

# **Antibiotika resistens som folkehelseproblem**

## **Hva betyr det i et folkehelseperspektiv?**



Karl Fredrik Rønbeck, MK-11  
Med-3950 – 5.års oppgave – Profesjonsstudiet i medisin  
Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet

Veileder: Gunnar Skov Simonsen  
Avdeling for mikrobiologi og smittevern

Tromsø våren 2015

## Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	3-4
Innledning.....	4
Metode og arbeidsprosessen.....	4-5
Antibiotika og antibiotikaresistens – den historiske utvikling.....	5-6
Penicillin oppdages.....	6
Hva er antibiotika?.....	6
Hva er antibiotikaresistens?.....	6
Antibiotikaresistens – naturlig og ervervet resistens.....	7
Horisontal genoverføring og mutasjoner.....	7-8
Mutasjoner.....	8
Opphav til resistensgener.....	8-9
Seleksjonspress.....	9
Spredning av resistensgener.....	9-10
Resistente bakterier – spredningsmåter.....	10
Bruk av antibiotika og antibakterielle midler bidrar til resistens.....	10-11
Meticillinresistente gule stafylokokker.....	11
Forekomst av meticillinresistente gule stafylokokker.....	12-13
Antibiotikaforbruk i Norge og Europa.....	13-14
Tendenser til økende antibiotika forbruk i Norge – demografiske forskjeller.....	14
Antibiotikaforbruk i Europa.....	15
Forbruk av antibiotika innen veterinærmedisin i Norge.....	15-16
Overvåking av antibiotikaforbruk.....	16
Antibiotikaresistens – kartlegging av effekter på samfunnet.....	17
Antibiotikaresistens ringvirkninger på samfunnet – økonomi.....	17
Antibiotikaresistens – konsekvenser for sykkelighet og dødelighet.....	18
Konsekvenser ved økt antall MRSA tilfeller – morbiditet, mortalitet, økonomi.....	18-20
Resistens – konsekvenser og status veterinærmedisin.....	21-22
Antibiotikaresistens – forskjell i konsekvens for mennesker og dyr?.....	23
Hvorfor forverrer resistente bakterier sykdomsforløpet?.....	24
Diskusjon.....	24-26

<b>Konklusjon</b> .....	26-27
<b>Referanseliste</b> .....	28-32

## **1.Sammendrag**

**Bakgrunn:** Denne tematikken og problemstillingen ble valgt ut fra personlig interesse. I tillegg er problemstillingen aktuell med dagens situasjon der antibiotikaresistens er en ekspanderende trussel – både nasjonalt og internasjonalt.

Intensjonen med oppgaven er primært å undersøke hvilke konsekvenser antibiotikaresistens har i et samfunn – utgjør det et folkehelseproblem? I denne konteksten er det derfor interessant å ta for seg hvordan resistens påvirker morbiditeten, mortaliteten og økonomien i et samfunn. Sekundært vil det undersøkes om Norge faktisk er et foregangsland når det gjelder bruk av antibiotika i forhold til andre land i Europa.

### **Metode:**

Oppgaven er et litteraturstudium, som baserer seg på et ikke-systematisk utvalg av artikler og rapporter av vitenskapelig karakter. Selve oppgaven er inndelt i to deler. Første del gir et innblikk i hva antibiotikaresistens er og hvordan det oppstår. I tillegg vil oppgaven belyse forbruket og status i Norge – sammenlignet med situasjonen i Europa for øvrig. Siste del av oppgaven omhandler ringvirkningene av antibiotikaresistens, og hvilken betydning den har i et folkehelseperspektiv.

### **Konsekvensene av antibiotikaresistens**

Majoriteten av studiene viser at infeksjoner med resistente bakterier gir økt morbiditet, mortalitet og økte kostnader – sammenlignet med pasienter som behandles på grunn av infeksjoner med antibiotika sensitive bakterier. Norge har lav forekomst av MRSA, sammenlignet med flere andre land i Europa. Forekomsten i Norge ligger på 1,3 prosent, mens hoveddelen av de europeiske landene ligger på 20 prosent.

## **Konklusjon:**

Litteraturen viser at infeksjoner med resistente bakterier fører til en signifikant høyere morbiditet, mortalitet og økte kostnader enn infeksjoner med antibiotika sensitive bakterier. Disse konsekvensene er en utfordring for samfunnet i dag – og må kunne defineres som et folkehelseproblem. Sammenlignet med resten av Europa har Norge en lav forekomst av resistente bakterier, som MRSA.

## **2. Innledning**

I 1928 oppdaget briten Sir Alexander Flemming det myteomspunnede antibakterielle middelet penicillin som ble produsert av en muggsopp. Penicillin var det første antibiotikumet som noen gang var blitt oppdaget. Noen tiår senere i 1940-årene ble antibiotika anvendt i klinisk sammenheng for første gang – og ikke lenge etter introduksjonen kom de første observasjonene av resistens hos bakterier. (1) Ved inngangen til 1960 –tallet skulle det vise seg at mange tok feil da det ble slått fast at oppblomstringen av antibiotikaresistente bakterier var under kontroll. I et retrospektivt perspektiv bunnet dette i manglende kunnskap, erfaring og innsikt blant forskere rundt mikroorganismers evne til adaptasjon til det økende antibiotikaforbruket i samfunnet. (2) Anvendelse av antibiotika i klinisk praksis har vært livreddende for mange med alvorlige infeksjoner gjennom årenes løp og har redusert både morbiditet og mortalitet i befolkningen. Dagens bruk av antibiotika strekker seg fra urinveisinfeksjoner og luftveisinfeksjoner i allmennpraksis, til alvorlige infeksjoner for eksempel ved transplantasjoner og ulike typer kirurgiske inngrep.(3) Med økende forbruk av antibiotika har det også utviklet seg resistens som har økt i omfang de siste årene. Det er delte meninger om dette utgjør et folkehelseproblem.

Resistensproblematikken har vært økende spesielt globalt – mens utviklingen i Norge og i de skandinaviske landene for øvrig har vært i mye mindre skala. (5)

## **3. Metode og arbeidsprosessen**

Denne oppgaven er et litteraturstudium. For å kunne besvare problemstillingen og for å få et bredest mulig utvalg av relevante medisinske artikler har det blitt utført søk fra databaser som for eksempel PubMed, Tidsskriftet for den norske legeforening og The National center for

Biotechnology Information. Søketermene som ble benyttet var ”antibiotic resistance”, ”burden of antibiotic resistance”. Hos Tidsskriftet for den norske legeforeningen ble følgende søketermer benyttet; ”Antibiotikaresistens”, ”konsekvenser av antibiotikaresistens”. Annet materiale som ble brukt var Regjeringens tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens, Rapport fra folkehelseinstituttet vedrørende antibiotikaresistens og Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjeneste.

Det ble også utført supplerende søk i flere andre databaser for å innhente dokumentasjon og litteratur til enkelte deler av oppgaven. Aktuelle temaer dette var gjeldende for var; ”konsekvenser av antibiotika resistens”, samt “MRSA sin innflytelse på morbiditet, mortalitet og økonomi”. Disse databasene står oppført i referanselisten. Søkeordene som ble brukt var “MRSA effects on morbidity”, “MRSA effects on mortality”, “MRSA effects on economy”.

Problemstillingen tilhørende oppgaven ble valgt ut i fra at jeg ønsket å skrive om noe dagsaktuelt, som også var av personlig interesse. Etter samtaler med veiler og lesing av tidsskrifter falt valget på antibiotikaresistens som folkehelseproblem og hva det betyr i et folkehelseperspektiv. Det var også et mål å forsøke å finne ut om det foreligger en overestimering i vitenskapelige artikler når det gjelder resistente mikrobers effekt på faktorer som mortalitet, morbiditet og økonomi. Sistnevnte var mer utfordrende å finne svar på, da det foreligger lite litteratur om dette. I tillegg var det interessant å undersøke litteratur og artikler for å finne ut om Norge virkelig er et foregangsland når det gjelder antibiotikabruk. Skriveprosessen startet tidlig på høsten 2014, og har vedvart mot innleveringsfrist 2015.

Oppgavens komposisjon er todelt – der første delen (A) vil være av mere basal karakter som omfatter antibiotikaresistens, forbruk og status i Norge sammenlignet med Europa for øvrig. Siste del (B) av oppgaven vil ta for seg effektene av antibiotikaresistens, og dens betydning i et samfunnsperspektiv og for den enkelte pasient.

#### **4. Antibiotika og antibiotikaresistens – den historiske utvikling**

Til alle tider har infeksjoner spilt en rolle i menneskenes samfunn. Til tross for at man ikke alltid har hatt kunnskap om bakenforliggende årsak til sykdom, har både lekfolk og vitenskapsmenn forsøkt å kurere disse sykdommene med variabel suksess.(6)

Kjente mikrobiologer som Robert Koch (1843-1910) og Louis Pasteur (1822-1895) hadde en klar teori om at mikroorganismene måtte ha antimikrobielle mekanismer for å kunne overleve i kampen mot andre mikroorganismer.(6)

Selman Waksman (1888-1973) var den første som tok i bruk ordet ”antibiotikum” som begrep i året 1942. Antibiotikum ble definert som et stoff som var produsert av mikroorganismer som i lave konsentrasjoner kunne drepe eller hemme veksten av andre mikroorganismer. Denne definisjonen ble tatt i bruk og anvendt i tiårene som fulgte. Den dag i dag benyttes denne terminologien fremdeles.(6)

#### **4.1 Penicillin oppdages**

Den britiske forskeren Alexander Fleming oppdaget i 1928 en skål med stafylokokker som var blitt glemt igjen av han selv på laboratoriet. Skålen var blitt forurenset med muggsopp, og han kunne observere et stort bakteriefritt område rundt muggsoppen. Det var tydelig at soppen hadde skilt ut et stoff som hadde en inhiberende effekt mot bakterienes vekst. Et gjennombrudd var nå et faktum for starten på utviklingen av penicillin.(6)

Ved inngangen til 1950-tallet omfattet utvalget av antibiotika penicillin, streptomycin, kloramfenikol og erytromycin. Senere kom antibiotika som kefalosporiner, kinoloner og glykopeptider. Med disse effektive antibakterielle midlene var det en konsensus på 60-tallet i fagmiljøer at man nå hadde fullstendig kontroll på sykdommer med bakterielt opphav. Dette var feil. Retrospektivt viser det seg at denne oppfatningen hadde bakgrunn i manglende kunnskaper og erfaring om mikroorganismenes evne til å adaptere seg til individets og samfunnets bruk av antibiotika. (2,7)

#### **5.1 Hva er antibiotika?**

Et stoff som produseres av mikrober og evner å drepe eller inhibere veksten av andre mikrober defineres som et antibiotikum.(8)

#### **5.2 Hva er antibiotikaresistens?**

- I mikrobiologisk sammenheng er resistens definert ved at en bakteriestamme tolererer en betydelig høyere antibiotikakonsentrasjon sammenlignet med andre isolater av samme species. I et klinisk perspektiv er en bakteriestamme ansett som resistent når den tolerer en antibiotikakonsentrasjon som er høyere enn det som er oppnåelig på infeksjonsstedet.(9)

## **6. Antibiotikaresistens – naturlig og ervervet resistens**

Antibiotikaresistens hos bakterier kan inndeles i to hovedtyper, naturlig eller ervervet resistens. Ved naturlig resistens vil bakteriene være medfødt motstandsdyktige da de ikke besitter visse strukturer eller de ikke innehar bestemte egenskaper, eller metabolske prosesser som er angrepspunkter for antibiotikumet. Antibiotika som virker ved å inhibere celleveggsyntesen, vil for eksempel ikke ha effekt på organismer som *Mycoplasma* eller *Chlamydia*, da disse mangler cellevegg. Disse resistensegenskapene er av genetisk opphav og blir overført gjennom arv – og blir kalt vertikal overføring. (7)

### **6.1 Ervervet resistens –Horisontal genoverføring og mutasjoner**

Ervervet resistens forårsakes av endringer i genene hos bakterier. Dette kan forekomme på to ulike måter - enten ved forandringer i DNA'et som skyldes spontane mutasjoner eller rearrangeringer, eller ved at nytt DNA blir overført til en bakteriecelle gjennom såkalt horisontal genoverføring. (7)

Ved ervervet resistens, innehar ikke bakteriene disse egenskapene fra starten av, men de Under normale omstendigheter vil ikke de nytilegnete egenskapene være fordelaktig for bakteriene – men hvis de blir utsatt for det antibiotikumet som resistensmekanismen virker mot, vil bakteriene selekteres.(7)

Bakterier som mottar resistensgener ved horisontal genoverføring – får evner som gjør dem resistente mot antibakterielle medikamenter. (7)

Årsaken til hvordan ervervet resistens oppstår og overføres mellom bakterier er viktig å forstå, da de utgjør selve grunnlaget for denne type resistens. Genetisk materiale kan overføres mellom bakterier via konjugasjon, transduksjon, transformasjon og mutasjoner.(7)

## **6.2 - Horisontal genoverføring**

Ved horisontal genoverføring skjer det en overførsel av nytt genmateriale mellom bakterier. Det eksisterer 3 ulike mekanismer for horisontal genoverføring; transformasjon, transduksjon og konjugasjon.(7)

## **6.3 -Horisontal genoverføring: Transformasjon**

Ved transformasjon vil bakterier ta opp fritt DNA fra omgivelsene og inkorporere dette i sitt eget DNA. Slike forandringer i egenskapene til bakterier kan gi fordeler. Ofte forekommer slike transformasjoner ute i naturen, og i et langt perspektiv gir dette forandringer i egenskapene hos bakterien.(7)

## **6.4 - Horisontal genoverføring: Transduksjon**

Ved transduksjon infiserer bakteriofager bakterier. Bakteriofager er et virus som benytter seg av bakterier som vertsceller. Bakteriofagen tar med seg DNA over fra andre bakterier – og dermed overføres resistensgener fra en bakterie til en annen.(7)

## **6.5 - Horisontal genoverføring: Konjugasjon**

Ved konjugasjon vil DNA overføres ved direkte celle til celle kontakt mellom to bakterier. Dette kan forekomme mellom bakterier som er nært beslektet, eller mellom bakterier som er fjernere beslektet.(7)

## **6.6 - Mutasjoner hos bakterier kan også føre til antibiotikaresistens**

Mutasjoner er en annen mekanisme som kan føre til resistens. Mutasjoner skyldes spontane forandringer i bakteriecellenes DNA. Ved cellevekst der det forekommer manglende DNA-reparasjoner kan det oppstå mutasjoner, eller ved ytre påvirkinger fra omgivelsene. Bakterien kan utvikle resistensmekanismer mot et antibiotikum hvis det oppstår endringer i dens fenotype slik at den får utviklet nye egenskaper. Egenskapene som oppstår ved mutasjoner hos bakterier vil gå i arv til neste generasjon ved vertikal genoverføring. (7)

## **6.7 Opphav til resistensgener**



Mange antibiotikaresistensgener har et opphav som forskere ikke har kjennskap til. Eksempelvis havner genet for meticillinresistens innenfor denne kategorien. Men det man vet er at bakterier som evner å lage antibiotika selv er en sentral kilde til resistensgener. Både betalaktamasegener og gener for glykopeptidresistens har et slikt opphav. (8)

## 6.8 Seleksjonspress

Majoriteten av bakterier som er i kontakt med mennesker finner vi i menneskets tarm. Det befinner seg ti ganger så mange bakterieceller her enn antall celler i hele menneskekroppen. Normalfloraen i tarmen fungerer som et økosystem der flerfoldige ulike bakteriearter lever med hverandre, og det foregår en utskiftning og tilførsel hele tiden av disse bakteriene.(8) I menneskets tarm finner man tarmbakterier som er sentrale når det gjelder resistensgener. To av de mest sentrale bakteriene i klinisk sammenheng er *E.coli* og *Klebsiella*, og disse inneholder gener som gir antibiotikaresistens hos mikrober.(10)

Det som skiller antibiotika fra andre legemidler er at det ikke bare påvirker det enkelte individs normalflora. Andre personer som vedkommende omgås med vil også kunne få påvirket sin normalflora. Antibiotikabruk kan føre til resistens hos flere personer som for eksempel bor i samme hus, eller i et mindre miljø. Det vil i en slik situasjon føre til spredning av resistens mellom normalfloraen til flere individer, og bakteriene vil kunne få tilført nye resistensegenskaper. Jo tettere man bor, jo hurtigere vil denne resistensspredningen forekomme. Institusjoner som sykehus er spesielt utsatt i slike sammenhenger. (8)

Bakterier har stor evne til å adaptere og tilpasse seg etter forholdene i det miljøet de befinner seg i. Både i naturen og i normalfloraen eksisterer det resistensgener. (8)

Et hvert forbruk av antibiotika både innefor humanmedisin, veterinærmedisin og landbruk utgjør et seleksjonspress. Ved seleksjonspress vil de best tilpasningsdyktige bakteriene overleve. De miljøene som er mest sårbare er de som utsettes for et høyt seleksjonspress, med en samtidig høy utveksling av mikrober. Innenfor dagens medisinske behandling finner vi eksempler på slike miljøer: Behandling av multitraumepasienter, brannskader, transplantasjoner og pasienter med nedsatt immunforsvar. (8)

## 6.9 – Spredning av resistensgener

Resistensgener kan spre seg på to måter, enten ved vertikal eller horisontal genoverføring. Det vil forekomme en direkte nedarving til bakterienes datterceller ved vertikal spredning. Ved horisontal spredning overføres DNA til andre bakterier og kan forekomme uten formering. Horisontal genoverføring kan involvere spredning av DNA til bakteriearter som ikke nødvendigvis er nært beslektet. (8)

### **6.10 – Resistente bakterier – spredningsmåter**

Det eksisterer flere veier bakterier kan spres på. En måte er kontaktsmitte. Her vil spredning av bakteriene forekomme ved indirekte eller direkte kontakt mellom mennesker. Bakterier kan også smitte via dråper og luftsmitte. Tuberkulose kan eksempelvis smitte via luftbårne partikler.(8)

Vehikkelsmitte forekommer via mat eller vann som er kontaminert med smittestoff. En slik smittevei har kanskje størst potensiale til å nå en stor folkegruppe i befolkningen. Når det gjelder matvarer har man i dag en større import av utenlandske matvarer enn tidligere. I flere land har man en annen bakterieøkologi enn i Norge, og import av mat kan derfor utgjøre en risiko for spredning av resistente bakterier. (8)

Det har vært en markant økning i internasjonal turisme de siste årene som har ført til at resistente og virulente bakterier spres hyppigere mellom land og kontinenter. (8)

### **6.11 – Bruk av antibiotika og antibakterielle midler bidrar til resistens**

Det er flere forhold i samfunnet som bidrar til resistensutviklingen. Overforbruk og feil bruk av både antibiotika og antibakterielle midler som desinfiseringsmidler og antiseptiske midler, kan bidra til å promotere resistens. (11,12)

I klinikken kan dette innebefatte for lav dosering eller for kort behandlingstid med det antimikrobielle legemidlet. Utvikling av resistens skjer ved at de fleste bakteriene vil være sensitive og bli drept av det antibiotikumet som benyttes. De som overlever innehar resistens fra starten av, eller tilegner seg dette via mutasjoner eller genutveksling. Videre skjer det en proliferasjon av de resistente bakteriene som nå en redusert konkurranse fra den normale bakteriefloraen.(11,12)

Det eksisterer også et overforbruk i samfunnet av antibakterielle midler som desinfeksjonsmidler og antiseptika.(11) Denne bruken har vært økende de siste årene på flere

områder. Tidligere ble hoveddelen av antibakterielle midler brukt hovedsakelig innenfor sykehus, der antibakterielle midler ble inkorporert i klær benyttet i kirurgiske operasjoner, og i såper for å minske faren for infeksjon. I nyere tid har utviklingen ekspandert – nå finner man antibakterielle midler også i kremer, såper, leketøy, oppvaskmidler og skjærfjølere - til den vanlige husholdningen. Per dags dato eksisterer det ikke dokumentasjon for at denne tilsetning av antimikrobielle midler skal ha en preventiv effekt ovenfor infeksjoner. Det som menes med antimikrobielle midler i denne konteksten er midler som eksempelvis triklosan som har bakteriedrepende egenskaper, og som ikke må forveksles her med den kategorien av antibakterielle midler som man normalt sett omtaler som antibiotika.(11)

Overdrevent bruk av desinfiseringsmidler kan drepe ”gunstige” bakterier som har en beskyttende effekt mot andre mikrober og dermed stimulerer til proliferasjon av resistente mikrober. Et slikt bruk er med på å skape en ubalanse i den normale bakteriefloraen, og bidra til at disse ugunstige bakteriene lettere får fotfeste. (11)

Et unødvendig høyt forbruk av antibakterielle midler skaper problemer på andre fronter også. Bakterielle plasmider frakter med seg gener som koder for både antibiotikaresistens og resistens mot antibakterielle midler som desinfeksjonsmidler. Konsekvensene av å promotere vekst av bakterier med slike plasmider er en oppblomstring av en dobbel resistens – både mot antibiotika og antibakterielle midler. (11)

Innenfor en vanlig husholdning anbefales det å benytte seg av normale såper og rengjøringsmidler uten tilsatt antibakterielt middel. Normale såper og rengjøringsmidler er effektive nok i seg selv, og fjerner mengden av potensielle patogene bakterier til et adekvat nivå. (11)

## **6.12 – Meticillin resistente gule stafylokker (MRSA)**

*Staphylococcus aureus*, eller gule stafylokokker som de heter på norsk, utgjør en del av normalfloraen til mennesket, og befinner seg vanligst på slimhinner og hud. I den norske befolkningen er opptil 40 prosent friske bærere. (13) De skaper normalt sett ikke alvorlige infeksjoner hos personer som i utgangspunktet er friske, men i visse miljøer med pasienter som er sensitive ovenfor infeksjoner, kan denne bakterien være patogen. Spesielt innenfor institusjoner som sykehus eller sykehjem kan de forårsake sykdom. *Staphylococcus aureus* er den hyppigste mikroben ved nosokomiale infeksjoner. (14, 15)

Meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) er verken mer sykdomsfremkallende eller mer smittsomme – i forhold til stafylokokker som er sensitive ovenfor penicillinet meticillin(MSSA). (14,16)

### **6.13 – Forekomst av meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA)**

Forekomsten av MRSA-infeksjoner i Europa er høyest i de landene der forbruket av antibiotika er høyest. I disse landene er det også liten kontroll når det gjelder forbruket av legemidler, det er for eksempel noen ganger mulig å få tak i antibiotika uten resept. Spesielt flere land rundt Middelhavet har disse utfordringene, og ligger dermed også øverst i statistikken når det gjelder MRSA tilfeller. Forbruket og utlevering av antibiotika i Norge og i Norden for øvrig er underlagt restriksjoner, og den lave forekomsten av MRSA gjenspeiler dette.(14) På verdensbasis er Norge et av de landene som har lavest andel MRSA blant invasive isolater av gule stafylokokker.(13) Blant land i Europa som kommer best ut har man Sverige med 0,7 prosent. Norge, Danmark og Nederland følger etter, med en forekomst som ligger på ca 1,3 prosent. Statistikk viser at Norge øker i takt med Polen, Portugal og Romania. (13,17) Majoriteten av landene i Europa ligger på over 20 prosent, og på verdensbasis er det ikke uvanlig at andelen ligger på over 50 prosent i mange land.(13,17)

De europeiske landene som kommer dårligst ut i 2012 når det gjelder andel tilfeller med MRSA er Portugal, Romania og Malta, der både Portugal og Romania ligger over 50 prosent. Malta ligger tett opptil med 47,1 prosent. (17)

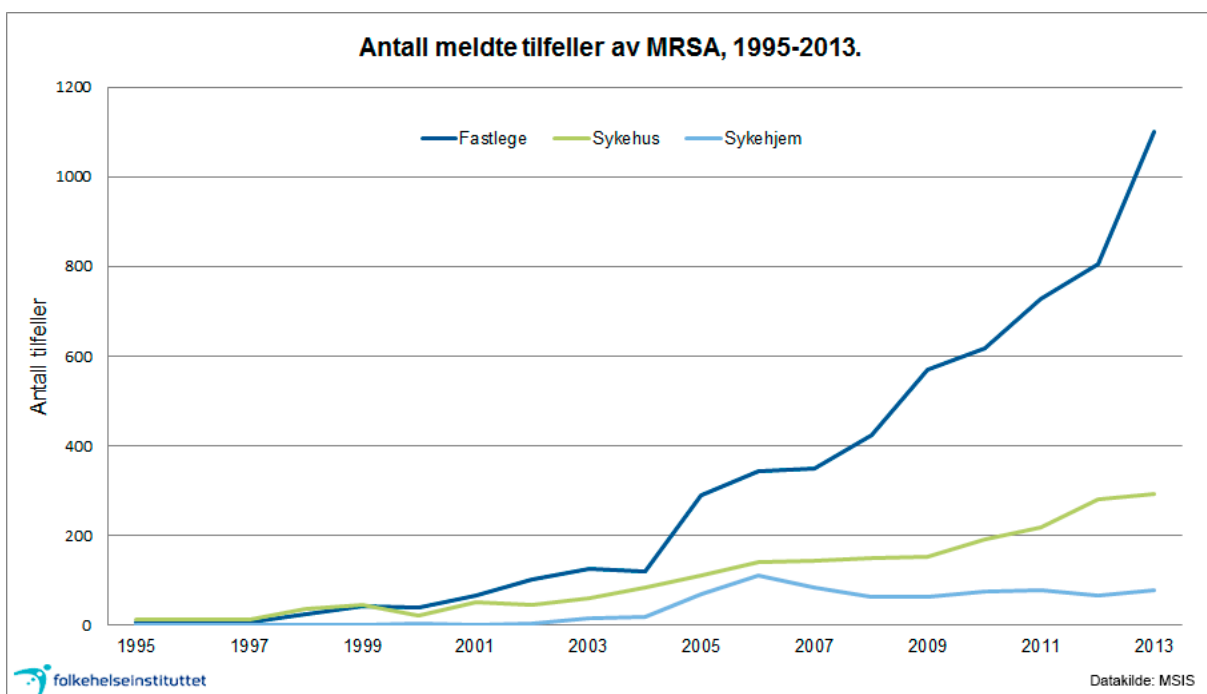
I 2012 innrapporterte hele fem land en MRSA-andel på mellom 25-50 prosent, mens to land rapporterte over 50 prosent. Landene som skiller seg negativt ut her er Kypros, Italia, Hellas og Malta. Blant disse topper Hellas og Malta med høyest andel av de utvalgte landene i EU. (17)

Allerede fra 1960-årene og frem mot 90-tallet har det forekommet utbrudd av MRSA, men utbruddene har kun vært en problemstilling innefor miljø som sykehus her i Norge. Parallelt har utfordringene vært store på global basis frem til de siste årene. I motsetning til en del land internasjonalt, har landene i Norden fått kontroll over MRSA utbruddene ved at de resistente stammene har blitt stanset i å etablere seg på sykehus avdelinger. (14)

En stor forandring skjedde i 1995 når det gjelder den epidemiologiske statusen for MRSA. I land som USA og Australia forekom det en plutselig spredning av MRSA - også blant folk som ikke hadde vært pasienter på sykehus. Det samme året ble det innført meldeplikt for infeksjoner med MRSA til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Her i landet ble det registrert 20 infeksjoner første året, med en økning til 335 infeksjoner året etter.(14)

Antallet har økt enda mer frem til i 2013, da ble det registrert 1482 tilfeller i Norge. Under disse omstendighetene inkluderer ”tilfeller” både de som har infeksjoner og de som er bærere av. (13)

**Figur 1:** Antall registrerte tilfeller av MRSA per år i Norge 1995 - 2013. Tilfellene er innregistrert i tre kategorier ut i fra hvor pasienten hadde sin undersøkelse utført av helsepersonell. Figuren viser at det ved norske sykehus har det forekommet en marginal økning mens det har vært en betydelig økning av antall tilfeller innmeldt fra fastleger. (13)



## 7. –Antibiotikaforbruk i Norge og Europa

Globalt har det vært en økning av resistente mikroorganismer hos mennesker og dyr. Det har også vært en økning i Norge, men resistensproblematikken er fremdeles i mindre omfang her i landet enn hva situasjonen er i mange andre land. (17,18)

I 2012 var forbruket av antibiotika til humant bruk på 51,9 tonn i Norge. I kategorien veterinærmedisin lå forbruket på 6,2 tonn og innenfor fiskeoppdrett på 1,7 tonn. Av all human antibiotikaforbruk, ligger omtrent 90 prosent av bruken utenfor institusjoner som sykehjem og sykehus.(13)

Hvis man skal foreta en sammenligning når det gjelder forbruk av antibiotika mellom ulike land fra ett år til et annet bruker man definerte døgndoser (DDD) som er en teknisk måleenhet for en standard døgndose for voksne ved de vanligste behandlingsindikasjonene. Definerte døgndoser blir stort sett angitt per 1000 innbyggere per døgn – og i en slik størrelsesorden vil tallmaterialet gi en grov oversikt over hvordan bruken er i befolkningen. 60 DDD/1000 innbyggere/døgn - betyr at 6 prosent av en befolkning benytter et bestemt legemiddel daglig. Denne måleenheten egner seg godt for å følge mønster i bruk av legemidler over tid – som hvis pasienter går på en antibiotikakur over en lengre tidsperiode. På kortere antibiotikakurer vil man med DDD/1000/døgn få et mer usikkert estimat når det gjelder antall brukere av legemidlet. (8,19)

### **7.1 Tendenser til økende antibiotikaforbruk i Norge – demografiske forskjeller**

Sammenlignet med andre land i Europa er forbruket av antibiotika i Norge lavt, men det har likevel vært en økning de siste 8-10 årene. Fra 2005 har forbruket vært på 15,6 DDD/1000 innbyggere/døgn til 17,4 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2012. Ser man på forbruket av for eksempel penicillin så er det blitt dobbelt så stort, fra rundt 4 DDD/1000 innbyggere/døgn på midten av 1970-tallet til hele 8,5 DDD/1000 innbyggere/døgn i 2012. Den gruppen som har det høyeste forbruket er voksne kvinner med ca. 30 prosent høyere forbruk enn menn i tilsvarende aldersgruppe. (10)

I et demografisk perspektiv er forbruket lavere i Helseregion Nord, sammenlignet med de tre helseregionene i sør. Disse forskjellene kan tilskrives forskjeller hos den enkelte lege når det gjelder vedkommendes forskrivingspraksis. Andre innvirkende faktorer kan være tilgjengeligheten på medisinske tjenester, samt forventninger hos den enkelte pasient. (10)

Blant våre naboer i Norden ligger Sverige lavest på 14,4 DDD/1000 innbyggere/dag, mens Danmark ligger på nivå med Norge på 17,4 DDD/1000 innbyggere/dag. Høyest i Norden ligger Finland på 20,1 DDD/1000 innbyggere/dag og Island aller høyest på 22,3 DDD/1000 innbyggere/dag. (20)

## **7.2 – Antibiotikaforbruk i Europa**

I Europa for øvrig er trenden nedadgående i mange land når det gjelder bruk av antibiotika. En reduksjon i forbruket kan observeres i blant annet de skandinaviske og de baltiske landene. Det høyeste forbruket finner man i Sør-Europa i land som Hellas og Italia. Forbruket har også blitt redusert i flere andre europeiske land de seneste årene. Fra 2010 til 2011 ble forbruket redusert i Østerrike, Hellas, Tyskland, Island, Portugal og Luxemburg. Det skal for øvrig legges til at reduksjonen på Island ansees som minimal - den var kun på 0,04 DDD per 1000 innbyggere per dag. (20)

## **7.3 - Forbruk av antibiotika innen veterinærmedisin i Norge**

Sammenlignet med flere andre land har Norge restriktivt bruk av antibiotika innen veterinærmedisin. Forbruket lå på 6229 kg i 2013. Disse tallene er knyttet opp mot terapeutisk bruk av antibiotika hos matproduserende dyr. Ser man på salget av aktiv substans fra årene 1995 til 2013 så har det sunket med ca 35 prosent her i landet. Denne nedgangen skyldes en reduksjon i bruk av antibiotika til matproduserende dyr. I samme periode har salget av aminoglykosider blitt redusert fra 27 prosent til 19 prosent - grunnet reduksjon av kombinasjonsbehandling med penicillin og dihydrostreptomycin hos dyr. (21)

Spesielt på slutten av 90-tallet var det nedgang i forbruket av antibiotika til matproduserende landdyr. Oppdrettsfisk har tilsvarende reduksjoner i forbruket på starten av 90-tallet, men siden starten av 2000-tallet har totalforbruket vært relativt stabilt. (24) Antibiotikaforbruket har også blitt betydelig redusert innen fiskeoppdrett i Norge. Totalsalget av antimikrobielle midler til fisk var i 2013 på 972 kg av aktiv substans. Fra 1987 frem til 1996 har det innenfor fiskeoppdrett vært en reduksjon i salget på hele 99 prosent. Siden 1996 og frem til i dag har dette salgsnivået holdt seg stabilt. Den bakenforliggende årsaken til dette er introduksjon av utbredt vaksinerings av oppdrettsfisk. (10)

Blant husdyr som hund og katt har totalforbruket har vært stigende siden midten av 90-tallet i Norge. Spesielt antibiotika foreskrevet til hunder har hatt en kraftig økning. (10)

For å kunne øke veksten hos matproduserende dyr blir antibiotika tilsatt til dyrefôr i mange land. I Norge har det eksistert et forbud mot dette siden midten av 90-tallet. En studie fra Sverige viser at et forbud mot slik bruk av antimikrobielle midler er fornuftig. Studien har nylig dokumentert at det er en relasjon mellom seleksjonspress fra et bestemt vekstfremmede antimikrobielt middel og persistens av vankomycinresistente bakterier hos slaktekylling. Det

må legges til at selv om det foreligger en relasjon mellom seleksjonspress fra et bestemt antibakterielt middel og persistens av vankomycinresistente bakterier hos slaktekylling – behøver det ikke nødvendigvis være en årsakssammenheng. (10,22)

## **8.0 - Overvåking av antibiotika forbruk**

Legemiddelforbruket i den norske befolkningen blir overvåket via to store databaser. Det ene er reseptregisteret som gir oversikt over legemiddelbruket, og hvordan denne bruken forandrer seg over tid i befolkningen. Den andre databasen er grossistbasert legemiddelstatistikk, som gir fullstendig oversikt over omsetningen av både reseptbelagte og reseptfrie legemidler til mennesker og dyr.(23,24)

Årsaken til at man overvåker bruk og forskriving av antimikrobielle legemidler er at bruk av antibiotika er en av de mest sentrale faktorene som er med på å fremme utvikling av resistens blant bakterier. Når man overvåker hvordan leger og veterinærer forskriver antibiotika over tid, og hvordan resistensen blant bakterier utvikler seg over samme tidsrom, vil man kunne få en pekepinn på hvordan man kan optimalisere antibiotikapolitikken. Det vil da være lettere i fremtiden å unngå fallgruver som unødvendig bruk og valg av feil antibiotikum. Ved å overvåke vil man også kunne få en bedre forståelse av relasjonen mellom antibiotikabruk og smitteverntiltak på den ene siden, og resistensutvikling på den andre siden. Statistikk fra Reseptregisteret kan gi et oversiktbilde på dette. (23,24)

Overvåkning av antibiotikabruk med reseptbasert legemiddelstatistikk kan gi oss informasjon om totalforbruk av hvert antibiotikum, hvor mye hver rekvirent har foreskrevet, forbruk til hver enkelt pasient og hvordan forbruket er fordelt mellom ulike aldersgrupper og kjønn. Statistikker som baserer seg på antibiotikaforbruk kan gi både forskere og helsemyndigheter en pekepinn om hvordan status på dette er i samfunnet og sette i gang spesifikke tiltak for å fremme en mest mulig effektiv bruk. (24)



## **Del B: Effekter av antibiotikaresistens på samfunn og pasient**

### **9.0 -Antibiotikaresistens – kartlegging av effekter på samfunnet**

Det er viktig å kartlegge ringvirkningene av antibiotikaresistens for å kunne forstå hvor stort problemet er for den enkelte pasient og for samfunnet som helhet. Samtidig er en slik kartlegging viktig for å kunne lage rutiner og retningslinjer som sikrer fornuftig bruk av antibiotika, og hindrer spredning av resistente mikroorganismer. Norske myndigheter driver kartlegging av resistens gjennom to nasjonale overvåkingssystemer. Det ene systemet er MSIS – Meldingssystem for smittsomme sykdommer, det andre systemet er NORM – Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober. MSIS samler informasjon om nye sykdomstilfeller som skyldes resistente mikroorganismer som meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA), betalaktamase-produserende gonokokker (PPNG), vankomycinresistente enterokokker (VRE) og penumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin. NORM ble opprettet i 2000 og er et frivillig samarbeid mellom mikrobiologiske laboratorier som skal samle, analysere og tolke data om bakterieresistens. (8)

### **9.1 -Antibiotikaresistens ringvirkninger på samfunnet – økonomi**

I 2007 kostet infeksjoner med resistente bakterier EU rundt 1,5 milliarder Euro, der over 900 millioner Euro var utgifter knyttet til innleggelse/behandling av pasienter på sykehus. Pasienter som ble behandlet for infeksjoner med resistente bakterier utenfor sykehus kostet EU landene rundt 10 millioner Euro i 2007. Kostnader relatert til tapt arbeidskraft som skyldes fravær fra arbeid ble estimert til hele 150 millioner Euro i EU-regionen og på Island og i Norge. (25) I USA koster slike infeksjoner samfunnet over 20 milliarder dollar årlig, i tillegg kommer utgifter på nærmere 35 milliarder dollar grunn av tapt arbeidskraft. (26)

De bakenforliggende årsakene til at infeksjoner med resistente mikrober gir høye samfunnsøkonomiske utgifter er at pasienter med slike infeksjoner har en lengre liggetid på sykehus med påfølgende ekstra kostnader. Et annet aspekt er at slike typer infeksjoner fører til hyppigere innleggelse. En økende forekomst av infeksjoner med resistente bakterier kan også føre til et større behov for å smitteisolere pasienter i sykehus. Dette krever større sykehusareal og avdelinger for pasientene, samt flere sykepleiere og leger på jobb og i beredskap. Det vil også forekomme en økt kostnad når det gjelder valg av antibiotikum da man må velge dyrere medikamenter. Dette for å kunne behandle infeksjoner med resistente bakterier på en adekvat måte.(12,27,28)

## **9.2 Antibiotikaresistens - konsekvenser vedrørende sykkelighet og dødelighet i samfunnet**

I EU-regionen er resistens mot antibiotika et voksende problem i dag. Hvert år fører infeksjoner forårsaket av resistente bakterier til en økt dødelighet på om lag 25 000 pasienter i regionen.(25) Til sammenligning dør omtrent 48 000 mennesker i trafikkkulykker i EU-regionen. Omtrent 37 000 pasienter dør som en direkte konsekvens av en nosokomial infeksjon, og ytterligere 111 000 dør som en indirekte konsekvens av en infeksjon ervervet på sykehus. (25)

I USA har Centers for Disease Control and Prevention (CDC) utført et studie og estimert at rundt 12 000 dødsfall hvert år er assosiert med enten MRSA, vankomycinresistente enterokokker eller *Clostridium difficile*. Tallene fra både USA og EU er i størrelsesorden, men de kan ikke sammenlignes direkte da ulike typer bakterier er inkludert i USA-studien (*Clostridium difficile*) i forhold til hva som brukes i det europeiske studiet. I tillegg inneholder data fra USA-studien caser hvor antibiotikaresistente bakterier både direkte og indirekte bidro til pasient dødsfall, mens det europeiske studiet kun inkluderer direkte dødsfall. (25)

Hvis man går bak disse tallene og ser på hvordan resistensen påvirker morbiditeten og mortaliteten vil det være lettere å forstå hvorfor infeksjoner med resistente bakterier er et folkehelseproblem. En stigende forekomst av resistente infeksjoner vil nødvendigvis påvirke den empiriske terapien som pasientene får. Dette betyr at når andel resistente infeksjoner stiger i et samfunn, vil den empiriske terapien som gis ha mindre effekt totalt sett. Når legene forskriver antibiotika empirisk som ikke gir effekt, vil dette føre til at morbiditet og mortalitet er høyere hos disse pasientene sammenlignet med pasienter som har infeksjoner med bakterier som er sensitive ovenfor antimikrobielle legemidler.(29)

## **9.3 – Konsekvenser ved økt antall MRSA tilfeller – morbiditet, mortalitet, økonomi**

MRSA har forårsaket få alvorlige infeksjoner i Norge. Som tidligere nevnt har andel tilfeller av resistente gule stafylokokker på nasjonalt nivå i Norge ligget på omkring 1 prosent. 15 av 603 tilfeller med MRSA-infeksjon ble i 2006 innregistrert hos MSIS grunnet dens alvorlige karakter. Det eksisterer ingen oversikt i Norge over infeksjoner på sykehus som skyldes sensitive gule stafylokokker og det er av den grunn vanskelig å trekke noen slutning om disse bakteriene har evne til å skape like alvorlig sykdom som hos pasienter med MRSA-

infeksjoner. Det er sannsynlig at andelen av alvorlige infeksjoner er sammenlignbar for sensitive gule stafylokokker og MRSA. (14)

Flere studier viser at MRSA-infeksjoner som erverves utenfor sykehus påfører det amerikanske samfunnet store kostnader. En litteraturstudie som ble utført av Lee et al. undersøkte de økonomiske kostnadene ved MRSA-infeksjoner ervervet utenfor sykehus. Studien fant tilskrivbare kostnader for den enkelte pasient på et intervall fra 7070-20489 amerikanske dollar. Disse kostnadene er to til fem ganger høyere enn for pasienter som får influensa i USA. (3000-4000 amerikanske dollar) Den største andelen av disse kostnadene kan tilskrives tap av arbeidskraft. (30)

Sammenligner man effektene av MRSA og sensitive gule stafylokokker på mortaliteten i en pasientgruppe så har flere studier funnet at MRSA-infeksjoner har en signifikant høyere mortalitet. (16, 31) En internasjonal studie har vist at pasienter med MRSA blodstrømsinfeksjoner skiller seg ut i forhold til de som har tilsvarende infeksjoner med sensitive gule stafylokokker. Denne pasientgruppen er ofte eldre, har mer komorbiditet og får et lengre sykehusopphold. Resultatene viser at det er en sammenheng mellom MRSA-infeksjoner og en økning i mortalitetsrisiko i forhold til infeksjoner med sensitive gule stafylokokker. Studien konkluderer med at MRSA-infeksjoner fører til en signifikant økning i mortalitet sammenlignet med infeksjoner med sensitive gule stafylokokker, innenfor en 30-dagers periode. (16) En annet retrospektiv studie har samme funn med økt mortalitet blant pasientgruppen med MRSA i forhold til pasienter med MSSA . Her var dødeligheten 23,6 prosent blant de som var infisert med MRSA, mens den var 11,5 prosent hos de som var infisert med MSSA. (31)

Flere studier viser at behandling av MRSA infeksjoner ervervet i en nosokomial sammenheng medfører høyere kostnader. (31) En amerikansk retrospektiv studie viser at infeksjoner med resistente gule stafylokokker medfører signifikant høyere kostnader enn hva tilfellet er med infeksjoner forårsaket av sensitive gule stafylokokker. De resistente gule stafylokokkene medførte kostnader på 34,657 dollar i snitt per pasient, mens kostnadene ved sensitive gule stafylokokkene utgjorde 15,923 dollar. (31) Andre studier viser samme type resultater der behandling av MRSA infeksjoner er 1,95 ganger dyrere enn tilsvarende behandling av pasienter med infeksjoner forårsaket av MSSA . (32) Sammenlignet med en pasient som ikke har infeksjon, øker en MRSA infeksjon kostnadene med 137 prosent, i følge en studie av

Rubin. Infeksjoner med sensitive gule stafylokokker øker kostnadene med 108 prosent, i forhold til samme typer pasienter uten infeksjon. Også i denne studien er resultatene entydige, infeksjoner med resistente gule stafylokokker gir de klart høyeste utgiftene på 31,400 dollar – mens de sensitive gule stafylokokkene medfører 27,700 dollar i utgifter. (15,33)

I USA opplever over 2 millioner pasienter hvert eneste år å erverve nosokomiale infeksjoner. Rundt 60 prosent av disse infeksjonene kan tilskrives bakterier som er resistente mot antibiotika. 40 prosent av de nosokomiale infeksjonene som skyldes gule stafylokokker i USA er resistente mot meticillin. (34) Disse MRSA-infeksjonene er med på å påføre det amerikanske samfunnet ekstrakostnader på et sted mellom 1,4-13,8 milliarder dollar. (30, 34)

Innenfor EU-regionen i 2007 førte MRSA til 5400 ekstra dødsfall, og til 1050 000 ekstra sykehus dager. (25)

For pasienter som erverver en behandlingstrengende MRSA-infeksjon kan følgene bli fatale av å ikke finne et adekvat antibiotikum umiddelbart. Ofte vil det ta lengre tid å velge et antibiotikum som bakteriene er sensitive ovenfor. I høyendemiske land viser forskning at risiko for sekveler og mortalitet er høyere ved en MRSA-infeksjon enn ved infeksjon med MSSA. (14)

Hvis MRSA blir endemisk i Norge, gir dette utslag i at man må velge andre typer antibiotika ved empirisk behandling enn hvis man står ovenfor en infeksjon med sensitive gule stafylokokker. Vankomycin eller linezolid kan være alternative antibiotika ved en slik empirisk behandling. Disse legemidlene medfører høyere kostnader i et behandlingsperspektiv grunnet deres høye pris, og i tillegg kan de også gi mer bivirkninger for pasienten. Det største problemet er at denne antibiotikabehandlingen vil være med på å fremme resistensen mot antibiotika ytterligere. Slike medikamenter er i Norge forbeholdt infeksjoner som er karakterisert som alvorlige. Desto større forbruk vi har av disse medikamentene, jo større er risikoen for at det ikke vil være legemidler tilgjengelig som kan behandle alvorlige infeksjoner med stafylokokker. (14)

#### **9.4 – Antibiotikaresistens – konsekvenser og status innen veterinærmedisin og matproduksjon i Norge**

En dagsaktuell problemstilling er betydningen av resistente bakterier i dyr og mat, og hva dette har å si for oss mennesker som spiser denne maten. Resistente bakterier i mat er et annet aspekt som kan være et problem for folkehelsen. Men for å finne ut om dette er en trussel for folkehelsen må vi først se på hvordan slike bakterier kan smitte fra dyr og over til mennesker. I denne konteksten tar jeg kun for meg de zoonosene som smitter via mat. De mest sentrale bakterier som smitter via mat i Norge er *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* og *Enterohemoragisk E.Coli*. Disse bakteriene har sitt naturlige habitat i tarmen hos dyr. Avføring fra disse dyra kan ved slaktning kontaminere kjøttproduktet, og videreføre smitten til mennesker som eventuelt måtte spise dette. Alternative smitteveier kan også være at dyreavføring kontaminerer grønnsaker eller frukt, ved for eksempel gjødsling, eller at drikkevannskilder blir forurenset med avføring. (8)

I utgangspunktet vil det vanligvis ikke være behov for å behandle pasienter med antibiotika ved sykdommer som de nevnte mikrobene forårsaker. I de situasjonene der behandling med antibiotika er nødvendig kan det oppstå et problem hvis infeksjonen er forårsaket av resistente bakterier.

Resistente bakterier fra dyrenes normalflora kan smitte over fra dyr til tarmen hos mennesker. Et antibiotikum som har vært benyttet som vekstfremmer i dyrefor er avoparcin. Denne vekstfremmeren kan føre til resistensutvikling blant enterokokker hos dyr. Avoparcin har kun vært brukt til dyr, men har strukturelle likheter med vankomycin som benyttes til mennesker. Denne likheten fører til at bakterier som er resistente mot avoparcin, også er resistente mot vankomycin. Under normale forhold vil enterokokker befinne seg i tarmen som en del av tarmfloraen. Enterokokker er en hyppig årsak til urinveisinfeksjoner, samt postoperative sårinfeksjoner. I tillegg kan denne bakterien føre til septikemi og endokarditt. Disse tilstandene kan være utfordrende å behandle, og dette blir selvfølgelig enda vanskeligere hvis bakteriene er resistente. (8, 35)

I følge folkehelseinstituttet er utbredelsen av enterokokkinfeksjoner av ukjent omfang. I 1995 ble det innført nominativ meldingsplikt for tilfeller av infeksjoner med vankomycinresistente enterokokker. Ti år senere ble også bærertilstand med resistente bakterier meldepliktig til MSIS. (35)

Tabell A. Tilfeller av vankomycinresistente enterokokker (VRE) som har blitt innmeldt til MSIS fra 2007-2014. Sortert etter diagnoseår og aldersgruppe.(35)

<b>Alder</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
Under 1	1	0	0	0	0	0	0	0
1-9	0	0	0	0	1	0	0	1
10-19	0	0	0	1	5	0	1	0
20-49	1	2	1	4	38	20	17	19
50 og over	6	4	5	46	245	148	100	89
<b>Totalt</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>51</b>	<b>289</b>	<b>168</b>	<b>118</b>	<b>109</b>

Ut fra tabellen (35) finner man at aldersgruppen over 50 år er den gruppen som er hardest rammet, men trenden er på vei nedover her i Norge - fra 245 affiserte pasienter i 2011 til 89 pasienter i 2014. Resistente enterokokker skaper problemer hos de som får en infeksjon med slike bakterier. Årsaken til dette er at enterokokker er naturlig resistente mot flere typer antibiotika. Hvis det oppstår en infeksjon med vankomycinresistente enterokokker, blir behandlingen av den aktuelle pasienten problematisk da det foreligger få alternative legemidler. Utsatte pasientgrupper er personer med redusert immunforsvar, eldre og pasienter med andre primærsykdommer som fører til immunsuppresjon. (13,35)

Statistikk fra overvåkningsprogrammet NORM-VET viser at status vedrørende resistenssituasjonen i Norge blant produksjonsdyr er meget god og stabil i forhold til andre land. Utfordringen vi har her i landet er situasjonen innen fjørfeproduksjon der det er påvist en høy forekomst av ESBL-produserende kinolonresistente *E. coli*. (10)

NORM-VET har jevnlig hatt kontroller i Norge for å avdekke resistente *E. coli* fra tarmflora hos kylling. I 2006 ble det første gang avdekket ESBL-produserende *E. coli*. Fem år senere ble det påvist ESBL-produserende *E. coli* fra 43 prosent av de undersøkte kyllingflokker. (10)

Det er sannsynligvis flere årsaker til denne gunstige situasjonen i Norge i forhold til andre land i Europa. Årsakene er nok blant annet den geografiske plasseringen Norge har til vår fordel der vi er lokalisert helt på kanten av Europa, omkranset av hav og land med omtrentlig identisk lav insidens. Andre faktorer som spiller inn er en relativ liten populasjon, fravær av flere smittestoffer, og en begrenset populasjon av husdyr med i små besetninger som er fordelt over et stort geografisk område. Det har også vært lav import av produksjonsdyr inn i landet. (10)

## 9.5 – Antibiotikaresistens – forskjell i konsekvens for mennesker og dyr?

Det eksisterer god dokumentasjon for at bruk av antibiotika er en pådriver for utvikling av bakteriell resistens. Dette er uavhengig av om bruken foreligger innenfor human - eller veterinærmedisin. Vitenskapelige funn som underbygger dette er følgende: (8)

- Man finner ikke ervervet resistens hos bakterier som har eksistert i tiden før antibiotika ble tatt i bruk.
- Ofte har det blitt påvist utvikling av resistens like etter at nye antibiotika har blitt tatt i bruk.
- Forekomsten av resistens er høy i områder, land og sykehusavdelinger der hvor det brukes mest antibiotika. Denne sammenlikningen gjelder både mellom land, og avdelinger på sykehus. Eksempelvis er resistensutfordringen av en betydelig mer alvorlig karakter på en intensivavdeling – enn på en øyeavdeling. (8)

Økonomiske konsekvenser kan oppstå da resistens krever dyrere antibiotika. Men kostnadene vil være betydelig høyere ved behandling av mennesker enn av dyr som har resistente mikrober. Disse høyere kostnadene kan relateres til at behandling av mennesker med resistente mikrober innebærer mer avanserte prosedyrer og kostbar behandling. (36)

Resistens blant matproduserende dyr kan også medføre økonomisk tap grunnet syke dyr som må behandles eller avlives. De siste 5-10 årene er det blitt påvist en spesiell variant av MRSA hos produksjonsdyr, der spesielt griser har vært utsatt for den nye varianten. I Norge har svinebesetninger tidligere vært infisert med MRSA. Dette har ført til nedslakting av affiserte besetninger, samt grundig vask og desinfeksjon av rom der grisene har oppholdt seg. En slik strategi for bekjempelse av MRSA hos svin har vært en økonomisk belastende utgiftspost både for dyreeiere og norske myndigheter. Dette har vært en utfordring i flere land over hele verden. Persisterende sykdomsforløp kan også forekomme ved resistens hos dyr som hos mennesker.(36)

## 9.6 – Hvorfor forverrer resistente bakterier sykdomsforløpet?

Denne oppgaven har primært tatt for seg hvordan antibiotikaresistens innvirker på samfunnet. Men det er også interessant og relevant avslutningsvis å se på hvorfor resistente bakterier vanskeliggjør behandlingen av enkeltpasienter som har infeksjoner med slike mikrober.

Faktorer som økt toksisitet, redusert effekt og/eller feil dosering av det antimikrobielle middelet kan bidra til forverret klinisk tilstand hos pasienter med infeksjon fremkalt av resistente mikrober. Ved mangel på et effektivt antimikrobielt middel, eller om det blir gitt for sent i sykdomsforløpet, vil også pasientens sykdom forverres eller forlenges. (37)

En hypotese er at økt virulens hos antibiotikaresistente bakterier gir mer alvorlig sykdom ved infeksjon. Ingen studier som inngår i denne oppgaven har påvist at resistente bakterier er mer resistente enn følsomme stammer. Derimot vil komorbiditet, altså tilleggssykdommer hos verten, spille inn på det totale sykdomsforløpet. Oppgaven har primært tatt for seg om og hvordan antibiotikaresistens innvirker på samfunnet. En infeksjon med resistente bakterier fører til økt lengde av sykehusopphold, økning i mortalitet og økte behandlingstkostnader. (37)

## 9.7 – Diskusjon

Utgjør resistens virkelig et folkehelseproblem?

For å klargjøre om dette faktisk er en trussel mot folkehelsen må vi se nærmere på metodene som er blitt benyttet i artiklene som tar for seg dette emnet. Feil valg eller ukritisk bruk av metoder kan gi uriktige sluttresultater når det gjelder mortalitet, morbiditet og økonomiske kostnader forbundet med resistente infeksjoner.

Flere artikler påpeker at det i mange land foreligger en betydelig underestimering av antibiotikaresistens. Spesielt i ”u-land” er dette et problem som følge av manglende datagrunnlag og vitenskapelige publikasjoner.(38,39)

I i-land forekommer det en underestimering av resistensens effekt utenfor sykehus. Dette skyldes at få studier omhandler situasjonen utenfor institusjoner som sykehus. For sykehus er det til gjengjeld risiko for overestimering av resistente infeksjoners effekt på mortalitet og morbiditet på pasientgrupper.(40)



Eksempler på metodologiske fallgruver kan være at artiklene ikke har foretatt justeringer for lengden av sykehusopphold fra infeksjonstart, alvorligheten av underliggende infeksjoner, komorbiditet og effektiv antibiotika terapi. (40)

Et forlenget sykehusopphold øker risikoen for antibiotikaresistente infeksjoner og død. Manglende justeringer her kan føre til en overestimering av resistenseffekten på det kliniske utfallet.(40,41)

Et beslektet metodologisk problem kan oppstå hvis man ikke justerer for alvorligheten av underliggende sykdommer og komorbiditet. Pasienter med antibiotikaresistente infeksjoner vil hyppigere ha underliggende infeksjoner og komorbiditet som igjen fører til et dårligere klinisk utfall, uavhengig av de resistente bakteriene som forårsaker den aktuelle infeksjonen. Hvis man ikke korrigerer for underliggende sykdom og komorbiditet vil det kunne føre til en overestimering av effekten av de resistente bakteriene. Thom et al. har vist at hvis man justerer for alvorligheten av sykdommer så vil terapi ha mindre effekt på sykehusmortaliteten i denne pasientgruppen. (40,42)

Den tredje metodologiske fallgraven er manglende justeringer for effektiv antibiotikaterapi. Sannsynligheten for å motta adekvat empirisk antibiotika terapi vil være lavere hos pasienter med resistente infeksjoner. Inadekvat antibiotikabehandling alene kan ha en ugunstig effekt på det kliniske utfallet. Hvis man ikke justerer for dette vil det føre til overestimering av resistenseffekten på det kliniske utfallet. Eksempel på dette fremkommer i en metaanalyse av Rotier et al. Her ble effekten på mortalitet ved inadekvat antibiotikaterapi vurdert hos pasienter med infeksjoner forårsaket av ESBL-produserende enterobakterier. De studiene som hadde justert for inadekvat antibiotika terapi, hadde en lavere tilskrivbar mortalitet enn de som ikke hadde justert for dette.(40, 43)

En annen variabel som kan gi uriktige resultater er bruk av små pasientgrupper. Studier med små pasientgrupper vil gi et bredt konfidensintervall i forhold til å kunne estimere det kliniske utfallet korrekt, og sammenlikningen mellom pasienter med følsomme og resistente infeksjoner blir dermed usikker. (40)

Valg av kontrollgruppe har også betydning for resultatet. Hvis kontrollgruppen består av uinfiserte pasienter, i stedet for pasienter som er infisert med tilsvarende sensitive bakterier, vil man få en større kontrast mellom gruppene når det gjelder mortalitet, morbiditet og økonomiske utgifter. Dette kan igjen gi et skjevt bilde i forhold til den kliniske effekten av infeksjoner med resistente bakterier. (40)

Ellers er det en rekke andre variabler som påvirker det kliniske utfallet blant pasienter og som gjør det vanskelig å sammenlikne følsomme og resistente infeksjoner dersom det er heterogenitet mellom gruppene. Disse variablene kan være ulike patogener som har forskjellig virulens og patogen potensial, eller lokalisasjon for infeksjon. Pasienter med eksempelvis bakteriemi som følge av endokarditt eller en intra-abdominal infeksjon vil ha et mer alvorlig klinisk utfall og større sannsynlighet for mortalitet og komorbiditet - enn pasienter med infeksjoner forårsaket av et innlagt kateter. (40)

Avslutningsvis vil variasjon i oppfølgingstid ha betydning for mortalitet og morbiditeten i pasientgruppene. En kort oppfølgingstid gjør det mindre sannsynlig at langtidseffektene av resistente infeksjoner påvises. Eksempelvis vil studier som måler mortalitet tre måneder etter oppstart av infeksjon ha en høyere mortalitetsrate enn studier som kun måler mortalitet som oppstår under sykehusopphold, og dermed vil effekten av ineffektiv behandling underestimeres. (40)

## **10. Konklusjon**

Intensjonen med denne oppgaven var primært å undersøke hvilke konsekvenser antibiotikaresistens har i et samfunn – for å vurdere om det utgjør et folkehelseproblem. I denne konteksten var det derfor interessant å ta for seg hvordan resistens påvirker morbiditet, mortalitet og økonomien i et samfunn. Sekundært var det også interessant å finne ut om Norge faktisk er et foregangsland når det gjelder bruk av antibiotika i forhold til andre land i Europa.

En del studier som er omtalt i denne oppgaven har sammenlignet utfallet av infeksjoner med resistente gule stafylokokker opp mot infeksjoner med sensitive gule stafylokokker. Det er entydig ut i fra disse studiene at infeksjoner med resistente bakterier gir en større samfunnsbyrde enn infeksjoner med antibiotika følsomme bakterier. Resistente bakterier gir økt mortalitet, morbiditet og påvirker samfunnsøkonomien i form av økte kostnader per pasient som må behandles. Antall dager innlagt på sykehus øker betraktelig hos de som er infisert med resistente bakterier i forhold til de med infeksjoner forårsaket av bakterier som er følsomme for antibiotika. Majoriteten av studiene som ble valgt ut til denne oppgaven omhandlet nosokomiale infeksjoner. Dette skyldes at de fleste studiene tok for seg nettopp dette i motsetning til infeksjoner ervervet utenfor sykehus.

Den økonomiske situasjonen i samfunnet blir påvirket i betydelig grad i flere land viser studier. Resistente gule stafylokokker gir høyere kostnader i behandlingssøymed enn hva tilfellet er for antibiotika sensitive gule stafylokokker. En studie viser at de utgiftene ved

behandling av pasienter med infeksjoner med resistente stafylokokker er 1,95 ganger høyere, i forhold til en infeksjon hos en pasient med bakterier som er sensitive for antibiotika.

På grunnlag av overnevnte resultater kan man konkludere med at antibiotikaresistens utgjør et folkehelseproblem. Infeksjoner med resistente bakterier gir konsekvenser i form av økte utgifter, økt mortalitet og morbiditet i samfunnet. Spesielt er utfordringen internasjonalt stor når det gjelder utbredelse av resistente bakterier.

Det foreligger få studier som sammenligner industriland med utviklingsland når det gjelder utbredelsen av antibiotikaresistens. Dette kan skyldes ulik metodologi mellom i-land og u-land. Denne metodologiske ulikheten fører til skjevheter og et uriktig bilde av situasjonen mellom to slike typer land. Industriland har for eksempel kompetente laboratorier for blodkultur og sensitivitetstesting for aktuelle mikrober. Slike laboratorier kan være manglende i enkelte u-land eller at arbeidet labene utfører der er av for lav kvalitet.

Annet tema for oppgaven er om Norge er et foregangsland når det gjelder antibiotikabruk i forhold til andre land. Flere studier og statistikker viser at Norge har et lavt forbruk av antibiotika i forhold til andre land i Europa. Hos flere andre land lengre sør i Europa kan man få utlevert slike legemidler over skranke uten noen form for resept fra lege. Det samme ser man innenfor veterinærmedisin og landbruk, der bruk av antibiotika er regulert av lover i Norge. Et lovsystem har som funksjon å hindre uregulert bruk av antibiotika. Hva som havner innenfor termen ”uregulert bruk” kan være bruk av antibiotika som vekstfremmer på kveg, eller andre typer dyr. Det lave forbruket av antibiotika i Norge, gjenspeiler seg også i den lave forekomsten av resistente bakterier her i landet. Norge har en lav forekomst av MRSA på 1,3 prosent – som er blant de laveste MRSA andelene i Europa. I følge statistikker har kun Sverige lavere forekomst på 0,7 prosent. I Europa for øvrig ligger snittet hos hoveddelen av de europeiske landene på over 20 prosent.

Fra det som er behandlet i oppgaven, samt tallmaterialet som viser den relativt lave forekomsten av MRSA i Norge, gir det grunnlag for å konkludere med at Norge kommer godt ut i forhold til andre europeiske land når det gjelder antibiotikabruk. Dette skyldes ikke bare en restriktiv politikk rundt lovverket som regulerer bruken av antibiotika, men kan også tilskrives kultur og tradisjon blant nordmenn for generell restriktiv bruk av legemidler sett i forhold til søreuropeiske land.

## Referanseliste:

- 1) Aminov, RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. National Center for Biotechnology Information. 2010.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109405/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109405/) (22.05.2015)
- 2) Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Oslo. Kortversjon. Helsedirektoratet. Oslo, 4/2013
- 3) Wiger K., Høiby EA., Wathne K. Infeksjoner hos immunsupprimerte barn. Tidsskrift for den norske legeforening. 2005; 125:1168-72 <http://tidsskriftet.no/article/1182620/> (22.05.2015)
- 4) Berild D. En trussel mot folkehelsen. Dagens medisin. 03/2009.  
<http://www.dagensmedisin.no/debatt/en-trussel-mot-folkehelsen/> (22.5.2015)
- 5) Magiorakos AP. The use of antibiotics in humans in the EU –assessing the community and hospital settings. European Centre for Disease Prevention and Control. EMA, London, United Kingdom, 8.november, 2013.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/11/WC500154175.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/11/WC500154175.pdf) (22.5.2015)
- 6) Yazdankhah S, Lassen J, Midtvedt T. et al. Historien om antibiotika; Tidsskr Nor Legeforening 2013;133:2502-7 doi: 10.4045/tidsskr.13.0145 (22.05.2015)
- 7) Gaustad P. Mekanismer for utvikling av antibiotikaresistente bakterier Tidsskrift Nor Legeforen 2001;121:3090 <http://tidsskriftet.no/article/424082/> (22.5.2015)
- 8) Helse - og omsorgsdepartementet prosjektgruppe, ledet av statens institutt for folkehelse. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Oslo, 1999.  
[\(https://www.regjeringen.no/nb/dokumenter/plan-for-a-motvirke-antibiotikaresistens/id101959/\)](https://www.regjeringen.no/nb/dokumenter/plan-for-a-motvirke-antibiotikaresistens/id101959/) (22.5.2015)
- 9) Helsedirektoratet. Antibiotikaresistens: Fra akademisk kuriositet til folkehelseproblem. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk for primærhelsetjenesten – tannhelse. 2013.  
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/antibiotikabruk-tannhelse/antibiotikaresistens> (22.5.2015)
- 10) Folkehelseinstituttet. Rapport fra tverrsektoriell ekspertgruppe. Antibiotikaresistens – kunnskapshull, utfordringer, og aktuelle tiltak. 2014.  
<http://www.fhi.no/dokumenter/35ed0e4c20.pdf> (22.5.2015)
- 11) Levy, Stuart B.: ”The Challenge of Antibiotic Resistance”. Scientific American. March - 1998.

- [http://www.bio.utexas.edu/courses/kalthoff/bio346/PDF/Readings/08Levy%20\(1998\).pdf](http://www.bio.utexas.edu/courses/kalthoff/bio346/PDF/Readings/08Levy%20(1998).pdf) (22.5.2015)
- 12) Shears P. "Bacterial Resistance to Antimicrobials". Andre utgave. USA: CRC Press;2008. S.363-372
- 13) Folkehelseinstituttet i Norge. Antibiotikaresistens – Folkehelse rapporten 2014. <http://www.fhi.no/artikler/?id=111478> (22.5.2015)
- 14) Elstrøm P., Aavitsland P. Meticillinresistente gule stafylokokker i Norge. Tidsskrift for den Norske Legeforening 2008; 128:2730-3
- 15) Owens R.C., Lautenbach E. "The Attributable Costs of Resistant Infections in Hospital Settings": "Economic Theory and Application". Scott D.R., Roberts R., red. Antimicrobial Resistance. Problem Pathogens and Clinical Countermeasures. USA, New York: Informa Healthcare; 2008. S.1-25.
- 16) Kraker M., Davey P. Mortality and Hospital stay Associated With Resistant Staphylococcus aureus and Escheria Coli Bacteriemia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22022233>) (22.5.2015)
- 17) European Centre for Disease Prevention and Control. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Antimicrobial resistance – surveillance in Europe – 2012. doi 10.2900/93403
- 18) Blix Salvesen H. Folkehelseinstituttet. Antibiotikabruk i norske sykehus. <http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/avdelinger/sykehushygiene/Documents/H.S.Blix%20-%20Antibiotikaforbruket%20i%20norske%20sykehus.pdf> (25.5.2015)
- 19) Litleskare I, Blix Salvesen H, Rønning M. Antibiotikaforbruk i Norge. Tidsskrift for Den Norske Legeforening. Nr.20/08. S.2324-9. <http://tidsskriftet.no/filer/tema-antibiotika.pdf> (25.5.2015)
- 20) European Center for Disease Prevention and Control. (ECDC) Surveillance of antimicrobial consumption in Europe.(2011) doi 10.2900/16577 <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-surveillance-2011.pdf> (25.5.2015)
- 21) NORM/NORM-VET 2013. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. 2014. ISSN 1890-9965
- 22) Nilsson O., Greko C., Bengtsson B. Genetic diversity among VRE isolates from Swedish broilers with the coincidental finding of transferrable decreased susceptibility to narasin. Journal of applied microbiology 112, 716-722. Uppsala, Sweden, 2012. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05254.x

- 23) Litlekare I: Antibiotikaforbruk i Norge; Tidsskrift Nor Legeforening 2008; 128:2324 – 9 <http://tidsskriftet.no/article/1748614>
- 24) Claus Ola Solberg: Tiltak for å unngå resistensutvikling mot antibiotika: Tandlægebladet 2002:106: nr 1
- 25) European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge: "Time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm, Sweden. 2009. Doi:10.2900/2518 [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
- 26) U.S. Department of Health and Human Services. (Center for Disease Control and Prevention) Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (25.5.2015)
- 27) Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with Staphylococcal aureus bacteraemia.. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:113-122.
- 28) Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, et al. The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus on patient outcomes: Mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26 166-173
- 29) Howard DH, Douglas Scott II R, Packard R, et al. "The Global impact of Drug Resistance". *CID* 2003;36 [http://cid.oxfordjournals.org/content/36/Supplement\\_1/S4.full](http://cid.oxfordjournals.org/content/36/Supplement_1/S4.full) (25.5.2015)
- 30) Lee BY., Singh A., "The economic burden of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. 2013. Jun;19(6):528-36. Soi: 10/1111/j. 1469-0691.2012.03914.x <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712729>
- 31) Filice GA, Nyman JA., Lexau C, et al. Excess costs and Utilization with Methicillin Resistance for Patients with Staphylococcus aureus Infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. Vol31, No .4. 2010; 31:365-373
- 32) Capitano B, Leshem OA, Nightingale C, et al. Cost effect Managing Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus in a Long-Term Care Facility, *Journal of the American Geriatrics Society*. JAGS 51:10–16, 2003 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1601-5215.2002.51003.x/abstract> (25.5.2015)
- 33) Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene J, Moiduddin A. The economic impact of Staphylococcus aureus Infection in New York hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999;5:9-17

- 34) Haddadin A.S., Fappiano S.A. "Meticillin resistant Staphylococcus aureus in the intensive care unit. *Med J* 2002; 78:385-392 doi:10.1136/pmj.78.921.385
- 35) Folkehelseinstituttet – smittevernveileder; Enterokokkinfeksjon (inkl.vankomycinresistente enterokokker, VRE) – veileder for helsepersonell. <http://www.fhi.no/artikler/?id=82715> (25.05.2015)
- 36) Bengtsson Bjørn, Greko Christina. "Antibiotic resistance – consequences for animal health, welfare, and food production." *Upsala urnal of Medical Sciences*. 2014; 119:96:102
- 37) Cosgrove E. Sara: "The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: "Mortality , Length of Hospital Stay, and Health Care Costs". The John Hopkins Medical Institution. doi: 10.1086/499406
- 38) Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Sosioeconomic and Behavioral Factors Leading to Acquired Bacterial Resistance to Antibiotics in Developing Countries. Volme 5, number 1 – Feb/1999. University of Maryland school of Medicine. Centers for Disease Control and Prevention  
[http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/5/1/99-0103\\_article#r56](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/5/1/99-0103_article#r56) (25.5.2015)
- 39) Calva JJ, Ceron E, Bojalil R, Holbrook A. Antibiotic consumption in a community of Mexico City. II. Survey of purchases at pharmacies. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993;50:145–50.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list\\_uids=8442877&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&list_uids=8442877&dopt=Abstract) (22.5.2015)
- 40) S. Gandra, D. M Barter and R. Laxminarayan. Economic burden of antibiotic resistance: How much do we really know? Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, Washington, DC, USA, 2014  
<http://www.cddep.org/sites/default/files/clm12798.pdf> (25.5.2015)
- 41) Schulgen G, Kropec A, Kappstein I, et al. Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J Clin Epidemiol* 2000;53: 409–417  
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(99\)00182-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(99)00182-1)
- 42) Thom KA, Shardell MD, Osih RB et al. Controlling for severity of illness in outcome studies involving infectious diseases: impact of measurement at different time points. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 1048–1053.

43) Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1311–1320.