



VÄRLDENS VÄNTAN PÅ ANTIBIOTIKA

SEX FÖRKLARINGAR TILL
ANTIBIOTIKARESISTENSPROBLEMET

Waldemar Ingdahl

JUNI 2012

TIMBRO

VAD MAN SER OCH VAD MAN INTE SER

Mulla Nasruddin stod en morgon på gården framför sitt hus och kastade majs omkring sig. En bonde kom förbi, tittade på honom och frågade förvånat:

– Mulla Nasruddin, varför kastar du majs omkring dig?

– För att det håller tigrarna borta, svarade mullan.

– Men det finns ju inga tigrar i trakten.

– Ja, då fungerar det ju, svarade mulla Nasruddin.

Ur Den ojämförlige mulla Nasruddins bedrifter av Idries Shah.

Svensk översättning av Claes Hylinger, Albert Bonniers förlag (1998).

© Författaren och Timbro 2012

ISBN 91-7566-901-4

www.timbro.se

info@timbro.se

www.timbro.se/innehall/?isbn=9175669014

INNEHÅLL

INLEDNING	3
RAPPORTEN I KORTHET	4
1. BAKGRUND	5
2. SEX TEORIER OM ANTIBIOTIKARESISTENSEN	7
TEORI 1: DEN ÖVERFÖRSKRIVANDE LÄKAREN.....	7
TEORI 2: DEN EGOISTISKA KUNDEN.....	9
TEORI 3: AVSTANNAD ANTIBIOTIKAFORSKNING.....	11
TEORI 4: SMUTSIGA SJUKHUS.....	15
TEORI 5: EN STÖRRE VÄRLD AV VÅRD OCH LÄKEMEDEL	16
TEORI 6: DJUREN OCH ANTIBIOTIKAN.....	17
3. RISKEN MED GLOBALA PROGRAM	18
4. SAMMANFATTNING: MOT EN BÄTTRE FRAMTID	19
5. REFERENSER.....	20

INLEDNING

Jag tror inte att folk förstår hur mycket vi förlitar oss på antibiotika. Vi behöver de här läkemedlen de närmaste 200 åren och vi närmar oss frågan på så fantasilösa sätt att det är läskigt.

Ramanan Laxminarayan, chef vid amerikanska Center for Disease Dynamics, Economics & Policy
(Rauch, 2002-10-07).

Varje år avlider mellan 180 och 260 personer i Sverige till följd av antibiotikaresistens, det vill säga av bakterier som antibiotika inte längre biter på (Regeringen, 2011). Spridningstakten av den fruktade bakterien MRSA, en stafylokockbakterie som har blivit resistent mot vanlig antibiotika, har fortsatt de senaste åren såväl som problemet med resistensutveckling. Det finns även en tendens att nya resistensområden tillkommer (Smittskyddsinstitutet 2012-05-07).

I Europa är det omkring 25 000 personer som dör försvagade av smitta från antibiotikaresistenta bakterier varje år. Det kan jämföras med 48 000 personer som varje år dör i trafiken på Europas vägar (OECD, 2010). Vårdkostnaderna för antibiotikaresistensens effekter i Europa uppgår till 1,5 miljarder euro årligen (Spenger, 2011-11-17).

I de svenska diskussionerna om antibiotikaresistens ställs ofta folkhälsan mot den enskilda patientens valfrihet (Abrahamsson, 2010). Ansvaret för resistensen läggs på läkarna och konsumenterna. Kundorienterade läkare och egennyttiga patienter, tänker man sig, driver på utvecklingen genom en ökad förskrivning. Inom ekonomisk teori brukar man tala om "collective action"-problem, där de enskilda personernas handlingar leder till ett resultat som är sämre för alla.

Är det så enkelt att vi patienter kräver för mycket, och läkarna går med på vår vilja? Vid en närmare granskning visar det sig att orsaken till antibiotikaresistensen är mer komplex, ligger utanför Sveriges gränser och rör stora enheter, som möjligheten att utveckla nya antibiotikum och den utmaning som en ökad handel inte minst med mindre utvecklade länder innebär.

Förskrivningen av antibiotika i Sverige har gått ner under en längre tidsperiod. Trots det så faller inte antibiotikaresistensen. Vad beror det på? I den här rapporten resonerar jag kring den frågan.

Debatten är viktig, inte bara för de problem som antibiotikaresistensen i sig själv innebär, utan också för att den påverkar vår syn på globalisering; på forskning, läkemedelsutveckling och valfrihet. Debatten som den förs i dag skymmer sikten för de viktiga reformer som skulle behöva komma till för att vi även i framtiden kan ha fungerande antibiotika på marknaden.

Waldemar Ingdahl
Stockholm, juni 2012

Om författaren

Waldemar Ingdahl är vetenskapsskribent och har publicerats i bland annat British Medical Journal, Svenska Dagbladet, TCS Daily och Voltaire Magasin. Han är också medförfattare till boken *Som egenmäktiga gudar*, om den svenska samhällsdebatten kring genteknik, som släpptes på Timbro 2002.

RAPPORTEN I KORTHET

- Antibiotikaresistens ses ofta som ett direkt resultat av förskrivningen av antibiotika. Men det sambandet är inte entydigt. I Sverige har förskrivningen av antibiotika (recept per 1 000/invånare) minskat under lång tid. Mellan år 1992 och år 2011, som är det sista året det finns data för, har förskrivningen minskat med cirka 30 procent. Trots det har antalet utbrott av antibiotikaresistenta bakterier ökat.
- Att antalet utbrott av antibiotikaresistenta bakterier har ökat beror på flera saker. Den viktigaste förklaringen är att antibiotikaresistens är avhängig bakteriernas evolution, där det naturliga urvalet hela tiden skapar allt mer resistent bakterier. Det gör utvecklingen av nya antibiotikum viktig.
- Men utvecklingen tycks inte gå åt rätt håll. Av de klasser antibiotikum som finns på marknaden i dag utvecklades cirka 75 procent innan 1970. I dag tar det i genomsnitt 8 år för ett läkemedel att bli godkänt, både i USA och Europa. Antalet nya läkemedel som godkänns per miljard dollar investerad i forskning och utveckling har halverats vart nionde år sedan 1950. Det betyder att företagen får ut över 95 procent färre läkemedel per miljard dollar de investerar i forskning än vad de fick 1950, justerat för inflation.
- Vissa menar att en mer konsumentinriktad sjukvård skulle öka antibiotikaförskrivningen. Men Nederländerna har bland Europas lägsta förskrivning av antibiotika trots ett privat sjukförsäkringssystem och stora möjligheter för patienten att själv välja läkare.

1. BAKGRUND

Det ligger en paradox i att mänskligheten aldrig har varit så frisk som i dag, och ändå är så rädd för att den stora epidemin ska komma. Svaret på paradoxen är att vi glömt hur farliga vanliga smittsjukdomar en gång var. Under den största delen av världshistorien har människor och djur dukt under för epidemier. Infektionssjukdomar var alltid närvarande i vardagen. På 1800-talet orsakade infektionssjukdomar mer än 20 procent av dödsfallen. Medicinens utveckling gav under 1900-talet stora framgångar med relativt små medel. En konsekvent användning av rent vatten, rena läkarhänder, desinfektionssprit och en bättre diet drev ner infektionssjukdomarna till nästan moderna nivåer på bara fem procent av dödsfallen.

Mitt i denna utveckling upptäcktes antibiotikan av bakteriologen Alexander Fleming, nästan av en slump. Det var när Fleming år 1928 lämnade sitt laboratorium och åkte på semester som några sporer av en mögelsvamp fick fäste i en av hans provodlingar med stafylokker. Där svampen växte dog bakterierna. Fleming förstod potentialen men hade svårt att göra en fungerande medicin av sin upptäckt. Först på 1940-talet kunde Howard Florey och Ernst Chain vidareutveckla upptäckten till penicillin. Det gav trion nobelpriset i medicin 1945 (Sköld, 2006).

Med antibiotikans ankomst gick dödligheten vid infektionssjukdomar ner till 1 procent (SCB, 1999). Tydligast blev förändringen för barnen. Vid 1900-talets början var spädbarnsdödligheten 9,3 procent, trettio gånger högre än i dag. Betydande dödsorsaker före ett års ålder var luftvägsinfektioner och andra akuta infektionssjukdomar. Efter ett års ålder var infektionssjukdomar och tuberkulos orsaken till två tredjedelar av dödsfallen (Zetterström, 2005).¹

Antibiotikan är den vetenskapliga medicinens största triumf. Penicillinet ökade dramatiskt den medicinska kontrollen av bakteriella infektioner på ett så genomgripande vis att det är svårt att föreställa sig modern sjukvård utan den. Penicillinet räddade miljoner liv. Tuberkulosen kunde medicineras, lunginflammation var inte längre en dödlig sjukdom och allt från syfilis, gonorré, hjärnhinneinflammation, öron- och urinvägsinfektioner och vanliga sårinfektioner kunde botas.

Men det finns en baksida: resistens. Redan i sitt nobeltal varnade Fleming för att om penicillinet blev populärt så kunde patienter underdosera läkemedlet och bakterierna därmed utveckla resistens (Fleming, 1945-12-11). Det skedde också och ampicillin, cefalosporin, erytromycin, karbenicillin, meticillin, streptomycin, tetracyklin är exempel på preparat som utvecklades för att täcka upp där penicillinet föll ifrån. Samlingsnamnet för alla dessa blev antibiotika (grekiska, *anti bios*, mot livet). Preparatens genomgående effekt är att de skyddar immunsystemet genom att antingen döda bakterierna eller hindra bakterierna från att föröka sig (Sköld, 2006). Forskarna vet ännu inte riktigt hur antibiotika fungerar på molekylär nivå, men det verkar som om medicinerna är verksamma genom att införa reaktivt syre till bakteriernas celler, vilket skadar deras cellstruktur.²

¹ Sedan dess har mycket annat inom sjukvården förbättrats, så antalet barn som avlider av infektionssjukdomar är nu nere på 0,5 procent.

² Begreppet "immunsystem" användes först 1967 av immunologen Niels Jerne och introducerades som ett praktiskt begrepp för att hålla ihop immunologin. Vissa forskare ansåg att lymfocyterna, en sorts vita blodkroppar, var viktigast i kampen mot infektioner. Andra forskare betonade i stället antikropparnas vikt; proteiner i kroppen som identifierar främmande ämnen. Immunsystemet blev en användbar metafor (Moulin, 1989).

Sedan Flemings dagar under det tidiga 1900-talet har människan framställt 100–200 miljoner ton antibiotika (Sköld, 2006). Det finns nu ett tiotal olika klasser av antibiotika enligt olika kemiska strukturer; vissa antibiotikum är verksamt mot enbart en typ av bakterie ("smalt" antibiotikum), medan andra är verksamt mot flera typer av bakterier ("brett" antibiotikum).

För bakteriernas räkning har utvecklingen av antibiotika inneburit en drastisk livsmiljöförändring. Antibiotika finns nu överallt och evolutionen gör att de bakterier som inte klarar antibiotika successivt dör bort, medan de som överlever växer och förökar sig. Dagens antibiotikaresistenta bakterier handlar inte om någon ny sorts "superbakterier". Det är vanliga bakterier som gör samma saker som andra bakterier, de är i dag bara mer anpassade till att överleva i en miljö där antibiotika finns, än motsvarande bakterier i går.

Resistenta bakterier

En del bakterier har alltid haft en naturlig resistens mot en viss antibiotika, medan andra bakterier har haft möjlighet att lära sig att överleva ett visst preparat. De multiresistenta bakteriernas egenskap är att de är motståndskraftiga mot flera grupper av antibiotika. Resistenta bakterier som är gramnegativa har tunnare cellväggar och kan överföra sin resistens till andra arter.

Resistenta bakterier behöver inte vara farliga, men om det till exempel handlar om pneumokocker, så kan de orsaka luftvägsinfektioner som antibiotika inte biter på. När det händer kastas läkarvetenskapen tillbaka till tiden före antibiotikan, där sjukdomsförloppet blir längre, svårare och dödligt för vissa sjukdomar. För att bekämpa de resistenta bakterierna försöker läkarna använda ett antibiotikum som bakterien inte är resistent mot.

I media har MRSA blivit omtalat. Det är en variant av den gula stafylokocken som är resistent mot meticillin och några andra penicilliner som är förstahandsvalet vid behandling av infektioner från stafylokocker. Gula stafylokocker finns normalt i kroppen hos omkring 25 procent av befolkningen (Sköld, 2006). Oftast gör de ingen skada, men de kan orsaka matförgiftning, hud- och sårinfektioner, skelettinfektioner eller infektion i hjärtklaffarna.

2. SEX TEORIER OM ANTIBIOTIKARESISTENS

I detta kapitel beskrivs en rad teorier som finns kring varför antibiotikaresistensen ökar.

TEORI 1: DEN ÖVERFÖRSKRIVANDE LÄKAREN

De som fått hårdast kritik för spridningen av antibiotikaresistenta bakterier är läkarna. Hypotesen är att en ökande förskrivningsgrad har gett en ökad spridning av resistenta bakterier. Redan på denna punkt är studier oeniga. Det finns indikationer på att antibiotikaresistens byggs upp gradvis hos befolkningen och inte kan falla tillbaka till lägre nivåer. Det skulle betyda att den antibiotikaförskrivning som vi historiskt har haft, får vi betala för i dag även om den totala konsumtionen av antibiotika minskar. Bakterierna har "lärts upp" av evolutionen, och kan inte "glömma" sin resistens.

Men om det är så att en minskad förskrivning avvärjar bakterierna, är då inte läkarna en viktig del av problemet? I Sverige är antibiotika receptbelagt, till skillnad mot i några andra europeiska länder, och en legitimerad läkare har, oavsett specialistkompetens, en fri förskrivningsrätt att skriva ut läkemedel efter vetenskap och beprövad erfarenhet.

Läkaren Björn Ramel inleder sin bok *Läkare utan vapen* (2011) med en scen från sitt arbete på en vårdcentral, där en patient i karriären kräver antibiotika av Ramel. Patienten har troligen felaktigt kopplat samman ett tidigare intag av antibiotika med sitt tillfrisknande från en virusinfektion. Förkylningar och influensa orsakas av virus och mot dem är antibiotika inte verksamt. Antibiotika har heller ingen eller begränsad effekt vid vissa lindriga godartade bakteriella infektioner. Antibiotika är inte febernedsättande och lindrar inte symtom som till exempel nysningar. Nu vill patienten ha mer av undermedicinen för att inte behöva stanna hemma från jobbet medan han är sjuk. Ramel vägrar honom antibiotika, till patientens förtret.

Överförskrivning kopplas ofta till läkare som inte orkar stå emot patienters felaktiga krav. Det är mot den bakgrunden som socialminister Göran Hägglund har argumenterat för att "läkarna måste få starkare ryggrad för att våga säga nej", och det är också därför som Miljöpartiet har velat införa ett förskrivningsförbud för läkare som skriver ut för mycket (Svenska Dagbladet, 2010-01-19). Socialminister Göran Hägglund talade också för några år sedan om behovet att "vaccinera läkarna" och sänka ersättningen till de mottagningar som man ansåg hade en överförskrivning (Dagens Nyheter, 2009-05-30). Reformen blev till verkligheten, men istället för en sänkt ersättning skapades en bonus i stället: 100 miljoner kronor extra till de landsting som minskar sina förskrivningar.

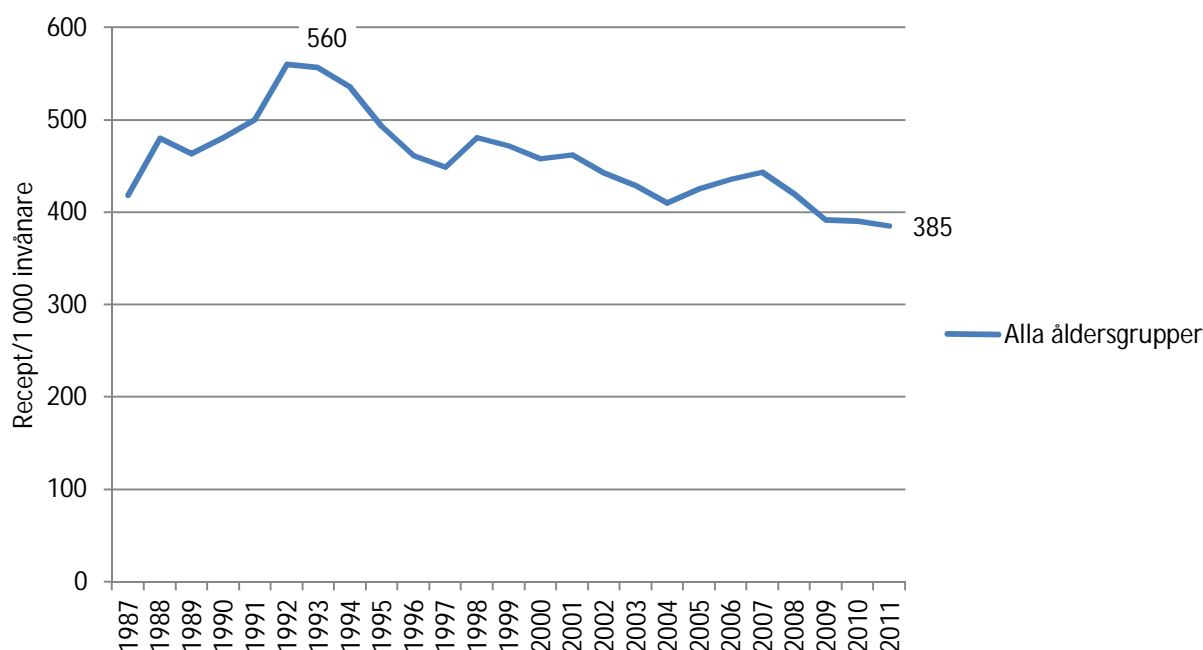
Den grundläggande frågan är naturligtvis vad som utgör en överförskrivning av antibiotika. Hur kan vi vara säkra på att en viss utskrivningsgrad är den optimala? Det mål som har satts av föreningen Strama, det nätverk som har till syfte att minska antibiotikaresistensen i Sverige, är 250 recept per 1 000 invånare och år. Den siffran är framräknad efter granskningar av journaler i Kalmar län och förskrivningar till personer som söker för en viss infektion (Mölstad, 2010-05-26).³

³ På global nivå är det värt att påpeka att en minskad antibiotikaförskrivning innebär kostnader. Begränsningar av den fria förskrivningsrätten leder lätt till flaskhalsar och minskad tillgänglighet, då läkarna måste remittera fler patienter. En enkel infektion som öroninflammation dödar 50 000 barn i världen varje år, enligt WHO. Eftersom läkare kontrollerar receptförskrivningen har de ett ansvar för behandlingen, och antibiotika kan vara viktig för att motverka allvarliga följsjukdomar som benröta, hjärtfel eller lung- och hjärnhinneinflammation (Ramel, 2011-06-19).

Att sätta ett mål utifrån förskrivningen i ett enskilt län är vanskligt, då olika län på grund av åldersstruktur och andra demografiska faktorer kan ha olika behov. Trots det är det vad som gjorts, vilket Sverige är ensamt land i Europa om att ha genomfört (Adriaenssens et al, 2011).

Dagens oro för överförskrivning bör också sättas i ett historiskt perspektiv. Sett över tid har försäljningen av antibiotika nämligen sjunkit avsevärt i Sverige. Från toppåret 1992 med 560 recept per 1 000 invånare, har förskrivningen minskat till 385 recept per 1 000 invånare år 2011, vilket motsvarar en minskning med ungefär 30 procent.

Figur 1. Antibiotikaförskrivning i Sverige (recept per 1 000/invånare)



Källa: Smittskyddsinstitutet, 2012.

Sverige visar en sjunkande konsumtion av antibiotika över tid. Trots det så fortsätter Sveriges problem med antibiotikaresistens. Det visar att relationen mellan en minskad antibiotikaförskrivning och en minskad antibiotikaresistens inte är helt entydig.

Den svenska penicillinmodellen

Den svenska penicillinmodellen rekommenderar läkarna att skriva ut smal antibiotika för att bekämpa just de bakterier som orsakar sjukdomen. Om patienten är mycket sjuk och diagnosen är oklar, kan det behövas en medicin med brett spektrum som verkar på många olika bakterier. Ibland måste läkaren kombinera olika antibiotikasorter.

Diagnosen måste ta hänsyn till var i kroppen infektionen sitter, så att antibiotikan påverkar rätt område. Patientens kön och ålder och om patienten är multisjuk eller tar andra läkemedel som kan påverka antibiotikan spelar in. Bakterierna kan överleva och bli resistenta om behandlingstiden blir för kort, dosen minskas eller tas mer sällan än ordinerat. Det finns i dag ett 60-tal antibiotika i Sverige, samma antibiotika förekommer under olika namn beroende på vilket företag som tillverkar dem.

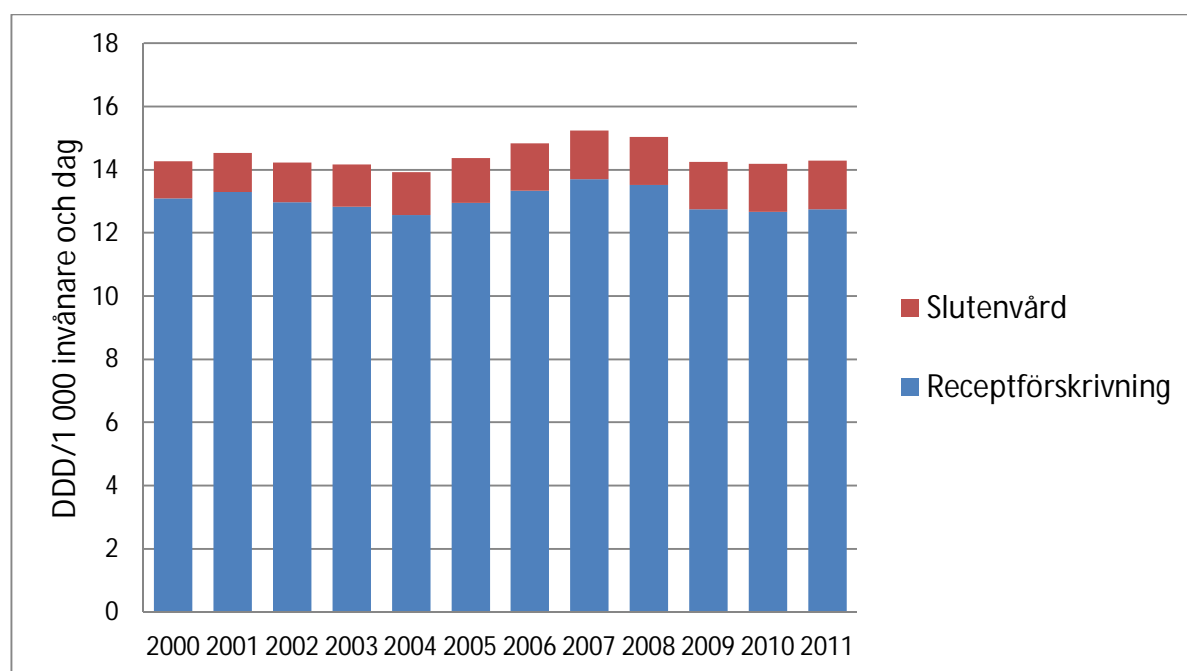
TEORI 2: DEN EGOISTISKA KUNDEN

Begär vi som patienter alltför mycket av sjukvården och läkarna? Problematiken kallas preventionsparadoxen. Den går ut på att även om risken är liten med att inte få antibiotikabehandling vid en viss sjukdom, så blir rädslan större av att inte få behandling när antibiotikabehandlingar blir vanligare i ett samhälle. Det blir därför ett rationellt val att ta och kräva antibiotika, både för att undvika ekonomiskt men också socialt besvär, som att behöva betala en karensdag eller inte kunna lämna barnen på dagis.

Då de fria vårdvalen ger mer makt till patienten pekas de i debatten ut som orsak till antibiotikaresistens. (Notera att detta bygger på att resistensen relativt enkelt går att få ner genom en minskning i förskrivning, vilket erfarenheten visar inte är självklart). Hypotesen är att läkarna tvingas vara kunderna mer till lags för att de inte ska byta läkare eller vårdcentral (Bell, 2009-05-30) och därför skriver ut mer antibiotika.

Erfarenheten ger inte den teorin stöd. Stockholms län var tidigt ute med vårdval och har inte sett en ökad förskrivning. Antalet receptposter som dygnsdoser per invånare minskade i stället något efter att vårdvalet infördes. Ser vi till hela Sverige så har det inte heller skett någon ökning av antalet dygnsdoser per invånare sedan vårdvalets tillkomst.

Figur 2. Antibiotikaförskrivning 2000–2011 (DDD⁴)



Källa: Smittskyddsinstitutet, 2012.

Förskrivningen av antibiotika har varit stabil under hela 2000-talet med små fluktuationer både sett till utskrivna recept (figur 1) och sett till antalet dygnsdoser.

⁴ En DDD, eller daglig dos, betyder den förmodade genomsnittliga dygnsdosen då läkemedlet används av vuxen vid medlets huvudindikation. Den mängden fastställs av en grupp experter från Världshälsoorganisationen (WHO).

Figur 3. Genomsnittlig förskrivning riket i stort (åren innan/efter vårdval)

År	DDD per 1 000 invånare och dag
2006–2008	15
2009–2011	14,3

Källa: Smittskyddsinstitutet, 2012.

Före och efter införandet av vårdval har förskrivningen i genomsnitt legat på ungefär samma nivå, 15 respektive 14,3 DDD per 1 000 invånare och dag.

Antibiotikaresistens är ett storstadsfenomen som finns i Stockholm, Göteborg och Malmö. När det kommer till graden av förskrivning av antibiotika finns det stora regionala skillnader som inte förklaras av hur sjuka invånarna är. I Stockholms län, som ligger högst, skrevs det år 2011 ut 417 recept per 1 000 invånare – i Jämtland skrevs det ut 314 recept. För barn upp till 6 år låg Skåne högst med 561 recept jämfört med Jämtlands län på 226 recept (Smittskyddsinstitutet, 2012). Skälet till skillnaderna i förskrivning kan potentiellt vara varierande medvetenhet bland läkarna, skillnader i infektionsläget under året och skillnader i benägenheten bland invånarna att söka vård.

Folkhälsa inbegriper alltid ett mått av paternalism. Men det handlar också om att ha rätt incitament. Om patient- och läkemedelskostnaden är subventionerad kan det exempelvis leda till att patienten inte lika gärna informerar sig. Ansvaret för att informera patienten flyttas då över till läkaren, och det blir läkarens uppdrag att ge patienten rätt medicinsk behandling.⁵

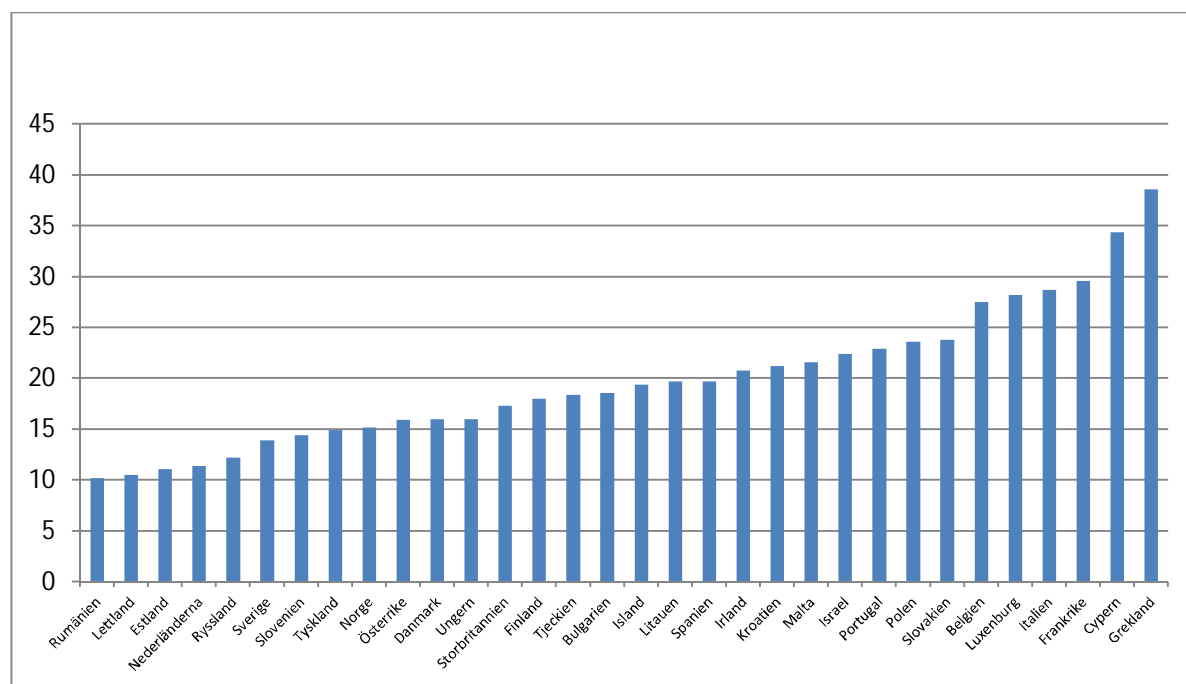
I vissa fall, till exempel Grekland, är subventioneringen stor och uppföljningen av förskrivningar dålig. Dessutom finns en korrptionskultur där patienterna kan betala läkaren extra för att få önskade läkemedel förskrivna (Ramel, 2011).

Nederländerna har i stället bland den lägsta förskrivningen av antibiotika i EU. Samtidigt har Nederländerna ett privat sjukförsäkringssystem och stora möjligheter för patienten att själv välja läkare.

Om man ser till antibiotikaresistensens effekter tycks det inte heller finnas något direkt samband till kundvalsmöjligheterna. Till exempel är det färre som dör till följd av resistenta bakterier i USA per 1 000 invånare (4 personer/100 000 invånare) än bland EU:s medlemsländer (5 personer/100 000 invånare) (TATFAR, 2011), trots betydande skillnader i hur kundanpassad vården är.

⁵ Information om antibiotikaresistens behöver peka på patientens egen nytta. Till exempel hade Region Skåne ett initiativ som stärkte patientens vilja att informera sig, då avgiften för återbesök slopades om antibiotika inte förskrevs vid första besöket.

Figur 4. Antibiotikaförskrivning i Europa (DDD, 2009)



Källa: ESAC, 2010.

Figuren visar DDD per 1 000 invånare och dag i Europas länder år 2009, vilket är det senaste året det finns data för. Grekland ligger högst och präglas av korruption, medan Sverige ligger i botten tillsammans med exempelvis Nederländerna.

TEORI 3: AVSTANNAD ANTIBIOTIKAFORSKNING

Sedan slutet av 1990-talet har bara två helt nya typer av antibiotika tagits fram (Hallberg & Cars, 2011-05-23). Trots att kunskapen om antibiotikaresistens har funnits sedan penicillinet upptäcktes, uppstod en självsäkerhet. De sjukdomar vi inte kunde vaccinera mot, eller förebygga med bättre hygien, kunde alltid behandlas med nya och starkare antibiotika.

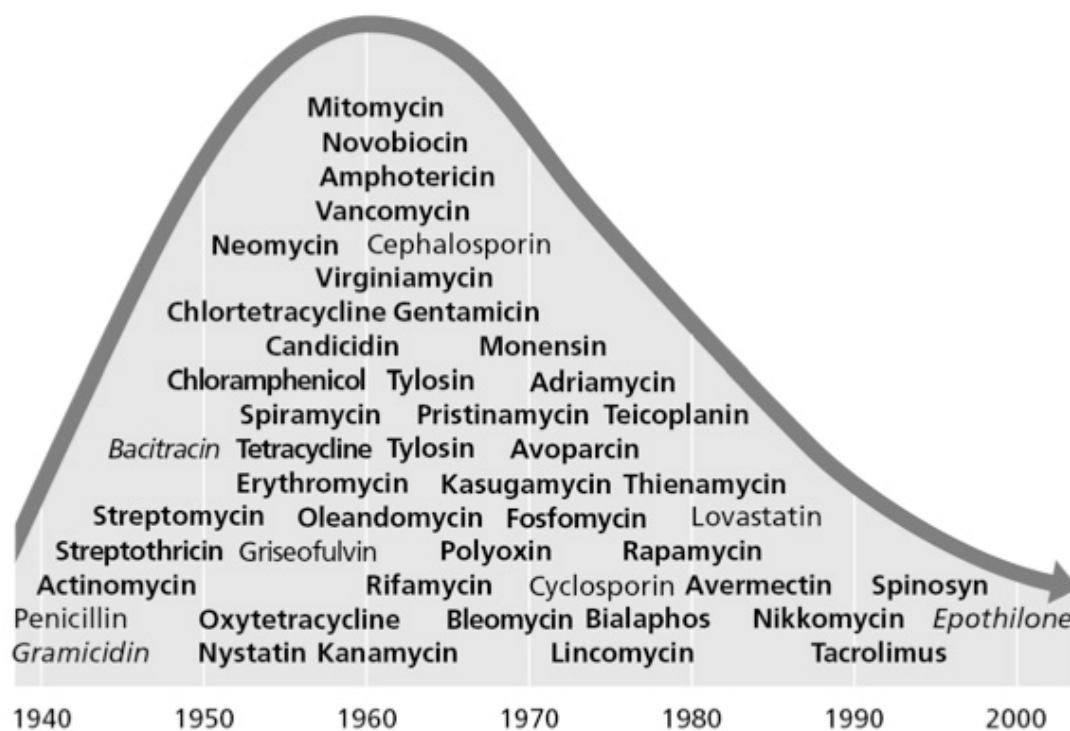
Men att utveckla nya läkemedel är en mycket tidsödande, komplicerad och kostsam process. Graden av misslyckanden är hög i relation till graden av misslyckanden i andra branscher. Den genomsnittliga kostnaden för att forska fram till marknadsgodkännande för ett nytt läkemedel eller bioläkemedel har uppskattats till mer än 1 300 miljoner dollar. Processen kan ta 10–12 år beroende på substansen och framställningsmetoden, där de fyra faserna i de kliniska testerna utgör 8 år (EFPIA, 2010). Antalet nya läkemedel som godkänns per miljard dollar spenderad på forskning och utveckling har halverats vart nionde år sedan 1950, en 80-faldig minskning i inflationsjusterade termer (Scannell et al, 2012).

I dag har endast tre multinationella läkemedelsföretag finansiella möjligheter och verksamhet inom antibakteriell forskning (Hallberg 2011-12-16). Forskning på nya former av antibiotika är svår. Först ska en egenskap i en bakterie hittas som ett nytt läkemedel kan slå ut. Målet är oftast att bekämpa ett visst protein som bakterien behöver för att föröka sig. Antibiotikan måste både kunna ta sig igenom kroppen och bakteriens cellmembran. Dessutom måste forskarna veta vilken sorts resistens som är lättast respektive svårast för bakterien att upprätthålla.

Datorer skraddarsyr molekyler för potentiella läkemedel som sedan kan framställas i laboratoriet. Substanserna studeras i bakteriekulturer och i avancerade datamodeller. De bästa antibakteriella egenskaperna utan allvarigare biverkningar testas sedan på frivilliga. Tester sker runt om i världen, under lång tid och i strikta studier. En av tio substanser som testas kliniskt blir ett läkemedel (Hallberg, 2011-12-16).

När en medicin väl introduceras på marknaden ligger priset oftast långt över produktionskostnaden. Det beror på att inkomsterna från denna medicin måste täcka upp för alla de forskningsprojekt som har misslyckats. Ser vi till de klasser av antibiotikum som finns på marknaden i dag, så upptäcktes drygt 75 procent av dem innan 1970 (Colson, 2008).

Figur 5. Utvecklingen av ny antibiotika 1940–2000



Källa: Bailey, 2010.

Trots att antibiotikaresistensen är allvarlig i världen så utvecklas färre antibiotikum. Ett viktigt skäl är att det är en så kostsam och byråkratisk process för läkemedelsbolagen.

Antibiotikaforskningen kallas ibland för ett marknadsmisslyckande då få nya preparat forskas fram. Men varför kunde då nya läkemedel för HIV komma fram, trots att HIV är en svårare problematik eftersom viruset förändrar sig snabbt i människokroppen? 1995 kom den första proteashämmaren och HIV gick från att vara en dödsdom till att bli en kronisk sjukdom som går att leva med.

Ett skäl till att intresset för forskningen på antibiotika är lägre är att mediciner för kroniska sjukdomar ger större inkomster för läkemedelsföretagen. Läkemedel mot HIV, högt blodtryck eller fetma tas i decennier. En penicillinkur omfattar 20 tabletter. Antibiotika måste också genomgå en mer omfattande prövningsprocess från läkemedelsmyndigheterna än

exempelvis ett huvudvärkspiller, och därför minskar incitamenten att forska fram ett nytt antibiotikum ytterligare. Därtill förs i många länder en politik för att minska konsumtionen av läkemedlet, vilket höjer den politiska risken för bolagen.

Framgång i läkemedelsutveckling uppnås nästan aldrig utan storskaligt risktagande, både finansiellt och vetenskapligt. Att bara forska år in och år ut med målet att lösa samma problem tenderar att misslyckas, och det är därför läkemedelsindustrin kan avsluta en hel forskningsriktning som inte ger resultat, som exempelvis AstraZenecas neurovetenskapliga forskning i Södertälje, och omfördela resurserna till forskningsområden med bättre chanser.

I affärer som dessa drabbar förlusterna aktieägarna. När det i stället är skattefinansierad forskning så drabbar förlusten skattebetalarna. Dessutom riskerar det att bli så att forskningen fortsätter trots att resultat inte kan uppvisas, på grund av politiska hänsyn och särintressent. Detta fenomen har setts i många offentligt finansierade forskningsprojekt och hindrar produktiviteten i sektorn. Att offentligt finansierad forskning skulle vara lösningen på bristen på antibiotikaforskning talar lite för: de få antibiotika som kommit de senaste åren har utvecklats av de kommersiella läkemedelsföretagen (Gottlieb, 2007-11-30).

Ett annat försök är så kallade Private Public Partnerships (PPP) som bland annat har etablerats mellan Europeiska kommissionen och den Europeiska läkemedelsindustriföreningen i syfte att satsa på utveckling av nya antibiotikum. Risken med initiativet är detsamma som med statliga projekt, att skattebetalarna tvingas betala för en forskning som har lägre chanser att lyckas än de helt privata.

Historiskt sett har innovationen inom läkemedelsbranschen hållits uppe av vinsterna från USA:s stora och relativt oreglerade läkemedelsmarknad. De mest äventyrliga företagen och forskningen har startats i USA, för att sedan dra in de vinster de kan i resten av världen.

Fortfarande i dag är läkemedelsbyråkratin något mer effektiv i USA än i Europa. Vid jämförelser mellan USA:s Food and Drug Administration (FDA) och European Medicines Agency (EMA) godkändes fler läkemedel först i USA än i EU under perioden 2000-2005 (Faden & Kaitin, 2008).

I USA har det väckts lagförslag om att lägga ny antibiotika i snabbutredning, eller att ge nya antibiotikum en förlängd patenttid på fem år. Senatorerna Joe Lieberman och Orrin Hatch väckte 2005 förslaget att tilldela företag som utvecklar en ny antibiotika ett frikort att förlänga ett av sina tidigare patent med två år. Hindret för förslaget var att det inte var anpassat till FDA:s krav på effektivitet, som säger att nya antibiotikum måste vara signifikant bättre än sina föregångare (Miller, 2006-05-04; Rubin, 2004). Detta hindrar naturligtvis viljan till forskning. Det som behövs är en palett av antibiotikum, så att det alltid finns någon att tillgå. Effektiviteten blir i det läget en sekundär fråga.

Bristande förutsägbarhet när det kommer till regleringar som omgärdar läkemedelsutveckling medför också problem. Ett exempel är fördröjningen av ett injicerbart antibiotikum som kallas tigecyklin. Tillverkaren, Wyeth-Ayerst Laboratories, hade gjort två studier på människa för att visa att läkemedlet var säkert och effektivt, och planerade en tredje sista studie. Men år 2000 ändrade FDA sina regler och krävde att företaget skulle fördubbla antalet patienter i försöken, från 4 000 till 8 000 (Miller, 2003-06-09). Läkemedlet godkändes till sist år 2005, men investeringarna som krävdes av Wyeth blev mycket större räknat i både tid och pengar.

En alternativ väg är att öppna läkemedelsmarknaden för större konkurrens. Mindre forskningsinriktade företag som står universiteten nära har en viss potential att fylla det tomrum som har uppstått efter att de stora företagen forskningsmässigt dragit sig tillbaka. De mindre företagen behöver lägre omsättning för att få tillbaka sina investeringar, ungefär en femtedel av de stora bolagen. Samtidigt är de mer känsliga för osäkerhet och kostnader för forskning och utveckling (Mossialos et al, 2009). Ytterligare ett alternativ är så kallad open

source discovery, som öppnar forskningsprocessen. Det gör att ju mer en viss intressent har bidragit till forskningen, desto större ägarskap har den i slutprodukten. Det har framgångsrikt provats i Indien, framför allt när det gäller utvecklingen av tuberkulosmediciner (Morner, 2009).

Det behövs även bättre diagnosredskap för att snabbt upptäcka resistenta infektioner i blodet och även bakteriella gener. Detta är särskilt viktigt vid luftvägsinfektioner, där det i dag kan dröja flera dagar för en läkare att få provsvar. En bättre diagnostik stärker den fria förskrivningsrätten, då bättre kunskap ger en mer pricksäker behandling. Det skulle också underlätta för läkemedelsföretagen att utföra studier på specifika patogener, och utveckla mediciner därefter.

En större öppenhet i forskningen bäddar för oväntade upptäckter. Honung från bin som livnärt sig på det nyzeeländska manukaträdet har visat sig kunna slå ut streptokocker och MRSA (Maddocks et al, 2012). Bactiguard är en extremt tunn antibakteriell biokompatibel ytbeläggning av ädelmetall på invasiv vårdutrustning, som har visat sig kunna hindra spridningen (Dina Mediciner, 2011-07-19). En kombination av sjukdomsspecifik medicin, förbättrad diagnostik och immunterapi skulle enligt vissa kunna vara ett alternativ till dagens breda antibiotika (Casadevall, 2010).

Diagnosbranschen har länge haft låga marginaler. Delvis beroende på att vårdbeställarna vill hålla kostnaderna nere, men också på grund av att branschen tidigt valde att sälja engångstester billigt. Vinsterna görs på hårdvaran för att analysera testerna. Innovationer på testerna görs av små företag som inte kan bygga en egen hårdvara eller sätta rätt pris på en marknad som är van vid billiga tester.

TEORI 4: SMUTSIGA SJUKHUS

Sjukhus har alltid varit farliga platser för patienterna. De första lasarettan var mer inriktade på att isolera de sjuka för att stoppa smittspridningen, än att bota dem som hamnade där.

Hygien på sjukhusen har föga förvånande även i dag pekats ut för spridningen av MRSA. Storbritannien förklarade "krig mot MRSA" och dåvarande vårdminister Patricia Hewitt hotade till och med chefer inom National Health Service, som driver den offentliga sjukvården i Storbritannien, att de skulle kunna dras inför domstol om de inte förbättrade sjukhushygien (BBC, 2005-05-24).

Även i Sverige har det skett utbrott. Uppsala har haft en stor epidemi med multiresistenta stammar av tarmbakterien *Klebsiella pneumoniae*, i Kristianstad har man haft ett stort utbrott av multiresistenta *E. coli* och epidemier av MRSA har skett i Göteborg, Linköping och Stockholm.

Alla vårdformer och allt institutionsboende utgör i dag riskzoner för smitta. Infektionerna drabbar många patienter, är kostsamma och bidrar till spridningen av resistens. För att råda bot på detta problem har ambitionen bland annat varit att via kartläggning öka kunskapen om problemet och Sveriges Kommuner och Lansting (SKL) satte 2008 upp ett ambitiöst mål om att halvera antalet vårdrelaterade infektioner. Det uppnåddes dock inte (Läkartidningen, 2011-12-22).

Sverige har minst antal platser i OECD i slutenvården sett till antal invånare. Vårdtiderna har förkortats, men en åldrande befolkning ökar kapacitetstrycket på sjukhusen och pressar vårdgivarna att skriva ut patienter snabbare. Att sjukhusets patientsättning inte har påverkats om en viss vårdbehandling som genomförts måste göras om på grund av sjukhusmitta, har inte gett incitament till ett arbete med förebyggande vård.

Samtidigt är förbättringar av sjukhushygien svårt. Det är viktigt att alla deltar på arbetsplatsen och att överläkarna föregår med gott exempel (Wendt, 2011-02-13). Hygienarbetet kan dessutom vara kostsamt, med investeringar i den skyddsutrustning, bakteriefilter och fläktsystem, som behövs för att blåsa bort bakterier vid operationer. Det kan också medföra besvärliga rutiner för att begränsa personalens rörlighet mellan avdelningarna. Hygienfrågan kan också vara symboliskt känslig, som när den vita läkarrocken avskaffades av hygienskäl (Sliwa, 2004-05-24).

Men att förbättra hygien är inte den enda lösningen på problemet med multiresistenta bakterier. Experter uppskattar att bara 15 procent av fallen skulle hindras av metoder som att isolera smittade patienter och att personalen tvättar sina händer regelbundet (BBC, 2005-06-23). Orsaken är enkel: sjukhus och vårdcentraler har en hög genomströmning av sjuka. Det ökar risken att smittas av infektionssjukdomar. Vård i hemmet skulle möjligen kunna minska riskerna för smitta.

En annan hypotes säger att smittorisken på sjukhus i stället beror på att multiresistenta bakterier trivs i väldigt rena miljöer där det inte finns konkurrens från andra bakterier (Kembel et al, 2012-01-26). Vad skiljer ett sjukhus från exempelvis en skola? Sjukhuset är i regel mycket renare.

TEORI 5: EN STÖRRE VÄRLD AV VÅRD OCH LÄKEMEDEL

Patienter i en globaliserad värld söker bra och billig vård i andra länder, från tandläkartjänster i Riga till skönhetsoperationer i Thailand. EU:s patientdirektiv har gett oss möjligheten att söka vård i andra europeiska länder. Inom EU får vi samma vård som olika länders egna medborgare. Det är en frihetsrevolution, möjlig tack vare öppna gränser och internationellt samarbete.

Samtidigt ställer öppenheten nya samhällsmedicinska frågor. Det finns ingen plats på jorden där antibiotikaresistenta bakterier inte hittats och ett ökat resande leder till en ökad bakteriespridning i världen. Forskare har hittat generna för ESBL även hos *E. coli* på Antarktis (Hernández et al, 2012).

I boken *Läkare utan vapen* ger Björn Ramel en beskrivning av det svåra antibiotikaläget i Grekland. Problemet ur antibiotikaresistensperspektiv är inte bara bristande hygien och fel incitament hos läkare att skriva ut antibiotika, utan också att fördelningen av patienter till olika sjukhus är centralplanerad. En atenare kan genom detta system hamna i Thessaloniki. Intensivvårdspatienter flyttas runt mycket. Det medför att smittor sprids snabbare och att antibiotikaresistenta bakterier blir svårare att kontrollera och isolera.

Ett Vårdval Europa existerar inte i dag, ett sådant förutsätter att patienten fritt får välja offentlig vård. Däremot finns en ökande andel medicinsk turism där fler väljer att ur egen ficka bekosta vård i andra länder. Detta innebär en möjlighet att man i egenskap av informerad kund kan ställa högre krav på den sjukvård man konsumerar och samordna genom till exempel certifieringar utfärdade av försäkringsbolagen. Samtidigt ökar det behovet av att begränsa och isolera bakteriernas mobilitet (Morner, 2008).

En annan utmaning är förfalskade läkemedel som sprids främst i u-länderna, och bland dessa finns antibiotika. I bästa fall rör sig förfalskningarna om verkningslösa preparat, men det kan även vara antibiotika som inte fungerar och låter bakterierna överleva och därmed utveckla resistens mot den sortens antibiotikum (Bate et al, 2010-12-07).

Uppskattningar visar att ungefär hälften av antibiotikan i u-länderna kommer från Indien. På de afrikanska marknaderna dominerar indisk generika. Eftersom indiska generikatillverkare har mindre ekonomiska resurser att upprätthålla sina patent med än de stora läkemedelsbolagen är det mindre riskabelt att kopiera just deras mediciner. Därför ökar också spridningen av dem, vilket utgör en potentiell källa till spridning av resistenta bakterier.

I Sverige styr generikareformen från 2002 in förskrivningen mot det billigaste läkemedelsalternativet. Reformen tar inte hänsyn till var generika är tillverkad och mycket läkemedelstillverkning har flyttat till Indien och Kina. Där fungerar reningen av medicinskt avfall ännu inte tillräckligt bra. I bottensedimentet utanför det stora reningsverket i Hyderabad, som tar emot vatten från runt 90 läkemedelsfabriker, hittade svenska forskare på en dag 37 resistensgener och utsläpp av 44 kilo ciprofloxacin (Svensk Farmaci, 2012-02-22). Ju bättre analysmetoder vi får, desto mer rester kommer man att upptäcka.

Livsmedelsverket påpekar att antibiotikaresistenta bakterier även sprids via importerade livsmedel. Författarna till en rapport för Livsmedelsverket och Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) föreslår bland annat att utvecklingen av resistens mot olika antibiotika hos salmonella, *Campylobacter* och *E. coli* bör övervakas (Egervärn & Lindmark, 2009). Detta skulle i dag betraktas som ett handelshinder inom EU, men kanske behövs det gemensamma riktlinjer.

TEORI 6: DJUREN OCH ANTIBIOTIKAN

Redan 1981 formulerade Lantbrukarnas Riksförbund (LRF) en policy för att minska antibiotikaanvändningen för svenska djur och tre år senare beslutade riksdagen om ett förbud mot att antibiotika blandas i djurfoder för att öka djurens tillväxt. Då gavs svenska djur ungefär 50 ton tillväxtantibiotika. När lagen trädde i kraft 1986 sjönk det till 30 ton. Sveriges bönder flyttade fokus i djurskötseln från medicinsk behandling till förebyggande åtgärder. Mängden förbrukad antibiotika till djur har i Sverige sedan dess sjunkit till cirka 14 ton (SVARM, 2010).

Sverige har en särställning i sin policy för antibiotikahantering för djur. Det försvårar för svenska djuruppfödare i konkurrensen från andra länder då de måste ta ut högre priser på grund av den merkostnad som en minskad användning av antibiotika medför. Anledningarna till den svenska antibiotikapolitiken är flera. Dels finns risken för att patogener "hoppas" från vilda djur till tamdjur och över till människor. Dels finns risken att en ökad antibiotikaresistens gör att fler nyttodjur dör vid eventuella epidemier (Wolfe, Panosian Dunavan & Diamond, 2007).

I dag finns inga säkra siffror på hur mycket antibiotika som används för djur i världen. Till exempel begär inte det amerikanska FDA in siffror vare sig från läkemedelsindustrin eller från jordbruket. Förhållandet humanstudier och djurstudier är 10 till 1 (Board on Agriculture, 1999). Detta är viktigt, eftersom flera mekanismer och frågeställningar som rör antibiotika är desamma för människor och djur.

En paradoxal effekt av antibiotikareformen är att man i Sverige nu försöker avla fram större djur för att få konkurrensmässiga produkter. Ett exempel är att svensk låglandsboskap nu korsas med amerikansk boskap, vilket ger större köttproduktion men till priset av en mindre resistens mot sjukdomar.

Många länder utanför EU tillåter antibiotika i tillväxtsyfte.⁶ EU:s syn på risken med antibiotikaanvändning ökar kostnaden för den interna köttproduktionen. Vilka risker är Europas konsumenter villiga att acceptera? Vid köttdisken går konsumentens riskbedömning på tvärs med EU:s.

Skillnader i olika länders policy kan innebära problem. I Nederländerna utgör exempelvis lejonparten av veterinärernas inkomst av försäljning av antibiotika. Här är det främst djurens ägare som driver på när djuret är sjukt. I USA går den största delen av all antibiotikakonsumtion till att öka tillväxten hos djur. I en värld där marknaden för kött är global, är detta en handelsmässigt delikat balansgång.

Antibiotikaanvändandet har minskat på djur i Sverige. Men varför ser vi då inte att resistent bakterier minskar? Det beror på att det är svårt att följa upp vad som är orsak och verkan i livsmedelsproduktionens komplicerade kedja, och även att resistensen inte är direkt kopplad till just förskrivningen, som vi nu har konstaterat.

Djuruppfödare är måna om friska djur eftersom sjuka djur ger mindre pengar. Som pilotprojekt föreslår nu jordbruksminister Eskil Erlandsson att bönder själva ger antibiotika (Svenska Dagbladet, 2011-12-31). Risken för okynnesanvändning är liten eftersom kon i fråga måste sättas i dyrbar karens för att det inte ska finnas läkemedelsrester i mjölken och att hela besättningen med höns måste avlivas vid smitta, oberoende av hur många som är smittade. Med detta förslag skulle veterinären få en mer rådgivande roll.

⁶ Sedan januari 2006 har EU förbjudit användningen av antibiotika i tillväxtsyfte.

3. RISKEN MED GLOBALA PROGRAM

I en sammankopplad värld stannar inte problemen med bakterier i ett specifikt land. Frågan om antibiotikaresistenta bakterier har därför förts upp på den globala politiska nivån. Världshälsoorganisationen WHO, som har som uppgift att främja den globala hälsan, har inte imponerat i arbetet med antibiotikaresistens. WHO styrs av de områden som givarländerna öronmärkt pengar till. När smittsjukdomarna verkade vara besegrade, byttes fokus till folkhälsofrågor som främst engagerade de rika länderna, med kampanjer för bilbälten, rökning, fetma, alkoholkonsumtion bland tonåringar, aktivt åldrande och mobiltelefoni i trafiken (Doherty, 2002-01-01).

Fokus förs nu till globala pandemier, men förutsättningarna är mycket olika för världens länder. I vissa utvecklingsländer är det först nu som möjligheten att alls få antibiotika finns, vilket i sig är ett mycket positivt genombrott. I många länder behövs det mer antibiotika för att göra fler friska. Att nationella regeringar då ska ha en extern press på sig från internationella organ som WHO är inte oproblemiskt.

Ser vi till det europeiska smittskyddsinstitutet ECDC prioriteras tre strategiska insatser: försiktig antibiotikaanvändning, hygien på sjukhus, och forskning och utveckling. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) etablerades 2009 som ett samarbete mellan EU och USA. TATFAR:s målsättningar liknar ECDC:s (TATFAR, 2011).

En idé som har förts fram är tankar om ett globalt Kyotoprotokoll för antibiotika med begränsade utsläppsrätter för alla världens stater. Men ett globalt avtal riskerar att falla på svårigheterna med central uppföljning, information och kontroll. Det behövs mer kunskap om omfattningen av problemet och små förändringar är svåra att uppfatta för stora organisationer; dess prognoser riskerar att göras efter modeller med otillräckliga data. Det var detta vi såg vid hanteringen av svininfluensan.

Konkurrerande initiativ har startats, såsom Global Antibiotic Resistance Partnership (GARP), som är ett samarbete mellan Indien, Kenya, Sydafrika och Vietnam. GARP undersöker förutsättningar, som att hälften av alla Indiens barn inte är vaccinerade och därför ökar deras behov av antibiotika senare i livet (Laxminarayan & Ganguly, 2011). GARP:s arbete pekar på att lokala samarbeten av liknande intressen skulle vara mer verksamma för en genomtänkt antibiotikaanvändning, snarare än globala initiativ. På den globala nivån är risken stor att de lokala förutsättningarna försvinner.

4. SAMMANFATTNING: MOT EN BÄTTRE FRAMTID

Jim Henson, upphovsmannen till Mupparna, dog 1990 av antibiotikaresistenta streptokocker och fyra år senare förklarade tidningen Newsweek antibiotikans död. Ett år senare bildades nätverket Strama.

Debatten om antibiotika är sig lik sedan dess. Den kretsar kring valfriheten och den enskildes vilja till snabb behandling hos läkaren ses som ett av de största problemen. Frågan behandlas som ett uppenbart "collective action"-problem (se t ex Hardin, 1968-12-13), där det inte finns incitament till att bevara den gemensamma resursen av fungerande antibiotika.

Men antibiotikaresistens handlar om bakteriell evolution och därför är inte frågan så enkel att en ökad antibiotikaanvändning ger en direkt ökad resistens. Inte heller innebär en minskad användning att antibiotikaresistensen enkelt minskar. Förhållandena är mer komplexa än så.

Risken finns nu att antibiotikaresistensen kopplas till uppfattningen att ett diffust globalt hot måste lösas genom ökad centralisering och kontroll. Folkhälsoarbetet i dag på global nivå gör just detta och sätter de stora larmen i centrum, i stället för att fokusera på det vardagliga arbetet och att spåra sjukdomar på exempelvis sjukhus (Alcibes, 2009). Detta ger läkemedelsföretag, internationella organisationer, myndigheter och folkhälsoinstitut inflytande på lokala aktörers bekostnad. Ibland lyfts ansvaret också bort från där det hör hemma.

Den snabba evolutionstakten är på bakteriernas sida, vårt vapen är vår uppfinningsrikedom. Därför är det viktigt att hålla fokus i debatten. Det är antibiotikaresistensen vi vill åt – inte antibiotikakonsumtionen. Det är en insikt som spelar roll för de val vi väljer att göra. Att enskilda patienter kan lida direkt skada om politiken ensidigt riktas in på att minska förskrivningen måste tas på allvar.

Problemet är inte att det saknas konkurrens mellan läkemedelsföretagen, utan att det saknas konkurrens i godkännandeprocessen. Det tar i snitt åtta år för att få ett läkemedel godkänt i både EU och USA. Denna byråkrati har gjort utvecklingskostnaderna för antibiotika mycket höga. Sjukvården, forskningen och läkemedelsindustrin står inför den paradoxala situationen att minska användningen av antibiotika och samtidigt få fram ny, och allt detta inom mycket rigida byråkratiska ramar. Utvecklingen av antibiotika har också gått ner kraftigt de senaste decennierna.

Självklart ska sjukvården poängtera enhetlighet, förutsägbarhet och säkerhet, men alltför kontrollerande regler leder till att framtida patienter prioriteras på bekostnad av dem som är sjuka i dag (Madden, 2008). Ett tänkbart alternativ är etableringen av privata organisationer för läkemedelscertifiering som konkurrerar om bedömningen och godkännandet av säkerhet och effektivitet för nya preparat. Exempel på liknande arrangemang finns i certifieringarna på den globala marknaden för koshermat (Sauer & Sauer, 2005). Det skulle uppvärdera individualisering, anpassning och uthållighet. Precis de egenskaper som behövs för uppfinningsrikedom.

Ytterligare viktiga faktorer är en bättre diagnostik, vilket skulle underlätta både för läkarna att ställa rätt diagnos och därmed skriva ut rätt antibiotikum, och företagen, att studera effekterna tydligare.

5. REFERENSER

Abrahamsson, Maria (2010), *Krokben för välfärden*. Stockholm: LIF.

Adriaenssens, Niels, et al (2011), European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) : outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66 Suppl 6: vi3–vi12 doi:10.1093/jac/dkr453.

Alcabes, Philip (2009), *Dread : how fear and fantasy have fueled epidemics from the Black Death to the Avian Flu*. New York: Public Affairs.

Bailey, Dan (2010), *A need for new antibiotics*. Smells like Science, 2012-05-17, hämtad 2012-06-01, <<http://smellslikescience.com/a-need-for-new-antibiotics/>>.

Bate, Roger, Mooney, Lorraine & Hess, Kimberly (2010-12-07), Medicine registration and medicine quality : a preliminary analysis of key cities in emerging markets. *Research and Reports in Tropical Medicine*, vol. 2010:1, ss. 89-93.

BBC (2005-05-24), *Tough NHS hygiene rules proposed*, hämtad 2012-02-20, <<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/4576797.stm>>.

BBC (2005-06-23), *How big a threat is MRSA really?*, hämtad 2012-02-20, <<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/4402089.stm>>.

Bell, Max (2009-05-30), *Filippa Reinfeldt tvingar oss läkare att skriva ut för mycket antibiotika*. Newsmill, hämtad 2012-02-20 <<http://www.newsmill.se/node/7580>>.

Board on Agriculture (1999), *The use of drugs in food animals: benefits and risks*. Washington, DC: National Academic Press.

Casadevall, Arturo (2010), The case for pathogen specific therapy. I: Choffnes, Eileen R, Relman, David A & Mack, Alison (red), *Antibiotic resistance : implications for global health and novel intervention strategies : workshop summary*. Washington, DC: National Academic Press.

Choffnes, Eileen R, Relman, David A & Mack, Alison (red) (2010), *Antibiotic resistance : implications for global health and novel intervention strategies : workshop summary*. Washington, DC: National Academic Press.

Colson, Abigail (2008), *Policy response to the growing threat of antibiotic resistance*. Policy Brief 6. Extending the Cure, hämtad 2012-06-08, <http://www.extendingthecure.org/sites/default/files/Policy_Brief6_May08_newdrugs.pdf>.

Dagens Nyheter (2009-05-30), Göran Hägglund vill straffa läkare som överförskriver antibiotika.

Dina Mediciner (2011-07-19), Hallå där, Christian Kinch, vd på Bactiguard, vad gör ni?.

Doherty, Brian (2002-01-01), WHO cares?. *Reason Magazine*, hämtad 2012-02-04, <<http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-report.pdf>>.

EFPIA (2010), *The pharmaceutical industry in figures*, hämtad 2012-06-06, <<http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=9158>>.

Egervärn, Maria & Lindmark, Hans (2009), *Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens*. Uppsala: Livsmedelsverket och Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt.

ESAC, European surveillance of antimicrobial consumption (2010). *Yearbook 2009*, hämtad 2012-06-08, <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/publications/Documents/ESAC_Yearbook_2009.pdf>.

Faden, Laura B & Kaitin, Kenneth I (2008). Assessing the Performance of the EMEA's Centralized Procedure: A Comparative Analysis with the US FDA. *Drug Information Journal*, Vol. 42 nr. 1, ss. 45–56.

Fleming, Alexander (1945-12-11), *Penicillin*. Nobelföreläsning, hämtad 2012-02-03, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf>.

Gottlieb, Scott (2007-11-30), Attack of the superbugs. *Wall Street Journal*.

Hallberg, Anders (2011-12-16), Tal om antibiotikaresistans vid Uppsala universitets rektorsinstallation, hämtad 2012-02-18, <<http://www.uu.se/nyheter/nyhet-visning/?id=1663&area=10,16&typ=artikel&na=&lang=sv>>.

Hallberg, Anders & Cars, Otto (2011-05-23). Nya antibiotika kräver en ny modell för samarbete, *Dagens Industri*, <http://www.uu.se/digitalAssets/58/58872_37_Debatt-om_nya_antibiotika_DI_23_maj_2011.pdf>

Hardin, Garrett (1968-12-13), The tragedy of the commons. *Science*, vol 162 (3859); 1243-1248.

Hernández, Jorge, et al (2012), Human-associated Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) in the Antarctic. *Applied and Environmental Microbiology*, DOI: 10.1128/AEM.07320-11.

Kembel, Steven W, et al (2012-01-26), Architectural design influences the diversity and structure of the built environment microbiome. *Nature* doi:10.1038/ismej.2011.211.

Laxminarayan, Ramanan & Ganguly NK (2011), India's vaccine deficit : why more than half of Indian children are not fully immunized, and what can-and should-be done. *Health Affairs*, vol. 30 nr. 6, ss. 1096-1103.

Läkartidningen (2011-12-22), Ingen minskning av vårdrelaterade infektioner. Vol. 109 nr. 1-2, s. 17.

Madden, Bartley J (2008), *Fler valmöjligheter ger bättre hälsa : Fri att välja experimentella läkemedel*. Stockholm: Eudoxa.

Maddocks, SE, et al (2012), Manuka honey inhibits the development of *Streptococcus pyogenes* biofilms and causes reduced expression of two fibronectin binding proteins. *Microbiology*, januari, mic.0.053959-0.

Mazumdar, Pauline (red) (1989), *Immunology 1930–1980 : essays on the history of immunology*. Toronto: Wall & Thompson.

Miller, Henry I (2003-06-09), Dying for FDA reform. *TCS Daily*.

Miller, Henry I (2006-05-04), Bad bugs, few drugs. *TCS Daily*.

Morner, Marco (2008), Konsument får bättre information än patient. *Tidningen Smittskydd*, nr 3.

Morner, Marco (2009), Snörrar kängorna inför tusenmilamarschen. Intervju med Andreas Heddini. *Tidningen Smittskydd* nr 6.

Mossialos, E, Morel, CM, Edwards, S, Berenson, J, Gemmill-Toyama, M & Brogan, D (2009), *Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research*. Köpenhamn: European Observatory on Health Systems and Policies.

Moulin, Anne Marie (1989), Immunology old and new. I: Mazumdar, Pauline (red), *Immunology 1930–1980 : essays on the history of immunology*. Toronto: Wall & Thompson.

Mölstad, Sigvard (2010-05-26), *250 recept/1000 invånare och år om 5 år*. Strama-dagen, hämtad 2012-02-02, <http://www.strama.se/files/563_sm%20250%20recept%202010%20cn.pdf>.

OECD (2010), *Health at a Glance: Europe 2010*, OECD Publishing. Hämtad 2012-06-11, <http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2010-en>

Ramel, Björn (2011), *Läkare utan vapen*. Stockholm: Natur & Kultur.

Ramel, Björn (2011-06-19), Riskabelt att dra ned på antibiotika. *Svenska Dagbladet*.

Rauch, Jonathan (2002-10-07), Ideas change the world – and one think tank quietly did. *Reason Magazine*, hämtad 2012-06-08 <<http://reason.com/archives/2002/10/07/ideas-change-the-worldand-one>>.

Regeringen (2011), *Nationell läkemedelsstrategi*, hämtad 2012-02-02, <<http://www.regeringen.se/content/1/c6/17/38/05/f10289bc.pdf>>.

Rubin, Paul H (2004), The FDA's antibiotic resistance. *Regulation Magazine*. Vol. 27, nr.4, ss. 34-37.

Sauer, Corinne & Sauer, Robert M (2005), *Reducing barriers to the development of high quality, low cost medicines : a proposal for reforming the drug approval process*. IPN Working Papers on Intellectual Property, Innovation and Health. London: International Policy Network.

Scannell, J, Blanckley, A, Boldon, H & Warrington, B (2012), Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11, s 191-200 (mars), doi:10.1038/nrd3681.

SCB (1999) *BE 90: Från folkbrist till en åldrande befolkning*, s. 45. Hämtad 2012-06-11, <<http://www.scb.se/statistik/BE/AA9999/2003M00/BE90SÅ9901.pdf>>

Sköld, Ola (2006), *Antibiotika och antibiotikaresistens*. Lund: Studentlitteratur.

Sliwa, Jim (2004-05-24), Doctor's neckties : a reservoir for bacteria?. *EurekaAlert*.

Smittskyddsinstitutet (2012), sammanställning av Jenny Hellman (mottagen av Timbro 2012-05-09).

Smittskyddsinsitutet (2012-05-07). Kraftig ökning av MRSA under 2011, Smittskyddsinstitutet, hämtad 2012-06-10,
<<http://www.smittskyddsinstitutet.se/nyhetsarkiv/2012/kraftig-okning-av-mrsa-under-2011/>>

Spenger, Marc (2011-11-17), *Latest Europe-wide data on antibiotic resistance*. ECDC Director's Presentation, hämtad 2012-02-20,
<http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/organisation/Director%20Speeches/111117_Marc_Sprenger_EAA_D-2011.pdf>.

SVARM, Swedish Veterinary Microbial Resistance Monitoring (2010), Statens Veterinärmedicinska Anstalt. Hämtad 2012-02-20,
<<http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/Om%20SVA/publikationer/1/Svarm2010.pdf>>

Svensk Farmaci (2012-02-22), Kampen mot utsläppen.

Svenska Dagbladet (2010-01-19), MP vill minska läkarens rätt att skriva ut antibiotika.

Svenska Dagbladet (2011-12-31), Mjölkbönder ska få ge antibiotika.

TATFAR, Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (2011), *Recommendations for future collaboration between the U.S and the EU*. Hämtad 2012-02-02,
<<http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-report.pdf>>.

Wendt, Constanze (2011-02-13), *Viren und andere Mikroben – Probleme der Zukunft*. SWR Fernsehen Tele-Akademie, hämtad 2012-02-04,
<http://www.tele-akademie.de/begleit/video_ta110213.php>.

Wolfe, Nathan D, Panosian Dunavan, Claire & Diamond, Jared (2007), Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 447, ss 279-283, doi:10.1038/nature057752.

Zetterström, Rolf (2005). Svenska barns hälso- och sjukvård – ett mönster för andra länder. *Läkartidningen*, vol. 102 nr. 23 ss. 1808-1814. Hämtad 2012-06-11,
<http://www.lakartidningen.se/store/articlepdf/1/1367/1808_1814.pdf>

