

E. Arne Høiby, overlege. Avdeling for bakteriologi, Statens institutt for folkehelse, Oslo, Norge.

Dominique A. Caugant, professor. Avdeling for bakteriologi, Statens institutt for folkehelse, Oslo og Institutt for oral biologi, Universitetet i Oslo, Norge.

Resistensbestemmelse og resistensutvikling hos bakterier

Antibiotikaresistens, spesielt hos sykdomsfremkallende bakterier, er de siste par tiår blitt et stadig økende problem verden over. Det er en nokså direkte sammenheng mellom nivået av antibiotikabruk i et samfunn og utvikling av resistens, selv om de biologiske prosessene som er involvert er kompliserte. Resistens utvikler seg ved tilfeldig forandring i arvestoff hos bakteriene og seleksjon av resistente mutanter ved antibiotikabruk. I tillegg kan antibiotikaresistente bakterier, både de sykdomsfremkallende og de som tilhører normalfloraen, overføre genetisk materiale til følsomme bakterier som dermed vil bli resistente. Unødvendig og uhen-siktsmessig bruk av antibiotika kan over tid føre til sykdomsfremkallende bakterier som kan være nærmest umulig å utrydde. Bedret kunnskap om forekomst og utvikling av antibiotikaresistente bakterier i vårt miljø må sikres blant annet for å kunne gi riktig empirisk pasientbehandling og motarbeide resistensutvikling.

Nyckelord: antibiotikaresistens, evolution, oral, bakterier, läkemedel

Før man kjente til smittestoffene som årsak til sykdom, hadde man små sjanser til å sette i verk fornuftige tiltak [1]. Bedre kontroll over infeksjonssykdommene i det 20. århundre skyldes mange faktorer. Bedre ernæring og boforhold har hatt stor betydning. Men innsikt i smittestoffenes natur og smitteveier, og mottiltak i form av bedre hygieniske forholdsregler, samt vaksinasjon, har vært viktige. Antibiotika har også vært en uhyre viktig faktor for å begrense infeksjonssykdommenes grumme følger for menneskene. Mange typer moderne behandling, som stor kirurgi og kreftbehandling, kan ikke gjennomføres uten effektive antibiotika. I de cirka 60 år de har vært i bruk, har antibiotika sannsynligvis vært den legemiddelgruppen som har hatt størst betydning for behandlingen av sykdommer [2]. Samtidig er disse midlene kanskje blant de mest misbrukte medisiner vi har. Dette har resultert i omfattende og økende antibiotikaresistens hos patogene bakterier [3, 4].

Da sulfonamidene kom i bruk midt på 1930-tallet, innledet de en helt ny epoke i behandlingen av mange vanlige sykdommer. De ble etterfulgt av penicillin og streptomycin i 1940-årene. Penicillin ble definert som en viktig faktor i krigføringen under den andre verdenskrig, og storproduksjon ble satt i gang. Gjennom de neste tiår ble en rekke antimikrobielle midler som erytromycin, tetracykliner, kloramfenikol og nye betalaktamer utviklet. Da var allerede flere bakterier blitt motstandsdyktige for sulfonamidene [5]. Selv i Norge, hvor man har vært mer forsiktig med å innføre nye antibiotika enn de aller fleste andre land, er i dag cirka 75 ulike midler registrert til systemisk bruk [6].

Selv om noen bakteriearter er kjent for å ha vært resistente allerede før antibiotika ble tatt i bruk til sykdombehandling (naturlig resistens), er det en direkte sammenheng mellom antibiotikabruk og utvikling av resistens. Raskt etter at et nytt medikament er tatt i bruk, har utvikling av resistens vært observert gang på gang. Bakteriene har utnyttet mange komplekse genetiske mekanismer for å overleve i et miljø der de utsettes for antibiotika. Resultatet er blitt at mange sykdommer som man tidligere i mange land hadde under kontroll, som for eksempel tuberkulose, igjen har økt i forekomst, ofte forårsaket av bakteriestammer som er resistente mot de fleste antibiotika [7]. Tabell 1 viser noen milepæler i resistensutviklingen hos noen klinisk viktige bakterier i tiårene etter at antibiotika ble tilgjengelige.

Metoder for resistensbestemmelse

Påvisning av resistens ved dyrkning

Fortynningsmetodene – Følsomhet hos en bakterie overfor et antimikrobielt middel kan uttrykkes

som dets minste hemmende konsentrasjon ("Minimal Inhibitory Concentration"; MIC) overfor stammen. Fortynningsmetoden, der bakteriestammen man vil undersøke testes mot en to-folds fortynningsrekke av antibiotikumet i buljong eller agar, er referansemetoden. MIC, angitt som mg/L, er den første konsentrasjonen der synlig vekst uteblir. I noen vanskelige kliniske situasjoner vil det også være nyttig å bestemme minste baktericide konsentrasjon (MBC).

Som for alle resistensmetodene, er standardisering avgjørende for at undersøkelsene skal gi pålitelige resultater [8]. Mediet må være av høy kvalitet, blant annet ha riktig pH og saltinnhold, og gi god vekst av aktuelle isolat. Angitt inokulumtettighet, temperatur, atmosfære, inkubasjonstid, etc. må følges. Bruk av kontrollstammer vil underbygge at metoden fungerer tilfredsstillende.

Agardiffusjonsmetoden – En bakteriestammes MIC vil ha en rimelig god korrelasjon til diameteren (i mm) av hemmingssonen rundt et depot som antibiotikum diffunderer ut fra og danner en dynamisk konsentrasjonsgradient rundt. Kommerielle depoter er oftest papirlapper eller tabletter. Dette er grunnlaget for den vanligste brukte metoden for resistensbestemmelse, agardiffusjonsmetoden [8]. Metoden brukes rutinemessig i de fleste klinisk-mikrobiologiske laboratorier fordi den har mange praktiske fortrinn; ved blant annet å være moderat arbeidskrevende selv når mange midler undersøkes. Standardisering og kvalitetskontroll er også her helt vesentlig.

Etest – Etest (AB Biodisk, Sverige) gir en god korrelasjon til fortynningsmetodene. Det benyttes plaststrimler som genererer en stegvis økende konsentrasjon av det antimikrobielle midlet langs strimmelen. Strimlene legges på en agarskål inokulert med en bakteriestamme på samme måte som ved agardiffusjonsmetoden, og MIC kan leses direkte fra en skala på strimmelen. Metoden er enkel: det brukes standardmedium uten antibiotika; metoden er lite avhengig av en nøyaktig bakteriekonsentrasjon og kan også brukes på mange langsomt voksende og kravstore bakterier. Etest gir en rimelig presis MIC som kan være nyttig ved vanskelige kliniske infeksjoner, og slike målinger kan benyttes til å kartlegge små endringer i bakteriepopulasjoner for epidemiologiske formål.

Screeningmedier – En effektiv måte å påvise mikrober med en spesiell type resistens på er å undersøke vekst på et medium som inneholder én bestemt konsentrasjon av et antibiotikum. Man tar da i virkeligheten ett fortynningssteg ut av en rekke. Dette er blant annet nyttig for å påvise meticillinresistente gule stafylokokker og vankomycinresistente enterokokker. Et slikt medium kan også påvise resistente minoriteter i heterogene

populasjoner; følsomme mikrober vokser ikke, men den resistente minoritet selekteres og kan eventuelt undersøkes videre [9].

Kommersielle maskiner til resistensundersøkelser bygger ofte på det samme prinsippet og påviser vekst eller ikke-vekst i noen få utvalgte antibiotikakonsentrasjoner.

Påvisning av resistensgener

I de siste årene har utviklingen i molekylær genetik tillatt oss raskt å finne ut om resistensfaktorer er tilstede hos en bakterie uten at vekst av bakterien er nødvendig. Disse PCR-baserte metodene spiller nå en viktig rolle, særlig for bakterier som vokser sakte. For *Mycobacterium tuberculosis* der resultatet av resistensbestemmelse overfor rifampicin er helt nødvendig for den terapeutiske strategien, er en slik metode vesentlig [10]. Påvisning av *mecA*-genet hos stafylokokker er nå gullstandard for å definere meticillinresistente stammer [11], mens fenotypiske metoder kan være vanskelige å tolke og er relativt langsomme.

Klassifisering av følsomhet og resistens

Hovedhensikten med å klassifisere bakterier som følsomme eller ikke følsomme er å kunne sannsynliggjøre klinisk effektiv terapi med aktuelle middel. Oftest har man laget tre følsomhetskategorier: følsom (sensitiv), intermedieær følsomhet (moderat følsom) og resistent – SIR-systemet. Grenseverdier, også kalt brytningspunkt, for følsomhetskategoriene er definert av forskjellige referansegrupper, som National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) i USA eller Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål (AFA) i Norge. Tilsvarende systemer finnes i mange land [12].

Det er en rekke kompliserte forhold som må avveies mot hverandre for å fastsette brytningspunkt: distribusjonen av mikrobepopulasjonenes (arter og andre grupperingers) følsomhet langs en MIC-skala, observert klinisk effekt av medikamentet i kontrollerte studier, nasjonale terapeutiske tradisjoner (som godkjente indikasjoner og doseringer), samt fagpolitiske synspunkter, spiller alle en rolle når det gjelder å bestemme grensever-

Tabell 1. Milepæler i utviklingen av antibiotikaresistens hos noen viktige patogener fra 1940-årene til i dag

Mikrober	1940-årene	1950-årene	1960-årene	1970-årene	1980-årene	1990-årene
<i>H. influenzae</i>				TEM-1 β -laktamase, PBP-endringer	Kloramfenikolresistens	
<i>N. meningitidis</i>			Sulfaresistens		PBP-endringer TEM-1	Kloramfenikolresistens
<i>N. gonorrhoeae</i>	Sulfaresistens	PBP-endringer		TEM-1		Økende kinolonresistens
Enterobakterier			TEM-1 β -laktamase hos <i>E. coli</i>		ES- β -laktamase hos <i>Klebsiella</i>	ES- β -laktamaser sterkt økende problem internasjonalt
			Multiresistente <i>Shigella/Salmonella</i>			
Stafylokokker	β -laktamase		β -laktamasestabile penicilliner MRSA	MRSA i Norge MRSE	MRSA: lite problem i Norge, stort andre steder MRSE øker sterkt	MRSA: et økende problem også i Norge
Pneumokokker	Sulfaresistens		PBP-endringer i USA og Ny Guinea	Utbrudd penicillinresistens i Sør-Afrika	Påvist i Norge Økende problem i Spania, Ungarn, USA	Vesentlig problem i Island, Sverige
Enterokokker					Høygradig AG-resistens Vankomycinresistens β -laktamase	Påvist i Norge Påvist i Norge Påvist i Norge
<i>Bacteroides</i> spp.				Tetracyklinresistens	Økende β -laktamaseforekomst	Økende klindamycinresistens Metronidazolresistens

MRSA = meticillinresistente *Staphylococcus aureus*; MRSE = meticillinresistente *Staphylococcus epidermidis*; ES- β -laktamase (ESBL) = ekstandert spektrum β -laktamase; PBP = penicillinbindende proteiner; TEM-1 β -laktamase = opprinnelig β -laktamase som medfører ampicillinresistens fra *E. coli* oppdaget 1963 – senere overført til gonokokker, *Haemophilus* etc. AG = aminoglykosider

dier for følsomhet og resistens. På denne bakgrunn er det ikke overraskende at ulike nasjonale og internasjonale retningslinjer avviker fra hverandre. Det er derfor viktig å merke seg at man ikke uten videre kan sammenligne resistensforhold mellom stammematerialer klassifisert etter ulike systemer [12].

Resistensutvikling hos bakterier

Resistensutvikling er konsekvensen av endringer i bakteriene som gjør dem i stand til å overleve under nye miljøbetingelser (adaptasjon). Bakterier er fra naturens side svært tilpasningsdyktige og har mange ulike mekanismer både for å forandre sitt eget arvestoff og for å utveksle genetisk materiale seg imellom [13]. Disse genoverføringsmekanismene er svært mye mer effektive enn man hadde innsikt i tidligere og spiller en viktig rolle i utvikling av resistens mot antimikrobielle midler. Under selektivt press (antibiotikabruk, særlig vedvarende) vil mikrober som erverver seg en mekanisme for å motstå virkningen av et antibiotikum

ha en betydelig større overlevelsessevne og ta over for mikrober som ikke har denne egenskap. Resistensutvikling kan derfor ses på som en tilpasning fra mikroben til omgivelsene etter ren darwinistisk modell [14].

Ervervet resistens hos bakterier kan oppstå på to ulike måter, mutasjon i mikrobens eget arvemateriale eller overføring av genetisk materiale fra andre mikrober [15]:

- Mutasjon er spontan endring i bakteriearvestoffet (DNA) som oppstår kontinuerlig. Hvis en tilfeldig mutasjon gjør at et antibiotikum mister noe av sin virkning overfor bakterien, vil denne bakterie ha et fortrinn i et miljø der antibiotikum finnes. Slik endring vil deretter nedarves til neste generasjon av bakterier (vertikal overføring av egenskaper). Multiresistens hos *M. tuberculosis*, for eksempel, er forårsaket av akkumulasjon av forskjellige mutasjoner i flere gener hos én enkelt mykobakteriestamme.
- Overføring av nytt genmateriale fra omgivelsene (også kalt horisontal overføring) kan skje

Tabell 2. Hovedmekanismer for resistensutvikling mot antimikrobielle midler

Type resistens og eksempel på antibiotikaklasse den gjelder for	Resistensmekanismer
1. Endret målmolekyl	
Aminoglykosider	Endret ribosomalt protein
β-laktamantibiotika	Endrede eller nye penicillinbindende proteiner
Erytromycin og klindamycin	Metylering av 23S ribosomalt RNA
Kinoloner	Endret DNA-gyrase
Rifampicin	Endret RNA-polymerase
Sulfonamider	Ny, insensitiv dihydropteroatsyntase
Trimetoprim	Ny, insensitiv dihydrofolatreduktase. Økt produksjon av målmolekyl
Tetracykliner	Ribosomal skjerming
Vankomycin	Nytt enzym som endrer D-ala terminus i stammepeptidet i peptidoglykanet
2. Antibiotikainaktiverende enzymer	
Aminoglykosider	Acetyltransferase, nukleotidyltransferase, fosfotransferase
β-laktamantibiotika	β-laktamaser (mange ulike)
Kloramfenikol	Acetyltransferaser
3. Nedsatt opptak av antibiotikum hos mikroben	
<i>a. Nedsatt permeabilitet</i>	
β-laktamantibiotika, inklusive imipenem, kloramfenikol, kinoloner, tetracykliner, trimetoprim	Endringer i yttermembranproteiner (poriner)
<i>b. Aktiv effluks</i>	
Erytromycin	Nytt membrantransportsystem
Tetracyklin	Nytt membrantransportsystem

på flere ulike måter: 1) ervervelse av plasmider eller transposoner (hoppegener) som inneholder resistensgener [16]; 2) ervervelse via rekombinasjon av gen eller genfragment fra andre bakterier av samme art som allerede har utviklet resistens, eller fra andre arter som er naturlig resistente [17]; 3) integrasjon av resistensgenkassetter i integroner (genetiske elementer som har en mekanisme for å integrere gener som koder for resistens mot ulike antibiotika, desinfeksjonsmidler og tungmetaller, i arvestoffet til andre bakterier) [18].

Plasmidmediert resistens har vært kjent hos gramnegative bakterier i over 40 år [16]. Overføring av penicillinresistens fra tarmbakterier til *Neisseria gonorrhoeae* og *Haemophilus influenzae* i 70-årene skyldes et slikt plasmid [19].

Rekombinasjon med DNA fra andre mikrober er for tiden særlig viktig hos pneumokokker, der en lang rekke av rekombinasjonstilfeller i de penicillin-bindende proteiners (PBP) gener har resultert i økende penicillinresistens [20].

Integroner er nylig oppdagede genetiske elementer som ser ut å være svært utbredt hos *Enterobacteriaceae*, men de er også tilstede hos noen grampositive bakterier [18]. Disse integronene er svært viktige for spredning av antibiotikaresistens, både fordi de ofte inneholder mange genkassetter som koder for resistens mot ulike antibiotika og fordi de kan integreres i bakteriegenomet.

Mekanismer for resistensutvikling

Antibiotika er midler med selektiv toksisitet mot mikrober. Grunnlaget for denne giftigheten er at mikroben har mål-molekyler som hører til biokjemiske systemer animalske celler ikke har, eller som er så forskjellige fra mikrobenes at selektiv

toksisitet kan utøves. Tabell 2 viser hovedmekanismene for hvordan mikroben kan beskytte seg mot antibiotikavirkningene og noen konkrete eksempler på hvilke midler som kan få nedsatt effekt på grunn av de enkelte mekanismene. Kombinasjoner av ulike mekanismer er etterhvert vanlige, men det finnes tre prinsipielt ulike endringer som leder til nedsatt virkning av antibiotika på en mikrobe:

1. Endringer i mål-molekylet for et middel, slik at det ikke lenger bindes så effektivt, at mengde av mål-molekylet øker, eller anskaffelse av et ufølsomt, nytt molekyl som kan overta den vitale funksjonen [17]. Klassiske eksempler på dette er meticillinresistente *S. aureus*, der et helt nytt penicillinbindende protein kan bygge opp peptidoglykan helt alene [21].
2. Inaktivering av midlet ved nedbrytning eller kjemisk endring [22]. Dette er svært viktig for aminoglykosid- og betalaktamanresistens.
3. Det tredje hovedfenomenet er at antibiotikum ikke får tilgang til sitt mål-molekyl ved at permeabiliteten inn i cellene er nedsatt eller at aktive, effektive effluksmekanismer kommer til [23].

Eksempel på resistensutvikling hos orale bakterier

Pneumokokker

Pneumokokkene, som bl.a. er hovedårsak til lungebetennelse, hjernehinnebetennelse og blodforgiftning hos eldre, og vanligste årsak til mellomøretbetennelse hos barn, har vært stabilt følsomme lenge. I de siste vel 30 år har de begynt å utvikle resistens mot penicillin (Tabell 1). Problemet er blitt spesielt stort i flere søreuropeiske land, særlig i Spania, hvor andelen av penicillinresistente

Tabell 3. Resistens (%) mot antimikrobielle midler hos kliniske isolater av anaerobe bakterier i USA, 1998–99. Etter Aldridge et al. [36]

Antimikrobielt middel	<i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen	<i>Prevotella</i> spp.	<i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Porphyromonas</i> spp.	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Piperacillin-tazobactam	0	0	0	0	0
Ampicillin-sulbactam	11	0	0	0	4
Penicillin G	100	83	9	21	6
Cefoxitin	8	0	0	5	0
Imipenem	0,2	0	0	0	0
Meropenem	0,2	0	0	0	0
Ciprofloxacin	90	65	4	10	14
Trovafoxacin	7,2	3	4	0	6
Klindamycin	9	10,8	9	10	8
Metronidazol	0	0	0	0	6

pneumokokker har nådd nesten 50 % [24]. Fra Spania er resistente pneumokokk-kloner (bakterier med samme egenskaper og felles opprinnelse) blitt spredd til andre land, bl.a. Island [25]. I Norge, Sverige, Danmark og Finland har problemet hittil vært lite, selv om det har økt på 1990-tallet. I 1998 er forekomsten av slike stammer fra systemiske sykdomstilfeller i Norge cirka 2 % [26].

Haemophilus

Haemophilus influenzae er viktig årsak til lungeinfeksjoner hos voksne og øvre luftveisinfeksjoner i alle aldre. Serotype b har vært en hyppig årsak til hjernehinnebetennelse og septikemi hos barn, og stammene ble i høy grad resistente mot ampicillin (betalaktamase og endringer i PBPer) fra 70-årene av. Dette problemet ble i mange industrialiserte land praktisk talt eliminert ved bruk av en utviklet proteinkonjugert-polysakkaridvaksine som også utrydder bæring av serotype b-organismer i halsfloraen. Mens man har fjernet et betydelig resistensproblem knyttet til alvorlig sykdom hos barn, er nå andre *H. influenzae*-varianter i økende grad blitt resistente mot ampicillin, slik at det mange steder i dag er 30–40 % av disse stammene som ikke lar seg behandle med ampicillin [27].

Tuberkelbakterier

På grunn av at denne bakterien er naturlig resistent overfor vanlige antibakterielle midler som penicillin og sulfonamider, har utvikling av medikamenter til behandling av tuberkulose vært spesielt vanskelig.

Allerede i 1946 fant man at tuberkelbakterien utviklet resistens mot streptomycin, det første medikamentet som ble benyttet til behandling. Resistensutvikling skyldes mutasjoner, og hos alle pasienter, selv før antibiotikabehandling, er det alltid noen få bakterieindivider som er resistente mot hvert enkelt medikament [28]. Det er derfor avgjørende at tuberkulosepasienter fra første stund behandles med flere medikamenter samtidig; for å hindre vekst av slike resistente mutanter.

Siden pasienter behandles i mange måneder, er det imidlertid stor fare for at pasienter i blant ikke tar medikamentene som anbefalt. Dette kan resultere i en seleksjon av nye mutanter som er resistente mot flere medikamenter samtidig.

Forekomsten av multiresistente tuberkelbasiler har i løpet av den senere tid økt dramatisk flere steder i verden. I noen utbrudd har stammen vært resistent overfor hele syv antituberkuløse medikamenter. Pasienter med slike stammer må behandles med en rekke forskjellige medikamenter som ofte gir betydelige bivirkninger, og behandlingstiden vil være minimum 18–24 måneder. Av og til er kirurgi eneste utvei. Det koster i dag minst 2,5

millioner kroner å behandle én enkelte pasient med multiresistent tuberkulose [29].

Streptokokker

Tendensen til resistensutvikling er meget variabel mot de forskjellige gruppene av antibiotika og mellom ulike mikrober. Selv om *Streptococcus pyogenes* må ha vært eksponert for seleksjonspress fra betalaktamantibiotika like mye som pneumokokker har, har utvikling mot penicillinresistens ikke vært sett ennå. Erytromycinresistens hos *S. pyogenes* har visst seg å være direkte relatert til nivået av erytromycinbruk i ulike populasjoner [30]. Hos orale streptokokker (viridansgruppen), er imidlertid penicillinresistens også blitt ganske vanlig, spesielt hos *Streptococcus mitis* og *Streptococcus sanguis*. I likhet med pneumokokker, er resistens hos disse artene forårsaket av forandringer i PBPer. Makrolidresistens hos orale streptokokker er også rapportert etter behandling av periodontitt med makrolider [31].

Anaerobes

Resistensbestemmelse av anaerobes blir relativt sjelden gjennomført på grunn av at undersøkelsen er vanskelig og ofte, pga. forutsigbar følsomhet, har hatt liten betydning for terapi. Metronidazol, klindamycin, kloramfenikol og karbapenemer har stort sett vært effektive mot de fleste anaerobe bakterier [32], mens tetracyklinresistens økte allerede i *Bacteroides fragilis*-gruppen på 1970-tallet [33].

Penicillin var lenge ansett som førstevalg mot anaerobe infeksjoner over mellomgulvet; orale anaerobe arter har imidlertid utviklet resistens mot penicillin og ampicillin på grunn av betalaktamase, med rapporterte tilfeller av behandlingssvikt [34]. Cirka 50 % av *Prevotella* spp. er nå resistente mot penicillin og ampicillin, også som følge av betalaktamaseproduksjon [35]. Piperacillinresistens har økt fra 10 till 30 % i løpet av de siste årene. Klindamycin er et av de viktigste anti-anaerobe midlene; klindamycinresistens, ofte sammen med tetracylinresistens, har økt betydelig i 90-årene [36]. Til og med metronidazolresistens ser nå ut til å øke [37].

Tabell 3 viser, som eksempel, forekomsten av resistens hos kliniske isolater av anaerobe bakterier isolert i USA i 1998–99 [36].

Konklusjon

Infeksjonssykdommer som skyldes resistente bakterier har mange konsekvenser for folkehelsen og samfunnet generelt. De leder til økt sykkelighet og dødelighet som resultat av behandlingssvikt. Dessuten vil økte utgifter i helseomsorgen følge fordi det er behov for nyere og dyrere antibiotika og

lengre behandlingstid for å behandle vanlige infeksjoner. Situasjonen i Skandinavia er idag mindre alvorlig enn i mange andre land [38], men på grunn av økt utenlandshandel, reisevirksomhet og innvandring, må ikke faren for spredning av antibiotikaresistens bli undervurdert. Det er trolig langt vanskeligere å reversere allerede etablert resistens enn å motarbeide tidlig utvikling av den [21, 39]. Derfor er det av største betydning at vi arbeider intenst på alle felter for å kunne beholde antibiotika som effektive redskaper også i framtiden. Her må mange profesjoner bidra – også tannlegene [40, 41].

English summary

Development of antibiotic resistance

E. Arne Høiby, Dominique A. Caugant
Tandläkartidningen 2002; 94 (1): 36–43

Antibiotic resistance, especially in bacteria that cause disease, is an increasing problem worldwide. There is a fairly direct correlation between the level of antibiotics used in a population and the degree of resistance, although the biological processes involved are complex. Development of resistance occurs through random changes in the genome of the bacteria, followed by selection of the resistant genotypes exerted by antibiotic usage. In addition, antibiotic-resistant microbes, both those causing disease and those that belong to the normal flora, may transfer genetic material to susceptible bacteria that will then become resistant. Unnecessary and inappropriate use of antibiotics may result over time in disease-causing bacteria that are almost impossible to eliminate. A better knowledge of the prevalence and development of antibiotic-resistant bacteria in our environment is essential to be able to provide appropriate empirical treatment to the patients and counteract spread of resistance.

Key words: antibiotics; resistance; evolution; oral bacteria

Referanser

1. Defoe D. A visitation of the plague (kortutgave av: A journal for the plague year, 1722). London: Penguin Books; 1995. p. 1–55.
2. Standing Medical Advisory Committee, Sub-group on Antimicrobial Resistance. The path of least resistance. London: Department of Health; 1998.
3. Levy SB. The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle. London: Plenum Press, 1992. p. 1–12.
4. Høiby EA, Sandven P, Lassen J, Kvaløy S, Vorkinn E, Holte H, et al. Antimikrobielle midler: grunnlag for fornuftig bruk. Oslo: Det Norske Radiumhospital; 1998; 1–228.
5. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 279–89.

6. Felleskatalog. 42. utgave. Oslo: Elanders Publishing AS. 2000; 55c–59c.
7. Kochi A, Varelzdis B, Styblo K. Multidrug-resistant tuberculosis and its control. *Res Microbiol* 1993; 2: 104–10.
8. Bergan T, Bruun JN, Digranes A, Lingaas E, Melby KK, Sander J. Susceptibility testing of bacteria and fungi – report from the Norwegian Working Group on Antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1997; Suppl 103: 1–36.
9. Shanahan PMA, Thomson CJ, Amyes SGB. Beta-lactam resistance in aerobic faecal flora from general practice patients in the UK. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 760–3.
10. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647–50.
11. Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2240–4.
12. Leegaard TM, Caugant DA, Frøholm LO, Høiby EA. Apparent differences in antimicrobial susceptibility as a consequence of national guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 290–3.
13. Courvalin P. The Garrod Lecture – Evasion of antibiotic action by bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 855–69.
14. Livermore DM. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991; Suppl 78: 7–16.
15. Tenover FC, McGowan JE Jr. The epidemiology of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Evans AS, Brachman PS, editors. *Bacterial Infections of Humans*. 3rd ed. New York: Plenum Press; 1998. p. 83–93.
16. Akiba T, Koyama K, Ishiki Y, Kimura S, Fukushima T. On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of *Shigella*. *Jpn J Microbiol* 1960; 4: 219–27.
17. Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* 1994; 264: 388–93.
18. Fluit AC, Schmitz FJ. Class 1 integrons, gene cassettes, mobility and epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 761–70.
19. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211–33.
20. Dowson CG, Hutchison A, Brannigan JA, George RC, Hansman D, Linares J, et al. Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8842–6.
21. Working party report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 39: 253–90.
22. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994; 264: 375–82.
23. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 1994; 264: 382–8.
24. Enright MC, Fenoll A, Griffiths D, Spratt BG. The three major Spanish clones of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* are the most common clones recovered in recent cases of meningitis in Spain. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3210–6.

25. Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 1993; 168: 158–63.
26. Hasseltvedt V, Høiby EA, Lermak G. Infeksjon forårsaket av penicillinresistente pneumokokker (PRP) og vankomycinresistente enterokokker (VRE) – 1998–30.6.99 – MSIS-Rapport 1999; 26: 36.
27. Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 589–95.
28. Grosset J. Fréquence et gravité actuelles de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques. *Ann Inst Pasteur* 1993; 4: 196–202.
29. Bjune G, Heldal E. Det globale tuberkuloseproblemet – historien gjentar seg? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 578–81.
30. Bandak SI, Turnak MR, Allen BS, Bolzon LD, Preston DA. Oral antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* recently isolated in five countries. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 585–8.
31. Sefton AM. Macrolides and changes in the oral flora. *Int J Antimicrob Agents* 1999; Suppl 1: S23–9.
32. Falagas ME, Siakavellas E. *Bacteroides*, *Prevotella*, and *Porphyromonas* species: a review of antibiotic resistance and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 1–9.
33. Tally FP, Cuchural GJ, Jacobus NV, Gorbach SL, Aldridge KE, Cleary TJ, et al. Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States in 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 536–40.
34. Heimdahl A, von Konow L, Nord CE. Isolation of β -lactamase-producing *Bacteroides* strains associated with clinical failures with penicillin treatment of human orofacial infections. *Arch Oral Biol* 1980; 25: 689–92.
35. Herrera D, van Winkelhoff AJ, Dellempijn-Kippuw N, Winkel EG, Sanz M, Herrera D, et al. Beta-lactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 520–5.
36. Aldridge KE, Ashcraft D, Cambre K, Pierson CL, Jenkins SG, Rosenblatt JE. Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1238–43.
37. Rotimi VO, Khoursheed M, Brazier JS, Jamal WY, Khodakhast FB. *Bacteroides* species highly resistant to metronidazole: an emerging clinical problem? *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 166–9.
38. Leegaard TM, Bevanger L, Jureen R, Lier T, Melby K, Caugant DA, et al. Antibiotic sensitivity still prevails in Norwegian blood culture isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 99–106.
39. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LMC. Persistence of sulfonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 2001; 357: 1325–8.
40. Jensenius M, von der Lippe B, Melby K, Steinbakk M. Fornuftig antibiotikabruk – hva er det? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995; 115: 3504–6.
41. Hareide B, Aavitsland P, Høiby EA, Aas NK, Bjørneklett A, Brandtzæg P, et al. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Oslo: Statens institutt for folkehelse; 1999: 1–152.

Adresse:

Dominique A. Caugant, Avdeling for bakteriologi, Statens institutt for folkehelse, Postboks 4404 Nydalen, NO-0403 Oslo, Norge.

E-post: dominique.caugant@folkhelsa.no