epidemi

FOREDRAG

Unødvendig og uforsvarlig antibiotikabruk?

Preben Aavitsland ved Helsedirektoratets antibiotikaseminar, 18.11.2013

Sammendrag

Helsedirektoratet og samarbeidende etater arrangert et seminar om antibiotika i anledning den europeiske antibiotikadagen 18. november 2013. Preben Aavitsland ga i et innlegg sitt syn på veien videre for fornuftig antibiotikabruk, og hvordan man skal møte hypoteser om infeksjoner som årsak til kroniske sykdommer.

Kunnskap

Takk for invitasjon til å snakke med dere i dag.

Jeg vil begynne med å erklære min tro på at å skape ny kunnskap – gjennom overvåking og forskning - er vårt beste våpen mot antibiotikaresistens.

Ny kunnskap er viktig på tre måter.

Teknologi: Med ny kunnskap kan vi lage ny teknologi som forbedrer smittevernet og forbedrer antibiotikabruken. Det dreier seg blant annet om:

- Nye vaksiner, som reduserer smittsomme sykdommer og dermed behovet for antibiotika
- Nye desinfeksjonsmidler og nytt hygieneutstyr som reduserer faren for smitte i helsetjenesten
- Nye vannbehandlingsmetoder og sanitasjonsmetoder
- Nye tester for infeksjonssykdommer som gjør diagnostikken raskere og bedre
- Nye antibiotika og nye administrasjonsmåter for antibiotika

Policy: Ny kunnskap om nytten av antibiotika og om optimale behandlingsregimer kan vi få blant annet gjennom randomiserte studier og gjennom systematiske oversikter over tidligere studier. For eksempel har Cochrane-samarbeidet de siste årene brakt oss bedre kunnskap om den nokså begrensede nytten av antibiotika mot øvre luftveisinfeksjoner. Dette har så lagt grunnlag for nye retningslinjer.

Atferd: Ny kunnskap kan tas opp av publikum og helsepersonell og føre til endret atferd for å redusere smitterisiko og bruke antibiotika mer fornuftig.

- Mer bruk av personlige smitteverntiltak, for eksempel håndhygiene, hostehygiene, kondombruk, vaksinasjon og selvisolering
- Mer fornuftig tilnærming til antibiotikabruk hos forskrivere og publikum

Kommunikasjon

Kunnskap er altså viktig, men ikke nok, særlig ikke på dette området. Strukturelle tiltak (som forskrivningsregler) og kommunikasjon med publikum er også viktig. Vi har for eksempel en stor utfordring i å kommunisere med folk at for antibiotika ønsker vi så lite som mulig, men så mye som nødvendig. Hvordan skal vi kommunisere med folk om farene ved overforbruk, men samtidig sørge for at de ikke er redde for å ta antibiotika når nødvendig? Går vi noen ganger for langt, sånn at folk nærmest er redd for at de ikke vil få antibiotika når de trenger det? Kommunikasjon om antibiotikaresistens er en stor utfordring; bare tenk på at sikkert halvparten av landets journalister fortsatt tror at det er enkeltindividet som blir resistent mot antibiotika.

Så lite som mulig,

så mye som nødvendig.

Selv om vi alle nok har opplevd foreldre som nærmest må overbevises om at barnet deres nå faktisk trenger antibiotika fordi det har lungebetennelse, så er ikke dette hovedbildet.

Det er for mye antibiotikabruk i Norge i dag. Mye er unødvendig. Noe er kanskje også uforsvarlig. Men er det noe å bry seg med, når misbruken er så mye større i utlandet og i kjøttindustrien? Skal vi ikke heller bruke ressursene der, hvor det er store innsparinger å hente? Det er jo ikke så stort poeng at vi her oppe i Norden driver og sliter med å redusere makrolidforbruket noen kilo når amerikanere tygger azithromycin som halspastiller og kyllingene får cefalosporiner som om det var en vitamininnsprøyting.

En global antibiotikaavtale?

Her har vi en parallell til klimaproblemet: Vi bor på den samme kloden, og det er bare én klode å bo på. Det hjelper lite at vi kjøper elektrisk bil når kinesere åpner et nytt kullkraftverk i uka.

På klimaområdet har man for lengst forstått behovet for en global

© *epidemi.as*

klimaavtale. Kanskje bør vi tenke det samme på resistensområdet: En global antibiotikaavtale som kan regulere bruken av antibiotika hos dyr og mennesker. WHO har i år endelig opprettet ei strategisk rådgivningsgruppe for antibiotikaresistens. Kanskje kan vi se for oss en global antibiotikaavtale i 2020? En Tromsø-protokoll som blir like kjent som Kyotoprotokollen?

Og så skal vi selvfølgelig ikke glemme at smitteverntiltakene er enda viktigere enn tiltak for god antibiotikabruk. Hvis folk får færre infeksjoner, ja så reduseres etterspørselen etter antibiotika. Og færre infeksjoner kan vi få med forbedringer i sanitærsystemene, drikkevannsforsyningen, boforholdene, ernæringen, skadedyrkontrollen, og vaksinasjonsprogrammet. Nok om det. Vi skal fortsatt gjøre mye her i Norge for å forbedre antibiotikabruken. Det kan ha stor innvirkning her i Norge, og noe innvirkning på resten av verden, ikke minst i form av det eksempelet vi kan sette.

Hva skal vi prioritere?

Og da må vi vurdere hvor vi kan ha mest *impact*; hva bør vi prioritere? Hvilken antibiotikabruk er mest uheldig? Og da vil jeg begrense til bruk av antibiotika hos mennesker.

I norsk helsetjeneste er det de tre prioriteringskriteriene fra Lønning II-utvalget som gjelder; de finnes for eksempel i prioriteringsforskriften for rett til spesialisthelsetjenester. Kanskje kan vi benytte dem i spørsmålet om antibiotika også, ikke som en forskrift, men som en ledetråd.

- **Alvorlighet**, altså at behandlingen er nødvendig for å overleve eller bevare livskvalitet
- **Effekt**, altså at behandlingen virker
- **Kostnadseffektivitet**, altså at det er et rimelig forhold mellom nytten og kostnaden

Hvis vi stiller opp kriteriene litt annerledes, ser vi balansen bedre:

På den ene siden har vi sykdommens alvorlighet og effekten av behandlingen, som sammen utgjør indikasjon for behandlingen.

Det skal så veies mot den andre siden: Bivirkninger (type og risiko) og kostnader av behandlingen, som altså utgjør slags kontraindikasjoner.

Men nå snakker vi om smittsomme sykdommer og antibiotika, og da har vi virkninger utover enkeltindividet, altså det er potensielt flere enn den som spiser antibiotika, som har nytte eller ulempe av det. Så da må vi ta med et par kriterier til.

Da legger vi på indikasjonssida til den **indirekte effekten**, altså nytten som oppstår ved at den behandlede blir kvitt sin smittsomhet og dermed forebygges også de tilfeller som vår

© *epidemi.as*

pasient kunne tenkes å smitte. Altså, ved å behandle en person med antibiotika i dag, kan vi hindre at flere personer får behov for antibiotika i morgen.

På kontraindikasjonssida må vi legge til de **økologiske virkningene**, altså påvirkningen på alle bakterier. Den påvirkningen avhenger særlig av type antibiotikum behandlingslengde og administrasjonsmåte.

Med dette oppsettet kan vi så begynne å vurdere hvor unødvendige eller til og med uforsvarlige ulike behandlinger er. La oss for eksempel se på antibiotika mot mellomørebetennelse. Tilstanden er lite alvorlig, komplikasjoner ytterst sjeldent, og smertene kan stort sett håndteres med paracetamol. Effekten av antibiotika er liten; kanskje noen timers raskere helbredelse. Det er ingen indirekte effekter. Kostnaden er liten, noen titalls kroner for penicillin. Bivirkningene er små. Og den økologiske virkningen av fem dager med penicillin er liten for hver pasient, selv om summen kan bli stor siden sykdommen er så hyppig.

Eller behandling av en mann med klamydia. Tilstanden er lite alvorlig; de fleste har ikke en gang symptomer. Behandlingseffekten er svært god; infeksjonen fjernes hos nesten alle. Den indirekte effekten kan være betydelig ved at mannens framtidige seksualpartnere kan slippe å bli smittet. Kostnaden er også liten, og bivirkningene små. Den økologiske virkningen av behandlingen (azithromycin eller doksycyklin) er også liten, selv med titusener av behandlinger hvert år.

Og hva med behandling av ungdom med acne? Alvorligheten er vanskelig å bedømme; sykdommen er ikke farlig, men de kosmetiske plagene kan være betydelige. Behandlingseffekten er ganske god. Det er ingen indirekte effekter. Behandlingen med tetrasyklin skal vare inntil tre måneder, så kostnaden er moderat. Bivirkningene kan bli mer enn små. De økologiske virkningene er ganske store.

Påstått kronisk borreliose

Eller vi kan vurdere behandling av folk med påstått kronisk borreliose. La oss se litt nærmere på borreliose, eller på det jeg kaller det alternative synet på borreliose, fra symptomer til diagnose til behandling og oppfølging etter behandling, fordi dette er et eksempel på et nytt utviklingstrekk.

Ifølge det alternative synet kan borreliose forårsake nær sagt ethvert symptom, fra søvnvansker via muskelsmerter til vaginale smerter og impotens. Nettsidene til pasientforeninger opererer med lange lister av enkeltsymptomer, og pasientene skal så krysse av så legen kan telle opp. I tillegg hevdes borreliose å være årsaken til MS, autisme, Parkinson, Alzheimer og andre kroniske og alvorlige sykdommer.

© *epidemi.as*

Diagnosen skal, ifølge det alternative synet, stilles klinisk. Likevel benyttes en del ordinære tester, til dels med ikke-ordinær tolkning, og så benyttes ikke-anbefalte tester som LTT- og CD57-testene som begge, gang på gang, i land etter land, er frarådet som unyttige.

Så har vi behandlingen. Her er overbevisningen at den skal fortsette til pasienten føler seg bra og testene er normalisert, om det så skal ta måneder eller år. Det interessante er hvordan behandlingsresponsen vurderes:

Hvis pasienten føler seg verre, oppfattes det som Herxheimer reaksjon, altså som følge av endotoksinfrigjøring av døende bakterier. Feber, uvelhetsfølelse, hjertebank, altså en akutt generell betennelsesreaksjon. Dette er en kjent effekt ved en del bakterier, men den skjer nokså umiddelbart etter første dose. I den alternative borrelioseverden tilskrives så å si alt ubehag etter behandling Herxheimer. Pasientene har til og med et eget begrep, nemlig herxing, og det oppfattes som positivt, som tegn på at kroppen er på vei til å håndtere infeksjonen.

Hvis tilstanden ikke endres, oppfattes det som tegn på at bakteriene har gjemt seg i biofilm eller cyster, så større doser eller andre antibiotika må til.

Hvis tilstanden bedres, oppfattes det som en bekreftelse på diagnosen, men man må fortsette til alle bakteriene er drept og CD57-tallet og gjerne ELISA-testen er bra. Men stoppkriteriene er ikke gitt.

Dermed, uansett hvordan pasienten responderer på behandlingen, forklares det som en bekreftelse på diagnosen og behandlingen fortsetter.

Det er mange problemer med dette synet. Det store problemet er at det vitenskapelige grunnlaget mangler for både symptomtolkningen, de diagnostiske metodene og for behandlingsregimene. Det betyr at hvemsomhelst kan få diagnosen og bli satt på potensielt endeløs antibiotikabehandling. Tenk over symptomlista, og at diagnosen skal stilles klinisk. Det er dette som skjer.

Og da er vi over på anekdote-stadiet. For er det en ting som kjennetegner de selvoppnevnte borrelioseekspertlegene, eller *Lyme literate medical doctors*, så er det at de ikke publiserer noe vitenskap om sine pasienter. Heldigvis forteller pasientene mye i blogger og pasientforum om sine erfaringer.

Ta for eksempel Arielle, en blogger fra Giske. Les dette hvor Arielle forteller om sine plager:

> *«Angsten som er der helt uten grunn. Uten mål og mening. Jeg er ikke redd for noe, og igrunn ikke av meg*

> *av bekymringer. Såklart jeg har mine, men de har jeg kontroll på. Angsten som kommer skyllende over meg uten forvarsel. Pulsen stiger, hjertet hamrer, halsen snører seg og jeg glemmer å puste. Tilslutt kommer anfallet for fullt og jeg svimer av. Noen ganger klarer jeg å puste meg gjennom. Andre ikke!»*

Arielle har nå stått på antibiotika i snart fem år, først to år og åtte måneder ved et privat legekontor i Nydalen, som nå er stengt, og deretter to år ved en alternativmedisinsk klinikk i Augsburg. Det er nesten utrolig at verken lege eller pasient stiller spørsmål ved diagnosen etter så lang virkningsløs behandling.

Hvor mange sånne pasienter det er der ute, vet vi ikke. Reseptregisteret registrerer ikke behandlingsindikasjon, men man kan likevel kanskje bringe oss noe nærmere. Det nevnte legekontoret hadde noen tusen pasienter. Og nå er det noen hundre pasienter som stiller i demonstrasjoner, skriver brev til helsemyndighetene, og virrer rundt på nettet og på tog nedover i Europa for å få tak i mer antibiotika fordi de tror de vil dø hvis ikke de får antibiotika. Og det er kanskje ikke så rart, dersom er blitt overbevist om at de har Borreliabakterier kravlende rundt i kroppen.

Og her er vi ved et hovedproblem med det alternative borrelisesynet. Det gir jo en besnærende forklaring for mange med kroniske, uforklarte plager eller med alvorlige sykdommer, som MS, kronisk trøtthet eller Parkinson. De får en konkret forklaring, og den er utenfor dem selv, noe fremmed, en bakterie, som kan fjernes. Legene vil bli stilt overfor spørsmålet: Kan du utelukke at det er borreliose? Etter hvert vil vi få se nærmeste en omvendt bevisbyrde. Ingen kan gis diagnoser som MS eller kronisk trøtthet før de har prøvd en kur for borreliose. Og hvis den første kuren ikke virker, vil pasienten spørre: Kan du utelukke at ikke en nye fireukers kur vil hjelpe?

Kan du utelukke at det er borreliose?

Kan du utelukke at en antibiotikakur vil hjelpe?

Mange leger vil gå med på dette. For dem også hadde det jo vært fint å få helbredet noen av de pasientene som har gått til dem i årevis med uforklarte, varierende plager, og fått MR av hele kroppen og blitt undersøkt av spesialister fra de fleste fagområder. Da kan det bli fristende å prøve en måned eller to eller tre med antibiotika.

Ikke bare borreliose

Men denne utviklingen gjelder ikke bare borreliose.

I 2009 publiserte en gruppe forskere fra USA en studie med det sensasjonelle funnet at kronisk trøtthetssyndrom egentlig skyldtes infeksjon med et retrovirus, kalt XMRV. Det var et funn i Nobelprisklassen. Funnet var så overraskende og banebrytende at flere andre forskergrupper forsøkte å finne det samme. Resultatene var forvirrende. Etter hvert gikk flere laboratorier

sammen om å teste blodprøver fra slike pasienter. I november 2011 kom resultatene, og da var det klart at funnet ikke kunne gjentas. Det var sannsynligvis en forurensing i laboratoriet under den første studien, og nå foreslås bedre rutiner for slike påståtte oppdagelser. Problemet var at like etter den første studien, begynte enkelte leger å forskrive antiretrovirale medisiner til pasientene.

Tidligere i år publiserte danske forskere en randomisert studie med god effekt av 100 dagers – altså 100 dagers – antibiotikabehandling av smerter i nedre del av ryggen hos personer med beinødem på MR, noe nesten halvparten av folk med ryggsmerter har. Teorien bak dette er at beinødemet skal være tegn på infeksjon. Også dette er jo ganske sensasjonelt, altså at ryggsmerter skyldes infeksjon. Samtidig er det jo et flott gjennombrudd hvis det stemmer. Og antibiotikabruken er allerede i gang. Forskerne bak studien har startet sitt eget firma der de sertifiserer leger i å diagnostisere og antibiotikabehandle etter deres protokoll.

Noen av dere vil også huske teorien om at hjerteinfarkt skyldtes en chlamydiainfeksjon.

Jeg er overbevist om at mange av sykdommene som i dag har ukjent årsak i framtida vil vise seg å ha noe med smittestoffer å gjøre. Jeg tenker på sykdommer som MS, ALS, schizofreni, Parkinson, lupus og mange andre. Allerede vet vi jo at magesår, leverkreft, livmorhalskreft, endetarmskreft, Guillain-Barre syndrom og enkelte andre sykdommer i mange tilfeller skyldes infeksjoner.

Det kan være at sykdommer skyldes en aktuell infeksjon med et smittestoff vi ikke kjenner. Eller det kan være at sykdommen skyldes en infeksjon som skjedde i en kritisk fase i fosterutviklingen. Eller de kan skyldes en autoimmun reaksjon, altså at immunapparatet i sitt angrep på et smittestoff rammer også egne celler som har antigener som likner smittestoffets. Eller kanskje skyldes sykdommen mekanismer som vi i dag ikke kjenner, kanskje gjennom påvirkning av det humane mikrobiom.

- Infeksjon i fosterlivet
- Pågående infeksjon
- Autoimmun reaksjon
- Annen mekanisme

Dette er jo fantastisk, for det vil åpne nye muligheter for forebygging gjennom vaksinasjon og kanskje behandling av forferdelige sykdommer.

Enighet om framgangsmåten

Men, vi må bli enige om en framgangsmåte og kriterier for når vi sier at en sammenheng er bevist. For ellers risikerer vi at hver eneste framsatte hypotese eller foreløpige studie fører til et ras av antibiotikabehandling. Vi må rett og slett bli enige om rekkefølgen: Hypotese – utprøving – verifisering – replikering – allmenn bruk.

© *epidemi.as*

Her kan det være grunn til å minne om Helsinki-deklarasjonen om forskning på mennesker, en slags global grunnlov for helseforskning. En lege som nylig mistet sin autorisasjon for blant annet å behandle en MS-pasient med langvarig antibiotika for påstått borreliose, hevder på sin hjemmeside at han bare fulgte Helsinki-deklarasjonen, og siterer paragraf første halvdel av § 32.

> *«I behandlingen av en pasient der det ikke finnes dokumenterte forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder, eller der slike metoder ikke har virket, må legen, med pasientens informerte samtykke, stå fritt til å benytte seg av forebyggende, diagnostiske og terapeutiske tiltak som er nye eller uprøvde, når tiltakene etter legens skjønn gir håp om å redde liv, gjenvinne helse eller lindre lidelse.»*

Han burde selvsagt også tatt med paragrafens andre del:

> *«Hvis mulig skal slike tiltak gjøres til gjenstand for forskning med sikte på å få klarlagt deres sikkerhet og effekt. I alle tilfeller skal ny informasjon registreres og, i den utstrekning det er mulig, publiseres. De øvrige relevante retningslinjer i denne deklarasjonen skal følges.»*

Poenget er at også der legen beveger seg inn i nytt terreng, ja, særlig der, skal det skje ved å overholde forskningsetikken.

Og da tror jeg at jeg er tilbake der jeg startet: Med kunnskapen. Det er vitenskapen som skal hjelpe oss videre i kampen mot antibiotikaresistensen og i kampen for fornuftig antibiotikabruk.

epidemi

preben@epidemi.no
www.epidemi.no
Twitter: @epidemino

© *epidemi.as*