

Antibiotikaresistens

En samling av forskningsrapporter



Sterilteknikerutbildningen 300 YH p, 2017

YrkesAkademin AB

Författare: Andreas Marklund

Handledare: Maria Hansby

Sammanfattning

Antibiotikaresistens är ett av de större hoten mot vår hälsa. För att bekämpa detta bedrivs ständigt forskning för att få en djupare förståelse för bakteriernas mekanismer. Problemet med resistens är så pass omfattande att det rör sig över nationsgränserna och inom världens länder behöver flera sektorer samarbeta för att nå lösningar. I det här arbetet görs en multianalys från forskningsrapporter för att ge en övergripande bild av hur dagens rön ser på antibiotikaresistens. Problemet är så pass stort att ekonomiska aspekter är relevanta när det talas om konkreta lösningar. Därför kommer även regeringsrapporter och ekonomers beräkningar att redovisas.

Forskarna har studerat;

- att effluxpumparna styr resistensutvecklingen i en vanlig jordbakterie
- att små mängder antibiotika kan skapa resistens
- att mutationer i genkodningen kan ge resistens mot flera olika sorters antibiotika
- antibiotikans effekt på näromgivningen
- hur de mutationer som skapar resistens påverkar bakteriens överlevnadsförmåga,
- förståelse för de kompensatoriska mutationer bakterier genomgår när antibiotika ej är närvarande
- plasmidernas mekanismer
- kombinationer av flera antibiotika för att minimalisera den effektiva dosen vid behandling,
- lämplig dosering vid behandling samt dynamiken mellan världens immunförsvar och antibiotikan.

De ekonomiska beräkningarna har kommit fram till att om dagens utveckling fortsätter kommer 10 miljoner människor att dö årligen fram till år 2050 som konsekvens av antibiotikaresistens. Idag dör årligen 700 000 människor som en följd av antibiotikaresistens. Detta innebär ett globalt produktionsbortfall med 100 triljoner amerikanska dollar för perioden 2016-2050.

Examensarbete/ Steriltekniker, 300 YH poäng vid YrkesAkademin AB, 2017.

Författare: Andreas Marklund

Antal sidor: 19

Titel: Antibiotikaresistens

Handledare: Maria Hansby

Datum: 20181021

Innehållsförteckning**Sida**

| | |
|--------------------|----|
| Bakgrund | 4 |
| Syfte och Mål | 4 |
| Metod | 4 |
| Forskningsresultat | 5 |
| Diskussion | 15 |
| Källförteckning | 17 |

Bakgrund

När antibiotikan uppfanns lades en viktig byggsten till det moderna samhället. Nu kunde man bekämpa dödliga infektioner utan att patienterna skadades allvarligt i samband med behandlingen. Redan på 1500-talet användes kvicksilver som behandling mot syfilis men det var också mycket skadligt. Långt senare år 1928 upptäcktes den första antibiotikan av en slump. Alexander Fleming hade glömt kvar bakterier som han efter några veckor hittade och fann att mögelsvamp hade bildats i skålen där bakterierna fanns. Han observerade att bakterierna närmast mögelsvampen dött och därmed uppfanns den första antibiotikan. Fleming fick tillsammans med forskarna Ernst Chain och Howard Florey nobelpriset i medicin år 1945. Chain och Florey hade funnit ett sätt att massproducera antibiotika.

Antibiotikaresistens betraktas av många som ett av de större hoten mot människans existens. Bakterier som inte kan behandlas med antibiotika orsakar redan idag miljontals dödsfall i världen och vid en fortsatt globalisering riskerar vi att se virus som tidigare begränsats till tropiska miljöer att spridas till storstäder. Många bakterier besitter en inre motståndskraft mot vissa typer av antibiotika. Andra bakterier har utvecklat en resistans mot vanliga antibiotika och det är främst dessa bakterier som utgör ett problem idag. Via mutationer blir bakterier motståndskraftiga mot antibiotika och när dessa bakterier vid upprepade och för små doser får möjlighet att anpassa sig efter antibiotikan ökar problemet med resistens.

Hela världen påverkas av antibiotikaresistens, såväl fattiga som rika länder, även om konsekvenserna är allvarligare i fattiga länder idag. Användningsområdena sträcker sig även långt utanför den medicinska världen bl.a. främja tillväxten för boskap, förhindra kontaminering av byggnadsmaterial och bekämpa mjöldagg i fruktträdgårdar.

Syfte och mål

Detta arbetes mål är att visa vad de senaste vetenskapliga rönen säger om antibiotikaresistens. För att få en adekvat översikt kring detta kommer urvalet att vara kvantitativt, d.v.s. arbetet kommer inte att djupgående redogöra för ett fåtal forskningsrapporter utan kommer istället sammanfatta ett större antal rapporter, debattinlägg och artiklar som gjorts.

Metod

Genom att göra en sammanfattning av ett flertal forskningsrapporter och referera artiklar skrivna inom ämnet ska arbetet ge en enkel och övergripbar bild av ett stort område som antibiotikaresistens. Metoderna som forskarna har använt sig av kommer inte att nämnas ingående, bara en sammanfattning av resultatet som presenterats i varje rapport. Denna prioritering anses vara nödvändig för att begränsa den stora del information som finns tillgänglig. Rapporterna är också redan opponerade och är publicerade. Ytterligare en begränsning av ämnet är en fokusering på antibiotikaanvändning inom sjukvården.

Forskningsresultat

Ett större perspektiv

2016 publicerades en brittisk regeringsrapport där det konstaterades att 10 miljoner kommer att dö varje år 2050 om inte åtgärder tas. Idag dör ca. 700 000 människor årligen av antibiotikarelaterade sjukdomar. Rapporten beräknar att den totala kostnaden mellan 2016 fram till 2050 för alla dödsfall från ineffektiva antibiotika är 100 triljoner amerikanska dollar som följd av det globala produktionsbortfallet. Det finns inte bara ett moraliskt incitament att agera utan också ett starkt ekonomiskt, vilket man insett i Storbritannien där det tillsattes 375 millioner 2015 för att förbättra övervakningen av resistent bakterier i låg- och medelinkomstländer. Storbritannien satsade även tillsammans med Kina 75 miljoner dollar till forskning på antibiotikaresistens.

Rapporten har tagit fram tio punkter som syftar till att minska efterfrågan på antibiotika¹:

1. En stor global informationskampanj.
2. Förbättrad hygien och förhindra smittspridning.
3. Minska användningen av antibiotika inom jordbruk.
4. Förbättra den globala övervakningen av resistent bakterier bland människor och djur.
5. Verka för nya, snabbare diagnoser för att minska onödig användning av antibiotika.
6. Verka för utveckling och användning av vaccin och andra alternativ.
7. Öka statusen för personal som jobbar med smittsamma sjukdomar.
8. Inrätta en global fond för forskning som är ickekommersiell och inriktad på ett tidigt stadiet.
9. Bättre incitament för att investera i ny medicin och förbättra medicinen som redan finns.
10. Bygga en global koalition via G20 och FN.

Det har på senare år nått fram till fler att problemen med antibiotika är globala och kräver därmed internationella samarbeten. När WHO presenterade sin handlingsplan 2015 blev det ett steg i rätt riktning.

Ett forskningsprojekt startades 2014 mellan Kina och Sverige och avslutas 2018. Kina är ett av världens största tillverkare och brukare av antibiotika. Forskningsarbetet ska ta fram nya strategier för att bekämpa spridning av antibiotika inom vården men även inom djurhållningen. I Kina har man framtagit en nationell handlingsplan där en mängd åtgärder presenteras. Rapporter visar positiva trender i Shanghai där användningen av antibiotika gått ner i hela hälsosektorn men samtidigt finns det oroväckande siffror från flera byar som visar att 42 % kan bära på *Escherichia coli*-bakterier, dvs en sorts bakterie som producerar enzymer som gör antibiotikan verkningslös.²

¹ https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

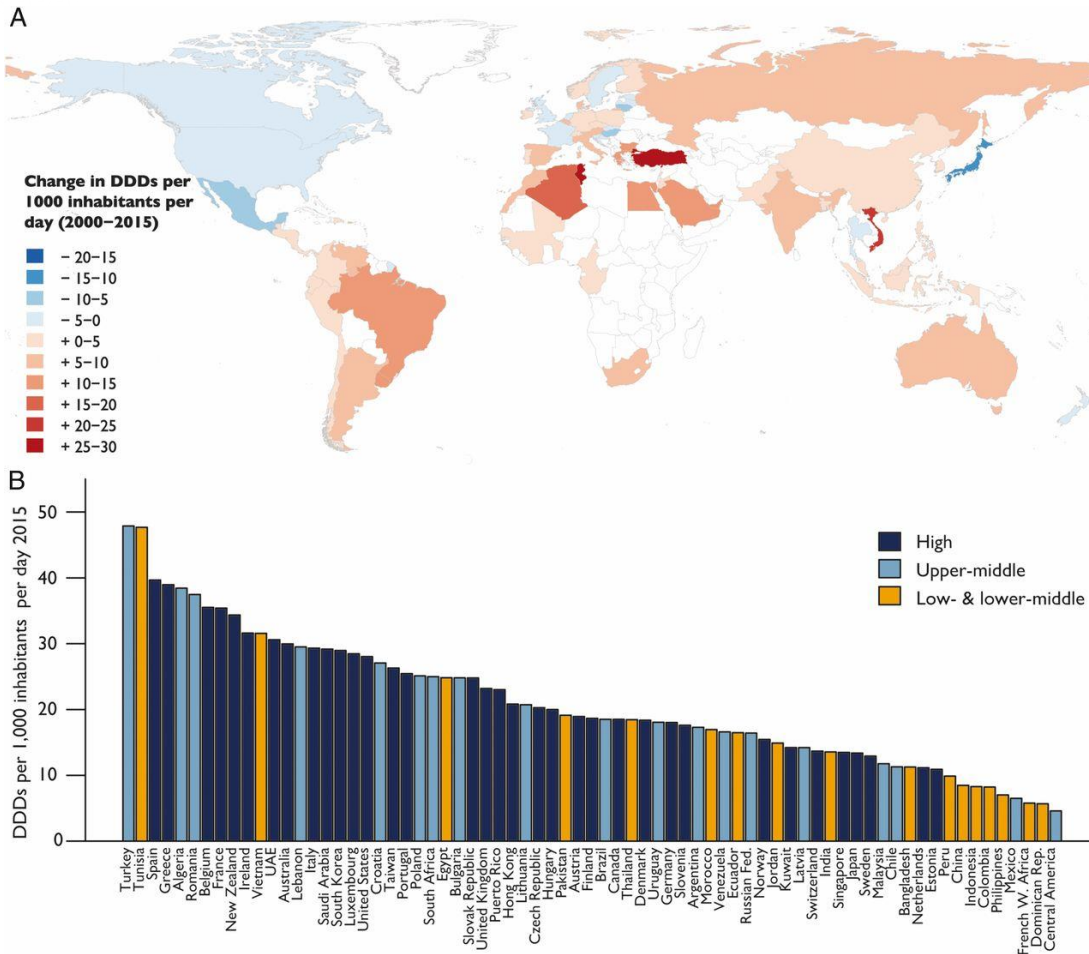
² <https://ki.se/forskning/livsviktigt-helhetsperspektiv-pa-antibiotikaresistens>

En annan rapport från Kina kom 2015 där man hittat bakterier resistenta mot polymyxin, en äldre sorts antibiotikum som används relativt sällan eftersom den är toxiskt. När antibiotikaresistensen ökat har intresset för polymyxin vuxit. Polymyxin B och E (känt som colistin) är den sista utvägen för att behandla den multiresistenta E coli bakterien.³

I USA har the center for Disease Control and Prevention (CDC) 2018 redovisat positiva resultat i kampen mot antibiotikaresistens. Genom investeringar i samtliga delstater har förbättringar skett med att identifiera och begränsa spridning av sällsynta resistenta bakterier.⁴

³ <https://www.theguardian.com/science/2015/nov/18/antibiotic-defences-against-serious-diseases-under-threat-experts-warn>

⁴ <https://www.cdc.gov/media/releases/2018/p0110-fighting-antibiotic-resistance.html>



Bilden visar ökningen per capita av antibiotikaförbrukning

Om inga omfattande åtgärder genomförs beräknas den globala konsumtionen av antibiotika att öka med 200 % år 2030 jämfört med 2015. Denna beräkning är baserad på ökningen inom 76 länder mellan åren 2000 - 2015. Ökningen var störst i låg och medelinkomstländerna och det observerades ett tydligt samband mellan ökad BNP per capita och ökad antibiotikakonsumtion. I höginkomstländer minskade konsumtionen per capita men trots denna utveckling var förbrukningen större i de rikaste länderna jämfört med de fattigaste även då de bakteriella sjukdomarna är fler i de fattiga länderna. Med tiden spås de fattigare ländernas konsumtion att hinna ikapp och till slut gå om de rika länderna om en attitydförändring inte sker. I låg-och medelinkomstländerna anses en urbanisering vara ytterligare en av orsakerna till ökad antibiotikaförbrukning eftersom dessa trender lett till fler virussjukdomar som i sin tur felaktigt behandlats med antibiotika. Luftföroreningar bidrar också med att skapa fler luftvägsinfektioner som behandlas med antibiotika.⁵

⁵ <http://www.pnas.org/content/early/2018/03/20/1717295115>

Antibiotikaresistens i Sverige

I Sverige har denna fråga varit prioriterad inom forskningen under många års tid. Antibiotikaresistensen blev tidigt uppmärksammasad och därmed vidtogs åtgärder för att hindra spridningen och onödig användning. T.ex. var Sverige först i EU med att förbjuda antibiotika som tillväxtfrämjande i foder inom djurnäringen redan år 1986. Denna medvetenhet har gett oss ett gynnsamt läge för att bekämpa antibiotikaresistens hos både djur och människor. Resultatet visar sig i t.ex. den låga förekomsten av meticillinresistens hos gula stafylokocker.

I Sverige har förskrivningen av antibiotika på recept har gått ner med 40 % sedan mitten av 90-talet. Inom djurhållningen har Sverige lägst användning av antibiotika inom EU och sedan 80-talet har den användningen gått ner med 60 %. Bland djurhälsoorganisationer, djurhälsopersonal råder en samsyn att en restriktiv användning av antibiotika är att föredra. En annan bidragande orsak att Sveriges förbrukning av antibiotika är låg är den allmänt goda djurhållningen. Hälsosamma djur kräver mindre antibiotika.

Övervakningen av resistensen är en viktig förutsättning för minskad spridning. Sjukvården tar odlingar på patienter som ger uppdaterade data om resistensen bland befolkningen. Sveriges laboratorium är standardiserade och systemet bygger på att laboratorierna deltar frivilligt i övervakningen av resistensen samt att anmälningar görs via smittskyddslagen. Folkhälsomyndigheten ansvarar för att sammanställa och analysera nationella data för antibiotikaresistens, antibiotikaförbrukning, förekomst av vårdrelaterade infektioner och antibiotikaanvändning på särskilda boenden. Antibiotikaresistens bland livsmedelsproducerande djur samt livsmedel övervakas av statens veterinärmedicinska anstalt, i samarbete med livsmedelsverket. Prover tas årligen på djur för att se till att det inte finns spår av antibiotika i nära anslutning till slakt. Årligen tas det fram rapporter från statens veterinärmedicinska anstalt och folkhälsomyndigheten där resultatet av antibiotikaresistensen redovisas.⁶

2017 lade folkhälsomyndigheten fram två prognoser för direkta och indirekta kostnader och andra konsekvenser av antibiotikaresistens i Sverige. Dessa prognoser sträcker sig fram till 2030 samt 2050, använder sig av grunddata från 2012-2016. År 2016 rapporterades drygt 15 500 fall av anmälningspliktig antibiotikaresistens och utifrån dessa siffror gjordes en uträkning att 2030 skulle detta röra sig om 32 000 fall och senare 2050 drygt 70 000 fall. De ekonomiska kostnaderna utifrån dessa beräknade siffror skulle då bli 4.3 miljarder kronor fram till 2030 och totalt 15.8 miljarder kronor fram till 2050. I de ekonomiska beräkningarna har man räknat på direkta kostnader så som själva antibiotikabehandlingen och smittspridningen. De indirekta kostnaderna innefattar sådant som inte är direkt kopplat till en individuell patient, t.ex. utökade kostnader vid utbrott med smittspridning, ändrade behandlingsstrategier eller kostnader som följd av förlorad produktivitet från sjukskrivningar. Värt att nämna är att folkhälsomyndigheten gjort dessa beräkningar utifrån dagens rutiner

⁶ <https://www.vr.se/download/18.514d156f1639984ae078e583/1529480567465/Svensk-strategi-for-arbetet-mot-antibiotikaresistens.pdf>

inom hälsovården. Det är inte osannolikt att en effektivisering kring rutiner kommer att ske i framtiden.⁷

I Sverige har studier utförts på hur vanligt förekommande antibiotikaresistens är bland friska förskolebarn. Studien visar på hur vanligt ESBL (betalaktamas med utvidgat spektrum) och vancomycin-resistenta enterokocker är och även hur vanligt förekommande potentiellt farliga virus, bakterier och parasiter är bland friska barn. ESBL är en grupp enzymer som angriper viktiga antibiotika och gör dessa verkningslösa. ESBL sprids ofta bland tarmbakterier, förekommer i hela världen och är den snabbast växande resistensen i Sverige. VRE är en sorts tarmbakterier som blivit resistenta mot det vanliga antibiotikumet vancomycin VRE är mindre vanligt än ESBL men det har förekommit dödsfall även i Sverige.

Fyra studier genomfördes, tre stycken år 2010 och en år 2016. I den första studien konstaterades att 2,9 % av barnen bar på ESBL. Det kunde även konstateras att en del barn hade spridit resistens mellan varandra på förskolorna. Internationellt är den siffran låg. Studie nr 2 visade att inget av barnen bar på VRE. Den tredje studien jämfördes prover mellan försommaren och hösten på förekomsten av magsjukesorganismer som visade att det fanns ytterst få i omlopp. Däremot visade den fjärde studien, som gjordes 2016 att förekomsten av ESBL ökat med 20,1 %. Vad denna ökning beror på vill inte forskaren spekulera i. Det observerades inte att personal skulle misskött hygienrutinerna. Spridningen skedde sannolikt mellan barnen.⁸

Antibiotikarester som släpps ut i miljön vid tillverkningen är en av de stora bidragande orsakerna till ökad antibiotikaresistens. Därför bör vi i Sverige enbart köpa in antibiotika från länder med strikt kontroll av läkemedelstillverkningen. Apoteken har här en möjlighet att påverka utvecklingen via upphandlingar. Det är också viktigt att förbättrade reningstekniker utvecklas för att kunna bryta ner den antibiotika som förorenar miljön. I Sverige och i resten av världen måste de ekonomiska incitamenten öka för att utveckla nya antibiotika. Detta har presenterats som ett förslag tidigare på en nödvändig åtgärd mot antibiotikaresistens men det är fortfarande svårt att få investeringar i framtagandet av nya antibiotika för det i praktiken innebär att ett framtagande av ett läkemedel som används under en kort tid och i en så pass liten utsträckning som möjligt.⁹

Mekanismer

Antibiotika dödar eller stoppar vanligen bakterier vid behandling. Det finns en annan möjlighet att bekämpa patogena bakterier, nämligen att frånta dem deras virulens. Detta innebär att kroppen sedan kan ta hand om bakterierna genom immunförsvaret. De resistenta bakterierna behöver heller inte konkurrera med de stammar som dödas vid en antibiotikakur. För att ta bort bakteriernas sjukdomsalstrande förmågor behöver man först förstå de

⁷ <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/framtida-kostnader-for-antibiotikaresistens/>

⁸ <http://uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1056157/FULLTEXT01.pdf>

⁹ <https://www.lakemedelsvarlden.se/miljostyrd-upphandling-viktig-mot-antibiotikaresistens/>

mekanismer som sätts igång när bakterien hamnar i en ny miljö, dvs människokroppen. Om man kan angripa dessa mekanismer oskadliggörs bakterien. Ett exempel på en sådan mekanism är att många bakterier bildar hårlignande proteinfibrer som kallas pili. Pili används för att kunna fästa på celler och infektera dem.¹⁰

Den vanliga jordbakterien *Pseudomonas aeruginosa* är en av de största orsakerna till att drabbas av cystic fibrosis som är en recessiv ärftlig sjukdom. Denna bakterie har klassats som top 10 av de allvarligaste hoten från antibiotikaresistens. Effluxpumparna är de som spelar en stor roll i resistensutveckling hos denna bakterie. Tidigare har förståelsen för hur dessa mekanismer fungerar varit begränsad men nu visar forskning att Effluxpumparna driver ut antibiotikan från cytoplasmen vilket begränsar antibiotikan att nå fram till sitt mål. Forskningen har funnit att transkriptionsregulatorn CpxR styr den större effluxpumpen i bakterien.¹¹

Små mängder antibiotika har visat sig kunna skapa antibiotikaresistens. Forskare har undersökt hur exponering av små doser av antibiotika under ett längre tidsspänn påverkar antibiotikaresistens hos bakterier. Detta är viktigt att känna till eftersom en patient som behandlats med antibiotika för vidare en del av den dosen med urinen via avloppsvatten som senare sprids vidare till vattendrag och mark. Konsekvensen av detta är att de miljöer som utsatts för den spridningen nu innehåller små mängder antibiotika. Vid djuruppfödning i länder där det används stora mängder antibiotika för att främja tillväxten hos djuren sker då en spridning mellan djur och människor via t.ex. livsmedel. Studier visar att bakterier som exponerats av låga doser antibiotika med tiden utvecklats resistens mot antibiotikanivåer som var betydligt högre än de nivåer bakterierna ursprungligen utsattes för. I samma studie syns att mutationerna som skapar resistens hos bakterierna är av en annan sort om de utsätts för låga doser antibiotika jämfört med höga doser. De mutationer som sker har var och en i sig låg resistens men tillsammans bildar de en hög resistens. Rapporten fann även att de gener som tidigare antibiotika inte ansetts vara resistensgener är där mutationerna uppstått under de längre doserna.¹²

Resistens via kromosommutationer är vanligtvis begränsat till en specifik antibiotika, eller antibiotikaklass. Nya rön visar att mutationer i genkodning i ribosomet för *Mycobacterium smegmatis* skapar resistens mot flera andra sorters antibiotika. De här mutationerna påverkar hopsättningen av ribosomer som är ett komplext molekylärt system som hjälper till att bygga proteiner. Mutationerna bildar antibiotikaresistens men gör samtidigt att bakterierna förökar sig långsammare. Detta visar sig i miljöer fria från antibiotika. Där klarade sig bakterier utan mutationer bättre. Det motsatta gäller i miljöer som innehöll flera olika sorters antibiotika. Där klarade sig bakterier med mutationer bättre då de lättare kunde skapa resistens mot andra läkemedel. Mutantbakterierna skulle kunna verka som en språngbräda mot stark multiresistens.

¹⁰ <https://www.lakemedelsvarlden.se/avvapnade-bakterier-minskar-antibiotikaresistens/>

¹¹ <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005932>

¹² <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04059-1>

Vissa typer av bakterier, t.ex. mykobakterier som bl.a. är en av orsakerna till tuberkulos och spetälska kan bara skapa antibiotikaresistens genom att förändra sina redan befintliga gener. Bildandet av multiresistens har tidigare ansetts bero på flera olika mutationer som skett stegvis men nu öppnar sig möjligheten att enskilda mutationer kan göra bakterier multiresistenta.¹³

Resistens är inte bara en egenskap hos enskilda bakterier utan kan även gälla på hela bakteriekolonier. Forskning visar att intracellulärt antibiotikametaboliserande enzym i en ickepatogenisk bakteriefamilj kan skapa resistens när två olika bakterier växer ihop. Enzymet i de ickepatogena familjerna deaktiverar antibiotikan i närområdet vilket leder till att vissa bakterier skyddar andra ickeresistenta bakterier. Tidigare har man saknat kunskap om antibiotikans effekt på näromgivningen.

Gener som överför antibiotikaresistens kan klassificeras efter dess funktionalitet. En klass håller den cykloplastiska läkemedelsnivån låg genom att förhindra att läkemedlet når fram eller att den för ut läkemedelsmolekylerna. En annan klass förändrar enzymerna av de bakterier som blir attackerade av antibiotika med att ändra de ställen som binder läkemedlet eller att byta ut hela dess funktionella enhet. En tredje klass ändrar själva läkemedelsmolekylerna och denna klass är den enda som kan skapa passiv resistens.¹⁴

För att kunna bekämpa antibiotikaresistens är det viktigt att förstå att olika bakterier utvecklar resistens olika snabbt. Ur ett evolutionärt perspektiv finns det fortfarande kunskapsluckor kring varför denna skillnad finns. När en bakterie tillförskaffar sig resistens via mutationer gör den att tidigare läkemedel blir verkningslösa men hur dessa mutationer faktiskt påverkar bakteriens överlevnadsförmåga är inte självklart. Därför har en forskargrupp övervakat tusentals mutationer som skett på bakterien *Escherichia coli* när den spontant reagerar genetiskt på angrepp från 8 olika antibiotika med normal dos. Resultatet visar att variationerna och bakteriernas förändrade förmåga att hantera antibiotika är enorma mellan olika antibiotika som användes i studien och att mutationerna även påverkas av mängden antibiotika man använder. Testerna visar även att förändringarna i tolererad läkemedelskoncentration som uppstår från resistensbildande mutationer är lika för all antibiotika med ett undantag för ett antibiotikum som heter nitrofurantoin. Genom mätningar från denna studie kan man göra uppskattningar om hur snabbt en resistens kan utvecklas.¹⁵

Mutationerna som skapar resistens är kostsamma för bakterierna när antibiotikan inte är närvarande. Bakterier kompenserar för detta genom andra sorters mutationer mellan resistenserna. Förståelse för de kompensatoriska mutationerna är viktig för att förstå spridning av antibiotikaresistens. Antibiotika angriper väsentliga cellulära funktioner som translation (dvs den process i cellerna där ribosomerna använder mRNA för att bygga protein) eller cellväggens biogenes. Resistens kommer från mutationer som påverkar dessa funktioner. Däremot är dessa mutationer skadliga för bakterierna när antibiotikan inte finns

¹³ <https://elifesciences.org/articles/20420>

¹⁴ <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2000631>

¹⁵ <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002299>

närvarande (de förökar sig långsammare). De kompensatoriska mutationerna är viktiga att förstå i kampen mot resistens. Det har tidigare studerats bakteriers kompensatoriska mutationer för enskilda resistenser, med andra ord bakterier som bara är resistenta mot en antibiotika. Nu har forskning gjorts på bakterier med multiresistens. Det sker en frekvent interaktion mellan de mutationer som skapar resistens och detta skulle kunna innebära att de kompensatoriska mutationerna skiljer sig mellan de bakterier som har resistens mot en antibiotika och de som är multiresistenta. Genom att jämföra de kompensatoriska mutationerna bland bakterien E Coli som har både enskilda och multiresistens upptäcktes att de med multiresistens kompenserar fortare än de med bara en antibiotikaresistens. Detta kan bero på att multiresistens är mer kostsamt för bakterier och därför behövs de kompensatoriska mutationerna mer. Forskningen visar att det är troligt att interaktionen mellan antibiotiskmultiresistens leder till snabbare kompensation när antibiotikan inte är närvarande vilket gör att multiresistenta bakterier stabiliseras.¹⁶

Bakterier innehåller konjugativa plasmider som är drivmekanismer till spridningen av resistens mot antibiotika som används som sista utvägen. Plasmider innehåller en relativt liten mängd information vilket gör att de kan lätt överföras mellan bakterier. För att avgöra vilka generella mönster plasmider går igenom evolutionärt har man studerat plasmidernas mekanismer. Bekämpningen av antibiotikaresistens kräver en förståelse för varför plasmiderna bland bakterier även när det inte finns antibiotika närvarande. Det finns ännu inga tydliga mönster att utläsa från de adaptiva mekanismerna. Det finns en mångfald av genetiska lösningar för plasmidernas bestående vilket tidigare indikerat att det möjligtvis inte finns en generell mekanism att attackera i framtida antibiotisk behandling. Forskning visar dock att det nu möjligtvis finns mönster bland plasmider och deras nya värdar som kan stabilisera antibiotikaresistens. Det har även visats att kompensatorisk evolution kan driva bakterierna mot mutualism, dvs en symbios där olika arter gynnar varandra.¹⁷

Dosering av antibiotika vid behandling

För att förstå och förbättra redan existerande antibiotika har forskare angripit problemet från en ny vinkel. Forskning har gjorts på hur små doserna kan vara och samtidigt effektiva. Testerna gjordes med att samtidigt använda sig av två antibiotika med minimal dos och se vilken behandling som fungerade bäst. Tanken är att två olika antibiotikum kan fungera i symbios med varandra vid en enskild behandling. Målet är att maximera sensibiliseringen av bakterierna, med andra ord att ett antibiotikum gör bakterien känslig mot det andra antibiotikumet. Efter flera tester lyckades man döda bakterier i doser som annars hade lett till en misslyckad behandling eller resistens.¹⁸

Liknande forskning har förts på annat håll. Ett sätt att använda antibiotika är att kombinera antibiotika som samverkar med varandra och på så sätt är mer effektiva tillsammans än vad de är ensamma. Sådana här antibiotika kan t.om. hämma förökningen av bakterier som

¹⁶ <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2001741>

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687759>

¹⁸ <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002104>

annars är resistenta mot ett av antibiotikum som ingår i behandlingen. Problemet är att den här sortens antibiotika är sällsynta och svåra att identifiera. Det svåra här är att göra med vilka nivåer vi pratar om. En miljon olika kombinationer är möjliga utifrån en relativt liten skala molekyler, 1000 stycken. Det är däremot inte omöjligt och speciella metoder har tagits fram för att hitta paren av antibiotika som samverkar. När man löst de vägar som ligger till grund för synergiska interaktioner kan sedan ytterligare små molekyler som verkar genom liknande mekanismer identifieras och därmed få ett sätt att kringgå antibiotikaresistens.¹⁹

Doseringen av antibiotika är problematisk. Vissa antibiotika är mest effektiv med höga doser periodvis medan annan antibiotika fungerar bäst i minimala mängder. Det saknas tillräcklig kunskap kring de mekanismer som avgör vad som är den lämpligaste doseringen, vilket leder till långa och kostsamma experiment. Genom att både beskriva bakteriell tillväxt och intracellulär antibiotikamålbinding har effekterna av varierande antibiotikakoncentrationer på bakterieceller och bakteriepopulationer undersökts. Modeller har framtagits som visar vilken kemisk dynamik som rör sig kring läkemedelsmålbinding. I praktiken kan dessa modeller användas som verktyg när det ska avgöras vilken antibiotikabehandling som är mest lämplig. Modellerna kan även användas vid behandling av andra sjukdomar som HIV, malaria och cancer eftersom kunskapen om läkemedelskoncentrationens påverkan är begränsad även där.²⁰

Det råder en debatt inom forskarvärlden vilken sorts antibiotikabehandling som är bäst, aggressiv eller moderat. Immunitet hos värden är viktigt att ha i åtanke men är ofta en förbisedd faktor. Detta har studerats genom en matematisk modell över infektionsdynamik mellan värdens immunförsvaret och antibiotikan. Testerna visar att det finns fördelaktiga behandlingsstrategier som stärker synergien mellan värdens immunitet och antibiotikan. Denna synergi uppnås genom moderat behandling kombinerat med bra timing, minskad dosering av läkemedel samt korta behandlingstider.²¹

I Storbritannien har en rad infektionsexperter gått ut med att läkare bör sluta föra budskapet till patienter att det innebär en ökad risk för resistensutveckling om de avslutar en förskrivna antibiotikakur. Det finns svag bevisning att så vore fallet. Istället innebär det en ökad risk om behandlingen fortgår längre än nödvändigt. Historiskt sätt fastställdes antibiotikakurer av rädsla för en underbehandling med mindre oro för överanvändning. Studier saknas i de flesta fall för att identifiera vilken minimumnivå som är mest effektiv. För opportunistiska patogener för vilka resistens utgör störst hot har inga kliniska prövningar visat ökad risk för resistens hos patienter som tar kortare behandlingar. För enskilda patienter är kortare behandlingar klart bättre. Inte enbart för att den enskilda patientens risk för resistenta infektioner ökar av tidigare exponering av antibiotika utan också för att minskad exponering genom kortare behandlingstid är förenad med minskad risk för resistent infektion och bättre kliniskt utfall.

¹⁹ <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2001644>

²⁰ <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005321>

²¹ <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1004857>

Antibiotika är en dyrbar och ändlig naturresurs som bör användas mer moderat och därför skraddarsys vid behandling av enskilda patienter.²²



Flera bakteriofager angriper en bakterie

Hur kommer bakteriofager påverka antibiotikaresistens?

Ordet bakteriofag betyder bakterieätare. Bakteriofager är virus som angriper sjukdomsframkallande bakterier i kroppen. Processen fungerar går till så att viruset tränger sig in i bakterien där den förökar sig och sen spränger bakterien. Skillnaden mellan antibiotika och bakteriofager är att bakteriofager attackerar bara en eller några få stammar medan antibiotikan kan slå ut andra viktiga funktioner hos andra bakterier hos värden. Under optimala omständigheter kan bakteriofagen slå ut skadliga bakterier utan att störa närliggande mikrober. Denna styrka är samtidigt en svaghet då man måste veta exakt vilken bakterie som orsakat en infektion och därmed välja ut rätt bakteriofag. Lättare ytliga skador kan effektivt behandlas med bakteriofager men inre infektioner är svårare då det behövs stora doser virus för att komma åt bakterierna i blodet.

För vissa bakterier är det få antibiotika som hjälper. Där kan bakteriofager vara ett alternativ. Icke resistent celler kan inte ta upp fager vilket innebär att en sådan sorts genörföring inte är möjlig och därmed fortsätter inte antibiotikan att sprida sig. Problemen med fager är att de bara äter en viss sorts bakterie och om de helt skulle ersätta antibiotika behöver tusentals olika fager tas fram. För att göra fager mer effektiva och ge dem möjlighet att

²² <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3418>

angripa en större bredd av bakterier är det idag möjligt att genmodifiera dem men dit har forskningen inte kommit än.

En annan fördel med bakteriofager är att de är billiga att ta fram och inte svåra att hitta eftersom de finns runt bakterierna som de infekterar. Det är även möjligt att behandla med antibiotika och bakteriofager samtidigt och då tvinga bakterien att anpassa sig efter både antibiotikan och fagen. Kombinationen av dessa två bekämpningsmetoder klarar t.om. att döda antibiotikaresistenta bakterier.²³

Diskussion

En analys av hotet från antibiotikaresistens är svår att göra då frågan är så pass omfattande. Det är svårt att spekulera i vad som händer om multiresistenta bakterier som är resistenta mot alla kända antibiotika sprider sig över hela världen. Efter att ha läst och analyserat de forskningsrapporter och artiklar som redovisats i detta arbete är det ändå rimligt att inta en viss optimism. Ny förståelse för resistensutveckling sker ständigt och det finns ett flertal idéer på eventuella lösningar. Problemet är inte heller lika underskattat idag som det tidigare varit. Informationskampanjer på en större global skala har visat sig vara effektivt. Internationellt samarbete pågår och vi ser positiva rapporter från Kina och USA. Sverige har med sina goda förutsättningar en unik möjlighet att fortsätta vara ett föregångsland.

Om de ekonomiska beräkningarna stämmer är framtida kostnader stora men inte oöverkomliga. Rapporterna ger en realistisk kostnadsbild men de är också beräknade utifrån att världen inte radikalt förändras och de bygger på dagens rön, inte morgondagens. Det är samtidigt viktigt att göra preliminära uppskattningar för att få en konkret uppfattning av magnituden av ett så pass stort ämne som antibiotikaresistens är. Det är också viktigt att kunna inse utmaningen utan att bli överväldigad av den. Världen är mer globaliserad idag vilket gör att spridningen kan ske snabbare men samtidigt är kunskapen om hur man bör isolera resistenta bakterier och övervakningen av dem är också förbättrad.

Med en försiktig optimism över de vetenskapliga framsteg som sker kan inte de negativa uppgifterna från låg- och medelinkomstländer ignoreras. Även om kunskapen kring vikten av förbättrad hygien får större genomslag återstår utmaningen med bristande infrastruktur och allmänt sämre förutsättningar för att bekämpa antibiotikaresistens. Inte nog med att klimatet i många låg- och medelinkomstländer är mer gynnsamt för bakterier utan det försvårar ytterligare att de olika samhällsorganen inte samarbetar lika effektivt som i rikare länder. Det är inte osannolikt att förbrukningen av antibiotika kommer fortsätta öka i kapp med ökad BNP eftersom det nu finns en större efterfrågan än tillgång på antibiotika i de fattigare länderna.

Ekonomiska faktorer har nämnts i ett par av rapporterna. En av de större utmaningarna är att det inte är lukrativt att ta fram nya antibiotika. Därför måste denna utveckling ske via subventioner.

²³ <http://files.webb.uu.se/uploader/858/BIOKand-17-010-S%C3%B6renby-Zara- uppsats.pdf>

En annan nödvändig lösning är att minska köttproduktionen i hela världen. Om kött ska produceras billigt hålls djuren under förhållanden som inte är sanitära och därmed ökar sjukdomarna och med dem förbrukningen av antibiotika.

Eftersom problemet med antibiotikaresistens är så pass storskaligt är lösningarna lika storskaliga. De fattiga länderna behöver en helt ny samhällsuppbyggnad för att kunna möta de växande hoten. En av anledningarna till att Sverige har ett gynnsamt utgångsläge är att vi redan har en välfungerande statsapparat. Myndigheter kan lättare samarbeta med varandra än de kan i många andra länder. Detta är viktigt för övervakningen av resistent bakterier.

Källförteckning

Elektroniska dokument

1. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf (180512)
2. <https://ki.se/forskning/livsviktigt-helhetsperspektiv-pa-antibiotikaresistens> (180702)
3. <https://www.theguardian.com/science/2015/nov/18/antibiotic-defences-against-serious-diseases-under-threat-experts-warn> (180702)
4. <https://www.cdc.gov/media/releases/2018/p0110-fighting-antibiotic-resistance.html> (180712)
5. <http://www.pnas.org/content/early/2018/03/20/1717295115> (180804)
6. <https://www.vr.se/download/18.514d156f1639984ae078e583/1529480567465/Svensk-strategi-for-arbetet-mot-antibiotikaresistens.pdf> (180803)
7. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/framtida-kostnader-for-antibiotikaresistens/> (180804)
8. <http://uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1056157/FULLTEXT01.pdf> (180805)
9. <https://www.lakemedelsvarlden.se/miljostyrd-upphandling-viktig-mot-antibiotikaresistens/> (180805)
10. <https://www.lakemedelsvarlden.se/avvapnade-bakterier-minskar-antibiotikaresistens/> (181001)
11. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005932> (180905)
12. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-04059-1> (180913)
13. <https://elifesciences.org/articles/20420> (180808)
14. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2000631> (181010)
15. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002299> (181004)
16. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2001741> (181001)
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687759> (180810)
18. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002104> (180810)
19. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2001644> (180810)
20. <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1005321> (180810)
21. <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1004857> (180810)
22. <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3418> (180810)
23. <http://files.webb.uu.se/uploader/858/BIOkand-17-010-S%C3%B6renby-Zara-uppsats.pdf> (181001)