Forskningsrådet för miljö, areella näringar
och samhällsbyggande, Formas

Formas har till uppgift att främja och stödja grundforskning och behovsmotiverad forskning inom områdena miljö, areella näringar och samhällsbyggande. Den forskning som stöds ska vara av högsta vetenskapliga kvalitet och av relevans för rådets ansvarsområden. Formas får också finansiera utvecklingsverksamhet i begränsad omfattning.

Formas Fokuserar

Pocketboksserien Formas Fokuserar är ett led i Formas arbete med att kommunicera forskningsresultat. Serien är ett debattforum där forskare klargör dagens kunskaps- och debattläge i viktiga samhällsfrågor.

Formas Fokuserar 23	*Antibiotika – boten och hoten*
Copyright	Forskningsrådet Formas (www.formas.se) Bokens författare ansvarar själva för innehållet i sina texter.
Planeringsgrupp	Johanna van Schaik Dernfalk (Formas), Mattias Norrby (Formas), Otto Cars (Uppsala universitet), Joakim Larsson (Göteborgs universitet), Christina Greko (Statens veterinärmedicinska anstalt) och Pontus Holm (Vetenskapsrådet).
Redaktörer	Karin Brantesström (Formas), Bengt Kopp (Formas), Lotta Fredholm och Gunilla Eldh (Lotta Words AB)
Omslag och original	Lupo Design
Illustrationer	Pertti Salonen
Tryck	Mixi Print AB
Papper	Omslag: 300g Multiart Gloss Inlaga: 80g Munken Premium Cream 13
Typografi	Adobe Garamond, Helvetica Neue

ISBN 978-91-540-6082-5
Beställningsadress: www.formasfokuserar.se
Stockholm 2014

MILJÖMÄRKT 341 388 TRYCKSAK

Antibiotika
boten och hoten

Formas Fokuserar

Innehåll

Inledning 7
Ingrid Petersson

Ordlista 17

Viktiga årtal 19

Antibiotikaresistens – ett globalt hot mot folkhälsan 21

En värld utan antibiotika 23
Mats Erntell

Antibiotikaanvändning – människor i Sverige och i EU 33
Jenny Hellman

Vad kan vården göra? 43
Karin Tegmark Wisell

Smittspridning följer samma mönster 53
Björn Bengtsson och Olle Aspevall

Antibiotika och antibiotikaresistens i den yttre miljön 63
Joakim Larsson

Ska vi vara rädda för att resa? 73
Thomas Tängdén

Antibakteriella produkter – på gott eller ont? 83
Åsa Melhus

Antibiotikaresistens från jord till bord **93**
Maria Egervärn

Antibiotikaanvändning – djur i Sverige och i EU **101**
Christina Greko

Friska djur behöver inte antibiotika **111**
Sten-Olof Dimander, Maria Lindberg,
Ylva Persson och Pia Gustafsson

Sällskapsdjurens roll **121**
Ulrika Grönlund

Hur blir bakterier resistenta och varför blir resistens allt vanligare? **131**
Ola Sköld

Utveckling av ny antibiotika, var står vi i dag? **141**
Anders Karlén och Diarmaid Hughes

Avväpna bakterierna! **151**
Fredrik Almqvist, Erik Chorell,
Birgitta Henriques Normark och Staffan Normark

Life Science – industrins syn på framtiden **161**
Anders Blanck

Veta rätt men handla fel **169**
Margareta Hallberg

Inledning

När Alexander Fleming kom tillbaka till St Mary's Hospital i London från semestern 1928 lade han märke till att mögel hade växt i en av de bakterieodlingar han lämnat före sommaren. Där möglet växte hade bakterierna dött, i skålarna som inte angripits av mögel var bakterierna opåverkade. Mögelsvampen *Penicillum notatum* och dess bakteriedödande egenskap var upptäckt.

***Ingrid Petersson** är generaldirektör för Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande, Formas.*

Att penicillinet blev ett av världens mest använda läkemedel var inte enbart Flemings förtjänst. Drygt tio år senare isolerade Ernst B Chain och Howard Florey den aktiva substansen och tog fram metoder för att massproducera penicillin. Dessa tre tilldelades 1945 Nobelpriset i fysiologi eller medicin för upptäckten av penicillinet. Den antibiotiska eran hade börjat.

Penicillinet fick redan från början en stor användning – inte minst till följd av alla sårade från andra världskriget – och framtiden tycktes ljus. Redan Alexander Fleming varnande dock för att en alltför omfattande användning av penicillin skulle kunna förorsaka resistens till följd av bakteriernas stora förmåga att mutera och anpassa sig till nya förutsättningar. Detta blev också fallet varför nya klasser av antibiotika ständigt behövde tas fram. Så skedde och under antibiotikautvecklingens guldålder från början av 1940-talet till slutet av 1960-talet introducerades merparten av de klasser av antibiotika som används i dag. Dessa upptäcktes genom att undersöka den antibakteriella effekten av de substanser som mikroorganismer, från jordprover eller mögelsvampar, utsöndrade.

Upptäckten och introduktionen av antibiotika gav mänskligheten helt nya möjligheter att behärska och behandla infektioner, och har varit en absolut förutsättning för utvecklingen av dagens högteknologiska

hälso- och sjukvård. De flesta tänker kanske i första hand på framgångsrik behandling av sjukdomar som lung-, bihåle- och öroninflammation eller tarm – och urinvägsinfektion. Utan antibiotika hade dock inte dagens behandling av cancer, dagens neonatalvård eller avancerad kirurgi varit möjlig. Det som i dag anses som rutinåtgärder, exempelvis höftledsplastik, skulle vara mycket riskfyllda och till och med livshotande ingrepp.

Antibiotika, där penicillin ingår som en klass, är ett samlingsnamn för olika kemiska substanser som kan döda eller hämma tillväxten av mikrober som bakterier och svampar. Antibiotika har ingen verkan vid virusinfektioner som vanligtvis ligger bakom förkylningar och influensa. Antibiotika är ett unikt läkemedel då detta är det enda läkemedel som har så kallad ekologisk effekt. Det innebär att när en person behandlas kommer den mikrobiologiska miljön för alla andra individer också att påverkas. I vissa fall finns klara samband mellan antibiotikabehandling och antibiotika och antibiotikaresistens i den yttre miljön. Att hitta sätt att förebygga infektioner – både hos människor och djur, att hushålla med dagens antibiotika för att fördröja resistensutvecklingen och att ta fram nya behandlingsmetoder är därmed en fråga för hela världssamfundet där de ömsesidiga beroendena är starka.

Vid sidan av den medicinska användningen har antibiotika i mycket stora kvantiteter använts och används fortfarande i delar av världen för tillväxtstimulans vid uppfödning av slaktdjur och även för att skydda skördeväxter mot skadliga bakterier.

Den överdrivna förskrivningen och onödiga användningen har drivit på utvecklingen av antibiotikaresistenta bakterier där vi kan se att multiresistenta bakterier blir att vanligare. Varje år dör numera ett stort antal människor på grund av resistenta bakterier som tidigare kunde botas med antibiotika. Bara inom EU rapporteras under 2007 att 25 000 människor har dött av denna typ av infektioner.

Den ökade resistensen blir än allvarligare då endast två nya klasser av antibiotika har introducerats under de senaste 30 åren trots omfattande satsningar på nya tekniker och metoder exempelvis röntgenkristallografi och höghastighetsscreening. Antalet lovande läkemedelskandidater som ligger långt framme i utvecklingen är få om ens några.

Många läkemedelsföretag har också valt att lämna infektionsforskningen till följd av den vetenskapliga komplexiteten och den bristande lönsamheten. Nya modeller för antibiotikautvecklingen måste därför till, inte minst olika former för samarbete och samverkan mellan offentliga och privata aktörer.

Men vad händer nu? Har vi tillräckligt med kunskap om hur vi ska förebygga infektioner hos människor och

djur och förstår vi sambanden mellan olika delar i ekosystemet? Är vi beredda att hushålla med dagens antibiotika för att fördröja resistensutvecklingen och avsätta gemensamma resurser för att utveckla nya? Eller är vi på väg mot den post-antibiotiska eran med de förödande konsekvenser för människors och djurs hälsa som detta skulle innebära? Vilka kulturella förändringar skulle krävas i samhället för att minska resistensspridningen? I dag anser sig få varken ha tid eller råd att vänta ut kroppens eget immunförsvar för att läka en lättare infektion (exempelvis öroninflammation eller halsfluss). I framtiden kommer det sannolikt krävas större tolerans för sjukdomsdagar och mer tid kommer att behövas för återhämtning.

Denna bok är en av flera pocketböcker i serien Formas Fokuserar. Syftet med böckerna är främst att forskare på ett lättillgängligt sätt ska redovisa kunskapsläget inom för samhället viktiga områden. Förhoppningen är att böckerna ska kunna läsas av många och vara utgångspunkt för diskussion och debatt om vad vi vet och vad vi måste forska vidare om. Vår förhoppning är också att böckerna ska ge ungdomar en glimt av de världar som finns att upptäcka inom forskningen och ge beslutsfattare en bättre grund för sina beslut. Boken består av flera relativt korta kapitel som kan läsas självständigt var för sig. Detta innebär att vissa upprepningar kan förekomma för den läsare

som väljer att läsa boken från pärm till pärm. Varje författare ansvarar för innehåll och slutsatser i sitt kapitel.

Boken inleds av *Mats Erntell* där han beskriver vad det är som gör antibiotika till ett unikt läkemedel och vad som krävs för att minska effekterna av antibiotikaresistens. *Jenny Hellman* konstaterar i sitt kapitel att antibiotikaanvändningen i Sverige inom humanmedicin har minskat markant sedan 1990-talets toppnoteringar, där Sverige nu är ett av de länder inom EU som har lägst förbrukning. I Sverige används dessutom oftare antibiotika med ett smalare spektrum än i de flesta andra länder. De regionala skillnaderna inom Sverige är dock stora vad avser antibiotikaförskrivning, vilket kan tyda på att en fortsatt överförskrivning förekommer.

Hälso- och sjukvården är en nyckelaktör för att förebygga infektioner och bekämpa antibiotikaresistens konstaterar *Karin Tegmark Wisell*. Ett effektivt arbete kräver dock ett aktivt folkhälsoarbete, att rätt diagnos ställs och att behandlingsrekommendationer följs. Undvik trängsel bland människor och djur skriver *Björn Bengtsson* och *Olle Aspevall* då bakterier förs från en individ till en annan via direkt kontakt, via föremål eller omgivningen. Trängsel kan undvikas genom att bygga sjukhus med enkelrum och egen toalett och djurstallar med sektionering och tillräckligt med plats. God handhygien kan enligt författarna inte nog poängteras.

Joakim Larsson beskriver i sitt avsnitt hur viktig omgivningen är för utvecklingen och spridningen av resistenta bakterier. Han betonar också hur viktigt det är att minimiera utsläpp både av antibiotika och resistenta bakterier.

Det internationella beroendet tas upp av *Thomas Tängdén* där han ställer frågan om vi ska vara rädda för att resa. Bakgrunden till frågeställningen är att en vanlig semesterresa kan innebära en påtaglig risk för att bli bärare av ESBL-producerande tarmbakterier. Frågan får inget entydigt svar men författaren konstaterar ett minskat resande till högriskländer sannolikt skulle bromsa ökningen av multiresistenta tarmbakterier i Sverige.

Det har varit en kraftig expansion av så kallade antibakteriella produkter exempelvis: träningskläder, tandkräm, nappar eller disktrasor konstaterar *Åsa Melhus*. Problemet är att bakterier inte skiljer mellan denna typ av antibakteriella produkter och antibiotika. Överdriven användning av antibakteriella produkter riskerar därför att skapa mer antibiotikaresistens.

Resistensläget hos svenska djur och svenskproducerade livsmedel är gott sett ur ett internationellt perspektiv konstaterar *Maria Egervärn*. Situationen kan dock förändras snabbt varför råd och rekommendationer för att undvika resistenta bakterier i maten måste uppdateras fortlöpande. Användningen av

antibiotika för djur i Sverige är internationellt sett låg och resistensläget är gynnsamt skriver *Christina Greko*. Det goda läget är ett resultat av många års arbete med fokus på att förebygga sjuklighet bland livsmedelsproducerande djur där samverkan mellan de relevanta aktörerna har gjort att kunskap har kunnat omsättas i praktiken. Denna bild delas av *Sven-Olof Dimander, Maria Lindberg, Ylva Persson* och *Pia Gustafsson* som lovordar den svenska modellen vad gäller livsmedelsproducerande djur och det goda smittskyddet.

Hundar och katter spelar en allt viktigare roll i våra sociala liv. Detta har medfört att smådjurssjukvården alltmer har kommit att likna människans sjukvård skriver *Ulrika Grönlund*. Inom djursjukvård har också hygienen blivit bättre och förskrivningen av antibiotika minskat.

Bakteriernas snabba anpassningsförmåga och tillgång till ett stort naturligt förråd av resistensgener gör det omöjligt att stoppa resistensutvecklingen skriver *Ola Sköld* i en genomgång av varför bakterier blir resistenta och resistens allt vanligare. Vi kan bara försöka att få den gå långsammare genom att använda mindre antibiotika.

Anders Karlén och *Diarmaid Hughes* konstaterar att det helt nödvändigt att utveckla nya antibiotika trots satsningar på förebyggande arbete och minskad användning. De senaste decenniernas svårigheter att

hitta nya läkemedelskandidater och den begränsade lönsamheten har gjort att många läkemedelsföretag har lämnat detta terapiområde. En ytterligare komplikation är att ett nytt preparat endast kommer att användas som sista utväg varför marknaden bedöms som osäker. Nya samverkansformer mellan offentliga och privat aktörer måste därför till. Ett exempel på detta är New Drugs for Bad Bugs inom ramen för Innovative Medicines Initiative (IMI) inom EU, där EU står för hälften av finansieringen och industrin för den andra hälften.

I kapitlet ”Avväpna bakterierna!” beskriver *Fredrik Almqvist, Erik Chorell, Birgitta Henriques Normark* och *Staffan Normark* nya forskningsspår, eventuella alternativ till antibiotika. Ett går ut på att blockera bakteriernas sjukdomsalstrande egenskaper. Ett annat går ut på att stärka patientens immunförsvar så att det kan avväpna eller döda invaderande mikrober.

Anders Blanck skriver i sin text om den ekonomiska paradoxen där kostnaderna att ta fram ett nytt läkemedel är betydande liksom riskerna att misslyckas. Finns det ingen marknad för ett nytt preparat saknar läkemedelsföretagen incitament att bedriva forskning och utveckling inom detta område. För företagen måste det finnas en ekonomisk uppsida och en välkomnande miljö för nya produkter.

Behöver vi kunskaper utöver de medicinska för att komma åt problemen med antibiotikaresistens frågar

Margareta Hallberg. Och i sitt avsnitt konstaterar hon att för att ställa om till en hållbar politik för antibiotikaanvändning krävs samarbete mellan flera olika vetenskapsområden och mellan vetenskap och samhälle.

De olika texterna visar på olika perspektiv och ömsesidiga beroenden. Perspektivet är dock i huvudsak svenskt eller europeiskt. För att förstå hela frågans komplexitet måste vi vidga perspektivet och också studera globala förhållanden. Frågor som då blir aktuella är icke-fungerande hälso- och sjukvårdssystem liksom bristen på adekvata läkemedel i många länder, där underutnyttjande av effektiva antibiotika är ett större problem än överutnyttjande. Vi måste också förstå att i vissa hälso- och sjukvårdssystem ersätts läkare i förhållande till hur mycket läkemedel de förskriver och att det finns kulturella mönster som gör att patienter i stora delar av världen förväntar sig att få ett läkemedel vid läkarbesöket. Andra aktuella frågor är bristen på standarder vad gäller utsläpp vid produktion av kemiska produkter liksom den roll som jordbruks-lobbyn spelar för att få behålla antibiotika i tillväxtbefrämjande syfte inom djurproduktionen.

Vi hoppas dock att den här boken har gett svar på vissa frågor och väckt intresse för att skaffa mer kunskap och beredskap att agera så att vi ska kunna behålla effektiva antibiotika som en grundpelare i vår sjukvård.

Ordlista

Antibiotika: Antibiotika, där penicillin ingår som en klass, är ett samlingsnamn för olika kemiska substanser som kan döda eller hämma tillväxten av bakterier och svampar. Antibiotika har ingen verkan vid virusinfektioner som vanligtvis ligger bakom förkylningar och influensa.

Antibiotikaresistens: Motståndskraft mot antibiotika, en egenskap som ger bakterier förmåga att växa även i närvaro av antibiotika. Resistensegenskaper kan överföras från andra bakterier eller skapas genom förändringar i den egna arvsmassan. Exempel på resistens kan vara att bakterien bildar enzymer som bryter ner antibiotika, att de förändrar sin ämnesomsättning eller sina cellstrukturer.

Bakterier: Mikroskopiskt små, encelliga organismer utan cellkärna.

Beta-laktam antibiotika: En grupp antibiotika med gemensam kemisk struktur som verkar genom att hindra bildning av vissa bakteriers cellvägg. Hit hör penicillin, cefalosporin och närbesläktade antibiotika.

Biocider: Ämnen som dödar liv. Antibiotika är ett exempel, men biocider är ett bredare begrepp och hit hör även exempelvis desinfektionsmedel, konserveringsmedel och olika bekämpningsmedel.

EBSL: Extended spectrum beta-laktamases – en slags resistens där tarmbakterier bildar enzym som kan bryta ner beta-laktam antibiotika. De kan då oskadliggöra vissa antibiotika som är uppbyggda av laktam, exempelvis penicillin och cefalosporin.

ESBL-CARBA: Tarmbakterier som bildar enzymer med förmågan att bryta ner alla beta-laktam antibiotika inklusive gruppen carbapenemer. Den viktigaste gruppen vid de svåraste intensivvårdskrävande infektionerna.

Farmakologi: Läran om läkemedel och deras verkningsmekanismer samt användning.

Förskrivning: Att skriva ut läkemedel på recept. Legitimerade läkare får förskriva läkemedel för behandling av människor och legitimerade veterinärer för behandling av djur.

Immunsystem: Kroppens försvarsmekanismer mot främmande ämnen och mikroorganismer. Immunsystemet omfattar många olika slags vita blodkroppar, gammaglobuliner och kemiska ämnen som deltar i försvaret och utlöser kroppens inflammationsförsvar.

MRSA: Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* – denna art av bakterier är motståndskraftiga mot de flesta penicillinantibiotika, som meticillin är en indikator för. Bakterierna kan infektera både människor och djur.

MRSP: Meticillinresistenta *Staphylococcus pseudintermedius* – denna art av bakterier är motståndskraftiga mot de flesta penicillinantibiotika. Bakterierna infekterar djur, främst hundar.

Pili: Trådlika utskott på bakterier som gör att de kan fästa vid och infektera kroppens vävnader.

Plasmid: Liten ring av dna, vanlig hos bakterier och som de kan använda för att utbyta arvsmassa med varandra (och överföra resistens).

Selektionstryck: När bakterier utsätts för antibiotika kommer de som är resistenta att ha överlevnadsfördelar, medan de övriga avdödas. Resistenta bakterier kan då bre ut sig på de andras bekostnad. All användning av antibiotika kommer att sålla fram – selektera – de bakterier som blivit mer antibiotikaresistenta.

Vaccin: Levande försvagade eller avdödade mikroorganismer som kan ges för att stimulera immunsystemet att bygga upp ett skydd mot infektioner.

VRE: Vankomycinresistenta enterokocker – speciella tarmbakterier som är motståndskraftiga mot vankomycin. Vankomycin är ett reservantibiotikum som används också mot MRSA. Resistens mot detta innebär att bakterierna är motståndskraftiga mot de allra flesta antibiotika som finns.

Zoonos: Sjukdomar eller smittämnen som på ett naturligt sätt sprids mellan människor och djur.

Viktiga årtal

Upptäckten av bakterier, insikten om att de sprider smitta och sedan framtagandet av nya botemedel mot de sjukdomar de ger upphov till har varit grundläggande för vår medicinska kunskap. Att flera av upptäckterna belönats med Nobelpris i fysiologi eller medicin ger också en fingervisning om deras betydelse.

1674
Den holländska vetenskapsmannen Antonie van Leeuwenhoek var den förste som observerade bakterier i ett mikroskop.

1828
Ordet bakterie användes först av tysken Christian Gottfried Ehrenberg och kan härledas från det grekiska ordet βακτήριον -α, som betyder "små stavar".

1854
Engelsmannen John Snow kunde belägga hur kolerasmitta sprids via förorenat vatten. Vetenskapen blev medveten om att bakterier orsakar många sjukdomar.

1905
En tidig pionjär inom bakteriologin var tysken Robert Koch, som var den första att koppla samman sjukdomar med bakterier. För detta fick han Nobelpriset i fysiologi eller medicin.

1928
Den brittiske bakteriologen Alexander Fleming upptäckte penicillinet – mögelsvampar som hämmade tillväxten av olika bakterier.

1935
Sulfonamiderna upptäcktes i Tyskland av Gerhard Domagk. Det första sulfapreparatet Prontosil revolutionerade infektionsbehandlingen och var det enda antibiotikum som var tillgängligt tills penicillinet kom. Domagk fick Nobelpriset 1939 för sin upptäckt.

1941
Howard Florey och Ernst B Chain utvecklade penicillinet i England till läkemedel och började behandla patienter.

1945
Alexander Fleming, Howard Florey och Ernst B Chain fick Nobelpriset i fysiologi eller medicin för penicillinet, ett av världens mest använda läkemedel.

1960-talet
Fram till i slutet av 1960-talet utvecklades olika typer av den antibiotika som används i dag.

Antibiotikaresistens – ett globalt hot mot folkhälsan

Kort sammanfattning från JPI AMR:s (Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance) strategiska forskningsagenda, utgiven 5 december 2013.

Till skillnad från de medicinska framsteg där akuta sjukdomar via ny behandling har omvandlats till kroniska sjukdomar (som när hiv-patienter har fått tillgång till fungerande läkemedel), är antibiotika verkliga mirakelläkemedel eftersom de kan bota patienter som lider av livshotande sjukdomar.

Antibiotika har räddat miljontals människor från sjukdomar som tidigare var dödliga, men har använts felaktigt vid behandling av både människor och djur. Varje dos antibiotika skapar ett evolutionärt selektionstryck, som kan resultera i att bakterier blir resistenta mot olika typer av antibiotika. Dessa resistenta bakterier kan sedan spridas över hela jorden.

Infektioner med multiresistenta bakterier är ett stort hot mot människors hälsa eftersom korrekt antibiotikabehandling kanske inte hinner sättas in i tid eller för att det bara finns ett fåtal antibiotika som framgångsrikt kan behandla de infektioner som orsakas av dessa bakterier.

Världshälsoorganisationen (WHO) anser att antibiotikaresistens är ett av de tre största hoten mot

människors hälsa. En återgång till tiden innan antibiotika fanns skulle inte bara innebära att klassiska bakteriella epidemier återigen skulle bli ett stort hot mot folkhälsan, utan dessutom skulle även några av de mest värdefulla behandlingarna inom modern medicin hotas.

Exempelvis skulle transplantationer och cancerbehandling som sätter ned immunsystemet vara omöjliga att genomföra utan antibiotika som stödjande behandling. Det globala och mångfacetterade problemet med antibiotikaresistens kräver därför omfattande och kreativa lösningar med stöd från många samhällssektorer.

JPI AMR samordnar forskningssamarbete i kampen mot antibiotikaresistens och dess 19 medlemsstater kommer främst från Europa men även Kanada och Israel är representerat. Sverige är ordförande i JPI AMR. Forskningsråden Formas, Forte och innovationsmyndigheten Vinnova rådgör med Vetenskapsrådet, som är den myndighet som företräder Sverige.

En värld utan antibiotika

I en värld utan verksamma antibiotika riskerar sjukvården att urholkas. Ingrepp som i dag tas för självklara, som operationer eller transplantationer, kommer att medföra mycket höga risker för patienternas liv. För att få bukt med situationen måste användningen av antibiotika minska och ett sätt är att mer noggrant reglera förskrivningen av antibiotika.

Foto: Patrik Leonardsson/ Smittskydd Halland

***Mats Erntell** är smittskyddsläkare och ordförande i Stramarådet, ett rådgivande organ till Folkhälsomyndigheten, som arbetar för en rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens.*

Redan i dag ser vi effekter av antibiotikaresistens i form av fler infektioner i sjukhusvården och ökad dödlighet. En grov skattning från den Europeiska smittskyddsmyndigheten pekar mot att 25 000 dödsfall inom EU har koppling till antibiotikaresistens. I USA uppskattas ungefär lika många dödsfall, omkring 23 000 årligen, bero på antibiotikaresistens. Från Israel kommer siffror som tyder på att överdödligheten i sjukhusinfektioner orsakade av resistenta tarmbakterier uppgår till cirka 660 patienter per år. Det motsvarar tre procent av alla dödsfall på sjukhus i landet.

I länder med mindre resurser och begränsad tillgång till dyrare, alternativa antibiotika, kan konsekvenserna bli ännu allvarligare. På ett av storsjukhusen i Tanzanias största stad, Dar Es Salaam, dog fler barn i infektioner med resistenta bakterier, än av malaria. Ett annat exempel är att upp till 70 procent av blodförgiftningar hos nyfödda i låg- och medelinkomstländer inte längre går att behandla med de preparat som rekommenderas av Världshälsoorganisationen, WHO.

Andra konsekvenser av resistens är förlängd vårdtid och att vi behöver använda antibiotika med fler biverkningar och högre kostnader. Risken finns också att förtroendet för sjukvårdens förmåga att bota minskar.

Behandling som inte är effektiv kan också få långtgående konsekvenser för de enskilda patienterna.

Hos upp till tre miljoner patienter med gonorré fungerade inte behandlingen eftersom infektionen orsakats av resistenta bakterier. En obehandlad gonorréinfektion kan innebära komplikationer, som långvariga smärtproblem och nedsatt fertilitet, samt ökad risk för andra könssjukdomar, inklusive hiv.

Siffrorna talar sitt tydliga språk, ändå är detta med största sannolikhet en grov underskattning av problemet. Ytterligare data måste samlas in och presenteras för alla ansvariga. Att allmänhet och sjukvårdspersonal förstår och accepterar de genomgripande förändringar som krävs för en bättre användning är inte minst viktigt. En sådan nödvändig förändring är reglerad förskrivning av antibiotika i alla de länder där det i dag inte finns några restriktioner för inköp.

Antibiotika är ett speciellt läkemedel

Antibiotika är den enda läkemedelsgrupp som har så kallad ekologisk effekt. Det innebär att när en person behandlas, kommer också den mikrobiologiska miljön för alla andra individer att påverkas. Vår gemensamma bakterieflora förändras i takt med hur den påverkas av yttre faktorer, som antibiotika, biocider och vissa metaller. Dessutom kan bakterierna anpassa sig mycket snabbt i miljön.

Antibiotika är ett samlingsnamn för olika kemiska substanser som kan avdöda eller hämma tillväxten av mikrober som bakterier och svampar. I Sverige

finns 22 olika antibiotikagrupper inregistrerade som läkemedel mot bakterier. Inom dessa 22 grupper har vi sammanlagt 50 olika preparat. Grupperna har olika verkningsmekanismer mot bakteriecellen och åstadkommer celldöd eller hämning av tillväxten, så att vårt immunsystem kan häva infektionen. Antibiotika har ingen verkan vid virusinfektioner, som normalt ligger bakom förkylningar och influensa.

Vissa antibiotikagrupper, exempelvis penicilliner, är mest aktiva mot bakterier som framför allt ger infektioner i huden och i luftvägarna, som halsfluss, öron-, bihåle- och lunginflammation. Andra grupper som sulfa, trimetoprim, vissa penicilliner och så kallade kinoloner används framförallt vid behandling av tarm- och urinvägsinfektion. Mycket svåra, akuta infektioner behandlas med medel med extra brett spektrum mot många bakteriearter, och då kombineras ofta två eller fler slags antibiotika.

Antibiotika är en unik grupp läkemedel eftersom de huvudsakligen bara är aktiva mot mikroorganismer i uppbyggnadsfas eller deras ämnesomsättning och inte påverkar våra egna celler. De rutinmässigt använda preparaten har därför förhållandevis få biverkningar för människan. Vår upplevda erfarenhet av penicillinets enorma framgångar – att snabbt och biverkningsfritt kunna bota svåra infektioner – har gjort att vi alla bara ser fördelar och

inga risker med en kur. Därför ter sig en risk-nyttavärdering, av behandling jämfört med ingen behandling, i allmänhet alltid positiv. Detta inte minst eftersom vi antar att läkningstiden blir längre och risken för komplikationer ökar om vi inte behandlar. Antibiotika är i dag en grupp läkemedel som alla läkare förväntas behärska. Men det är ett komplicerat område, där kunskap om mikrobiologi, ekologi och infektioners förlopp, måste paras med avancerat farmakologiskt kunnande om dosering, behandlingstid och kombinationer av olika preparat. Utan den kunskapen är det svårt att på bästa sätt nå platsen för infektionen, undvika återfall och kvarstående skador, samt ytterst, att rädda liv. Kunskapen om antibiotika och dess användning är i dag alltför begränsad hos en stor del av de som förskriver dessa medel – inte minst i ljuset av den hotande resistensutvecklingen.

I många länder går det att köpa läkemedel direkt över disk, utan recept. Detta leder till behandling av fel slags symtom, med fel preparat, fel dosering och fel behandlingstid. Små ekonomiska resurser gör att man inte kan välja effektiva medel. I stället använder man preparat som gör ingen, eller mycket liten medicinsk nytta, och bara riskerar att ytterligare accelerera resistensutvecklingen.

Förändringar behövs nu

Vi har inte hela bilden klar för oss, men det är bråttom med ett globalt ansvarstagande för att uppnå de förändringar som behövs. Inom en tioårsperiod kommer även de rikaste länderna att stå inför mycket stora problem i sjukvården på grund av antibiotikaresistens.

Om man får en infektion orsakad av en resistent bakterie kommer det att ta längre tid att läka, risken för komplikationer kommer att öka och i slutänden kan man dö om inte behandlingen fungerar, i synnerhet vid akuta infektioner med snabbt förlopp, de som i vardagligt tal kallas blodförgiftningar. Om resistenta bakterier blir allmänna i sjukvården kan man fråga sig om vi överhuvudtaget kommer att våga göra stora operationer eller ge behandlingar som sätter ner immunförsvaret.

Dålig hygien i alla dess olika aspekter, som bristfällig städning, personalhygien och inte minst patienthygien, måste motverkas. Det betyder att de flesta patienter behöver vårdas i enkelrum och, i mycket högre utsträckning än i dag, av särskilt avdelad personal. Till detta krävs mycket snabbare mikrobiologisk diagnostik av infektioner.

De första synliga effekterna av den ökande antibiotikaresistensen, är att vi kommer att få se alltfler utbrott med multiresistenta bakterier i sjukhusmiljöerna. Begreppet multiresistens betyder att bak-

terierna är resistenta mot två eller flera grupper av de vanliga antibiotika som de tidigare varit känsliga för. Detta innebär en omedelbar risk för fördröjning av behandlingen vid allvarlig blodförgiftning. Resistenta bakterier har inte ersatt de antibiotikakänsliga bakterierna som orsak till blodförgiftning, utan har adderats till det tidigare antalet fall. Allt detta leder till en belastning på sjukvården, dels genom att de direkta vårdkostnaderna ökar kraftigt, dels kostnader i form av både tid och pengar för att spåra utbrotten och sanera miljön från smitta.

Bättre medvetenhet om i vilka situationer resistens hotar och vilka patienter som kan vara riskutsatta, är det mest effektiva sättet att förebygga utbrott. Sjukvårdspersonalen behöver vara medveten och observant. Det krävs också rutiner kring tidig provtagning. Vidare måste infekterade patienter få vård i särskilda vårdrum för att förebygga smittspridning. Detta är enda vägen om vi fortsatt ska kunna använda de modernaste medicinska teknikerna. Det gäller allt från cancervård och operationer till mekaniska reservdelar som proteser och pacemaker. Infektion med resistenta bakterier innebär då självklart en ökad risk för högre dödlighet jämfört med infektion med känsliga bakterier av samma sort.

I delar av världen har man inte tillgång till dyrare och alternativa antibiotikapreparat. Även i Sverige närmar vi oss ett scenario där vissa infektioner inte

längre kommer att vara möjliga att behandla med antibiotika.

Vacciner skulle kunna minska risken för vissa bakteriella infektioner eller skydda mot de resistenta typerna inom en bakterieart. Ett effektivt influensavaccin kan, förutom att skydda mot influensa, också minska risken för att andra infektioner tillstöter, som lung- och öroninflammationer. Att barn vaccineras mot pneumokock-bakterier har visat sig leda till att de bakterietyper som ingår i vaccinet minskar ute i samhället.

Än så länge har vi inte tillräckligt lång erfarenhet av vaccinerna för att säkert kunna säga att användningen är oproblematisk. Vi kanske bara förskjuter ekologin en liten bit. Men om vi förutsätter att vacciner verkligen kan minska antalet allvarliga infektioner, då skulle också användningen av antibiotika minska.

Grundkrav för en hållbar användning av antibiotika

Den totala användningen av antibiotika måste minska. Vi behöver enkelt ett nytt kontrollerat sätt att förskriva och distribuera antibiotika – utan att någon blir nekad antibiotika när det verkligen behövs. Vi måste också bli skickligare på att förstå vad som är den bästa användningen: Bara de patienter som verkligen behöver antibiotika ska behöva ta dem och ingen som verkligen behöver ska bli utan.

Den slentrianmässiga användningen av antibiotika i djuruppfödningen måste upphöra i hela världen. I dag ges antibiotika för att öka tillväxten och som rent förebyggande medel i djuruppfödningen inom livsmedelsindustrin, något som både skapar och vidmakthåller antibiotikaresistens.

Lästips:

- Stramarådets arbete mot antibiotikaresistens: strama.se
- ReactGroups arbete mot antibiotikaresistens globalt: reactgroup.org

Antibiotikaanvändning – människor i Sverige och i EU

Användningen av antibiotika i Sverige har minskat markant sedan 1990-talets toppnoteringar. Stora regionala skillnader i Sverige, liksom skillnaderna mellan olika länder inom EU, tyder dock på att det fortfarande sker en överförskrivning.

Foto: Folkhälsomyndigheten

Jenny Hellman är apotekare vid Folkhälsomyndigheten.

Antibiotika används både för att behandla och förebygga bakteriella infektioner. Förebyggande behandling sätts in till exempel vid kirurgiska ingrepp där det finns risk för att operationssåret kan bli infekterat. Antibiotika i behandlande syfte används för att förkorta symtombilden eller minska risken för komplikation, till exempel vid urinvägsinfektion. I Sverige finns det relativt bra statistik över försäljning och lagerhållning av antibiotika. Det gör det möjligt att följa upp hur mycket antibiotika vi använder. Detaljerad kunskap om varför antibiotika skrivs ut saknar vi däremot fortfarande.

Merparten, 90 procent, av all antibiotika säljs på recept och 10 procent till framför allt sjukhus. Bara en liten del av all antibiotika går alltså till patienterna som är inlagda på sjukhus. Majoriteten får antibiotika för lindriga infektioner, som öroninflammation, bihåleinflammation eller halsinfektion. Av den antibiotika som säljs på recept förskrivs cirka 60 procent av läkare på vårdcentraler, 30 procent på sjukhus (inklusive jourmottagningar och närakuter), 6 procent inom tandvård och 4 procent av övriga.

Även om mest antibiotika säljs i öppenvård är antibiotikatrycket på sjukhusen högt. Var tredje inneliggande patient behandlas med antibiotika. Trycket är särskilt högt på intensivvårdsavdelningar, eftersom patienterna där ofta har katetrar som bryter kroppens naturliga skyddsbarriär, eller av andra skäl

är särskilt infektionskänsliga. Då är det extra viktigt att välja rätt antibiotika direkt utifrån symtom och sjukdomshistoria. Rätt behandling leder till kortare vårdtider och kortare tid i respirator samt minskad dödlighet bland intensivvårdspatienter.

Kraftig minskning av antibiotikaförbrukningen

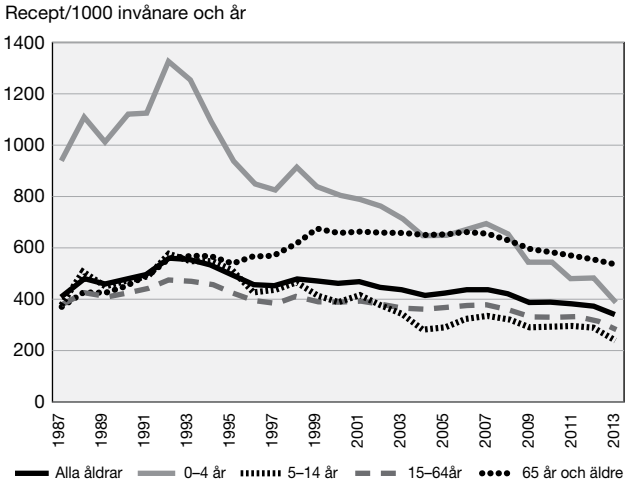
Sedan mitten av 1990-talet då användningen var som störst, har antibiotikaförsäljningen i öppenvården minskat med hela 36 procent. Från 2012 till 2013 minskade försäljningen på recept med åtta procent. Andelen i befolkningen som får minst ett antibiotikarecept per år har också blivit mindre över tid.

Alla åldersgrupper får mindre antibiotika i dag (figur 1). Bland barn är minskningen allra störst. I åldersgruppen noll till fyra år har användningen minskat med mer än två tredjedelar sedan toppen på 1990-talet. Sedan 2008 är antibiotikatrycket som högst i åldersgruppen 65 år och äldre.

Den kraftiga minskningen tyder på att vi tidigare haft en utbredd överanvändning av antibiotika. Det har används ”för säkerhets skull” och när den egentligen inte gör någon nytta.

Stora regionala skillnader

Antibiotikaanvändningen varierar fortfarande mellan olika regioner i Sverige. Västerbottens län låg 2013 lägst med 267 recept per 1 000 invånare, och Skåne



Figur 1. Antibiotikaförsäljning mätt i recept per 1000 invånare och år inom olika åldersgrupper under perioden 1987 till 2013.
Källa: Folkhälsomyndigheten.

högst med 374 recept per 1 000 invånare. Skillnaderna gäller både den totala mängden antibiotika och vilka typer av preparat som används. Skillnaderna kan inte förklaras med att sjukdomsbilden varierar i landet, utan tyder på att vi har en fortsatt överanvändning i de områden som ligger högt.

För att försöka komma till rätta med dessa skillnader föreslog Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens (Strama) 2009 ett långsiktigt nationellt mål för antibiotikaanvändningen i öppenvården. Målet innebär

att det högst bör skrivas ut 250 antibiotikarecept per tusen invånare och år. Sveriges kommuner och landsting (SKL) och Socialdepartementet kom överens om en nationell satsning på patientsäkerhet. Det skulle innebära en minskad förskrivning i alla län, mest uttalat i storstadsregionerna.

Antibiotika förskrivs mest mot luftvägsinfektioner

Tio diagnoser stod för drygt 80 procent av all antibiotikaförskrivning i primärvård i Sverige 2013. Dessa tio diagnoser var:

- Urinvägsinfektioner (27 procent),
- Halsfluss (13 procent)
- Öroninflammation (10 procent)
- Hudinfektion (8 procent)
- Bihåleinflammation (6 procent)
- Lunginflammation (6 procent)
- Luftrörskatarr (4 procent)
- Borreliainfektion (4 procent)
- Förkylning (3 procent)
- Böld (2 procent)

Källa: PRIS-databasen, Jönköpings FoU-enhet 2013.

Luftvägsinfektioner leder till flest antibiotikarecept i primärvården och här har vi sett den mest markanta minskningen över tid. Kunskapen om att antibiotika har liten eller ingen effekt på vanliga, okomplicerade

luftvägsinfektioner, och sambandet med antibiotikaanvändning och resistensutveckling, gör att vi i dag använder mindre antibiotika vid luftvägsinfektioner. Störst procentuell minskning av luftvägsantibiotika ses bland barn mellan noll och sex år. I denna åldersgrupp står just antibiotika mot luftvägsinfektioner för cirka 90 procent av den totala antibiotikakonsumtionen i landet. Att förskrivningen har minskat så kraftigt sedan 1990-talet till barn, beror på att vi har nya, mer restriktiva behandlingsrekommendationer för luftvägsinfektioner. De omfattar till exempel öroninflammationer, som föranleder flest förskrivningar av antibiotika till barn. 2013 stod öroninflammation för 43 procent av alla antibiotikarecept till barn under sex år.

Tidigare fick nästan alla barn med öroninflammation penicillin på grund av rädsla för komplikationer. Av flera skäl har man nu blivit mer återhållsam. Antibiotika medför inte någon avgörande skillnad vad gäller utläkning av akut öroninflammation hos i övrigt friska barn över ett års ålder, visar flera studier. Spontanläkningen är hög och komplikationer är ovanliga. Ofta kan man därför avvakta med att behandla i några dagar.

Rekommenderade preparat används oftare

Som nämnts ovan har antibiotikaanvändningen minskat över tid. Vi kan också se en positiv utveckling

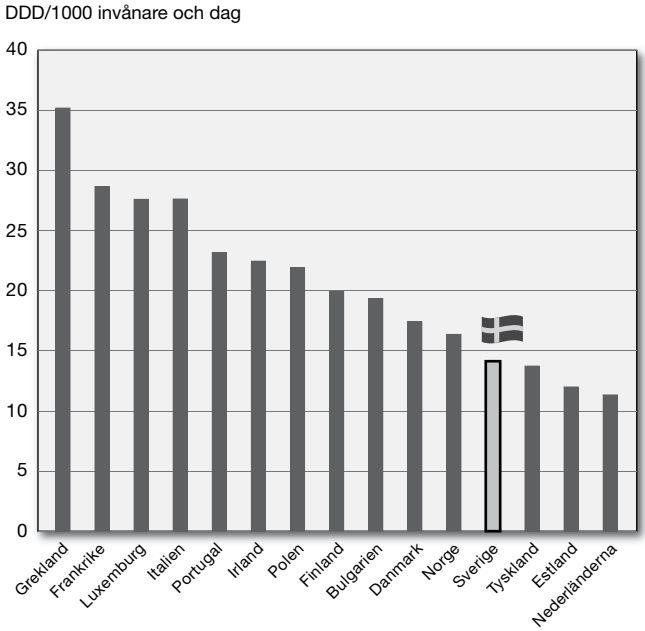
när det gäller val av preparat. Penicillin V som har ett smalt spektrum, vilket innebär att det verkar mot ett fåtal bakteriearter, är det antibiotikum som förskrivs mest i öppenvård. Nedre urinvägsinfektion är den enskilda diagnos som leder till flest antibiotikakurer i Sverige och en av de vanligaste infektionerna bland vuxna kvinnor. Dessa infektioner ska enligt behandlingsrekommendationer i första hand behandlas med två antibiotika med smalt spektrum. Användningen av de två rekommenderade förstahandspreparaten har succesivt ökat. Det har skett ett tydligt skifte från att förskriva breda, resistensdrivande preparat till smalare och mer gynnsamma preparat. Även inom slutenvården har vi under senare år sett en trend mot ökad användning av smalspektrumpenicilliner och en minskning av antibiotikagrupper med brett spektrum.

Modern antibiotikabehandling innebär att använda så smala antibiotikapreparat som möjligt och bara när det behövs, till exempel vid allvarliga infektioner (som blodförgiftning), när antibiotika minskar symtomen avsevärt (exempelvis vid urinvägsinfektion) eller för att minska risk för komplikationer (vid behandling av bland annat klamydia). Målet är att enbart använda antibiotika när det är motiverat enligt vetenskap och beprövad erfarenhet.

Förskrivningen kan minska ytterligare

Alla patienter som har nytta av antibiotika ska behandlas. Som stöd för bedömning av patientens symtom och värdering av ”nytta” finns nationella behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, som Läkemedelsverket tagit fram i samarbete med Strama och Folkhälsomyndigheten (tidigare Smittskyddsinstitutet). Om dessa rekommendationer följs borde förskrivningen minska ytterligare, till fördel både för patienternas hälsa och för samhällsekonomin. Stora variationer mellan olika län liksom mellan olika kommuner, tyder på att förskrivningen kan minska ytterligare. Nationella studier visar också att förskrivningen inte alltid sker enligt rekommendationerna. Ett exempel är att omkring 27 procent av alla patienter med diagnosen akut bronkit (luftrörskatarr) får antibiotika i dag, trots att det inte finns vetenskapliga bevis för att behandlingen gör nytta.

Det kan naturligtvis finnas risker med en alltför låg förskrivning av antibiotika. Registrering och uppföljning i vårdsregister är viktigt för att hitta tecken på komplikationer till följd av brist på behandling. Folkhälsomyndigheten, i samarbete med andra intressenter, utvärderar därför metoder och indikatorer som kan mäta detta. I nuläget finns dock inga tecken på ökade komplikationer till följd av den kraftiga minskningen av antibiotikaförskrivningen under den senare delen av 1990-talet.



Figur 2. Total antibiotikaförsäljning i ett urval av länder inom Europa 2011. Definierad dygnsdos, DDD, för ett läkemedel är den förmodade medeldosen till vuxna. Källa: ESAC-net 2011, European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antomicrobial consumption in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2014.

Stora skillnader inom Europa

Antibiotikakonsumtionen har minskat över tid i många länder men dessvärre är det nästan lika många som ökar sin förbrukning. De länder som använder mest, konsumerar tre gånger så mycket antibiotika som de länder som använder minst (figur 2). Sverige

är ett av de europeiska länder som har lägst antibiotikaförbrukning, visar Statistik från den europeiska smittskyddsmyndigheten (ECDC).

Sverige och övriga Norden använder också minst bredspektrumantibiotika i förhållande till smalspektrumantibiotika. I Sverige används oftare penicilliner med smalt spektrum än i de flesta andra länder i Europa. Antibiotika med smalt spektrum har effekt mot ett fåtal bakterier, påverkar den skyddande normalfloran mindre och orsakar därför mindre resistens jämfört med breda preparat.

Lästips

- Stramas lästips för allmänheten: strama.se
- European Centre for Disease Prevention and Controls (ECDC): ecdc.europa.eu

Vad kan vården göra?

Sjukvården har ett stort ansvar för att begränsa användningen av antibiotika och bromsa resistensutvecklingen. Bättre stöd åt förskrivarna, bättre rutiner i provhantering och säkrare diagnostisering, är hörnstenar i det arbetet. Alla sjukhus bör även ha en lokalt anpassad handlingsplan för att kunna stoppa utbrott av vårdrelaterade infektioner.

Foto: Folkhälsomyndigheten

Karin Tegmark Wisell *är överläkare och chef för avdelningen för mikrobiologi vid Folkhälsomyndigheten, samt forskare vid Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska institutet.*

En effektiv och kvalitetssäker sjukvård förutsätter antibiotika. Det gäller både behandling av akuta och kroniska infektioner och för att förbygga infektioner. Verksamma antibiotika är ett av vårdens viktigaste verktyg, men risken för vårdrelaterade infektioner ökar när patientens normala bakterieflora påverkas. Vården riskerar att underminera sin egen verksamhet på sikt, samtidigt som man bidrar till resistensutvecklingen i samhället. Under 2012 förskrevs omkring 65 ton antibiotika inom vården. Vården har ett därför ett stort ansvar för att motverka resistensutvecklingen för att även morgondagens patienter ska ha tillgång till effektiva antibiotika.

Stora mängder antibiotika används för att behandla vårdrelaterade infektioner, (VRI). Omkring 9 procent av de patienter som vårdas inom slutenvården drabbas av sådan infektion. Det visar mätningar som Sveriges kommuner och landsting (SKL) genomför sedan 2007. Många av dessa infektioner kan förebyggas genom bättre rutiner. I ett samarbete mellan regeringen och SKL genomförs därför under 2011–2014 en kampanj, Patientsäkerhetssatsningen. De områden som uppmärksammats särskilt är:

- en klok antibiotikaanvändning
- en god vårdhygien med fokus på basala hygienrutiner och klädregler för att undvika smitta
- goda rutiner för centrala venkatetrar

- goda rutiner för hantering av sårinfektioner efter operation
- goda rutiner för urinvägskatetrar

Handlingsplaner behövs

Trots goda rutiner finns alltid en risk för vårdrelaterad smitta. Flera sjukhus har därför infört screeningprogram för att upptäcka sådan smitta. Det gäller särskilt utsatta miljöer, som avdelningar för förtidigt födda barn, intensivvårdspatienter samt dialyspatienter. De viktigaste resistenta bakterierna som man screenar för är de som kallas vankomycinresistenta enterokocker (VRE), meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), acinetobacter och pseudomonas. En annan grupp som ingår i screeningen är tarmbakterier som producerar en resistensmekanism, ESBL. Den gör att vissa antibiotika bryts ner, till exempel penicillin och cefalosporiner.

Så gott som alla svenska universitetssjukhus har haft större eller mindre utbrott av resistenta bakterier. Akademiska sjukhuset i Uppsala hade under åren 2005–2007 ett av de största och mest väldokumenterade utbrotten hittills. Då smittades ett stort antal patienter av en och samma typ av ESBL-producerande bakterie, *Klebsiella pneumoniae*. Ett annat omfattande utbrott, denna gång av VRE, skedde under perioden 2007–2009 på flera sjukhus i Stockholms, Västmanlands och Hallands län. Erfarenheter visar

hur viktigt det är att alla sjukhus har en handlingsplan för att hantera utbrott, och att ledningen ser till att den verkställs snabbt.

Bra folkhälsa förebygger

Under 1900-talet har medellivslängden i västvärlden ökat med omkring 25 år. Att vi lever längre beror till stora delar på att vi äter näringsrik mat, har bättre hygienförhållanden, allmänna vaccinationsprogram och tillgång till antibiotika. Friska människor behöver i regel inte antibiotika! Därför är en god folkhälsa viktig för att undvika onödiga infektioner.

Genom att förebygga hjärt- och kärlsjukdom och övervikt och minska tobaksbruk kan vi minska antibiotikaanvändningen. En bra munhälsa med god tandstatus är också viktig för att förebygga infektioner som kan kräva antibiotikabehandling. Med barnvaccinationsprogrammet kan vi undvika många allvarliga bakteriella infektioner. Det gäller framför allt difteri, stelkramp, kikhosta, struplocksinfektion orsakad av *Haemophilus Influenzae* typ B (HiB), även kallad krupp, och allvarlig pneumokocksjukdom. Vaccination av riskgrupper mot influensa och pneumokocker, minskar antalet som drabbas av bakteriell lunginflammation, både direkt och som följdsjukdom. Nya riktade vaccinationer kommer med största säkerhet göra att vi kan förebygga fler infektionssjukdomar.

Vällevnadssjukdomar ökar användningen

Tillgången på mat som under 1900-talet ledde till en ökad livslängd, har i dag snarare blivit ett hot mot folkhälsan och riskerar att förkorta livslängden. Onyttig mat och mer stillasittande gör allt fler överviktiga. Det ökar i sin tur risken för en mängd vällevnadssjukdomar, som hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes, belastningsbesvär och värk i leder och muskler. Det innebär fler kirurgiska behandlingar som kräver förebyggande behandling med antibiotika, och som dessutom kan ge postoperativa infektioner som måste behandlas med antibiotika. Den stora ökningen av diabetes typ 2 är särskilt bekymmersam eftersom sjukdomen i sig ökar risken att drabbas av bakteriella infektioner.

Rökning orsakar många sjukdomar som bidrar till den ökade användningen av antibiotika. Patienter som lider av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), drabbas oftare av antibiotikakrävande lunginflammationer. Patienter med cancersjukdom som behandlas med cellgifter, kirurgi eller strålning, får ofta antibiotika. Det kan antingen vara i förebyggande syfte, som vid operationer, eller för att behandla livshotande bakterieinfektioner som ofta drabbar dem med nedsatt immunförsvar till följd av cancerbehandlingar.

Mellan sex och sju procent av antibiotikaförskrivningen till människor används för behandling av infektioner i munhålan. Om vi inte hade haft en

så utbyggd folktandvård skulle behovet skulle sannolikt vara betydligt större. Genom fortsatt förbyggande arbete inom tandvården kan vi förhoppningsvis sänka den förbrukning vi har i dag.

Rätt diagnos är viktig

Antibiotika är nödvändigt för att rädda liv vid många svåra bakteriella infektioner. Det gäller till exempel blodförgiftning, hjärnhinneinflammation, svår lunginflammation och djupa skelett- och mjukdelsinfektioner. Antibiotika botar och förkortar sjukdomstiden också vid en rad andra infektioner, som urinvägsinfektioner och bakteriellt orsakad halsfluss. Vid till exempel sexuellt överförbara infektioner, kan antibiotika bryta smittspridningen och minska risken för komplikationer, som infertilitet.

Vid många andra infektioner har antibiotika däremot ingen som helst effekt. Detta gäller vanliga förkylningar och andra virusinfektioner, men även ytliga och ofarliga bakterieinfektioner. Antibiotika ska bara användas när det gör nytta. Därför är det viktigt att ställa rätt diagnos innan man börjar behandla.

Rätt diagnos förutsätter att hela vårdkedjan fungerar: Från telefonrådgivningen ”1177”, tidsbokningen på husläkarmottagningen eller inskrivningen på akutmottagningen, till att man gör rätt undersökningar och tar rätt prover.

För många vanliga infektioner inom öppenvården, räcker det med en väl genomförd undersökning och intervju av patienten för att ställa diagnosen. För svåra infektioner som hanteras inom slutenvården, behövs en optimalt fungerande provtagning och provhantering för man ska veta om sjukdomen orsakas av bakterier eller andra mikroorganismer, som virus och parasiter.

Vid misstanke om särskilt smittsamma infektioner – eller smittsamma infektioner som kan få allvarliga konsekvenser för vården – krävs snabb och säker provtagning och provhantering. Dessvärre är det bara 60 procent av blododlingarna som hanteras korrekt, samma dag som de tas, visar en undersökning från 2011. I hela kedjan av provhantering finns stora möjligheter till förbättring, från akutmottagning till labbet. Bättre laboratorieteknik och -metoder kan ge snabbare och säkrare provsvar. Alla vårdgivare bör fråga sig:

- Kan logistiken bli bättre när det gäller transporten av provet till laboratoriet och hanteringen på laboratoriet?
- Kan metoderna för analys förbättras, patientnära på akutmottagning och vårdcentral liksom på laboratoriet?
- Kan rutinerna bli bättre för hanteringen av remisser på akutmottagning och laboratorium och svar till behandlande läkare?

Rekommendationer ger stöd

Patienter som behöver antibiotika måste få behandling snabbt med rätt sorts antibiotika under rätt tid. De som inte har någon nytta av antibiotika ska inte behöva utsättas. En klok antibiotikaanvändning förutsätter att vården ställer rätt diagnos på patienterna. Det förutsätter i sin tur att förskrivarna känner till när antibiotika verkligen gör nytta. I dag finns behandlingsrekommendationer för öppenvården och verksamhetsanpassade vårdprogram för slutenvården. De är en hjälp för vårdpersonal som ska se till att rätt patienter får rätt antibiotika, på ett jämlikt och kvalitetssäkert sätt.

Läkemedelsverket har tillsammans med Folkhälsomyndigheten (och det tidigare Smittskyddsinstitutet) och experter runt om i landet, tagit fram nationella behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvården. Dessa finns på www.lakemedelsverket.se. En sammanfattning av dem har i samarbete med de lokala Stramagrupperna (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) också skickats ut som folder till alla vårdcentraler. Behandlingsrekommendationerna implementeras av de lokala landstingsanslutna Stramagrupperna. Vissa Stramagrupper har även tagit fram egna applikationer för läsplattor och mobiltelefoner. Behandlingsrekommendationerna är ett värdefullt verktyg för vården, visar en undersökning som Smitt-

skyddsinstitutet genomförde 2011. Drygt tre av fyra läkare uppgav att de fått stöd att avstå från att förskriva antibiotika.

Inom slutenvården finns vårdprogram och rekommendationer framtagna av professionen (Infektionsläkarföreningens och Referensgruppen för antibiotika (RAF)). Folkhälsomyndigheten har även tagit fram särskilda kunskapsunderlag för hantering av resistenta bakterier, som VRE, ESBL och MRSA. Det finns också ett behov av behandlingsrekommendationer för slutenvården, men då anpassade till lokala rutiner och lokala variationer i resistensläget.

Vården har ett stort ansvar för att bromsa den resistensutvecklingen. Landstingen och vårdgivarna måste visa vägen för att det ska kunna göras på ett strukturerat och ändamålsenligt sätt. Först när ledningen lyfter, samordnar och prioriterar detta arbete, kan det bli effektivt.

Smittspridning följer samma mönster

Vi delar bakterier med varandra, med djur och med den omgivande miljön. Därför kan resistenta bakterier och de gener för resistens som de bär spridas enligt komplexa spridningsvägar. För att förhindra spridning krävs minskad antibiotikaanvändning och god hygien. Och för att minska risken för kontaktsmitta är det viktigt att undvika trängsel, både på sjukhus och i djurstallar.

Foto: Bengt Ekberg/SVA

Foto: Folkhälsomyndigheten

***Björn Bengtsson** är veterinär vid Statens veterinärmedicinska anstalt.*
***Olle Aspevall** är överläkare vid Folkhälsomyndigheten.*

Redan vid födseln börjar vi koloniseras av bakterier och i de flesta fall är bakterierna till nytta för oss. Den största delen av en individs normala bakterieflora fås från modern. Detsamma gäller för djur, men djur som föds upp inom livsmedelsproduktionen utan nära kontakt med modern hämtar i stället sin normalflora från omgivningen och från andra djur.

Det är alltså ett normalt förlopp att bakterier sprids mellan individer. Med begreppet smittspridning menar vi en ökad spridning av oönskade bakterier jämfört med det normala utbyte av bakterier som alltid förekommer när människor eller djur är i kontakt med varandra.

Det mest problematiska med antibiotikaresistens är inte att bakterier blir resistenta under pågående antibiotikabehandling, även om det händer, utan att infektionen orsakas av bakterier som redan är resistenta. En patient kan få en infektion direkt då de smittas med resistenta bakterier. Det är dock mycket vanligare att de som smittas blir bärare utan symtom. Att förhindra spridning av resistenta bakterier är alltså en viktig åtgärd för att motverka förekomsten av resistens.

Spridningen av bakterier sker i grunden på samma sätt hos djur och människor – bakterier förs från en individ till en annan via direkt kontakt, via föremål eller omgivningen. Detta kallas kontaktsmitta och är ett viktigt sätt för att överföra resistenta bakterier.

Speciellt utsatta är händerna som lätt smutsas ner med bakterier. Vi kan sedan smitta oss själva genom att ta på den mat vi äter och då få i oss bakterier. När sjukvårdspersonal vårdar en patient kan de få bakterier på händerna som sedan riskerar att överföras till nästa patient. Och på samma sätt kan de som hanterar djur sprida smitta mellan djur. När det gäller ambulerande djursjukvård av lantbruksdjur kan smitta på detta sätt spridas mellan hela djurbesättningar.

I sjukvården spelar förorening med avföring stor roll för spridning av resistenta tarmbakterier, särskilt då patienter drabbas av diarré. Exempel på sådana bakterier är så kallade vankomycinresistenta enterokocker (VRE). En annan grupp är bakterier som bär på en resistensmekanism som heter ESBL. De kan spjälka antibiotika som tillhör gruppen betalaktamer och på så vis göra antibiotika som penicillin och cefalosporiner verkningslösa.

Livsmedel och vatten som förorenas av djurspillning medför risk att bakterier sprids mellan djur eller från djur till människor. Smittan kan även ske åt andra hållet – från människor till djur – om mänsklig avföring sprids i miljön, via exempelvis slam från reningsverk eller avloppsvatten. Dessutom kan smitta spridas mellan djur om vatten och djurfoder förorenas. I lantbruket kan bakterier finnas kvar i stallmiljön och spridas till en ny grupp djur som sätts in samma miljö, exempelvis i en box i ett djurstall.

Trängsel ökar risken för spridning

Ju mer individer trängs ihop, desto gynnsammare blir också förutsättningarna för kontaktsmitta och sådan trängsel ses exempelvis på förskolor och i skolor. Även på sjukhus sprids tarmbakterier lättare om patienter delar toalett. Det är viktigt att minnas att runt en sängliggande patient är koncentrationen av bakterier hög, för att gradvis minska med ökat avstånd till patienten.

Många lantbruksdjur hålls i stora grupper och då ökar risken för spridning av smittämnen, via kontakt men även via luften, inte minst om ventilationen är dålig.

Om en enskild individ – människa eller djur – exponeras för resistenta bakterier är det ändå inte säkert att bakterierna får fäste. Det avgörs av egenskaper hos bakterierna, men också av på vilket sätt de överförs liksom hur många bakterier som överförs, alltså själva smittdosen. Även faktorer hos individen påverkar risken för smitta. Exempelvis kan bristande infektionsbarriärer, som ett sår i huden, göra det lättare för antibiotikaresistenta bakterier att etablera sig.

Den enskilt viktigaste riskfaktorn för spridning av resistenta bakterier är behandling med antibiotika. Behandlingen slår ut individens normala bakterieflora och ökar därmed risken för smitta med resistenta bakterier. På sjukhus får mellan 30 och 40 procent av alla inneliggande patienter antibiotikabehandling

och resistenta bakteriestammar kan då spridas mellan patienterna. Användning av antibiotika främjar alltså både uppkomst av antibiotikaresistens och dess spridning.

Smittspridningsvägar mellan människor

Det mesta vi känner till om smittspridning av antibiotikaresistenta bakterier kommer från sjukvård och i viss mån från äldrevård. Här är risken för smittspridning stor och människorna är också mer infektionskänsliga än normalbefolkningen. De undersöks därför i högre grad med bakteriologiska odlingar och då upptäcks också fler resistenta bakterier. På sjukhus och på äldreboenden tas dessutom fler prover på personer runt ett nyupptäckt fall av en antibiotikaresistent bakterie, så kallad smittspårning, vilket gör att fler smittspridningar upptäcks.

Spridningen inom sjukvården kan delas in i två huvudgrupper: dels begränsade utbrott inom en viss patientkategori, dels stora sjukhussmittspridningar, som kan omfatta flera sjukhus. I det första fallet drabbas oftast infektionskänsliga patientgrupper, exempelvis inom intensivvård, vård av nyfödda, dialysvård och patienter med blodsjukdomar som cancerformen leukemi. Dessa patienter får mycket antibiotika eftersom de har många infektioner, men de har även andra riskfaktorer, som katetrar rakt in i kärlen och nedsatt immunförsvar.

Större sjukhusövergripande smittspridningar av antibiotikaresistenta bakterier har förekommit i Sverige. Utbrotten har gått att kontrollera, men det har krävts omfattande förbättringsarbete och det tar ofta två år eller mer innan utbrotten har hävts. Åtgärderna har varit ökat fokus på hygienregler, framförallt handhygien, omfattande provtagning för att hitta alla smittade, förbättrad städning och desinfektion samt särskilda vårdrutiner. Sjukhusen kan fungera som nav för smittspridning bland människor, där de som smittats i nästa steg sprider smittan vidare till närstående och andra utanför sjukhuset.

Förutom spridning vid sjukhus och äldrevård i Sverige, har penicillinresistenta pneumokocker spritts på förskolor. Vid idrottsutövning har det också förekommit spridning av resistenta bakterier kallade meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), framför allt inom sporter med nära kroppskontakt.

Spridning mellan djur

I både Europa och Nordamerika har under det senaste decenniet sällskapsdjur, framför allt hundar, infekterats av en speciell art av meticillinresistenta stafylokocker som kallas MRSP. Infektionerna kan vara besvärliga att behandla eftersom MRSP är resistent mot många olika typer av antibiotika. Bakterierna sprids i djursjukvård genom direkt eller indirekt kontakt mellan djur på djurkliniker och djursjukhus.

Troligen har dessa vårdinstanser fungerat som nav för spridningen, men även ute i samhället finns hundar som bär på bakterierna utan att ha symtom. Det innebär att hundar sannolikt infekteras också utanför djursjukvården.

Ett annat exempel på spridning av resistens kan hämtas från besättningar med mjölkkor. Juverinfektioner är vanligt hos mjölkkor. Penicillin har kunnat användas som behandling, men utbredd resistens har gjort att det i många länder inte längre är ett säkert förstahandsval. Juverinfektionerna blir ofta kroniska. Det gäller då att undvika att sprida bakterier från kroniskt infekterade kor till friska djur via mjölkningsmaskinens spenkoppar eller mjölkarens händer. Om en penicillinresistent bakteriestam kommer in i en besättning måste man identifiera kroniskt infekterade kor och förhindra att bakterien sprids vidare från dem. På sikt bör dessa kor slaktas.

I Sverige rekommenderas att juverinfektioner ska hanteras på detta sätt. Här uppgår därför andelen kor smittade med penicillinresistenta stafylokocker till bara några procent och penicillin är fortfarande förstahandsval för behandling av juverinfektioner.

Uppfödningen av slaktkyckling är omfattande och bara i Sverige slaktas årligen över 70 miljoner kycklingar. Denna storskaliga uppfödning kan liknas vid en pyramid med fyra nivåer. I pyramidens topp finns ”great grand-parents” som avlas fram och föds

upp av ett litet antal internationella avelsföretag. Dessa är föräldrar till ”grand parents” som i sin tur blir föräldrar till ”parents”, alltså de fåglar som är föräldrar till de kycklingar som i pyramidens bas föds upp för att slaktas som matfåglar. Fåglar på de olika nivåerna har aldrig kontakt med varandra, men bakterier kan spridas indirekt via ägg eller vid äggkläckningsanläggningar. I Sverige och många andra länder importeras ”grandparents” av nationella avelsföretag.

Sedan drygt tio år har det på flera håll i världen visats att det bland slaktkycklingar är vanligt att tarmbakterier bär på gener som ger resistens mot cefalosporiner, så kallad ESBL-resistens. Ett stort problem är att ESBL-resistens smittar mellan bakterier genom överföring av resistensgener. Bakterier som i sig själva inte orsakar sjukdom kan alltså ändå överföra resistens till bakterier som är sjukdomsframkallande. Att bakterier med ESBL-resistens är vanliga hos slaktkyckling beror på att cefalosporiner har använts för att kontrollera sjukdomar hos fåglarna. Sådan användning har sållat fram de resistenta bakterierna som sedan har kunnat spridas från en generation fåglar till nästa.

I Sverige har cefalosporiner aldrig använts till slaktkycklingar. Att ESBL-resistenta bakterier ändå förekommer hos slaktkycklingar beror på att bakterierna finns hos de ”grand parents” som importeras. Det går dock att få bort bakterierna från kyckling-

produktionen. Det som krävs är att pyramidens topp görs fri från resistenta bakterier, att antibiotika inte används längre ner i pyramiden samt att man sanerar stallmiljön för att bli av med de resistenta bakterierna.

Åtgärder mot smittspridning

För att hindra smittspridning krävs att vi blockerar spridningsvägar och även att vi minimerar förekomsten av resistenta bakterier hos friska djur och människor samt i miljön. För att minska riskerna för smitta via direkt kontakt krävs rengöring, städning och desinfektion. Men eftersom en rengjord eller desinfekterad yta snabbt smutsas ned igen är noggrann handhygien den enskilt viktigaste åtgärden mot att sprida smitta, både inom human- och djursjukvård. Desinfektion med handsprit är den effektivaste metoden och används som standardmetod för handhygien inom vården i Sverige.

De resistenta tarmbakterierna har också stor potential att spridas via livsmedel, som kan förorenas under produktionen eller senare. En förebyggande åtgärd är därför att undvika att resistenta bakterier finns bland djur som hålls för produktion av livsmedel. Renlighet under produktion, transport och förvaring av livsmedel är också viktigt. Slutligen måste mat tillagas på ett hygieniskt sätt där god handhygien, tillräcklig upphettning av kött och fisk samt sköljning av grönsaker i rent vatten är avgörande.

Viktiga åtgärder för att minska smittspridning är allmängiltiga och fungerar oavsett om det gäller spridning av resistenta bakterier, antibiotikakänsliga bakterier eller andra smittämnen:

- Undvik trängsel bland människor och djur genom att bygga sjukhus med enkelrum och egen toalett och djurstallar med sektionering och tillräcklig plats.
- Var noggrann med handhygien i alla situationer där kontaktsmitta kan förekomma.
- Hög grad av renlighet vid produktion, förvaring, tillagning och servering av mat.
- Undvik överanvändning av antibiotika.
- Förhindra att dricksvatten förorenas med avlopp, latrin eller gödsel.
- Minska risken att smittor sprids vid handel med djur.

Antibiotika och antibiotikaresistens i den yttre miljön

Vår omgivning spelar stor roll för utveckling och spridning av resistenta bakterier. En del är att bakteriella infektioner sprids via vår omgivning, exempelvis via vatten. Dessutom fungerar harmlösa bakterier utanför våra kroppar som källa för resistensgener. För att minska utveckling och spridning av resistens är det därför viktigt att minimera utsläpp av såväl resistenta bakterier som antibiotika till miljön.

Foto: Göteborgs universitet

***Joakim Larsson** är professor i miljöfarmakologi, Institutionen för biomedicin vid Göteborgs universitet.*

I september 1854 identifierade John Snow vattenpumpen på Broad Street i London som smittkällan för ett lokalt utbrott av kolera. Han lyckades med en enkel åtgärd, att ta bort pumphandtaget, stoppa spridningen. Sedan denna framgångssaga har vi lärt oss mycket om vattenhygien och hur viktigt det är att hålla isär avföring och dricksvatten för att undvika infektioner.

I många låginkomstländer är fortfarande denna spridningsväg ett mycket stort problem. Ungefär en fjärdedel av jordens befolkning saknar än i dag basal infrastruktur för säker hantering av urin och fekalier. Från och till misslyckas även vi med att hålla vårt bad- och dricksvatten fritt från sjukdomsframkallande bakterier som har sitt ursprung i djurs och människors avföring.

En del av de bakterier som finns naturligt i jord och vatten kan också orsaka sjukdom, och då står man ofta inför andra utmaningar för att begränsa infektionsrisken.

Risker för smittspridning via miljön finns för både resistenta bakterier och för de som är känsliga för antibiotika. Detta riskscenario bör därför i första hand betraktas som ett hygienproblem, även om det kan finnas situationer där speciella förhållanden i miljön, exempelvis höga halter av antibiotika, kan gynna resistenta bakteriestammar och därmed underlätta spridningen av dessa.

Den yttre miljön och uppkomst av resistens

Vid starten för den antibiotiska eran, för 70 år sedan, var de allra flesta av våra sjukdomsframkallande bakterier känsliga för antibiotika. Under den korta tid som därefter passerat har många av dem förvärvat resistens mot inte bara en utan mot många olika klasser av antibiotika. Ibland ligger förklaringen i att bakterierna muterat, alltså att bakteriernas eget dna har genomgått spontana förändringar under celldelningen. En annan förklaring är att bakterierna blivit resistenta genom att de tagit upp hela gener, ibland flera stycken på en gång, från andra bakterier och därmed blivit mycket svårbehandlade i princip över en natt. Bakterier har nämligen den ibland otrevliga vanan att inte bara dela med sig av sina gener till sin avkomma – som vi människor gör – utan också att byta gener med varandra! Som ett resultat av vår stora antibiotikakonsumtion får de bakterier som tagit upp resistensgener eller muterat en ökad motståndskraft och därmed en överlevnadsfördel gentemot andra, känsliga bakterier. Varifrån kommer då alla de gener som i dag ställer till stora problem i vården?

Resistensgenerna finns i den yttre miljön

En sak vi har lärt oss är att generna inte är nya – de må vara nya i många sjukdomsframkallande bakterier, men de har sannolikt funnits i många, många miljoner år i, för oss, ofarliga bakterier i den yttre

miljön. I 30 000 år gammal permafrost fann kanadensiska forskare dna från mammutar sida vid sida med bakteriella gener, snarlika de som i dag finns i sjukdomsframkallande bakterier och som ger resistens mot penicilliner, tetracykliner och vankomycin.

I isolerade grottor fann man också levande bakterier som kunde motstå behandling med en lång rad olika antibiotika. Hur kan detta komma sig? En viktig del av svaret ligger i att antibiotiska molekyler, identiska med eller mycket snarlika de vi använder i sjukvården i dag, har producerats av bakterier och svampar under mycket lång tid, som ett sätt att konkurrera om resurser. Föga förvånande har bakterierna utvecklat resistens mot dessa molekyler och det är resultatet av denna evolution som vi nu ser ett exempel på i vården. Sannolikt utvecklades många av resistensgenerna från allra första början från gener som fyllde en helt annan funktion i cellen än att skydda den från antibiotika.

Nyligen visade en forskargrupp att harmlösa jordbakterier bär på resistensgener som är identiska med de vi finner i sjukdomsframkallande bakterier, till och med det genetiska materialet omkring resistensgenerna var till stora delar samma. Dessa likheter tyder på att det finns ett pågående flöde av resistensgener mellan arter och mellan miljöer. Annars skulle slumpmässiga mutationer i vissa positioner av dna över tid lett till större skillnader

mellan jordbakterierna och de sjukdomsframkallande bakterierna.

Förutsättningar för överföring av resistens

I vilka miljöer sker då dessa genöverföringar? En möjlighet är en direkt överföring från ofarliga till potentiellt farliga bakterier i vår tarm. En annan är att genöverföringen sker i den yttre miljön, utanför våra kroppar. Det kräver att den nyblivna resistenta bakterien måste ta sig från den yttre miljön in i en människa för att vi ska få ett kliniskt problem. Det är också möjligt att överföringen sker i flera steg, exempelvis genom att en ofarlig miljöbakterie först delar med sig av en resistensgen till en annan ofarlig bakterie, som till skillnad från givaren har förmåga att kolonisera vår kropp. I vår kropp kan den sedan i sin tur överföra resistensgenen till sjukdomsframkallande bakterier. En ökad förståelse för hur och var genöverföring sker är viktig för att kunna minimera dessa risker.

Överföring av resistens gynnas av att det finns många givarbakterier som bär på resistensgener och att dessa bakterier kommer i tät fysisk kontakt med många potentiella mottagare i närvaro av antibiotika. Vår tarm, och tamdjurs tarmar, utgör helt klart sådana riskmiljöer, men samtidigt är utbudet av möjliga donatorbakterier begränsat där. Den yttre miljön härbärgerar en mycket större mångfald

av bakterier. Men även om utbudet av resistensgener sannolikt är bredare där är resistensgenerna sällan särskilt vanliga, och dessutom finns där vanligen mycket lite eller ingen antibiotika.

Men det finns några exempel på miljöer utanför våra kroppar där förutsättningarna för rekrytering av resistensgener är uppfyllda. En sådan miljö är vanliga kommunala reningsverk. Där blandas en stor mängd bakterier från vår egen tarmflora med miljöbakterier, samtidigt som de utsätts för en blandning av olika antibiotika, antibakteriella biocider och metaller som alla har potential att gynna tillväxten av just de bakterier som förvärvat resistens. En central fråga är om halterna av dessa substanser är tillräckligt höga för att ge de resistenta bakterierna en fördel. Försök tyder på att koncentrationer av antibiotika långt under de som dödar känsliga bakterier kan gynna utvecklingen av resistens hos bakterier, men hur det ser ut i verkliga bakteriesamhällen i våra reningsverk är ännu oklart.

En lite skrämmande insikt är att det egentligen räcker med att en ”ny” resistensgen överförs till en sjukdomsframkallande bakterie en enda gång, någonstans på jorden. Sedan är Pandoras ask öppnad och det enda vi kan göra är att försöka begränsa vidare spridning av den resistenta bakteriestammen. Bakterier är dessutom ofta lättflyttade. Med hjälp av mänsklighetens allt intensivare resvanor och trans-

porter av varor och livsmedel över jorden kan bakterier numera röra sig över nationsgränser snabbt som en jumbojet. Och även utan vår hjälp kan vatten, vindar, fåglar och andra djur förflytta bakterier långa sträckor på kort tid. Mot den bakgrunden blir det särskilt viktigt att identifiera och hantera de situationer där risken för överföring bedöms som högst, oavsett var på jorden de uppkommer.

Stora utsläpp från läkemedelsfabriker

Vår användning av antibiotika inom human- och veterinärmedicin leder världen över till en omfattande, mer eller mindre diffus spridning av antibiotika till miljön via de rester som blir kvar i urin och avföring. Inne i reningsverk, som nämnts ovan, hittar vi ibland nivåer av storleksordningen mikrogram, alltså miljondels gram, per liter, och det gäller även lokala anläggningar som behandlar urin och avföring från djur. I vattendrag är halterna oftast betydligt lägre, i storleksordningen nanogram, miljarddels gram, per liter eller lägre. För några år sedan lärde vi oss dock att det finns en annan miljö där halterna kan vara långt högre, nämligen vid fabriker som tillverkar antibiotika. I det renade avloppsvatten från ett reningsverk i Indien som tar emot processvatten från ett 90-tal läkemedelsfabriker fann vi antibiotika i halter som vida överstiger de man finner i blodet på patienter som äter medicin. Utsläppen av ciprofloxacin,

ett vanligt bredspektrum-antibiotikum, beräknades till nästan ofattbara 44 kilo om dagen – flera gånger större än hela Sveriges dagskonsumtion av substansen i fråga. Sedimenten i floden nedströms reningsverket innehöll nästan 1 gram antibiotika per kilo organiskt material. Brunnsvatten i omgivande byar innehöll kraftigt förhöjda halter av antibiotika, vilket tyder på att läkemedel spridits med grundvattnet över stora områden.

När vi analyserade resistensgener i flodsedimenten fann vi exceptionellt höga förekomster. En annan studie visade att en typisk bakterie från reningsverket var resistent mot 30 av 39 testade antibiotika, och alla studerade bakterier var multiresistenta. Till reningsverket kommer dessutom kontinuerligt human avföring för att bättra på den mikrobiella aktiviteten. Det ger samtidigt förutsättningar för överföring av resistens till sjukdomsframkallande bakterier. Ytterligare studier i andra länder, inte minst Kina, har under de senaste åren visat på betydande utsläpp av antibiotika från produktionsanläggningar, så detta är på intet sätt ett isolerat problem. Risken är uppenbar att resistens utvecklas och sprids via sådana miljöer.

Vad görs för att minska utsläpp av antibiotika?

Det finns tekniska lösningar för att begränsa utsläpp av såväl antibiotika som bakterier via avloppsvatten. När det gäller implementering i stor skala

vid kommunala reningsverk blir dock energiåtgång och ekonomi viktiga aspekter att ta hänsyn till.

Till mångas stora förvåning är utsläpp av antibiotika till miljön inte reglerat. Det betyder att om det kostar mycket att investera i reningsteknik finns risken att inget görs. När det gäller de mycket omfattande utsläpp av antibiotika som dokumenterats från vissa läkemedelsfabriker är det uppenbart att regleringar behövs, men för att få en tyngd bakom eventuella gränsvärden behövs mer forskning om vilka halter som är ”säkra”.

Sverige har redan tagit flera initiativ för att skapa incitament för förbättringar. Svenska landsting ställer numera krav kring övervakning av utsläpp från produktion när de köper in läkemedel till sjukhusen. Dock har inga gränsvärden satts än. Dels beroende på att det inte är självklart vilka gränsvärden som bör sättas, dels på grund av att man är rädd att tillverkarna inte kommer att kunna uppfylla kraven och att sjukhusen därmed riskerar bli utan vissa läkemedel.

Ett annat initiativ kommer från Läkemedelsverket och Sveriges regering som har föreslagit en förändring av regelverket kring ”god tillverkningssed”. Detta regelverk syftar till att säkerställa kvaliteten hos läkemedelsprodukter. I förslaget vill man lägga till miljökrav. Eftersom alla som vill sälja läkemedel till den europeiska marknaden måste följa denna ”goda tillverkningssed” är tanken att man på detta

sätt skulle kunna nå ut med lagens arm även utanför EUs gränser, där de flesta av våra läkemedelssubstanser tillverkas.

Ett ytterligare förslag från regeringen rör det så kallade ”generiska utbytet” av läkemedel i Sverige. Läkemedelsföretagen ”tävlar” regelbundet om att just deras läkemedel ska bli ”periodens vara”, den produkt av flera kliniskt likvärdiga produkter som subventioneras av staten via högkostnadsskyddet. I dag handlar det nästan uteslutande om att producera billigast, vilket naturligtvis inte skapar några incitament att investera i gröna tillverkningsprocesser. Enligt regeringens förslag ska företag som kan visa att de har god kontroll över sina utsläpp kunna vinna ”tävlingen” om periodens vara även om deras produkt kostar lite mer än konkurrenternas. Exakt hur bedömningen ska gå till är dock fortfarande inte klart.

Lästips:

- Kapitlet ”Läkemedel i miljön” i Läkemedelsboken 2014 av Joakim Larsson och Lars Lööf. Boken är utgiven av Läkemedelsverket och finns tillgänglig vialakemedelsboken.se
- Artikeln ”Bra läkemedel på fel plats kan påverka naturen och ge resistens” av Joakim Larsson och Christina Greko i Läkartidningens översikt Framtidens miljö och hälsa, nummer 4/2014.

Ska vi vara rädda för att resa?

I dag vet vi hur lätt resistenta tarmbakterier sprids över världen med människor, djur och livsmedel. Ska vi vara rädda för att resa och för att äta importerat kött? Borde vi av samhällsekonomiska skäl avråda från resor och medicinsk turism till högriskländer, åtminstone tills det har kommit nya antibiotika?

Foto: Hedvig Tängdén

Thomas Tängdén *är infektionsläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och forskare vid Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet.*

För tio år sedan noterade en grupp forskare i Nya Zeeland att flera patienter som var infekterade med multiresistenta tarmbakterier, nyligen hade varit i Indien. Det var en typ av bakterier som producerar ESBL (enzymer som bryter ner antibiotika). De drog slutsatsen att utlandsresor kunde vara en tidigare okänd riskfaktor för att drabbas av resistenta bakterier. Samtidigt visade man i en kanadensisk studie att patienter med urinvägsinfektioner som hade varit utomlands under det senaste året, hade en ökad risk för att bakterierna var ESBL-producerande. Risken var högst för patienter som hade rest till Indien (145 gånger ökad risk) eller Mellanöstern (18 gånger ökad risk).

Minst var fjärde svensk som reser utanför Europa blir bärare av ESBL-producerande bakterier, visar senare studier. De flesta resenärer i dessa studier hade varit på en semesterresa under en till två veckor. Risken var störst för de som reste till Indien (cirka 70–90 procent), andra delar av Asien (cirka 30–45 procent) eller Mellanöstern (cirka 30–45 procent). Mer än en av tre patienter som söker sjukvård i Sverige på grund av magsjuka efter en resa utanför Europa, är bärare av ESBL-producerande bakterier. Patienter som reser inom Europa har inte visat sig ha någon ökad risk i dessa studier. Men med tanke på den snabba resistensutvecklingen som vi har sett i Sydeuropa under de senaste åren, innebär sannolikt även resor till

exempelvis Grekland, Italien och Spanien, en ökad risk i dag.

Spridningen av resistenta tarmbakterier sker via vatten eller mat som har förorenats. Om du har varit magsjuk är risken större för att du ska vara bärare av resistenta bakterier, oavsett resmål. Risken att smittas minskar troligen om du:

- använder handsprit efter toalettbesök och före måltider,
- undviker kranvatten (och isbitar) som kan ha förorenats,
- avstår från råa grönsaker som kan vara sköljda i förorenat vatten,
- ser till att maten är ordentligt upphettad så att eventuella bakterier dör och
- undviker onödig antibiotikabehandling och sjukhusvård under resan

En vanlig semesterresa kan alltså innebära en påtaglig risk för att bli bärare av ESBL-producerande tarmbakterier. Risken för att drabbas av andra typer av resistenta bakterier är betydligt mindre. Man har till exempel uppskattat att mindre än 1 av 100 000 utlandsresenärer får MRSA, resistenta gula stafylokocker. Risken är något högre om man vistas i områden där dessa bakterier är vanliga, om man stannar där under en längre tid och har nära kontakt med befolkningen.

Sjukhusvård utomlands innebär ökad risk

Den som vårdas på sjukhus utomlands har en ökad risk för att drabbas av både ESBL-producerande bakterier, MRSA och andra resistenta bakterier. Dessa bakterier är betydligt vanligare i sjukhusmiljön än ute i samhället. Dessutom har den som vårdas på sjukhus ofta flera andra riskfaktorer, till exempel antibiotikabehandling, kronisk sjukdom, operation och respiratorbehandling. Risken att smittas beror förstås också på om det finns mycket resistenta bakterier på just den avdelningen, hur länge du är inlagd och på vårdhygienens kvalitet.

Förekomsten av resistens varierar stort mellan olika länder, sjukhus och avdelningar. Den mest svårbehandlade varianten av ESBL-producerande bakterier (ESBL-CARBA) har till exempel bara hittats hos ett hundratal patienter i Sverige, men hos mer än 70 procent av en grupp intensivvårdspatienter i Grekland. Förekomsten av resistenta bakterier på ett sjukhus kan också ändra sig snabbt, och vi kan inte förutse hur stor risken för att bli infekterad är i ett enskilt fall.

Spridning även med djur och livsmedel

Även vilda fåglar kan bära på resistenta bakterier. I en studie hittade man resistenta tarmbakterier hos hälften av de undersökta trutarna i Frankrike, och nästan en av tio var bärare av ESBL-producerande

bakterier. Även i andra länder, inklusive Sverige, har man hos vilda fåglar hittat ESBL-producerande bakterier. Ofta har bakterierna varit av samma typ som de bakterier man har hittat hos människor eller andra djur i samma geografiska områden. Men sannolikt är det så att spridningen huvudsakligen sker från människor och andra djur till fåglar, snarare än tvärtom.

I en kartläggning av kött på den svenska marknaden under 2009 till 2011 hittade man ESBL-producerande bakterier i 0–12 procent av proverna från nöt- och griskött. I svenskproducerad kyckling fanns ESBL-producerande bakterier i nästan hälften av de undersökta proverna. Det beror antagligen på att vi importerat smittade avelsdjur.

Lägst förekomst hittade man i danskt kött (15 procent) medan risken var 61 procent för importerad kyckling från andra europeiska länder och 95 procent för kyckling från Sydamerika. De typer av ESBL-producerande bakterier som hittades i livsmedel är ovanliga hos svenska patienter. Det talar för att livsmedel troligen har en begränsad betydelse som källa till resistenta bakterier hos människor.

Små konsekvenser för bäraren

Resistenta bakterier är inte mer aggressiva än andra bakterier. Tvärtom har de ofta svårt att hävda sig i konkurrensen med andra bakterier. De flesta som

drabbas av resistenta bakterier blir därför bara bärare. Det kan innebära att exempelvis ESBL-producerande bakterier ingår i tarmens normalflora, eller att MRSA finns på huden utan att det ger några symtom.

Omkring en av tre som har blivit bärare av ESBL-producerande bakterier, är fortfarande bärare efter tre till sex månader, och en av tio är bärare efter ett år. Även patienter med MRSA kan vara bärare under lång tid. Bakterien kan finnas kvar utan att den kan påvisas vid provtagning och sedan orsaka infektioner långt senare. På samma sätt tror man att patienter med ESBL-producerande bakterier kan vara bärare länge, trots att man inte alltid kan hitta dem i proverna. Vad som avgör hur länge de blir kvar hos en bärare vet vi inte.

Urinvägsinfektioner orsakas oftast av patientens egna tarmbakterier, medan sårinfektioner orsakas av de bakterier som finns på huden. Därför har människor med resistenta bakterier i normalfloran en ökad risk att senare drabbas av infektioner med resistenta bakterier. Risken är större för personer som är infektionskänsliga på grund av till exempel hög ålder, kronisk sjukdom eller nedsatt immunförsvar. De som vårdas på sjukhus utomlands har en relativt hög risk för att drabbas av infektioner med resistenta bakterier redan under vårdtiden.

Att bakterierna är resistenta gör inte att infektionen i sig blir mer allvarlig, men risken ökar för att antibiotika inte fungerar. Vid lindriga infektioner kan

det innebära att patienten inte blir bättre och att man måste byta antibiotika efter ett par dagar. När det inte finns några tabletter som fungerar, måste man ibland använda antibiotika som ges direkt i blodet – trots att patienten inte har någon allvarlig sjukdom. I enstaka fall finns ingen effektiv behandling alls att erbjuda. Vid allvarliga infektioner kan det leda till ett livshotande tillstånd eller att patienten dör.

Stora konsekvenser för samhället

Flera miljoner svenskar reser utomlands varje år. Ungefär var fjärde resenär tar med sig ESBL-producerande bakterier hem och många kommer att sprida dem vidare till familjemedlemmar, släktingar eller andra personer i samhället. En spansk studie visade att var fjärde familjemedlem till patienter med ESBL-producerande bakterier, var bärare av samma bakterier. Detsamma gällde 16 procent av patienternas övriga släktingar. Det innebär att ett mycket stort antal svenska turister och deras släktingar blir bärare av resistenta tarmbakterier varje år, som en följd av utlandsresor.

Sannolikt har importen av resistenta bakterier via utlandsresenärer en stor betydelse för den ökning av multiresistenta tarmbakterier som vi ser i det svenska samhället. Utbrott av multiresistenta bakterier på svenska sjukhus har också i flera fall kunnat spåras till patienter som nyligen har vårdats på sjukhus i ett annat land.

När resistenta bakterier blir vanligare i samhället och på sjukhusen, leder det till ökad sjuklighet. Det medför också längre vårdtider, dyrare behandling och ett ökat behov av att isolera smittade patienter för att hindra spridning till andra. Det behövs mer forskning för att beräkna de samhällsekonomiska effekterna av detta.

Är resandet värt riskerna?

Redan i dag dör tiotusentals patienter i världen varje år på grund av infektioner som inte kan behandlas. Tack vare en låg användning av antibiotika och god hygien inom vården har Sverige fortfarande en mycket bra situation jämfört med många andra länder. Men det kan inte skydda oss från det ständiga inflödet av resistenta bakterier från länder som inte har arbetat lika aktivt med frågan och som därför har en högre förekomst av resistenta bakterier. Det pågår initiativ för att få till stånd en förändring globalt, men arbetet kommer att ta tid och leder i bästa fall till en långsammare resistensutveckling. De resistenta bakterier som redan finns kommer inte att försvinna och några nya antibiotika kommer inte att finnas förrän tidigast om fem till tio år.

Är det rimligt att vi fortsätter resa på samma sätt nu när vi vet detta? Längtan till sol och värme måste vägas mot risken att vi själva eller våra släktingar blir

sjuka, och i värsta fall avlider i infektioner med resistenta bakterier. Ett minskat resande till högrisk-länder skulle sannolikt bromsa ökningen av multiresistenta tarmbakterier i Sverige.

Från samhällets sida bör man ta med detta i beräkningen när man tar ställning till frågan om medicinsk turism. Patienter som överväger att låta sig opereras utomlands bör åtminstone få tillräcklig information om riskerna från en oberoende källa. Resebyråer eller företag som vill sälja vård utomlands kommer sannolikt inte att upplysa dem om det.

Antibakteriella produkter – på gott eller ont?

Bakterier finns i alla miljöer men de allra flesta arter är ofarliga för oss. Ändå upplever många människor att de har behov av antibakteriella produkter av olika slag, exempelvis träningskläder, tandkräm, nappar eller disktrasor. Problemet är att bakterier inte skiljer mellan denna typ av antibakteriella produkter och antibiotika. Överdriven användning av antibakteriella produkter riskerar därför att skapa mer antibiotika-resistens.

Åsa Melhus *är universitetslektor vid Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet och överläkare vid Akademiska sjukhuset.*

Bakterien är en helt fantastisk livsform. För 3,8 miljarder år sedan uppstod den ur extremt tuffa livsförhållanden och har med enkla beståndsdelar lyckats bemästra jordens alla miljöer. I dag kan vi finna bakterier i stort sett överallt. Även i de mest extrema miljöer som i heta källor med temperaturer på över 100 grader Celsius och i antarktiska isar. Hur bär de sig åt för att klara detta konststycke?

Till skillnad från våra celler har bakterier ingen cellkärna. Deras arvsmassa, alltså det dna som kodar för alla gener, flyter istället fritt omkring inne i cellen. Det gör att bakterier snabbt kan ändra sin egen produktion av genetiskt material och även lätt utbyta genetiskt material med andra bakterier i omgivningen. Ibland sker det senare med hjälp av små dna-ringar, så kallade plasmider. Eftersom det finns ett helt jordklot fyllt av bakterier att hämta genetisk information från, är möjligheten att hitta gener som kan passa för olika situationer i det närmaste oändlig. I bakteriens dna sker dessutom ständigt små förändringar, mutationer. Bakterier har alltså en mycket stor förmåga att anpassa sig till nya, svåra förhållanden, som närvaro av antibakteriella substanser utgör. Anpassningen leder till att bakterierna blir okänsliga, resistenta, för dessa substanser.

Även cellväggen och dess uppbyggnad spelar en viktig roll. Den gör att bakterier kan klistra sig fast vid olika material och ibland överleva flera månader i olika typer av miljöer.

Alla bakteriearter återfinns inte överallt. De har vanligtvis under evolutionens gång hittat en nisch där just deras egenskaper ger dem en fördel så att de kan frodas. Ett fåtal har funnit att människan kan vara en passande värd, men de är därmed inte alltid sjukdomsframkallande. Det är snarare tvärtom. För att livet och jordens kretslopp ska fungera, måste det finnas bakterier. Människan skulle till exempel inte utvecklas normalt och inte heller vara frisk utan sina bakterier.

De bakterier våra kroppar normalt bär på brukar sammanfattas i ordet normalflora. Tillsammans väger normalfloran hos en vuxen person runt 1,5 kilo, vilket är tyngre än ett människohjärta. För att komma upp i denna vikt behövs det enormt många bakterieceller, fler celler än vad vår egen kropp består av. Normalfloran ger oss skydd mot farliga bakterier genom att konkurrera om födan och utrymme. Den utsöndrar även bakteriedödande ämnen och stimulerar vårt försvar. Den ger oss livsviktigt K-vitamin och folsyra, förstör vissa cancerframkallande ämnen, ökar vår näringsupptagande förmåga, ser till att vi kan utveckla våra slemhinnor normalt och hjälper oss att läka våra sår. Det är väldigt lätt att skada normalflorans fina bakteriella nätverk.

Det är när normalfloran hamnar på fel plats som den ibland kan göra oss sjuka. Vi kan till exempel få urinvägsinfektioner när vår egen tarmflora råkar

hamna i urinblåsan. Det finns dock bakterier som är direkt specialiserade på att ge upphov till infektioner. Dessa bär på speciella verktyg, virulensfaktorer, som är till för att attackera våra celler och/eller se till att bakteriecellen undgår våra försvarsmekanismer. Många farliga bakterier producerar skadande gifter. Det är dock inte bara bakterien som avgör hur utgången vid en infektion kommer att bli. Vid en infektion måste man ta hänsyn både till bakteriens och till patientens förmågor. Tack vare medicinens framgångar, är det dessutom en fråga om tillgång till fungerande antibakteriella substanser.

Två slags antibakteriella substanser

Antibakteriella substanser brukar indelas i läkemedel (huvudsakligen antibiotika) och biocider (kemiska bekämpningsmedel av bakterier). Nästan alla antibiotika har sitt ursprung hos bakterier eller svampar. I och med att de är riktade mot andra mikroorganismer, är de överlag inte så giftiga för oss människor. Biociderna är inte lika specifika i sin verkan. De kan därmed vara skadliga även för människor och miljön. Biocider har använts under lång tid mot diverse infektioner. Den antibakteriellt verksamma delen har ofta bestått av giftiga ämnen som bly, kvicksilver, silver, koppar, arsenik, jod, formaldehyd och fenoler. Utvärtes bruk har dominerat behandlingen, men en del av dem inmundigades och görs så fortfarande.

När antibiotikan kom försvann biociderna blixtsnabbt vid behandlingen av bakteriella infektioner. Biocider finns dock kvar i olika former inom sjukvården som en av de viktigaste hörnpelarna för att förhindra smittspridning. De ingår i desinfektionsmedel, antiseptika (medel som används för att desinficera hud eller slemhinnor), ögondroppar med mera.

Till de mer vanligt förekommande biociderna hör alkoholer, klorhexidin, aldehyder, klor, jod, och under senare år silver. De används för att till exempel avdöda bakterier som en patient kan lämna efter sig på sin vårdsal eller för att minska risken för infektioner i samband med operationer. De biocider vi använder numera är i många fall mindre giftiga än sina föregångare, men de är fortfarande giftiga och då speciellt för vattenlevande organismer.

Under 1990-talet kom den ena katastrofrapporten efter den andra i massmedia om multiresistenta superbakterier. Antalet vetenskapliga artiklar som handlade om antibiotikaresistens hos olika bakteriearter ökade också, och en första skymt av slutet på antibiotikaeran kunde anas. Vi började inse att vi måste hitta nya behandlingsalternativ.

En Gallupundersökning gjordes 1998 om antibakteriella produkter. Här svarade 66 procent av de tillfrågade att de var mycket eller något oroade över att kunna utsättas för mikroorganismer. Dessutom trodde 40 procent att bakterier och virus hade blivit

vanligare. När man gick vidare och tittade på behovet av antibakteriella rengöringsmedel, ansåg 33 procent att det var nödvändigt för att ha ett skydd mot bakterier och virus i hemmet. Nästan lika många trodde att speciella antibakteriella tvålar eller duschkrämer behövs för att undvika att förorena huden med bakterier.

Med detta som bakgrund är det inte förvånande att marknaden för antibakteriella produkter växte till en mångmiljardmarknad i slutet av 1990-talet. Dessa produkter vände sig både till sjukvården och till den vanliga konsumenten, och de salufördes ibland som alternativ till antibiotika. Detta trots att de endast i bästa fall kan förebygga infektioner.

Explosion av antibakteriella produkter

I dag går det att finna biocider i alla möjliga produkter. Inom sjukvården rör det sig inte längre om produkter som bara har med desinfektion att göra. Numera kan man hitta biocider i proteser, förband, katetrar och suturer, för att nämna några. Att dessa produkter innehåller en biocid innebär inte automatiskt att de fungerar bättre än samma produkt utan biocid. Ytan på en protes eller kateter kan till exempel ändras så pass mycket av biocidtillägget att infektioner underlättas i stället för att förhindras. Bakterierna kan helt enkelt få en bättre yta att fästa och överleva på. Det är därför viktigt att man inte

nöjer sig med produktinformationen från tillverkaren utan alltid undersöker hur väl den antibakteriella produkten fungerar i verkligheten.

Detta bör göras i en så kallad randomiserad, kontrollerad och helst blindad studie, som har det högsta bevisvärdet. I en sådan studie fördelas det som ska testas slumpmässigt mellan två eller fler grupper av patienter och helst ska varken patienten eller läkaren veta vem som fått en antibakteriell produkt eller en liknande utan biocid. Sedan jämförs utfallet för behandlingen. Detta är ett steg som ofta hoppas över, men denna typ av studier är en förutsättning för att kunna skilja på bra och dåliga produkter.

Ibland går det inte riktigt att avgöra om det är sjukvården eller hushållen som är den tilltänkta konsumenten av en viss antibakteriell produkt. Till dessa produkter hör textilier, sanitetsvaror, golv, färg, tvålar, rengöringsmedel, munsköljvätskor, tandkrämer, tandborstar, toalettborstar, plåster, leksaker, nappar, mobiltelefoner, matlådor, skärbrädor, kylskåp, disktrasor, tvättsvampar, skor, strumpor, trosor, vattenrenare med mera.

För att använda alla dessa produkter på ett bra sätt krävs det utbildning. Köper man en biocidinnehållande disktrasa så dödas möjligen de mikroorganismer som finns inne i trasan. Däremot dödas inte de mikroorganismer som kanske finns på den ytan som avtorkas med trasan. Likaså förhindrar

man inte matförgiftningar eller infektioner genom att förvara maten i ett antibakteriellt kylskåp eller i en antibakteriell matlåda. Maten måste förvaras, hanteras och tillagas på ett hygieniskt korrekt sätt, precis som vanligt, för att undvika kräkningar och diarré.

Ibland kan reklamen för en antibakteriell produkt vara överdriven eller missledande. Samtidigt är förväntningarna på produkterna ofta alltför höga. Det är aldrig fråga om en sterilisering eller att något blir bakteriefritt. Avdödningen är inte heller så snabb som konsumenter gärna tror. Är produkten av textil typ, kan stora delar av den tillförda biociden försvinna redan i första tvätten. Många gånger känner användaren av dessa produkter trots det en djup emotionell tillfredsställelse – i tron om att man gör något bra för sig och sin omgivning när man avdödar något potentiellt farligt. Tyvärr kan man istället förvärra situationen.

Produkterna kan skapa resistens

I stort sett all användning av antimikrobiella substanser kan leda till resistens. För bakterien gör det ingen skillnad om den utsätts för antibiotika eller biocider. Bägge typerna är giftiga och situationen måste åtgärdas relativt snabbt om bakterien ska kunna överleva. Vid en svensk studie av behandling av svårläkta bensår med silverinnehållande förband, tog det bara några veckor innan en silverresistent bakterie hittades hos en av patienterna.

Det finns olika typer av mekanismer som leder till resistens. De som oftast tas till vid kontakt med biocider är de som är associerade med en förändrad genomsläpplighet i cellväggen. Vid kontakt med exempelvis silverjoner kan bakterien stänga de kanaler som silverjonerna använder sig av för att ta sig in i cellen. Ett alternativ är att pumpa ut de silverjoner som lyckats ta sig in. Bägge dessa mekanismer kan medföra resistens även mot en del antibiotika.

De gener som kodar för pumpmekanismen kan överföras till plasmider. Om det på samma plasmid då dessutom sitter resistensgener mot ytterligare antibiotikagrupper, kan bakterien bli allt svårare att hantera – behandlingsalternativen blir allt färre och man har svårt att få bort den från omgivningen med hjälp av desinfektionsmedel. Att detta kan inträffa vet vi, för det har redan hänt i både USA och Spanien. Det har slutat med att man har fått stänga sjukhus.

Lättast för bakterier att utveckla resistens verkar det vara vid ensidig, utbredd användning i för låga koncentrationer av en antibakteriell substans. Vid användning av antibakteriella produkter är det svårt att ha kontroll över koncentrationerna, men man kan minska deras användning. I USA har utvecklingen gått så långt att det till och med kan vara svårt att hitta rengöringsmedel utan biocidinnehåll. Under senare år har amerikanska myndigheter varnat och försökt begränsa konsumtionen av dessa

produkter. Speciellt problematiska verkar produkter som innehåller triklosan, klorhexidin och vissa ammoniumföreningar vara. I Sverige kan man hitta triklosan i till exempel tandkräm. Det är absurt att vi undviker att använda triklosan på sjukhus, men använder samma substans i våra hem där det ytterst sällan behövs.

Att skydda sig mot bakterier kräver kunskap. Att betrakta alla bakterier som farliga och nödvändiga att ständigt bekämpa är sällan, om någonsin, en framkomlig väg. Trots att vi gärna betraktar oss själva som skapelsens krona är det högst troligt att bakterier kommer att finnas till långt efter det att människan har försvunnit från jorden. För att öka våra chanser att finnas kvar kan det vara en idé att begränsa användning av antibakteriella produkter i våra hem och där de inte behövs.

Lästips

- EU-kommissionens rapport om biociders effekter på antibiotikaresistens: ec.europa.eu/health
- Kemikalieinspektionen om antibakteriellt behandlade varor: kemi.se

Antibiotikaresistens från jord till bord

”Dödsbakterien ESBL på svenskt kycklingkött”, ”Danska grisar sprider MRSA” och andra braskande rubriker dyker allt oftare upp på löpsedlarna. Hur kan antibiotikaresistenta bakterier hamna i vår mat? Hur motverkar vi det, och därmed risken att bli sjuk via maten?

Maria Egervärn *är mikrobiolog vid Risk- och nyttovärderingsenheten, Livsmedelsverket.*

Antibiotikaresistens brukar kopplas till att vi använder antibiotika i sjukvården och att bakteriella infektioner sprids mellan människor. Men faktum är att även djur och livsmedel kan förorenas med resistenta bakterier, som sedan kan spridas vidare till oss. Bakterier, med eller utan motståndskraft mot antibiotika, förekommer i tarmarna hos både människor och djur.

Antibiotika gynnar tillväxten av de bakterier som är resistenta. Om en människa eller ett djur får antibiotika, har dessa bakterier i tarmen en fördel gentemot de bakterier som är känsliga mot antibiotika. En människa eller ett djur som har fått antibiotika får på så vis en större andel resistenta bakterier i tarmen.

Livsmedelsproducerande djur, det vill säga djur som i slutänden ska bli mat, får antibiotika när de är sjuka. I vissa länder får även fullt friska djur antibiotika för att minska infektionsrisken i tidig ålder och för att de ska växa fortare. Detta är inte tillåtet inom EU.

Livsmedel som spridningsväg

Förorening av livsmedel med både resistenta och icke resistenta bakterier sker i huvudsak genom att:

- Bakterier från djurets tarmar, överförs till slaktkroppen i samband med slakt.
- Bakterier förs över från djuren – via gödsel, avloppseller gödselvatten – till frukt och grönsaker i samband med odling och bevattning.

- Bakterier överförs från människor till livsmedel. Det kan vara bakterier från slakteripersonal, styckare, förpackare, grönsaksodlare, kökspersonal eller konsumenten i det egna köket.
- Bakterier förs över från ett livsmedel till ett annat (så kallad korskontamination), exempelvis från rått kött till grönsaker.

Magsjukebakterier som campylobakter och salmonella smittar i huvudsak via mat, såsom kött och grönsaker. I vissa fall krävs antibiotikabehandling för att tillfriskna, vilken blir svårare om magsjukebakterien är motståndskraftig mot antibiotika. De flesta som blir sjuka har smittats utomlands.

I maten kan det också finnas antibiotikaresistenta bakterier som i vanliga fall inte är skadliga i sig. Risken finns ändå att deras resistens kan föras över till en bakterie som du faktiskt kan bli sjuk av. Ett sådant exempel är de så kallade ESBL-producerande tarmbakterierna. I Sverige har dessa bakterier hittats framför allt på kycklingkött av både svenskt och utländskt ursprung. Vi vet ännu inte säkert hur stor del av problemet med ESBL-bildande tarmbakterier inom sjukvården som beror på att bakterierna finns i vår mat. Flera svenska myndigheter arbetar med att undersöka detta närmare. I dagsläget har livsmedel en begränsad betydelse som källa för spridning av dessa resistenta bakterier till människor i Sverige, enligt preliminära resultat.

MRSA smittar knappast via maten

En typ av bakterier som det ofta talas om i resistenssammanhang är så kallade MRSA-bakterier (meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*). Bakterien har hittats utanför Sverige, framför allt på griskött och kött från fjäderfä. MRSA är en stafylokockbakterie som främst finns på hud och slemhinnor. Själva bakterien smittar alltså inte den fekala-orala vägen (tarmbakterier som når munnen) som salmonella och campylobakter gör. Kött och andra livsmedel anses därför inte vara en väsentlig spridningsväg för MRSA. Däremot smittar MRSA genom direktkontakt mellan exempelvis människor och djur. Det kan vara ett arbetsmiljöproblem för veterinärer och djurägare som arbetar mycket nära djur som är bärare av MRSA.

Resistensläget hos svenska djur och svenskproducerade livsmedel är gott sett ur ett internationellt perspektiv. Enbart enstaka fynd av ESBL-producerande tarmbakterier och MRSA gjordes fram till 2010 hos svenska livsmedelsproducerande djur. För svenskproducerade livsmedel fanns inga rapporter över huvud taget. Därför var det förvånande att ESBL-producerande bakterier för några år sedan hittades i flera prov från svensk slaktkyckling och kycklingkött som all svensk slaktkyckling föds upp från. Enligt ett omfattande smittspårningsarbete kom de troligtvis från importerade avelskycklingar. Avelskycklingarna var troligen smittade med dessa

resistenta bakterier redan när de kom till kycklingfarmarna i Sverige.

Handel med djur har alltså betydelse för spridning av resistenta bakterier. Branschen och myndigheter arbetar för att komma till rätta med problemet.

Mindre resistenta bakterier i svenska livsmedel

Vi importerar alltmer livsmedel. Uppskattningsvis cirka 47 procent av allt rött kött och cirka 42 procent av allt fågelkött som konsumeras i Sverige produceras i andra länder. Livsmedel med utländskt ursprung har överlag en högre andel resistenta bakterier, jämfört med svenskproducerade livsmedel, enligt de undersökningar som har gjorts hittills. Det gäller all typ av antibiotikaresistens såsom MRSA, VRE (vankomycinresistenta enterokocker) och ESBL-producerande tarmbakterier.

Nästan all slaktkyckling som föds upp utanför Sveriges gränser härstammar från samma avelskycklingar som den svenska. Vad gäller ESBL-producerande tarmbakterier innebär det att även danskt, finskt och tyskt kycklingkött innehåller dessa bakterier. Den här typen av resistenta bakterier finns dessutom på utländskt kött från andra djurslag, såsom gris och nötkreatur. Det senaste resistenshotet, ESBL-CARBA-producerande tarmbakterier har hittats vid ett fåtal tillfällen hos livsmedelsproducerande djur i Europa och Kina. Nyligen hittades också bakterier

med ESBL-CARBA i importerade livsmedel i Kanada. Hittills har inga fynd gjorts hos svenska djur eller livsmedel.

Vi vet en del om antibiotikaresistenta bakterier i animaliska livsmedel, framför allt kött, men betydligt mindre när det gäller frukt och grönsaker. De få studier som gjorts tyder på att det är vanligare med fynd i prov från utlandet än i prov från grödor som har odlats i Sverige.

Kontrollprogram och vaccination

Problemet med resistenta bakterier i livsmedelskedjan kommer vi inte åt genom att bara kontrollera färdiga livsmedel. För att minska risken att sprida svårbehandlade infektionssjukdomar via maten, måste vi sätta in åtgärder i alla led av kedjan från producenter till konsumenter, ”från jord till bord”. Alla – politiker, myndigheter, djurägare, veterinärer, livsmedelsföretagare och konsumenter – har ett ansvar. Störst effekt har förebyggande åtgärder i djurproduktionen. Djur som har det bra och kan hålla sig friska, behöver mindre antibiotika.

Sverige har arbetat för ett gott smittskydd och ett gott djurskydd i livsmedelskedjan, långt innan resistensfrågan aktualiserades på allvar inom EU. Ett sätt att bekämpa smittor är att genomföra så kallade kontrollprogram. I Sverige kontrolleras till exempel salmonella hos djur, vilket gör att svenskproducerade

livsmedel sällan innehåller salmonellabakterier (antibiotikaresistenta eller inte).

Vaccination är ett annat sätt att skydda djuren och minska spridningen av infektionssjukdomar. I norska laxodlingar får numera all småfisk olika vacciner, vilket har lett till att antibiotikaförbrukningen har minskat kraftigt sedan början av 1990-talet. Detta trots att produktionsvolymen av odlad lax har ökat årligen.

Hänsyn till miljön och djurhälsan

Att äta mat som förorenats med resistenta bakterier behöver inte innebära att vi smittas. Risken minskar om vi är noga med hygienen när vi hanterar och tillagar maten. Det är lätt att dra slutsatsen att vi borde undvika att köpa mat från länder där resistenta bakterier i livsmedel är vanliga. Om man enbart ser till risken att bli sjuk är det dock inte farligare att äta sådan mat. Däremot kan det finnas andra aspekter att ta hänsyn till i livsmedelsbutiken, som miljön och djurhälsan. Vi kan till exempel välja kött från djuruppfödning där antibiotika bara används när det verkligen behövs.

God hygien, i såväl djurstallet, slakteriet och butiken, som vid hantering och tillagning av livsmedel är förstås viktig. Genom att följa Livsmedelsverkets råd kan vi minska risken för smitta via maten. Samtidigt bidrar vi till att minska spridningen av antibiotikaresistenta bakterier.

Situationen kan förändras snabbt och Livsmedelsverket får ständigt ny kunskap om resistenta bakterier i maten. Våra lägesbedömningar och råd uppdateras därför allteftersom för att bibehålla sin aktualitet.

Lästips

- Livsmedelsverkets råd hur maten bör hanteras: slv.se

Antibiotikaanvändning – djur i Sverige och i EU

Att enstaka djur behandlas med antibiotika innebär sällan problem. Däremot ökar risken att resistens sprids när hela djurbesättningar ges antibiotika under längre tid. Sedan 2006 är det förbjudet inom EU att ge djur lågdosbehandling för att främja tillväxten. Ändå förekommer frikostig antibiotikabehandling av djurbesättningar i flera EU-länder.

Foto: Göran Ekeberg, AddLight

***Christina Greko** är veterinär och expert på antibiotikaresistens vid Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA).*

Olika djurarter drabbas av olika typer av infektioner. Djuren hålls också på väldigt olika sätt. Hundar och katter är ofta närmast en medlem i hushållet, medan grisar och kor hålls i stallar av olika storlek och i olika stora grupper. Fiskar föds ofta upp i nätkassar där antalet djur kan vara mycket stort.

Även inom en djurart kan djurhållningen variera, och systemen för uppfödning påverkar behovet av antibiotika. Kor för mjölkproduktion hålls i stallar där nya individer i gruppen ofta är avkommor av djur som redan finns på gården. Här finns det goda möjligheter att hindra smittor från att nå djuren. I produktion av gödkalv med vitt kött – en uppfödningsform vi inte har i Sverige – är det vanligt att unga djur köps in från många olika besättningar. Vid ankomst till uppfödningen blandas inte bara djuren, utan många olika smittor. I en sådan uppfödning blir sjukligheten hög. Behovet av antibiotika är då mycket större än i mer slutna system där djuren lever på gården där de fötts tills det är dags för slakt. Sättet man föder upp djur har alltså en påverkan på hur mycket antibiotika som behövs.

Varför får djur antibiotika

I Sverige är alla antibiotika för veterinärmedicinskt bruk receptbelagda. Så är det i alla EU-länder, men inte på alla håll i världen. Antibiotika används som läkemedel för att behandla infektioner som orsakas

av bakterier. Om det är väl motiverat kan veterinären ibland också ordinera antibiotika för att förebygga en infektion.

Precis som för oss är antibiotika livräddande läkemedel för djur, då de också kan få infektioner som, om de inte behandlas, kan vara dödliga. Exempel är lunginflammationer eller blodinfektioner. Det finns också sjukdomar som vållar stort obehag som ledinfektioner. Där är det av djurskyddsskäl viktigt att djuren kan behandlas med effektiva antibiotika.

Till enskilda djur ges läkemedlen genom injektioner, tabletter, eller som lokalbehandling. Behandling av hela grupper av djur via foder och vatten kan vara motiverat i samband med utbrott av sjukdom. Det kan handla om allt ifrån en kull smågrisar med diarré, till alla djur i stallet vid ett allvarligt utbrott av smittsam lunginflammation. I mycket stora djurgrupper, som i fiskuppfödning, är denna typ av medicinering det enda praktiskt genomförbara.

I många länder i världen används antibiotika också helt utan veterinärmedicinska skäl i foder för att öka djurens tillväxthastighet. Den typen av användning förbjöds i Sverige 1986 och inom EU 2006. I andra delar av världen finns det fortfarande många länder där lantbrukaren utan recept eller veterinärkontakt kan köpa foder med antibiotika för att öka djurens tillväxt eller för att rutinmässigt förebygga vissa sjukdomar.

Antibiotika för tillväxt kom i bruk världen över på 1950-talet. Det innebär att man dagligen ger alla djur en låg dos antibiotika i fodret, ofta under en stor del av deras liv. Anledningen till att djuren växer bättre är oklar, men svenska erfarenheter efter förbudet talar för att en viktig orsak är att även de låga doserna förebygger diarréer. Ett djur med diarré tar upp näringen sämre och äter också dåligt. Svenska och danska erfarenheter visar också att bättre hygien, foder, skötsel och smittskydd har lika god effekt som tillväxtantibiotika, kanske till och med bättre.

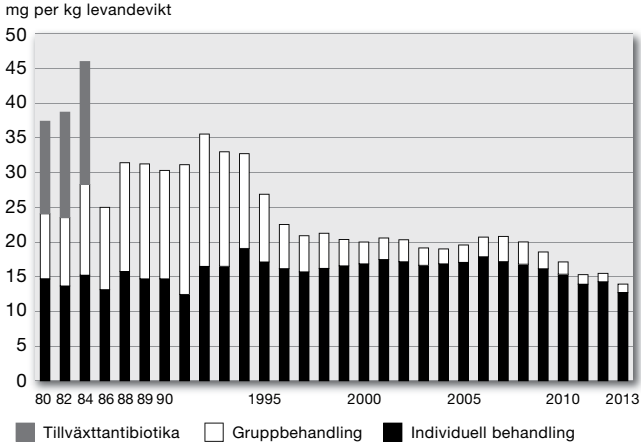
Användningen gynnar resistensproblem

Lika länge som bruket har förekommit har forskare varnat för att denna generella användning av antibiotika. Anledningen är att denna typ av användning gynnar antibiotikaresistenta bakterier mer än användning endast vid sjuklighet. I dag finns det goda belägg för att så är fallet, men det vetenskapliga läget om konsekvensen för folk- och djurhälsa är mer oklart. Beslutet om förbud i Sverige och senare i EU fattades därför med stöd av försiktighetsprincipen. I Sverige har vi också sedan länge haft bra statistik över den totala försäljningen av antibiotika för djur.

I början av 1980-talet såldes årligen över 30 ton antibiotika för djur, inklusive antibiotika för snabbare tillväxt. Under 2013 var det knappt 11 ton. Det kan

låta mycket, men samma år såldes drygt 62 ton för människor. Av djurandelen står sällskapsdjur för drygt ett ton.

Försäljningen redovisas ofta som kilo aktiv substans. För att ta hänsyn till att antalet djur varierar över tid och mellan länder kan mängden uttryckas som milligram (tusendels gram, mg) aktiv substans per kilogram (kg) sammanlagd levandevikt av olika djurarter för respektive år. Måttet är trubbigt och de trender eller skillnader som ses måste alltid granskas noga. Med det måttet så har försäljningen av antibiotika för djur minskat med mer än 60 procent sedan början av 1980-talet (figur 1).



Figur 1. Försäljning av antibiotika för djur i Sverige under åren 1980–2013. Källa: Swedres-Svarm 2013, SVA och Folkhälsomyndigheten.

En del av minskningen förklaras av förbudet mot antibiotika i syfte att öka djurens tillväxt, men en stadig nedgång av receptbelagda antibiotika för djur ses också från mitten av 1990-talet. Det är främst läkemedel för behandling i foder eller vatten som minskar. I dag utgör den typen av behandling cirka tio procent av den totala försäljningen.

Olika typer av antibiotika

Mer än hälften av den totala försäljningen av antibiotika som säljs för djur i Sverige är vanligt penicillin. Penicillin används i stor utsträckning för att behandla juverinflammationer hos kor, men också för olika infektioner hos grisar och hästar. Penicillin har ett smalt spektrum, vilket innebär att det bara är effektivt mot ett fåtal bakteriearter. Därför blir påverkan på resistensläget begränsad.

Användning av kombinationer av sulfa och trimetoprim är också vanligt. Ungefär två tredjedelar av det som säljs är produkter som enbart är godkända för häst. Tetracykliner, den tredje största gruppen, används främst för behandling av grisar via foder eller vatten och för behandling nötkreatur genom injektioner.

När det gäller sällskapsdjur behandlas hundar i mycket större omfattning än katter. Förskrivningen 2006 var så hög som 563 tablettförpackningar per 1 000 hundar. Sedan dess har användningen minskat med 46 procent. Minskningen förklaras troligen av

en ökad medvetenhet om antibiotikafrågor bland veterinärer som en följd av att infektioner med multiresistenta bakterier började diagnostiseras i djursjukvården. Sedan 2006 har ett stort antal kurser och seminarier om antibiotika hållits runt om i landet, och särskild statistik över förskrivning av antibiotika för hund publiceras årligen.

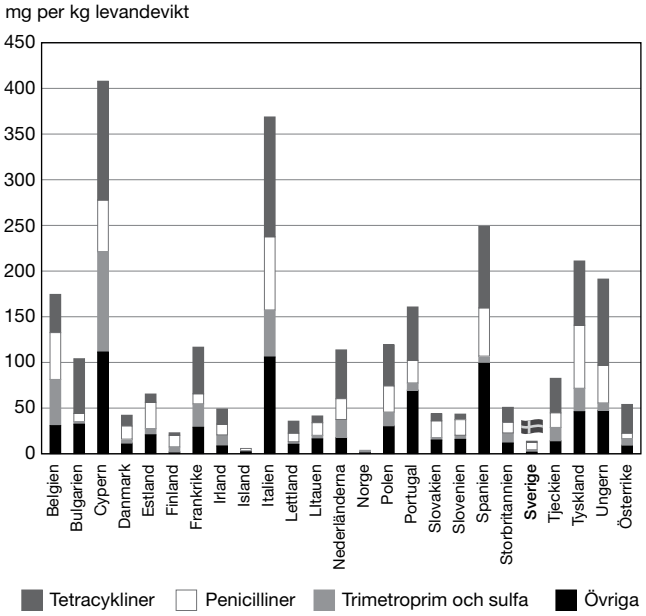
Sjukdomsproblem hos hund som ofta behandlas med antibiotika är hud- och öroninfektioner, urinvägsinfektioner och sårskador. I dag dominerar tre typer av antibiotika: penicilliner med utvidgat spektrum, cefalosporiner och linkosamider.

Stora skillnader inom EU

Europeiska läkemedelsverket har sedan några år i uppdrag att samla in och sammanställa statistik över försäljning av antibiotika för djur i EU. Data för Norge och Island ingår också i rapporteringen. Sverige, Norge och Island redovisar de lägsta siffrorna (figur 2).

Den genomsnittliga användningen för alla deltagande länder är 151 mg per kg levandevikt. Vissa länder har mycket hög användning, som Cypern, Italien och Spanien som ligger över 250 mg per kg levandevikt. Som jämförelse kan nämnas att i Sverige används 14 mg per kg levandevikt.

Skillnaderna förklaras till viss del av faktorer som vilka typer av djur man har i olika länder, typ



Figur 2. Försäljning av antibiotika för djur i 25 europeiska länder, 2011. Källa: Third ESVAC report, European Medicines Agency.

av djurhållning och vilka typer av antibiotika som framförallt används. Men det är ingen tvekan om att det också är stora sanna skillnader i hur mycket antibiotika som används i olika länder. Om det sedan är för att djuren oftare är sjuka i vissa länder, eller för att man rutinmässigt förebygger vissa sjukdomar går inte att utläsa ur statistiken.

Det är också stora skillnader mellan länder vad gäller hur antibiotika används. Medicinering av hela djurgrupper är det vanligaste i många länder. I de 25 länderna som ingick i övervakningen 2011 var totalt cirka 90 procent av all antibiotika för djur läkemedel för medicinering av djurgrupper i foder eller vatten. Motsvarande siffra i Sverige är, som tidigare nämnts, cirka tio procent.

Olika antibiotika har olika effekt. Tetracykliner är aktiva mot många olika bakteriearter, man säger att de har ett brett spektrum. När fler bakteriearter påverkas är effekten på resistensläget större. I flertalet EU-länder är just tetracykliner den typ av antibiotika som såldes mest under 2011, i genomsnitt 37 procent. I Sverige var motsvarande siffra nio procent. Här dominerar i stället vanligt penicillin.

Ständigt förbättringsarbete krävs

Användningen av antibiotika för djur i Sverige är internationellt sett låg och antibiotikaresistensläget är gynnsamt. Det goda läget är resultatet av många års arbete med fokus på att förebygga sjuklighet bland livsmedelsproducerande djur. Nära samverkan mellan myndigheter, akademi, organisationer och djurägare gör att känd kunskap kommer till användning i praktiken. Friska djur behöver inte antibiotika. När antibiotika väl behövs finns olika behandlingsriktlinjer som stöd för ett klokt val av antibiotika.

Men vi kan inte slå oss till ro, den som inte ständigt försöker förbättra sig upphör till slut att vara bra. Läget påverkas hela tiden av förändringar i vår omvärld. Krav på kostnadseffektivitet och nya situationer kan kräva ett anpassat arbetssätt. Den statistik vi har tillgång till i dag kan inte fullt ut delas upp per djurslag och produktionstyp. Inte heller kan siffrorna redovisas per region eller besättning. För framtiden behövs den typen av redskap för uppföljning och kvalitetsarbete.

Men viktigast av allt: för ett uthålligt arbete mot en uthållig antibiotikaanvändning krävs att engagemanget hos alla inblandade hålls levande. En ökad medvetenhet om djur och antibiotika hos alla i samhället och en levande diskussion om antibiotikaresistens hos bakterier från folk och fä är viktigt för att inte glöden ska falna.

Friska djur behöver inte antibiotika

Sverige är ett föregångsland när det gäller djurhälsa. Bra smittskydd och ”den svenska modellen” ger friska mjölkkor och slaktdjur. Det minskar risken för att djur, bönder och konsumenter ska smittas av resistenta bakterier.

Foto: Svenska Djurhälsovården AB, Svensk Fågel och Studio Spirit

Sten-Olof Dimander *är veterinär och VD, Svenska Djurhälsovården AB.*

Maria Lindberg *är veterinär, specialist i grissjukdomar, Svenska Djurhälsovården AB.*

Ylva Persson *är veterinär, Växa Sverige.*

Pia Gustafsson *är veterinär, Svensk Fågel.*

Sjuka djur måste få behandling och ibland behöver de antibiotika för att bli friska. Genom att veterinären gör ett klokt val av antibiotika, minskar risken för resistenta bakterier. Allra bäst är förstås att djuren inte blir sjuka alls. Därför är förebyggande djurhälsovård den viktigaste hörnstenen för att minska användningen av antibiotika i mjölkproduktionen och uppfödning av djur till slakt.

Många bakterier kan smitta mellan djur och människa, så kallade zoonoser. Genom att hålla djuren friska minskar risken för att vi människor blir sjuka av bakterier som även orsakar sjukdom hos oss. Salmonella är ett exempel på en sådan bakterie. I Sverige är risken för att bli smittad av salmonella från svenska mjölkkor och djur som föds upp till slakt mycket liten. Friska djur kan alltså bidra till en minskad sjuklighet och minskad antibiotikaanvändning även hos oss människor.

Sverige har lägst antibiotikaförsäljning inom EU till djur för livsmedelsproduktion. Skillnaderna inom EU är enorma. Djur som har fötts upp i Danmark har behandlats med tre gånger så mycket antibiotika. I Tyskland får de 16 gånger så mycket som i Sverige, medan Cypern ligger i topp på 30 gånger. Att svenska djur får minst antibiotika är ingen slump. Vi har i Sverige en lång tradition av att arbeta förebyggande. Många sjukdomar som är vanliga i andra länder finns överhuvudtaget inte här.

Sverige var 20 år före övriga EU

Den goda djurhälsan gör att behovet av antibiotika är lågt vilket i sin tur innebär mindre risk för resistens hos bakterier. Bakteriers motståndskraft mot antibiotika stimuleras av antibiotikaanvändning, och ju högre användning desto större risk för resistenta/motståndskraftiga bakterier.

Sverige var föregångare i världen genom att 1986 förbjuda all inblandning av antibiotika i foder som syftar till att få djuren att växa bättre (figur 2). Först 20 år senare, 2006, infördes förbudet även inom övriga EU. Tvivlare hävdade att det skulle vara omöjligt att bedriva professionell djuruppfödning utan rutinmässig antibiotikaanvändning. Förbudet 1986 innebar att de förbyggande åtgärderna blev ännu viktigare. Med en bra miljö, bra och säkert foder och kunniga djurskötare har vi visat att det är möjligt att föda upp djur utan rutinmässig användning av antibiotika.

En viktig skillnad mellan Sverige och många andra länder är att vi ger nästan alla antibiotika till ett enskilt djur och först efter att det fått en diagnos. Undantaget är kyckling då hela flocken måste behandlas, men i Sverige är det ovanligt. I många andra länder går över 90 procent av antibiotikan till gruppbehandling av både sjuka och friska djur.

Viktigt är också att använda rätt typ av antibiotika för varje diagnos. Bredspektrumantibiotika, som

slår mot flera olika bakteriearter, innebär generellt en högre risk för antibiotikaresistens än smalspektrumantibiotika, som bara riktas mot någon enstaka bakterie. Penicillin är det viktigaste exemplet på det sistnämnda och ur resistenssynpunkt är det en fördel om en så stor andel som möjligt av antibiotikaanvändningen utgörs av penicillin. Merparten av den antibiotika som används i Sverige utgörs av penicillin, och även här skiljer vi oss från många andra länder där bredspektrumantibiotika används i högre utsträckning.

Grisar och får kontrolleras regelbundet

Sverige har en låg förekomst av resistenta bakterier hos livsmedelsproducerande djur. En av de viktigaste förklaringarna är det arbetssätt vi har i djurhälsofrågor, ”den svenska modellen”. Den innebär att vi sedan lång tid tillbaka har en samsyn mellan staten, veterinärer och bönder om hur sjukdomar bäst kontrolleras och bekämpas. Paratuberkulos hos nötkreatur är exempel på en sjukdom som Sverige är fri ifrån tack vare denna samsyn. Av samma anledning förekommer svindysenteri hos gris och fotröta hos får i väldigt liten omfattning.

Grisuppfödarna i Sverige har lång tradition av smittskyddsarbete. Den kanske viktigaste förklaringen till den goda djurhälsan hos svenska grisar är att uppfödarna köper in nya djur från besättningar

som är hälsokontrollerade och där regelbunden provtagning sker för vissa sjukdomar. ”Klövkontrollen” är ett program som bidrar till en ökad medvetenhet hos fåruppfödare. Genom att fåren kontrolleras innan de flyttas mellan besättningar, förebygger man fotröta.

Svenska mjölkkor är friska

Den svenska mjölksektorn har en klok antibiotikaanvändning och en god resistenssituation, men självklart vill man helst slippa använda antibiotika överhuvudtaget. Det är viktigt att vi inte får in nya, eller får tillbaka gamla, utrotade sjukdomar. Lika viktigt är att vi motarbetar de sjukdomar som fortfarande är vanliga ute i besättningarna. Sjukdomsbekämpning och förebyggande djurhälsovård bidrar till friskare kor och en lägre antibiotikaanvändning. Ett exempel är bovint virusdiarrévirus (BVDV) som är en vanlig sjukdom hos kor i många andra länder. Viruset ger ett sänkt immunförsvar och gör kon mottaglig för många andra sjukdomar, vilket ofta leder till antibiotikabehandling. Efter en lång och intensiv bekämpningskampanj är Sverige nu BVDV-fritt.

Ett annat exempel är juverinflammation, mjölkkons vanligaste sjukdom i de flesta länder. Svenska mjölkproducenter och rådgivare i mjölksektorn arbetar med förebyggande juverhälsovård där smittskydd och god djurmiljö är viktigare än flaskan med antibiotika.

En ko som inte mår bra, som kanske är långvarigt stressad eller hålls i en dålig miljö, får en försämrad motståndskraft mot sjukdomar. Därför är det så viktigt att ha en god allmän djurvälfärd för friska kor. I Sverige har vi välutbildade rådgivare som bedömer djur enligt standardiserade och vetenskapliga metoder för att fånga upp hur djuren påverkas av sin miljö. På så sätt kan vi se vad som fungerar bra och vilka problem som finns med djurvälfärden.

Vi i Sverige kan känna oss trygga med att våra svenska mjölkkor är friska och att antibiotikaanvändningen är låg. Kloka mjölkproducenter och duktiga rådgivare bidrar varje dag till att bevara den goda situationen.

Nykläckt kyckling är känslig

Det finns omkring 120 kycklinguppfödare i Sverige. Besättningarnas storlek varierar, men en medelstor kycklingbonde föder upp i genomsnitt omkring 85 000 kycklingar sju gånger per år. Innan en ny flock kommer till stallet, töms det på gödsel, rengörs och desinficeras. Tiden som stallet står tomt är viktig. Bakterier och virus som lämnas kvar i stallet kan ställa till problem. Den nykläckta kycklingen är känslig och har ännu inte hunnit bygga upp en egen tarmflora.

Svenska kycklinguppfödare importerar avelsdjur från Storbritannien. Där har avelsarbetet blivit

alltmer fokuserat på friska starka djur utan att lönsamheten försämrats. Kycklingarna är bara en dag när de kommer hit. De sätts i karantän direkt och får stanna där i åtta veckor. Under den tiden tas en mängd prover för att vi ska vara säkra på att djuren inte bär på några sjukdomar. Ett ursprung som inte bär på smittor är en förutsättning för att kycklingen som kläcks ska få bästa möjliga start i livet.

Förbudet mot foderantibiotika blev en tuff omställning för svenska uppfödare av kyckling och kalkon – men det fungerade. Bara en till två av omkring 3 000 kycklingflockar, som årligen föds upp, får behandling med antibiotika. Smittskyddsarbetet började redan på 1960-talet, då med fokus på salmonella. I dag är svensk kyckling och kalkon i princip helt fri från salmonella. Samma hygienrutiner och byggnadsteknik fungerar också för skydda matfågel mot en rad andra bakterier och virus som är naturligt förekommande utomhus.

Svenska bönder vet vad smittskydd är

Smittskydd, eller biosäkerhet, omfattar allt det som görs för att hålla smitta borta från djurstallet. Exempel på områden där smittskyddsåtgärder är viktiga:

- Djurinköp och isolering av inköpta djur
- Foder och vatten
- Gödsel

- Besöksrutiner och hygienbarriärer
- Utlastning
- Kadaver
- Gårdens färdvägar för djur, kadaver, foder och gödsel
- Utrustning

Hygienbarriären består av en bänk/avgränsning där man byter till stallkläder och tvättar och desinficerar händerna – gränsen skiljer ”rent” inne hos djuren från ”orent” ute. Även om en dålig stallmiljö inte sprider smitta gör den djuren mottagliga för sjukdomar. Djuren behöver frisk luft, fräscht foder och vatten, rent strö, gott om plats och god omvårdnad – inga konstigheter men nog så viktigt. Även med en frisk och sund djurhållning i en bra miljö kan sjukdom uppstå och behöva behandlas med antibiotika, men det får aldrig ersätta ett gott djur- och smittskydd. Valet ska vara medvetet och inte göras av slentrian.

Fågel- och gnagarsäkring av stallarna är särskilt viktig för kycklinguppfödning. Husgrund och dörrar ska vara täta och det måste finnas nät för ventilationsintag. Vilda fåglar, råttor och möss kan vara smittbärare och ska hållas utanför stallet! Det bör också finnas en frizon kring stallet, ett område som är fritt från buskar och skräp.

Vetenskap och veterinärer på fältet

Problem med motståndskraftiga bakterier i svensk djuruppfödning i dag är relativt små, men det betyder inte att vi kan slappna av. Sjuka djur måste alltid få rätt behandling och för det krävs tidig och rätt diagnos. Det förutsätter att både veterinärer och djurägare har tillräcklig kunskap om sjukdomar och aktuella fakta om bakteriers känslighet för antibiotika. Det måste också finnas tillgång till kostnadseffektiv diagnostik så att det inte finns praktiska och ekonomiska hinder för att diagnostisera sjukdomar.

Genom samarbetsprogrammet för antibiotikaresistensövervakning, SVARMpat, bedrivs ett kontinuerligt arbete för att koppla samman vetenskap och expertis med det veterinära arbetet ute på djurgårdarna. Kunskapen byggs upp genom att övervaka sjukdomsläget och känsligheten mot antibiotika hos de bakterier som gör djuren sjuka. Veterinärer som är verksamma i svenska djurbesättningar och djurägare utbildas i förebyggande arbete och korrekt användning av antibiotika.

Lästips:

- Svensk Djurhälsovård AB:s arbete för djurhälsa: svdhv.org
- Växa Sveriges utveckling av lantbruk: vxa.se
- Svensk Fågels arbete för fågelhälsa: svenskfagel.se

Sällskapsdjurens roll

I dag är våra hundar och katter familjemedlemmar. Det har fört med sig att djursjukvården liknar vår sjukvård, med avancerade behandlingar och mer antibiotikaanvändning. Ökad resistensutveckling har på senare tid börjat skapa problem. Inom veterinärkåren satsas därför stort på minskad användning av antibiotika och god hygien.

Foto: Ulrika Grönlund

***Ulrika Grönlund** är universitetslektor och expert inom antibiotikaresistens och vårdhygien vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU).*

Hundar och katter har länge varit våra populäraste sällskapsdjur. Redan för 10 000 år sedan började vi tämja vargar och vildkatter för att få hjälp att hålla undan skadedjur, jaga, vakta och valla boskap. För att förbättra djurets egenskaper så att de skulle passa dessa syften, avlade man på individer som var särskilt duktiga.

Under senare århundranden ansåg människan att vissa utseenden skulle premieras, exempelvis korta nosar, långa öron, överflödig hud, korta ben och inte minst särskild slags päls och fina färger. Resultatet av alla dessa olika önskemål kan ses i dagens olika hund- och kattraser. Mellan raserna skiljer det sig oerhört både vad gäller beteende och utseende, något som kan exemplifieras med den lilla chihuahuan och den nästan meterhöga varghunden, eller med den hårlösa sphynxkatten och den ymnigt bepälsade persern. Det som dock inte togs med i beräkningarna i detta intensiva avelsarbete var hälsan. Hur friskt djuret var, var underordnat dess utseende och egenskaper.

Nu spelar våra hundar och katter en allt viktigare roll i vårt sociala liv. Det medför att smådjursjukvården också har förändrats för att mer och mer likna människans sjukvård. Som hund- eller kattägare vill vi att våra djur ska kunna få samma hjälp, eller i alla fall liknande, som om de vore våra barn. Medicinska behandlingar som för 30 år sedan ansågs

vara oetiska att göra inom veterinärmedicinen, som behandling mot cancer och diabetes, är i dag vanliga.

Veterinärer känner i sin tur ett starkt kall att bota djur och vill även föra veterinärmedicinens behandlingar framåt. Men med detta följer också att fler av deras patienter kan behöva ett effektivt antibiotikaskydd för att klara av den allt mer avancerade sjukvården.

Delar bakterier med våra husdjur

Vi delar bakterier med vår närmiljö och med de djur vi lever i nära kontakt med. Många hundar och katter sover i våra soffor och sängar och hundar ger oss också stora blöta pussar dagligdags.

Vi har en egen bakterieflora som är nyttig för oss, vår så kallade normalflora. Den skyddar oss mot ohälsosamma bakterier, de som kan ge infektioner och således göra oss sjuka.

Det finns dock sjukdomsframkallande bakterier som kan spridas mellan människor och djur. Dessa kallas zoonoser. De har historiskt varit få, vilket har gjort att man inom smådjursmedicinen har haft begränsat fokus på just zoonoser.

I Sverige har vi haft ett stabilt resistensläge vad gäller de bakterier som orsakar sjukdom hos hund och katt. Resistens har därför inte varit ett reellt problem inom smådjursmedicinen. Smådjursveterinärerna har

också traditionellt varit frikostiga med att förskriva antibiotika till sina patienter och 2006 visades att nästan varannan hund fick antibiotika. Det betyder att antalet recept till hundar var lika stort som till människor. Antibiotika har setts som en medicin som kunde ges ”för säkerhets skull”.

Resistens sprids mellan arter

Vi behöver betrakta antibiotikaresistens som en smitta som kan spridas mellan människor och djur. Spridningen kan ske genom att bakterier som är motståndskraftiga mot antibiotika smittar mellan människor och djur, eller så kan gener som bär på resistens överföras mellan människors och djurs bakterier.

Hos hundar är bakterien *Staphylococcus pseudintermedius* den allra vanligaste hudbakterien. Den kan orsaka hud- och sårinfektioner hos hundar, men ger sällan upphov till sjukdom hos oss. Människor kan dock föra bakterien mellan hundar. En annan stafylokock är den gula stafylokocken, *Staphylococcus aureus*. Den trivs bättre hos människor men kan orsaka infektioner hos hund, katt och andra djurslag. Under 2006 upptäcktes för första gången i Sverige en allvarlig form av resistens hos både hundens stafylokock och hos den gula stafylokocken. De resistenta varianterna är motståndskraftiga mot den grupp av antibiotika som används mest inom både human- och veterinärmedicinen, penicillinvarianten meti-

cillin. Hundbakterierna kallas då meticillinresistenta *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) och den gula stafylokocken kallas MRSA, av meticillinresistent *Staphylococcus aureus*. Sjukdom orsakad av MRSA hos djur tas på största allvar på grund av den stora risken för att smitta förs över till människa. MRSA är alltså en zoonos som har hamnat allt mer i fokus på senare år eftersom veterinärer och djursjukvårdande personal löper ökad risk att bli smittade.

Flera veterinärer som har stött på infektioner orsakade av MRSP har slagits av hur resistent den är – den är endast känslig för två antibiotika av de som är godkända för veterinärt bruk.

Utöver MRSA och MRSP förekommer även en annan allvarlig resistens hos tarmbakterier hos våra sällskapsdjur. Dessa bakterier har förmågan att bryta ner antibiotika med hjälp av enzymer och resistensen kallas ESBL. Under 2008 respektive 2010 påvisades den första hunden respektive katten med infektioner orsakade av ESBL-bildande bakterier. ESBL är ett snabbt växande dilemma även bland människor i både i Sverige och i övriga världen. Genom att vi delar flora med våra sällskapsdjur, kommer problemet med ESBL-bildande bakterier inte att minska inom smådjursjukvården utan snarare öka.

Bokstavsbakterierna måste stoppas

De bakterier som nu beskrivits, så kallade bokstavbakterier, ligger ofta bakom infektioner i operationssår. Efter det att hunden har opererats vill inte såret läka utan blir rött, svullet och varar. En sådan infektion kan omintetgöra hela operationen och läkningen drar ut på tiden. Detta skapar frustration hos både veterinär och ägare, samt lidande för djuret. Skulle infektionen dessutom vara orsakad av en bokstavsbakterie blir det komplicerat om hunden skulle behöva behandlas med antibiotika för att klara av infektionen. I de fall som veterinären har opererat in främmande material, som skruvar, plattor eller någon annan typ av implantat, kan dessa behöva avlägsnas om inte antibiotikabehandlingen fungerar.

Våra sällskapsdjur är en del av vårt samhälle och samspelar med många människor. Alla vi har då ett ansvar att minimera spridningen av bokstavsbakterier – till våra katter och hundar från oss människor, men även från våra katter och hundar till miljön, samt till oss människor.

Våra sällskapsdjur ska inte drabbas av infektioner och de ska heller inte fungera som reservoarer för bokstavsbakterierna. Men för att detta ska upprätthållas ställs krav på alla inblandade. Med fler bokstavsbakterier i omlopp, en allt extremare avel, ökad förekomst av avancerad smådjursjukvård och ett samhälle där hundar och katter har

en förändrad social roll, blir kraven högre jämfört med tidigare.

För djurvårdande personal gäller det att ”mota Olle i grind”. Även om antalet patienter som bär på bokstavsbakterier kommer att öka i djursjukvården, måste smådjurssjukvården ha så effektiva hygienrutiner att smittspridningen till personal eller andra patienter minimeras. God hygien minskar vårdrelaterade infektioner och i förlängningen även djurens lidande.

Här är den enskilt viktigaste åtgärden att bättre följa de handhygienrutiner som finns och öka användningen av handdesinfektionsmedel. Antibiotika ska också vara en exklusiv medicin som bara ges till de som verkligen behöver den.

I dag är vårdpersonalen mycket mer medveten om resistensproblematiken och detta har också fått genomslag i djursjukvården. Jämfört med för tio år sedan är hygienen mycket bättre och under samma tidsperiod har också försäljningen av antibiotika som går till hundar minskat med nästan en tredjedel.

Antalet patienter i djurvården med MRSP-infektioner ökade först kraftigt men har under senare tid återigen minskat och hundar och katter med MRSA förekommer bara sporadiskt. Även ESBL förekommer i ganska låg frekvens hos hundar och här rapporteras bara sporadiska sjukdomsfall inom veterinärvården.

Djurägarna har också ansvar

Djurägarna har ett stort ansvar. Ett viktigt första steg är att ägaren välja en ras som är frisk, men köparen bör också sträva efter att hitta en valp som härstammar från friska föräldrar.

Ett djur som i grunden har god hälsa behöver sällan sjukvård och än mer sällan antibiotika, vilket gynnar såväl djurets välmående som ägarens ekonomi och välbefinnande. Djurägaren bör också göra sitt yttersta för att hålla djuret friskt med hjälp av korrekt skötsel.

Skulle djuret ändå bli sjukt är det viktigt att ägaren följer de anvisningar som veterinären och djursjukskötaren ger. Djurägaren behöver inte kräva antibiotika utan kan lita på att den behandling som en hund eller katt får är den korrekta. Skulle inte djuret tillfriskna som det är tänkt bör ägaren återkoppla till djursjukhuset eller kliniken. En sådan situation är om exempelvis ett operationssår inte läker som det ska utan vätskar sig och varar. Då bör veterinär kontaktas för provtagning. Även i andra situationer kan veterinären bedöma att det behövs ett prov för bakteriologisk odling. Sådan provtagning är en viktig del i arbetet mot resistens. Dels för att ta reda på vilken bakterie som orsakar sjukdomen, vilket som spelar roll både för att få reda på vad som är den bästa behandlingen och vilka hygienåtgärder som är lämpliga, dels för att få en uppfattning om resistensläget.

Djurägaren kan även bidra till att förbättra hygienrutinerna på en klinik eller djursjukhus. Först genom att aktivt fråga om klinikens eller sjukhusets hygienarbete, men även genom att under själva besöket påminna personalen om vikten av handhygien. Självklart gäller samma strikta handhygien även djurägaren själv vid vård och rengöring av djurets sår.

För hund- och kattuppfödare är avelsarbete för friska djur en viktig komponent i kampen mot antibiotikaresistens. I dagens avel tas hänsyn till flera sjukdomar för att minska risken för att avkomman ska bli sjuk. Men allergier förbises hos många hundraser, och även de hälsoproblem som kan orsakas av extrema utseenden. Ett sådant exempel är överflödig hud som bildar veck, som i sin tur kan bli en grogrund för bakterier. Detta orsakar onödiga veterinärbesök och eventuellt antibiotikabehandlingar.

Påtryckningar för friska djur från djurägare men även från hund- och kattorganisationer är alltså av yttersta vikt. Hund- och kattorganisationer ansvarar också för de utställningar som premierar djurets utseende enligt en viss rasstandard som i sin tur styr avelsarbete. Här kan organisationerna verka för att undvika anatomiska extremer.

Alla måste hjälpas åt

I Sverige finns det hos allmänheten ett stort medvetande om problemen med antibiotikaresistens och

hygien. Inom djursjukvården har också hygienen blivit bättre och förskrivningen av antibiotika har minskat. Dessa förändringar inom veterinärkåren har skett genom utbildning och informationsspridning till en mottaglig publik. Myndigheterna har spelat stor roll som kunskapsbas och kunskapsförmedlare. Nu har också det lagstiftande arbetet tagit fart och det ställs krav på hygien, restriktiv antibiotikaförskrivning och bakteriologisk provtagning.

För att kunna behålla den gynnsamma resistenssituationen som finns inom smådjursjukvården måste nu alla som är engagerade gemensamt verka mot spridning av bokstavsbakterier.

Lästips:

- Djursjukdomar, smittskydd och antibiotikaresistens: jordbruksverket.se

Hur blir bakterier resistenta och varför blir resistens allt vanligare?

Att byta arvsmassa med varandra är bara en av flera vägar som bakterierna har för att oskadliggöra antibiotika. Bakteriernas snabba anpassningsförmåga och tillgång till ett stort naturligt förråd av resistensgener, gör det omöjligt att stoppa resistensutvecklingen. Vi kan bara försöka få den att gå långsammare genom att använda mindre antibiotika.

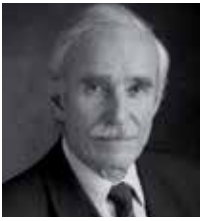


Foto: Uppsala universitet

__Ola Sköld__ är läkare och professor i mikrobiologi vid Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet.

”Världen är impregnerad med en utspädd antibiotikalösning” har det sagts. Det övermod att kunna behandla och behärska infektioner som antibiotika gav oss under andra hälften av 1900-talet, ledde till en närmast okontrollerad distribution och förbrukning. Utöver medicinsk användning för både människor och djur, har antibiotika i mycket stora kvantiteter använts för tillväxtstimulans vid uppfödning av slaktdjur, och även för att skydda skördeväxter mot skadliga bakterier. Allt detta har lett till att miljontals ton antibiotika har spritts i biosfären. För bakterievärlden har detta inneburit en drastisk miljöförändring, en toxisk chock. Bakterierna har svarat med att anpassa sig genom olika mekanismer. Deras egenskaper kan förändras genom mutation (slumpartad, minimal förändring i arvsmassan) och de som överlever bäst selekteras fram enligt det naturliga urvalet. Bakterierna har också mer komplicerade vägar att skaffa sig nya egenskaper exempelvis genom att resistensgivande gener från andra bakterier, tar sig in i sjukdomsalstrande bakterier och gör dem motståndskraftiga mot antibiotika. Ju mer antibiotika vi använder, desto större blir trycket på bakterierna att anpassa sig.

Att resistensutvecklingen går så snabbt beror på bakteriers snabba växt. I ett provrör på laboratoriet kan bakterier fördubbla sitt antal var tjugonde minut. Riktigt så fort förökar sig inte sjukdomsalstrande

bakterier i våra kroppsvävnader; där tar det ungefär tjugo timmar innan de är dubbelt så många.

Så kan bakterier bli resistenta

Penicillinet var inte det första antibakteriella medlet med selektiv verkan gentemot bakterier. Det första var sulfonamid, som upptäcktes av den tyske bakteriologen Gerhard Domagk och som under namnet Prontosil rubrum användes flitigt redan i slutet av 1930-talet.

Sulfonamid är ett utmärkt antibakteriellt medel men används inte särskilt mycket längre eftersom det är så allergiframkallande. Bakteriers motståndskraft mot sulfonamid ger dock mycket tydliga exempel på hur bakterier bär sig åt för att bli resistenta.

Sulfonamider hämmar ett enzym (dihydropteroatsyntetas) som är livsviktigt för bakterier. Det ingår i bildningen av folsyra, ett B-vitamin som bakterierna behöver för att kunna växa. Vi får i oss folsyra genom kosten, vilket betyder att våra celler inte behöver enzymet och att sulfonamid därmed inte stör våra celler.

I enkla laboratorieförsök, där bakterier sås ut på odlingsplattor med sulfonamid, visar det sig att ungefär en på 100 miljoner utsådda bakterier blir resistenta och bildar en koloni. Närmare analys av en sådan bakterie visar också mycket riktigt, att enzymet drabbats av en mutation som gör det mindre känsligt för sulfonamid. Men bakterien får betala ett pris för

att bli resistent: Mutationen gör enzymet mindre effektivt i sin normala funktion och påverkar på det sättet bakteriens förmåga att växa.

Sårbarheten kompenseras

När det finns sulfonamid närvarande är mutationen livräddande för bakterien. En muterad bakterie borde dock växa sämre och därmed selekteras bort i en miljö fri från sulfonamid. Detta leder i sin tur till en mycket viktig fråga: Går det att backa resistensutvecklingen?

Nej, naturen är listigare än så. Bakterien *Neisseria meningitidis* orsakar smittsam hjärnhinneinflammation med hög dödlighet om den inte behandlas. Sulfonamid visade sig på 1930- och 1940-talet vara ett effektivt medel mot denna sjukdom och användes flitigt, både i förbyggande syfte och som behandling. Den sjukdomsalstrande bakterien blev emellertid ganska snart resistent. Dessutom kom nya, mer effektiva medel mot sjukdomen och sulfonamid har därför knappt använts mot den de senaste decennierna.

Enligt vårt tidigare resonemang skulle alltså sulfonamidresistenta bakterier av denna typ inte finnas längre. De borde ju ha selekterats bort, men så är det inte. Sulfonamidresistens är mycket vanlig även i dag bland bakterier som orsakar hjärnhinneinflammation. Det måste betyda att denna typ av resistens inte är till någon nackdel för bakterien.

Det enzym (dihydropteroatsyntetas) hos dem som sulfonamid påverkar, har mycket riktigt förändrats till att bli okänsligt. Det gör bakterien sårbar, men samtidigt har andra, kompenserande mutationer gjort att det har en helt normal effektivitet i frånvaro av sulfonamid. Att denna resistens fortsatt finns där, innebär att det inte finns något selektionstryck mot de resistenta bakterierna. De blir kvar, ungefär som ett ärr efter en behandling. Neisseria-bakterierna har dessutom förmågan att kunna byta arvsmassa med varandra, vilket gör att resistens kan spridas mycket snabbt inom bakteriepopulationen.

Plasmider sprider resistensgener

Gener som gör bakterier resistenta mot sulfonamid kan spridas med hjälp av små dna-ringar, plasmider. Dessa kan överföras från bakterie till bakterie och även vandra mellan olika bakteriearter, vilket naturligtvis gör spridningen mycket effektiv. Sulfonamid har fungerat bra mot urinvägsinfektioner som ofta orsakas av kolibakterier. Man upptäckte dock tidigt att det fanns *Escherichia coli* och andra urinvägsinfekterande bakterier som var motståndskraftiga mot sulfonamid.

Resistensen visade sig bero på att resistensgivande gener spritts av plasmider. Dessa gener gav upphov till resistenta varianter av det enzym som sulfonamid riktar sin verkan mot (dihydropteroatsyntetas).

Den resistens de medför är närmast total, men deras ursprung är okänt. Någonstans i den mikrobiella världen förekommer tydligen dessa resistenta enzymer, som via plasmider tagit sig in i de bakterier vi försöker behandla.

Hur kan det då komma sig att det finns gener i naturen som kan ge en närmast total resistens mot sulfonamid – ett ämne framställt i ett laboratorium? Evolutionen av sådana borde ta mycket längre tid än de 70–80 år som sulfonamid existerat. En gissning är att det finns ett ämne i naturen som liknar sulfonamid, och som någon typ av mikroorganismer behövt försvara sig mot.

Okänd mekanism som förvånade

En grupp antibakteriella läkemedel som kallas kinoloner (till exempel Lexinor och Norfloxacin) har kommit till stor användning mot många bakteriesjukdomar, som urinvägsinfektioner och även mycket allvarliga tillstånd, som tyfoidfeber. De verkar genom att inaktivera ett enzym (gyras) som är livsnödvändigt för uppbyggnaden av bakteriers arvsmassa. Våra egna celler har också ett sådant enzym, men av en annan struktur, som inte låter sig påverkas av kinoloner. Resistens mot kinoloner är tyvärr vanlig. Den orsakas oftast av att bakterieenzymet muterat och förändrats så att kinoloner inte längre kan binda sig vid och inaktivera enzymet.

Den internationella expertisen ansåg länge att plasmidburen kinolonresistens var biologiskt omöjlig. De radade upp teoretiska skäl mot att en sådan resistens skulle kunna överföras mellan bakterier. Bakterierna är dock äldre och visare än vi. De kunde överlista alla tvärsäkra mikrobiologer. ”To our great surprise”, (rapporter som börjar så är alltid de mest intressanta), visade det sig att plasmidburen kinolonresistens existerar. Den hade utvecklats via en totalt oväntad och tidigare okänd mekanism.
Man hittade till och med den plasmidburna genen för kinolonresistens i en havslevande bakterie, *Shewanella algae*. Exemplet visar att havsvatten är en reservoar för antibiotikaresistensgener. Det pekar också på bakterievärldens fantastiska förmåga att sprida resistensgener över stora biologiska avstånd, gener som sedan dyker upp i de sjukdomsalstrande bakterier vi försöker behandla.

Penicillinmolekylens dödliga vapen

Penicillinet var det första antibiotikumet i ordets sanna mening. Det har också varit det mest använda under den tid vi kallar antibiotikaeran. Tidigt upptäcktes att det var en liten del av penicillinmolekylen, den så kallade betalaktam-ringen, som faktiskt dödar bakterier genom att försvåra bildningen av bakteriers cellvägg. Våra celler har en annan typ av cellvägg och påverkas inte av penicillin som därför är ogiftigt

för oss. Penicillinresistens uppstod tidigt, och visade sig bestå i att bakterier kan uttrycka en typ av enzymer (betalaktamaser), som ”avväpnar” penicillinet genom att spjälka betalaktamringen. Penicillinets upptäckare, Alexander Fleming, varnade redan 1945 i en intervju i New York Times, för att en alltför stor användning av penicillin skulle kunna leda till uppkomsten av resistenta bakterier.

Läkemedelskemister har modifierat penicillinmolekylen för att få fram varianter som betalaktamaser inte rår på, och varianter som har starkare effekt på sjukdomsalstrande bakterier. I dag finns alltså inte ett penicillin utan flera penicilliner. Denna antibiotikagrupp har vuxit ytterligare med många varianter, sammanfattningsvis kallade betalaktamer. Ännu finns ingen variant som kan motstå de nedbrytande enzymerna, betalaktamaserna. Gott och väl 1 300 olika betalaktamaser är kända, och bland dem finns alltid någon som förmår bryta ned betalaktamringen hos ett nytillkommet penicillinliknande medel.

MRSA har fått gener från en släkting

En annan och mer komplicerad form av resistens mot penicilliner visade sig hos sjukdomsalstrande stafylokocker, som kom att kallas MRSA (meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*). De är med rätta fruktade eftersom de är resistenta mot alla penicilliner. De står också emot alla penicillinliknande medel

som utnyttjar penicillinbindande proteiner för att slå mot sjukdomsalstrande bakterier. Dessa proteiner bildas från gener i bakteriens arvsmassa och är inblandade när cellväggen byggs.

Det har visat sig, att MRSA har fått en stor bit av sin arvsmassa utbytt, en bit som innehöll just ett viktigt sådant protein som i utbytt form saknar penicillinbindande förmåga. MRSA-bakterien är därmed resistent mot alla medel som innehåller den bakteriedödande betalaktamringen.

Var kommer den nya biten arvsmassa ifrån? Jo, från en avlägsen stafylokocksläkting, *Staphylococcus sciuri* (latin för ekorre), en bakterie som förekommer hos många gnagare. Sjukdomsstafylokocker hos oss, har blivit resistenta genom att plocka upp en bit arvsmassa från en avlägsen släkting. Bakterier kan alltså manipulera sin egen arvsmassa, en naturlig genetisk ingenjörskonst.

Gigantiskt förråd av resistensgener

Det här är bara några exempel på hur det kan gå till när bakterier blir resistenta mot antibiotika genom att ta över gener från andra organismer. I något fall kan vi se var genen kommer ifrån, men oftast inte. Det vi vet är att det finns ett gigantiskt förråd av resistensgener hos jordlevande mikroorganismer, så stort att det fått ett namn, resistomet. Hos närmare 500 olika jordlevande mikroorganismer, som undersöktes

av en grupp kanadensiska forskare, fanns resistensgener mot många antibiotika, även nytillkomna och mot helt syntetiska, som sulfonamid och kinoloner.

Som mikrobiolog kan jag inte låta bli att förundras över den uppfinningsrikedom som bakterier visar när det gäller att skaffa sig mekanismer för att skydda sig mot våra antibiotika, även om detta sätt att se inte är helt rätt i darwinsk anda. Resistensutvecklingen är evolution framför ögonen på oss. Evolutionen är blind och har inte något särskilt syfte. Resistensutvecklingen är ett biologiskt fenomen som vi inte kan hejda, men väl sakta ner genom minskad antibiotikaanvändning. Antibiotikas avgörande betydelse inom modern sjukvård gör att vi måste få fram helt nya antibakteriella medel. Tills vi lyckas med detta måste vi försöka vårda dem vi har.

Antibiotika är till låns. Det goda lånet förfaller nu till betalning. Pantens värde har devalverats.

Lästips

- ”Antibiotika och antibiotikaresistens” av Ola Sköld, Studentlitteratur 2006. Denna bok finns också i kompletterad engelsk upplaga: ”Antibiotics and Antibiotic Resistance” John Wiley and Sons 2011.

Utveckling av ny antibiotika, var står vi i dag?

Under de senaste 30 åren har bara två nya klasser av antibiotika tagits fram. Många läkemedelsföretag har helt lämnat detta område eftersom det inte är ekonomisk lönsamt. Det behövs därför nya samarbetsmodeller för att fördela kostnader och ekonomiska risker. En sådan modell är så kallade Public Private Partnerships där till exempel EU och läkemedelsindustrin tillsammans arbetar för att ta fram nya antibiotika.

Foto: Fotograf Staffan Claesson AB och David Naylor/Uppsala universitet

Anders Karlén *är professor vid Institutionen för läkemedelskemi, Uppsala universitet.*

Diarmaid Hughes *är professor vid Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet.*

Det finns ett enormt behov av att utveckla nya effektiva antibiotika för att kunna behålla den höga medicinska standard som vi i dag tar för given. Antibiotika spelar en viktig roll för att behandla vanliga infektioner inom öppenvården, men också för att till exempel minska risken för infektioner vid cancerbehandlingar och vid olika kirurgiska ingrepp.

Det finns många orsaker till varför antibiotika varit så framgångsrika – de är mycket effektiva i att hjälpa kroppen och immunsystemet att bekämpa infektioner, de är relativt säkra att använda och de flesta är lätta att ge som tablett eller lösning. Dessutom är de också oftast billiga och lättillgängliga. Allt sammantaget har detta inneburit att de har fått stor spridning i världen och att de då har kunnat användas av många människor. Alla dessa positiva effekter kan också ses som en direkt orsak till de problem vi ser i dag, som överdriven förskrivning och onödig användning. Detta överutnyttjande har drivit på både utvecklingen och spridningen av antibiotikaresistenta bakterier och de hotar nu vår möjlighet att effektivt behandla vanliga infektioner. I många delar av världen där kontrollen runt antibiotikaanvändning är dålig har problematiken accelererat ytterligare. Vi kan därför se en växande katastrof där resistenta och multiresistenta bakterier blir allt vanligare, samtidigt som antalet behandlingsalternativ för de infektioner de ger upphov till är extremt begränsade. Förekomsten

av resistenta bakterier är också ett stort problem i Europa och Nordamerika. Detta medför att avancerade medicinska behandlingar riskerar att försvåras och att lunginflammationer eller andra ”vanliga” infektioner åter kan komma att innebära stora risker för patienterna.

Under senare år har det pågått diskussioner om hur vi ska tackla detta växande problem. Att frågan är komplex och förmodligen kräver flera parallella åtgärder är nog alla ense om.

Två viktiga saker som lyfts fram är att dels minska onödig användning av antibiotika, dels att mer effektivt förebygga infektioner. Men även om vi lyckas uppfylla dessa mål kommer det att vara helt nödvändigt att utveckla nya antibiotika framöver. Under de senaste 30 åren har bara två nya antibiotikaklasser kommit fram och mycket få, om ens några, nya antibiotika väntas lanseras de närmaste åren.

Hur har vi då hamnat i denna situation och hur kan vi få fart på utvecklingen av nya antibiotika?

Utveckling av antibiotika fram till i dag

Antibiotikautvecklingens guldålder inleddes i början av 1940-talet och pågick fram till slutet av 1960-talet. Under denna period introducerades majoriteten av de klasser av antibiotika som används i dag. Dessa upptäcktes genom att isolera och undersöka den antibakteriella effekten av de substanser som mikroorganismer, erhållna från till exempel jordprover

eller mögelsvampar, utsöndrade. På detta vis lyckades man utveckla flera olika antibiotikaklasser. Ofta visste man inte vilket målprotein i bakterien som attackerades men molekylerna tog sig genom bakteriens cellvägg och gjorde där sitt ”jobb”, det vill säga dödade bakterien.

Efter ett tag sinade dock antalet nya substanser som upptäcktes på detta sätt och denna metod blev allt mindre viktig. Under 1990-talet introducerades istället ett stort antal nya tekniker som gjorde att man kunde ge sig på antibiotikautvecklingen på ett mer rationellt sätt. Med hjälp av så kallade molekylärgenetiska metoder kunde man nu identifiera viktiga målproteiner hos bakterien, alltså sådana proteiner som tycktes spela en stor roll för dess överlevnad. Med hjälp av en metod kallad röntgenkristallografi kunde man sedan ta fram tredimensionella bilder av dessa proteiner tillsammans med den molekyl man tagit fram och som setts hindra proteinets funktion. Dessa bilder studerades sedan i datorn och med denna information till grund kunde man sedan försöka skräddarsy nya och mer kraftfulla molekyler.

Ytterligare ett hjälpmedel som man förlitade sig på var så kallad höghastighetsscreening, en metod som innebär att man kunde testa aktiviteten hos hundratusentals molekyler mot ett visst protein på mycket kort tid. Även om detta angreppsätt framstår som logiskt och har fungerat mycket bra för att

hitta startpunkter i läkemedelsutveckling mot andra sjukdomar så fungerade det inte alls vid antibiotikautveckling. Ett av problemen var att många av de molekyler som identifierades som aktiva mot målproteinet aldrig tog sig genom bakteriens cellvägg. Detta problem är välkänt framför allt för så kallade gramnegativa bakterier. Bakterier som ingår i denna grupp omsluts av två höljen och dessa måste molekylen passera innan bakterien kan dödas. De samlingar av molekyler som läkemedelsföretagen förfogade över hade förmodligen inte heller rätt egenskaper för att ha effekt på bakterier.

De dåliga erfarenheterna och de uteblivna resultaten gjorde att flera läkemedelsföretag helt upphörde med läkemedelsutvecklingen runt antibiotika. Detta är en av anledningarna till att vi, som nämnts, endast sett två nya läkemedelsklasser introduceras de senaste 30 åren.

Under senare tid har man försökt kombinera de båda beskrivna angreppsätten så att man istället testar de olika substanserna direkt på olika bakterier (och inte på individuella proteiner) för att på så vis hitta molekyler som kan ta sig igenom cellmembranen, in i bakterien och där utöva sin effekt. Även om detta verkar vara ett rationellt förfaringsätt får man inte glömma bort att för ett antibiotikautvecklingsprojekt är detta bara startpunkten. De antibakteriella molekylerna måste, precis som alla läkemedel,

därefter förfinas, utvecklas och testas för att uppfylla alla de krav som sedan gör att de kan ges i säker form till människor.

Nya antibiotika behövs

Varje år dör ett stort antal människor på grund av infektioner orsakade av resistenta bakterier som tidigare kunde botas med antibiotika. Under 2007 rapporterades att bara inom EU hade hela 25 000 människor dött på grund av sådana infektioner. Förutom ett enormt mänskligt lidande innebär detta också högre sjukvårdskostnader och ett produktionsbortfall som uppskattats till minst 13,5 miljarder kronor. Att det blir allt färre preparat tillgängliga att behandla infektioner orsakade av resistenta bakterier gör att vi står inför ett enormt problem. Det är framförallt de tidigare nämnda gramnegativa bakterierna som utgör det stora framtida hotet eftersom de snart är resistenta mot nästan alla de antibiotika som i dag används för att behandla de infektioner som bakterierna orsakar. Speciellt utsatta för smittorisk är de som vistas på sjukhus och vårdhem och som redan är försvagade av sjukdom och ålder.

Hur ska vi då få läkemedelsföretagen att satsa på att utveckla antibiotika igen? Ett av problemen är att det är begränsad lönsamhet kopplad till antibiotikautveckling. Det beror på att försäljningen begränsar sig till korta kurer, oftast fem till tio dagar, vilket kan

jämföras med behandling av andra sjukdomar som kan pågår i månader och år. Dessutom kommer ett nytt preparat att användas endast när det är absolut nödvändigt för att minimera risken för resistensutveckling.

Med detta som bakgrund förstår nog de flesta att vi måste angripa situationen på ett nytt sätt och inte enbart förlita oss på att läkemedelsindustrin ska lösa problemet åt oss. En modell som nyligen introducerats är att läkemedelsindustrin och EU samarbetar i så kallade Public Private Partnerships (PPP). Här gör EU och den privata läkemedelsindustrin gemensam sak och arbetar tillsammans mot ett gemensamt mål, att utveckla nya antibiotika.

Nya modeller för antibiotikautveckling

Genom ett samarbete mellan Europeiska unionen och Efpia, den europeiska branschorganisationen för forskande läkemedelsföretag, skapades 2007 Innovative Medicines Initiative (IMI). IMI har en budget på två miljarder euro, varav hälften kommer från EU och hälften från läkemedelsindustrin. IMI driver flera PPP-projekt där olika läkemedelsföretag tillsammans med forskare från akademin, bioteknologiföretag, myndigheter och sjukhus samarbetar i olika forskningsprojekt som har till syfte till att stödja upptäckt och utveckling av bättre läkemedel och nya behandlingar.

Bland annat har IMI initierat ”New Drugs for Bad Bugs”, en serie utlysningar där de stöder forskningsprojekt där man på olika sätt vill försöka komma tillrätta med problemen med antibiotikaresistens. Målet är att öka chanserna för att kunna utveckla de nya antibiotika som så innerligt behövs. I ett av dessa projekt som kallas ENABLE är målet att skapa en samarbetsform, en så kallad plattform, för utveckling av nya antibiotika. Inom denna ska ett antal molekyler tas genom hela utvecklingskedjan och förhoppningsvis hela vägen fram till en ny läkemedelskandidat som sedan kan testas kliniskt. Här har man skapat något så unikt som en läkemedelsutvecklingsplattform inom ett PPP-samarbete. Målet är antibakteriell läkemedelsutveckling och samarbetet innehåller alla de kompetenser som behövs för att driva projekten framåt. Tanken är att försöka locka till sig och vidareutveckla de mest lovande projekt inom antibiotikautveckling som redan existerar i Europa. Projektet kommer att löpa fram till 2020.

Det kommer att bli mycket spännande att följa dessa projekt och den närmaste framtiden kommer att utvisa om dessa samarbetsformer är en framkomlig väg för att utveckla nya antibiotika.

Lästips

- Boken ”Antibiotika och antibiotikaresistens” av Ola Sköld, Adlibris bokförlag 2006. Den riktar sig till studerande och yrkesverksamma inom medicin, veterinärmedicin och farmaci och inom mikrobiologi i allmänhet.

Avväpna bakterierna!

För att bakterier ska kunna orsaka en infektion, måste de ta sig in i kroppen och där klara sig undan den infekterades alla försvarsmekanismer. Ett nytt forskningsspår går ut på att blockera bakteriernas sjukdomsalstrande egenskaper. Ett annat är att stärka patientens immunförsvar så att det kan avväpna eller döda invaderande mikrober.

Foto: Umeå universitet, xxxx, Gustav Mårtensson, Markus Marcetic

Fredrik Almqvist *är professor vid Kemiska institutionen, Umeå universitet.*

Erik Chorell *är forskare vid Kemiska institutionen, Umeå universitet.*

Birgitta Henriques Normark *är överläkare vid Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska institutet.*

Staffan Normark *är professor vid Institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi, Karolinska institutet.*

Många infektioner börjar med att bakterien fäster vid någon av kroppens slemhinnor. Sedan länge är det exempelvis känt att tarmbakterien E. coli infekterar urinblåsan genom på ytan bilda hårlika strukturer, pili. Dessa gör det möjligt för bakterien att sätta sig fast i urinblåsans vägg. De bakterier som orsakar infektioner i njuren har också andra slags pili som kan fästa vid njurens slemhinnor.

Pili nybildas genom en komplicerad men elegant process. Med hjälp av specialdesignade små molekyler går det att blockera processen och bakterierna blir då utan pili. Dessa ”skalliga” bakterier förlorar då sin förmåga att fästa vid och tränga igenom slemhinnan (bild 1).

Många antibiotika har svårt att slå mot bakterier som tagit sig igenom slemhinnan. Kan man då stoppa dem innan de hinner så långt, är de mer känsliga

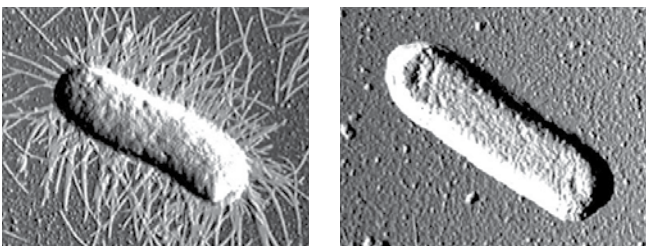


Bild 1. Bakterier har trådlika utskott som kallas pili (tv). Om bildandet av pili blockeras blir bakterierna ”skalliga” (th), och får svårt att fästa vid och ta sig igenom kroppens slemhinnor.

för traditionella antibiotika. Med en substans som hindrar bakterien att bilda pili, skulle man därför kunna minska dosen av dagens antibiotika.

Hindra bakterierna att skapa biofilm

Många bakterieinfektioner uppstår för att bakterierna skapar komplexa samhällen, så kallade biofilmer, på våra slemhinnor eller på katetrar och andra föremål som satts in i kroppen. Biofilmer står emot konventionella antibiotika och bakterierna producerar en mängd olika molekyler som bäddar in dem i en tät väv. Dessutom utsöndras små molekyler som styr bakterierna mot alltmer biofilmbildning. I väven är det vanligt med komponenter som sockerarter, exempelvis cellulosa, men även olika proteinfibrer. Genom att blockera fiberbildningen med hjälp av små molekyler går det att hindra att det bildas biofilm.

Bakterierna bakom tuberkulos ansågs under många år vara under kontroll, men faktum är att det aldrig har funnits så många människor infekterade med tuberkulos som i dag. Denna infektion är mycket svårbehandlad och dessutom kan bakterien vid behandling övergå i ett tillstånd som kallas persister. Då blir infektionen persistent och är då oerhört svår att behandla. Dagens kurer innehåller ofta blandningar av olika sorters antibiotika där behandlingen pågår i flera månader. Forskning tyder på att just bakteriernas förmåga att bilda biofilmer bidrar till

utvecklingen av tuberkulos. Glädjande är att det nu finns molekyler som hämmar tuberkelbakteriens förmåga att bilda biofilmer och som även gör dem mycket känsligare för traditionell antibiotikabehandling. Det kan förhoppningsvis leda till ett rejält genombrott vid behandling av denna besvärliga infektion.

Hindra bakterierna att ta sig in

En stor och viktig grupp sjukdomsalstrande bakterier har utvecklat ett intrikat system att spruta in egna proteiner i värdens celler, något som på olika sätt ger bakterien sjukdomsalstrande egenskaper.

Detta system finns hos såväl salmonella som shigellabakterier och är absolut nödvändigt för att de ska kunna ta sig igenom slemhinnan och ge upphov till tarminfektion. Även pestbakterier använder samma knep och de sprutar in proteiner som blockerar kroppens immuncellers förmåga att ta upp och döda bakterierna. Detta kraftfulla vapen förklarar varför bara några få pestbakterier kan leda till dödlig sjukdom.

Hos en rad olika bakterier har man funnit att det går att hämma detta system med speciella småmolekyler och med naturprodukter från havet. Det är dock för tidigt att säga om hämmarna verkligen kan hindra infektion och det är inte heller klart visat om bakterierna behöver systemet när en infektion väl är etablerad.

De gener som bakterien behöver för att kunna skapa infektion ligger samlade i en gemensam del av dess arvsmassa. För att dessa gener ska läsas av och leda till produktion av infektionsnödvändiga proteiner krävs det att ett speciellt protein, en regulator, binder in till bakteriens dna och därmed skapar den start som behövs för att resten av maskineriet ska ta vid. Idealt vore förstås att specifikt kunna hindra detta. I dag har forskare hittat sätt för att sätta stopp för att ett slags bakterie (den så kallade listeria-bakterien, som bland annat kan ge infektion hos det ofödda fostret) ska kunna tillverka de komponenter som den behöver för att kunna infektera en värdcell.

Immuncellernas nät fångar bakterierna

Även andra vanliga bakterier, som stafylokocker, streptokocker och pneumokocker, har egenskaper som spelar stor roll för deras sjukdomsalstrande förmåga. De kan motstå att immunsystemets celler tar upp och dödar dem, och har dessutom förmåga att överleva efter det att de attackerats av immunceller. En speciell stafylokock som kallas *Staphylococcus aureus*, den gula stafylokocken, bildar ett gult pigment som skyddar den från de frätande ämnen (väteperoxid och syreradikaler) som bildas i infekterad och inflammerad vävnad. I sin uppbyggnad liknar pigmentet vårt eget kolesterol. Eftersom det finns många läkemedel för att hämma människors kolesterolbildning provades de

mot bakterien. Ett visade sig kunna hämma stafylokockens bildning av sitt gula pigment, något som gjorde att bakterien blev mer känslig för väteperoxid och mindre sjukdomsalstrande.

Så kallade neutrofiler är ett slags kortlivade vita blodkroppar som är viktiga för vårt försvar mot bakterieinfektioner. För några år sedan visade man att neutrofiler och en annan typ av vita blodkroppar, makrofager, kan undergå en speciell dödsprocess. När de ska dö släpps samtidigt blodcellernas dna ut och bildar ett nätverk i den infekterade vävnaden. I detta nät fastnar antibakteriella proteiner. De frigjorda näten blir till dödande fångstfällor för många typer av bakterier. Bakterier som streptokocker och pneumokocker har dock motvapen mot detta försvarssystem, eftersom de kan tillverka dna-nedbrytande ämnen som gör att de kan ta sig loss från fångstnäten.

En läkemedelsgrupp som kallas statiner används av miljontals människor för att sänka förhöjda kolesterolvärden. Det har visat sig att statiner också kan stimulera bildningen av fångstnät från neutrofiler och makrofager. I djurförsök har man sett att möss som fick statiner och sedan utsattes för bakterier, klarade infektioner bättre än möss som inte fick statiner.

Hindra bakterier att bilda skyddskapsel

Pneumokocken är en bakterie som orsakar öroninflammation, men är också en av de vanligaste orsakerna till lunginflammation, blodförgiftning och hjärnhinneinflammation.

Nästan alla pneumokocker bildar en tjock kapsel som består av olika sockermolekyler. Kapseln skyddar bakterien mot att bli uppäten av blodceller och även mot att fångas in i neutrofilnät. De vaccin som i dag används för att behandla pneumokockinfektion, riktar sig mot ett tiotal av de mer än 90 kapseltyper som pneumokocker kan ikläda sig. Nyligen har man identifierat en marin naturprodukt som hindrar kapselbildningen hos åtminstone två pneumokockstammar med olika kapsel. Kapselhämmare kan eventuellt också ha effekt på andra kapselbildande bakterier.

De olika infektionshämmande strategier som beskrivits ovan kan indirekt bromsa resistensutvecklingen. Det sker genom att de minskar trycket på bakterien att skapa mutationer som leder till resistens. Dessutom kommer de alternativa strategierna som hindrar infektion, att slå mycket hårdare mot de sjukdomsframkallande bakterierna, medan vår normalflora inte drabbas. Bakterier är väldigt effektiva när det gäller att föra över resistensgener mellan sig. Det gör att risken för resistensspridning ökar med antalet bakterier som behandlas med antibiotika. Det

är därför mycket fördelaktigt att fokusera behandlingen på den lilla sjukdomsframkallande bakteriekolonin, i motsats till hela den mänskliga floran.

Att stärka individens eget försvar

Svåra bakterieinfektioner drabbar främst små barn, gamla, de som redan har någon sjukdom och andra med nedsatt infektionsförsvar. Hos dessa grupper kan bakterier som vanligtvis inte är särskilt sjukdomsalstrande, ge svåra infektioner. Det är antagligen inte effektivt att behandla dessa med infektionshämmande medel, eftersom bakterien ändå inte kommer att dödas av patientens eget immunsystem. En mer framkomlig väg är här att istället stimulera deras normala förmåga att döda de bakterier som trängt igenom slemhinnor och växer i blod och vävnader.

Vårt infektionsförsvar består av mekaniska barriärer som hud och slemhinnor som förhindrar att bakterierna kommer in i kroppen. Om en bakterie lyckas passera dessa barriärer attackeras den av bakterieätande och nätbildande immunceller.

En viktig del i detta infektionsförsvar är att vi kan bilda speciella proteiner och korta proteinbitar, så kallade peptider. Bildningen av dessa stimuleras när vi drabbas av en infektion. Det finns ett antal intressanta försök att med olika ämnen stimulera bildningen av sådana egna antimikrobiella peptider

och proteiner. Detta utan att samtidigt orsaka en inflammation som kan skada patienten.

Det har bland annat visats att vitamin D stimulerar bildningen av en viktig antibakteriell peptid i urinblåsan och hindrade urinvägsinfektionsframkallande bakterier som kallas Escherichia coli. Behandling med vitamin D skulle därför kunna skydda mot urinvägsinfektioner, och kanske också mot andra infektioner.

Viktigt med snabb diagnos

För att både dagens antibiotika och många av de nya strategierna ska kunna användas effektivt, behöver man utveckla effektiva sätt att bestämma behandlingsstrategi. I dag tar man bakterieprov från en patient och låter det växa tillsammans med olika antibiotika för att se vilken som är effektivast – det går att se genom att bakterien växer som sämst i närvaro av just detta eller dessa antibiotika. Ett liknande scenario skulle kunna vara att infektionshämmare testas sida vid sida med dagens antibiotika, och om möjligt används för att stärka antibiotikans effekt.

För att ta reda på om en enskild hämmare är verksam, krävs ny och bättre diagnostik. Hämmarna påverkar ju inte bakteriens förmåga att växa utan bara dess sjukdomsframkallande förmåga. I dag pågår mycket forskning inom diagnostikområdet. Det finns därför gott hopp om att utveckla snabb och effektiv teknik som exakt kan bestämma vilken

bakterie som orsakar infektionen. Då kan vi också behandla den med lämplig, specifik hämmare.

Varje enskilt fall där behandlingen resulterar i att traditionella antibiotika inte behöver användas, eller att det räcker med en lägre dos, är mycket värdefullt. Det gör att vi kan spara våra effektivaste antibiotika till de tillfällen då liv och död står på spel.

Life Science – industrins syn på framtiden

Alla är överens om att nya antibiotika behövs. Problemet är kostnaderna för att ta fram ett nytt läkemedel och när det gäller antibiotika är läkemedsindustrins incitament små. Med tanke på just resistensutveckling ska nämligen ett nytt medel användas så lite som möjligt, något som i sin tur innebär begränsad försäljning och liten möjlighet till ekonomisk vinst. Denna ekonomiska paradox måste lösas.

Foto: Gunilla Lundström/LIF

***Anders Blanck** är VD i LIF – de forskande läkemedelsföretagen.*

Vi behöver nya antibiotika. Det är skrämmande att tänka sig en situation inom en inte allt för avlägsen framtid där vi inte längre har verksamma antibiotika. Det sätter hela det nuvarande sjukvårdssystemet inför närmast oöverstigliga problem och kommer att göra enkla sjukdomar och i dag relativt vanliga operationer mycket mer riskfyllda. Sjuka människor som utan problem överlever sina åkommor eller operationer kommer att ha en betydligt mer osäker framtid. Vi behöver alltså nya antibiotika, men hur ska vi få fram dem?

Det är en svår uppgift. Bara för att vi ända sedan penicillinet kom har haft tillgång till ett så småningom brett urval av olika antibiotika, ska vi inte glömma att det är en mycket besvärlig uppgift vi ställer oss inför: Forskningen ska hitta medel som ska ta död på en viss typ av organism inne i en annan levande organism, och det utan att på något annat sätt skada värden. Vi kan möjligen acceptera enstaka mindre biverkningar, men helst ska medlet vara verkningslöst för allt annat än den bakterie det är ute efter.

En ekonomisk paradox

Det finns olika skäl till att det under en följd av år kom få, om ens några, nya antibiotika från de forskande läkemedelsföretagen. Ett skäl är att under lång tid fanns en ganska utbredd uppfattning om att ”vi hade

de antibiotika vi behöver". Därmed satsade företagen också mindre på utveckling av antibiotika än på andra typer av läkemedel. Man ville inte ta risken att bedriva kostsam och riskfylld forskning där ingen efterfrågan på det nya ansågs finnas. Vi har nu alla på ett ganska drastiskt sätt vaknat upp från villfarelsen att vi hade alla de antibiotika vi behövde genom att det numera finns resistenta bakteriestammar som det i princip inte finns någon bot mot alls. Men ett annat skäl, och ett som är svårare att komma runt, är att de "lågt hängande frukterna har plockats" och forskningen har haft svårigheter att hitta nya mekanismer och metoder för att kunna lura bakterierna. De hittills använda metoderna har mer eller mindre nått vägs ände.

Själva insikten om resistensens allvar har lett till en ekonomisk paradox som också måste hanteras om världssamfundet ska kunna lösa frågan om antibiotikaresistens. Vi behöver nya antibiotika, och dessa kommer att kosta precis lika mycket som andra nya läkemedel att forska fram och låta genomgå alla nödvändiga kliniska prövningar och säkerhetsgranskningar. Men – om och när vi hittar dem – så ska de helst inte användas.

Ett stort vetenskapligt genombrott på alla andra läkemedelsområden innebär förhoppningen för det forskande läkemedelsföretaget att de kommer att få tillbaka de drygt tio miljarder kronor som ett

givet nytt läkemedel i genomsnitt kostar att utveckla, genom att det kommer till användning för en stor grupp behövande patienter. Men så är inte fallet för antibiotika – det är den hårda lärdomen från antibiotikans och antibiotikaresistensens historia.

Om vi hittar det helt nya antibakteriella läkemedlet som tar kål på de allra mest resistenta varianterna av bakterier, är den allmänna visdomen nu att det ska användas så lite som överhuvudtaget är möjligt. För en patient med en besvärlig multiresistent infektion – sjukhussjuka eller någon annan – ska alla andra metoder och alla gamla antibiotika användas först. Bara om patienten inte blir hjälpt av något annat ska de allra mest sjuka, troligen efter särskild prövning och kanske bara vid speciella kliniker, få tillgång till den nya behandlingen. Sjukvården och de reglerande myndigheterna kommer att vaka som hökar över att det inte blir vanligt att använda det nyaste läkemedlet, det som med stor säkerhet biter på den svåra infektionen.

Samma kostnad för forskningen alltså, men i princip ingen användning. Det nya undermedlet ska vara en sista reserv, helst år efter år. Det är ingen gynnsam ekonomisk modell och det är svårt för företagen att se hur de ska få tillbaka satsade forsknings- och utvecklingspengar. Det är ett incitament som verkar i helt motsatt riktning mot det som vi alla i grund och botten vill ska ske – att vi ska få fram nya antibiotika.

Detta innebär inte att det inte finns nya antibiotika i företagens pipeline. Bilden att läkemedelsföretagen står helt tomhänta på detta område är inte sann, men de ekonomiska problemen och riskerna med den nya insikten om liten användning är högst verkliga.

Alternativa finansieringsformer

Det har diskuterats andra, alternativa finansieringsformer för antibiotika. Sverige drev under sitt ordförandeskap i EU 2009 frågan om kampen mot antibiotikaresistens, vilket bland annat ledde till ett samarbete med USA i en ”transatlantisk arbetsgrupp”. Gruppen skulle samla kunskap och stimulera forskning genom samarbete inom och mellan de forskande läkemedelsföretagen och akademin.

Det finns ytterligare idéer om en kommande finansieringsmodell för nya antibiotika, men vi är långt ifrån där än och i väntan på en radikalt ny finansieringsform måste vi arbeta i den verklighet vi har i dag. De resistenta bakteriestammarna väntar inte, de är redan aktiva.

Det finns ett besvärligt tankefel som dyker upp i anslutning till den tidigare diskussionen om att ”nya antibiotika ska användas så lite som möjligt”. Det tankefelet motarbetar det nödvändiga arbetet med de metoder vi har i dag, för att lösa problem och sjukdomstillstånd här och nu. När det nu kommer nya antibiotika – för det gör det – så är svensk sjukvård

synnerligen ointresserad av att alls använda det nya. Det gäller även för nya läkemedel som har precis den profil som vi anser att nya antibiotika ska ha. De ska vara specialdesignade för smala grupper patienter med speciella sjukdomar – ”smalspektrumantibiotika” för att använda det tekniska uttrycket – eftersom dessa har mindre risk för resistensutveckling. Men man kan inte samtidigt kräva av företagen att de ska ta fram nya antibiotika, och sedan när de finns falla tillbaka i att vi inte alls ska använda dem. Läkemedelsutveckling kräver en välkomnande miljö, en villighet att prova och utvärdera, annars skapar vi för många hinder för utvecklingen av nödvändiga nya mediciner.

Rätt dos vid rätt tillfälle

Det kommer alltså vissa nya antibiotika, men det efterlängtade stora genombrottet med alldeles nya verkningsmekanismer har ännu inte infriats, i alla fall som det ser ut i dag.

Balansen mellan liten användning av det nya, och samtidigt krav på att vi behöver många nya, är en ekonomisk fråga men även en mänsklig och etisk fråga, och en sjukvårdspolitisk fråga. Den är inte lätt att hantera. Den ekonomiska delen anses ofta vara mindre viktig eller till och med lite suspekt. Det är den inte. Att leva i drömmar om att företag ska kunna ta stora ekonomiska risker i mångmiljardklassen utan

att ha minsta chans att få tillbaka satsade pengar är inte seriöst.

Stater eller grupper av stater skulle kunna starta stora forskningsprojekt för läkemedelsutveckling inom exempelvis antibiotikaområdet, men riskerna och de enorma utvecklingskostnaderna är precis desamma för sådana konstellationer och därför har vi sällan sett sådana initiativ bli verklighet. Det är viktigt att komma ihåg att de allra flesta forskningsprojekt på läkemedelsområdet misslyckas. Man måste vara ytterst uthållig om forskningen ska resultera i ett färdigt läkemedel som slutligt kan godkännas för användning. Den uthålligheten kan läkemedelsföretagen stå för om – och endast om – det finns en ekonomisk modell som kan ge rimligt betalt för de ekonomiska insatserna och riskerna.

Ett mer förtroendefullt samarbete och diskussionsklimat mellan företag, akademin och beslutande politiker och sjukvårdsadministratörer är en förutsättning för att kunna hitta en fungerande balans av rätt användning av de gamla och rätt användning av de nya. Vi har ett svårlöst problem, och vi måste arbeta tillsammans med alla de medel vi har till hands. Och problemet kommer inte att försvinna, någonsin. I all diskussion om antibiotikaresistens är det viktigt att inse att resistens en fullständigt naturlig process. Det kommer ständigt att utvecklas resistens mot antibiotika. Bakterier är gjorda för att hitta nya

överlevnadsmekanismer när de möter svårigheter, och det kommer de att fortsätta att göra.

Därför måste all användning av antibakteriella läkemedel alltid vara den smartast tänkbara: bara rätt läkemedel i rätt dos till rätt patient vid rätt tillfälle, ingenting annat.

Arbetet tar aldrig slut, och får inte ta slut. Alternativet är att gå tillbaka till en sjukvård före antibiotikan, och det är en väg som ingen av oss vill acceptera.

Lästips:

- LIF:s verksamhet: lif.se

Veta rätt men handla fel

Att antibiotikaresistens är ett växande problem världen över är i dag välkänt. Men trots varningssignaler och larmrapporter lyckas vi inte minska problemet. Varför handlar vi fel när vi egentligen vet vad som är rätt? Det är fokus för ett forskningsprojekt om antibiotikaresistensens historia och bekämpning vid Göteborgs universitet.

Foto: Göteborgs universitet.

***Margareta Hallberg** är professor i vid Institutionen för filosofi, lingvistisk och vetenskapsteori, Göteborgs universitet.*

Få kan ha missat att antibiotikaresistensen beskrivs som ett globalt hot. På husläkarmottagningen möts vi av restriktioner när det gäller antibiotikabehandling av lindriga infektioner. I vanliga media och populärvetenskapliga publikationer kan vi läsa om utbrott av multiresistenta bakteriestammar.

Antibiotikaresistens är en sedan länge välkänd biverkning av läkemedelsbehandling. Hur kommer det sig då att inte förskrivningen av antibiotika har minskat radikalt? Varför drabbas patienter av allvarliga infektioner till följd av utbrott av multiresistenta stammar i sjukvården? Där finns ju både hygienregler och kunskap om smittvägar. Behöver vi kunskaper utöver de medicinska för att komma åt problemen? Dessa och liknande frågor är utgångspunkten för ett forskningsprojekt från humanistiskt/samhällsvetenskapligt håll om antibiotikaresistensens historia och bekämpning. För humanister och samhällsvetare väcker svårigheterna att komma tillrätta med problemen både nyfikenhet och förvåning. Vi har ju vant oss vid att se det medicinska området som både resursstarkt, resultatinriktat och framgångsrikt.

Projektet hör i sin tur hemma i ett större forskningsprogram vid Göteborgs universitet där olika teman inom medicinen studeras av vetenskapsteoretiker: praktiker, evidens, kontroverser och expertroller, för att nämna några.

Galopperande samhällsfara

Antibiotikaresistens presenteras som ett globalt hot och det kräver att en rad aktörer samarbetar över nationsgränserna. Samtidigt innebär resistensutvecklingen lokala hot som måste avvärjas akut. Sverige är ett viktigt exempel på hur myndigheter, forskare och praktiker inom vård och medicin, försöker bekämpa en galopperande samhällsfara tillsammans.

En del av vårt forskningsprojekt handlar om den samordning av insatserna som Strama (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) står för. Mycket tyder på att det är ett arbete som ger resultat, men vår studie pekar på att en hållbar utveckling även förutsätter att vi integrerar sociala, mellanmänskliga och kulturella frågor. Kunskap och fakta är förstås grundläggande för ett framgångsrikt opinionsarbete, men mycket handlar också om förändrade attityder, övertygande budskap, förtroende för myndigheter och experter, tillit till doktorns råd och att medborgarna känner ansvar. En särskilt intressant fråga är varför det dröjt så länge innan världens ögon riktats mot en biverkning som varit känd i decennier.

Vi vill bidra till en förståelse av resistensutvecklingens paradox – det vill säga å ena sidan det välkända hotet om antibiotikas negativa effekter och å den andra den uppenbara svårigheten att förändra

gamla mönster och förhållningssätt, när det gäller till exempel läkares förskrivning av antibiotika och patienters önskemål om behandling.

Kulturella faktorer och ändrade levnadsvillkor

Några enkla svar finns knappast, men vi har valt att undersöka vilken betydelse kulturella faktorer och förändrade levnadsvillkor har. Ett exempel på en sådan situation är när en förälder kommer till vårdcentralen med sitt infekterade barn som inte kan vara i förskolan. Då finns det ofta en förväntan på att barnet behöver ”penicillin” för att sjukdomstiden ska förkortas. Om doktorn säger nej till recept med hänvisning till att det går över ändå, måste läkare och förälder uppnå samförstånd. Föräldern som måste vara tillbaka i jobbet så snabbt som möjligt, kan vädja till läkaren. Doktorn måste kunna stå emot påtryckningar men samtidigt visa empati och förståelse för familjens situation. Det gäller att övertyga föräldern om att barnet ändå tillfrisknar snart. Att etablera en samsyn kräver ofta förklaringar, tid, psykologi och pedagogik. Det förutsätter i sin tur att föräldern har förtroende för läkaren.

Att skapa förtroendefulla relationer i vården är inte enbart en fråga om att ge saklig information och följa strikta regler. Läkaren måste få föräldern på sin sida genom ett förklarande och förstående förhållningssätt. I detta ingår budskapet att alltför mycket

antibiotika skrivs ut för alltför banala åkommor, vilket på sikt leder till avsevärda folkhälsoproblem.

Den behandlande doktorns kommunikativa, empatiska och auktoritativa förmåga sätt på prov, samtidigt som det gäller att vara vetenskapligt korrekt och hålla sig till fakta. För att underlätta möten i vården behöver läkarutbildningen breddas med ämnen som psykologi, filosofi och historia. Det skulle stärka behandlarens möjligheter att balansera patienters förväntningar och vara förberedd på olika slags reaktioner.

Korrekta rutiner – utan kontroll

Ett annat område som kräver bred kompetens är utbrott av multiresistenta bakteriestammar på sjukhus. För att förbättra hygienen och minska smittspridningen räcker det inte med vanliga åtgärder, som utbildning, information och hygienföreskrifter. Det handlar om att förändra kulturen på arbetsplatsen, visar vår forskning på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Det innebär att personalen måste börja använda korrekta rutiner utan övervakning och kontroll. Att du gör rätt utan att någon behöver påminna dig. Det förutsätter i sin tur att du har förstått innebörden och konsekvenserna av de aktuella reglerna. Då kan du också föra den erfarenhetsbaserade kunskapen vidare och vara det goda exemplet:

- Av med ringarna på jobbet
- Korta ärmarna på rockarna
- Tvätta händerna före och efter varje patientkontakt
- Av med sjukhuskläderna i matsalen
- Bort med lacket på de kortklippta naglarna

Sjukhusinfektioner uppstår lätt bland infektionskänsliga patienter. Sjukhus och andra vårdinstitutioner är miljöer där människans sårbarhet är som störst och kroppen som skörast. Förtidigt födda spädbarn och gamla och sjuka delar dessa villkor av utsatthet. En förändrad kultur kräver att alla runt omkring dem, spontant och utan närmre reflektion, handlar med noggrannhet och omsorg. ”Alla” betyder såväl besökare som vårdare och ibland även patienten själv.

Varje steg kan inte kontrolleras, det skulle leda till otillbörlig övervakning och skapa en polisiär atmosfär. Det enda hållbara alternativet måste bygga på kunskap och förtroende. Utan tillit och förståelse för vad som står på spel är chansen att förhindra nya utbrott mycket liten. Det gäller alla som rör sig i den bakterierika sjukhusmiljön.

Upplysning och tillit måste följas åt

Antibiotikaresistens är en fara som finns med oss genom livet och i vardagen. Den berör inte bara sjukvård och medicin, utan också djurhållning, turism och migration. Hela resistensproblematiken är kopplad

till det moderna samhället där individen har lösgjort sig från gruppen och traditionen. Vi fattar egna beslut och är minde benägna att lyda auktoriteter. Forna tiders underkastelse måste ersättas av förståelse för beslut och riktlinjer. Upplysning och tillit måste följas åt. För att öka medvetenheten om problemet och ställa om till en hållbar politik för antibiotikaanvändning, krävs samarbete mellan såväl olika vetenskapsområden som mellan vetenskap och samhälle.

Nya läkemedel är sannolikt inte tillräckligt för att minska den globala spridningen av resistens. Om allmänheten accepterar att vänta ut infektioners självläkning, är det minst lika viktigt att personal inom hälsosektorn får en bredare utbildning för att kunna upprätthålla förtroendefulla relationer mellan professionella och medborgare. Den bör omfatta kunskaper om kulturella, historiska och filosofiska aspekter på människa och samhälle, såväl som medicinskt kunnande.

En sådan utveckling skulle förbättra våra möjligheter att bekämpa det globala hälsoproblem som antibiotikaresistens är.

Tidigare utkomna Formas Fokuserar

Är eko reko?

Om ekologiskt lantbruk i Sverige

Är det någon idé att köpa KRAV-märkt mat och betala lite mer? Är ekomaten verkligen bättre för hälsa och miljö? Vilka är egentligen skillnaderna mellan ekologiskt och konventionellt lantbruk? Ekologiskt lantbruk står högt på den politiska agendan. Som konsument har du rätt att få veta vad forskarna i dagsläget faktiskt vet – och varför de inte är överens.

Genklippet?

Maten, miljön och den nya biologin

I dag kan vi förändra växter, djur och bakterier på ett nytt sätt – genom att klippa ut gener och föra över dem från en art till en annan. Är det farligt för människa och miljö när genmodifierade organismer börjar odlas och blir mat på våra fat? Eller blir gentekniken klippet som kommer att rädda världen från svält och miljöproblem? Gentekniken påverkar det levandes urgamla spelregler. Därför har den stött på hårt motstånd från europeiska konsumenter och miljöorganisationer. Men vad säger forskarna om möjligheter och risker med den nya biologin?

Forskare klargör

Myter om maten

Gräver vi vår grav med kniv och gaffel? Vad ska vi äta för att inte bli feta och sjuka? Hur hållbara är egentligen myndigheternas kostråd? Går vi vilse i pannkakan? Blir vi feta av fett, eller blir vi feta av socker? Är det bättre med stenåldersmat? Tål våra gamla gener den nya maten? Frågor som de här diskuteras intensivt i medierna. I Myter om maten är det forskare som presenterar och tolkar vetenskapliga rön. De är överens om det mesta – men långtifrån allt.

Sopor hit och dit – på vinst och förlust

Är det vettigt att vi sorterar och fraktar våra sopor hit och dit som vi gör i dag? Leder det till någon verklig miljönytta – eller har vi sopsortering mera som terapi för vårt dåliga miljösamvete? Redan 1910-talets sopsorterande människa klagade på att det var bökigt att sortera. Det och mycket annat finns att läsa i en pocketbok som belyser sopsortering ur en rad olika synvinklar.

Bevara arter – till vilket pris?

Balansgång mellan ekologiska, ekonomiska och sociala aspekter

Sverige har undertecknat FN-konventionen om biologisk mångfald. Den säger att vi ska bevara den biologiska mångfalden, och använda den på ett hållbart och rättvist sätt. Riksdagen har bestämt att arter som har funnits länge i Sverige ska bevaras i livskraftiga bestånd. Risken är annars att vi utrotar arter som är viktiga för ekosystemen och för människan. Men hur ska vi göra – och vad får det kosta? Vad tycker forskarna – och vad tycker andra intressenter i samhället?

Spelet om staden

Vem bestämmer över våra städers utveckling? Staden kan ses som en spelplan med ett stort antal aktörer med olika åsikter, lojaliteter och intressen. Hur ser spelplanen ut? Vilka spelregler gäller? Och vilka är spelarna? Är städerna i första hand tillväxtmaskiner, snärjda i global konkurrens och styrda av multinationella företag? Eller kan vi uppnå hållbara städer som erbjuder alla sina invånare en hög livskvalitet utan att äventyra för framtidens människor? Forskarna har inga färdiga svar, men belyser från olika utgångspunkter de drivkrafter som formar och förändrar staden.

Djuren – i människans klor

Hur mår våra djur – i hagar, stall, lagårdar och hemma hos oss? Vad betyder de för oss? Vi både äter och älskar dem. Vad har vi rätt att använda dem till? Kan vi förstå vad de känner? Hade djuren det bättre förr? Behövs det körkort på sällskapsdjur? Hur mycket är nog när det gäller avel? Ska katter behandlas mot cancer? Är Sverige världsbäst på djurskydd? Alla de här frågorna och många till får du svar på av forskare som skriver i boken, forskare med lite olika syn på saken.

Östersjön – hot och hopp

Larmrapporterna om Östersjön har duggat tätt de senaste åren. Men är Östersjön ”sjukare” i dag än för hundra år sedan? Går det att ”rädda” Östersjön? Vilka åtgärder är vettigast? Är det bra med kväverening, eller ska vi kanske kvävegödsla? Går det att få bort fosforn från sedimenten? Kan vi syresätta bottnarna? Måste vi kanske äta mindre kött för att rädda havet? Men måste vi samtidigt också äta mindre fisk? Vad är forskarna överens om och varför kommer de till olika slutsatser?

Giftfri miljö – utopi eller verklig chans?

Kadmium i mat och kvicksilver i fisk. Nya metaller i tänder och bilar. Klorerat, bromerat, fluorerat. Nanopartiklar invaderar kroppen. Akrylamid bildas när vi tillagar maten. Läkemedelsrester dyker upp i dricksvatten. Mannens spermier skadas. Hur mycket ska vi stå ut med av gamla problem och nya hot? Varför slår vi så ofta dövörat till när larmet går? Kan vi få en giftfri miljö som riksdagens miljömål talar om? Eller är det bara en önskedröm?

Konsumera mera – dyrköpt lycka

Konsumtionen har ökat kraftigt de senaste hundra åren. Men lyckligare har vi inte blivit. Varför fortsätter vi ändå att konsumera allt mera? Hur ska vi tillräckligt snabbt lära oss att leva med den enda planet vi har? Borde politikerna se till att avskaffa alla stöd till ohållbar konsumtion? Hur stor makt har vi som konsumenter? Kan man vara både rik och miljövänlig? Eller behövs det kanske nya samhällssystem för att rädda världen? Hur ser olika forskare på saken?

Bioenergi – till vad och hur mycket?

Hur långt räcker bioenergin i framtidens energisystem? Hur mycket går det att få ut från skogar och åkermark – och vad ska vi använda den till? Är det klokt att satsa på biodrivmedel, eller ska bioenergin användas till värme och el? Vilka styrmedel behövs för att öka användningen av biobränslen? Hur går det med livsmedelsförsörjningen globalt? Och hur bra är biobränslena egentligen på att förhindra klimatförändringar? Hur ser forskarna på saken?

Ska hela Sverige leva?

Ska hela Sverige leva – och vad innebär i så fall det? Landsbygdsutveckling är ett värdeladdat ord. Men vad betyder det – och vad menas med landsbygd? Hur viktigt är jordbruk och skogsbruk för en levande landsbygd? Vilka nya landsbygdsnäringar dyker upp? Och vad betyder landsbygden för stadsborna? Kan Sverige leva utan öppna landskap? Behövs det kvinnor för att en bygd ska leva? Och vart är byarörelsen på väg?

KliMATfrågan på bordet

Mat åt nio miljarder – hur ska vi fixa det i ett nytt klimat? Och hur påverkar maten i sin tur klimatet? Hur ska vi äta klimatvänligt? Är det moraliskt fel att äta nötkött? Ska vi producera kött utan djur för klimatets skull? Hur mycket betyder transporterna och spillet i livsmedelskedjan? I Sverige får vi nya grödor, men också nya ogräs och skadegörare. Och djuren kan bli sjukare. Vad innebär ett nytt klimat för olika delar av vårt avlånga land?

Osäkrat klimat – laddad utmaning

Att jorden blir varmare beror mycket sannolikt på människans utsläpp av växthusgaser. Det säger FN:s klimatpanel IPCC – och kopplar uppvärmningen till stigande havsnivå, krympande isar och risken för snabba förändringar som inte går att förutse. Men när blir människans klimatpåverkan farlig, och vad är det som står på spel? Är EU:s energi- och klimatpolitik en tandlös tiger? Är lagring av koldioxid en lösning eller dimridå? Är hotet mot klimatet en chans för företagen? Boken innehåller artiklar av cirka 40 olika forskare.

Climate challenge – the safety's off

The world is getting warmer, and it´s very likely that this is the product of human emissions of greenhouse gases. That is the conclusion of the UN's climate panel, which links warming to rising sea levels, shrinking ice and the risk of rapid and unpredictable changes. But when does man's impact on the climate become dangerous, and what is at stake? Is the EU energy and climate policy a toothless tiger? Is carbon capture and storage a solution or just a smokescreen? Is the threat to the climate an opportunity for companies? How do different scientists view the matter?

Sverige i nytt klimat – våtvarm utmaning

Sverige påverkar den globala uppvärmningen – och påverkas av den. Hur kan vi minska utsläppen av växthusgaser och bygga samhället mindre sårbart? Kan vi ändra våra energi- och transportsystem? Är klimatet en klassfråga? Hur skulle vi uppleva individuella utsläppsrätter? Kommer vi att känna igen vår natur i framtiden? Vad händer med jordbruk, skogsbruk och fiske? Ska vi lagra eller använda skogen? Blir det mer av ras och översvämningar, och hur ser riskerna ut?

Jordbruk som håller i längden

Hur ska vi bedriva ett hållbart jordbruk som kan ge mat åt 9 miljarder? Hur ska vi bäst hushålla med mark, vatten, växtnäring, energi och gener? Förslagen till produktionstekniska lösningar varierar: ekologiskt, konventionellt, perenna grödor och mera genteknik. Men det handlar också om handelspolitik och marknader, om svinn i livsmedelskedjan, och om att få igång det småskaliga jordbruket i utvecklingsländer.

Genteknik som tar skruv

Gentekniken har revolutionerat möjligheterna att förädla växter, bakterier och djur. Tekniken skulle kunna bidra till nyttigare och säkrare mat som räcker till alla. Miljön skulle kunna förbättras med förnybara alternativ till olja. Samtidigt består misstron mot den nya maten hos europeiska konsumenter och miljöorganisationer.

Återvinna fosfor – hur bråttom är det?

Fosfor är nödvändigt för allt liv och för all matproduktion. Nu varnar forskare för att fosforreserverna kan ta slut fortare än vi anar. Men är läget verkligen så allvarligt som vissa forskare säger? Kan vi effektivisera fosforanvändningen? Hur kan vi återvinna fosfor och återföra den till matproduktion? Vad kan jordbruket göra – och vad kan vi göra i städerna? Ska vi gödsla med avloppsslam? Eller ska vi bränna slam och återvinna fosfor ur askan? Ska vi bygga om husens och städernas avloppssystem för källsortering? Vilka lösningar är rimliga i ett hållbart samhälle?

Miljonprogrammet – utveckla eller avveckla?

Debatten om miljonprogrammet har länge varit het. Vissa anser att husen ska rivas och områdena förändras radikalt. Andra vill ta tillvara miljonprogrammets goda egenskaper genom att förändra på ett varsamt sätt. Går det att anpassa hus och områden till nya krav och behov? Går det att renovera utan social turbulens? Ska redan tätbefolkade områden förtätas ännu mer? Behövs det en ny sorts byggregler för effektiva energiåtgärder vid renovering? Ska vi bygga om till källsorterande avloppssystem? Vad lönar sig ekonomiskt för företag och samhälle – och vad bidrar till ett bra boende?

Havsbruk som håller i längden

Mat ur sjöar, dammar och hav blir allt viktigare när jordens befolkning växer och landarealen inte räcker till. Men hur ska vi bruka havet på ett hållbart sätt så att både fiskbestånd och ekosystem klarar sig? Behöver vi vänja oss vid nya arter och fiskprodukter på tallriken? Vi går allt mer från att jaga sjömat till att odla den. Hur kan vi ordna smarta system för vattenbruk? Hur kan vi använda alger? Kan havet ge oss nya mediciner? Får vi svenska havsbönder i framtiden? Vad händer med EU:s fiskeripolitik? Läs boken så får du veta hur cirka 40 forskare ser på saken!

Som man ropar i skogen – vägval som berör oss alla

Skogen ska räcka till mycket – virkesproduktion, råvara till pappersindustrin, energiproduktion, kolsänka, bas för biobaserade drivmedel och inte minst en oas för friluftsliv och rekreation. Hur ska den svenska skogen bäst användas, nu och i framtiden? Beroende på vem du frågar så kommer svaret att variera.

Beställ böcker på: www.formasfokuserar.se