

Många baciller, inga piller...

Hur stort är problemet med antibiotikaresistens och vad kan göras?

Bakterier som utvecklar resistens mot antibiotika är ett mycket stort nutida och framtida hälsoproblem. Det behövs ett inflöde av nya läkemedel, men de nuvarande incitamenten för att forska fram ny antibiotika är bevisligen otillräckliga. Någon typ av tvåkomponentprissättning kan vara nödvändig och detta diskuteras i artikeln tillsammans med vad ett litet land som Sverige kan bidra med.

JOAKIM RAMSBERG

är verksam vid Myndigheten för Vårdanalys, en myndighet som har till uppgift att följa upp, utvärdera och effektivitetsgranska hälso- och sjukvården i Sverige. Han är disputerad nationalekonom från Handelshögskolan i Stockholm.
joakim.ramsberg@vardanaly.se

1. Bakgrund

Bakterier som utvecklar resistens mot antibiotika är, och kommer framför allt att vara, ett mycket stort hälsoproblem. WHO (WHO 2007) pekade redan för flera år sedan ut antibiotikaresistens som ett av de största hoten mot den globala hälsan. Bara inom EU dör 25 000 personer per år till följd av infektioner med resistenta bakterier och kostnaden för att behandla antibiotikaresistenta infektioner har beräknats till över 20 miljarder USD i USA och över 1,5 miljarder euro inom EU (ECDC/EMEA 2009).

Problemet är dessutom större än att många nu hanterbara infektioner åter kommer att bli dödliga eftersom mycket av den moderna sjukvården är inte möjlig utan fungerande antibiotika. Många operationer, intensivvård, transplantationer, vård av för tidigt födda barn och många cancerbehandlingar kommer att bli omöjliga eller mycket riskfyllda (Lundh m fl 2005). Detta skräckscenari – där vi återvänder till tiden före antibiotika – kommer, om inget görs, att inträffa inom några decennier.

Så tidigt som 1940 – två år innan penicillin började användas på människor – observerades bakterier som var resistenta mot penicillin (Lundh m fl 2005) och i dag finns dokumenterade fall av resistens mot alla existerande antibiotika (Boucher m fl 2009). Tabell 1 visar lanseringsår för de antibiotikaklasser som finns i dag och det är då resistenta bakterier dyker upp.

Det har pekats ut flera orsaker till den snabba utvecklingen av resistens (Levy och Marshall 2004). En är den slarviga användningen av antibiotika. Den används mot sjukdomar som är orsakade av virus, där den inte kan ha någon effekt. Den används i fel doser och under för kort tid. Ofta används fel antibiotika på så vis att en onödigt kraftfull variant används när en mindre potent skulle kunna göra jobbet. Andra orsaker är t ex att snabbt genutbyte mellan bakterier i kombination med dålig hygien fort ökar på takten i spridningen av resistens.

Detta är en fråga med många aspekter, men jag vill här främst diskutera

Tabell 1
År då olika antibiotikaklasser lanserades samt år då resistens observerats för dessa

Antibiotikaklass	Lanseringsår	År då resistens noterades
Sulfonamid	1935	1940
Penicillin	1942	1946
Streptomycin	1943	1958
Kloramfenikol	1946	1958
Tetracyklin	1948	1957
Erytromycin	1952	1987
Vankomycin	1957	1987
Meticillin	1960	1960
Ampicillin	1961	1973
Cefalosporin	1960	1969
Linezolid	2000	2004
Daptomycin	2004	2005

Källa: Clatworthy m fl 2007.

varför det utvecklas så få nya antibiotika och några tänkbara ansatser för att lösa detta.

2. Vad är rätt mängd antibiotika? Att väga olika externaliteter mot varandra

Åtminstone tre olika externaliteter är betydelsefulla att diskutera i samband med antibiotika.

Den första externaliteten är att en person som behandlas mot en smittsam sjukdom hjälper till att minska risken för andra att smittas. Detta är i allmänhet en mycket viktig externalitet vad gäller infektionssjukdomar och en anledning till att behandla infektioner aggressivt.

Den andra externaliteten gäller direkt utvecklingen av resistens. Det är själva användningen av antibiotika som ger upphov till resistensutveckling. Det innebär att sjukvården behöver vara restriktiv med användningen av antibiotika. Men för den enskilde individen som bär på en sjukdom är fördelarna med att behandla ofta större än risken med resistensutveckling. Även att behandla på kliniskt tveksamma grunder – som t ex en nyutvecklad inflammation i bihålorna som oftast går över av sig självt – kan vara rationellt för individen men det är dåligt för gruppen eftersom det skyndar på utvecklingen av resistens.

Den tredje externaliteten är olyckligtvis att åtgärder mot en alltför frikostig användning av antibiotika påverkar incitamenten att forska fram ny antibiotika negativt. Ju mer restriktiv antibiotikaanvändningen är, desto mindre blir de försålda volymerna. I synnerhet nyutvecklad antibiotika med en ny verkningsmekanism strävar sjukvården efter att vara särskilt försiktig med. Det goda syftet att ha någon behandling att sätta in när inget annat

fungerar blir samtidigt en kraftfull signal till den forskande industrin att de kan förvänta sig låga försäljningsvolymerna av nyutvecklad antibiotika. Man kastar alltså ut barnet med badvattnet i det här fallet.

3. Åtgärder

Man kan tänka sig i huvudsak två spår för att försöka åtgärda problemen. Det första är att sakta ner resistensutvecklingen och det andra är att utveckla nya antibiotika.

Att sakta ner resistensutvecklingen är både möjligt och viktigt. Några centrala faktorer är förbättrad hygien inom sjukvården och bättre rutiner för att så långt det går undvika att patienter infekteras samt att minska spridningen av resistens (Anderson och Kaye 2009). Men hur väl detta än genomförs så kommer det inte att räcka; det kommer ändå behövas antibiotika. När antibiotika används är det viktigt att den används på rätt sätt, alltså till rätt patienter, i rätt dos och sort. Men det räcker fortfarande inte eftersom all antibiotika av tvingande, evolutionära orsaker förr eller senare drabbas av resistensproblem.

En del av lösningen måste alltså ligga i att utveckla nya antibiotika och allra helst i sådan takt att de finns tillgängliga redan när resistensproblemen dyker upp för den befintliga antibiotikan. Av det här skälet är det oroväckande att det utvecklas mycket få nya antibiotika. De senaste 40 åren har endast två nya klasser av antibiotika tillkommit (ECDC/EMA 2009). Det finns ett mindre antal nya preparat i läkemedelsföretagens pipelines, men dessa är i huvudsak små variationer av redan existerande klasser (ECDC/EMA 2009). Dessa preparat är också värdefulla, men det finns ett stort behov av nya klasser.

Till en del är det ett vetenskapligt problem att det utvecklas så få nya antibiotika, dvs det är, liksom vid annan läkemedelsutveckling, genuint svårt att hitta bra lösningar på de medicinska och vetenskapliga utmaningarna förknippade med att finna ett botemedel. Det här gäller framför allt de sk gramnegativa bakterierna som har ett extra bra skydd mot läkemedel i och med dubbla cellväggar (ECDC/EMA 2009). Exempelvis E-coli, heliobakter, salmonella och shigella är gramnegativa bakterier. Det finns dock inget som tyder på det skulle vara vetenskapligt kvalitativt annorlunda att forska fram antibiotika än andra läkemedel. Tvärtom finns det data som tyder på att det är högre sannolikhet att lyckas än inom andra terapiområden (DiMasi m fl 2010).

Den huvudsakliga förklaringen är troligen snarare att det anses olönsamt att ta fram ny antibiotika, åtminstone jämfört med lönsamheten för andra läkemedel som konkurrerar om investeringarna. Anledningarna till att den förväntade förtjänsten av en ny antibiotika är relativt liten är för det första att infektioner behandlas under kort tid, till skillnad från de ofta livslånga behandlingarna med blodtrycksmediciner eller statiner mot höga blodfetter. För det andra finns det starka skäl att ny antibiotika ska använ-

das så lite som möjligt i syfte att fördröja resistensutvecklingen vilket också påverkar försäljningsvolymerna.

4. Incitament att utveckla ny antibiotika

Det framstår som uppenbart att det nuvarande systemet, som i huvudsak bygger på patent, inte ger tillräckliga incitament att forska fram ny antibiotika. Patent ska ge intäkter genom en möjlighet till monopolprissättning under en begränsad tid, men om de förväntade volymerna är mycket små räcker inte ens ett mycket högt pris. En rad åtgärder för att öka incitamenten har därför diskuterats. En del av dessa rör rent vetenskapliga faktorer och dessa diskuteras inte i den här artikeln. En annan, och troligen viktigare, uppsättning åtgärder rör finansiella incitament. Dessa kan delas in i två klasser, s k push-åtgärder som går ut på att betala för input i forskningsprocessen och pull-åtgärder där man betalar för output. Push-åtgärderna syftar på det viset till att undanröja hinder för framgångsrik forskning medan pull-åtgärderna lockar investeringar i en viss riktning med hjälp av belöningar.

Push-åtgärder

Den mest uppenbara push-åtgärden är att samhället gör en direkt investering i forskning i utvecklingen av antibiotika eller att samhället via en fond eller liknande tillhandahåller riskkapital för utvecklingen av produkter. Stater, EU och även många icke vinstdrivande organisationer finansierar förstås redan en stor andel av den medicinska forskningen och här finns redan en infrastruktur. Sådan forskningsfinansiering kritiseras dock på flera punkter bl a för att sakna uthållighet, vara politiskt styrd och sakna förmåga att bedöma livskraften i forskningsprojekt (Glennerster och Kremer 2000). Det är ju också uppenbart att dagens nivå och/eller utformning av finansieringen inte ensamma har varit tillräckligt för att det ska forskas fram ny antibiotika.

Skattelättnader för forskning och utveckling av antibiotika är en annan åtgärd som kan övervägas. Detta är en del av det paket av åtgärder som framgångsrikt använts för att stimulera forskning på läkemedel mot sällsynta sjukdomar (s k sär-läkemedel), men det anses i det sammanhanget inte vara den mest verksamma åtgärden eftersom skatterna inte står för en tillräckligt betydande andel av utvecklingskostnaderna och så skulle troligen vara fallet även för antibiotika.

Pull-åtgärder

Samhället förlitar sig i huvudsak på patent som pull-åtgärd för att stimulera forskning, men man kan precis som vad gäller den traditionella forskningsfinansieringen konstatera att systemet inte fungerat tillfredställande vad gäller antibiotika.

Ett alternativ till patent som föreslagits är att samhället ordnar en pristävling där vinnaren, dvs den som framgångsrikt utvecklar en ny antibio-

tika, får en (stor) summa pengar som ska täcka kostnaderna för att forska fram produkten. Priset bör spegla samhällets värdering av upptäckten för att ge optimala incitament för forskning. I vanliga fall så har den här typen av pristävling fördelen att man kan undvika de dödviktsförluster som är förknippade med den monopolprissättning som patent ger upphov till. Vad gäller antibiotika kan situationen vara annorlunda i och med att det samtidigt finns ett stort problem med en externalitet som behöver rättas till: nämligen att användandet av antibiotika ger upphov till resistensutveckling.

I en s k patent buy-out skulle samhället genom någon mekanism direkt köpa patentet på en nytt antibiotika och därmed kunna ge företaget betalt för sin forskningsansträngning. Tillverkningen och försäljningen av antibiotika skulle sedan kunna ske utan att företaget behöver tjäna in sina utvecklingskostnader.

Både pristävling och patent buy-out är varianter av tvåkomponentsprissättning (two-tier pricing). Med tvåkomponentsprissättning har priset, som hörs på namnet, två komponenter; dels ett pris som ger tillgång till tjänsten eller varan och dels ett pris för att utnyttja varan (Oi 1971). Ett känt exempel på tvåkomponentsprissättning är när konsumenten först betalar en inträdesbiljett till en nöjespark och sedan köper separata biljetter för de olika åkattraktionerna. I en optimal konstruktion används den första komponenten för att täcka de fasta kostnaderna och den andra komponenten för att täcka de rörliga.

Dagens patentsystem har rent teoretiskt troligen inte många fördelar över andra tänkbara system. (För att parafrasera Lily Tomlin; ”om patent är svaret, så måste jag be dig upprepa frågan”.) Men patent har den mycket stora fördelen jämfört med andra lösningar att det existerar och det finns ett i det närmaste globalt system på plats. Rent praktiskt skulle det troligen vara svårt att samordna insatser som går ut på att många länder är med och delar på kostnaderna för att dela ut ett pris eller köpa ett patent. När produkten väl är utvecklad och framtagen så kommer tillverkarna inte att ha några incitament att stänga ute de som inte var med och betalade utvecklingen. Man kommer därför att få stora inslag av free-riding. Vidare är det svårt att korrekt värdera patent, även om det framförts mer eller mindre realistiska idéer för att lösa just det problemet (se t ex Gravelle 1998).

Det är också svårt att optimera antalet deltagare i pristävlingen. Läkemedelsutveckling är en verksamhet som präglas av genuin (och stor) osäkerhet om utfallet. Om flera forskar parallellt leder det till att sannolikheten att någon ska lyckas ökar och även till att forskningen går fortare (Scherer och Ross 1990). Å andra sidan är det ett slöseri med resurser om alltför många forskar. I idealfallet gör incitamentsystemet att ett optimalt antal företag initierar forskning, men detta är naturligtvis svårt att åstadkomma.

En alternativ modell är en s k advance market commitment, dvs att samhället i förväg kan förbinda sig att köpa om ett företag lyckas utveckla ett antibiotikum med vissa önskvärda kvaliteter. Detta kanske närmast kan liknas vid att beställa ett nytt läkemedel. Det är en intressant modell som

vanligen inte används för läkemedel men som förekommer i vissa andra verksamheter som t ex infrastrukturinvesteringar eller försvarsmateriel.

För sjukdomar som framför allt drabbar fattiga länder med låg betalningsförmåga är detta förmodligen en intressant lösning. Problemet med antibiotika är dock troligen inte att hitta köpare till de medicinska genombrotten, utan att faktiskt åstadkomma genombrotten och sedan använda dem så lite som möjligt samtidigt som innovatören får betalt.

Pris och subventionsmekanism

Många länder har system för pris- och subvention av läkemedel som är offentligt kontrollerade. Därigenom är det i princip möjligt att försöka utforma dem på ett sådant sätt att köparna av läkemedel tar hänsyn till problemet med antibiotikaresistens i sina pris- och subventionsbeslut. Det är redan så att vissa länder, däribland Sverige, anlägger ett samhällsekonomiskt perspektiv i utvärderingar av läkemedel och då är det förhållandevis enkelt att fästa ett högt värde vid ny antibiotika. Men det finns också många länder som inte alls tar sådana hänsyn i sina prisbeslut och bilden inom t ex EU spretar. Någon entydig signal skickas alltså inte genom den här kanalen. Det finns de (bl a EU kommissionen (Hedbom 2011)) som förespråkar ett mer enhetligt eller t o m gemensamt pris- och subventionssystem för EU, men realistiskt sett är vägen dit lång. För övrigt kan man göra reflektionen att nyttan av ett högt pris är ganska liten om försäljningsvolymerna är små eller närmast obefintliga, enligt vad som diskuterats ovan.

8. Vilken metod är bäst?

Ett grundläggande dilemma här är att en bra lösning samtidigt måste ge ”tillräckligt” stora intäkter till dem som utvecklar och tillverkar mediciner och ge incitament till en restriktiv användning. Detta är svårt att förena i dagens modell och därför måste förmodligen någon typ av tvåstegsprissättning till för att kunna separera ersättningen för utvecklingskostnaderna från den volym som konsumeras. Vidare är det önskvärt att lösningen kräver minimal koordination mellan stater eftersom förhandlingslösningar tenderar att bli långdragna (jag tänker t ex på klimatförhandlingarna eller WTO-rundorna). Eftersom det ofta tar 8–12 år att forska fram nya läkemedel börjar det bli bråttom att sätta igång. Samtidigt är det förstas önskvärt att minimera risken att vissa länder ska ägna sig åt free-riding. Ytterligare en önskvärd egenskap är att lösningen ska ge incitament för en så effektiv forskning och tillverkning som möjligt. Detta pekar mot att någon typ av konkurrensutsatt process vore eftersträfvansvärd.

Hur skulle en lösning kunna se ut?

Vissa av kriterierna låter sig inte så lätt förenas och nyare forskning om multilaterala överenskommelser för investeringar i kollektiva varor tycks också peka på att det är second-best lösningar som i realiteten går att uppnå

(Laffont och Martimort 2005). En lösning på det nu aktuella problemet kan då innehålla t ex en internationell organisation (detta skulle kunna vara t ex WHO, men vi kan kalla den bara I O) som samordnar investeringen i utvecklingen av ny antibiotika, snarare än multilaterala avtal. För att minimera free-riding behövs en incitamentskompatibel mekanism som får länderna att avslöja sin verkliga betalningsvilja. Skissartat skulle lösningen t ex kunna innehålla:

1. I O anordnar en pristävling med en känd prissumma, härledd från medlemsländerna, och får patentet för ett nytt antibiotika.
2. I O tar in anbud på att tillverka ett visst antal enheter av det nya läkemedlet. Detta blir den globala tilldelningen under en kommande tidsperiod, t ex fem år (det viktiga är att tillgången blir begränsad).
3. Länderna ges köpoptioner efter sin befolkning och betalning till forskningen i steg 1 justerat för BNP per capita. Detta skapar incitament att avslöja sin faktiska betalningsvilja i steg 1 eftersom tilldelningen annars blir lägre än vad som är optimalt för det landet.
4. Priset sätts med hänsyn till kostnaden för den externa effekten att resistens utvecklas vid användning.

9. Vad kan Sverige göra?

Sverige är en liten marknad och representerar inte mer än ca 0,7 procent av världsmarknaden för läkemedel. Därigenom blir det svårt för Sverige att ensamt skicka en kraftfull signal till läkemedelsindustrin att forska fram ny antibiotika. Den främsta möjligheten att påverka kan mycket väl ligga i att försöka påverka EUs regler och institutioner. Under ordförandeskapet 2009 drev regeringen frågan om antibiotikaresistens bl a genom att anordna en ordförandeskapskonferens, få igenom ett rådsförslag till en EU satsning mot antibiotikaresistens samt se till att det inrättades en gemensam arbetsgrupp där EU deltar tillsammans med USA och WHO.

Man kan också konstatera att Sverige redan har ett pris- och subventionssystem som bygger på att man försöker betala för innovationer i klinisk effekt. Eventuella problem med resistensutveckling kan i princip räknas in i detta. Det är dock illustrativt att den myndighet som är ansvarig för pris och subvention av läkemedel inte har fått in en enda subventionsansökan för en ny antibiotika. Då är det förstås svårt att skicka tydliga signaler till marknaden. Nu finns det naturligtvis andra läkemedel med resistensproblematik än bara antibiotika (t ex HIV-läkemedel) och TLV förefaller att ha beaktat denna aspekt i sina beslut

Ett ytterligare problem är att resistensproblematiken till stor del gäller sjukhusprodukter. Dessa tenderar att upphandlas direkt av landstingen och inte gå igenom subventionssystemet. Landstingens upphandlingar har ett mer tydligt budgetperspektiv än TLVs beslutsfattande, vilket gör det svårare att värdera resistensproblematiken som ju har ett längre tidsperspektiv än de flesta budgetar.

Slutligen är det ett mycket stort problem att veterinäranvändningen av antibiotika är stor och behöver involveras men det finns inte några bra infrastruktur för detta.

Sverige är förvisso ett litet land, men inte så litet att vi inte själva skulle kunna genomföra t ex en pristävling. Kostnaden skulle naturligtvis vara hög, kanske 10 miljarder kr, men troligen inte högre än många andra investeringar som görs (t ex Botniabanan, 15 miljarder). Detta vore inte heller någon långsiktig lösning på det globala problemet med en för långsam takt i utvecklingen av ny antibiotika, men har några fördelar:

- Det skulle kunna leda till åtminstone en eller i bästa fall ett par nya produkter
- Det skulle kunna hjälpa till att vitalisera forskningen på området
- Det skulle visa för andra, större länder att det är möjligt
- Det skulle kunna vara viktigt för svensk forskning på området (beroende på utformningen)
- Det skulle ge en möjlighet att studera vilka incitament som faktiskt fungerar
- Det skulle stärka bilden av Sverige som en forskningsnation i omvärlden.

Oavsett om det här förslaget, eller förslaget ovan om en internationell organisation som samordnar en insats, är bra eller dåligt behöver frågan om lösningar diskuteras. Det är nämligen just lösningar som behöver komma fram – nu.

REFERENSER

- Anderson, D J och K S Kaye (2009), "Controlling Antimicrobial Resistance in the Hospital", *Infectious Disease Clinics of North America*, vol 23, s 847-864, vii-viii.
- Boucher, H W m fl (2009), "Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America", *Clinical Infectious Diseases*, vol 48, s 1-12.
- Clatworthy, A E, E Pierson och D T Hung (2007), "Targeting Virulence: A New Paradigm for Antimicrobial Therapy", *Nature Chemical Biology*, vol 3, s 541-548.
- DiMasi, J A, L Feldman, A Seckler och A Wilson (2010), "Trends in Risks Associated with New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol 87, s 272-277.
- ECDC/EMA (2009), "The Bacterial Challenge: Time to React. A Call to Narrow the Gap between Multidrug-resistant Bacteria in the EU and the Development of New Antibacterial Agents", i *ECDC/EMA JOINT TECHNICAL REPORT*, Stockholm.
- Glennerster, R och M Kremer (2000), "A Better Way to Spur Medical Research and Development", *Regulation*, vol 23, s 34-39.
- Gravelle, H (1998), "Ex Post Value Reimbursement for Pharmaceuticals", *Medical Decision Making*, vol 18, s 27-38.
- Hedbom, P (2011), "EU vill ha mer transparenta subventionsbeslut", www.lakemedelsvarlden.se
- Laffont, J-J och D Martimort (2005), "The Design of Transnational Public Good Mechanisms for Developing Countries", *Journal of Public Economics*, vol 89, s 159-196.
- Levy, S B och B Marshall (2004), "Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses", *Nature Medicine*, vol 10, s 122-129.
- Lundh, K m fl (red) (2005), *STRAMA 10 år*, STRAMA, Solna.
- Oi, W Y (1971), "A Disneyland Dilemma: Two-Part Tariffs for a Mickey Mouse Monopoly", *Quarterly Journal of Economics*, vol 85, s 77-96.
- Scherer, F M och D Ross (1990), *Industrial Market Structure and Economic Performance*, Houghton Mifflin, Boston.
- WHO (2007), "The World Health Report 2007 – A Safer Future: Global Public Health Security in the 21st Century", WHO, Genève.