

# Antibiotikaresistens i utviklingsland

## Samandrag

**Bakgrunn.** Til tross for at bakterielle infeksjonar er ei av dei viktigaste årsakene til sjukdom og død i utviklingsland, er førekomsten og konsekvensane av antibiotikaresistens dårleg kartlagt.

**Materiale og metode.** Dette er ein oversiktsartikkel basert på ikkje-systematisk litteraturgjennomgang og eigen erfaring gjennom forskning på temaet.

**Resultat.** Det er aukande forskning på antibiotikaresistens i utviklingsland, men det meste av dataene er frå referansesjukehus i hovudstader og større byar. Multiresistente gramnegative bakteriar, spesielt ekstendert spektrum betalaktamase-produserande bakteriar er dokumenterte i fleire land og er forbunde med auka letalitet. Dei alvorlegaste resistensproblema i utviklingsland er knytte til gramnegative bakteriar og tuberkulose og medfører auka risiko for død.

**Talking.** Utviklingslanda er generelt mykje meir tynga av infeksjonssjukdomar enn det rike Vesten. Samstundes er det dårleg tilgjenge til nyare antibiotika som kan vera livreddande i behandlinga av infeksjonar forårsaka av antibiotikaresistente bakteriar. For å få bukt med overforbruk og feilbruk av antibiotika må diagnostikken av infeksjonar styrkast og antibiotikaresistens må vektleggast i både helseutdanning og folkeopplysning. Det er behov for betre kartlegging av resistensproblematikk og styrka kontroll med antibiotikakvalitet. På sikt vil kamp mot fattigdom og arbeid for betra levekår, hygiene og vassforsyningar, samt tilgang på helseteneste av høg kvalitet, inkludert vaksinasjon og hiv-behandling, kunne bidra til å forebygge antibiotikaresistens.

## Bjørn Blomberg

*bjorn.blomberg@med.uib.no*  
Medisinsk avdeling  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

Bruk av antibiotika har medverka til den kraftige reduksjonen av dødsfall frå infeksjonar i den industrialiserte verda. I global samanheng tar likevel infeksjonssjukdomar framleis livet av 64 % (6,2 millionar) av dei om lag 9,7 millionar barna som døyr kvart år, og halvparten av desse dødsfalla skjer i Afrika og ein tredel i India (1, 2). Mens industrialiserte land set store ressursar inn på å overvake og forsøke å hindre utviklinga av antibiotikaresistens, er det lite søkjelys på dette i utviklingsland.

## Materiale og metode

Dette er ein oversiktsartikkel basert på gjennomgang av eit skjønsmessig utval av artiklar framskaffa via søk på PubMed og andre databasar, samt gjennom eiga erfaring gjennom forskning på temaet.

## Resistensovervaking i utviklingsland

Dei fleste utviklingslanda har grovt underbemanna helsevesen, og overvaking av antibiotikaresistens er ei av mange oppgåver som ofte blir nedprioriterte. Preventivt og kurativt arbeid mot hiv i Afrika er svært viktig, men dreg menneskelege og økonomiske ressursar ut av andre delar av helsevesenet, inkludert bakteriologi og resistenstesting. Tilgjengeleg informasjon om antibiotikaresistens er som regel avgrensa til tilfeldige studiar frå større sjukehus i storbyar. Men studiar frå urbane strøk er truleg lite relevante for størstedelen av befolkninga som bur på landsbygda. Både i Nepal (3) og Tanzania (4) er bakterieisolat frå landsbygda mindre resistente enn dei frå byane.

Septikemi er vanskeleg å diagnostisere på grunn av manglande laboratoriefasilitetar, og i dei få tilfella der ein klarar å verifisere diagnosen ved blodkultur, kan ein få upålitelege resistensresultat på grunn av bruk av heimelaga antibiotikalappar av tvilsam kvalitet, mangel på reagensar og utilstrekkeleg kvalitetssikring i laboratoria (5). Verdas helseorganisasjon (WHO) distribuerer gratis WHONET, eit dataprogram for resistensovervaking som er i bruk i over 800 laboratoria i verda, men berre i fire land i Afrika (6). I Tanzania fann vi at elektronisk overvaking av resistens med WHONET var ein rimeleg måte å kvalitetssikre og systemati-

sere resistensdata på, slik at ein kan oppdage klinisk viktige resistensproblem som treng vidare undersøking (5).

## Spesielle resistensproblem i utviklingsland

Som i det rike Vesten, varierer førekomsten av meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sterkt i utviklingsland, frå moderate 2–10 % i Dar-es-Salaam, Tanzania (5, 7) til heile 66 % i Dakar, Senegal (8). Vankomycinresistente enterokokkar er under oppsegling i Asia (9) og Sør-Afrika (10) og er påvist hos kveg og kylling i Botswana (11), men har vore lite studert elles i Afrika. Tanzanianske barn med sepsis hadde oppvekst i blodkultur av vankomycinfølsomme enterokokkar som likevel var resistente mot den empiriske sepsisbehandlinga med ampicillin og gentamicin (høggradig resistens) (7).

Multiresistente gramnegative bakteriar er blant dei alvorlegaste resistensproblema i utviklingsland. Sepsis forårsaka av *Klebsiella pneumoniae* tar livet av 300 000 nyfødde kvart år og rundt 70 % av systemiske klebsiellainfeksjonar er motstandsdyktige mot ampicillin og gentamicin, den WHO-anbefalte behandlinga for neonatal sepsis (12). Blant tanzanianske barn med sepsis hadde 24 % av *Escherichia coli* og 17 % av klebsiellaisolat ekstendert spektrum betalaktamase-produksjon (ESBL) kopla med resistant mot praktisk talt alle andre tilgjengelege antibiotika (7, 13). Allereie midt på 1990-tallet var ESBL-resistens til stades i Sør-Afrika (14), og dei siste åra har ei rekke andre afrikanske land rapportert ESBL-produserande gramnegative bakteriar, inkludert Etiopia (15), Kenya (16), Malawi (17), Den sentralafrikanske republikken (18), Kamerun (19), Nigeria (20, 21), Benin (22) og Senegal (23). I afrikanske land finn ein spesielle ESBL-genotypar som TEM-63 som er

## Hovudbodskap

- Bakterielle infeksjonar er ei av dei viktigaste årsakene til sjukdom og død i utviklingsland
- Antibiotikaresistens er forbunde med dødeleg utgang
- Betra infeksjonsdiagnostikk, redusert antibiotikabruk, betra hygiene og vaksinasjonsdekning kan bidra til å avgrense resistensproblemet

sjeldan i resten av verda, men også CTX-M-15 som finst i store delar av verda, inkludert Noreg. ESBL-produserande *Haemophilus* spp. (TEM-15) blei påvist for første gang i eit isolat av *H. parainfluenzae* dyrka frå ei underernært seks år gamal jente i Sør-Afrika så langt tilbake som i 1999 (24).

Som ved andre invasive bakterielle infeksjonar er førekomen av tyfoidfieber dårleg kartlagt i utviklingsland på grunn av manglande fasilitetar for blodkultur. Globalt er det rundt 21 millionar årlege tilfelle med tyfoidfieber som resulterer i over 200 000 dødsfall (25). Multiresistente *Salmonella* Typhi (resistente mot kloramfenikol, ampicillin, trimetoprim-sulfametoksazol) er eit problem både i Asia (26) og Afrika (27), og har vore hefta med letalitet opp mot 10%, som er nokså likt resultatet for ubehandla tyfoidfieber (28). Ettersom *S. Typhi* blir resistent mot stadig nye medikament, inkludert ciprofloksacin, er det no rapportar som tydar på tilbakevendande sensitivitet for det gamle førstehandsmedikamentet kloramfenikol (29). Mens ikke-tyfoide salmonella i industrialiserte land stort sett forårsakar sjølvkurerande gastroenterittar, er desse mikrobane i mange afrikanske land blitt den vanlegaste årsaka til bakteremi, spesielt blant barn og hivpositive vaksne (30) og også ei hyppig årsak til hjernehinnebetennelse hos barn (31–33). Det er derfor svært urovekkande at fleire studiar frå Afrika rapporterer ikke-tyfoide salmonella med multiresistens som inkluderer ESBL-produksjon (13, 23, 34–36).

Blant alle infeksjonar, tar pneumoni livet av flest barn globalt, svarande til 19% av alle barnedødsfall (1). Pneumokokkar med nedsett sensitivitet for penicillin er eit stort problem i USA og delar av Europa og er no på frammarsj i Afrika, ikkje minst blant hivpositive pasientar (37–39). Fluorokinolonresistente gonokokkar har lenge vore eit problem i Asia (40), og ser no ut til å auka i Afrika også (41).

Multiresistent (MDR) tuberkulose er motstandsdyktig mot både isoniazid og rifampicin og svært vanskeleg og dyr å behandle. Fleire afrikanske land, som Benin og Tanzania, har vore føregangsland i å hindre resistensutvikling i tuberkelbasillar ved strikt bruk av behandling med fire medikament under direkte vegleiing av helsearbeidarar, samt bruk av kombinasjonstablettar for å hindre monoterapi (42) og har i dag lav førekoms av behandlingsresistent tuberkulose. Land som har hatt ineffektive tuberkulosebehandlingsprogram, ikkje minst tidlegare austblokkland, har svære problem med MDR-tuberkulose. Hivpidemien fører med seg ein dramatisk auka i tuberkuloseførekomen som overbelastar behandlingsapparatet så mykje at det går ut over kvaliteten. Nyleg blei det blant hivpositive i Sør-Afrika påvist eit utbrot av såkalt XDR-tuberkulose (utvida multiresistent tuberkulose) som også er resistent mot fluorokinoloner og eit eller fleire injeksjonspreparat mot tuberkulose (43).

## Konsekvensar av antibiotika-resistens i utviklingsland

I rike land er det dokumentert at infeksjon med resistente mikrobar kan gi auka morbiditet, lengre liggetid, auka kostnader og, for visse problemmikrobar som meticillinresistente *S. aureus* (MRSA) og vankomycinresistente enterokokkar, auka letalitet. I utviklingsland er det generelt minimalt med data på konsekvensar av antibiotikaresistens. Tanzanianske barn med septikemi forårsaka av multiresistente, ESBL-produserande gramnegative bakteriar som *Klebsiella* og *E. coli* hadde ein dramatisk auka letalitet på over 70% (7, 13), og i den studien tok sepsis livet av fleire pasientar enn malaria, sannsynlegvis fordi bakterieisolata var resistente mot nesten alle tilgjengelege antibiotika, mens standard kininbehandling for malaria stadig var effektivt. I klinisk praksis i utviklingsland er blodkultur og resistens-testing sjeldan tilgjengeleg, og mange tilfelle av sepsis med multiresistente gramnegative organismar vil ikkje bli oppdaga og vil gjerne bli feilklassifiserte som fatal malaria. I dei få tilfella der ein klarar å diagnostisere multiresistent gramnegativ sepsis, vil mangel på reservemedikament, som karbapene-

mer, resultere i auka letalitet heller enn auka kostnad.

Multiresistens i tuberkulose er forbunde med om lag 100 gangar auka i kostnad, stor auka i letalitet, fleire kroniske pasientar og auka smittepress (44). Ved XDR-tuberkulose er utsiktene enda verre, med rapportert letalitet på 98% (52/53) under utbrotet i Kwa-Zulu Natal trass i iherdige forsøk på å behandle både tuberkulosen og hivinfeksjonen (43).

## Årsaker til resistensproblema i utviklingsland

Overforbruk og feilbruk av antibiotika fører til eit seleksjonspress som medverkar til at antibiotikaresistente mikrobar får ein evolusjonsmessig fordel. Mange fattige land har lover som regulerer sal av antibiotika på same måte som i vestlege land, men ikkje mekanismar til å følge opp at lovene blir etterlevde i praksis. Fattigdom spelar ei stor rolle i spreinga av resistente mikrobar. Ei fattig afrikansk mor med eit sjukt barn, vil ofte ha for lite pengar til både legekonsultasjon og medisin, og vil då naturleg nok ofte prioritere å kjøpe medisinar heller enn å betale for lege-råd, som ho likevel ikkje kan følge. Dette kan

**Tabell 1** Tiltak som kan motverke resistensutvikling i utviklingsland

Problem	Tiltak
Manglande kartlegging av problemet	Implementering av overvaksingsprogram for antibiotikaresistens Fokuserte studiar mot spesielle resistensproblem (ESBL <sup>1</sup> , MRSA, MDR <sup>2</sup> -tuberkulose) og sjukdomar der empirisk behandling er viktig (sepsis, meningitt) Styrking av mikrobiologisk laboratoriekapasitet
Overforbruk og feil bruk av antibiotika	Betre diagnostikk av bakterielle infeksjonar Redusere unødig antibiotikabruk i medisinen Økt fokus på antibiotikabruk i legeutdanning Etterutdanning av helsepersonell Opplæringsarbeid retta mot publikum Lovgivning som avgrensar uautorisert bruk av antibiotika Behandle alle hivpasientar med CD4-tall under 200 for å minimalisere unødig bruk av antibiotika, inkludert trimetoprim-sulfametoksazolprofylakse Betre folks tilgang til kvalitetsmessig helsehjelp og styrke kunnskapsbasert og reseptfreskrivne antibiotikabruk Kamp mot fattigdom Forby/reducere bruk av antibiotika som vekstfaktor i dyreoppdrett
Dårleg kvalitet av medikament	Styrke lokale reguleringsmyndigheiter og deira tilgang på laboratorie-fasilitetar Internasjonalt arbeid for å styrke kvalitetskontroll Internasjonal rettsleg forfølging av useriøse aktørar i den farmasøytiske marknaden
Spreiing av resistente bakteriar	Styrka mathygiene Trygging av vassforsyningar Trygging av kloakk og sanitet Betring av buforhold Betring av sjukehus-hygiene
Svekka infeksjons-forsvar	Styrke generell infeksjonsimmunitet i befolkninga ved: – betre ernæringsstatus, inkl. kamp mot fattigdom, sosiale reformer, arbeid for rettane til barn og kvinner – adekvat hivbehandling for alle som treng det – vaksinasjon mot pneumokokkar, tyfoidfieber og <i>Haemophilus influenzae</i> type b – vaksinasjon mot meslingar (unngå sekundær pneumoni)
<sup>1</sup> Ekstendert spektrum betalaktamase	
<sup>2</sup> Multiresistent (multidrug-resistent)	

**Tabell 2** Viktige resistensproblem i utviklingsland

Sjukdomsbilete	Organisme	Resistens	Referansar
Sepsis	Klebsiella	Multiresistens, ESBL <sup>1</sup>	7, 12, 13, 15–17, 19, 20, 54
Sepsis, urinveisinfeksjon	E coli	Multiresistens, ESBL <sup>1</sup>	7, 13, 17, 19, 22
Sepsis	S Typhi	Kloramfenikol, ampicillin, trimetoprim-sulfametoksazol (multiresistens), ciprofloksacin	26–29
Sepsis, meningitt, gastroenteritt	Ikke-tyfoid salmonella	Multiresistens, ESBL <sup>1</sup>	7, 13, 23, 30, 34–36, 54
Pneumoni, sepsis, meningitt,	Pneumokokkar	Penicillin	37–39
Pneumoni	Tuberkulose	MDR <sup>2</sup> = isoniazid + rifampicin XDR <sup>3</sup> = MDR <sup>2</sup> + fluorokinoloner + injeksjonspreparat	43, 44, 51
Kjønnsjukdom	Gonokokkar	Penicillin, fluorokinoloner, tetrasyklin	40, 41

<sup>1</sup> Ekstendert spektrum betalaktamase  
<sup>2</sup> Multiresistent (multidrug-resistent)  
<sup>3</sup> Utvida multiresistent (extensively drug-resistant)

føre til bruk av feil type antibiotika på feil indikasjon og i feil dose. Fattigdomen vil ofte også føre til at ein kjøper for lite medisin, slik at ein får suboptimal dosering, for korte antibiotikakurar og dermed sterkare seleksjon av resistente bakteriar.

Feil føreskriving av antibiotika i sjukehus er spesielt uheldig fordi eit høgt antibiotikapress gjer at resistente bakteriar lett spreier seg mellom inneliggande pasientar. Feil antibiotikaføreskriving kan skuldast manglande diagnostiske hjelpemiddel, men også at legar ikkje følgjer retningslinjer. Ein studie frå India viste at 100 legar skreiv ut 80 ulike behandlingsregime for tuberkulose, og dei fleste føreskrivingane var feil (45).

Sal av medikament av dårleg kvalitet og reine forfalskingar er ein gigantindustri med global omsetning på fleire hundre milliardar kroner (46). Forfalska medikament utgjer rundt ein tredel av medikamentsalet i enkelte land i Afrika (46–48). Forfalska medisinske produkt kan føre til dødsfall direkte fordi dei inneheld toksiske substansar, eller indirekte på grunn av manglande virkestoff. Bruk av antibiotika som inneheld for liten konsentrasjon av medikament vil kunne føre til suboptimalt bakteriedrap og seleksjon av resistente mutantar.

For å forenkle behandlinga av hiv og tuberkulose, auke pasientmedverknaden og unngå resistensutvikling anbefalast bruk av kombinasjonstablettar (42), men det har vore kvalitetsproblem ved nokre av desse produkta (49). Bruk av kombinasjonspreparat av dårleg kvalitet kan potensielt føre til utvikling av resistens mot fleire medikament samtidig.

Dårleg mathygiene, usikre kloakkanlegg og utrygt drikkevatt er utbreidd i fattige land og kan medverke til å spreie resistente enteropatogene mikrobar. Overbefolkning og tronge buforhold kan resultere i auka smitte med tuberkelbasillar og andre luftborne patogenar. Varmt klima kan gi betre vekstkår for ei rekke mikrobar, og sjukehusutstyr, forbruksartiklar og infusjonsvæsker kan vere kontaminerte med resistente bakteriar (50). Mange afrikanske sjukehus er så

overfylte med pasientar med hiv og opportunistiske infeksjonar, inkludert tuberkulose, at det ikkje er mogleg å skilje dei med aktiv tuberkulose frå andre pasientar. Under slike tilhøve er det overhengande fare for smitte med tuberkulose, spesielt til hivpositive, men også til andre pasientar og til helsepersonell. Under utbrotet med XDR-tuberkulose i Sør-Afrika blei to av personalet smitta og begge døyde (43). Ein reknar med at nosokomial spreing kan komme til å stå for over halvparten av nye XDR-tuberkulose tilfelle dei neste åra (51).

### Hiv og antibiotikaresistens

Med 33 millionar hivpositive i verda, vil sjølv ein moderat samanheng mellom hiv og antibiotikaresistens vere av stor betydning. Behandling av kjønnsjukdom kan redusere førekomen av hiv i samfunnet (52). Det er derfor risiko for at aukande antibiotikaresistens ved gonoré i Afrika og Asia (40, 41) vil kunne føre til terapivikt og medverke til å oppretthalde høg frekvens av hivsmitte.

Hivinfeksjon aukar risikoen for ulike infeksjonar dramatisk, og vil dermed føre til økt antibiotikabruk. Men manglande laboratoriekapasitet resulterer i at mange febrile hivpasientar aldri får stilt ein riktig diagnose, og at mange får uriktig behandling med antibiotika eller antimalariamedikament. Det auka antibiotikapresset vil medverke til auka seleksjon av antibiotikaresistente mikrobar.

Profylaktisk behandling med trimetoprim-sulfametoksazol mot *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kalt *P. carinii*)-pneumoni er assosiert med resistens mot dette middelet i pneumokokkar, *S. aureus*, *E. coli* og *Klebsiella* spp. (38, 53). I Afrika er trimetoprim-sulfametoksazol framleis eit mykje brukt medikament, og det er uheldig å miste effekten av dette billige og relativt breispektra medikamentet. I den tanzanianske sepsisstudien, var resistens mot trimetoprim-sulfametoksazol i gramnegative bakteriar lokalisert på eit plasmid saman med genet for ESBL-type resistens (SHV-12) og resistens mot gentamicin, doksykyklin og kloramfenikol (54). Dette reiser det skremmande per-

spektivet at trimetoprim-sulfametoksazol-profylakse kanskje gir eit seleksjonspress som kan føre til auka førekomst av multiresistente ESBL-produserande gramnegative bakteriar. Ein fersk studie frå Sør-Afrika tyder på at ESBL-resistens og andre resistensproblem er spesielt hyppig hos hivpositive barn (55).

### Tiltak for å redusere resistensproblemet i utviklingsland

Overforbruk og feilbruk av antibiotika er blant dei viktigaste årsakene til auken i antibiotikaresistens. Derfor bør ein restriktiv antibiotikabruk vere fundamental i ei rekke tiltak som kan medverke til å avgrense resistensproblemet i utviklingsland (tab 1). Beviset for at restriktiv antibiotikabruk beskyttar mot resistens ser ein i Europa der Skandinavia og Nederland med ein restriktive antibiotikapolitikk har mykje mindre resistensproblem enn landa i Sør-Europa som har meir liberal bruk av antibiotika. Ein kan påverke til meir fornuftig antibiotikabruk ved folkeopplysningsarbeid og ved styrka vektlegging av resistensspørsmål i helseutdanninga. Lovgiving og regulering av sal av antibiotika er viktig også i utviklingsland, men vil neppe ha effekt der folk er så fattige at dei ikkje har tilgang til adekvat helsehjelp. Årsaka til overforbruket og feilbruken av antibiotika skuldast for ein stor del at folk ikkje har tilgang på adekvat diagnostikk og derfor bruker antibiotika empirisk. Derfor må ein restriktiv antibiotikapolitikk føljust opp med styrka mikrobiologisk diagnostikk. I laboratoria med kvalitetsmessig resistenstesting av kliniske bakterieisolat kostar det lite ekstra å implementere eit elektronisk overvakingssystem som WHONET (5) som kan bidra til å betre empirisk behandling. Resistenstesting på indikasjonen terapivikt vil overestimere resistensproblema og enkelte resistensproblem som ikkje kan kartleggast skikkeleg utan meir avanserte metodar. Det er derfor behov for populasjonsbaserte studiar i tillegg til pågåande resistensovervaking.

For å få bukt med import og sal av antibiotikapreparat av dårleg kvalitet må offentlege

kontrollinstansar og laboratoriekapasitet byggest opp. Rimelege og kvalitetskontrollerte medikament for sjukdomar som tuberkulose kan kjøpast inn gjennom internasjonale ordningar som The Global Drug Facility (56).

Implementering av antiretroviral behandling i Afrika kan førebygge antibiotikaresistens ved å redusere førekosten av opportunistiske infeksjonar og redusere bruken av antibiotika, spesielt trimetoprim-sulfametoksazol. Millionar av infeksjonstilfelle per år kunne vore hindra og mykje antibiotika spart om ein hadde full vaksinedekning mot meslingar (sekundær bakteriell luftvegsinfeksjon), Haemophilus influenzae type b, pneumokokkar og S Typhi. Bette ernæring vil styrke immuniteten, og betre buforhold, trygg mat, vassforsyning og kloakk vil hjelpe til å redusere smittepresset. Felles for mange av desse tiltaka er at dei er vanskeleg å gjennomføre fordi grunnproblemet er fattigdom. Det vil bli vanskeleg å førebygge antibiotikaresistens i eit langtidsperspektiv utan internasjonal vilje til sterk satsing på overordna globalt arbeid mot fattigdom.

### Konklusjon

Antibiotikaresistens er dårleg kartlagt i fattige land, og det trengs meir forskning og overvaking av resistensutviklinga. Tilgjengelege data tyder på at antibiotikaresistens er eit stort problem. Dei viktigaste resistensproblema i utviklingsland er summerte i tabell 2. Blodbaneinfeksjonar med multi-resistente mikrobar, spesielt ESBL-produiserande gramnegative bakteriar er assosiert med dramatisk høg letalitet og alternative antibiotika er ikkje tilgjengelege. XDR-tuberkulose i afrikanske hivpasientar er nesten synonymt med dødeleg utgang. Ei rekke tiltak kan medverke til å redusere resistensproblemet i utviklingsland, spesielt reduksjon av antibiotikaforbruk ved betra diagnostikk av infeksjonssjukdomar og fokus på antibiotikaresistens i helseutdanning og folkeopplysing. Fattigdomen er ei underliggende årsak til den store infeksjonsbøra i utviklingsland, og betring av levekåra er viktig for ei langsiktig løysing på resistensproblemet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

- UNICEF. The state of the world's children 2008: child survival. New York: The United Nations Children's Fund (UNICEF), 2008.
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuaya K et al. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147–52.
- Walson JL, Marshall B, Pokhrel BM et al. Carriage of antibiotic-resistant fecal bacteria in Nepal reflects proximity to Kathmandu. *J Infect Dis* 2001; 184: 1163–9.
- Blomberg B, Olsen BE, Hinderaker SG et al. Antimicrobial resistance in urinary bacterial isolates from pregnant women in rural Tanzania: implications for public health. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 262–8.
- Blomberg B, Mwakagile DS, Urassa WK et al. Surveillance of antimicrobial resistance at a tertiary hospital in Tanzania. *BMC Public Health* 2004; 4: 45.
- Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): 157–68.
- Blomberg B, Manji KP, Urassa WK et al. Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 43.
- Sow AI, Wade A, Faye-Niang MA et al. Staphylococcus aureus resistant to a laeticilline a Dakar. *Med Trop* 1998; 58: 155–7.
- Zheng B, Tomita H, Xiao YH et al. Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococcus faecium isolates from mainland China. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2813–8.
- von Gottberg A, van Nierop W, Duse A et al. Epidemiology of glycopeptide-resistant enterococci colonizing high-risk patients in hospitals in Johannesburg, Republic of South Africa. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 905–9.
- Chingwaru W, Mpuchane SF, Gashe BA. Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolates from milk, beef, and chicken and their antibiotic resistance. *J Food Prot* 2003; 66: 931–6.
- Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D et al. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005; 365: 1175–88.
- Blomberg B, Jureen R, Manji KP et al. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended-spectrum beta-lactamases in Dar es Salaam, Tanzania. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 745–9.
- Essack SY, Hall LM, Pillay DG et al. Complexity and characterization of Klebsiella pneumoniae strains with extended-spectrum beta-lactamases isolated in 1994 and 1996 at a teaching hospital in Durban, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 88–95.
- Seid J, Asrat D. Occurrence of extended spectrum beta-lactamase enzymes in clinical isolates of Klebsiella species from Harar region, eastern Ethiopia. *Acta Trop* 2005; 95: 143–8.
- Kariuki S, Corkill JE, Revathi G et al. Molecular characterization of a novel plasmid-encoded cefotaximase (CTX-M-12) found in clinical Klebsiella pneumoniae isolates from Kenya. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2141–3.
- Gray KJ, Wilson LK, Phiri A et al. Identification and characterization of ceftriaxone resistance and extended-spectrum beta-lactamases in Malawian bacteraemic Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 661–5.
- Frank T, Arlet G, Gautier V et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, Central African Republic. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 863–5.
- Gangoue-Pieboji J, Bedenic B, Koulla-Shiro S et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Yaounde, Cameroon. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3273–7.
- Soge OO, Queenan AM, Ojo KK et al. CTX-M-15 extended-spectrum (beta)-lactamase from Nigerian Klebsiella pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 24–30.
- Aibinu IE, Ohaegbulam VC, Adenipekun EA et al. Extended-spectrum beta-lactamase enzymes in clinical isolates of Enterobacter species from Lagos, Nigeria. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2197–200.
- Ahoyo AT, Baba-Moussa L, Anago AE et al. Incidence of infections lies a Escherichia coli producteur de beta lactamase a spectre elargi au Centre hospitalier departemental du Zou et Collines au Benin. *Med Mal Infect* 2007; 37: 746–52.
- Weill FX, Perrier-Gros-Claude JD, Demartin M et al. Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-15)-producing strains of Salmonella enterica isolated in France and Senegal. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 238: 353–8.
- Tristram SG, Pitout MJ, Forward K et al. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates of Haemophilus parainfluenzae. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 509–14.
- Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 346–53.
- Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 260–8.
- Kariuki S, Revathi G, Muyodi J et al. Characterization of multidrug-resistant typhoid outbreaks in Kenya. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1477–82.
- Gupta A. Multidrug-resistant typhoid fever in children: epidemiology and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 134–40.
- Sood S, Kapil A, Das B et al. Re-emergence of chloramphenicol-sensitive Salmonella typhi. *Lancet* 1999; 353: 1241–2.
- Gordon MA, Graham SM, Walsh AL et al. Epidemics of invasive Salmonella enterica serovar enteritidis and S. enterica Serovar typhimurium infection associated with multidrug resistance among adults and children in Malawi. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 963–9.
- Peltola H. Burden of meningitis and other severe bacterial infections of children in africa: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 64–75.
- Molyneux EM, Walsh AL, Malenga G et al. Salmonella meningitis in children in Blantyre, Malawi, 1996–1999. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 41–4.
- Vaagland H, Blomberg B, Kruger C et al. Nosocomial outbreak of neonatal Salmonella enterica serotype Enteritidis meningitis in a rural hospital in northern Tanzania. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 35.
- Kruger T, Szabo D, Keddy KH et al. Infections with nontyphoidal Salmonella species producing TEM-63 or a novel TEM enzyme, TEM-131, in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4263–70.
- Govinden U, Mocktar C, Moodley P et al. CTX-M-37 in Salmonella enterica serotype Isangi from Durban, South Africa. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 288–91.
- AitMhand R, Soukri A, Moustou N et al. Plasmid-mediated TEM-3 extended-spectrum beta-lactamase production in Salmonella typhimurium in Casablanca. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 169–72.
- Gwanzura L, Pasi C, Nathoo KJ et al. Rapid emergence of resistance to penicillin and trimethoprim-sulphamethoxazole in invasive Streptococcus pneumoniae in Zimbabwe. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 557–61.
- Madhi SA, Petersen K, Madhi A et al. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 170–6.
- Pemba L, Charalambous S, von Gottberg A et al. Impact of cotrimoxazole on non-susceptibility to antibiotics in Streptococcus pneumoniae carriage isolates among HIV-infected mineworkers in South Africa. *J Infect* 2008; 56: 171–8.
- Cao V, Ratsima E, Tri DV et al. Antimicrobial susceptibility of Neisseria gonorrhoeae strains isolated in 2004–2005 in Bangui, Central African Republic; Yaounde, Cameroon; Antananarivo, Madagascar; and Ho Chi Minh Ville and Nha Trang, Vietnam. *Sex Transm Dis* 2008; e-publisert 21.8.2008.
- Lewis DA, Scott L, Slabbert M et al. Escalation in the relative prevalence of ciprofloxacin resistant gonorrhoea among men with urethral discharge in two South African cities – association with HIV Seropositivity. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 352–5.
- Blomberg B, Spinaci S, Fourie B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 61–8.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575–80.
- Pablos-Mendez A, Gowda DK, Frieden TR. Controlling multidrug-resistant tuberculosis and access to expensive drugs: a rational framework. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 489–95; 95–500.
- Uplekar MW, Shepard DS. Treatment of tuberculosis by private general practitioners in India. *Tubercule* 1991; 72: 284–90.
- WHO. IMPACT International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce. [www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/](http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/) [16.9.2008].
- Newton PN, Green MD, Fernandez FM et al. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 602–13.
- Kelesidis T, Kelesidis I, Rafailidis PI et al. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 214–36.

&gt;&gt;&gt;

49. Pillai G, Fourie PB, Padayatchi N et al. Recent bioequivalence studies on fixed-dose combination anti-tuberculosis drug formulations available on the global market. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3 (suppl 3): 309–21.
50. Macias AE, Munoz JM, Bruckner DA et al. Parenteral infusions bacterial contamination in a multi-institutional survey in Mexico: considerations for nosocomial mortality. *Am J Infect Control* 1999; 27: 285–90.
51. Basu S, Andrews JR, Poolman EM et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modelling study. *Lancet* 2007; 370: 1500–7.
52. Gilson L, Mkanje R, Grosskurth H et al. Cost-effectiveness of improved treatment services for sexually transmitted diseases in preventing HIV-1 infection in Mwanza Region, Tanzania. *Lancet* 1997; 350: 1805–9.
53. Winingar DA, Fass RJ. Impact of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on etiology and susceptibilities of pathogens causing human immunodeficiency virus-associated bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 594–7.
54. Tellevik MG, Sollid JE, Blomberg B et al. Extended-spectrum beta-lactamase-type SHV-12-producing Enterobacteriaceae causing septicemia in Tanzanian children: vectors for horizontal transfer of antimicrobial resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 351–4.
55. Cotton MF, Wasserman E, Smit J et al. High incidence of antimicrobial resistant organisms including extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasopharyngeal and blood isolates of HIV-infected children from Cape Town, South Africa. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 40.
56. The Global Drug Facility. [www.stoptb.org/gdf/](http://www.stoptb.org/gdf/) (16.9. 2008).

*Manuskriptet ble mottatt 23.4. 2008 og godkjent 30.9. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.*