

# Mikroorganismene slår tilbake – infeksjonssykdommene i de siste 50 år

Bedre levekår, forebyggende tiltak, vaksiner og antibiotika førte til en betydelig reduksjon av forekomsten og dødeligheten av infeksjonssykdommer i første halvdel av det 20. århundre, og infeksjonssykdommene ble spådd en rask tilbakegang, nærmest utryddelse. Ca. 50 år senere, i 1999, var de imidlertid fortsatt den viktigste årsak til sykdomsbyrden i verden og årsak til nærmere en tredel av alle dødsfall (totalt 55,9 millioner).

Utryddelsen av koppene i 1970-årene og den forestående utryddelse av poliomyelitt hører med til menneskenes storbedrifter. Antall tilfeller av meslinger, kikhoste og tetanus neonatorum er også gått sterkt tilbake, men fortsatt dør 1,5 millioner barn i utviklingsland hvert år pga. mangel på vaksiner. Malaria og tuberkulose er på fremmarsj. Tuberkulose og HIV/AIDS er de sykdommene med kjent årsak som forårsaker flest dødsfall, til sammen ca. fem millioner årlig. Infeksjoner i luftveier og mage-tarm-kanal forårsaker til sammen 6,5 millioner dødsfall årlig. Infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter er blitt et «varemerke» på dagens avanserte medisiner.

Nesten hvert år påvises nye infeksjonssykdommer, og i de siste 30 årene er ca. 40 nye sykdommer/etiologiske agenser påvist. Blant de mest kjente er HIV/AIDS, magesår forårsaket av *Helicobacter pylori*, legionærsykdommen, borreliose, hepatitt C, gastroenteritt forårsaket av rotavirus og Ebola hemoragisk feber.

Mikroorganismenes resistensutvikling overfor antimikrobielle midler er blitt et av de store helseproblemene i verden, og en rekke forebyggende tiltak søkes iverksatt.

Trolig har mikrobiologen Hans Zinsser rett når han i sin velkjente bok *Rats, lice and history* hevder at infeksjonssykdommene har hatt større innvirkning på historiens gang enn både politikere og hærførere (1). Først ved midten av det 19. århundre begynte menneskene å få bedre kontroll med infek-

---

Claus Ola Solberg

*claus.solberg@haukeland.no*

Medisinsk avdeling

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

---

Solberg CO.

## The micro-organisms strike back: infectious diseases over the last 50 years.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3538–43.*

In the first half of the 20th century, improved living conditions, preventive measures, vaccines and antibiotics led to a marked reduction in morbidity and mortality from infectious diseases. It was predicted that the conquest of all infectious diseases was imminent. However, 50 years later, in 1999, they were still the major cause of disease worldwide, and caused nearly one third of all deaths (a total of 55.9 million).

The eradication of smallpox in the 1970s and the approaching eradication of poliomyelitis represent major achievements. The prevalence of measles, pertussis and tetanus neonatorum is also markedly reduced, but still 1.5 million children in developing countries die each year because of lack of vaccines. Malaria and tuberculosis are re-emerging. Tuberculosis and HIV/AIDS are the diseases with known aetiology that cause most deaths, altogether 5 million each year. Respiratory and gastrointestinal infections cause 6.5 million deaths annually. Infections in the immunocompromised host have become a «trade mark» of today's advanced medicine.

Almost every year, new diseases related to new micro-organisms are described; over the last 30 years, approximately 40 new diseases/micro-organisms have been diagnosed. Among the best known are HIV/AIDS, peptic ulcer caused by *Helicobacter pylori*, Legionnaires' disease, borreliosis (Lyme disease), hepatitis C, gastroenteritis caused by rotavirus, and Ebola haemorrhagic fever.

Antimicrobial resistance development of micro-organisms has become one of the major health problems worldwide; a number of preventive measures are being introduced.

---

sjonssykdommene og det takket være forebyggende tiltak som bedre boliger og ernæring, særlig for den fattige del av befolkningen, bedre opplysning, større renslighet og renere drikkevann. England fikk sin første folkehelselov (The Public Health Act) i 1848 og Norge 12 år senere, sunnhetsloven av 1860 (2). Fra 1870-årene og fremover fulgte oppdagelsen av mikroorganismene, og vi fikk bedre smitteforebyggende tiltak. Fra 1920-årene og fremover fulgte så fremstillingen av vaksiner, først mot difteri, kikhos-

te og stivkrampe, senere mot tuberkulose, gulfeber, influensa, poliomyelitt, meslinger, kuma og røde hunder. Alle disse forebyggende tiltakene førte til en dramatisk reduksjon i spedbarnsdødeligheten som i vårt land falt fra over 100 per 1 000 levende fødte i 1875 til 20 per 1 000 fødte i 1950-årene (fig 1), og levealderen økte jevnt.

Når det gjaldt behandlingen av infeksjonssykdommene, var fremskrittene beskjedne. Legene var dyktige til å stille diagnoser og forutsi sykdomsforløpet, men de hadde lite å hjelpe seg med i behandlingen. «Tror De på terapi?» skal en av våre kjente professorer ha spurt en kollega så sent som i begynnelsen av 1920-årene. Men så i 1935 kom det første store gjennombruddet: Det første sulfonamidet, Prontosil, ble tatt i bruk. Det innledet en helt ny epoke i behandlingen av så alminnelige sykdommer som lungebetennelse, som årlig tok livet av tusener av elders friske, unge mennesker bare i Norden, av rosen, urinveisinfeksjoner, halsbetennelse, gonoré og til og med hjernehinnebetennelse, som nesten alltid var dødelig. Knappt åtte år senere kom et enda større gjennombrudd da penicillin ble fremstilt i en slik form at det kunne injiseres i så store doser (vanligvis bare 50 000 enheter seks ganger daglig!) at man mente å kunne bade bakteriene i penicillinopløsning, og det uten å skade pasienten. I løpet av få år fulgte oppdagelsene av en rekke antibiotika: streptomycin (1944), kloramfenikol (1947), tetrasykliner (1948) og flere.

Bedre opplysning, gode smitteforebyggende tiltak, ikke minst rent vann og gode vaksiner, og effektive antibiotika førte til en betydelig reduksjon i forekomsten og dødeligheten av infeksjonssykdommene i første halvdel av det 20. århundre. Sykdommer som i hundrevis av år hadde herjet blant mennesker og dyr, kunne nå forebygges eller helbredes. Epidemiavdelinger, med jernverandaer utenfor vinduene for pasientenes pårørende, ble bygd om til indremedisinske avdelinger. Troen på at legene kunne helbrede så å si alle pasienter med infeksjoner, bredte seg i befolkningen, og i en tale til deltakerne på den fjerde internasjonale kongress i tropemedisin i 1948 erklærte USAs utenriksminister George C. Marshall at «the conquest of all infectious diseases is imminent» (3). President Dwight D. Eisenhower som var vant til å vinne alle slag, forlangte få år senere «the unconditional surrender of all microbes» (4). Også i den kommunistiske del av verden var optimismen stor. I Kina

pågikk omfattende kampanjer for å eliminere folkesykdommer som schistosomiasis og andre protozosykdommer, og kampgløden ble stimulert av Mao Tse-tungs flammende dikt mot pest og elendighet (5):

*The Four Seas are rising,  
clouds and waters raging.  
The Five Continents are rocking,  
wind and thunder roaring.  
Away with all pests!  
Our force is irresistible.*

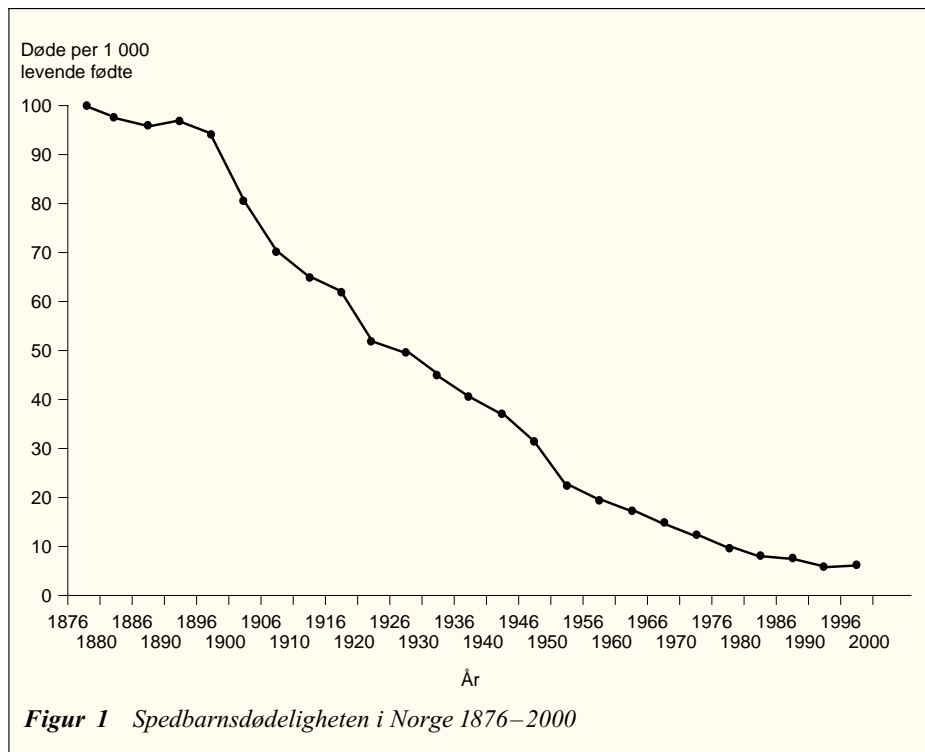
### Infeksjonssykdommenes betydning i år 2000

Hvordan gikk det så med infeksjonssykdommene? Ifølge WHO's rapport for 2000 som dekker året 1999 – det siste året vi har oversikt over – ble vi seks milliarder mennesker på jorden ved utgangen av dette året (6). Til sammen døde 55,9 millioner mennesker i 1999 (fig 2), 17,4 millioner (31,1%) av overførbare sykdommer (communicable diseases), herav 14,1 millioner registrert som infeksjonssykdommer og 3,3 millioner pga. materielle eller perinatale tilstander eller ernæringssvikt, 17 millioner (30,3%) av hjerte- og karsykdommer, herav 7,1 millioner av iskemisk hjertesykdom, 5,5 millioner av cerebrovaskulær sykdom og 0,8 millioner av inflammatorisk eller revmatisk hjertesykdom. 7,1 millioner (12,7%) døde av kreftsykdommer, herav 0,6 millioner av hepatom som i det vesentlige antas forårsaket av virus som vi har god vaksine mot, og 0,24 millioner av cancer cervicis uteri der humant papillomavirus antas å være en viktig medvirkende årsak. Skader og ulykker var årsak til 5,1 millioner (9,1%) dødsfall, lungesykdommer til 3,6 millioner (6,4%), herav var 2,7 millioner forårsaket av kronisk obstruktiv lungesykdom. Mage- og tarmsykdommer og sukkersyke var årsak til henholdsvis to millioner og 0,8 millioner dødsfall. Andre sykdommer som årsak til død omfattet vesentlig medfødte anomalier, sykdommer i urogenitalorganene, nevropsykiatriske lidelser og endokrine sykdommer.

Vurderes sykdommenes betydning eller byrde i form av tapte leveår (disability adjusted life years; DALYs), så utgjorde infeksjonssykdommene den klart største gruppen med 31,6% av alle tapte leveår i verden i 1999, vesentlig fordi det er så mange barn og unge som dør av infeksjoner i utviklingsland (6). Den nest største gruppen var skader og ulykker som utgjorde 13,9% av alle tapte leveår. Så 40–50 år etter at infeksjonssykdommene ble spådd en rask tilbakegang, er de årsak til de fleste dødsfall i verden ved siden av hjerte- og karsykdommene, og de er den sykdomsgruppen som er årsak til de fleste tapte leveår.

### Infeksjonssykdommer som er utryddet eller gått betydelig tilbake

Utryddelsen av koppene hører med til menneskenes storbedrifter. Koppene antas opprinnelig å ha kommet fra Asia (7). Her hadde



Figur 1 Spedbarnsdødeligheten i Norge 1876–2000

de i følge gamle indiske (vedaene) og kinesiske skrifter herjet i minst 1 000 år f.Kr. I år 165 e.Kr. dukket de opp i Roma under keiser Marcus Aurelius og hans livlege Galen. Ifølge Galens grundige beskrivelser ble koppene overført fra Babylon med legionærer i Cassius' armé. I løpet av 15 år spredte koppene seg til hele Romerriket og tok sannsynligvis livet av 25–35% av befolkningen i store deler av riket. Senere gjennomgikk først Romerriket så Europa en rekke fryktelige koppepidemier. Bare det siste hundreåret før Jenner begynte å vaksinere mot kopper i 1796, tok koppene livet av 45 millioner mennesker i Europa.

Til Amerika kom koppene med spanjolene i 1492. Igjen rammet de en befolkning som ikke hadde vært i kontakt med sykdommen og manglet immunitet, og sammen med meslinger, difteri, vannkopper og influensa som spanjolene også hadde med seg, tok koppene i løpet av 60 år livet av nærmere 90% (anslagsvis 56 millioner) av indianerne i Amerika (8). At Cortez greide å ta Mexico City med en liten hær av utslitte og dårlig trente soldater, skyldes ikke spanjolenes dyktighet, men at aztekerne var slått ut av kopper.

I 1958 foreslo Sovjetunionen at Verdens helseorganisasjon skulle ta initiativ til utryddelsen av koppene. Dette var nemlig mulig siden koppene (variola major) utelukkende var en menneskesykdom uten noe dyrereservoar. Forslaget fikk støtte fra alle land. Kampanjen begynte i 1967 og pågikk i 11 år. Tusenvis av helsearbeidere var involvert over hele verden (9). Den siste pasienten med naturlige kopper var somalieren Ali

Maow Maalin. Kampanjen hadde kostet 300 millioner amerikanske dollar – et beskjedent beløp når man vet at det året kampanjen startet, døde to millioner mennesker av kopper. Dessverre måtte mange mennesker tvangs-vaksineres, og den japanske legen Isao Arita som hadde ledet siste del av kampanjen, skrev i sitt avskjedsbrev til WHO: «If we hadn't broken every single WHO rule many times over, we would never have defeated smallpox. Never.» Etter to års observasjonstid erklærte WHO koppene for utryddet i mai 1980. Koppevirus oppbevares og studeres i dag ved to spesiallaboratorier: ett ved Centers for Disease Control, Atlanta, USA og ett i Moskva. Virusets ansees som meget effektivt ved biologisk krigføring.

Den neste alvorlige sykdommen uten dyrereservoar som vi regner med å utrydde innen noen få år, er poliomyelitt. Takket være omfattende vaksinasjonskampanjer har forekomsten av poliomyelitt i verden avtatt betydelig i de siste 20 årene og er nå nede på ca. 2 000 tilfeller årlig. I Norge ble det siste tilfellet påvist i 1969.

Barnesykdommene meslinger, kikhoste og tetanus neonatorum har også gått sterkt tilbake, men til tross for effektive og rimelige vaksiner dør fortsatt vel 1,5 millioner barn årlig av disse sykdommene i utviklingsland: ca. 900 000 av meslinger, 400 000 av tetanus og 300 000 av kikhoste (6). Hepatitt B er også et stort helseproblem. Ca. 350 millioner mennesker antas å være kroniske smittebærere, langt de fleste i utviklingsland (10). Mange barn smittes ved fødselen av sine mødre og utvikler senere kroniske leverlidelser eller hepatocellulært karsinom

– tilstander som kan forebygges med vaksiner og immunglobulin.

Dessverre har vaksinasjonsdekningen av barn i fattige land avtatt etter 1990 (11). For å rette på dette ble Global Alliance of Vaccination and Immunization (GAVI) etablert i 1999 med den norske legen Tore Godal som leder av sekretariatet (6, 11). Bak etableringen står Verdens helseorganisasjon, UNICEF, Verdensbanken, farmasøytisk industri, nasjonalstater og frivillige organisasjoner. Ved donasjon av 750 millioner amerikanske dollar fra Melinda and Bill Gates Foundation er det etablert et fond for å bedre vaksinasjonsdekningen av barn i verdens fattige land. Den norske regjering bevilget en milliard kroner til fondet i 2000. Høyst sannsynlig vil forekomsten av barnesykdommer og hepatitt B blant barn avta i de nærmeste årene. GAVI vil også bidra til økt vaksinasjonsdekning av barn mot tuberkulose, gulfeber og infeksjoner med *Haemophilus influenzae* type B.

### Sykdommer på fremmarsj

Den første sykdommen som ikke lot seg utrydde til tross for iherdige forsøk, var malaria. I 1956 skrev malariaeksperten Paul Russell ved Harvard University's School of Public Health en grundig utredning for USAs regjering (U.S. Agency for International Development) der han anbefalte global utryddelse av malaria (3, 4). Han hevdet at nå hadde menneskene en enestående sjanse til å bli kvitt en av sine eldste og verste sykdommer forutsatt at de startet utryddelseskampanjen snarest før resistensutvikling var blitt et problem. Russell hadde fire gode argumenter for å anbefale utryddelse:

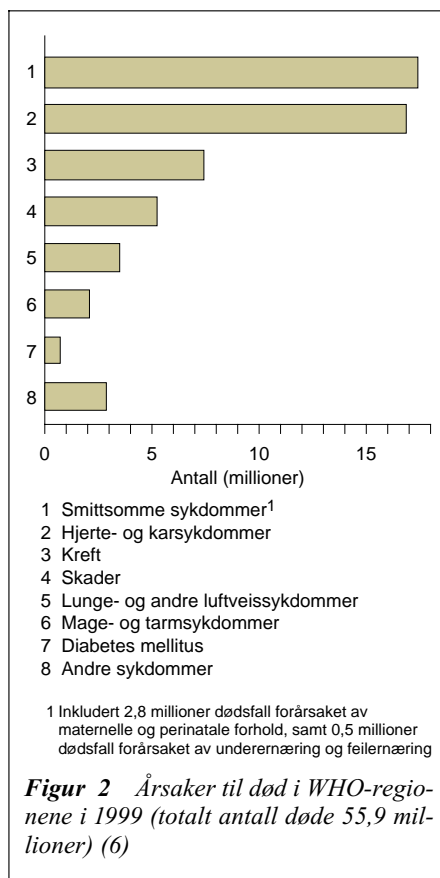
– Malaria var en meget alvorlig sykdom som årlig rammet 300–400 millioner mennesker og tok livet av to millioner, vesentlig barn og gravide.

– Den farmasøytiske industri hadde gitt oss et glimrende middel mot malaria, klorokin, som var effektivt mot alle malariaplasmodiene og nesten uten bivirkninger.

– Vi hadde DDT som ikke bare drepte den malariainfiserede myggen, men også avkommet. DDT hadde nemlig den enestående egenskapen at det ikke ble nedbrutt i naturen.

– Russell hadde full støtte, også økonomisk, fra USAs kongress og fremtredende politikere som president Dwight D. Eisenhower, utenriksminister George C. Marshall og senator John F. Kennedy. Så sikker var forskerne på seier at de stanset all malariaforskning. Hvorfor forske på en sykdom som snart er utryddet?

Kampen mot malaria begynte i 1958–59, og gikk over all forventning de første tre til fire årene. På Sri Lanka falt antall malariatilfeller fra anslagsvis en million i 1956 til bare 18 i 1963, og ingen døde. I India var det over 100 millioner tilfeller i 1956 og «bare» noen hundretusener i 1961. Også i Afrika var re-



**Figur 2** Årsaker til død i WHO-regionene i 1999 (totalt antall døde 55,9 millioner) (6)

duksjonen dramatisk. Men da var det at en kvinnelig biolog begynte å samle rapporter om DDT-resistente anofelesmygg som dukket opp som troll av eske over nesten hele verden (4), og i 1962 skrev hun boken *Silent spring* – Den stille våren (12). Hennes navn var Rachel Carson. USAs kongress som hadde finansiert nesten hele utryddelseskampanjen, skjønte den hadde satsset «på feil hest» og trakk raskt all økonomisk støtte tilbake (3, 4). Myggen og malariaplasmodiene invaderte nå en befolkning med langt dårligere immunitet, og malariaen florerte verre enn før kampanjen begynte. Fattige utviklingsland var nødt til å bruke en stadig større del av sitt sparsomme helsebudsjett for at malariaproblemet ikke helt skulle ta overhånd. India måtte f.eks. i 1965 bruke vel en tredel av sitt helsebudsjett bare på å bekjempe malaria (4).

I årene etter malariakampanjen er resistensutvikling blitt et stadig økende problem i behandlingen av pasienter med malaria – slik Russel forutså. Som enkelte andre vektorbårne sykdommer, f.eks. denguefeber og schistosomiasis spres også malaria til stadig større områder (13, 14). Delvis henger dette sammen med jordens økende overflatetemperatur (13, 14). I dag lever ca. 2,5 milliarder mennesker i malariaområder, årlig får 300–500 millioner malaria og vel en million dør (15, 16). Et omfattende arbeid legges ned i forsøk på å utvikle vaksiner (16).

En annen alvorlig sykdom som har fått

økt betydning i de siste årene, er tuberkulosen. Ca. 1,8 milliarder mennesker antas å være smittet med tuberkelbasiller (10). Hvert år diagnostiseres 7–8 millioner nye tilfeller med tuberkulose, og i 1999 døde 1,7 millioner mennesker av sykdommen (6). Regnes også de med som døde av både tuberkulose og AIDS, blir tallet tre millioner. Tuberkulosen er, ved siden av HIV/AIDS, den sykdom med kjent årsak som det dør flest av i verden i dag. Igjen er det utviklingslandene som bærer de store byrdene. Både tuberkulose og HIV/AIDS trives i fattigdom, men rammer alle lag av befolkningen. Vesentlig på grunn av et svekket helsevesen i de siste 10–12 årene er tuberkulose blitt et stort helseproblem i de baltiske stater og Russland, med en forekomst som er 10–15 ganger høyere enn i de nordiske land. Infeksjoner med multiresistente tuberkelbasiller er her et stort problem.

I likhet med GAVI er WHO's STOP TB-initiativ et viktig tiltak i kampen mot tuberkulosen i de fattigste landene (17). Omfattende BCG-vaksinering og adekvat behandling (DOT = Directly observed therapy) må gjennomføres. Enklere metoder for påvisning av tuberkulose under feltforhold må også utvikles (17). BCG-vaksinasjon beskytter mot utvikling av alvorlig sykdom etter primærinfeksjon med *Mycobacterium tuberculosis* (meningitt, miliærtuberkulose, pleuritt o.a.), men ikke mot reaktivering etter infeksjon med utvikling av alvorlig lungetuberkulose som er det viktigste infeksjonsreservoaret (17). Økt forskning for å finne frem til bedre vaksiner er av største betydning. De nordiske land har de siste årene gitt omfattende støtte til de baltiske stater og Russland i kampen mot tuberkulosen her.

Mage- og tarminfeksjonene utgjør et betydelig helseproblem i alle land, men særlig i utviklingsland. Årlig rammes over halvdel av verdens befolkning av disse sykdommene, og ca. 2,5 millioner dør, vesentlig barn i utviklingsland (6, 10, 18). I Norge rapporteres vel 50 000 tilfeller årlig, men det virkelige tallet er mange ganger høyere; anslagsvis har hver annen nordmann en diaréepisode årlig (J. Lassen, Folkehelse, personlig meddelelse). Økt reisevirksomhet til fjerne land har ført til økt import av tarmpatogene mikroorganismer. Industrialisering og globalisering av matvareproduksjonen medfører også økt fare for spredning av tarmpatogener. Viktige tiltak for å hindre utbrudd av tarminfeksjoner er god kontroll med matvareproduksjon og husdyrhold, opplæring av personale som handler matvarer, og ikke minst gode diagnostiske laboratorier og et effektivt overvåkingssystem så vel nasjonalt som internasjonalt.

Luftveisinfeksjonene er de hyppigst forekommende infeksjonssykdommene. Øvre luftveisinfeksjoner rammer de fleste menneskene i alle land en eller flere ganger årlig. Nedre luftveisinfeksjoner antas å ramme nærmere 500 millioner mennesker årlig og

**Tabell 1** Eksempler på etiologiske agenser og infeksjonssykdommer påvist siden 1973

År	Årsak	Sykdom/merknader
1973	Rotavirus	Gastroenteritt hos spedbarn og småbarn. Global
1976	Ebola-virus	Ebola hemoragisk feber. Afrika
1977	Legionella pneumophila	Legionærsykdommen. Global
1977	Campylobacter jejuni	Enterokolitt. Global
1981	Toksinproduserende Staphylococcus aureus	Toksisk sjokk-syndrom «Tampongsykdommen». Global
1982	Borrelia burgdorferi	Borreliose. Lyme-sykdom
1982	Escherichia coli 0157:H7	Hemoragisk kolitt. Hemolytisk uremisk syndrom. Global
1983	Helicobacter pylori	Ulcus pepticum. Global
1983	HIV	HIV-infeksjon/AIDS. Global
1986	Bovin spongiform encefalopati-protein	Bovin spongiform encefalopati. Ny variant av Creutzfeldt-Jakobs sykdom?
1988	Humant herpesvirus 6	Xantema subitum. Global
1989	Ehrlichia chaffeensis	Human ehrlichiose. Trolig global
1989	Hepatitt C-virus	Hepatitt C. Global
1992	Vibrio cholerae 0139	Ny bakteriestamme assosiert med epidemisk kolera
1995	Humant herpesvirus 8	Assosiert med Kaposi sarkom. Global

er fortsatt den infeksjonssykdom som er årsak til de fleste dødsfall, vel fire millioner i 1999 (6). Pneumonier oppstår ofte etter øvre luftveisinfeksjoner med virus, særlig influensa og meslinger, og forårsakes oftest av pneumokokker. Viktige tiltak for å redusere sykkeligheten og dødeligheten av pneumoni er vaksinasjon mot influensa og pneumokokkinfeksjon av individer med økt tendens til pneumoni (individer > 65 år, splenektomerte, immunosupprimerte o.a.) og vaksinasjon mot meslinger av alle barn i utviklingsland. I dag vaksineres for få mot pneumokokkinfeksjoner, også i Norge (19). Den raskt økende forekomst av penicillinresistente pneumokokker i store deler av verden i de siste 10–15 årene skulle også tilsi økt bruk av pneumokokkvaksine.

I løpet av de siste 30–40 årene har det skjedd store fremskritt innen behandlingen av kreftsykdommer og en rekke immunologisk betingede sykdommer, og ikke minst innen transplantasjonsvirksomhet. Dette har ført til et stadig økende antall pasienter med nedsatt infeksjonsforsvar, som pasienter med alvorlige kreftsykdommer, kroniske lunge-, lever- eller nyresykdommer, pasienter som får store doser cytotoxiske eller immunosuppressive medikamenter eller gjennomgår organ- eller beinmargstransplantasjoner. Slike immunkompromitterte pasienter får ofte alvorlige infeksjoner som stiller store krav til diagnostikk og behandling. Ikke sjelden er infeksjonene forårsaket av mikroorganismer som er apatogene for individer med normalt infeksjonsforsvar (20). I løpet av de siste 30 årene har infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter utviklet seg fra å være et beskjedent problem ved noen få spesialavdelinger i sykehus til å angå leger innen nesten alle felter av medisinen. De ansees ofte som selve «varemerket» på dagens avanserte medisin. Den katastrofale utviklingen av AIDS-epidemien har ytterligere økt oppmerksomheten for immunkompromitterte pasienter og deres infeksjonsproblemer.

### Nyoppdagede infeksjonssykdommer

I 1950–60 årene var det vanlig oppfatning at så å si alle infeksjonssykdommer og deres årsaksforhold var kjent. Dette skulle vise seg ikke å være tilfellet. For nesten hvert år som er gått, har det dukket opp nye sykdommer. For mange var sykdomsbildet kjent, men ikke årsaken. Etter hvert som de diagnostiske metodene er blitt bedre, er nye mikroorganismer blitt påvist som årsak til både kjente og ukjente sykdomsbilder. Bare i de siste 30 årene er ca. 40 nye etiologiske agenser/sykdommer påvist (14) (tab 1).

En av de mest utbredte sykdommene er gastroenteritt forårsaket av rotavirus. Viruset ble påvist i 1973. Sykdommen rammer årlig millioner av spedbarn og småbarn over hele verden og er hyppig årsak til død på grunn av diaré i utviklingsland.

Ebola-virus tilhører samme familie som Marburgvirus: Filoviridae. Begge virus forårsaker hemoragisk feber hos mennesker og aper. Siden 1976 har det vært flere utbrudd

av Ebola hemoragisk feber i afrikanske land, særlig i Zaire og Sudan, og dødeligheten har variert mellom 60% og 90%. Ebola-virus har også vært overført med aper til Italia og USA. Det finnes ingen vaksine eller noe medikament som motvirker Ebola-virus.

Legionærsykdommen ble først mistenkt for å være en forgiftning av amerikanske legionærer samlet til kongress i Philadelphia i 1976; 234 legionærer ble syke og 34 døde. Årsaken viste seg å være en bakterie som trivdes utmerket i vann og ble spredt med luftkondisjoneringsanlegg i hoteller, kjøpesentre o.l.

I slutten av 1970-årene forekom flere utbrudd med feber, brekninger, diaré og sjokksymptomer blant unge kvinner i Midtvesten i USA. Mange døde i løpet av få dager. Nærmere undersøkelser viste at sykdommen oppstod i forbindelse med menstruasjonen og bruk av høyabsorberende vaginaltamponger – i reklamen benevnt supertampongen fordi den bare måtte byttes en sjelden gang. Problemet var bare at da fikk også de toksinproduserende stafylokokkene som kan forekomme i skjeden, rikelig tid til å formere seg og produsere store mengder toksin som forårsaker feber og sjokksymptomer. Normalt forekommer bare små mengder av disse bakteriene på enkelte deler av kroppen, og toksinproduksjonen er ubetydelig. Store mengder toksin stimulerer T-lymfocytene til massiv cytokinproduksjon med feber, vasodilatasjon og væsketap til følge. Sykdommen er bare ett av mange eksempler på hvordan menneskenes oppfinnsomhet og atferdsendring kan gi opphav til «nye» infeksjonssykdommer. «Tampongsykdommen» har imidlertid gitt oss omfattende kunnskap om toksisk sjokk-syndrom toksin-1 (TSST-1), superantigener og mekanismene ved septisk sjokk (21).

I 1982 ble Borrelia burgdorferi påvist som årsak til borreliose og Escherichia coli 0157:H7, også benevnt «hamburgerbakterien» som årsak til hemoragisk kolitt og hemoly-

**Tabell 2** Utvikling av antibiotika-resistens hos Staphylococcus aureus

1945	> 99% følsomme for penicillin B
1950	40% resistente mot penicillin G
1959	De fleste stammene resistente mot penicillin G, erytromycin, streptomycin, tetrasyklin
1961	Meticillinresistens påvist
1990–2000	30–60% meticillinresistens (Nederland og Norden < 1%), økt forbruk av vankomycin
1997	Nedsatt følsomhet for vankomycin

**Tabell 3** Pasienter med *Staphylococcus aureus*-infeksjoner innlagt ved sykehusene i New York i 1995. Forekomst, kostnader og dødelighet (31)

Infeksjonsårsak	Forekomst	Kostnader per pasient (amerikanske dollar)	Døde Antall (%)
MRSA <sup>1</sup>	2 780	34 000	590 (21)
MSSA <sup>2</sup>	10 770	31 500	810 (8)
Totalt	13 550	32 100	1 400 (10)

<sup>1</sup> Meticillinresistente *Staphylococcus aureus*

<sup>2</sup> Meticillinfølsomme *Staphylococcus aureus*

tisk uremisk syndrom (HUS). Trolig er denne serovarianten av *E coli* ny og ikke bare nyoppdaget. Senere er en rekke andre serovarianter av *E coli* påvist som årsak til hemoragisk kolitt og hemolytisk uremisk syndrom. Forekomsten av sykdommer forårsaket av disse enterohemoragiske *E coli* (EHEC) har økt betydelig i den industrialiserte del av verden i de siste årene, og EHEC er i dag den hyppigste årsak til nyresvikt hos barn i flere land, blant andre Storbritannia. Høyst sannsynlig har økningen sammenheng med industrialiseringen av matvareproduksjonen og effektiviseringen innen husdyrnæringen og næringsmiddelproduksjonen.

Helt frem til 1980-årene ble magesår oppfattet som en stressykdom – «a result of conflict between constitution and environment» som fremhevet i Moseley & Millers velkjente lærebok i kirurgi (22). Menn av «the high-strung worrying type and with financial and administrative worries» var særlig utsatt for å få sykdommen (22). Det vakte derfor stor oppmerksomhet da Marshall & Warren i 1983 beskrev en bakterie – senere benevnt

*Helicobacter pylori* – som mulig årsak til kronisk gastritt og magesår (23). I dag er det vanlig oppfatning at infeksjon med denne bakterien er årsak til kronisk aktiv gastritt, den viktigste årsak til magesår og en viktig risikofaktor for utvikling av adenokarsinom og lymfom i magesekken.

Den alvorligste blant de nyoppdagede sykdommene er utvilsomt HIV/AIDS. Ingen sykdom i moderne tid har vakt så stor oppmerksomhet som HIV/AIDS, ingen sykdom har vært gjenstand for så stor forskningsinnsats, og intet virus er bedre klarlagt enn HIV. Likevel er 58 millioner mennesker hittil smittet med HIV, 22 millioner er døde, og 12 millioner barn er alt blitt foreldreløse. Dette siste tallet antas å stige til 40–50 millioner om 10–12 år hvis epidemien får fortsette som nå. Verst rammet er Afrika sør for Sahara. Fortsatt antas det å være langt frem til noen effektiv vaksine foreligger. Ingen sykdom utgjør tilnærmevis en så stor utfordring til internasjonal solidaritet som HIV/AIDS.

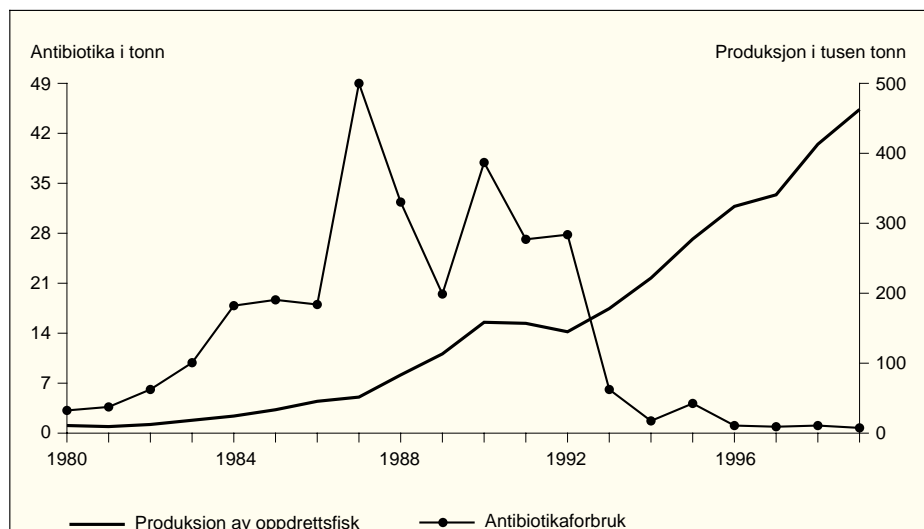
I de siste årene er en rekke tilfeller av den nye varianten av Creutzfeldt-Jakobs sykdom

påvist, særlig i Storbritannia (24). Mye tyder på at dyr med bovin spongiform encefalopati (kugalskap) kan være smittekilden for denne nye varianten, selv om dette ikke er bevist. Dersom dyr er smittekilden, er inkubasjonstiden for mennesker av avgjørende betydning siden det har vært en epidemi med kugalskap, særlig i Storbritannia i de siste årene. Hvis inkubasjonstiden er ca. ti år, som ved smitte gjennom veksthormon, kan de tilfellene av ny variant Creutzfeldt-Jakobs sykdom som hittil er påvist, bare være begynnelsen på en epidemi.

### Resistensutvikling mot antimikrobielle midler

Neppe noen medikamentgruppe har imponert menneskene mer enn antibiotika. Sulfonamidene var 1930-årenes klart viktigste medikamenter. Penicillinene ble 1940-årenes vidundermedisin. «Thanks to penicillin he will come home» stod det med stor overskrift om den sårede soldaten i magasinet *Life* 14. august 1944. Men da var alt mange bakterier blitt upåvirkelige av sulfonamidene. Gonokokkene var de første bakteriene som utviklet resistens – et fenomen som skulle komme til å spille en avgjørende rolle ved bruk av alle antibiotika, så avgjørende at mange spør seg om antibiotikæraen snart er over (25–27). I løpet av få år er nemlig resistensproblemet blitt et av de store helseproblemer i verden. Omfattende bruk av et antibiotikum fører nemlig alltid til resistensutvikling mot midlet. Ikke et eneste antibiotikum unngår denne ublide skjebnen. Et karakteristisk eksempel er resistensutviklingen overfor *S aureus* (tab 2).

Da penicillinet kom på markedet i 1945, var > 99% av *S aureus* følsomme for dette midlet (28). Men alt i 1950 var 40% av bakteriene blitt resistente, også i Norden. Mot slutten av 1950-årene var de fleste *S aureus*-stammene blitt resistente mot alle tilgjengelige antibiotika – penicillin, erytromycin, streptomycin, tetrasykliner. Det som berget oss ut av problemene den gangen, var fremstillingen av de penicillinaseresistente penicillinene meticillin og oxacillin i 1959. Meticillinresistente *S aureus* (MRSA) ble imidlertid påvist alt i 1961 – året etter at meticillin ble tatt i bruk, men heldigvis ble det ikke noe stort problem før i 1990. Etter den tid er imidlertid 30–60% av alle *S aureus*-stammer i alle land blitt meticillinresistente – unntatt i Nederland og Norden der MRSA utgjør mindre enn 1%. Disse stammene er vanligvis resistente mot alle andre brukbare antibiotika unntatt én gruppe: vankomycin og søsterstoffet teikoplanin. (I juni 2001 ble også linezolid (Zyvoxid) godkjent til behandling av infeksjoner med MRSA). Dette førte til at mange leger begynte å bruke vankomycin bare de ante at en infeksjon kunne være forårsaket av stafylokokker, og engelske mikrobiologer innførte et nytt syndrom: «The V.P. syndrom i.e. the vancomycin panic syndrom». Men verre skulle det bli.



**Figur 3** Forbruk av antibiotika i fiskeoppdrett og produksjon av oppdrettsfisk i Norge 1980–98. Etter innføring av vaksinasjon mot infeksjoner hos fisk i begynnelsen av 1990-årene har forbruket av antibiotika falt sterkt samtidig som produksjonen av oppdrettsfisk har økt betydelig (34)

I 1997 ble de første MRSA med nedsatt følsomhet overfor vankomycin påvist i Japan. Senere er slike stammer påvist bl.a. i USA og Frankrike.

I dag er MRSA et stort helseproblem i alle land unntatt Nederland og Norden. En liknende utvikling har man sett for så å si alle sykdomsfremkallende bakteriearter. De viktigste er Enterobacteriaceae, enterokokker, pneumokokker og multiresistente tuberkelbasiller, og igjen er det Nederland og Norden og delvis Sveits som kommer best ut. Men også i Norge har vi hatt problemer med multiresistente bakterier (29, 30).

I hvor stor grad influerer så resistensutviklingen på behandlingsresultatet? Det avhenger selvfølgelig av om det er virksomme antibiotika igjen å behandle med. For to år siden kom en omfattende undersøkelse av alle pasienter med *S aureus*-infeksjoner (sepsis, endokarditt, pneumoni o.a.) innlagt ved sykehusene i New York by i 1995, til sammen 13 550 pasienter, herav 2 780 med MRSA og 10 770 med meticillinfølsomme *S aureus* (MSSA)-infeksjoner (31) (tab 3). Dødeligheten var bare 8% for dem med MSSA-infeksjoner der en rekke gode antibiotika kunne anvendes i behandlingen, mens den var hele 21% i MRSA-gruppen der bare ett brukbart antibiotikum – vankomycin – kunne anvendes. Den store forskjellen i dødelighet mellom de to gruppene ble i det vesentlige antatt å skyldes vankomycinets svakere virkning på bakteriene enn penicillinenes og kefalosporinenes virkning. Liknende resultater er senere vist fra andre land. Det er derfor viktig å unngå MRSA-infeksjoner, og i Nederland og Norden har vi strenge forholdsregler mot import av resistente bakterier (32, 33).

Hvordan kan vi så hindre at resistensproblemet tar helt overhånd i løpet av få år? Vi har i prinsippet fire muligheter å spille på:

– Fremstille nye antibiotika med helt nye egenskaper og fortsette kappløpet med bakterienes resistensutvikling. Problemet er bare at det er blitt urimelig kostbart å fremstille nye midler. Hvert nytt antibiotikum fremstilt i dag koster vanligvis flere milliarder kroner før det kan markedsføres, og faren for å mislykkes underveis er stor, særlig på grunn av bivirkninger. Men det som er verre, er at det er blitt svært vanskelig å finne nye antibiotika med nye egenskaper samme hvor mye man leter. Så i stedet for å sette vår lit til at den farmasøytiske industri skal fortsette å berge oss ut av resistensproblemene ved å fremstille stadig nye antibiotika mot mer og mer resistente mikroorganismer, må vi gjøre noe mer selv.

– Vi må bruke mindre antibiotika så resistensutviklingen unngås. Selv i de nordiske land og Nederland som bruker klart minst antibiotika av alle land der vi kjenner forbruket, vet vi at forbruket kan reduseres med minst en tredel. Vi vet f.eks. at en tredel av antibiotikaforbruket går med til behandling av øvre luftveisinfeksjoner som oftest går

over av seg selv. Siden resistente bakterier bare i liten grad stanses ved landegrensene, er det viktig å få alle land til å redusere forbruket både innen humanmedisin og veterinærmedisin. Arbeidet er i gang, men det vil nok ta lang tid.

– Vi må bruke de antibiotika vi har, på en bedre måte. Også dette er et langsiktig internasjonalt prosjekt.

– Vi må redusere forekomsten av infeksjoner ved bedre sykehushygiene, mer bruk av vaksiner (f.eks. pneumokokkvaksine), fremstilling av nye vaksiner og bedre matvarekontroll. Å innarbeide gode sykehusrutiner er selvfølgelig viktig, men ikke alltid så enkelt. I England og USA har man innført begrepet «mural dyslexia» dvs. manglende evne til å lese skriften på veggen og følge sykehushygiene påbud. Merkelig nok er denne mangelen mer uttalt hos enkelte grupper av helsepersonell enn andre.

«Å forebygge er bedre enn å behandle» er et av medisinsens slagord, og det er neppe noe felt innen medisinen som illustrerer det bedre enn infeksjonssykdommene. Ingen tiltak innen medisinen har hatt så stor betydning for folkehelsen som rent vann, god hygiene og vaksiner. Dette gjelder også innen veterinærmedisin. I 1985 brukte Norge 50 tonn antibiotika i fiskeoppdrettsnæringen for å holde infeksjonene noenlunde nede (fig 3). Resistensutvikling begynte å bli et problem (34). Ved flere institusjoner gikk man i gang med å utvikle vaksiner mot fiskeinfeksjonene, og vaksinasjon av yngelen ble gjennomført. Antibiotikaforbruket gikk ned til nesten null i 1996 samtidig som mengden av produsert fisk har steget kraftig.

I humanmedisin har vi en rekke gode vaksiner, men flere bør utvikles. Dessuten må den forebyggende del av medisinen prioriteres høyere enn i dag og integreres i alt medisinsk arbeid.

#### Litteratur

1. Zinsser H. Rats, lice and history. The biography of a bacillus. London: Macmillan, 1985.
2. Schjønby HP. Innføringen av sunnhetsloven i 1860. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 80–1.
3. Najera JA. Malaria and the work of WHO. Bull World Health Org 1989; 67: 229–43.
4. Garret L. The coming plague. Newly emerging diseases in a world out of balance. New York: Penguin Books, 1995.
5. Horn JS. An English surgeon in people's China: 1954–1969. London: Modern Reader, 1969.
6. The World Health Report 2000. Health systems: Improving performance. Genève: WHO, 2000.
7. Hopkins DR. Princes and peasants. Smallpox in history. Chicago: University of Chicago Press, 1983.
8. Denevan WM. The native population of the Americas in 1492. Madison: University of Wisconsin Press, 1992.
9. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Genève: WHO, 1988.
10. The World Health Report 1998. Life in the 21<sup>st</sup> century. A vision for all. Genève: WHO, 1998.

11. Kristiansen B-E. Vaksinasjon av verdens fattige – et raskt skritt videre. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 373.

12. Carson R. Silent spring. Boston: Houghton Mifflin, 1962.

13. Jensenius M, Gundersen SG. Denguefeber. Enda en smittsom sykdom ute av kontroll? Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 4225–7.

14. Louria DB, Carbon C. Emerging and re-emerging pathogens and diseases. I: Armstrong D, Cohen J, red. Infectious diseases. London: Mosby-Harcourt, 1999: 1.5.1–1.5.12.

15. Bjorvatn B. Malaria – globalt og lokalt. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1614.

16. Myrvang B, Godal T. WHO's malariaprogram Roll Back Malaria. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1661–4.

17. Harboe M. Immunologi og tuberkulose. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 88–91.

18. Arduino RC, DuPont HL. Enteritis, enterocolitis and infectious diarrhea syndromes. I: Armstrong D, Cohen J, red. Infectious diseases. London: Mosby-Harcourt, 1999: 2.35.1–2.35.10.

19. Flø RW, Solberg CO. Pneumokokkvaksinen. Indikasjoner og klinisk nytte. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 3799–802.

20. Quie PG, Solberg CO. Infections in the immunocompromised host. I: Armstrong D, Cohen J, red. Infectious diseases. London: Mosby-Harcourt, 1999: 1.1–9.18.

21. Lynn WA. Sepsis. I: Armstrong D, Cohen J, red. Infectious diseases. London: Mosby-Harcourt, 1999: 2.47.1–2.47.13.

22. Webster DR. The stomach, duodenum and small intestine. I: Moseley HF, Miller GG, red. Textbook of surgery. St. Louis: Mosby, 1952: 343–73.

23. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1983; 1: 1311–5.

24. Sande R, Tysnes O-B. Ein ny variant av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Vil vi sjå utvikling av ein epidemi? Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 384–8.

25. Travis J. Reviving the antibiotic miracle? Science 1994; 264: 360–2.

26. Beley S. The end of antibiotics. Newsweek 28.3.1994: 39–42.

27. Levy SB. The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle. London: Plenum Press, 1992.

28. Espersen F, Hedstrøm SÅ, Solberg CO. The ever present pathogens. An update on staphylococci and staphylococcal infections. Göteborg: Rosell, 1999.

29. Harthug S, Langeland N, Digranes A, Simonsen GS, Olsvik Ø, Sundsfjord A et al. Infeksjoner forårsaket av multiresistente enterokokker i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 4070–3.

30. Bø K, Rustad L, Harthug S, Akselsen PE, Tveten Y. Infeksjonsutbrudd med meticillinresistente gule stafylokokker ved Haukeland Sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 204–8.

31. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York city hospitals. Emerg Infect Dis 1999; 5: 9–17.

32. Bruun JN. Import av resistente bakterier. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 156.

33. Solberg CO. Spread of Staphylococcus aureus in hospitals: causes and prevention. Scand J Infect Dis 2000; 32: 587–95.

34. Nøkkeltall for norsk havbruksnæring. Bergen: Fiskeridirektoratet, 2000.

○