



**RESISTENTE:** Disse stafylokokkene, forstørret 10 000 ganger, har tykkere cellevegger enn vanlig - en av mange måter å bli resistent på.

# Kamp på liv og død

Vi kjører på med antibiotika for å bli friske. Det er livsfarlig.

Vår første seier over bakteriene kom i mars 1942, på et sykehus i Connecticut i USA, der Anne Miller lå døden nær med streptokokkinfeksjon. 33-åringen svedde ut og inn av bevissthet, med feber opp i 41. Legene hadde forsøkt alt fra blodoverføring til operasjon, uten hell. I desperasjon bestemte de seg for å teste et helt nytt middel, basert på en oppdagelse gjort 14 år tidligere av den skotske forskeren Alexander Fleming.

Tilbake fra ferie hadde han oppdaget at noen stafylokokk-bakterier i et hjørne av laboratoriet var blitt angrepet av muggsopp. Soppen, *Penicillium notatum*, hadde skilt ut en substans som tok livet av stafylokokkene. Fleming kalte substansen for penicillin. Han så et potensial i oppdagelsen, men videre eksperimenter stagnerte, og virkelig fremskritt kom ikke

før i 1939, da de australske forskerne Howard Florey og Ernst Boris Chain



**MIRAKELMIDDEL.** Annonsen sto på trykk i Life Magazine i 1944. Penicillinet innebar at soldater som ble såret i kamp, hadde langt større sjanse for å overleve enn de hadde hatt tidligere.

TEKST: **PER  
MAGNUS  
RISENG**  
FOTO: **FARTEIN  
RUDJORD**



## En veldig kort periode av vår tid på planeten har vi ledet i kampen mot bakteriene

Ulf Dahle, avdelingsdirektør Folkehelseinstituttet

gjorde vellykkede museforsøk med penicillin.

Det var fortsatt en obskur og ukjent medisin som ble injisert i Anne Miller tre år senere.

- Svart magi, mumlet en overlege da han så pasientens temperaturkurve, som hadde stupe gjennom natten.

Forbløffede leger tok vare på urinen hennes for å utvinne det av den dyrebare medisinen som passerte gjennom kroppen ubrukt. Miller ble frisk, hun ble utskrevet og var den første pasienten som hadde reddet livet takket være penicillin. Ekspertene erklærte seier over bakterier og infeksjonssykdommer. Men selv om første slag var vunnet, hadde krigen såvidt begynt.

**TILBAKE TIL START?** På et bortgjemt kontor i en kjeller på Ullevål sykehus, blant hyllerader fylt av permer og bøker om infeksjon, sitter Dag Berild. På korktavlen henger en gammel tegning fra eldstedatteren: Pappa ved skrivebordet, med seks armer som alle jobber med hvert sitt.

- De sier jo det: Jobber du med antibiotika og resistens, så fører det til prematur aldring og grått hår. Og jeg må innrømme at noen ganger våkner jeg av det om natten, sier Berild.

Han tilbringer halve tiden sin på Ullevål, som seksjonsoverlege ved infeksjonsmedisinsk avdeling. Resten som forsker og underviser ved Universitetet i Oslo. Problemet han strever med, er like enkelt å forstå som det er vanskelig å løse: Antibio-

tika er i ferd med å miste effekten. Verdens helseorganisasjon kaller det en av de største truslene mot folkehelsen. De mest pessimistiske snakker om en fremtid der infeksjoner igjen blir livsfarlige, hvor moderne kirurgi, kreftbehandling og transplantasjoner blir umulig på grunn av infeksjonsproblemer.

Norge var lenge et eksempel til etterfølgelse. Vi var tradisjonelt restriktive med antibiotika, og har redusert bruken kraftig i landbruk og fiskeoppdrett. Nyhetsbyrået AP beskrev i 2009 Norge som «verdens mest infeksjonsfrie land». Men det var da.

Avdelingsdirektør Ulf Dahle ved Folkehelseinstituttet er en av mange som er bekymret. I sommer publiserte han og tre kolleger artikkelen *Siste skanse for effektive antibiotika?* i *Legeforeningens tidsskrift*, der de blant annet skrev at «Utsiktene i de nærmeste årene til å finne nye effektive antibiotika er minimale».

- Gjennom en veldig kort periode av vår tid på planeten har vi ledet i denne kampen, sier Dahle om kappløpet med bakteriene. - Men de er i ferd med å ta oss igjen.

**SKOTSK MARERITT.** Når han står i auditoriet på Universitetet for å forklare medisinstudentene hva som skjer, begynner Dag Berild med et historisk perspektiv: Fra 1900 til 2000 økte gjennomsnittlig levealder i den vestlige verden fra rundt 50 til nesten 80 år. Omtrent syv av de ekstra årene har vi fått takket være antibiotika og



**FORSKER:** Dag Berild er førsteamanuensis og lege. Han arbeider for en langt mer nøktern bruk av antibiotika enn det som praktiseres i dag.

nedgangen i infeksjonsdød. Men mirakelmedisinen er sin egen verste fiende. Hver gang vi bruker antibiotika, tilpasser bakteriene seg virkestoffene. De blir resistente, og antibiotika mister effekten. Nye antibiotika er blitt utviklet, bakteriene er blitt resistente, og enda nyere antibiotika må til. Slik har kappløpet fortsatt.

Berild viser studentene studien han leste som ung lege, som først fikk ham interessert i antibiotikaresistens:

I 1968, på intensivavdelingen ved et skotsk sykehus, begynte legene å gi antibiotika til pasienter som lå i respirator, for å forebygge lungebetennelse. På fem år ble bruken av antibiotika femdoblet. En voldsom økning i bakterieinfeksjoner fulgte, og åtte pasienter fikk hjernehinnebetennelse. Legene forsøkte å stenge avdelingen, de forsøkte enda mer antibiotika, men ingenting hjalp.

Det samme skjer nå, i større eller

mindre grad, over hele verden: I USA brukes 80 prosent av antibiotika på friske matdyr, i India får man tak i antibiotika uten resept, i Spania og Portugal skrives det ut mange ganger så mye antibiotika som i Norge - og resistensen følger etter.

Her hjemme er situasjonen ennå ikke like alvorlig. Tallene fra Norsk pasientregister, som tidligere i år viste en økning på 220 000 antibiotika-resepter fra 2004 til 2011, er misvisende. Dataene for 2004 er mangelfulle,

og i 2011 førte en mykoplasma-epidemi til at det ble skrevet ut uvanlig mye antibiotika, påpeker Hege Salvesen Blix ved Folkehelseinstituttets reseptregister. Likevel: Antibiotikabruken øker jevnt og trutt i Norge.

- Kurene blir lengre og dosene sterkere, sier Morten Lindbæk ved Antibiotikasenteret for primærmedisin.

Nordmenn reiser også oftere til land der resistente bakterier er vanlig, og norske sykehus står oftere og oftere maktesløse overfor nye bakte-



## Myndighetene kan ikke bare lene seg tilbake og vente på at legemiddelselskapene skal løse alt

Karita Bekkemellem, adm. dir. Legemiddelindustrien

rier. Før så man årlig rundt 20 tilfeller av den resistente MRSA-bakterien, men nå har tallet steget til 700. Tarmbakterien ESBL, som ikke fantes i Norge for fem år siden, ser Berild og kollegene nye tilfeller av hver uke.



**UTPRØVING.** Bakteriekultur med antibiotika. Et klart felt rundt pinnen betyr at bakterien lar seg bekjempe av medikamentet. Er feltet grumsete, er bakterien resistent.

Over to bilder på slutten av foredraget har Berild skrevet «The Future?» Det første bildet viser en ulv som angriper en kanin. På det neste har kaninen blod rundt munnen. Ulven er en haug av knokler.

- Kødde du med naturen, kodd naturen tilbake, sier han.

**EKSPRESS-EVOLUSJON.** Naturen har altså begynt å kodd tilbake. Men hvordan?

I en seng på Ullevål sykehus ligger Michael Coyle. Han er stadig inn og ut av sykehuset. I 2004 ble han operert for en utposning av hovedpulsåren. Deler av denne ble erstattet av et plastkateter. Det som så skjedde i Coyles kropp, er et godt eksempel på hvordan bakteriene driver motstandskamp.

Som hos andre voksne mennesker utgjør bakteriene rundt to kilo av kroppsvekten hans. De er ti ganger så mange som kroppscellene hans, finnes i mer enn tusen varianter, er oftest harmløse og kan være livsnødvendige. Andre kan være dødelige.

En stund etter operasjonen fikk Coyle en infeksjon fra bakterier i ka-

teteret. Legene slo tilbake med antibiotika. Men bakteriene er effektive. Når forholdene ligger til rette, kan de formere seg hvert 20. minutt. Det er evolusjon i fort film: Under formeringen skjedde små endringer i arvematerialet - mutasjoner - og blant millioner av bakterier utviklet noen få et skjold mot antibiotikatyten Coyle hadde fått. Normalt vil ikke slike bakterier overleve evolusjonen - det er upraktisk å drasse på et skjold når man ikke er under angrep - men da de andre, ubeskyttede bakteriene var drept av antibiotika, ble det ryddet plass. Bakteriene med skjold sto fritt til å formere seg, og en ny generasjon resistente bakterier var på plass.

Et slimlag i Coyles kateter har hindret antibiotika i å trenge helt inn, og infeksjonen har blomstret opp igjen og igjen, hver gang ledet an av en ny bakterie. Hver gang må legene bruke en ny og kraftigere type antibiotika. Det siste året har han vært innlagt seks ganger.

**IKKE LØNNSOMT NOK.** Fra penicillinens mirakeldebüt på 40-tallet og utover i 70-årene utviklet legemid-



**BLIR IKKE FRISK:** Michael Coyle blir aldri helt kvitt infeksjonene i kroppen. All antibiotika han bruker, blir etter hvert resistent, slik at han må få nye typer. Coyle kan plutselig bli alvorlig syk. Derfor sover han i stuen, så ambulansepersonell lett kan bære ham ut.

delindustrien en jevn strøm av nye antibiotika. Mange av disse omgikk resistens-problemene forgjengerne hadde utviklet, og bidro dermed til å holde problemet midlertidig på avstand.

Men siden 80-tallet er det utviklet få nye klasser med antibiotika. - Resistensproblemet var ikke så utbredt, og for store farmasøytiske firmaer var

det ikke lenger like lønnsomt å utvikle nye typer antibiotika, sier Ørjan Samuelsen, daglig leder for Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens. Legemiddelfirmaene prioriterer gjerne forskning på mer lønnsomme, langvarige diagnoser, som diabetes og HIV. Administrerende direktør Karita Bekkemellem i Legemiddelindustrien bekrefter at

forskning på ny antibiotika ikke er spesielt lønnsomt.

- Antibiotika er svært kostbart å utvikle, samtidig som det er veldig små grupper som bruker medisinen. Når det samtidig er fare for at resistens forkorter brukstiden, vil investeringen og risikoen rett og slett bli for stor, sier Bekkemellem, som mener det er nødvendig med et samarbeid

mellom den private industrien og det offentlige. Det er det både i USA og EU.

- Myndighetene kan ikke bare lene seg tilbake og vente på at legemiddelselskapene skal løse alt. For å sikre utvikling av nye antibiotika må det startes brede partnerskap med private og offentlige aktører, både nasjonalt og internasjonalt, sier hun.



**SPENNENDE TEST:** Fem papirbiter med ulike antibiotikatyper blir lagt ned i en bakteriekultur. De som får et klart felt rundt seg, vil kunne gis til pasienter med denne bakterien.

## ANTIBIOTIKA

■ Det finnes fire hovedtyper antibiotika, som alle virker på ulike måter. En av disse, penicillin, dreper bakteriene ved å forstyrre celleveggenes vekst. Man skiller også mellom smalspektret og bredspektret antibiotika, der smalspektret er mer målrettet mot visse typer bakterier. Bredspektret angriper flere typer bakterier og fører dermed lettere til resistens.

I 2003 startet kjemiprofessor John Sigurd Svendsen ved Universitetet i Tromsø legemiddelfirmaet Lytix Biopharma med noen kolleger. Firmaet, som nå har 15 ansatte, arbeider med utviklingen av en ny type antibiotika som de håper vil virke på enkelte resistente bakterietyper, uten å medføre ny resistens. Dette fordi den bygger videre på kroppens egne forsvarsstoffer, som angriper bakteriecellene utenfra - ikke fra innsiden, slik tradisjonell antibiotika gjør.

Forskere på universiteter og i små firmaer som Lytix står for mye av antibiotikaforskningen i dag. Svendsen skjønner at det ikke alltid lønner seg for de store selskapene.

- Hvis du har brukt 15 år på å utvikle et produkt og opplever at det blir resistens etter et halvt år på markedet, så er det ikke så gøy, sier han.

Professoren vet at Lytix må selge seg inn hos et av de store firmaene dersom de skal ha mulighet til å masseprodusere et eventuelt nytt antibiotikum. Han vet knapt om et eneste legemiddel som ikke er finansiert av legemiddelindustrien. Derfor mener han det kunne vært lurt med en an-

### Vi ser resistensproblemer hver uke

Dag Berild, seksjonsoverlege og forsker

nen forretningsmodell, der det offentlige går inn med mer støtte når et nytt legemiddel trengs.

- Man kan ikke lene seg tilbake og si at dagens system er godt nok, sier Svendsen.

**STØTTE TIL LEGENE.** Da den skotske intensivavdelingen ikke maktet å stoppe eksplosjonen av resistente bakterier med mer antibiotika, forsøkte de det motsatte. Resistensen stupte. Med få nye antibiotika i sikte mener Dag Berild at dette er eneste utvei også for oss. Antibiotikabruken må ned. Han mener enkelte norske leger er altfor løsslupne med reseptene.

- Jeg opplever det som illojalt. Det er først og fremst legenes ansvar, sier han og viser til Nederland, som bruker halvparten så mye antibiotika som Norge. En tilsvarende reduksjon er fullt mulig her, og vil samtidig gjøre at vi sparer millioner av kroner, sier Berild.

Han forstår at det kan føles betryggende å få resept på antibiotika for sikkerhets skyld, og at leger kan føle seg presset til å skrive ut. Denne høsten sendes oppdaterte retningslinjer

for antibiotikabruk til alle landets sykehus og legekontorer. Berild håper det vil gjøre det lettere å si nei.

- Retningslinjene er en beslutningsstøtte til legene. Og jeg blir sur og grinete hvis de ikke snart begynner å følge dem nøyer, sier han.

Årlig dør 25 000 mennesker i EU som følge av resistente bakterier. I flere land er penicillin så godt som ubrukelig. I Norge har vi et helsesystem godt rustet mot resistente bakterier, og gode varslingsrutiner. Men statusen som foregangsland er i ferd med å glippe.

- Når vi har vært på kongresser i USA og Sør-Europa, så sier våre infeksjonskolleger: Se til Skandinavia, de har de eneste normale bakteriene, sier Berild. - Sånn var det inntil for fire-fem år siden. Nå ser vi resistensproblemer hver uke. ■

[a-magasinet@aftenposten.no](mailto:a-magasinet@aftenposten.no)

Kilder: Deadly Comrades: War and infectious diseases, Store Norske Leksikon, New York Times, Annals of Internal Medicine, Antibiotic Use and Resistance in India, The Bacterial Challenge: Time to React