



# Infektioner som medicinskt problem för 175 år sedan och idag

ASKO JÄRVINEN

Möjligheterna att behandla patienter har avsevärt förändrats under de 175 år som Finska Läkaresällskapets Handlingar har funnits. Trots detta står läkaren än idag framför patienten med frågor som utgående från anamnes och kliniska fynd ska sammanfogas med den medicinska och epidemiologiska kunskapen. I denna artikel behandlas dagsaktuella medicinska frågor utgående från de problemställningar som beskrevs i artiklarna i de första utgåvorna av Handlingarna.

## SKRIBENTEN

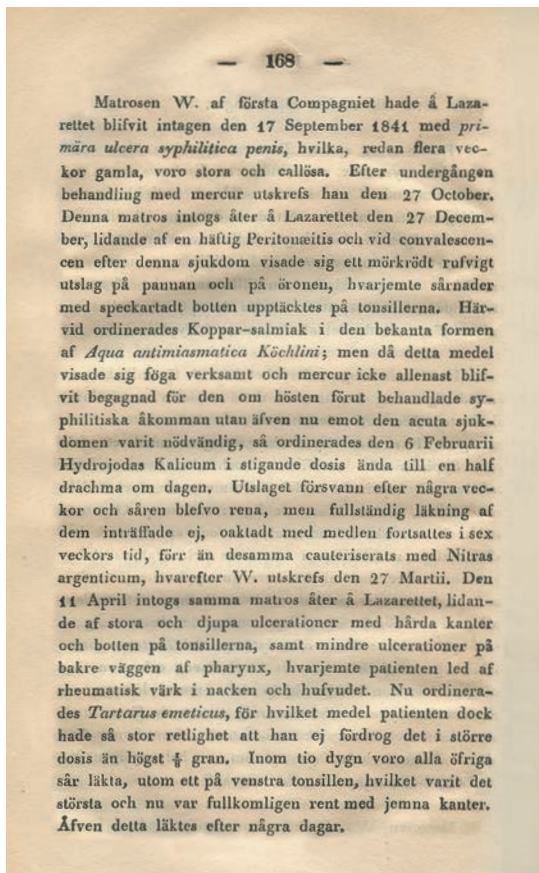
**Asko Järvinen** är specialist i inre medicin, farmakologi och infektionssjukdomar, docent samt ansvarig överläkare och linjeförstare vid HUCS infektionsklinik, HNS Inflammationscentrum.

I det första numret av Finska Läkaresällskapets Handlingar skrev redaktionen att ett av målen med den nya tidskriften var att publicera *"vårt lands medicinska Statistik, dess Endemiska och Epidemiska förhållanden som skulle utgöra huvudämnen för forskning"*. Epidemier och smittsamma sjukdomar var mycket väl representerade i artiklarna i första bandet av Handlingarna trots att smittkedjan och mikroberna till största delen fortfarande var okända. Feber i olika former behandlades i varje nummer av de första årgångarna. Sulfonamider introducerades på 1930-talet som det första antibiotikumet och därefter har behandlingsmöjligheterna vid infektioner förbättrats i snabb takt. Med antibiotikans frammarsch möjliggjordes behandling som de första rapportörerna i Handlingarna inte ens kunnat drömma om. Nya antibiotika har ersatt gamla som har förlorat sin effekt. Först under det begynnande tredje millenniet, åttio år efter att antibiotika infördes, har bakteriernas evolution varit snabbare än människans kapacitet att upptäcka nya effektiva läkemedel. De problemställningar som var aktuella

för 175 år sedan när Handlingarna lanserades är inte så värst avlägsna i ljuset av de nya aktuella hotbilderna.

## Könssjukdomar som kliniska problem i början av 1800-talet och idag

Världshälsoorganisationen (WHO) har uppskattat att sammanlagt 106 miljoner människor drabbades av gonorré 2008, medan 10,6 miljoner led av syfilis (1). Av alla gravida kvinnor har 1 procent syfilis, vilket innebär att 1,4 miljoner nyfödda barn potentiellt utsätts för kongenital smitta (2). Gonorré var välkänd i Kina, Egypten och Romarriket redan under antiken och nämns även i Gamla Testamentet. Syfilis var ett stort kliniskt problem när Handlingarna kom till. När föregångaren till min arbetsplats, Helsingfors Universitets Central Sjukhus, år 1838 öppnade sina stadigvarande lokaler i den nya huvudstaden på grundval av *"H. Kejs. Maj:ts Nådiga förordnande"* var syfilis en av de stora sjukdomsgrupperna. Det första året tog det nya sjukhuset emot sammanlagt 120 patienter, varav en tredjedel skötes på den medicinska avdelningen och resten på den kirurgiska (3). Som enda enskilda sjukdomsgrupp på den kirurgiska avdelningen nämner skribenten, professor Immanuel Ilmoni, *"Syphilitiske sjuke"* som representerade ett ansevärt antal patienter. Verksamheten utvidgades och två år senare kunde sjukhuset redan behandla sammanlagt 4 600 patienter och ta hand om syfilispatienter från hela länet. Syfilis behandlades såväl med



Figur 1. Beskrivning av en syfilispatient i underläkaren K.F. von Willebrands artikel "Om verkan af Tartarus emeticus i Syphilis. Enligt iakttagelser, gjorda på 1:sta Finska Sjö-Equipagets Lazarett" i den första årgången av Handlingarna (4).

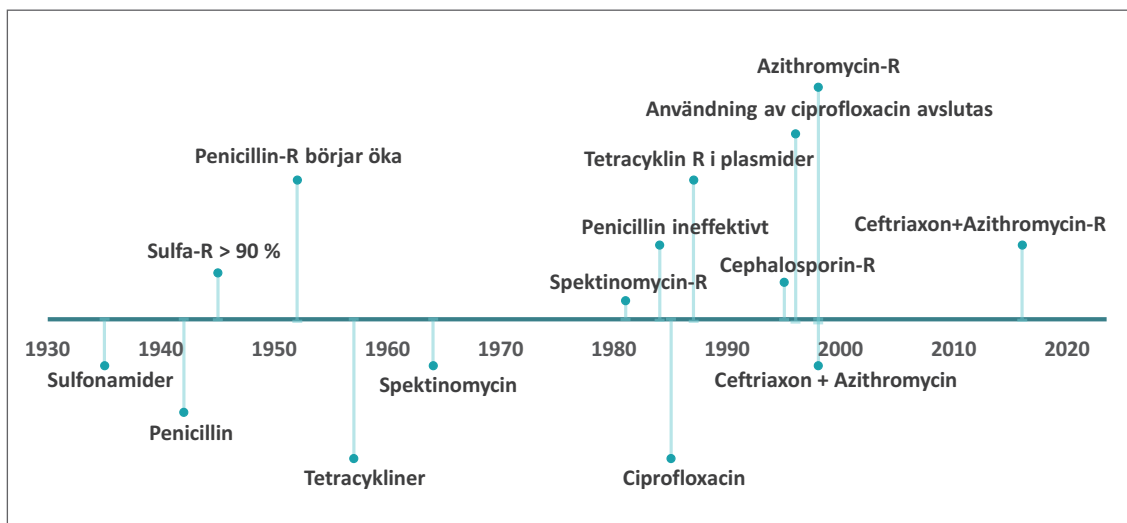
olika medel från naturen som med kvicksilver. Tron och hoppet om nya undermedel var stora, vilket tydligt framkommer i en patientbeskrivning som underläkaren Knut Felix von Willebrand på första Finska Sjö-Equipagets Lazarett skrev i det andra numret av Handlingarna (Figur 1) (4). Patientbeskrivningen kan fortfarande idag användas som exempel på de olika faserna av syfilis med primärsår samt efterföljande sekundär syfilis med allmänna symtom, feber, hudutslag, ledvärk och huvudvärk. Von Willebrand beskrev också "Urethritis syphilitica" som kunde passa in som sjukdom orsakad av gonokocker (4). På den tiden var det fortfarande vanligt att syfilis och gonorré blandades ihop, vilket var mycket förståeligt eftersom Albert Neisser som 24-årig forskare först 1879 beskrev diplokocker genom att färga urethraslem från gonorrépatienter. Senare gav man dessa diplokocker namnet gonokocker (*Neisseria gonorrhoeae*). Neisser forskade även i syfilis, men gjorde ett

stort misstag när han försökte använda serum från syfilitiska patienter för passiv immunsering och därmed smittade ner åtta flickor och kvinnor med syfilis (5). Neisser hade inte begärt tillstånd av sina försökspatienter och dömdes till böter för detta.

Veneriska sjukdomar hade länge varit kända även i Finland. I sin artikel om sjukvårdsinrättningarnas historia skrev Sällskapets sekreterare Frans Johan Rabbe att fall av venerisk smitta hade omtalats redan åren 1642 och 1661 (6). Smittan hade brett ut sig under krigsåren 1809 och 1809. Veneriskt sjuka vårdades huvudsakligen på länssjukhus och yngre läkare skickades ut till socknen för att utrota smittan. Särskilda "kurhus" för att behandla veneriska sjukdomar hade inrättats och de fick årligen statliga anslag för sin verksamhet. Denna princip följs fortfarande idag, och behandling av sexuellt överförda sjukdomar och vissa allmänt farliga smittsamma sjukdomar är ännu idag avgiftsfri för insjuknade patienter på grundval av lagen om smittsamma sjukdomar.

Upptäckten av penicillin och dess kliniska ibrukttagande hundra år efter von Willebrands artikel har förändrat prevalensen av syfilis mer än av någon annan sjukdom. Fram till 1992 minskade syfilis i Finland till 30 fall per år. Därefter har prevalensen ökat till cirka 200 fall per år och en kraftigt ökande trend har rapporterats i Europa av ECDC (European Center for Diseases Prevention and Control, [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)) (7). Penicillin är fortfarande det effektivaste medlet mot syfilis. En tredjedel av fallen i Europa har dock vid diagnostillfället hunnit progrediera till en tidig latent fas (tertiär syfilis).

Med knappa 300 årliga fall är gonorré inte mycket vanligare än syfilis i dagens Finland (6). Även gonorré har ökat i Finland och antalet årliga fall nästan tvådubblades i Europa 2010–2014. Enbart mellan åren 2014 och 2015 rapporterade till exempel Englands folkhälsomyndighet (Public Health England, [www.gov.uk/government/organisations/public-health-england](http://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england)) en ökning av syfilisfallen med 20 procent och av gonorréfallen med 11 procent. Den största ökningen av syfilis- och gonorréfallen påträffas bland yngre eller medelålders män, som har sex med män. Potentiell spridning av gonorré och syfilis i andra populationsgrupper är uppenbar eftersom urogenital klamydia med över 13 000 årliga registrerade fall i Finland är 40 gånger så vanlig som syfilis eller gonorré (6). Gonokocker har varit mycket



Figur 2. Upptäckt eller införande av nya antibiotika mot gonokocker är utmärkta nedanför tidslinjen och resistensutveckling mot dem ovanför tidslinjen. Modifierad efter Unemo M m. fl. 2016 (8).

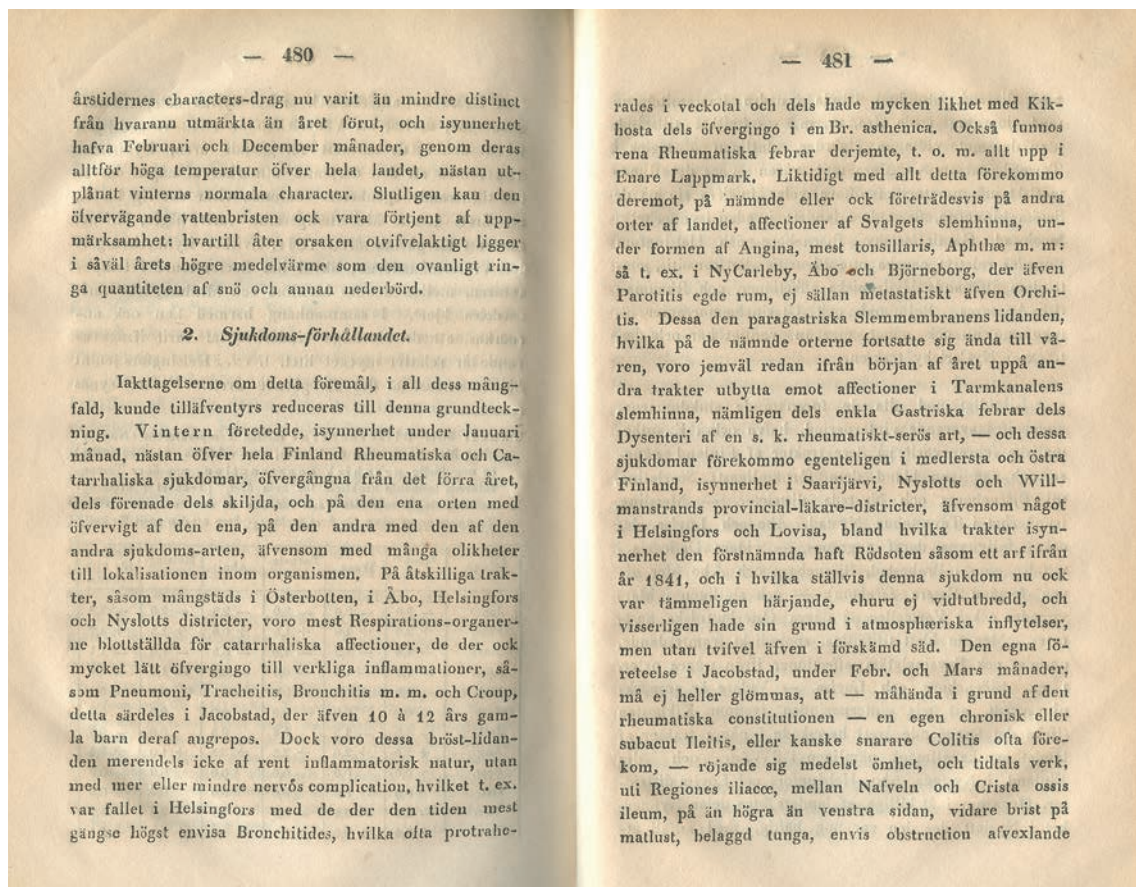
känsliga för antibiotika sedan sulfonamider introducerades på 1930-talet och behandlingen har traditionellt varit enkel med endast en dos antibiotika. Gonokocker har dock sedermera lyckats utveckla resistens i snabb takt och man har varit tvungen att uppdatera behandlingsdirektiven med några års mellanrum (Figur 2) (8). I många länder har gonorré redan länge behandlats med en kombination av ceftriaxon och azithromycin, men i Finland hade fram till år 2013 inga ceftriaxonresistenta stammar ännu påträffats (7). Nyligen rapporterades det första fallet av misslyckad kombinationsterapi, vilket lyfte fram hotbilder om gonorré utan behandlingsmöjligheter (9). Nya behandlingsformer undersöks och de baserar sig på kombinationer av olika antibiotikaklasser som redan tidigare delvis har förlorat sin effekt, såsom kombinationsbehandlingar med azithromycin och gentamycin eller gemifloxacin. Avsaknaden av nya lovande antibiotika inom läkemedelsutvecklingen, i kombination med gonokockernas snabba resistensutveckling, har fått experter att förutspå ett betydande folkhälsoproblem redan under detta sekel till följd av sexuellt överförd resistent eller nästan obotlig gonokockinfektion (8).

### Sjukdomarnas epidemiska natur var en viktig del av rapporteringen

Rapporteringen av de epidemiska förhållandena har varit en viktig del av Handlingarna. Professor Immanuel Ilmoni rapporterade den årliga förekomsten av sjukdomar i det femte

numret av tidskriften år 1943 (10). Rapporten började med en utförlig beskrivning av väderleksförhållandena med medeltemperaturer och avvikelser från det normala på fem olika orter i landet. Väderleksrapporteringen omfattade närmast kustregionerna med Jakobstad, Vasa, Tavastehus, Åbo och Helsingfors som observationspunkter. Professor Ilmoni drog ingen direkt parallell mellan väder och sjukdomar, vilket bör tolkas som en korrekt vetenskaplig försiktighet. Vetenskapen har nämligen inte fram till dags dato kunnat bevisa den i folkmun spridda iakttagelsen att förkylning leder till akut respiratorisk sjukdom. Ändå vet vi att influensaepidemier cirkulerar jorden runt i takt med vintriga väderleksförhållanden. Nyligen har det dock påvisats att rinovirus, som är den vanligaste orsaken till akut rinofaryngit (common cold), replikerar upp till hundra gånger effektivare på näsans slemhinna vid lägre temperaturer (33–35 °C) i jämförelse med normal temperatur (37 °C) (11). Kall inandningsluft efter introduktion av rinovirus på slemhinnan kunde därmed påskynda eller rentav leda till utbrott av kliniska symtom.

Efter väderrapporteringen fortsatte den epidemiska rapporteringen med en noggrann beskrivning av sjukdomar runt om i landet (Figur 3) (10). Professor Ilmoni hade observerat att en vanlig respiratorisk virusinfektion kan föregå en svårare luftvägsinfektion, till exempel pneumoni. Respiratoriska virus har påvisats föregå en betydande del av pneumonier såväl hos barn som hos vuxna samt flera av de svåraste fallen av samhällsförvär-



Figur 3. Exempel på beskrivning av sjukdomsförhållandena i landet, av professor Ilmoni i det femte numret av Handlingarna år 1943 (10).

vad pneumoni som kräver intensivvård (12, 13). Professor Ilmoni beskriver även mycket riktigt hur en akut bronkit kan orsaka hosta i flera veckor (10). Trots tiotals år av felaktigt antibiotikabruk vid akut bronkit har det först nyligen påvisats att antibiotika inte förkortar den symtomatiska tiden (14). Först i de senaste uppdateringarna av nationella och internationella behandlingsrekommendationer avråds förskrivning av antibiotika mot akut bronkit (15, 16).

När Handlingar började utkomma var inte experimentella eller kontrollerade kliniska studier kända. Därför spelade epidemiologiska data en viktig och styrande roll inom den medicinska verksamheten. Sällskapetets sekreterare F.J. Rabbe publicerade sin avhandling gällande mortalitet i Finland i det femte numret av Handlingarna (17). Datapålitligheten var ett känt problem redan då och Rabbe skriver: *"Pastor åtspörjer budet om causa mortis, och vanligen, der den uppgifves, antecknar densamma utan vidare pröfning i mortalitets-cladden, samt der denna icke upp-*

*gifves, införfer fallet såsom oangifven sjukdom. Här af är följden den, att troligtvis icke letalitets-sjukdomen blir alltför ofta riktigt uppgifven, att columnen oangifven sjukdom vanligtvis upptager femte delen af de aflidne, och att de tomma columnerne fyllas af sådana benämningar på dödliga sjukdomar, som Förkylning, Vansinne, Svällsjuka, Elfenbenssjuka..."* Finland hade 1842 cirka 1,5 miljoner invånare (1 425 025 protestanter och omkring 40 000 ortodoxa). Antalet nyfödda barn var 53 394, vilket är nästan lika med nativiteten idag (55 472 nyfödda 2015 enligt Statistikcentralen). Barnadödligheten var hög, vilket konkretiseras i Rabbes tabeller om dödlighet i olika delar av landet där 53–68 procent av alla döda personer var barn (17). Barnen dog i kikhosta, mässling, scharlakansfeber och koppor, vilka alla är sjukdomar som i dag kan förhindras med vacciner (Figur 4). De tre första sjukdomarna har länge hört till det allmänna vaccinationsprogrammet för alla barn och vaccinationer mot vattkoppor inleddes antagligen 2017, medan vaccinationer mot

— 400 —

1:o Parsoter:	Kikhosta, har dödad . . . . .	3316.
	Hetsig feber . . . . .	1893.
	Rödsot . . . . .	1064.
	Messling . . . . .	1012.
	Nerv- och Rötfeber . . . . .	798.
	Skarlakansfeber . . . . .	313.
	Koppor . . . . .	236.
	Venerisk sjukdom . . . . .	45.
	Summa	8677.
	eller circa $\frac{3}{9}$ delar af de sotdöde.	
2:o Krämpor:	Blodhostning, Lungsot, Tvinsot . . . . .	2724.
	Håll och Styng, Bröstfeber . . . . .	2439.
	Vattusot, Andtätta, etc. . . . .	2152.
	Hjertsprång, Tandsprickning, Mag-	
	ref, etc. . . . .	1504.
	Slag, Stickfluss . . . . .	1328.
	Bukref, Colik, Förstopning . . . . .	632.
	Sår, Bulnader, Bölder, etc. . . . .	353.
	Gikt, Led- och Torrvärk . . . . .	305.
	Halsfluss . . . . .	161.
	Fallandesot och Convulsioner . . . . .	153.
	Engelsk sjuka . . . . .	132.
	Strypsjuka . . . . .	127.
	Kräfta . . . . .	94.
	Frosse, Älta . . . . .	91.
	Bräck . . . . .	70.
	Stenplåga, Vattustämma . . . . .	59.
	Blodflöde . . . . .	39.
	Elfkarleby sjuka . . . . .	9.
	Summa	12,372.
	eller nära $\frac{4}{9}$ delar af de sotdöde.	

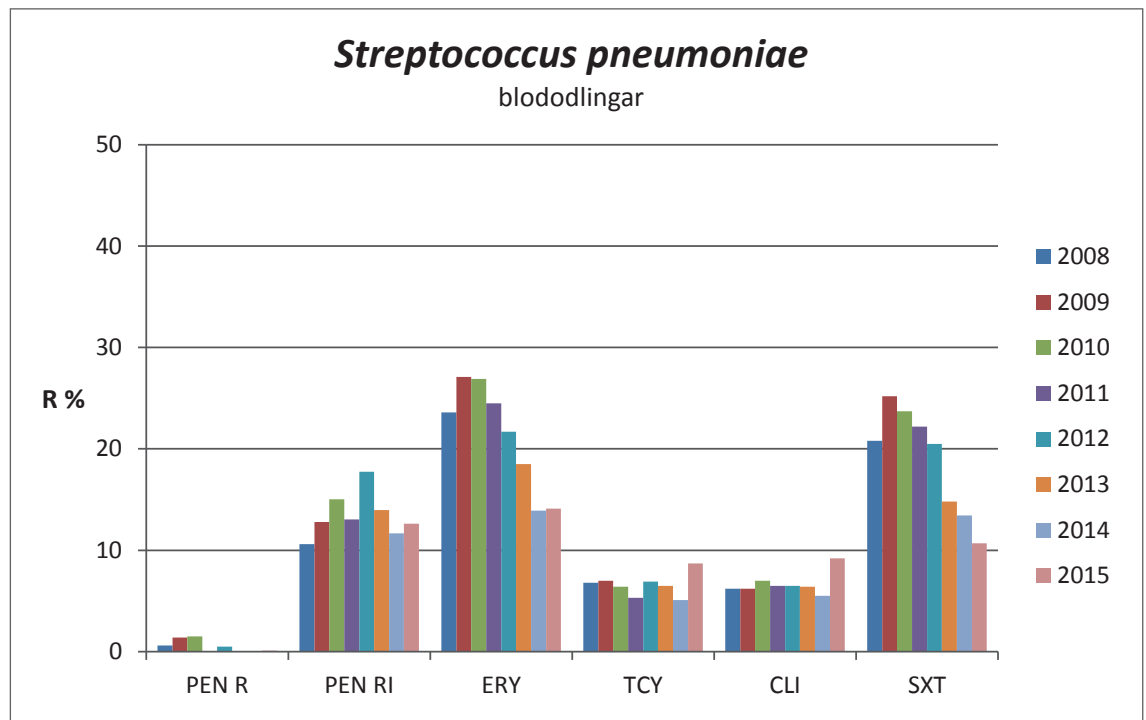
Figur 4. Dödsorsaker i Finland år 1842 enligt en avhandling av Finska Läkaresällskapets sekreterare F.J. Rabbe. Det sammanlagda antalet döda i Finland var 31 472 (18).

smittkoppor kunde avslutas redan för cirka femtio år sedan. Därtill har finländska barn länge vaccinerats mot difteri, stelkramp, polio, meningit samt *Haemophilus influenzae B*, som tidigare orsakade svåra struplocksinfektioner och hjärnhinneinflammationer. Nyare vacciner i vaccinationsprogrammet är mot rotavirus och pneumokocker samt mot HPV (humant papillomvirus) som ligger bakom de flesta fall av livmoderhalscancer och som antagligen kommer att förbättra kvinnors hälsa om några år. Den årliga influensavaccinationen erbjuds alla barn och äldre som har någon grundsjukdom, men den kan rekommenderas till alla. Trots att den allmänna vaccinations-täckningen av småbarn i Finland är nästan 95 procent finns det områden där täckningen är klart lägre än vad som krävs för att förhindra att sjukdomarna sprids. Exempelvis i Jakobstad är vaccinationstäckningen endast 83,5 procent ([www.thl.fi](http://www.thl.fi)). Vaccinationsfientlighet och nedsatt vaccinationstäckning i Europa har redan i tio år resulterat i årliga mässlings-epidemier med dödsfall (18). Edward Jenner

hade introducerat vaccination mot smittkoppor redan 45 år innan Handlingarna började utkomma. Vaccinationens effekter var väl kända i Finland och i det första numret av Handlingarna ställdes frågan om vaccinämnet blivit svagare eftersom även de vaccinerade hade insjuknat i koppor (3).

## Svåra infektioner

När Handlingarna började utkomma var infektioner en vanlig orsak till sjukhusvård. Infektioner debuterade ofta med feber och eftersom de bakomliggande orsakerna då ännu inte var kända försökte man med kliniska iakttagelser dela in feber i olika typer (eller "febrar") som exempelvis nervfebrar, abdominala febrar eller variolösa febrar (3). Sett ur dagens perspektiv var behandlingen mycket likartad vid alla former av "febrar". En 40-årig borgardräng som efter 2,5 veckor hosta och bröstsmärta sökte sig till sjukhuset med högersidig pleuropneumoni behandlades med åderlåtning, kamfer, digitalis, salmiak och ipecacuana. Efter att allt detta inte gav någon effekt fick han slutligen extrakt gjorda av lav (*El. acid Halleri*), blomman slättergubbe och tre andra asterväxter (*Flor. Arnicae* jemte *Enula*), vilket slutligen ledde till att patienten tillfrisknade (3). Asterväxter finns fortfarande på marknaden som naturmedel. För många patienter gick det inte lika bra och de mest akuta fallen hann troligtvis inte till sjukhuset. I det första numret av Handlingarna funderade professor Ilmoni, utan klara slutresultat, över orsakerna bakom de kritiska dygnen av febersjukdomar, som leder antingen till tillfrisknande eller till försämring (3). I dag vet vi att den mest betydande behandlingsinsatsen vid riktigt svåra septiska allmäninfektioner är att korrekt antibiotikabehandling sätts in så snabbt som möjligt (19). Varje timme av för sent insatt korrekt antibiotikabehandling ökar dödligheten vid svår sepsis. Det är fortfarande svårt att identifiera de patienter som är kritiskt sjuka samt att bland dem skilja mellan dem som har en infektion eller en svår inflammation av andra orsaker. Olika kriterier, såsom SIRS (systemic inflammatory response syndrome), har utvecklats och tagits i användning, men den senaste forskningen visar att kriterierna inte hjälper oss att identifiera de patienter som har största risken att dö (20, 21). Den årliga incidensen av bakteriemiska infektioner har ökat fortlöpande såväl i Finland som i andra länder. I den senaste finländska utredningen var den

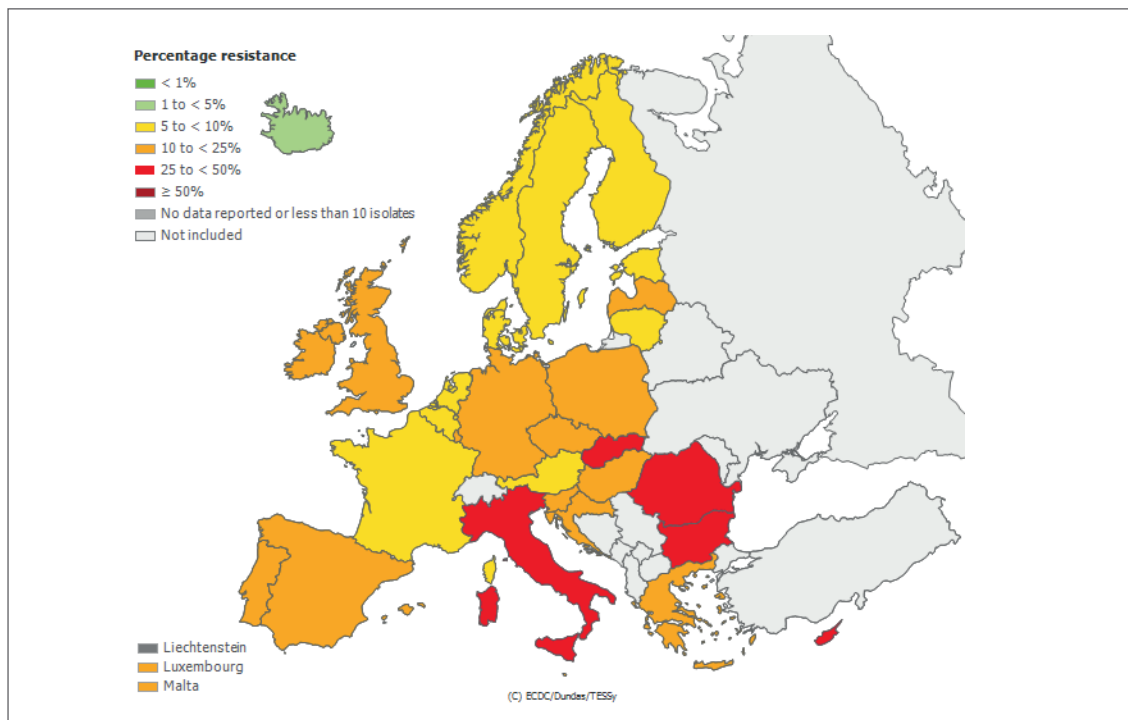


Figur 5. Procentuell andel pneumokocker från blododlingar som har varit resistenta mot penicillin (PEN), erytromycin (ERY), tetracykliner (TET), clindamycin (CLI) eller trimetoprim-sulfa (SXT) i Finland 2008–2015. Uppgifterna är insamlade av Finres-gruppen och finns tillgängliga på adressen <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-716-9>.

årliga ökningen av bakteriemiska infektioner 4,4 procent (22). Bakteriemiska infektioner har fortfarande en mortalitet på omkring 13 procent i Finland och även den har ökat med 4 procent årligen (22). Av alla dödsfall vid en bakteremi inträffar 32 procent under de två första dyggen när det fortfarande är svårt att införa förändringar i antibiotikavalet. Det har nämligen visat sig att 81 procent av de som dött tidigt i en hemförvärvad bakteremi i Finland har fått effektiv antibiotikabehandling ända från blododlingstillfället (23). Detta har vi den fortfarande sällsynta antibiotikaresistensen hos de vanligaste bakomliggande bakterierna, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, streptokocker och pneumokocker, att tacka för. En tredjedel av fallen med tidig mortalitet beror på pneumokocker och här finns redan nu en möjlighet att ingripa. En stor studie i Nederländerna visar nämligen att det nya konjugatvaccinet mot pneumokocker kan förhindra svåra pneumonier och pneumokockbakteriemier, särskilt hos äldre människor som är den största riskgruppen. Studien kunde dock inte påvisa någon minskning av samtliga pneumonier (24). Genom det nationella vaccinationsprogrammet har alla barn i Finland fått pneumokockkonjugatvaccinet sedan 2010, vilket resulterat i att den år-

liga förekomsten av pneumokockbakteriemier har sjunkit bland personer under 65 år men inte bland äldre (7). Vaccinationen av barn har emellertid förbättrat vår resistenssituation, vilket kan ses som en klar minskning av resistenta stammar mot både erytromycin och trimetoprim-sulfa (Figur 5). Fortfarande bör dock ingetdera medlet användas vid luftvägsinfektioner eftersom den lokala resistenssituationen kan vara sämre.

Trots att resistenssituationen för bakterier har varit tämligen bra i Finland ökar resistenta bakteriestammar i världen med alarmerande hastighet. Världshälsoorganisationen (WHO) har utsett antibiotikaresistens till en av de stora utmaningarna och hotbilderna för de kommande åren (25). På WHO:s senaste generalförsamling behandlades antibiotikaresistens, och det var ett av de få medicinska ämnen som nått det högsta bestämmande organet. Det största bekymret med resistens gäller gramnegativa stavbakterier som har utvecklat förmågan att bryta ner viktiga betalaktamantibiotika (penicillin och kefalosporiner). Egenskapen kallas för bredspektrumbetalaktamas (ESBL, extended spectrum betalactamase) och de mer utvecklade betalaktamaserna, så kallade karbapenemasproducerande enterobakterier (CPE), kan även



Figur 6. Förekomsten av *Escherichia coli*-bakterier som är resistenta mot tredje generationens cefalosporiner, vilket återspeglar förekomsten av ESBL i olika länder. Data från EARSNET.

bryta ner karbapenemer (t.ex. meropenem) som används vid behandling av andra ESBL-infektioner (26). Över 250 gener som leder till ESBL-egenskapen har hittats och de finns i flyttbara element i bakterierna, vilket gör att det lätt ansamlas resistens mot andra viktiga antibiotika i "samma genpaket". En stor del av ESBL-bakterierna är därför resistenta mot de flesta andra antibiotika.

*E. coli* är den av de gramnegativa stavbakterierna med ESBL-egenskapen som utanför sjukhusen bredd ut sig mest och utgör ett hot mot möjligheterna att behandla vanliga urinvägsinfektioner. I Finland har fortfarande bara 5 procent av alla isoleringar av *E. coli*-ESBL-egenskaper medan motsvarande siffra är cirka 10 procent för huvudstadsregionen (7). Det finns få eller inga antibiotika som kan ges oralt för behandling av en cystit orsakad av ESBL-bakterier, och pyelonefrit måste behandlas med intravenösa antibiotika. I många sydligare EU-länder är ESBL-bakterier betydligt vanligare än hos oss och nästan en tredjedel av alla *E. coli*-isoleringar i Grekland, Italien, Slovakien och Bulgarien uppvisade ESBL-egenskaper 2014 (Figur 6) (27). I Grekland är redan över 50 procent, och på många sjukhus upp till 80 procent, av alla *Klebsiella pneumoniae*-stammar multiresistenta, vilket gör dem resistenta även mot karbapenemer.

Detta har resulterat i att en kombination av flera antibiotika måste användas redan vid empirisk behandling och att gamla antibiotika, sådana som på grund av toxicitet inte använts på tiotals år, börjat användas på nytt. Kolistin, som hör till de så kallade polymyxin-antibiotika och som tidigare använts endast i lokala preparat, har på nytt börjat användas systemiskt mot resistenta gramnegativa bakterier. Tidigare i år rapporterades det från Kina att kolistinresistenta *E. coli*-stammar med en ny MCR-1-gen hittats hos både djur och människor och även i kött (28). Senare har det rapporterats fynd av samma resistensgen hos människor bland annat från Danmark och USA. Den snabba förmågan att sprida sig gör att dessa bakterier är ett ännu större hot. Det har beskrivits hur de sprider sig från sjukhus till sjukhus och även till andra kontinenter med patienter. NDM-1 (New Delhi Metallobetalactamase) är en ny resistensgen som upptäcktes i Sverige 2007 hos en patient som nyligen hade återvänt från Indien. Tre år senare hade samma gen spritt sig till sjukhus över hela Indiska halvön och runt om i Storbritannien (29). Svårigheten med att bekämpa de resistenta gramnegativa stavbakterierna är att de lätt sprider sig utanför sjukhusen (30). Turister som åker utanför Skandinavien tar med sig ESBL-bakterier, i synnerhet från

---

resor till Indien eller Asien men även från södra Europa, och risken är större om de har fått antibiotikabehandling på resan (31, 32). Ökningen av bakteriernas resistens för oss inte direkt till den postantibiotiska tidsperioden, som det ibland hotas med. Däremot blir det vanligare med enstaka fall där det blir svårt eller rentav omöjligt att hitta effektiva medel att bota infektionen med. Sådana situationer har vi redan varje månad vid HUCS och de kan förväntas bli ännu vanligare om antibiotikaresistensen breder ut sig även hos oss. I USA har det uppskattats att upp till 40–50 procent av dagens postoperativa infektioner och 27 procent av de kemoterapiorsakade infektionerna beror på bakterier, som är resistenta mot det profylaktiska antibiotikum som använts (33). Om resistensen i USA ökar med 10 procent resulterar det årligen i 40 000 nya behandlingsrelaterade infektioner med 2 100 fler dödsfall, medan en resistensökning med 70 procent skulle medföra 280 000 infektioner och 15 000 dödsfall varje år.

### **Hur kan resistensutvecklingen bekämpas?**

Växande antibiotikaresistens har väckt oro världen över och frågan har lyfts upp på regeringsagendan i många länder. Storbritanniens regering diskuterade problemet redan 2007 och upprättade ett program för att motarbeta växande antibiotikaresistens. I USA har regeringen beviljat stora summor för att utveckla snabbare diagnostiska tester för infektioner och resistenta mikrober och tagit fram en detaljerad plan för att bekämpa antibiotikaresistens (<http://www.cdc.gov/drugresistance/federal-engagement-in-ar/>). Hos oss har inte ens styrelsen på sjukvårdsdistrikten, på några få undantag när, diskuterat antibiotikaresistens. Problemen är störst i många utvecklingsländer, exempelvis Indien,

där användning av antibiotika hos människor eller som tillväxtfrämjare hos djur inte alls kontrolleras och där den hygieniska nivån i samhället och på sjukhus i genomsnitt är låg. De resistenta bakterierna sprids runtom i världen också med den ökande flygtrafiken. Hos oss kan vi bekämpa resistensutvecklingen genom att använda antibiotika kritiskt. Detta innebär att antibiotikakurer inte ska förlängas, att det ska användas fullgod dos eller rätt doseringsintervall och i synnerhet att onödiga antibiotikakurer ska undvikas (34). Eftersom de resistenta bakterierna sprider sig klonalt, det vill säga en och samma bakteriestam hittas i flera olika länder, är rätta hygieniska principer och att de följs ännu viktigare för att förhindra spridning av resistenta bakterier på sjukhus och mellan patienter.

Den ungerska läkaren Ingnaz Semmelweiss började sina studier om puerperal feber samma år som Finska Läkaresällskapets Handlingar började komma ut. Tio år senare kunde han bevisa att handtvättning nästan helt eliminerade dödliga infektioner efter förlossningen. Mortalitetsminskningen skedde på den avdelning som sköttes av barnmorskor men inte av läkare. Fortfarande är det så att handdesinfektion inte tillämpas mellan patientkontaktarna i tillräckligt hög grad och läkare är fortfarande sämre på att tvätta händerna än sjukskötarna (35). Nästan 170 år tycks inte vara en tillräckligt lång tid för att omsätta en vetenskapligt bevisad praxis i handling.

När oron över antibiotikaresistens ökar är det bra att veta att vårt beteende kanske inte har skapat problemet utan bara väckt den sovande björnen. Moderna antibiotikaresistensgener har nämligen hittats i permafrost och i en grotta som har varit isolerad från omvärlden i miljoner år (35, 36).

**Asko Järvinen**  
[asko.jarvinen@hus.fi](mailto:asko.jarvinen@hus.fi)



## Referenser

- 1) World Health Organisation. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections -2008.
- 2) World Health Organisation, Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015.
- 3) Ilmoni I. Medicinskt-Kliniska Iakttagelser från K. Alexanders-Universitetet i Helsingfors Kliniska Institut för åren 1834-1840. Fin Läkaresällsk Handl 1841; 1:1-68.
- 4) von Willebrand KF, Om verkan av Tartarus emeticus I Syp-hilis, Fin Läkaresällsk Handl 1842; 2:161-171.
- 5) Vuento R, Miehiä bakteerinimien takana 8. Albert Neisser - Neisseria gonorrhoea, Suomen Sairaalahygienialehti 2012;30:80-81.
- 6) Rabbe FJ. Kort historisk framställning om sjukvårds-inrätt-ningarne i Finland. Fin Läkaresällsk Handl 1842;2:1-68.
- 7) Jaakola S, Lyytikäinen O, Huusko S, Salmenlinna S, Pir-honen J, Savolainen-Kopra C, Liitsola K, Jalava J, Toro-painen M, Nohynek H, Virtanen M, Löflund J-E, Kuusi M, Salminen M. Tartuntataudit Suomessa 2014, Terveysten ja hyvinvoinninlaitos, Raportti 11/2015, <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-481-6>
- 8) Unemo M, Del Rio C, Shaffer WM, Antimicrobial resistance expressed by Neisseria Gonorrhoeae: A major global public health problem in the 21st century, Microbiol Spectrum 2016;4:1-18.
- 9) Fifer H, Natarjan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Gol-parian D, Unemo M. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhoea. Nej Engl J Med 2016;374:2504-06.
- 10) Ilmoni I. Den Epidemisk sjukdoms-constitutionen I Finland år 1942. Fin Läkaresällsk Handl 1943; 3:475-494.
- 11) Foxman EF, Storer JA, Fitzgerald ME, Wasik BR, Hou L, Zhao H, Turner PE, Pyle AM, Iwasaki A. Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells. Proc Natl Acad Sci 2015;112:827-832.
- 12) Hohenthal U, Vainionpää R, Nikoskelainen J, Kotilainen P. The role of rhinoviruses and enteroviruses in community acquired pneumonia in adults. Thorax 2008;63:658-659.
- 13) Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically venti-lated patients with severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2014;59:62-70.
- 14) Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, Mierzecki A, Chalbicz S, Torres A, Almirall J, Davies M, Schaberg T, Mölstad S, Blasi F, De Sutter A, Kersnik J, Hupkova H, Toubol P, Hood K, Mullee M, O'Reilly G, Brugman C, Goossens H, Verheij T, GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-coun-try, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2013;13:123-129.
- 15) Honkanen P, Broas M, Hedman J, Jartti A, Järvinen A, Koskela M, Meinander T, Puolijoki H, Rautakorpi U-M, Syrjälä H. Alahengitystieinfektio (aikuiset), Käypä hoito suositus. 2.1.2015, [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 16) Harris AM, Hicks LA, Qaseem AS, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention, Am J Intern Med 2016;164:425-434.
- 17) Rabbe FJ, Om mortalitet I Finland år 1842. Fin Läkaresällsk Handl 1943;3:395-408.
- 18) Cottrell S, Roberts RJ. Measles outbreak in Europe. Br Med J 2011;342:d3724 doi:10.1136/bmj.d3724.
- 19) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate anti-microbial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462-474.
- 20) Valtonen V. Vad är en septisk infection. Fin Läkaresällsk Handl 2006;166:33-36.
- 21) Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. New Engl J Med 2015;372:1629-38.
- 22) Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti P, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. Clin Microbiol Infect 2012;18:E170-E176.
- 23) Kontula KSK, Skogberg K, Ollgren J, Järvinen A, Lyytikäinen O. Early deaths in bloodstream infections: a population-based case series. Infect Dis 2016;48:379-385.
- 24) Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, Deursen AMM, Sanders EAM, Verheij TJM, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Melleliu T, Pride MW, Crowther G, Schmoel-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oos-terman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emimi EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. New Engl J Med 2015;372:1114-25.
- 25) Antimicrobial resistance. Global surveillance report. World Health Organization 2014.
- 26) Kanerva M, Vad bör varje läkare veta om sjukhusbakterier? Fin Läkaresällsk Handl 2006;166:7-16.
- 27) European Centre for Disease Prevention and Control. Anti-microbial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveil-lance Network (EARS-Net. Stockholm: ECDC;2015.
- 28) Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu L-F, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu J-H, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis 2016;16:161-168.
- 29) Kumarasamy K, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Wood-ford N. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010;10:597-602.
- 30) Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K. Transmission dynamics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. Clin Infect Dis 2012;55:967-975.
- 31) Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in patients with travellers' diarrhea. Scand J Infect Dis 2010;42:275-280.
- 32) Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen SH, Ollgren J, Antikainen J, Kirveskari J. Antimicrobials in-crease travelers risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2015;60:837-846.
- 33) Teillant A, Gandra S, Barter D, Morgan DJ, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. Lancet Infect Dis 2015;15:1429-37.
- 34) Järvinen A. Dosera antibiotika rätt. Finska Läkaresällskapet Handlingar 2006;166:17-22
- 35) Costa VMD, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. Nature 2011;477:457-461.
- 36) Bhullar K, Waglechner N, Pawloski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, Barton HA, Wright GD. PlosOne 2012;7:e34953.

## Summary

### *Infections as a medical problem 175 years ago and today*

*This article presents reflections on clinical problems and findings appearing in the first numbers of Finska Läkaresällskapetets Handlingar in the light of rising medical problems today, including anti-microbial resistance in N. gonorrhoea and gram-negative rods, the proper use of antimicrobial agents, and the identification of patients at highest risk of fatal outcome in bacteremic infections.*