

FOTO: kollage av modifierade bilder från pixabay.com

ANTIBIOTIKARESISTENS

Ett globalt problem i fokus

TEXT: Ida Solum, Bioresurs, har intervjuat Linus Sandegren, docent i medicinsk bakteriologi och verksam i ledningsgruppen för Uppsala antibiotikacentrum vid Uppsala universitet, linus.sandegren@imbim.uu.se

INTERVJU *Bakterier blir lätt resistenta mot i princip alla sorters antibiotika – och vår användning av antibiotika driver på resistensutvecklingen. Linus Sandegren är projektkoordinator vid Uppsala antibiotikacentrum och forskare vid Uppsala universitet och har studerat bakteriers utveckling av antibiotikaresistens i många år.*

Hur ser läget ut i världen idag när det gäller resistensproblematiken?

Problemen med antibiotikaresistenta bakterier skiljer sig mycket åt mellan olika delar av världen, men det är tydligt att de länder som använder mycket antibiotika har större problem. Enligt en ny uppmärksammad rapport* dör nära 1,3 miljoner människor varje år av resistenta bakterier, där infektionerna borde ha gått

* Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399:10325.

Studien beskrivs även på www.reactgroup.org, i en artikel som publicerades den 20 januari 2022 under News and Opinions: *Antibiotic resistance claims more than 1,2 million lives a year, says new large study.*

att behandla med antibiotika. Läget i Europa varierar med stora skillnader mellan länder. I Norden ligger vi bra till, problemet för oss är framförallt när personer på resa får med sig resistenta bakterier från andra delar av världen. Italien däremot är ett europeiskt land som är hårt drabbat och står för en tredjedel av alla dödsfall som orsakas av resistenta bakterier i Europa.

I utvecklingsländer som saknar möjlighet till testning är det svårt att uppskatta hur stort problemet är med resistenta bakterier. Dessa länder har bara tillgång till ett fåtal antibiotikasorter, vilket gör att mycket allvarliga situationer uppstår när bakterier utvecklar resistens mot dessa. Men, vi ska komma ihåg att fler människor dör idag på grund av att de inte har tillgång till antibiotika än antalet som dör på grund av resistenta bakterier.

Vad är det som driver utvecklingen av resistenta bakterier?

På det stora hela är det människors användning av antibiotika som ger oss resistenta bakterier. Ju mer antibiotika människorna i ett land använder, desto större problem med resistens. Mikroorganismer förflyttar sig visserligen mellan djur och människor, exempelvis genom direktkontakt för bönder eller vid slakterier, och även via maten beroende på hur tillagningen sker, men spridningen av resistenta bakterier sker framför allt från människa till människa.

Inget pekar på att resistensen är på väg att minska. Tittar vi i Sverige så ökar resistensen även om vi minskar antibiotikaanvändningen. Varje år upptäcks fler fall där människor bär på resistenta bakterier. Men medvetenheten om resistensproblematiken har ökat, kanske inte i hela världen men framförallt inom EU. Problemet tas alltmer på allvar, även av FN som placerar antibiotikaanvändning och resistensutveckling högt på agendan. Så även om antalet fall inte minskar så lyfts frågan mer idag.

Varför används antibiotika till djur i livsmedelsindustrin?

Man använder antibiotika för att djur är sjuka, det är grundprincipen. Sedan kan man ge antibiotika i förebyggande syfte och det har också visat sig öka tillväxten, men det är numera omdebatterat. Kanske stämde det på 1940–1950-talet, men idag har kraftfodret utvecklats så pass att djuren nog växer maximalt ändå och troligtvis har inte antibiotika så stor betydelse för tillväxten längre. 2006 beslutades det

på EU-nivå att antibiotika inte får användas i syfte att öka tillväxten hos djur. Sverige fattade samma beslut redan 1986. Men det har varit en övergångsperiod på EU-nivå och 2018 röstades en ny förordning igenom för att skärpa regelverket.

Antibiotika kan dock ges till hela besättningar för att förhindra smitta, till exempel inom kycklingindustrin där det är omöjligt att behandla på individnivå, där behandlas alla eller inga. Därför används antibiotika fortfarande mycket inom djurindustrin.

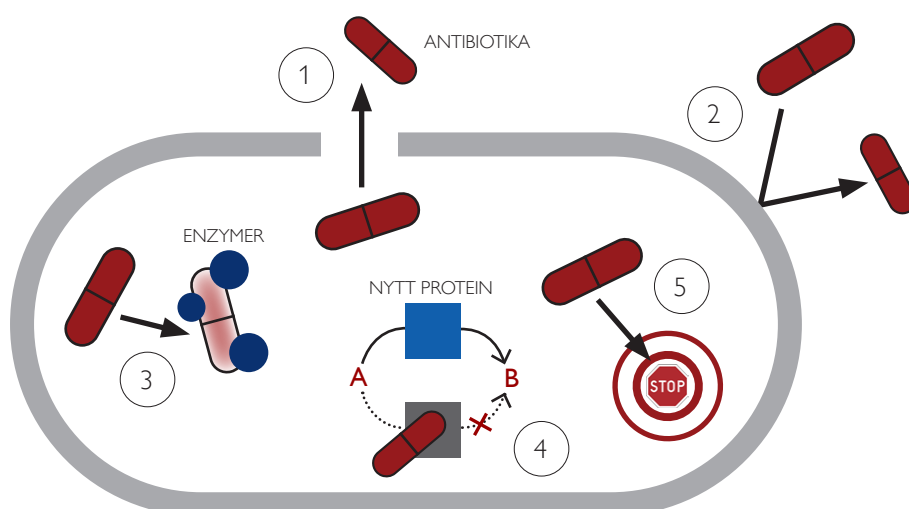
I Sverige har vi tydliga regler vad gäller djurhållning och inte så stora problem med smittspridning mellan djur. I kombination med tydliga restriktioner mot överanvändning av antibiotika gör detta att vi ger relativt lite antibiotika till våra djur. Om antibiotika får användas fritt kan man komma undan med en sämre djurhållning. I fattiga länder går djuren ofta fritt och möter även vilda djur. Om djuren smittas och dör får det stora konsekvenser för ägaren. Därför ges ofta foder med antibiotika vilket också förhindrar diarréer och andra infektioner som kan uppstå på grund av smutsigt vatten.

Vad händer i bakterier som blir resistenta mot antibiotika?

Det finns flera olika sätt för bakterier att överleva en antibiotikabehandling, se illustration nedan.

Resistensen beror på att det sker slumpmässiga mutationer eller att bakterierna plockar upp resistensgener från andra bakterier som kan ge bakterierna förmåga att hantera antibiotika. När bakterier utsätts för antibiotika selekteras de individer fram som bär på någon form av resistensmekanism bland sina

MEKANISMER SOM KAN GÖRA BAKTERIER RESISTENTA MOT ANTIBIOTIKA



1. Antibiotikan pumpas ut ur bakterien.
2. Förändringar i cellmembranet gör det svårare för antibiotikan att ta sig in.
3. Antibiotikan förstörs av enzymer i bakterien.
4. Bakterien uttrycker nya alternativa proteiner med samma funktion som dem antibiotikan hämmar.
5. Antibiotikans mål förändras så att antibiotikan inte kan påverka bakterien längre.

” It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body. The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.”

Alexander Fleming, Nobelpristalet 1945

egenskaper. Med tiden dyker det upp nya mutationer i gener som ger resistens, vissa mekanismer är bättre än andra och dessa fortsätter att selekteras fram. Det är framförallt när nya antibiotika introduceras som vi kan se att nya sorters resistenser dyker upp.

Ett exempel är då en ny variant av betalaktam-antibiotika (cefalosporiner) upptäcktes och började användas för att behandla infektioner mot Gram-negativa bakterier som *E. coli*. De sjukdomsframkallande bakterierna blev väldigt fort resistent eftersom de plockade upp gener för betalaktamaser från andra icke sjukdomsframkallande bakterier som redan bar på dessa. Betalaktamaser är enzym som kan bryta ner betalaktamantibiotika. För att motverka resistensen modifierade man antibiotikan genom att ändra på vissa sidokedjor, vilket gjorde att den inte kunde brytas ner av enzymet längre. Men sedan dess har slumpmässigt uppkomna varianter av enzymet selekterats fram, som återfått förmågan att bryta ner antibiotika och därmed återigen gjort bakterierna resistent mot denna antibiotikasort. Det pågår en ständig kamp mellan bakterier och nya varianter av antibiotika.

Fördelen med resistens hos en bakterie är given, men finns det några negativa konsekvenser för bakterien?

En viss resistensmekanism kan vara till nackdel för bakterien om det ”kostar” att bära på den när antibiotika inte finns närvarande, beroende på hur stor kostnaden är. Mutationer och resistensmekanismer förändras över tid. En speciell plasmid som vår forskargrupp undersökt innehåller 13 olika resistensgener och detta kostar cirka tre procent i tillväxt för bakterien. Det är en skillnad, men inte så stor, och av dessa 13 gener har vi kommit fram till att det framförallt är två som står för kostnaden – majoriteten av generna är helt ”kostnadsfria” för bakterien.

Somliga ger alltså en viss kostnad och andra gör det inte alls. Men så fort det kommer in antibiotika i bilden är kostnaden borta för då har bakterierna med resistensgener ingen konkurrens längre.

Varför tas det inte fram några nya antibiotika och hur har forskningen inom detta fält förändrats?

Antibiotikaproduktionen började med fynden av antibakteriella produkter i naturen, som till exempel penicillin. Under 1980–1990-talen utvecklades många nya tekniker och förhoppningen var att det skulle bli möjligt att designa molekyler som kunde angripa specifika mål i bakterierna. Man har dock inte lyckats ta fram några nya antibiotika på det här sättet. Viktiga system att angripa hos bakterier har hittats och molekyler som binder till dessa har designats, men ofta uppstår problem med lösligheten eller med att få in molekylerna i bakterien, speciellt de Gramnegativa bakterierna. Man kan inspireras av naturliga antibiotika som ”designats” genom evolutionära processer under många miljoner år, men dessa strukturer är ofta stora och komplicerade och inte den sortens molekyler som kan tas fram syntetiskt. Ofta har de syntetiska produkterna även toxiska effekter på våra celler och kan aldrig bli ett läkemedel av den anledningen. Vi kommer därför inte vidare denna väg utan måste återigen satsa på att leta produkter i naturen. Idag har vi nya metoder för att odla mikroorganismer från miljön, vi har bättre sätt att hitta vad de har för molekyler, och kanske kan vi hitta nya alternativ för att producera eller modifiera antibiotika.

Ett problem är att det är svårt att få företag att satsa på att ta fram nya antibiotika. Antibiotika ges oftast under kort tid och vi är vana vid att det är billiga läkemedel. Jämför till exempel med nya cancermediciner som kostar mycket vid varje behandling

och där företagen därför snabbare får tillbaka pengarna de satsat. Ett annat problem är också att ett nytt antibiotikum inte ska användas i någon större utsträckning – för då kommer resistensen! Den ekonomiska kalkylen håller inte.

Kan samhället gå in och hjälpa till? Kan forskningen och framtagandet av nya antibiotika vara statligt finansierad men att läkemedelsföretagen sköter processerna? Inom vapenindustrin kan staten beställa en ubåt eller flygplan till försvaret som då produceras på beställning av privata aktörer. Kan ett liknande tillvägagångssätt överföras till antibiotikaproduktion på EU-nivå till exempel? De ekonomiska modellerna behöver diskuteras och förändras för att företagen ska våga satsa på att ta fram nya antibiotika.

Hur ser medvetenheten och kunskapsnivån ut i samhället idag?

Medvetenheten på politisk nivå har definitivt förändrats till det bättre på senare tid. Medvetenheten hos svenskar är generellt god, de flesta vet att det är bakterier som behandlas med antibiotika, inte virus, och att antibiotika inte ska tas i onödan. Efter pandemin har också kunskapen ökat om hur smittspridning kan förhindras, vilket är positivt. Men det skiljer sig mycket åt i olika delar av världen. Det som fortfarande är svårt och bäddar för missförstånd är att man inte förstår att det är bakterierna som blir resistenta – inte patienten.

Men vi måste komma ihåg att antibiotika ska användas när någon är sjuk och inte känna antibiotikasjukdom. Det är läkaren som avgör när en behandling behövs eller ej. Samtidigt, varje antibiotikabehandling ökar risken för utveckling av resistenta bakterier och det kan ju också verka skrämmande och leda till att man avstår. I Sverige har vi bra system och vi överanvänder inte antibiotika, så vi ska inte vara rädda för att det tas i onödan.

Hur påverkas vi i Sverige av att andra länder har en högre antibiotikaanvändning?

Vi påverkas genom att vårt resande runt om i världen bidrar till att resistenta bakterier sprids. Men de resistenta bakterier vi eventuellt får med oss tillbaka till Sverige utsätts ofta inte för något stort selektionstryck, eftersom vi inte använder så mycket antibiotika här. Därför finns de oftast inte kvar så länge i vårt samhälle. Att vi använder mindre antibiotika är verkligen något positivt. Men här finns etiska aspekter och var drar vi gränsen? Ska vi avstå att behandla en patient idag för att rädda någon i framtiden?



Det kan vara lätt att känna en hopplöshet, har det verkligen någon betydelse vad jag gör?

Om vi gör en jämförelse med klimatpåverkan så kan det vara svårt att känna att just jag kan göra någon skillnad för klimatet. Den koldioxid jag släpper ut försvinner iväg och påverkan blir "global", det är svårt att se en direkt effekt. Men min antibiotikaanvändning påverkar just mig och min egen risk för att bli bärare av resistenta bakterier, vilket kan ha en stor betydelse för framtida infektioner som kräver antibiotikabehandling.

Vad är de viktigaste åtgärderna vi behöver göra, på individnivå och samhällsnivå?

Vi ska bibehålla den låga användningen av antibiotika i Sverige, men vi siktar inte mot en nollvision – vi ska använda antibiotika när det behövs. På EU-nivå kan vi fortsätta att påverka andra länder i Europa. På individnivå – håll dig frisk! Då minskar vi antibiotikaanvändandet automatiskt. Om du vill köpa kött, välj svenskt. Och om du får en infektion, låt läkaren avgöra om det behövs antibiotika.

Vad tror du händer i framtiden, hur ser det ut om 20 år?

Antibiotikaresistensen kommer nog att fortsätta öka, även om vi sett en minskning under covidpandemin, men vi kan förvänta oss att både användningen av antibiotika och resistensen går upp igen.

Vi kan hoppas att det kommer flera stora globala initiativ. Det är bra att användandet av antibiotika på djursidan nu ska följas upp noggrannare på EU-nivå. Kan vi även påverka användningen hos människor vore det jättebra! Nationella riktlinjer kan ha stor påverkan på användandet.

Jag hoppas på nya antibiotika och en mer positiv trend i industrin, det skulle verkligen behövas och ganska snart eftersom det tar lång tid innan ett läkemedel kan tas fram.