsynlig er det at bakteriene tar opp ekstragener utenfra. Sterkt antibiotikapress oppstår når det i et bestemt miljø brukes mye antibakterielle midler. Det er også vist at noen antibiotika, f.eks. tetrasykliner, har større evne til å indusere antibiotikaresistens hos bakterier enn andre. Generelt gjelder at bredspektrede antibiotika har større evne å indusere ervervelsen av nye resistensgener. Det er vist, også her i Norge (1), at dersom et tidligere sterkt antibiotikapress opphører, f.eks. ved mindre forbruk eller ved skifte fra et antibiotikum til et annet, kan resistente bakterier «finne det hensiktsmessig» å kvitte seg med sine overflødige resistensgenskaper.

Erfaringen har vist at bakteriell resistens kan utvikles mot nær sagt alle antibakterielle midler. Konsekvensene for pasient og samfunn er alvorlige: Pasienter med infeksjoner forårsaket av resistente bakterier må ofte innlegges i sykehus, de får lengre sykehusopphold og de har en økt risiko før dødelig utgang av sin infeksjon (2). Infeksjoner med

resistente bakterier koster samfunnet store beløp. I USA er det beregnet at infeksjoner med resistente bakterier utgjør en merkostnad på minst 100 millioner dollar i året (3). En alvorlig konsekvens er den uheldige spiralen i valg av antibakterielle midler man kommer inn i: Resistens mot et middel fører til bruk av et alternativt og ofte mer bredspektrert middel. Resistens mot dette midlet skaper behov for et enda mer potent middel, osv. Enden på det hele kan bli at det ikke lenger finnes aktuelle midler å bruke.

I det følgende vil vi gi en oversikt over resistensmekanismer hos enkelte vanlig forekommende patogene bakterier, og vi vil forsøke å beskrive mønstre i spredningen av slike resistente bakterier. Vi vil også omtale situasjonen i Norge, og diskutere hvordan vi best kan forhindre at utvikling av bakteriell resistens kan etableres og spres i Norge.

Mycobacterium tuberculosis

Etter at tuberkulostatika ble tatt i bruk på 1950-tallet, har tuberkulose vært en sykdom i tilbakegang i den vestlige verden. De vanligst benyttede tuberkulostatika er isoniazid, rifampicin og pyrazinamid (ikke registrert i Norge) som førstevalgspreparater, og etambutol (ikke registrert i Norge) og streptomycin (ikke registrert i Norge) som andrevalgspreparater. Multiresistente tuberkelbakterier vil være resistente mot to eller flere av disse preparatene. Fra midten av 1980-årene er det rapportert om en økning i tuberkuloseforekomsten i flere land, og WHO anslår at det på verdensbasis årlig dør tre millioner mennesker av tuberkulose (4). Tuberkulose er derfor den infeksjonssykdommen som koster flest liv i verden i dag.

Årsakene til oppblomstringen av tuberkulose i både u- og i-land er flere, men er blant annet satt i sammenheng med økningen i antall HIV-infeksjoner, økning i levealder, den dårlige helsetilstanden blant fattige og hjemløse i vestlige storbyer og mangelen på ressurser til å gjennomføre antituberkuløs behandling i mange u-land. Særlig alvorlig er det at antall infeksjoner med multiresistente *Mycobacterium tuberculosis*-stammer øker (5). Personer som er smittet med HIV, sprøytemisbrukere og hjemløse er spesielt utsatt for infeksjon med multiresistente tuberkelbakterier, men det er også vist at ansatte i helseinstitusjoner som behandler slike pasienter, er utsatt for smitte (6). I en nylig undersøkelse fra USA (7) er det imidlertid vist at slik smitte kan forhindres dersom det innføres strengere isolasjonsregimer, at pasientene isoleres og behandles på egne isolater med undertrykkventilasjon, og at ansatte blir testet hyppigere med tuberkulintest og bruker munnbind med bedre filteregenskaper.

I nyere undersøkelser er det funnet at multiresistens hos tuberkelbakterien ikke skyldes introduksjon av resistensgener utenfra (plasmid eller transposoner), men en trin-

vis opphoping av mutasjoner i bakteriens eget kromosomale arvestoff (8). Mutasjonene medfører en endring av de strukturene i tuberkelbakterien som midlene mot tuberkulose er rettet mot, slik at preparatenes effekt svekkes eller uteblir. Sannsynlige årsaker til at *M tuberculosis* kan erverve multiresistens, er for kort behandlingstid, at for få tuberkulostatika inngår i behandlingsopplegget eller at pasientene ikke tar den foreskrevne medisin.

Haemophilus influenzae

Denne bakterien er naturlig følsom for penicillin. Mic-verdien for penicillin V (4 µg/ml) er imidlertid 16 ganger høyere enn for de bredspektrerte penicillinene (amoxicillin, pivampicillin, ampicillin, mic 0,25 µg/ml). Allikevel oppnås som oftest baktericid effekt med penicillin V gjennom en økning i doseringen til 70 mg/kg/døgn.

På 1970-tallet kom de første rapportene fra USA om penicillinresistens hos *H influenzae*. Resistensen skyldtes at bakterien hadde tatt opp i seg et plasmid som bar genet for et såkalt betalaktamaseenzym: penicillinase (9). Dette enzymet inaktiverer penicillin ved å bryte ned betalaktamringen i både smal- og bredspektrerte penicilliner. Frekvensen av penicillinaseproduserende *H influenzae*-stammer økte deretter raskt, og resistente bakterier dukket snart opp også i andre land. I to multisenterundersøkelser ble det funnet at 9,4% av alle *H influenzae*-stammer i USA var penicillinaseproduserende (10). I en større undersøkelse fra Europa der mer enn 2 500 bakterieisolater var undersøkt, ble det funnet at 20% av isolatene var penicillinasedannende (11). En viktig årsak til den raske økningen og spredningen av resistente *H influenzae*-stammer var et høyt forbruk av bredspektrerte penicilliner. Disse midlene var i utgangspunktet svært effektive mot bakterien, men i motsetning til penicillin V, har de stor evne til å inducere penicillinresistens i *H influenzae* og i andre bakterier. Et viktig tiltak for å forebygge utvikling og spredning av betalaktamaseproduserende *H influenzae*-stammer, er derfor å holde forbruket av bredspektrerte penicilliner på et minimum.

H influenzae kan være resistent også mot andre antibiotika; i den amerikanske multisenterundersøkelsen var 7,3% av stammene resistente mot trimetoprim-sulfametozol, 4,7% mot tetrasyklin og 2,8% mot kloramfenikol. Flere av stammene var multiresistente.

Også i Norge utgjør penicillinaseproduserende *H influenzae* et klinisk problem. Det er ikke blitt gjennomført noen systematisk undersøkelse eller registrering av slik resistens hos *H influenzae*-isolater i Norge. Statens institutt for folkehelse får tilsendt et stort antall stammer av *H influenzae* som er isolert fra blod og spinalvæske hos pasienter med meningitt og sepsis. De fleste av disse isolatene har kapsel av type b, mens isolater

fra luftveiene tilhører andre kapseltyper eller mangler kapsel.

I et materiale fra 1991 (12) ble det funnet at 8,5% av 150 isolater var penicillinaseproduserende. I 1992 hadde frekvensen av penicillinaseproduserende *H influenzae* økt til 10,5%. Utover dette er det funnet penicillinaseproduserende stammer i prøver fra adoptivbarn fra Korea, og fra bakteriologisk laboratorium ved Sentralsykehuset i Kristiansand er det meldt om en opphoping av penicillinaseproduserende stammer fra luftveiene (12).

Ved vårt laboratorium har vi ikke registrert noen økning i frekvensen av penicillinaseproduserende *H influenzae*. Som en konklusjon vil vi hevde at man ved mistanke om systemisk (kapsel type b)-infeksjon med *H influenzae* må forutsette at bakterien kan være penicillinaseproduserende, og at et standard behandlingsregime må ta hensyn til dette. Ved luftveisinfeksjoner forårsaket av *H influenzae* bør penicillin fremdeles være førstevalget.

Neisseria

Neisseria gonorrhoeae og andre *neisseria*-bakterier er naturlig følsomme for penicillin. Resistensutvikling mot andre antibiotika har ikke utgjort noe stort problem. Bredspektrert penicillin har vært førstevalget ved behandling av gonoré. I flere land ble det raskt påvist penicillinresistente gonokokker. Som hos *H influenzae*, skyldes gonokokkens resistens mot penicillin at bakterien har tatt opp et plasmid som koder for danning av betalaktamase (penicillinase). Ved sammenlikning av ulike penicillinaseproduserende *N gonorrhoeae*-stammer (PPNG) ble det funnet at en gruppe bakterier som var epidemiologisk knyttet til Vest-Afrika, hadde et betalaktamaseplasmid på 3,4 megadalton, mens en annen gruppe gonokokker som hadde sin opprinnelse i Det fjerne østen, inneholdt et betalaktamaseplasmid på 4,7 megadalton (13). I tillegg inneholdt mange stammer innenfor den siste gruppen av gonokokker også et plasmid på 24 megadalton, som fremmet spredningen av betalaktamaseplasmidet.

Senere har andre former for klinisk viktig resistens blitt påvist hos gonokokkene; kromosomalt betinget penicillinresistens, plasmidmediert tetrasyklinresistens og resistens mot spektinomycin (13). Hyppigheten av penicillinaseproduserende *N gonorrhoeae* er blitt så høy i mange land at penicillin ikke lenger er førstevalg i behandling av gonoré.

I Norge blir gonoré en stadig sjeldnere sykdom. I 1993 ble det meldt 346 tilfeller fra hele landet (14) mot 7992 tilfeller i 1983 (15). Frekvensen av PPNG er imidlertid sterkt økende. I 1987 utgjorde de 1,6% av alle gonokokkisolater mot 10,8% i 1991 (16). I et informasjonsskriv fra Statens institutt for folkehelse (17) oppgis PPNG-frekvensen i 1993 til 16,2%. I Norge har derfor en ekspertkomité anbefalt at gonoré ikke lenger

skal behandles med penicilliner, men med kinoloner; ciprofloxacin 500 mg eller ofloxacin 400 mg peroralt (18).

Neisseria meningitidis er tradisjonelt følsom for de fleste antibiotika. Penicillin er førstevalg i behandling av meningokokkinfeksjon. De siste årene er det kommet enkelte rapporter om stammer av *N meningitidis* som har nedsatt følsomhet for penicillin. I USA er frekvensen av slike meningokokker 4% (19). I Spania er forekomsten av meningokokkstammer med nedsatt følsomhet for penicillin hele 20% (20). I Norge, hvor vi har hatt en høy forekomst av meningokokksykdom siden begynnelsen av 1970-tallet, er det ikke funnet stammer som har nedsatt følsomhet for penicillin.

Mekanismen bak penicillinresistens hos meningokokker er forskjellig fra mekanismen hos gonokokkene og *H influenzae*. Penicillinresistensen skyldes ikke en plasmidforårsaket danning av betalaktamase med en påfølgende nedbryting av penicillinmolekylet. Hos meningokokkene skyldes penicillinresistensen en mutasjon i det kromosomale genet for bakteriens penicillinbindende protein type 2, PBP 2 (20). PBP 2 er en del av bakteriens cellevegg, og har normalt en høy bindingsevne til penicillin. Etter binding til PBP 2 fraktes penicillinmolekylet til den indre del av celleveggen. Her utøver penicillin sin bakteriedrepende effekt ved å ødelegge celleveggen. Mutasjoner i genet for PBP 2 fører til danning av PBP 2 med nedsatt evne til å binde til seg penicillin. Penicillinmolekylet blir derfor ikke fraktet til sitt bestemmelsessted, og får dermed ikke utøve sin antibakterielle effekt.

Erfaringsmessig kan det etter et primært tilfelle av meningokokksykdom i et miljø opptre ett eller flere sekundært tilfeller. I nesten alle land er det derfor vanlig å gi kjemoprofylakse til nærkontakter av primærpasienten for å utrydde smittestoffet fra miljøet og dermed hindre smittespredning. Sulfonamider er blitt benyttet både i behandling av meningokokksykdom og som kjemoprofylakse. I Norge ble sulfonamid benyttet på denne måten frem til begynnelsen av 1970-årene. Da oppstod det sulfonamidresistens i meningokokker. Siden da har nesten 90% av alle meningokokker fra pasienter i Norge vært resistente for sulfonamid. Dette har medført at sulfonamid ikke lenger kan benyttes i behandling av meningokokksykdom eller som kjemoprofylakse.

Vi har kartlagt mekanismen for sulfonamidresistens hos meningokokker (21, 22). Hos sulfonamidresistente meningokokker har vi funnet endringer (mutasjon og inserasjon) i bakteriens kromosomale gen for enzymet dihydropteroatsyntase. Dette enzymet er nødvendig for folinsyresyntesen hos meningokokkbakterien, og har paraminobenzosyre (PABA) som substrat. Sulfonamid likner på paraminobenzosyre og konkurrerer derfor med denne om å bindes til dihydropteroatsyntase. Dersom sulfonamid

bindes i stedet for paraminobenzosyre, blir den livsnødvendige folinsyresyntesen brutt, og bakterien dør. Ved endringer i genet for dihydropteroatsyntase slik vi ser det hos sulfonamidresistente meningokokker, endrer enzymet struktur slik at det fortsatt kan binde paraminobenzosyre, men ikke sulfonamider. Sulfonamider vil derfor ikke lenger kunne drepe bakterien, og kan ikke benyttes til kjemoprofylakse.

I Telemark har vi benyttet rifampicin til å utrydde den sykdomsfremkallende bakteriestammen fra pasientens miljø for å hindre sekundært tilfeller (23). Andre aktuelle midler til kjemoprofylakse ved meningokokksykdom er engangsdose med tredje generasjons kefalosporin (intramuskulært) eller kinoloner (peroralt).

Streptococcus pneumoniae

Pneumokokkene er naturlig følsomme for penicillin, og penicillin er førstevalget ved behandling av lokale og systemiske infeksjoner med denne bakterien. Som hos gonokokker og *H influenzae*, ble det på 1960-tallet funnet pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin (24). I årene som fulgte, kom det spredte rapporter fra flere land om enkelttilfeller av sykdom forårsaket av pneumokokker som var helt ($\text{mic} \geq 2 \mu\text{g/ml}$) eller delvis ($\text{mic} 0,1-1,0 \mu\text{g/ml}$) resistente mot penicillin. Først 10-15 år senere begynte penicillinresistens hos pneumokokker å bli et større klinisk problem.

I USA varierer frekvensen av penicillinresistente pneumokokker mellom 1,0 og 25,8% i ulike undersøkelser (25). I enkelte land i Europa er frekvensen enda høyere; i Spania økte frekvensen fra 6% i 1979 til 44% i 1989 (26) og i Ungarn er det funnet at mer enn 50% av pneumokokkene har nedsatt følsomhet for penicillin (27).

De penicillinresistente pneumokokkene har i liten grad spredd seg til de nordiske land. Under et møte i Stockholm i 1994 om antibiotikaresistens hos luftveispatogener (Antibiotic resistance in respiratory tract pathogens: clinical and therapeutic consequences, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 31.10-1.11.1994) kom det frem at frekvensen av penicillinresistente pneumokokker i de nordiske land ligger på ca. 2%. Et unntak er Island, der det på slutten av 1980-tallet opptrådte en epidemi med penicillinresistente pneumokokker (28). Opptil 20% av pneumokokkene på Island er resistente mot penicillin, og nesten alle de penicillinresistente stammene er også resistente mot trimetoprim-sulfametoxazol, tetrasyklin, erytromycin og kloramfenikol. Ved molekylærgenetisk analyse ble det funnet at denne multiresistente stammen høyst sannsynlig var introdusert til Island fra Spania. Dette illustrerer alvorret i problemet; bakteriell resistens kan spres av mennesker som reiser fra et område med store resistensproblemer til fjerntliggende områder der resistenspro-

blemet har vært ukjent. Mennesket er derfor en viktig «vektor» for spredning av resistensgener, og dette må det tas hensyn til i forebygging av slik spredning.

I Norge ble en pneumokokk med nedsatt følsomhet for penicillin første gang isolert fra en pasient med systemisk sykdom i 1983 (29). Etter dette har det ikke vært påvist noen økning i frekvensen av slike pneumokokkisolater. I 1993 ble det funnet at 0,8% av 394 systemiske stammer hadde nedsatt følsomhet for penicillin; i 1994 var tilsvarende tall 0,3% av 291 stammer. Det er å håpe at denne situasjonen kan bestå, men erfaringene fra Island bør tilsi at vi ikke kan forvente dette.

Pneumokokker kan også være resistente mot andre antibakterielle midler, som erytromycin, trimetoprim-sulfametoxazol, tetrasyklin og kloramfenikol (27). Resistens mot de tre første midlene forekommer sjelden, mens resistens mot kloramfenikol i enkelte land kan forekomme hos mer enn 60% av stammene. I Sør-Afrika er opptil 60% av pneumokokkisolater fra friske bærere resistente mot to eller flere midler samtidig (27). Disse stammene forårsaker imidlertid sjelden sykdom.

Streptococcus pyogenes gruppe A

Streptokokkene har alltid vært, og er fremdeles, følsomme for penicillin. Hvorfor denne bakterien, som har vært utsatt for så mye penicillin, ikke har utviklet resistens mot penicillinene, er en gåte. Gruppe A-streptokokker (GAS) forårsaker tonsillitt og en rekke andre mindre alvorlige infeksjoner. Siden 1988 har vi i Norge sett en betydelig økning i antall tilfeller med alvorlig GAS-infeksjon, først og fremst sepsis og nekrotiserende fasciitt.

Alvorlig GAS-infeksjon er oftest forårsaket av bakterier med et spesielt celleveggprotein, det såkalte M-1-proteinet (30), men dette proteinet er ikke knyttet til antibakteriell resistens. Gruppe A-streptokokkene kan derimot utvikle resistens mot erytromycin dersom forbruket økes. I Finland ble bruken av erytromycin tredoblet fra 1979 til 1989; fra 1988 til 1990 økte frekvensen av erytromycinresistente GAS fra 4% til 24% i isolater fra blodkultur, og fra 7% til 20% i isolater fra hals (31).

Enterokokker

Enterokokker er grampositive kokker som finnes normalt i tarmen hos friske individer. Bærertilstand i andre lokalisasjoner er uvanlig, bortsett fra hos pasienter og personale på sykehus (32).

I forbindelse med alvorlige infeksjoner er det vanlig å inndele enterokokkene i to undergrupper; *E faecalis* og *E faecium*. Årsaken til denne inndelingen er forskjellig i antibiotikaresistens og dermed også i valg av antibiotikum til behandling.

Enterokokkene har vært oppfattet som potensielt patogene mikrober siden århundre-

skiftet. De er en vanlig årsak til urinveisinfeksjoner og endokarditt. Enterokokkene finnes ofte i blandingsinfeksjoner i abdomen og det lille bekken, og kan en sjelden gang forårsake infeksjoner i sentralnervesystemet og hos nyfødte. I løpet av de siste år er enterokokkene dukket opp som en viktig kilde til infeksjoner oppstått i sykehus, og er angitt å representere opptil 12% av de isolater som forårsaker infeksjoner i sykehus (33). Viktige årsaker til dette er utstrakt bruk av antibiotika som enterokokkene er resistente for, bruk av intravaskulære- og urinveiskatetre, og en økning i antall eldre og alvorlig syke pasienter i sykehusene (34).

Relativ resistens mot betalaktamantibiotika er en karakteristisk egenskap hos enterokokkene, og denne egenskapen skyldes antakelig lav affinitet til betalaktamantibiotika fra enterokokkens penicillinbindende proteiner. Resistensen er mer uttalt for de semisyntetiske betalaktamastabile penicilliner enn for penicillin og ampicillin. Klinisk effekt på enterokokkene oppnås ikke med kefalosporiner, klindamycin eller linkomycin. Trimetoprim-sulfametoxazol har heller ikke baktericid effekt på enterokokkene. Bakterien uttrykker også lavgradig resistens mot aminoglykosider (skyldes dårlig opptak i enterokokkene), og disse midlene kan derfor kun benyttes i kombinasjon med penicillin/ampicillin eller vankomycin. Til sammen har da disse midlene en synergistisk effekt mot *E. faecalis*, men ikke mot *E. faecium*.

Hovedproblemet i våre dager er enterokokkenes evne til å ta opp nye resistensgener. Dette er også spesielt viktig for betraktningene omkring enterokokkene som årsak til infeksjoner oppstått i sykehus.

Det er beskrevet resistens for en rekke antimikrobielle midler. Resistens mot kloramfenikol skyldes produksjon av et enzym, kloramfenikolacyltransferase, som bryter ned kloramfenikol (35). Resistens mot erytromycin skyldes en endring i bindingsstedet for erytromycin på 23S rRNA (ribosomal ribonukleinsyre). Genet for denne bæres vanligvis av et transposon kalt Tn917. Dette transposonet kan også gjenfinnes i andre streptokokker (36).

Tetrasyklinresistens er vanlig (60–80%). Resistensen kan forårsakes av flere ulike gener, men finnes hovedsakelig i to varianter: økt effluks av tetrasyklin fra enterokokken (37) eller en mekanisme som beskytter cellens ribosomer fra inhibering av tetrasyklin (38).

Fra utlandet rapporteres det stadig om høygradig aminoglykosidresistens og samtidig resistens mot synergisme. Forekomsten av høygradig resistens mot de ulike aminoglykosider varierer fra sted til sted, men er vanligvis høyest mot streptomycin (39). I 1983 ble det for første gang påvist enterokokker som var resistente mot alle ulike aminoglykosider (40). Betalaktamaseproduserende enterokokker er nå også rapportert

fra flere steder i USA (41). Hybridiseringsstudier viser at betalaktamasegenet er nærmest homologt til det tilsvarende gen hos *S. aureus*, men genet uttrykkes forskjellig. Det er også påvist penicillinresistens uten betalaktamaseproduksjon. Denne resistensmekanismen skyldes endringer i enterokokkenes penicillinbindende proteiner (42).

Vankomycinresistens ble beskrevet i 1988, og representerer en alvorlig trussel mot pasienter i sykehus (43). Dette middel er ofte siste utvei i behandlingen av alvorlige enterokokkinfeksjoner, og da ofte i kombinasjon med et aminoglykosid. Det man også frykter, er at denne resistensmekanismen, som er overførbar mellom bakterier, også skal kunne overføres til *S. aureus*. Vankomycinresistente *S. haemolyticus* er allerede rapportert (44).

Behandlingsalternativene for multiresistente enterokokker er få. I slike tilfeller må man prøve ut kombinasjoner av eldre eller eksperimentelle antibiotikakombinasjoner (45).

I Norge er det kun rapportert noen få stammer med høygradig aminoglykosidresistens. Multiresistente enterokokker synes derfor foreløpig å være et lite problem her i landet.

Staphylococcus aureus

Allerede på 1950-tallet begynte penicillin å bli ubrukelig til behandling av stafylokokkinfeksjoner. Årsaken til penicillinresistens var produksjon av betalaktamase-enzymet penicillinase, som nedbryter penicillinmolekylet. I Norge er i dag mer enn 90% av *S. aureus* resistente mot penicillin.

Dette ble fulgt opp med utviklingen av såkalte penicillinastabile penicilliner. Disse midlene var motstandsdyktige mot penicillinase fra stafylokokkene, og kom i klinisk bruk i 1959–60. Eksempler på slike penicillinastabile penicilliner er meticillin og oxacillin.

Allerede på begynnelsen av 1960-tallet ble de første isolatene av gule stafylokokker som var resistente for meticillin, påvist, og i 1963 ble den første sykehusepidemi med meticillinresistente *S. aureus* (MRSA) beskrevet (46, 47). Resistensmekanismen var imidlertid denne gang en helt annen enn overfor penicillin. Resistensen mot meticillin var heterogen. Det vil si at bare en av 10^4 – 10^8 bakterier uttrykte resistensen. Antall bakterieceller som uttrykte resistensen, kunne økes betraktelig ved å utsette stammen for penicillin. Siden meticillin ikke lenger er i bruk i Norge, vil man heller benytte uttrykket oxacillinresistente *S. aureus* (ORSA), da begge de registrerte penicillinastabile penicilliner er derivater av oxacillin.

I ettertid har det vist seg at oxacillinresistens kan forårsakes av tre ulike mekanismer. Den vanligste mekanismen, som var den som først ble beskrevet, skyldes endringer i bakteriens penicillinbindende proteiner

(PBP). Det har vist seg at oxacillinresistente stafylokokker produserer et nytt penicillinbindende protein, PBP 2a eller PBP 2', i tillegg til de vanlige PBP (48). Genet som koder for dette nye proteinet, kalles *mec A*. Grad av resistens som uttrykkes, er imidlertid avhengig av en rekke andre faktorer (49).

Dette nye penicillinbindende proteinet har meget lav affinitet for penicillin, og kan i tillegg overta for de andre PBP-proteinene, som er inaktivert av penicillin når det gjelder syntese av bakteriens cellevegg (48). Siden denne resistenstypen er heterogen, kreves det spesielle rutinemessige metoder i det mikrobiologiske laboratorium, og helst genetiske metoder (polymerasekjedereaksjon) for verifisering av tilstedeværelsen av *mec A*-genet (50).

Oxacillinresistens er også en markør for resistens mot andre betalaktamantibiotika, inkludert alle kefalosporiner og imipenem. Selv om ikke in vitro-undersøkelse indikerer resistens mot disse midler, er det vist at man får terapivikt in vivo.

Lavgradig oxacillinresistens kan også skyldes hyperproduksjon av betalaktamase eller endringer i de normale penicillinbindende proteiner. Begge disse mekanismene er uvanlige, og har sannsynligvis liten klinisk betydning.

Forekomsten av oxacillinresistente *S. aureus* varierer betydelig i ulike land. Forekomsten er størst på sykehus i Spania, Italia og Frankrike, med en isolasjonshyppighet på 25–35% (51). I intensivavdelinger kan frekvensen komme opp i > 50%. I alle de nordiske land er frekvensen 0,2–0,4%, men man bør spesielt merke seg at > 50% av isolatene i Norden er fra pasienter som har vært innlagt i sykehus i utlandet.

Oxacillinresistente *S. aureus* er hyppig multiresistente (51). Gjennomsnittstall fra Europa viser følgende resistensnivåer: erytromycin 66%, klindamycin 59%, ciprofloxacin 80%, rifampicin 31%, trimetoprim-sulfametoxazol 62%. Det påvises ofte også resistens mot et eller flere aminoglykosider, men mange stammer er fortsatt følsomme for gentamicin. Det er ikke påvist resistens mot vankomycin.

Resistensforholdene hos oxacillinfølsomme *S. aureus* er betydelig mindre uttalt, og betyr lite for valget av behandlingsalternativer blant midlene som er effektive mot stafylokokkene.

Koagulasenegative stafylokokker

Koagulasenegative stafylokokker har økende betydning som årsak til nosokomiale infeksjoner, og kan ikke lenger uten videre betraktes som forurensning i mikrobiologiske prøver. Tall fra USA indikerer en betydelig økning i forekomsten av signifikante nosokomiale bakteriemier med koagulasenegative stafylokokker: fra 9% i 1980 til 27% i 1989 (52). Samtidig har økningen i andelen

koagulasenegative stafylokokker som er oxacillinresistente, økt betydelig, fra 20 til 60 % (52).

De aller fleste signifikante nosokomiale koagulasenegative stafylokokkisolater identifiseres som *S epidermidis* (53). *S saprophyticus* forårsaker om lag 10 % av alle urinveisinfeksjoner hos unge kvinner. Grensen for signifikant bakteriuri har tradisjonelt vært satt til 100 000 bakterier eller mer per ml urin. Fordi stafylokokkene vokser relativt langsomt i urin, er det anbefalt å senke grensen ved funn av stafylokokker til 10^2 – 10^4 bakterier per ml urin (54).

Resistensmekanismene overfor betalaktamantibiotika er identiske for koagulasenegative stafylokokker og *S aureus*. Andelen penicillinaseproduserende koagulasenegative stafylokokker ligger på mellom 80 og 90 % (55), altså omtrent på samme nivå som *S aureus*. Andelen oxacillinresistente koagulasenegative stafylokokker ligger som nevnt betydelig høyere enn for *S aureus*. Også her er resistensmekanismene like, men resistensen uttrykkes mer heterogent for koagulasenegative stafylokokker, slik at det stilles enda større krav til de mikrobiologiske laboratoriene for deteksjon av denne resistensen (48).

Også oxacillinresistente koagulasenegative stafylokokker er i utstrakt grad multiresistente. Følgende generelle resistenstall er hentet fra USA i 1990 (55): 61 % resistente for gentamicin, 75 % resistente for erytromycin, 60 % resistente for klindamycin, 35 % resistente for tetrasyklin og 23 % resistente for kloramfenikol. Resistensen for aminoglykosider er minst uttalt for gentamicin (56). Også nyere fluorokinoloner har det raskt utviklet seg resistens mot. Økningen i antall resistente isolater i Storbritannia har økt fra 0,6 % i 1987 til 7,4 % i 1989. Tall fra USA indikerer nærmere 30 % resistens (53). Alle koagulasenegative stafylokokker unntatt *S haemolyticus* er følsomme for vankomycin (57). I USA har 7 % av *S epidermidis* og 21 % av *S haemolyticus* vist nedsatt følsomhet for teicoplanin. Erfaringer fra vårt eget land indikerer tilsvarende tall for koagulasenegative stafylokokker. I intensivavdelingene ved de store norske sykehus er også andelen oxacillinresistente koagulasenegative stafylokokker over 50 %. Også i Norge er de fleste stammer multiresistente, men følsomheten for aminoglykosider er noe bedre.

Kommentarer

Det er stor enighet om at hovedårsaken til den økte utbredelsen av resistente bakterier skyldes et stort forbruk av antibakterielle midler, spesielt av bredspektrede midler. I Norge har vi til nå unngått de store problemene med resistente bakterier, selv om det i den nye smittevernloven av 1.1.1995 (58) for første gang er innført nominativ meldeplikt for påvisning av resistente bakterier (penicillinresistente pneumokokker og oxacillin-

resistente gule stafylokokker skal meldes som gruppe B-sykdom). Vi har hatt enkeltutbrudd i Norge med resistente bakterier (16, 59–61), men dette har ofte vært knyttet til importerte tilfeller, og bakteriene synes ikke å ha spredd seg videre. De viktigste grunnene til at vi i Norge har vært forskånet for resistensproblematikken, er at norske myndigheter har vært restriktive med hensyn til å registrere legemidler, og at norske leger har vært tilsvarende restriktive i forskrivningen av antibakterielle midler og har unngått for mye bruk av bredspektrede antibiotika. Men hvor lenge vil situasjonen vare?

Det finnes flere faresignaler som vi bør ta alvorlig. På grunn av den økte resistens hos gonokokkene mot penicilliner, anbefaler norske myndigheter nå at gonoré skal behandles med ciprofloxacin i stedet for med bredspektrede penicilliner. Kunne dette ha vært unngått om vi i stedet for bredspektrede penicilliner hadde benyttet smalspektret penicillin? Det har de siste årene kommet flere mer potente og bredspektrede antibiotika, som nye kefalosporiner og andre betalaktamantibiotika (aztreonam, imipenem), nye makrolider (claritromycin, azitromycin) og kinoloner (ofloxacin og ciprofloxacin) som markedsføres aggressivt av legemiddelindustrien. Midlene ser ut til å erstatte mer tradisjonelle og smalspektrede antibiotika.

Ifølge statistikk fra Norsk Medisinaldepot (62) økte forbruket av antibakterielle midler (ATC gruppe J01 Antibakterielle midler til systemisk bruk) fra 13 DDD/1 000 innbygger/døgn i 1989 til 16,2 DDD/1 000 innbygger/døgn i 1993. Det tilsvarende er økning på 34 %. Ser man på de ulike preparatgruppene, finner man at økningen i forbruk av tetrasykliner, betalaktamantibiotika og aminoglykosider lå på om lag 30 % for alle tre i denne perioden. Forbruket av kefalosporiner økte med 56 %, mens det var et fall i forbruket av sulfonamider og trimetoprim på 7 %. Kinolonene, som er et av de mest bredspektrede antibakterielle midlene på markedet i dag, ble tatt i bruk i 1990. Kinolonene har hatt den største prosentvise økning, med 2 000 %. Riktignok var forbruket relativt beskjedent; 0,01 DDD/innbygger/døgn i 1990 mot 0,20 i 1993, noe som skyldes at midlet inntil nylig hovedsakelig ble benyttet til pasienter i sykehus. Allikevel var forbruket av kinoloner i 1993, tre år etter registrering, fire ganger så høyt som forbruket av aminoglykosider (0,05 DDD/innbygger/døgn) og nesten halvparten av forbruket av alle kefalosporiner (0,39 DDD/innbygger/døgn). Dette tyder på at kinolonene meget raskt er blitt et populært middel i norske sykehus. Etter vår mening er dette en utvikling som det er grunn til å sette spørsmålsteget ved. Vi skal også være klar over at det i 1993 ble brukt mer enn to tonn med kinolonsubstanser til behandling i fiskeoppdrettsanlegg.

For å forhindre at bakteriell resistens skal bli et betydelig problem i Norge, er det nødvendig med et samspill mellom våre helse-

myndigheter, de mikrobiologiske laboratorier og de praktiserende leger i og utenfor sykehus. Myndighetene må opprettholde en restriktiv registrering og stimulere til et adekvat forbruk av antibakterielle midler. De mikrobiologiske laboratorier må overvåke den bakterielle flora, og gi rask informasjon om endringer i den bakterielle resistens. Laboratoriene må også kunne gi sine rekvirenter råd om hensiktsmessig antibakteriell behandling. Fordi floraen endres over tid og varierer fra sted til sted, vil bruken av antibakterielle midler måtte variere. Endelig har de praktiserende leger i og utenfor sykehus et særlig ansvar i å være restriktive i sin forskrivning. To spørsmål må alltid stilles:

– Er det nødvendig å starte antibakteriell behandling?

– Kan det velges et smalspektret preparat?

Sammen har vi et ansvar for å lære opp befolkningen til ikke å forvente at antibakterielle midler skal brukes ved enhver feber-tilstand.

Litteratur

1. Kristiansen BE, Vorland L, Myhr K, Aalen O. Antibiotikaforbruk og endringer i *Escherichia coli* resistensmønster. Tidsskr Nor Lægeforen 1983; 103: 1686–8.
2. Holmberg SD, Solomon SD, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. Rev Infect Dis 1987; 9: 1065–78.
3. Phelps CE. Bug/drug resistance: sometimes less is more. Med Care 1989; 27: 194–203.
4. Bjune G, Heldal E. Det globale tuberkuloseproblemet. Tidsskr Nor Lægeforen 1994; 114: 578–81.
5. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York 1988–1991. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1991; 40: 585–91.
6. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*; a risk to patients and health care workers. Ann Intern Med 1992; 117: 191–6.
7. Wenger PN, Otten J, Breeden A, Orfas D, Beck-sague CM, Jarvis WR. Control of nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among health care workers and HIV-infected patients. Lancet 1995; 345: 235–40.
8. Heym B, Honore N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Schurra C, Jacobs WR jr. et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. Lancet 1994; 344: 293–8.
9. Jorgensen JH. Update on mechanisms and prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Clin Microbiol Rev 1992; 14: 1119–23.
10. Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C. National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 180–5.
11. Kayser FH, Morenzoni G, Santanam P. The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 810–7.
12. Høiby EA, Lermark G. Betalaktamasedan-

- nende systemiske Haemophilus influenzae type b (Hib) i Norge 1991-1992. MSIS-rapport 1992; 20: 49.
13. Brunton J, Clare D, Meier MA. Molecular epidemiology of antibiotic resistance plasmids of Haemophilus species and Neisseria gonorrhoeae. Rev Infect Dis 1986; 8: 713-24.
 14. MSIS-årsrapport 1993. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1993.
 15. MSIS-årsrapport 1983. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1983.
 16. Lassen J. Insidens av gonore og penicillinaseproduserende GC-isolater i Norge 1991. MSIS-rapport 1992; 20: 28.
 17. Statens institutt for folkehelse. Informasjonskriv til landets mikrobiologiske laboratorier, 22.4.94. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1994.
 18. Statens institutt for folkehelse. Brev til landets mikrobiologiske laboratorier, 29.12.94. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1994.
 19. Jackson LA, Tenover FC, Baker C, Plikaytis BD, Reeves MW, Stocker SA et al. Prevalence of Neisseria meningitidis relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. J Infect Dis 1994; 169: 438-41.
 20. Saez-Nieto JA, Lujan R, Berron S, Campos J, Vinas M, Fuste C et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant Neisseria meningitidis in Spain: a 5-year history (1985-1989). Clin Infect Dis 1992; 14: 394-402.
 21. Kristiansen BE, Rådstrøm P, Jenkins A, Ask E, Facinelli B, Skøld O. Cloning and characterization of a DNA fragment that confers sulfonamide resistance in a serogroup B, serotype 15 strain of Neisseria meningitidis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2277-9.
 22. Rådstrøm P, Fermer C, Kristiansen BE, Jenkins A, Skøld O, Swedberg G. Transformational exchanges in the dihydropteroate synthase gene of Neisseria meningitidis: a novel mechanism for acquisition of sulfonamide resistance. J Bacteriol 1992; 174: 6386-93.
 23. Kristiansen BE, Tveten Y, Ask E, Knapkog AB, Reiten T, Steen-Johnsen J et al. Meningokokkprosjekt Telemark. Tidsskr Nor Lægeforen 1993; 113: 2933-7.
 24. Kislak JW, Razavi LMB, Daly AK, Finland M. Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. Am J Med Sci 1965; 250: 261-8.
 25. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview. Clin Infect Dis 1992; 15: 77-83.
 26. Fenoll A, Bourgon CM, Munoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infection in Spain. Rev Infect Dis 1991; 13: 56-60.
 27. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 171-96.
 28. Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for introduction of a multiresistant clone of serotype 6B Streptococcus pneumoniae from Spain to Iceland in the late 1980s. J Infect Dis 1993; 168: 156-63.
 29. Høiby EA, Sandven P, Jenum P. Antibiotika-resistens hos pneumokokker. MSIS-rapport 1985; 13: 19/20.
 30. Chelsom J, Halstensen A, Haga T, Høiby EA. Necrotising fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. Lancet 1994; 344: 1111-5.
 31. Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. N Engl J Med 1992; 326: 292-7.
 32. Smyth CJ, Docent MA, Halpenny MK, Ballagh SJ. Carriage rate of enterococci in the dental plaque of haemodialysis patients in Dublin. Br J Oral Maxillofac Surg 1987; 25: 21-33.
 33. Centers for Disease Control. CDC surveillance summaries. National nosocomial infection surveillance, 1984. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1986; 35 (suppl 1): 17SS-25SS.
 34. Murray B. The life and times of enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990; 1: 46-65.
 35. Brunton J. Antibiotic resistance in enterococci. I: Bryan LT, red. Antimicrobial resistance. New York: Academic Press, 1984.
 36. Leblanc DJ, Inamine JM, Lee LN. Broad geographical distribution of erythromycin, and streptomycin resistance determinants among group D streptococci of human and animal origin. Antimicrob Agents Chemother 1986; 29: 549-55.
 37. McMurry LM, Park BH, Burdett V, Levy SB. Energy-dependent efflux mediated by class L (TetL) tetracycline resistance determinant from streptococci. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1648-50.
 38. Burdett V. Streptococcal tetracycline resistance mediated at the level of protein synthesis. J Bacteriol 1986; 165: 564-9.
 39. Murray BE, Tsao J, Panida J. Enterococci from Bangkok, Thailand, with high-level resistance to currently available aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 799-802.
 40. Zervos MJ, Kaufmann CA, Therasse PM, Bergmann AG, Mikesell TS, Schaberg DR. Nosocomial infection by gentamicin-resistant Streptococcus faecalis: an epidemiological study. Ann Intern Med 1987; 106: 687-91.
 41. Murray BE, Mederski-Samoraj B. Transferable betalactamase: a new mechanism for in vitro penicillin-resistance in Streptococcus faecalis. J Clin Invest 1983; 77: 289-93.
 42. Williamson R, LeBouguenec CL, Gutmann L, Horaud T. One or two low affinity penicillin-binding proteins may be responsible for the range of susceptibility of Enterococcus faecium to benzylpenicillin. J Gen Microbiol 1985; 131: 1933-40.
 43. Nicas TI, Wu CYE, Hobbs JN jr., Preston DA, Allen NE. Characterisation of vancomycin resistance in Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1121-4.
 44. Schwalbe RS, Stapleton JK, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med 1987; 316: 927-31.
 45. Sader HS, Pfaller MA, Tenover FC, Hollis RJ, Jones RN. Evaluation and characterization of multiresistant Enterococcus faecium from 12 U.S. medical centers. J Clin Microbiol 1994; 11: 2840-2.
 46. Dowling HF. The newer penicillins. Clin Pharmacol Ther 1961; 2: 247-52.
 47. Stewart GT, Holt RJ. Evolution of natural resistance to the newer penicillins. BMJ 1963; 1: 308-11.
 48. Chambers H. Methicillin-resistant staphylococci. Clin Microbiol Rev 1988; 2: 173-86.
 49. de Lencastre H, Tomasz A. Reassessments of the number of auxiliary genes essential for expression of high-level methicillin resistance in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1994; 11: 2590-8.
 50. Brakstad OG, Mæland JA, Tveten Y. Multiplex polymerase chain reaction for detection of genes for Staphylococcus aureus thermonuclease and methicillin resistance and correlation with oxacillin resistance. APMS 1993; 101: 681-8.
 51. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 1: 50-5.
 52. Schaberg DR, Culver DH, Gaines RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991; 91 (suppl 3B): 725-35.
 53. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1994; 10: 2231-7.
 54. Stamm WE. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria. Urology 1988; 32 (suppl): 6-10.
 55. Archer GL, Scott J. Conjugative transfer genes in staphylococcal isolates from the United States. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2500-4.
 56. Karchmer AW, Archer GL. Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis prosthetic valve endocarditis; microbiological and clinical observations as guide to therapy. Ann Intern Med 1983; 98: 447-55.
 57. Goldstein FW, Coutrot A, Seiffer A, Acar JF. Percentage and distributions of teicoplanin- and vancomycin-resistant strains among coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 899-900.
 58. Lov om vern mot smittsomme sykdommer (smittevernloven). Odelstinget, 25.5.1995.
 59. Høiby EA, Jenum P, Strøno G, Lystad A. Penicillinaseproduserende og kloramfenikolresistente Haemophilus influenzae. MSIS-rapport 1984; 12: 9.
 60. Andersen BM, Almdahl SM, Sørli D, Hotvedt R, Backer-Christensen J, Nicolaisen RB et al. Enterobacter cloacae-infeksjoner ved Regionssykehuset i Tromsø. Tidsskr Nor Lægeforen 1990; 110: 342-7.
 61. Refsahl K, Andersen BM. Koagulasenegative stafylokokker - problembakterier på sykehus. Nord Med 1991; 106: 228-31.
 62. Øydvin K, red. Legemiddelforbruket i Norge 1989-1993. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1994.

Tidsskrift for Den norske lægeforening

Infeksjonssykdommer – nye og gamle i nye former

Infeksjonssykdommer har en viktig plass i menneskets historie. I tidligere tiders større og mindre kriger har selve kamphandlingene kostet atskillig færre menneskeliv enn infeksjonssykdommene, som regelmessig ledsaget felttogene. Ifølge historikere er det først i vår tid at menneskeskapt våpensystemer er blitt mer effektive enn mikroorganismene. I middelalderen tok svartedauden livet av en firedel av Europas befolkning på fire år, og hadde stor innflytelse, bl.a. på Norges selvstendighet de neste 300 år. I begynnelsen av vårt århundre krevde influensapandemien nærmere 20 millioner menneskeliv.

Mer kunnskap om de forskjellige aspekter ved infeksjonssykdommer har fått store konsekvenser. Først ble årsaken til mange sykdommer klarlagt, og deres epidemiologiske forhold og overføringsmekanisme kjent. Forbedringer i sosiale og hygieniske tilstander og introduksjon av effektive vaksiner og antimikrobielle midler har redusert forekomst og spredning av enkelte infeksjonssykdommer betydelig. Det er til og med eksempler på at det er mulig å eliminere infeksjoner totalt både i et begrenset geografisk område og globalt.

Kopper eksisterer ikke lenger som human sykdom. Mange infeksjonssykdommer kan effektivt forebygges og behandles. Denne utviklingen har gitt stor optimisme, og mange, inkludert fagfolk og helsemyndigheter, trodde en tid at infeksjonssykdommer ville opphøre å eksistere som et helseproblem av betydning. Mange kjenner den klassiske historien om en av Norges fremste infeksjonsmedisinere, som bare for noen få tiår siden overveide sterkt å skifte fagområde fordi feltet ikke representerte noen utfordring lenger. Så feil kan man ta!

Stadig nye problemstillinger

De siste decenniens utvikling har vist at sykdommer som skyldes smittsomme agens stadig er aktuelle. Sykdommene er delvis nye, eller i alle fall ikke tidligere identifisert, og delvis gamle, kjente som dukker opp i nye former og med nye problemstillinger. Den engelskspråklige litteratur definerer disse som «emerging» og «reemerging» infeksjoner. Det er mange av begge typer: HIV-epidemien er det viktigste eksempel på den første. I tillegg kan legionærsykdom, Ebola-feber, toksisk sjokk syndrom, Lyme-syk-

dom, luftveisinfeksjoner forårsaket av hantavirus og tarminfeksjoner forårsaket av *Escherichia coli* type 0157 nevnes som noen av de mest omtalte nye infeksjoner.

Prioner er nå erkjent som overførbare etiologiske agens for flere animalske og humane sykdommer. Nøkkelrollen *Helicobacter pylori* spiller ved kronisk infeksjon og ulcus i duodenum og ventrikel, kan nevnes som eksempel på gamle kjente sykdommer med en nyoppdaget mikrobiell faktor i etiologien. Streptokokker, multiresistente stafylokokker og enterokokker, og ikke minst multiresistente tuberkelbakterier, er noen av de gamle, kjente bakterier som presenterer seg med nye problemer.

Vi har ingen enkle svar på hvorfor denne utviklingen skjer. Det er ingen enkeltårsak, men en rekke medvirkende faktorer. Forandringer i samfunnsstruktur, sterke befolkningskonsentrasjoner kombinert med fattigdom, dårlige hygieniske forhold, økologiske forandringer som følge av befolkningsvekst og industriell virksomhet og rask forflytting av mennesker er bare noen av de mest iøynefallende generelle problemer. Helveesenet medvirker med bl.a. overfor-

bruk og misbruk av antibiotika og utilstrekkelig gjennomførte vaksinasjonsprogrammer. Variasjoner i mikroorganismenes virulens er også sannsynligvis en medvirkende årsak.

Pasienter med sterkt redusert immunforsvar, er en ny og stadig voksende gruppe med spesielle infeksjonsproblemer. Immunsuppressiv behandling er nå en viktig del av mange behandlingsregimer. Pasienter som har fått overført organer eller celler, er blant de mest typiske representanter for denne gruppen. I Norge blir ca. 200 pasienter nyretransplantert hvert år. Noen får overført andre organer, andre får beinmargsceller. Størparten av disse pasienter lever med sitt transplantat i mange år, takket være effektiv immunsuppressiv terapi. Denne behandlingen fører dessverre til et redusert immunforsvar mot infeksjoner. Disse infeksjonene skyldes ofte bakterier, virus, sopp og parasitter som vi stort sett ikke ser hos pasienter med intakt immunforsvar.

Internasjonal diskusjon om problemet

Infeksjonssykdommers nye ansikt og de farene de representerer for oss, blir erkjent i stadig større grad. Problemet diskuteres i internasjonale og nasjonale fora, der Verdens helseorganisasjon, Verdensbanken og andre tunge organisasjoner medvirker. Spesielle programmer initieres med tanke på etablering av nasjonal og internasjonal kommunikasjon og samarbeid med deltakelse av ledende personer fra mange land. Et slikt program, «Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED)», ble etablert i 1993 etter en konferanse i Genève med Verdens helseorganisasjon og Federation of American Scientists som hoveddeltakere. Verdens helseorganisasjon har også tatt initiativ til to globale programmer, et for oppdagelse og påvisning av nye virale sykdommer og et for overvåking av resistensutvikling. Internasjonalt ledende autoriteter har vist stor interesse for problemet (1–8). Et nytt tidsskrift, «Emerging Infectious Dis-

eases» er nylig etablert ved det amerikanske folkehelseinstituttet, Centers for Disease Control. Det er også gjort meget for å spre informasjon i befolkningen i form av omfattende presentasjoner i dagsaviser, i tidsskrifter som Time og Newsweek, i fjernsynsprogrammer og i omfangsrrike bøker (9).

Problemen har også vært omtalt flere ganger i Tidsskriftet (10–17), men det er viktig at informasjonsberedskapen opprettholdes og oppdateres. Derfor starter Tidsskriftet en temaserie om aktuelle problemer i forbindelse med infeksjonssykdommer. Det er ikke hensikten å presentere en komplett oversikt, men det legges vekt på artikler om sentrale problemer innen feltet.

I dette nummer av Tidsskriftet presenteres to artikler om økologiske og epidemiologiske aspekter. Tore Midtvedt (18) omtaler mikroorganismenes plass i vårt økosystem. Han minner oss om at mikroorganismene betyr langt mer enn de sykdommene de forårsaker. Mange av mikroorganismene er svært nyttige, og det er bare noen få som fører til sykdom. Når vi griper inn i dette innviklede systemet med overdreven bruk av antibiotika, kan det få store konsekvenser. Utvikling av resistente stammer er bare den mest kjente og iøynefallende forandring vi vet om. Arve Lystad & Liv Birkeland Flugsrud (19) gjennomgår den epidemiologiske situasjonen for de viktigste infeksjonssykdommer i Norge. De påpeker den stadige forandringen i forekomsten av de forskjellige infeksjoner, og diskuterer noen av de viktigste årsakene til disse forandringene. De understreker betydningen av kontinuerlig kontroll, aktiv profylakse og oppfølging her i landet. De påpeker også at sykdomsforekomst i, og smittespredning fra, andre land spiller en viktig rolle.

Serien vil presentere nye sykdommer og nye sider ved tidligere erkjente sykdommer, og de ulike artiklene vil omhandle patogenese, immunitet, diagnostikk, forebygging og behandling. Det er mange problemer som kunne vært inkludert i serien, men som vi ikke rekker å ta

med nå. Vi håper at artikkelserien vil virke som en tankevekker og en påminnelse om at infeksjoner og infeksjonssykdommer både i dag og i fremtiden har stor betydning for enkeltpasienter og folkehelsen.

Mikos Degré

Kaptein W. Wilhelmsen og
frues Bakteriologiske Institutt
Rikshospitalet

Litteratur

1. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, red. Emerging infections. Microbial threats to health in the United States. Washington DC. National Academy Press, 1992.
2. Lederberg J. Crowded at the summit: emergent infections and the global food chain. *ASM News* 1993; 59: 162–3.
3. Pasvol G. Tuberculosis, past, present and future. *J Infect* 1993; 27: 5–10.
4. Porter DH, AcAdam KPWJ, red. Tuberculosis. Back to the future. Chichester: Wiley & Sons, 1993.
5. Lederberg J. Emerging infections: private concerns and public responses. *ASM News* 1994; 60: 233.
6. Satcher D, Fauci AS. Two views on the problem of emerging infectious diseases. *ASM News* 1994; 60: 234–5.
7. Culliton B. Emerging viruses, emerging threat. *Science* 1990; 247: 279–80.
8. Hyde B. Anticipating the arrival of the post-antibiotic era. *ASM News* 1994; 60: 243–4.
9. Garrett L. The coming plague. Newly emerging diseases in a world out of balance. New York: Farrar, Straus and Giroux, 1994.
10. Øvreberg K. Tuberkulose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 1052–3.
11. Stormark M, Aavitsland P, Lystad A. Prevalens av sykehusinfeksjoner i norske somatiske sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 173–7.
12. Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Hasseltvedt V. Global spredning av Salmonella – økt smittepress i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2125–9.
13. Dobloug JH. Norsk smittevern i et nytt Europa. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2135–8.
14. Lystad A. Norsk smittevern i et internasjonalt perspektiv. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2089–90.
15. Bjune G, Heldal E. Det globale tuberkuloseproblemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 578–81.
16. Bruun JN, Strand ØA. Alvorlige streptokokk-infeksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 3295–6.
17. Godal T. Mikrobene slår tilbake. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 551.
18. Midtvedt T. Mikrobiologi og økologi – mikrobeaspektet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2896–8.
19. Lystad A, Flugsrud L, Birkeland. Smittsomme sykdommer i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 2899–903. ○

Antibiotika snart over og ut?

Økende bakteriell resistens i globalt og norsk perspektiv

Problemene med antibiotikaresistente bakterier har gradvis økt de siste 20 årene over hele verden. Fra omkring 1988 er situasjonen blitt ytterligere forverret i og med en rekke utenlandske funn av totalresistente og ikke behandlingsbare mikrober (superbugs). Med unntak av enkelte funn av meticillinresistente gule stafylokokker og vancomycinresistente enterokokker, har Norge heldigvis så langt vært forskånet for denne problematikken.

Artikkelen gir en oversikt over problemkomplekset med multiresistente bakterier. Vi gir også råd om mulige tiltak for å forhindre seleksjon og spredning av slike mikrober i Norge. Innføring av infeksjonskontrollprogrammer ved våre somatiske sykehus og en fortsatt restriktiv og fornuftig antibiotikapolitikk i hele samfunnet er av avgjørende betydning.

Helt siden penicillin ble kommersielt tilgjengelig på 1940-tallet, har problemene med antibiotikaresistente bakterier gradvis økt (1–4). Frem til 1970-tallet var antall involverte mikrober likevel begrenset (viktigste eksempel: gule stafylokokker). De siste 15–20 årene har problemet akselerert, og mange av våre vanlige humanpatogene mikrober har nå utviklet variende grad av multiresistens.

Den genetiske bakgrunn for antibiotikaresistens er i de fleste tilfeller ekstrakromosomale strukturer (plasmider). Til forskjell fra kromosomalt mediert resistens, som særlig nedarves ved celledeling og derfor som regel begrenses til kun én bestemt bakteriestamme, vil plasmider kunne dupliseres og overføres også mellom celledelingene. Plas-

Mogens Jensenius*
Medisinsk avdeling
Diakonhjemmets sykehus
0319 Oslo

Bent von der Lippe
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk

Kjetil Melby
Martin Steinbakk
Mikrobiologisk avdeling
Laboriemedisinsk klinikk

Ullevål sykehus
0403 Oslo

* Nåværende adresse:
Mogens Jensenius
Medisinsk avdeling
Lovisenberg diakonale sykehus
0456 Oslo

Jensenius M, Lippe B von der, Melby K,
Steinbakk M.

The end of antibiotics?

Growing microbial resistance from a global and Norwegian viewpoint

Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 3382–6

During the last 20 years there has emerged a growing world-wide problem with regard to multidrug-resistant microbes. The most serious examples so far are vancomycin-resistant strains of *Enterococcus faecium*, totally resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and multiple-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. With the exception of some few strains of methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant enterococci, such bacteria have not been found in Norway.

In this article we discuss possible ways of preventing further selection and spread of multiple-resistant microbes. We stress the importance of infection control programmes and restrictive use of antibiotics.

mider kan derfor «vandre» mellom forskjellige stammer innenfor én bakterieart, men også (skummelt nok) mellom arter med ganske fjernt slektskap, f.eks. fra munnhulestreptokokker til pneumokokker.

Problemets omfang

Problemet med multiresistens er i høyeste grad globalt. I u-landene forekommer lokalt alvorlige problemer med en rekke samfunnsvervede sykdommer. Viktigste eksempler er høygradig resistente gonokokker (5), *Shigella* (6) og *Salmonella* (7). Det foreligger få systematiske rapporter om antibiotikafølsomheten for sykehusstammer i u-land, men alt taler for at det også der forekommer uttalte resistensproblemer. I f.eks. enkelte sykehus i Brasil er inntil 70% av gule stafylokokker nå meticillinresistente (D. Cardo, São Paulo, personlig meddelelse).

I industrialiserte land er resistensproblemer mest knyttet til sykehusavdelinger hvor antibiotikaforbruk, pasienttetthet og pleiebehov er størst, dvs. i onkologiske og neonatale avdelinger og intensiv- og brannskadeavdelinger. I slike miljøer har man i mange år sett en gradvis seleksjon av stadig mer resistente gramnegative bakteriestammer (8):

– Frekvensen av ampicillinresistens hos *Escherichia coli* ligger i mange utenlandske sykehus nå på ca. 50% (9). Slik resistens skyldes som regel produksjon av en plasmidmediert betalaktamase, TEM-1.

– I Frankrike og Tyskland har man de siste årene registrert flere nosokomiale utbrudd med multiresistente *Klebsiella pneumoniae*-stammer, som produserer bredspektrede betalaktamaser. De aktuelle enzymene er muterte varianter av bl.a. TEM-1. Slike *K. pneumoniae*-stammer er resistente mot tredje generasjons kefalosporiner, aztreonam og aminoglykosider, mens følsomheten for kar-

bapenemer (imipenem og meropenem) fortsatt er god (10).

– En annen problemmikrobe er *Enterobacter cloacae*. Pga. en forholdsvis høy spontanmutasjonsfrekvens vil multiresistente stammer kunne selekteres i avdelinger med høyt forbruk av tredje generasjons kefalosporiner. Slike *E. cloacae*-stammer er blitt et betydelig nosokomialt problem i USA (11).

– I mange land forekommer også betydelig resistens hos *Pseudomonas aeruginosa*. I f.eks. Italia er nå 43 % av kliniske isolater resistente mot fluorokinolonene, en antibiotikagrupper som på 1980-tallet opprinnelig ble lansert som gode antipseudomonaspreparater. I Mellom- og Sør-Europeiske intensivavdelinger er andelen imipenemresistente *P. aeruginosa*-stammer økende, og kommer nå opp i ca. 20 % (8).

Også multiresistente grampositive kokker er blitt et betydelig nosokomialt problem i mange land utenfor Norden. Særlig gjelder dette enterokokker (12) og stafylokker (13).

Totalresistente bakteriestammer

Fra ca. 1988 er problemet med multiresistente bakteriestammer blitt ytterligere forverret. Det foreligger nå funn av en rekke kliniske isolater (såkalte superbugs) som enten oppviser resistens mot *alle* tilgjengelige antibiotika, eller som kun er følsomme for ett eller to preparater. Antall slike funn er riktignok foreløpig begrenset både i antall og geografisk utbredelse, men situasjonen er likevel i høy grad alarmerende. Mange forskere mener at vi nå ser begynnelsen på *The End of Antibiotics* (14) og at vi er på vei inn i en «postantibiotisk» æra, hvor antibiotika ikke lenger vil være virksomme.

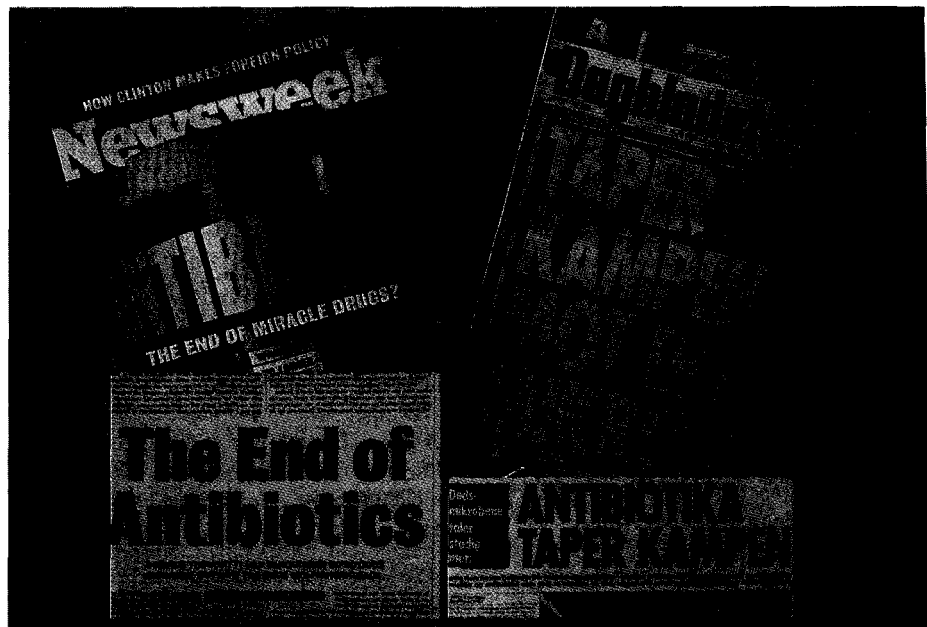
Denne dramatiske utviklingen er uten sidestykke i evolusjonen, og har naturlig nok vakt oppsikt, ikke bare i fagmiljøene, men også i massemediene (fig 1). I 1992 døde ca. 13 300 pasienter i USA av infeksjoner forårsaket av superbugs. Alt taler for at slike stammer vil kreve mange liv også i årene som kommer. Særlig utsatt er immunkompromitterte pasienter (bl.a. nyfødte og HIV- og kreftpasienter) og pasienter med kompliserte infeksjoner som meningitt, endokarditt og proteseinfeksjoner.

De økonomiske aspektene knyttet til slike høygradig resistente bakterier er også alvorlige, med økte utgifter til bl.a. langvarig hospitalisering og kostbare parenterale antibiotika (15, 16).

Her følger en kort presentasjon av de viktigste «superbugs»: *Mycobacterium tuberculosis*, enterokokker, pneumokokker og gule stafylokker.

Mycobacterium tuberculosis

Problemene med multiresistente *Mycobacterium tuberculosis* har vært kjent i en årrekke, særlig i u-land. Multiresistens hos *M. tuberculosis* defineres som resistens mot to eller flere av de vanligst brukte tuberkulostatika, som oftest isoniazid og rifampicin.



Figur 1 «Superbugs» og «killerbugs» har fått mye omtale i norsk og internasjonal presse (oppslag fra våren 1994)

Slike stammer selekteres i områder der pasientetterlevelsen (compliance) er lav (pasientene fullfører ikke kurene, møter ikke til kontroller etc.) (17).

De siste årene er situasjonen for tuberkulosen blitt ytterligere forverret i og med en rekke funn av totalresistente tuberkelbakterier i fattige bydeler i New York og Florida («the Third World in USA»). Slike stammer er hovedsakelig knyttet til minoritetsgrupper, som hjemløse, stoffmisbrukere, fengselsinnsatte og HIV-positive (18). Flere helsearbeidere er blitt smittet (omslag i tuberkulintesten), og minst et tyvetall helsearbeidere og fengelsbetjenter har utviklet tuberkuløs sykdom (19). Dødeligheten ved infeksjon forårsaket av slike totalresistente *M. tuberculosis* er meget høy, og tilsvarende den man så i den preantibiotiske æra (opptil 50%). Operativ reseksjon av infisert lungevev er ofte eneste kurativ behandling, men kan naturlig nok kun tilbys noen få pasienter.

Enterokokker

Utstrakt bruk av parenterale kefalosporiner har medført at enterokokkene, som er naturlig kefalosporinresistente, nå er viktige sykehusbakterier i mange land. I USA er i dag enterokokkene de nest vanligste mikrobenene ved nosokomiale infeksjoner (20).

Alvorlige enterokokkinfeksjoner (endokarditt, septikemi) har lenge vært et terapeutisk problem. Dette skyldes at bakteriene ikke bare er medfødt resistente mot kefalosporiner og sulfonamider, men også at deres følsomhet for penicilliner og aminoglykosider er forholdsvis lav. Tidlig på 1980-tallet registrerte man i en rekke land en økende frekvens av enterokokkstammer med betydelig resistens også for de to sistnevnte gruppene (12, 21), og ved alvorlige entero-

kokkinfeksjoner stod man ofte igjen med vankomycin som eneste virksomme preparat.

Fra 1987 er situasjonen blitt ytterligere forverret: Det foreligger nå et alarmerende antall rapporter fra bl.a. USA, Storbritannia og Frankrike om nosokomiale utbrudd med *Enterococcus faecium*-stammer som også er resistente mot vankomycin (22, 23). Mange slike stammer er i praksis totalresistente. I intensivavdelinger i USA er nå 14 % av enterokokkisolatene vankomycinresistente, med derav følgende nærmest håpløse terapi-problemer. *E. faecium* er i denne anledning kåret til *The Nosocomial Pathogen of the 1990s* (12).

Pneumokokker

Fra 1967 har det vært en økende global spredning av pneumokokker med nedsatt penicillinfølsomhet (MIC-verdi 0,1–1,0 mg/l). I Norge er slike stammer fortsatt sjeldne (0,3 % av invasive isolater i 1994) (24), men i Sverige er frekvensen nå 2–4 %, i Spania 30 % og i Ungarn over 50 % (25).

Forekomsten av pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin får terapeutiske konsekvenser. Ved behandling av luftveisinfeksjoner (otitt, sinusitt, bronkitt, pneumoni) vil man ofte oppleve terapivikt med fenoksymetylpenicillin. Benzylpenicillin vil imidlertid fremdeles være virksomt ved de fleste former for pneumokokkinfeksjoner, men med meningitt som et viktig unntak.

Et enda alvorligere problem er de siste årenes rapporter fra enkelte land (bl.a. Spania, Island, Korea og USA) om multiresistente pneumokokkstammer (27, 28). Slike stammer er høygradig resistente mot penicillin (MIC > 2 mg/l), og er ofte også resistente mot første- og annengenerasjons kefalosporiner, makrolider, tetrasykliner og klor-

amfenikol. Genetiske studier har vist at det dreier seg om noen få pneumokokkloner (oftest serogruppe 6, 19 eller 23), som antakelig via flybåren turisme har spredd seg fra Spania til flere verdensdeler. På Island ble en slik pneumokokkstamme innført fra Spania i 1988 (29). Denne stammen svarer nå for 15–20 % av alle kliniske pneumokokkisolater på øya, og er særlig utbredt blant islandske barnehagebarn (28).

Forekomsten av multiresistente pneumokokker medfører betydelige terapiproblemer (30). Barn med f.eks. akutt otitt må ikke sjelden hospitaliseres for å få parenteral behandling. Ved den alvorligste formen for pneumokokkinfeksjon, meningitt, vil i noen tilfeller tredjegenasjons kefalosporiner være eneste terapeutiske alternativ. Det vakte derfor betydelig uro at man i 1991 og 1992 rapporterte om enkelte isolater (USA, Spania) som også var resistente mot denne gruppen antibiotika (31). I slike situasjoner vil vankomycin, som dessverre er et mindre godt meningittpreparat, være eneste alternativ. Spørsmålet som mange stiller seg nå, er: Når vil de første vankomycinresistente (og dermed totalresistente) pneumokokkene dukke opp (32)? Og hvilke konsekvenser vil dette få?

Gule stafylokokker

Til forskjell fra problemet med multiresistente pneumokokker, som altså er et forholdsvis nytt fenomen, har forekomsten av multiresistente gule stafylokokker vært kjent i en årrekke. Slike stammer ble oppdaget allerede i 1961, og benevnes meticillinresistente (meticillin var vårt første penicillinastabile penicillin).

Meticillinresistente gule stafylokokker er et betydelig nosokomialt problem i utlandet, bl.a. i Mellom- og Sør-Europa (13, 33). Ved universitetssykehus i USA er inntil 40 % av alle isolater av gule stafylokokker meticillinresistente (4).

Meticillinresistente gule stafylokokker er resistente mot *alle* betalaktamantibiotika, inkludert penicillinastabile penicilliner, kefalosporiner og imipenem. I tillegg er mange stammer også resistente mot klindamycin, fusidinsyre og de fleste aminoglykosider. Ved alvorlige infeksjoner vil ofte vankomycin være eneste virksomme alternativ. Det vakte derfor betydelig uro at man i laboratorieforsøk i 1992 klarte å overføre vankomycinresistente plasmider fra enterokokker til gule stafylokokker (34). Spørsmålet er som for pneumokokkene: Når vil slike stammer dukke opp i klinikken, og hva blir konsekvensene?

Årsakene til multiresistens

Hvorfor gikk det så galt? Årsaken er mangefasettert. Noe av svaret ligger i:

– Et generelt overforbruk av antibiotika i hele samfunnet (ikke bare innenfor human- og veterinærmedisinen, men også i oppdrettsnæringen og landbruket).



Figur 2 Kartet viser andelen bakterieisolater i europeiske intensiv- og onkologiske avdelinger som er følsomme for tredjegenasjons kefalosporiner (cefotaxim og ceftazidim). Legg merke til den markante forskjellen mellom Skandinavia og Sør-Europa (8)

– Dårlig tilgang til mikrobiologisk service i mange land (særlig i u-land), og dermed lite målrettet antibiotikabehandling.

– En stadig større andel immunkompromitterte pasienter med multiple og vanskelig behandlingsbare infeksjoner.

– En stadig større bruk av proteser i medisinen (reservedelsmennesket).

Her vil vi poengtere en annen viktig faktor: overforbruk av bredspektrede antibiotika. Utenfor Norden er anvendelsen av bredspektrede antibiotika til dels meget utbredt. I fattige verdensdeler dominerer bruken av rimelige preparater som kloramfenikol, sulfonamider og tetrasykliner (35). Ofte blir slike medikamenter solgt direkte til pasienter over disk uten resept. Mange pasienter avbryter kurene for tidlig, med ytterligere fare for seleksjon av resistente mikrober (36).

I mange industrialiserte land har man et tilsvarende overforbruk av mer kostbare bredspektrede medikamenter som kefalosporiner, karbapenemer og fluorokinoloner. Særlig perorale kefalosporiner brukes mye i mange land. Også bruken av makrolider er utbredt i bl.a. Sør-Europa, og har ført til betydelige regionale resistensproblemer når det gjelder stafylokokker, pneumokokker og gruppe A-streptokokker.

Antibiotikaresistens i Norge

I verdensmålestokk er resistensforholdene her til lands gunstige. Norske humanpatogene bakterier er stort sett følsomme for alle vanlige antibiotikagrupper. Særlig gjelder dette i primærhelsetjenesten, der mange vanlige luftveispatogener, som pneumokokker, gruppe A-streptokokker og meningokokker fremdeles er tilnærmet 100 % følsomme for penicillin. Ca. 90 % av norske Haemophilus influenzae-stammer er følsomme for ampicillin (37). Riktignok danner ca. 50 % av Moraxella catarrhalis-stammene penicillinase, men følsomheten for en rekke alternative antibiotika er meget god. Også norske salmonellastammer er som regel følsomme for en rekke preparater (38).

Selv bakteriefloraen i norske sykehus må, sett med utenlandske øyne, betegnes som nærmest «jomfruelig» (fig 2) (8). Andelen ampicillinresistente E coli er hos oss ca. 25 %. K pneumonia med bredspektrede betalaktamaser er så langt ikke funnet i Norge, og utbruddet med multiresistente E cloacae har kun vært sett noen få ganger (39). Alvorlige enterokokkinfeksjoner er sjeldne hos oss, og de aktuelle stammene er som regel følsomme for kombinasjonen penicillin og aminoglykosid. Meticillinresistente gule stafylokokker er en sjeldenhet i Norge (<< 1 % av alle isolater), og sees kun som importtilfeller.

Årsakene til vår gunstige situasjon er bl.a. kjølig klima, høy sosial standard og lav befolkningstetthet. Men av avgjørende betydning er også vår restriktive antibiotikapolitikk. Våre fagmiljøer i medisinsk mikrobiologi og infeksjonsmedisin har gjennom alle år konsekvent anbefalt en begrenset og forsiktig bruk av bredspektrede preparater. I Norge er antallet registrerte antibiotika lavt, og vårt forbruk av penicillin i forhold til forbruket av andre preparater er det høyeste i verden.

Trusler i Norge

Selv om situasjonen således er rimelig god i Norge, er det likevel to farer som truer. Den ene er at ufornuftig bruk av antibiotika i Norge vil, som man har sett i mange andre land, kunne føre til en seleksjon og spredning av mer resistente innenlandske bakteriestammer. Dette gjelder både i primærhelsetjenesten og i sykehusene.

Den andre faren er at høygradig resistente bakteriestammer vil kunne innføres fra utlandet med turister, flyktninger, kirurgiske pasienter etc. I vårt moderne samfunn med utstrakt reisevirksomhet og innvandring fra fjerne strøk er en slik import umulig å unngå. Et eksempel her er bakterielle tarminfeksjoner med bakterier som ofte er multiresistente når de importeres fra Sørøst-Asia (40). Likeledes kan luftveisinfeksjon pådratt i utlandet skyldes smitte med penicillinresistente pneumokokker.

Løsningen på problemet, mulige tiltak

Det er viktig å innse at komplekset med resistente bakterier er et globalt problem. Mikrobenes respekterer ikke landegrensene. Verdens helseorganisasjon har de siste årene viet problemet stor oppmerksomhet (43). På det nasjonale plan har mange impliserte parter et felles ansvar: leger, pasienter, helsemyndigheter og legemiddelsprodusenter.

Nye antibiotika

Er nye antibiotikapreparater veien å gå? Sannsynligvis ikke. For å unngå kryssresistens med allerede eksisterende preparater, må nye antibiotika angripe nye mål i mikrobene. Dette er lettere sagt enn gjort, ettersom få nye mål er blitt identifisert de siste årene (32).

Etter en rundspørring som omfattet verdens store antibiotikaproducenter i 1991 ble det konkludert med at mange selskaper rundt 1985 kuttet ned på forskningen, delvis pga. misforståelsen om at infeksjonsproblemene i verden langt på vei allerede var løst (42)!

Et annet problem er at økonomiske hensyn dessverre forhindrer en optimal utnyttelse av nye antibiotikapreparater. Ut fra en mikrobiologisk synsvinkel er det sterkt ønskelig at nye antibiotika forbeholdes behandling av ellers terapieresistente infeksjoner. I praksis vil dette imidlertid sjelden være mulig. Ønsket om tilbakeholdenhet kommer som regel i kollisjon med industriens krav om økonomisk kompensasjon for de betydelige utgiftene ved utvikling av moderne antibiotika (over 300 millioner amerikanske dollar for hvert nytt preparat på markedet) (32). Enhver lansering av et nytt antibiotikum fører derfor til varierende grad av «overforbruk», med etterfølgende nye resistensmekanismer hos mikroben. Det endelige resultat blir at skruen strammes, og at frustrasjonen legges på et enda høyere nivå (43).

Vaksiner

Vil vaksiner være løsningen? Med ett unntak: nei. Den nye Haemophilus influenzae type b (Hib)-vaksinen, som i november 1992 ble inkludert i det norske vaksinasjonsprogrammet, har gledelig nok ført til et dramatisk fall i insidensen av invasiv H influenzae-sykdom hos barn < 7 år (44). Problemerne knyttet til spredningen av multiresistente H influenzae-stammer synes derfor langt på vei å kunne begrenses i Norge.

For øvrige problemmikrober er imidlertid vaksinasjon neppe løsningen, i hvert fall ikke på kort sikt. Vår nåværende pneumokokkvaksine har dessverre dårlig forebyggende effekt mot bærertilstand i luftveiene, og mot ikke-invasive infeksjoner som otitt og sinusitt. I tillegg er vaksinen ikke immunogen hos barn under to år. Beskyttelsesgraden mot alvorlig pneumokokkinfeksjon er forholdsvis moderat hos voksne immunkompetente individer, i flere store studier kun ca. 60% (45). At utstrakt bruk av vår nåværende pneumokokkvaksine på noen avgjørende måte skal kunne begrense spredningen av resistente pneumokokker, er derfor mindre sannsynlig. Enkelte forfattere har riktignok foreslått vaksinasjon av turister til områder med spesiell høy forekomst av multiresistente pneumokokker (Spania), men dette er omstridt (46).

Nye pneumokokkvaksiner, der kapselpolysakkaridene er konjugert til proteiner, er nå under utvikling. Forhåpentligvis vil slike konjugatvaksiner både hos barn og voksne ha bedre forebyggende virkning ikke bare mot invasiv sykdom, men også mot bærerskap og øvre luftveisinfeksjoner (47).

BCG-vaksinen har forholdsvis lav effekt, særlig hos eldre (48). I tillegg er bruken av

BCG-vaksinen meget omdiskutert, og få land vaksinerer systematisk befolkningen (49).

Forskningen rundt vaksiner mot stafylokokker, gruppe A-streptokokker og enterokokker ligger fremdeles på grunnplanet, og det er uvisst om slike vaksiner vil bli kommersielt tilgjengelige i løpet av overskuelig fremtid.

Infeksjonskontrollprogrammer

Nei, løsningen ligger nok på et annet nivå. For å forebygge og ev. løse allerede eksisterende problemer med resistente mikrober er begrepet infeksjonskontroll helt sentralt. Statens helsetilsyn har nylig utarbeidet en norsk handlingsplan for infeksjonskontroll (50).

Infeksjonskontroll innebærer bl.a. løpende systematisk nasjonal mikrobiologisk overvåking, slik at viktige forandringer i den bakterielle flora på landsbasis fanges opp raskest mulig. Her har meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) en viktig funksjon. På tilsvarende måte bør det lokale mikrobiologiske laboratorium systematisk monitorere spekteret av bakterier og deres resistensmønstre i den enkelte region, slik at klinikere raskt kan varsles ved nye og uventede funn.

Infeksjonskontrollprogrammer innebærer også innføring av en rekke tiltak ved landets somatiske sykehus. Sykehusene bør bl.a. ansette hygienesykepleiere, oppnevne hygienekomiteer og utarbeide retningslinjer for prosedyrer til forebygging av nosokomiale infeksjoner.

Av avgjørende betydning er at sykehuse- ne har rutiner for isolasjon av sykehusinnlagte smitteførende pasienter. Dette gjelder ikke bare pasienter med klassiske smittsomme sykdommer, men også pasienter som er infisert (eller kolonisert) med multiresistente bakterier. Spesielle problemer er knyttet til meticillinresistente gule stafylokokker. Disse bakteriene er som nevnt fremdeles en sjeldenhet i Norge, mens det er en vanlig nosokomial mikrobe utenfor Norden. Rent praktisk betyr dette at *enhver* pasient med hud- eller sårinfeksjon, som overflyttes fra sykehus utenfor Norden, må betraktes som mulig smittet/kolonisert med meticillinresistente gule stafylokokker. Slike pasienter må isoleres (på strengt isolasjonsregime) etter ankomst til Norge, inntil det foreligger avkrefteende prøvesvar fra mikrobiologisk laboratorium (51).

Sist, men ikke minst, må et infeksjonskontrollprogram også innholde skriftlige retningslinjer for antibiotikabruk i den enkelte institusjonen. Slike retningslinjer vil i Norge kunne gjøres ut fra en nasjonal «mal», supplert med enkelte korrigeringer på bakgrunn av det lokale resistensmønsteret.

I en artikkel i denne temaserie i Tidsskriftet nr. 28/1995 gir vi generelle råd for bruk og valg av antibiotika i Norge (52).

Litteratur

1. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs – a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 5557–61.
2. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257: 1050–5.
3. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992; 257: 1064–73.
4. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 1994; 330: 1247–51.
5. Lind I. Epidemiology of antibiotic resistant *Neisseria gonorrhoeae* in industrialized and developing countries. *Scand J Infect Dis* 1990; 22 (suppl 69): 77–82.
6. Bennish ML, Salam MA, Hossain MA, Myaux J, Khan EH, Chakraborty J et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh 1983–1990. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1055–60.
7. Jesudasan MV, John TS. Multiresistant *Salmonella typhi* in India. *Lancet* 1990; 336: 252.
8. Verbist L. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis* 1993; 25 (suppl 91): 14–24.
9. Sanders CC, Sanders WE. Beta-lactam resistance in Gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 824–39.
10. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119: 353–8.
11. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585–90.
12. Spera RV, Farber BF. Multiply resistant *Enterococcus faecium*. The nosocomial pathogen of the 1990s. *JAMA* 1992; 268: 2563–4.
13. Laurell MH, Walder M. Meticillinresistente *Staph aureus*. *Läkartidningen* 1993; 90: 358–63.
14. Begley S. The end of antibiotics. *Newsweek* 28.3.1994.
15. McGowan JE jr. Antibiotic resistance in hospital bacteria: current patterns, modes for appearance or spread, and economic impact. *Rev Med Microbiol* 1991; 2: 161–9.
16. Sköld O. Medicinska och ekonomiska aspekter på ökande antibiotikaresistens. *Läkartidningen* 1992; 89: 3908–10.
17. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993; 119: 400–10.
18. Neville K, Bromberg A, Bromberg R, Bonk S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic – multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 1994; 105: 45–8.
19. Villarino ME, Geiter LJ, Simone PM. The multidrug-resistant tuberculosis challenge to public health efforts to control tuberculosis. *Public Health Rep* 1992; 107: 616–25.
20. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 428–42.
21. Moellering RC jr. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1173–6.
22. Goldmann DA. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: headline news. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 695–9.
23. Centers for Disease Control. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United States 1989–1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 597–9.
24. Høiby EA, Hasseltvedt V, Lystad A. Pneumokokksykdom og antibiotikafølsomhet. MSIS-rapport 1994; 22: 44.
25. Kalin M. Antibiotikaresistens hos pneumokokker. Hotfull utveckling i allt fler länder. *Läkartidningen* 1994; 91: 2219–22.
26. Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A.

→

Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991; 163: 542–8.

27. Fenoll A, Bourgen CM, Munoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain 1979–1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 56–60.

28. Kristinsson KG, Hjalmarsdottir MA, Steingrimsdottir O. Increasing penicillin resistance in pneumococci in Iceland. *Lancet* 1992; 339: 1606–7.

29. Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multi-resistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 1993; 168: 158–63.

30. Alastair JJ, Wood MD. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377–82.

31. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ. Cephalosporine treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 662–6.

32. Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl J Med* 1994; 330: 1229–30.

33. Maple PAC, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989; i: 537–40.

34. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Cotransfer

of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 72: 195–8.

35. Gundersen SG. Resistensproblemer i u-land – bruk og misbruk av antiinfektiva. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 2741–6.

36. Midtvedt T. Antibiotika og økologi i den tredje verden. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 1636–7.

37. Høiby EA, Lermark G. Betalaktamsedannende systemiske *Haemophilus influenzae* type b (Hib) i Norge 1991–1992. *MSIS-rapport* 1992; 20: 49.

38. Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Hasseltvedt V. Global spredning av *Salmonella* – økt smittepress i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2125–9.

39. Andersen BM, Almdahl SM, Sørli D, Hotvedt R, Backer-Christensen J, Nicolaysen R Beck et al. *Enterobacter cloacae*-infeksjoner ved Regionsykehuset i Tromsø. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990, 110: 342–7.

40. Fjærli HO, Gundersen SG. Tyfoidefeber. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 3019–22.

41. Levy SB. Confronting multidrug resistance. A role for each of us. *JAMA* 1993; 269: 1840–2.

42. Shlaes D, Levy S, Archer G. Antimicrobial resistance: new directions. *ASM News* 1991; 57: 455–8.

43. Silver LL, Bostian KA. Discovery and development of new antibiotics – the problem of anti-

biotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 377–83.

44. Aasen S. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) -sykdom. «Sykdommen som ble borte». *MSIS-rapport* 1994; 22: 12.

45. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826–31.

46. Barnett ED, Klein JO. Pneumococcal vaccination for travel to Spain. *Lancet* 1992; 340: 681.

47. Steinhoff MC. Developing and deploying pneumococcal and hemophilus vaccines. *Lancet* 1993; 342: 630–1.

48. World Health Organization. Tuberculosis. The immunological basis for immunization. Genève: WHO, 1993.

49. Eskild A. Massevaksinasjon mot tuberkulose – trenger vi det i Norge? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 1840–4.

50. Handlingsplan for infeksjonskontroll i norske sykehus. Helseledningsserien 2–1992. Oslo: Statens helsetilsyn (Helsedirektoratet), 1992.

51. Kolmos HJ. Regler mod spredning af importerede multiresistente *Staphylococcus aureus*. *Nord Med* 1993; 108: 286–8.

52. Jensenius M, Lippe B von der, Melby K, Steinbakk M. Fornuftig antibiotikabruk – hva er det? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: nr. 28. O

Bokanmeldelse

Langsom kroppslig forløsning

Ekerholt K, Falck M. **Fotfeste**. En kroppsbasert behandlingsprosess. 199 s. Oslo: Pax, 1995. Pris NOK 198

Idet jeg tar boken i hånden og ser på dens omslagsbilde tenker jeg at dette kan være en Bonnard jeg aldri har sett. En stående kvinneakt i halvprofil vendt fra tilskueren mot et vindu, bonnardske farger og et intimt interiør antyder en bok om en kvinne og en kvinnekropp. Og tittelen understreker at boken handler om en behandlingsprosess som er kroppsbasert.

To forfattere tilkjenner sin identitet i hvert sitt forord, den ene åpent, den andre tildekket. En terapeut og en pasient har skrevet boken sammen. Terapeuten er en navngitt, erfaren psykomotoriker, pasienten har navngitt seg selv som en annen, siden boken handler om hennes kroppslige forløsning. En forløsning er en så intim prosess at den verken tåler eller ber om fremmede øyne, så sant den ikke løses litt fra personen ved at man tilslører henne. Som i Eva Axelsens og Sissel Bakkes bok *Tilbakereisen* er terapeutens og pasientens forskjellige perspektiver føyet sammen for å gi dybdesyn. Leseren inviteres uttrykkelig til å se, til å tilegne seg innsikt i en behandling ved selv å skape ind-

re bilder av en kroppsbasert tilnærming, som beskrives i to ulike språk fra to ulike opplevelsesverdener av to ulike mennesker.

Ordet kroppsbasert er dekkende. Kroppen er basis. I hver behandlingstime er den, og først og fremst den, utgangsstedet for hva som skjer, hva som kan bli mulig, hva som blir synlig fordi noen ser etter, og hva som kan forstås fordi det henger sammen.

Når to mennesker beskriver den samme prosessen blir det noen gjentakelser, selv om behandlerens språk og perspektiv er faglig og fra utsiden, mens pasientens språk er fra innsiden. Språkformen og stilen er helt forskjellige. Pasientens er nesten muntlig, nærmest assosiativ, som om hun snakker til seg selv – hvilket hun gjør i sine dagboksnotater, som er grunnlaget for hennes del av de sammenflettede tanker. Terapeuten har to former. Den ene er rent deskriptiv og henvendt til leseren som skal informeres om hva hun ser, tenker og gjør. Den andre er opplysende og skal presentere faglige termer og deres betydning i en behandlingstradisjon som er radikalt annerledes enn den tradisjonelle fysioterapi. Disse opplysninger om fagets annerledes tenkning og handling er trykt på mørk bunn, som for å danne bakgrunnen som fremhever forgrunnen der behandlingen foregår. Alle tre stemmer, pasientens ene og terapeutens to, leses lett. Trykkbildet er klart, kapitlene er tydelig avgrenset. Både

terapeut og pasient vil at enhver som ønsker å skjønne hvordan kroppsbasert behandling foregår, kan forstå hva som skjer. De vil åpne innsikt i en prosess, men ikke tilby kunnskap om behandlingens teoretiske fundament.

Av egen daglig legerfaring vet jeg at mange pasienter som sliter med kroppslige plager ville ha nytte av å vite at denne formen for behandling finnes, og hvilke muligheter som ligger i den. Da vil de kunne be sine leger om en henvisning til noe annet enn det de hittil har fått foreskrevet og som ikke hjalp i lengden. Da vil de også kunne vite hvilken innsats de selv må gjøre. Leger som ennå ikke vet om denne behandlingen, som ikke kjenner noen psykomotoriker eller har et samarbeid med noen av dem for å lære seg å velge de rette pasienter til denne behandlingen, kan danne seg et bilde av denne behandlingsformen. Jeg selv kjenner så mange som kunne vært Mia, at jeg ikke ville ha maktet min legehverdag uten å ha så særdeles dyktige psykomotorikere å rådføre meg med og henvise til som Anette, Anne, Ellen og Tone. Av alle disse gode grunner ønsker jeg denne boken mange lesere.

Anne Luise Kirkengen
Institutt for allmenntilleggsmedisin
Universitetet i Oslo

Fornuftig antibiotikabruk – hva er det?

Antibiotika er globalt sett vår viktigste medikamentgruppe. Dessverre har man de siste 15–20 årene registrert en gradvis økning av multiresistente bakterier over hele verden. Fra utenlandske sykehus meldes det nå om enkelte totalresistente bakteriestammer med derav følgende ytterst alvorlige konsekvenser for pasientbehandlingen. Årsakene til denne utviklingen ligger først og fremst i et mangeårig overforbruk av alle typer antibiotika og særlig bredspektrede preparater.

Artikkelen gir generelle råd vedrørende antibiotikaterapi i Norge. Vi poengterer viktigheten av å bruke preparater med minst mulig økologiske bivirkninger. Rutinemessig empirisk bruk av bl.a. makrolider, tetrasykliner, kefalosporiner og fluorokinoloner bør unngås.

Antibiotika (antimikrobielle midler) er en av hjørnesteinene i moderne medisin. Innføringen av benzylpenicillin på 1940-tallet var en milepæl i medisinsk historie. Antall kommersielt tilgjengelige antibiotikapreparater på verdensbasis har gradvis vokst og ligger nå på vel 155, hvorav drøyt 60 er registrert i Norge. Antibiotika brukes i alle kliniske spesialiteter og er globalt sett uten sammenlikning vår viktigste medikamentgruppe.

Når antibiotika brukes på en riktig måte, er virkningene på befolkningens helse og økonomi overveiende positive. Dessverre er mye antibiotikabruk uhensiktsmessig, selv i høyt industrialiserte land. Flere undersøkelser fra USA har vist at inntil 50% av all antibiotikaforskrivning er mer eller mindre ukorrekt; antibiotika gis på feil indikasjon, antibiotikavalget er galt, doseringer er uriktige eller behandlingstiden er enten for kort eller for lang (1). En slik feilbruk bidrar til

Mogens Jensenius*
Medisinsk avdeling
Diakonhjemmets sykehus
0319 Oslo

Bent von der Lippe
Infeksjonsmedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk

Kjetil Melby
Martin Steinbakk
Mikrobiologisk avdeling
Laboratiemedisinsk klinikk

Ullevål sykehus
0407 Oslo

* Nåværende adresse:
Medisinsk avdeling
Lovisenberg diakonale sykehus
0456 Oslo

Jensenius M, Lippe B von der, Melby K, Steinbakk M.

Proper use of antibiotics – what is that?

Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 3504–7

Antibiotics are one of the cornerstones of modern medicine. During the last 20 years there has been an alarming world-wide spread of multiple-resistant bacteria. One of the main reasons is the overuse of all types of antibiotics, especially broad-spectrum drugs.

This paper gives general advice on antibiotic therapy in Norway. We advocate the use of drugs with little ecological impact, such as the penicillins. Whenever possible, empiric treatment with macrolides, tetracyclines, cephalosporines, imipenem and fluoroquinolones should be avoided.

seleksjon av resistente bakteriestammer hos pasienten og hans nærmiljø og får på sikt betydelig negative følger for samfunnet. Også de økonomiske konsekvensene er store, og bare i USA beregnes ekstrautgiftene knyttet til bakteriell antibiotikaresistens til flere titalls milliarder dollar per år (2).

Dessverre ser det nå ut til at antibiotika er i ferd med å miste status som «mirakelmedisiner». Som beskrevet i en tidligere artikkel i denne temaserien, har problemene med multiresistente bakterier vokst gradvis de siste 20 årene over hele verden (3). Fra 1988 er situasjonen blitt ytterligere forverret i og med en rekke utenlandske funn av mer eller mindre totalresistente bakteriestammer.

Norge er foreløpig blitt forskånet for mye av denne problematikken. Med vårt åpne samfunn vil vi likevel ikke kunne skjerme oss helt, og faren for import av høygradig resistente bakterier er absolutt reell. I tillegg vil ufornuftig bruk av antibiotika ved norske sykehus og i primærhelsetjenesten kunne frembringe innenlandske problemstammer.

Innføringen av EØS-avtalen i 1994 var uheldig ut fra et mikrobiologisk perspektiv. Statens legemiddelkontroll kunne tidligere med hjelp av den norske behovsparagrafen medvirke til en restriktiv og fornuftig antibiotikapolitikk. Denne styringsmuligheten er nå fjernet, og i løpet av de nærmeste årene kan vi forvente oss en økning dels av synonympreparater, dels av nye preparater som perorale kefalosporiner, fluorokinoloner og makrolider. En slik økt tilgang på antibiotika vil lett kunne friste til overforbruk og feilbruk, noe som igjen ville få uheldige økologiske konsekvenser for vår mikrobiologiske flora.

Økologiske bivirkninger

Rasjonell antibiotikaterapi krever at man tar hensyn til de forskjellige preparatenes farmakokinetikk, bivirkninger, antibakterielt spektrum og sist, men ikke minst, økologiske bieffekter. Ved ellers lik terapeutisk effekt, må sistnevnte faktor spille en avgjørende rolle.

Det er viktig å huske på at *all* systemisk antibiotikabehandling har miljømessige bivirkninger, selv når slik terapi foregår under optimale forhold. Den viktigste faktoren for å minske de økologiske skadevirkningene i

samfunnet, er derfor å begrense den totale antibiotikabruken mest mulig.

Imidlertid har ikke alle antibiotika like store miljømessige bivirkninger og de minst miljøskadelige preparater bør utgjøre grunnstammen i vårt antibiotiske armamentarium. Til økologisk «snille» antibiotika kan man regne vanlig penicillin, penicillinastabile penicilliner og aminoglykosider. En rekke andre antibiotikagrupper som makrolider, tetrasykliner, kefalosporiner, klindamycin, vankomycin og fluorokinoloner har forholdsvis større økologiske skadevirkninger. Slike preparater bør derfor fortrinnsvis brukes som annenhåndvalg og helst kun ut fra aktuelt resistensmønster.

Vanlig penicillin

Vanlig penicillin (fenoksymetylpenicillin og benzylpenicillin) har mange positive egenskaper: Det er smalspektret, baktericid og rimelig. Penicillin skal derfor fremdeles være hovedmidlet ved behandling av mange vanlige bakterielle infeksjoner i Norge, som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner, meningokokksykdom og endokarditt (4).

I mange land utenfor Norden har penicillin dessverre nå mistet sin posisjon som effektivt antibiotikum. Dette skyldes den økte forekomsten av bl.a. penicillinresistente pneumokokker, stafylokokker, gonokokker, enterokokker og *Haemophilus influenzae*. «Penicillindrømmen» synes således å være over, nå drøye 50 år etter at preparatet ble tatt i bruk.

Penicillinastabile penicilliner

Kloxacillin (Ekvacillin) og dikloxacillin (Diclofil) har, til forskjell fra andre penicilliner, effekt også mot penicillinaseproduserende gule og hvite stafylokokker (under forutsetning av at stammene ikke er meticillinresistente). Sammenliknet med andre antifolykokkpreparater (første- og annengenerasjons kefalosporiner, klindamycin og vankomycin) har de penicillinastabile penicilliner mindre økologiske bivirkninger og skal derfor være førstehåndvalg ved behandling av stafylokokkinfeksjoner i Norge.

Aminoglykosider

Aminoglykosidene har en viktig plass i behandlingen av alvorlige infeksjoner forårsaket av gramnegative stavbakterier. Dette skyldes at aminoglykosidene gir et raskt bakteriedrap, har en lang såkalt post-antibiotisk effekt og ofte har en verdifull synergistisk effekt i kombinasjon med betalaktamantibiotika.

Hovedproblemet med aminoglykosidene er deres smale terapeutiske bredde og faren for alvorlige bivirkninger ved overdosering. Dette var grunnen til at mange utenlandske sykehus på 1980-tallet gikk bort fra aminoglykosidene og over til kefalosporiner, karbapenemer og fluorokinoloner. Som det fremgår senere fikk dette etter hvert uheldige økologiske konsekvenser og bidrog til ut-

viklingen av de omfattende resistensproblemer som man i dag finner i en rekke land.

Riktignok forekommer aminoglykosidresistens ved overforbruk, og i intensivavdelinger i bl.a. Sør-Europa er slik resistens forholdsvis vanlig hos mange gramnegative stavbakterier (5). I Skandinavia er aminoglykosidresistens likevel lite utbredt (6), slik at aminoglykosider (sammen med et betalaktamantibiotikum) fortsatt bør være førstehåndvalg ved empirisk behandling av septiske pasienter i Norge.

Makrolider

I takt med den økte fokuseringen på *Mycoplasma*, *Chlamydia* og *Legionella* som viktige årsaker til luftveisinfeksjon, har bruken av makrolider de siste 15 årene økt over hele verden. Resultatet er blitt et utbredt problem med makrolidresistens, ikke minst i Europa. Resistensutvikling sees særlig hos gruppe A-streptokokker, pneumokokker og gule stafylokokker.

I Finland er i enkelte områder nå opptil 20–30 % av gruppe A-streptokokkene erytromycinresistente (7). I Sverige sett under ett er andelen makrolidresistente gruppe A-streptokokker 2–5%, mens i Skåne, hvor makrolidforbruket ligger 44 % over det svenske landsgjennomsnittet, er andelen makrolidresistente gruppe A-streptokokker nå hele 13 % (8). Et viktig poeng er at makrolidresistente gruppe A-streptokokkstammer kan spres meget raskt. I Finland økte andelen slike stammer isolert i blodkultur fra 4 % til 24 % i løpet av to-tre år på slutten av 1980-tallet (7).

Makrolidresistens hos pneumokokker er utbredt i Mellom- og Sør-Europa. I Frankrike og Ungarn er 26 respektive 45 % av pneumokokkstammene makrolidresistente, mens tilsvarende tall i Sør-Sverige er ca. 8 % (9).

Forbruket av makrolider i Norge er forholdsvis moderat og er det laveste i Norden (4). I løpet av 1994 er det imidlertid blitt registrert to nye preparater: klaritromycin (Klacid) og azitromycin (Azitromax). Sammenliknet med erytromycin har disse nye makrolidene en endret farmakokinetikk. Ved øvre luftveisinfeksjon kan azitromycin doseres én gang daglig i tre dager. Det er innlysende at slik forenklet dosering medfører bedre pasientetterlevelse (compliance) og klaritromycin og azitromycin ligger godt an til å bli «storselgere» i allmennpraksis. Faren for at fenoksymetylpenicillin etter hvert mister sin status som førstehåndvalg ved luftveis- og hudinfeksjoner er derfor så avgjort til stede. En slik utvikling ville imidlertid kunne få meget uheldige økologiske konsekvenser. Husk: Norge må ikke bli et «makrolidland»!

Tetrasykliner

Tetrasykliner bør kun brukes ved enkelte spesifiserte infeksjoner (*Mycoplasma*, *Chlamydia*). Denne restriktive holdningen skyl-

des først og fremst at tetrasyklinene er den antibiotikagrupper som kanskje har flest uønskede økologiske bivirkninger. Tetrasyklinresistens overføres med plasmider som i mange tilfeller også bærer resistensgener mot andre antibiotikagrupper, slik at resultatet ofte blir uttalt multiresistens.

Forbruket av tetrasykliner i Norge er, som i de fleste andre land, for høyt (4). Primærhelsetjenesten svarer for ca. 90 % av all forskrivning. Ifølge svenske undersøkelser er den vanligste indikasjonen for tetrasyklin i allmennpraksis akutt bronkitt, en sykdom som attpåil ofte skyldes virusinfeksjon (10)!

Kefalosporiner

Annen- og tredjegenerasjons kefalosporiner har de siste 10–15 årene vært dominerende antibiotikagrupper ved mange utenlandske sykehus. Dette har fått store negative økologiske konsekvenser. Utstrakt bruk av kefalosporiner fører bl.a. til seleksjon av naturlige resistente mikrober. Den utbredte forekomsten av nosokomiale enterokokkinfeksjoner i mange land er således sannsynligvis en direkte følge av slikt overforbruk (11). Også *Clostridium difficile*-kolitt, som man tidligere så mest i forbindelse med behandling med klindamycin og linkomycin, er i kjølvannet av omfattende kefalosporinbruk på ny blitt et betydelig nosokomialt problem ved mange sentre (12). I tillegg vil et stort forbruk av særlig tredjegenerasjons kefalosporiner kunne forårsake seleksjon av muterte multiresistente gramnegative stavbakterier (særlig *Enterobacter cloacae* og *Citrobacter freundii*), noe som også vært sett i Norge (13).

Ceftazidim (Fortum) er et av våre få medikamenter som fremdeles er virksomt mot *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spesies. Preparatet bør derfor forbeholdes infeksjoner der man verifisert, eller med god grunn mistenker én av disse bakterier som sykdomsfremkallende agens. I andre situasjoner, der tredjegenerasjons kefalosporiner er indisert, bør man heller velge cefotaxim (Claforan).

Imipenem

Imipenem (Tienam) er vårt mest bredspektrede antibiotikum. Det brukes forholdsvis mye i land utenfor Norden, bl.a. ved empirisk behandling av sepsis og alvorlig buk- og genitalinfeksjoner. Utstrakt bruk medfører imidlertid fare for superinfeksjoner med naturlig imipenemresistente bakterier: *Xantomonas maltophilia*, *Aeromonas*-spesies, *Enterococcus faecium* og meticillinresistente stafylokokker. I tillegg kan bl.a. *P. aeruginosa* erverve imipenemresistens, noe som nå er blitt vanlig forekommende i intensivavdelinger i Mellom- og Sør-Europa (14).

Som hovedregel bør derfor imipenem reserveres til enkelte verifiserte gramnegative infeksjoner: alvorlige infeksjoner forårsaket av *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*

eller *P. aeruginosa* (ved sistnevnte bakterie alltid i kombinasjon med et annet antipseudomonaspreparat). Imipenem bør kun unntaksvis brukes ved empirisk behandling, og da fortrinnsvis ved kompliserte intraabdominale infeksjoner der annen antibiotikaterapi vurderes som uegnet. Bruken av imipenem er en spesialistoppgave og bør kun skje i samråd med infeksjonsmedisinere eller medisinsk mikrobiolog (jf. Felleskatalogen).

Klindamycin

Klindamycin (Dalacin) har god effekt mot stafylokokker, streptokokker (men ikke mot enterokokker) og anaerobe mikrober. Klindamycin har mange fordelaktige egenskaper, bl.a. god penetrasjonsevne og er et verdifullt preparat ved dype abscesser og hud- og skjelettinfeksjoner. Problemet med klindamycin er faren for *C. difficile*-assosiert diaré/pseudomembranøs kolitt (15).

Vankomycin

Vankomycin (Vancocin) til parenteralt bruk har en viktig plass i behandlingen av spesielle stafylokokkinfeksjoner, særlig ved endokarditt og osteomyelitt. Vankomycin er første valg ved infeksjoner forårsaket av meticillinresistente stafylokokker. Midlet er også effektivt mot andre grampositive kokker og brukes mye i utlandet ved behandling av infeksjoner forårsaket av multiresistente enterokokker. I tillegg bruker fortsatt mange sentre peroralt vankomycin som førstehåndvalg ved behandling av *C. difficile*-kolitt.

Liberal bruk av vankomycin er imidlertid risikabelt og er den viktigste enkeltårsaken til den nå så utbredte forekomsten av vankomycinresistente (og derved i noen tilfeller totalresistente) *Enterococcus faecium* i bl.a. USA, Storbritannia og Frankrike (16). Et ytterligere ankepunkt er at vankomycin er dyrt, og ved enkelte store sykehus i USA utgjør nå utgiftene til dette antibiotikum alene 10–15% av de totale legemiddelkostnadene (11).

Forbruket av vankomycin bør derfor begrenses og forbeholdes enkelte spesifiserte infeksjoner. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA har nylig innskjerpnet bruken av vankomycin ved amerikanske sykehus (17). Ved de fleste formene for *C. difficile*-indusert kolitt bør peroralt vankomycin nå være annenhåndvalg etter metronidazol. Parenteralt vankomycin bør ikke inngå i sykehusenes rutineopplegg ved empirisk sepsisbehandling, men bør forbeholdes pasienter med verifisert alvorlig grampositiv infeksjon og samtidig overømfintlighet mot betalaktamantibiotika eller med infeksjon der bakteriestammen er multiresistent. CDC innskjerper også de diagnostiske kravene før man igangsetter behandling av infeksjoner forårsaket av meticillinresistente hvite stafylokokker.

Fluorokinoloner

Fluorokinolonene ciprofloxacin (Ciproxin) og ofloxacin (Tarivid) er bredspektrede antibiotika, som kan gis både peroralt og parenteralt. Preparatgruppen ble etter lanseringen i midten av 1980-årene meget populær i USA og Europa. Dessverre førte dette snart til resistensproblematikk hos bl.a. gule stafylokokker, *P. aeruginosa* og *Campylobacter* (18–20).

For å unngå en liknende utvikling i Norge er preparatene kun godkjent for noen få indikasjoner, bl.a. residiverende/kompliserte urinveisinfeksjoner. Fluorokinolonene bør kun unntaksvis brukes ved empirisk behandling. Pga. faren for seleksjon av bl.a. meticillinresistente stafylokokker bør denne gruppen heller ikke brukes til kirurgisk antibiotikaprofylakse (21).

Fornuftig antibiotikabruk – noen kjøreregler

Å bruke antibiotika på en mest mulig korrekt måte er vanskelig. Norge har, i forhold til f.eks. Sverige, få spesialister i infeksjonsmedisin og mikrobiologi og disse er som regel knyttet til regionsykehus og enkelte sentralsykehus. I mange situasjoner vil derfor de lokale legene selv måtte takle vanskelige infeksjonsproblemer.

Nedenfor gir vi en kortfattet oversikt over strategier («kjøreregler») for antibiotikabruk i Norge. Mye er velkjent, slik at fremstillingen med vilje er kortfattet.

Kjøreregel 1 –

nøye klinisk vurdering

Unøyaktig diagnostikk og manglende muligheter til hyppig oppfølging av pasienten gjør at mange leger ved tvil om det foreligger bakteriell eller ikke-bakteriell infeksjon ofte «garderer» med antibiotikabehandling. Her synder de fleste klinikere selv om problemet nok er størst i primærhelsetjenesten. Behandlende lege må alltid foreta en nøye klinisk vurdering av pasienten før det påbegynnes antibiotikaterapi. Kliniske tegn på bakteriell infeksjon kan være vage og uspesifikke. Dette gjelder særlig små barn, meget gamle og immunkompromitterte.

I sykehus er det særlig to pasientgrupper som er vanskelige å vurdere: pasienter med multitraume/multiorgansvikt og nøytropene pasienter. Hos førstnevnte gruppe kan feber, takykardi, leukocytose og høy CRP-verdi skyldes *andre* tilstander enn bakteriell infeksjon: traume, operasjon, store ikke-evakuerte hematomer, pankreatitt og brannskader (systemic inflammatory respons syndrome, SIRS) (22). I mange situasjoner vil det derfor være riktig å *avvente antibiotikabehandling* til det foreligger mer entydige tegn til bakteriell infeksjon (= oppvekst i bakteriologiske prøver).

Hos nøytropene pasienter kan de diagnostiske problemene være av motsatte type. Nøytropenien kan medføre at vanlige infeksjonstegn som puss og hevelse mangler. Fe-

ber og (viktigst!) lokalisert smerte er derfor ikke sjelden de eneste kliniske tegn på bakteriell infeksjon. En avventende holdning kan hos denne pasientgruppen få alvorlige følger og *aggressiv og raskt innsatt antibiotikabehandling* er ofte det riktige.

Kjøreregel 2 –

korrekt prøvetaking

Behandlende lege må påse at det tas relevante mikrobiologiske prøver og at disse sendes på korrekt måte til laboratoriet. Husk at oppvekst i bakteriologiske prøver og etterfølgende resistensundersøkelse er en forutsetning for å kunne skreddersy den antimikrobielle terapien. I sykehus gjelder derfor regelen: *ingen antibiotikabehandling før* det er tatt relevante bakteriologiske prøver! I allmennpraksis kan man av praktiske grunner fravike dette kravet ved ukompliserte og akutte infeksjoner, f.eks. ved konjunktivitt, cystitt hos yngre kvinner, hudinfeksjoner og øvre luftveisinfeksjoner.

Kjøreregel 3 –

empirisk antibiotikabehandling

Ideelt sett bør man avvente svarene på innsendte mikrobiologiske prøver før man igangsetter antibiotikabehandling. I mange situasjoner er dette imidlertid upraktisk og ofte krever pasientens symptomer at behandlingen startes i løpet av første døgn. Under forutsetning av at pasienten ikke er påvirket og alvorlig syk, er det ved slik empirisk terapi viktig å gjøre et rimelig smal-spektrert valg. Ved empirisk behandling av f.eks. ukomplisert sinusitt, tonsillitt eller otitt bør førstevalg fremdeles være fenoksymetylpenicillin, og ikke amoxicillin/pivampicillin, en makrolid eller (enda verre) et tetrasyklinpreparat.

Ved empirisk behandling av septiske pasienter i sykehus anbefales som regel en kombinasjon av et betalaktamantibiotikum (helst et penicillin) og et aminoglykosid. I Norge gir et slikt regime dekning mot 95–98% av de aktuelle mikrobenes. Det finnes likevel to viktige unntak:

- Infeksjon i sentralnervesystemet, der kloramfenikol pga. bedre penetrasjon til hjernevev og meninger erstatter aminoglykosid og
- Intraabdominal infeksjon, der man (for å dekke ev. betalaktamaseproduserende anaerobe mikrober) enten gir et penicillin + et aminoglykosid + et nitroimidazol (trippelterapi) eller klindamycin + et aminoglykosid. Sistnevnte alternativ gir imidlertid ikke fullgod dekning mot enterokokker.

Det er viktig at norske sykehusleger fortsatt er «konservative» ved empirisk behandling av septiske pasienter. Som nevnt tidligere gir en fornuftig bruk av penicillin og aminoglykosider forholdsvis lite økologiske bivirkninger. Vi må derfor *ikke* adoptere utenlandske terapitradisjoner med utstrakt empirisk bruk av kefalosporiner, imipenem, fluorokinoloner og vankomycin!

Kjøreregel 4 – overvei tidlig seponering!

Dersom infeksjonsmistanken ikke kan bekrefte mikrobiologisk eller sannsynliggjøres ved hjelp av andre undersøkelser, bør antibiotika seponeres etter ca. tre døgn. Denne regel er særlig viktig i intensivavdelinger og onkologiske avdelinger der mange pasienter behandles med brede sepsisregimer. Her syndes det mye! Mange bitre erfaringer viser at et ukritisk antibiotikaforbruk fører til seleksjon av multiresistente nosokomiale bakteriestammer, som senere kan være meget vanskelige å utrydde fra avdelingen.

En forutsetning for tidlig seponering av antibiotika hos en alvorlig syk pasient, er at diagnosen fortløpende revurderes. Dersom pasienten fortsatt er febril bør man «rund-screene», dvs. ta nye bakteriologiske prøver fra en rekke mulige infeksjonsfokuser: blod, urin, puss, trakeal- og dreneekret etc. Slik screening bør hos intensivpasienter, som ikke behandles med antibiotika, rutinemessig gjøres to ganger per uke. Den kliniske tilstand må følges nøye, slik at antibiotika rask kan gjeninnsattes dersom dette blir indisert.

Kjøreregel 5 – skift snarest mulig til målrettet behandling!

Når svar foreligger fra mikrobiologisk laboratorium, bør man skifte antibiotikum til et helst smalspektret, lite toksisk og baktericid preparat. Ta hensyn til økologien! Dersom et penicillinpreparat er virksomt og tåles av pasienten, bør dette være førstehandsvalg.

Andrehandsvalg ved infeksjoner forårsaket av grampositive bakterier inkluderer makrolider, førstegenerasjons kefalosporiner, klindamycin og vancomycin. På tilsvarende måte er andrehandsvalget ved infeksjoner forårsaket av gramnegative infeksjoner annen- og tredjegenerasjons kefalosporiner, aztreonam, trimetoprim/sulfametoxazol, aminoglykosider og (unntaksvis) imipenem og fluorokinoloner.

I sykehus er langvarig kombinasjonsbehandling kun aktuelt ved nøydropeni, endokarditt eller behandling av alvorlige infeksjoner forårsaket av enterokokker, gule stafylokokker og *P aeruginosa*. Ved disse infeksjoner er den synergistiske effekten mellom betalaktamantibiotika og aminoglykosider ofte nødvendig for et vellykket behandlingsresultat.

Kjøreregel 6 – riktig behandlingsslengde

Ved dokumentert alvorlig infeksjon er det viktig at antibiotikum ikke seponeres for tidlig. Dette for å unngå residiv med den mindre følsomme subpopulasjon bakterier, som dreper langsommere enn de fullt følsomme. Ved bakteriemi bør behandlingen derfor pågå i minimum ti døgn (noen vil si 14 døgn). Enkelte infeksjoner krever betydelig lengre

terapi: endokarditt, artritt/osteomyelitt og vanskelig tilgjengelige abscesser (f.eks. i sentralnervesystemet) (23).

Like viktig som å behandle lenge nok, er å seponere i tide. Ved f.eks. ukomplisert akutt cystitt hos en voksen ikke-gravid kvinne anbefales antibiotikabehandling i tre dager og ved akutte og ukompliserte luftveisinfeksjoner er ofte 5–7 dagers behandling tilstrekkelig.

Kjøreregel 7 – bruk kun kortvarig antibiotika- profylakse

Ved enkelte invasive inngrep vil antibiotika-profylakse være aktuelt: f.eks. abdominal- og protesekirurgi og endokardittprofylakse ved tannlegeinngrep. Ved all slik antibiotikaprofylakse er det viktig at man er tilbakeholden med antall doser. Avhengig av inngrepets lengde og preparatets farmakokinetikk vil som regel én eller to doser peroperativt være nok. Husk på at misforstått og langvarig «profylakse» (over flere døgn) er en viktig årsak til resistensproblematikk i mange kirurgiske avdelinger!

Avslutning

Antibiotikadrømmen er i ferd med å miste sin fortryllelse. Mikrobene slår tilbake. Multiresistente og sågar totalresistente bakteriestammer har allerede inntatt en rekke sykehus i Europa og USA. Konsekvensene er uoverskuelige: titusenvis av ekstra dødsfall årlig, samt enorme merutgifter for helsevesenet og samfunnet som helhet.

Stort sett er Norge så langt blitt forskånet. Men vi lever i en dynamisk verden og farene truer. Multiresistente stammer kan importeres med flyktinger eller med hjemvendte turister og helsearbeidere. I kjølvannet av EØS-avtalen vil vi få en økning av antall registrerte antibiotikapreparater, noe som lett fører til overforbruk både i primærhelsetjenesten og i sykehusene. Resultatet vil kunne bli en rekke innenlandske problemstammer. Det er derfor viktigere enn noensinne at norske leger holder fast ved vår restriktive og så langt fremgangsrike antibiotikapolitikk:

– Antibiotika må kun brukes i tilfeller hvor det foreligger rimelig sterk mistanke om bakteriell infeksjon. Med unntaket av ukompliserte og akutte infeksjoner i primærhelsetjenesten, bør all antibiotikaterapi forutgå av adekvat bakteriologisk prøvetaking.

– Antibiotikavalget må være konservativt. I allmennpraksis skal fenoksymetylpenicillin fremdeles være førstehandsvalg ved bakterielle luftveisinfeksjoner. Bruken av makrolider må holdes lavt og forbruket av tetrasykliner må ytterligere ned. I norske sykehus skal empirisk sepsisbehandling fortsatt baseres på penicillin og aminoglykosider. Andre kombinasjoner, med f.eks. tredjegenerasjons kefalosporiner, imipenem og vancomycin skal ikke brukes rutinemessig, men forbeholdes enkelte problempasienter.

Litteratur

1. Levy SB. Confronting multidrug resistance – a role for each of us. *JAMA* 1993; 269: 1840–2.
2. Phelps CE. Bug/drug resistance: sometimes less is more. *Med Care* 1989; 27: 194–203.
3. Jensenius M, Lippe B von der, Melby K, Steinbakk M. Antibiotika – snart over og ut? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 3382–6.
4. Andrew M, Solberg CO. Forbruket av antimikrobielle midler i Norge 1980–92. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 169–73.
5. Dornbush K, Miller GH, Hare RS, Shax KJ, and ESGAR study group. Resistance to aminoglycoside antibiotics in Gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood. Report from a European collaborative study. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 131–44.
6. Schumacher H, Bremmelgaard A, Holten-Andersen WR, Rasmussen H, Højbjerg T. Resistente gramnegative bakterier på syv intensivavdelinger i Danmark. *Ugeskr Læger* 1994; 156: 6200–3.
7. Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992; 326: 292–7.
8. Nilsson-Ehle I, Cars O. Överanvändning en ekologisk risk. *Läkartidningen* 1994; 91: 4363–5.
9. Kalin M. Antibiotikaresistens hos pneumokokker. Hotfull utveckling i allt fler länder. *Läkartidningen* 1994; 91: 2219–22.
10. Norrby R, Wennberg M. Överkonsumtion av antibiotika. *Läkartidningen* 1994; 91: 241–4.
11. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria – a report on the Rockefeller University workshop. *N Engl J Med* 1994; 330: 1247–51.
12. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JA. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257–62.
13. Andersen BM, Almdahl SM, Sørli D, Hovtvedt R, Backer-Christensen J, Nicolaysen R Beck et al. Enterobacter cloacae-infeksjoner ved Regionsykehuset i Tromsø. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 342–7.
14. Verbist L. Epidemiology and sensitivity of 8625 ICU and hematology/oncology bacterial isolates in Europe. *Scand J Infect Dis* 1993; 25 (suppl 91): 14–24.
15. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerdling DU, Galgiani JN. Decrease in nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994; 120: 272–7.
16. Centers for Disease Control: nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United states 1989–1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 597–9.
17. CDC recommendations for appropriate uses of vancomycin. *Hosp Infect Control* 1994; 21: 92.
18. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant Staphylococcus aureus. *J Infect Dis* 1991; 163: 1279–85.
19. Rydberg J, Larsson C, Miörner H. Resistance to fluoroquinolones in Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella pneumoniae. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 317–20.
20. Wretling B, Stroemberg A, Östlund L, Sjögren E, Kaijser B. Rapid emergence of quinolone resistance in Campylobacter jejuni in patients treated with norfloxacin. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 685–6.
21. Witte W, Bralcke C, Heuck D, Cuny C. Analysis of nosocomial outbreaks with multiply and methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Germany. *Infection* 1994; (suppl 2): 128–34.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644–55.
23. Iwarson S. Hur länge behöver man antibiotikabehandla? *Läkartidningen* 1989; 86: 131–4. ○