

ANTIBIOTIKARESISTENS – KUNNSKAPSHULL/UTFORDRINGER OG AKTUELLE TILTAK

RAPPORT FRA TVERRSEKTORIELL EKSPERTGRUPPE PÅ ANTIBIOTIKARESISTENS

FORORD/BAKGRUNN FOR RAPPORTEN

Oppdraget er gitt i oppdragsbrev til Nasjonalt folkehelseinstitutt som tillegg til tildelingsbrev datert 12/03-13. Utkast til mandat og sammensetning av tverrsektoriell ekspertgruppe er gitt i tillegg til e-post av 16/5-13¹.

Mandat og sammensetning av en tverrsektoriell ekspertgruppe på antibiotikaresistens
Miljøverndepartementet (MD), Fiskeri- og kystdepartementet (FKD), Landbruks- og matdepartementet (LMD) og Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) har bestemt at det skal opprettes en tverrsektoriell ekspertgruppe med to eksperter fra hver av de fire virkeområdene disse fire departementene representerer, hhv. landbruk, fiskeri, miljø og helse. Sekretariatet for arbeidsgruppen er lagt til Nasjonalt folkehelseinstitutt. De fire departementene utgjør sammen en styringsgruppe for arbeidet.

Formål

Formålet med ekspertgruppen er å utarbeide en rapport som

1. Oppsummerer det som i dag er kjent kunnskap på området antibiotikaresistens, inkludert identifisering av kunnskapshull og mulige virkemidler, slik at vi kan bli best mulig rustet til å prioritere felles innsats mot antibiotikaresistens framover.
2. Eventuelt foreslå relevante tiltak.

Tidsfrist

Rapporten skal oversendes HOD innen sommer 2014². Det er imidlertid bedt om at en foreløpig rapport med aktuelle tiltak blir oversendt innen 15. november 2013.

¹ To av departementene har endret navn etter oppnevnelse av ekspertgruppen: Miljøverndepartementet heter nå Klima og miljødepartementet (KLD) og Fiskeri- og kystdepartementet heter nå Nærings- og fiskeridepartementet (NFD).

² I e-post av 26/6-14 forlenger HOD fristen for levering av rapporten til 15/8-14 etter initiativ fra Mattilsynet. Begrunnelsen er et ønske om at Ekspertgruppen skal få med mer informasjon om tiltakene som er gjort for å eliminere LA-MRSA i svinebesetninger 2014.

Rapporten

Dersom ekspertgruppen fremmer konkrete forslag til oppfølging, bør disse knyttes til et anslag over økonomiske og administrative konsekvenser.

Arbeidsgruppens sammensetning og arbeidsform.

Martin Steinbakk (leder), Folkehelseinstituttet

Morten Lindbæk, Universitetet i Oslo og Antibiotikasenteret for primærmedisin

Bjørn-Tore Lunestad, Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning

Anne Margrete Urdahl, Veterinærinstituttet

Henning Sørum, Norges veterinærhøgskole

Kjersti Nilsen Barkbu, Mattilsynet

Janne Øvrebø Bohnhorst, Miljødirektoratet

Kaare Magne Nielsen, Universitetet i Tromsø og Genøk-Senter for biosikkerhet

Marianne Sunde, Folkehelseinstituttet (sekretær)

Jørgen Vildershøj Bjørnholt, Folkehelseinstituttet (midlertidig sekretær)

I tillegg har gruppen vært supplert med deltagelse fra

Nils Ole Astrup Baalsrud, Mattilsynet (vara for KNB i ett møte)

Astrid Louise Wester, Folkehelseinstituttet (bidrag overvåkning humanmedisin)

Gruppen har hatt fire arbeidsmøter i Oslo. I tillegg har gruppens medlemmer samarbeidet om oppdraget via e-post. Ekspertgruppens leder har i tillegg hatt to møter med de berørte departementer underveis i arbeidet. Gruppen leverte en foreløpig rapport (kortversjon med fokus på noen mulige tiltaksområder) 22/11-13.

Innhold

RAPPORT FRA TVERRSEKTORIELL EKSPERTGRUPPE PÅ ANTIBIOTIKARESISTENS.....	1
Forord/bakgrunn for rapporten	1
Sammendrag	4
Forkortelser/ordforklaringer	7
Innledning	8
Utvikling og spredning av resistens.....	12
Mekanismer for hvordan resistens oppstår i bakteriecellen	12
Spredning av resistens	13
Faktorer som bidrar til opprettholdelse av ervervet resistens i bakteriepopulasjoner over tid...	15
OVERVÅKNING AV ANTIBIOTIKARESISTENS I NORGE	15
Overvåkning av resistens hos sykdomsfremkallende bakterier mennesker	15
Behov for overvåkning av antibiotikaresistens og antibiotikabruk i «sanntid»	16
Overvåkning av antibiotikaresistens og antibiotikabruk dyr og mat	17
Forekomst av antibiotikaresistens i Norge.....	17
Resistens i humanpopulasjonen.....	17
Resistens i mat.....	19
Resistens i mat.....	23
Resistens i importerte matvarer	23
Resistens i åpne miljø	24
Resistens i terrestriske og marine miljø	25
Kjemiske forbindelser som selekterer for resistens	25
Behov for Nye metoder for påvisning av antibakteriell resistens	26
Forbruk av antibiotika i Norge	27
Antibiotikaforbruk i humanmedisin	27
Antibiotikaforbruk i veterinærmedisin.....	30
Regulatoriske tiltak i forhold til antibiotikabruk	33
Foreslåtte tiltaksområder.....	34
Referanser	39

SAMMENDRAG

Effektive antibiotika er en forutsetning for moderne medisinsk behandling; det gjelder i alle situasjoner der infeksjoner kan gi alvorlige utfall, som ved kreftsykdommer, innen nyfødtsmedisin, ved transplantasjonskirurgi og ved en del vanlige kirurgiske inngrep hvor antibiotika benyttes forebyggende for å forhindre infeksjoner. Uten effektive antibiotika som forebyggende behandling vil risiko ved en del kirurgiske inngrep øke til uakseptable nivåer. Antibiotikaresistens medfører store samfunnsmessige utgifter og gir økt lidelse for store pasientgrupper. I EU/EØS-området alene ble det anslått at antibiotikaresistens var ansvarlig for 25 000 ekstra dødsfall i 2007.

Antibiotikaresistens er et økende problem både i Norge og globalt. Bakterier finnes i de fleste miljøer både i og på mennesker og dyr, er assosiert til planter og matvarer, i jordsmonn og vann. Både matvarer og drikkevann kan lett forurenses med bakterier og etablering av mikrobeflora hos mennesker og dyr skyldes inntak av ulike mikrober vanligvis gjennom føde og/eller via kontaktsmitte. Antibiotikaresistens er et naturlig fenomen hos mikrober og finnes i varierende grad i alle økologiske nisjer hvor der finnes bakterier. I de siste 10-20 årene har det skjedd en dramatisk økning i forekomst av antibiotikaresistente mikrober i nesten alle økologiske nisjer. Bruk og feilbruk av antibiotika er trolig den viktigste drivkraft bak en slik utvikling, men også andre legemidler og kjemiske stoffer kan bidra som for eksempel desinfeksjonsmidler og andre biocider, samt tungmetaller og sporstoffer som sink og kobber. Bakterier transporteres med mennesker, dyr, planter og varer over landegrensene; dette inkluderer også resistente bakterievarianter. Global handel med matvarer kan bidra til spredning av resistens blant annet fra høyendemiske områder (for eksempel Asia og Midt-Østen) til områder med lavere prevalens (Nord-Europa). Det er også vist at reisevirksomhet til høyendemiske land øker risikoen for å bli kolonisert med multiresistente bakterier. Vår globaliserte verden representerer derfor en særlig trussel når det gjelder spredning og mulige tiltak for å kontrollere forekomst av antibiotikaresistente bakterier.

I Norge har vi foreløpig en relativt gunstig situasjon når det gjelder forekomst av antibiotikaresistens hos sykdomsfremkallende bakterier, men resistensgraden i mikrobefloraen øker også her. Problemene med antibiotikaresistens er ofte knyttet til noen viktige bakteriegrupper som for eksempel penicillinresistens hos *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker), meticillin-resistens hos gule stafylokokker (MRSA), resistens mot bredspektrede betalaktamer (ESBL), aminoglykosider og fluorokinoloner hos enterobakterier (*E. coli*, *Klebsiella* etc), multiresistens hos *Neisseria gonorrhoeae* (gonokokker) og hos tuberkulosebakterier. Utviklingen har særlig vært bekymringsfull hos enterobakteriene og de får derfor mye fokus i denne rapporten.

Resistenssituasjonen hos produksjonsdyr i Norge er god, sammenlignet med situasjonen i mange andre land. Det er imidlertid et unntak; fjørfeproduksjonen. Norskprodusert fjørfekjøtt (kylling og kalkun) er ofte kontaminert med *E. coli* som er resistent mot cefalosporiner (ESBL) og/eller fluorkinoloner. De resistente bakteriene i fjørfekjøtt er resistente mot bredspektrede antibiotika som i størst mulig utstrekning skal reserveres til behandling av alvorlige infeksjoner hos mennesker. Matvarer som inneholder resistente bakterier kan være en kilde til økt forekomst av resistente mikrober hos mennesker. Foreløpig er det ikke påvist at de resistente *E. coli*-bakteriene i fjørfekjøttet gir sykdom, men de kan bli en del av menneskers mikrobeflora noe som på sikt kan øke risikoen for infeksjoner med antibiotika-resistente bakterier.

Forekomst av MRSA representerer en betydelig kostnad i helsesektoren blant annet på grunn av behovet for isolering og behandling av MRSA positive pasienter. I løpet av 2013 og 2014 ble det påvist en variant av MRSA i 24 norske svinebesetninger (ofte betegnet som Livestock-associated MRSA, forkortet LA-MRSA). Her er samme mikrobe funnet hos 32 personer som har vært i kontakt med smittede besetninger (svinebønder, røktere, veterinærer og slakterarbeidere). Hvordan smitten har etablert seg i besetningene er usikkert, men et sannsynlig scenario er at smitten har kommet med gjestearbeidere fra land der LA-MRSA er utbredt hos dyr og

mennesker. Det ble bestemt å forsøke å bekjempe bakterien i kontaminerte besetninger ved hjelp av saneringsstrategier. En fortsatt bekjempelsesstrategi støttes av en samfunnsøkonomisk analyse som ble utført våren 2014. Saneringsstrategien er svært kostbar for alle involverte og innebærer utstrakt overvåkning av den norske svinepopulasjonen, men vil totalt sett spare samfunnet for betydelige kostnader i helsesektoren. Foreløpige resultater fra saneringene (data per juli 2014) tyder på det har vært mulig å eliminere MRSA bakteriene fra dyr og miljø på smittede gårder.

Det foregår trolig en betydelig og kontinuerlig utveksling av mikrobeflora mellom ulike økologiske nisjer, men man er de senere år i enda større grad blitt oppmerksom på at det totale økosystemet sannsynligvis er svært viktig for spredning av antibiotikaresistens. Bruk av antibiotika til mennesker og dyr vil dessuten påvirke mikrobefloraen utenfor det syke individ ved at fortsatt aktiv substans lekker til det ytre miljø via avrenning og kloakk.

I denne rapporten er det beskrevet noen åpenbare kunnskapshull og noen tiltak som vil generere økt kunnskap for videre arbeide og mer omfattende prosjekter. Slike fremtidige prosjekter vil være naturlige deler av ulike forskningsprogram både nasjonalt og innen rammen av det felles-europeiske satsningsprogrammet «Mikrobiell utfordring – en voksende trussel mot menneskets helse» (The microbial challenge - An emerging threat to human health, forkortet JPI AMR).

Ekspertgruppen peker på at det i Norge alt finnes flere gode systemer for å overvåke antimikrobiell resistens og forbruk av antimikrobielle midler. Disse systemene er for helhetens skyld kort omtalt. Fokus har vært å påpeke kunnskapshull, beskrive disse og formulere noen tiltak for å tette slike hull. Med den begrensede tid ekspertgruppens medlemmer har hatt til rådighet og hastegrad av problemstilling har gruppen foreslått en del praktiske tiltak og særlig vurdert tiltak som berører alle fire involverte fagområder/departementer.

Tiltakene fokuserer på å skaffe mer kunnskap om forekomst av antibiotikaresistens i ulike miljøer med hovedvekt på noen utvalgte bakterier i tarmflora hos mennesker og dyr og hos tilsvarende mikrober i jord og hav (tiltak 1). Videre erkjennes det at resistente mikrober spres via matvarer og det anbefales sterkt økte tiltak på kartlegging/overvåkning av resistente mikrober i matvarer (både innenlands produserte og importerte matvarer). Vi mangler kunnskap om hvilke faktorer som best kan redusere bærerskap av resistente bakterier hos smittede individer (tiltak 2). Som et tredje tiltak har gruppen ført opp smittevern i vid forstand. For mennesker og dyr betyr dette særlig oppmerksomhet rettet mot utvalgte personer/dyr og mikrober for å hindre/ redusere smittespredning. For miljø er dette blant annet knyttet til bruk av gjødsel. Det er også viktig at eventuelle strukturendringer i norsk husdyrproduksjon konsekvens-utredes på forhånd slik at endringene ikke medfører økt forekomst av infeksjonssykdommer/antibiotikaresistens.

Vaksiner er ført opp som et fjerde tiltak og gruppen peker på at utvikling av nye vaksiner, både til mennesker, landdyr og fisk er viktig, samt at bedre bruk av eksisterende vaksiner kan minske sykdomsbyrde og derved redusere behovet for antibiotika siden færre blir syke. Bedre diagnostiske hjelpemidler vil kunne gi sikrere infeksjonsdiagnose og mer målrettet behandling (og særlig unngå unødig antibiotika-behandling ved virusinfeksjoner). Ansvarlig bruk/forskrivning av antibiotika er et annet viktig område (tiltak 6). Dette omfatter både kunnskap om forskrivningspraksis og indikasjon for bruk (diagnosekoder ved forskrivning av antibiotika på vanlige resepter). Det er også vesentlig med informasjon til brukere om hvordan man kan redusere faren for infeksjonssykdommer, samt øke bevisstheten rundt hvilke tilstander antibiotikabehandling er hensiktsmessig og klinisk effekt kan oppnås. Under dette tiltaket er det også beskrevet behov for mer kunnskap om resistensdrivende stoffer i miljøet. Et annet viktig tiltak er bedret oversikt over kostnader ved manglende kontroll på resistensproblemene (tiltak 7). Her har det kommet nyttig informasjon etter den nasjonale innsats for å sanere LA-MRSA i svinebesetninger. Til slutt vil gruppen presisere at antibiotikaresistens er en global

utfordring og at det er viktig med både nasjonalt og internasjonalt samarbeid for å løse AMR-problemet (tiltak 8). Her vil Norge måtte delta og være pådriver for å få gjennomført tiltak internasjonalt både når det gjelder optimalt bruk (responsible/prudent use) til mennesker, dyr og planter men også regulatoriske tiltak knyttet til produksjon av antibiotika og forurensning til det ytre miljø fra slik produksjon vil være viktig. Helt til slutt er det antydning minimumskostnader knyttet til norsk deltagelse i JPI AMR (tiltak 9).

Ekspertgruppen har ikke løsning på AMR-problemet, men påpeker at bedre oversikt over problemets reelle størrelse er en forutsetning for tiltak som kan begrense videre utvikling av antibiotikaresistens. Ekspertgruppen har i denne rapporten lagt opp til en del mulige tiltak som vil være avgjørende for å kartlegge situasjonen i ulike mikrobiotereservoar i Norge. De fleste slike kartlegginger vil kreve oppfølging med jevne mellomrom (1-2 år for mennesker og mat/dyr, mens frekvensen av kartlegging for andre områder (særlig fisk og akvatisk/terrestrielt miljø) vil avhenge av funn i denne primære kartleggingen. Begrunnelse og bakgrunn for de ulike tiltak innen hvert tiltaksområde er utarbeidet av de ekspertene som er oppnevnt av hvert av departementene. Vedlagt tabell inneholder oversikt over kostnader innen hvert av tiltaksområdene. Merk at noen av tiltakene vil generere årlige kostnader, mens andre er totalkostnader for 2-3 års arbeide. Gruppen peker på åtte ulike tiltaksområder som er gjennomgripende for alle fire departementer. Samlet estimert kostnad for alle tiltak beløper seg til vel 168 millioner kroner (198 millioner med JPI AMR) for 3 år. For å løse de mest presserende behov er vårt kostnadsestimat om lag 87 millioner kroner: kartlegging av reservoar for å kontrollere videre utbredelse av spesielt viktige resistente bakterier.

Denne rapporten påpeker at antibiotikaresistens må sees i et «one-health»-perspektiv og, krever en samlet innsats på tvers av ulike fagområder og departementer. Til syvende og sist er det på helsesiden konsekvensene blir størst, men som vist i avsnittet over er de foreslåtte tiltakene gjennomgripende og kostnadskrevende for flere departementer. Kampen mot antibiotikaresistens i et «one-health» aspekt er svært viktig både nasjonalt og internasjonalt, noe som også gjenspeiles i den aktivitet som pågår internasjonalt i regi bl.a. av EU og WHO. Ekspertgruppen peker på at det i fremtiden kan bli nødvendig med en mer samlet strategi som gir bedre og helst en samlet oversikt over antibiotikaresistens i alle de omtalte økologiske nisjer (mennekse, landdyr, fisk og mat samt jord og vann). På humanside må folkehelsemikrobiologi styrkes (blant annet kartlegging av bærerskap av resistente mikrober i normalflora). På landbruks og matsiden må kartleggingsprogrammene for antibiotikaresistens utvides betydelig og koordineres med pågående aktiviteter i NORM-VET. I tillegg må vi få på plass tilsvarende system for havbruk og fisk samt etablere system som regelmessig kan kartlegge forekomst av antibiotikaresistens i relevante økosystemer i jord og vann.

FORKORTELSER/ORDFORKLARINGER

AMR - Antimikrobiell Resistens

ASP - Antibiotika Senteret for Primærmedisin

EARS-Net - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC - European Centre for Diseases Prevention and Control

EFSA - European Food Safety Authority

EMA - European Medicines Agency

ESBL - Extended Spectrum Beta-Lactamase

FWD - Food and Waterborne Diseases

HGT - Horizontal Gene Transfer

LA-MRSA - Livestock Associated Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

MDR - «Multi Drug Resistance», en bakterie er resistent overfor minst tre klasser av antibiotika

MIC - Minimum Inhibitory Concentration

MRSA - Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

MRSP - Methicillin Resistant *Staphylococcus pseudintermedius*

MSIS - Meldesystem for smittsomme sykdommer

NOIS - Norsk overvåkningssystem for infeksjoner i sykehustjenesten

NORM - Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober

NORM-VET - Norsk overvåkningsprogram for antibiotikaresistens i mikrober fra fôr, dyr og næringsmidler

PIAH – Prevalensundersøkelser av helsetjenesteassosierte infeksjoner og antibiotikabruk

PMQR - Plasmid Mediert Quinolone Resistance

TESSy - The European Surveillance System

VRE - Vankomycin-resistente Enterokokker

«One Health» - Begrepet er en erkjennelse av sammenhengen mellom menneskers og dyrs sykdom og helse, og det miljøet vi arbeider i. For å forstå opprinnelse og spredning av smittsomme sykdommer, trengs det et helhetsperspektiv på samspillet menneske/dyr/natur og miljø.

INNLEDNING

Effektiv behandling av infeksjonssykdommer med antimikrobielle midler er viktig, men forhindres i økende grad av antibiotikaresistens (AMR). Det er store samfunnskostnader knyttet til antibiotikaresistens både hva gjelder dødelighet og sykelighet (de Kraker et al., 2011; Rubin and Pitout, 2014) samt kostnader for samfunnet. I EU/EØS-området er det anslått at resistente mikrober var ansvarlig for 25 000 ekstra dødsfall i 2007 (ECDC/EMEA, 2009).

I en artikkel i British Medical Journal hevdes det at vanlige kirurgiske inngrep som innsetting av hoftedeadd-protese vil medføre at hver sjettede pasient kan risikere å dø av infeksjon om vi ikke lenger har virksomme antibiotika (Smith and Coast, 2013). De argumenterer som følger: I dag får alle pasienter som skal skifte hoftedeadd profylaktisk antibiotikum under inngrepet og infeksjonsraten er lav: bare 0,5-2%. Uten effektiv profylakse risikerer 40-50% av pasienten å få postoperativ infeksjon og i mangel av effektive antibiotika vil 1/3 av disse kunne dø av infeksjonen.

Ekspertgruppen påpeker at Antibiotikaresistens (AMR) er et omfattende og raskt tiltagende problem. Når en skal forsøke å løse problemer knyttet til AMR – forekomst, årsaker, konsekvenser og forebygging- er det viktig med en helhetlig tilnærming som omfatter både data om forbruk av antibiotika, forekomst av antibiotikaresistens både hos mennesker, dyr, i mat og i det ytre miljø.

Flere land har etablert overvåkningsprogram for antibiotikabruk og antimikrobiell resistens. Noen av programmene fokuserer primært på antibiotikabruk hos mennesker og forekomst av antibiotikaresistens hos humanpatogene mikrober. EU anbefalte i 1998 (Copenhagen recommendations) en bredere tilnærming ved å inkludere data fra veterinærmedisin og matproduksjon. Verdens helseorganisasjon (WHO), FNs matvareorganisasjon (FAO) samt Verdens dyrehelseorganisasjon (OIE) har alle påpekt viktigheten av å overvåke forbruk av antibiotika og forekomst av antibiotikaresistens både i human og veterinær medisin. Verdens helseforsamling oppfordret i møtet i mai 2014 medlemsland til å styrke innsatsen mot antibiotikaresistens. Foramlingen vedtok at det skal utvikles en Global action plan on antimicrobial resistance og Norge samarbeider med WHO og andre land om en slik plan.

Nasjonalt overvåkningsprogram for antibiotikaresistens startet opp i 1999 med et pilotprosjekt for humane data (NORM) og fra 2000 har også data fra veterinærsiden (NORM-VET) vært inkludert i en felles årlig rapport (NORM/NORM-VET).

Sosial- og helsedepartementet utga i mars 2000 en Tiltaksplan for å motvirke antibiorikaresistens (2000-2004). Her ble viktigheten av å overvåke antibiotikaforbruk og resistensforekomst både i human og veterinærmedisin understreket. Den nasjonale tiltaksplanen utløp i 2004, og i september 2004 organiserte Folkehelseinstituttet støttet av regjeringen en ekspertkonferanse som avla en rapport «Evaluerings og videreføring av regjeringens tiltaksplan mot antibiotikaresistens 2000-2004». I juni 2008 kom så Nasjonal strategi for forebygging av infeksjoner i helsetjenesten og antibiotikaresistens (2008-2012). Midtevalueringen av strategien viste at svært mye var på plass når det gjelder data for antibiotikabruk (reseptregisteret), infeksjonsregistrering (MSIS, NOIS-PIAH) og overvåkning av antibiotikaresistens i sykdomsfremkallende mikrober på human side. Også på veterinærsiden er vi forholdsvis langt kommet med noen løpende overvåkningsprogram både for mikrober fra dyr og matvarer.

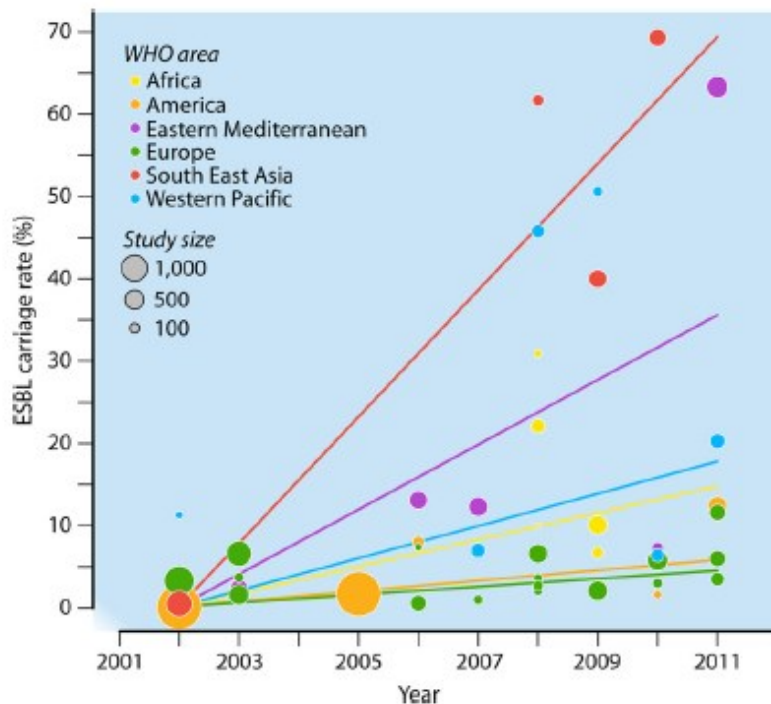
Etter at strategien utløp har det blitt mer tydelig at trusselbildet hva angår antibiotikaresistens er endret. Det har vært en kraftig økning av antibiotikaresistens i sykdomsfremkallende mikrober. I tillegg har rapporter fra utlandet vist en foruroligende økning av antibiotikaresistens i normalfloraen hos mennesker og dyr og i Norge har overvåkningsprogrammet NORM-VET avdekket bakterier med alvorlige resistensformer i norskprodusert mat (fjorfe kjøtt).

Antibiotikaresistens er et økende problem både i Norge og globalt. Bakterier finnes i de fleste miljø både i og på mennesker og dyr, er assosiert til planter og matvarer, i jordsmonn og vann. Både matvarer og drikkevann kan lett forurenses med bakterier og etablering av tarmflora hos mennesker og dyr skyldes inntak av ulike mikrober (vanligvis gjennom føde). Antibiotikaresistens er et naturlig fenomen hos mikrober og finnes i varierende grad i alle økologiske nisjer hvor det finnes bakterier. I de siste 10-20 årene har det skjedd en kraftig økning i forekomst av antibiotikaresistente mikrober i nær alle økologiske nisjer. Bruk og feilbruk av antibiotika er trolig den viktigste drivkraft bak en slik utvikling, men også andre stoffer/midler som for eksempel desinfeksjonsmidler og andre biocider, tungmetaller, sporstoffer som sink (Zn) og kobber (Cu) kan bidra. Bakterier transporteres med mennesker, dyr, planter og varer over landegrensene; dette inkluderer også resistente bakterievarianter og bidrar til spredning av antibiotikaresistens, blant annet fra høyendemiske områder til områder med lavere forekomst.

Det største og kanskje viktigste mikrobereservoar i denne sammenheng finnes i tarm hos mennesker og dyr. Hos menneske og mange dyr er det mer enn 1000 milliarder bakterier per gram avføring (10^{12} bakterier/g). Det er særlig enkelte av bakteriene i tarmen som er bærer av viktige resistensgener, f. eks. er *Escherichia coli* og *Klebsiella* hyppig bærer av gener som gjør at mikrobene blir resistente mot ulike antibiotika. I Norge har vi foreløpig en relativt gunstig situasjon når det gjelder forekomst av antibiotikaresistens hos sykdomsfremkallende bakterier, men resistensnivået i mikrobefloraen øker også her (se figur 1). Problemene med antibiotikaresistens er ofte knyttet til noen viktige bakteriearter (penicillinresistens hos *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker), meticillin-resistens hos gule stafylokokker (MRSA), vankomycin-resistens hos enterokokker (VRE), resistens mot bredspektrede betalaktamer (ESBL), aminoglykosider og fluorokinoloner hos enterobakterier (*E. coli*, *Klebsiella* etc.). Utviklingen de siste årene har særlig vært bekymringsfull hos enterobakteriene og de får derfor mye fokus i denne rapporten.

En nylig publisert oversiktsartikkel (Woerther et al., 2013) viser at det i enkelte studier i Asia er funnet ESBL-positive *E. coli* i tarmflora hos 30-70% av personene som ble undersøkt. Tilsvarende tall for Europa er 5-10%. Hos personer som har vært på turistreise til Midtøsten eller Syd-øst Asia finner man ofte at 30-50% er friske bærere ved hjemkomst (Jorgensen et al., 2014; Ostholm-Balkhed et al., 2013; Tham et al., 2013). Se figur 1.

Figur 1. Oversikt over utvikling av bærerskap av ESBL-positive *E. coli* i de seks WHO-regioner fra 2002 til 2011.



Figur 1. ESBL carriage rates in the community, according to their geographical and temporal distribution. Each bubble area is proportional to the size of the corresponding study. The lines represent the evolution of ESBL-E carriage rates over time for each geographical area, as established by a weighted linear regression model using the values reported in the literature from 2002 to 2011. Over this period, ESBL-E carriage increased significantly in all regions, with differences within regions. In Europe, the ESBL-E carriage rate increased significantly by 0.5% per year from 2002 to 2011 (95% confidence interval [95% CI] -0.04% to 0.90% ; $P = 0.03$). Compared to the rise in Europe, the progression rate was not different in Africa (difference in annual progression compared to that in Europe, -1.1% [95% CI -0.4% to 2.7% ; $P = 0.1$) or America (-0.1% [95% CI -0.6% to 0.9% ; $P = 0.7$) but was significantly higher in Southeast Asia (7.2% [95% CI 5.1% to 9.2% ; $P = 10^{-7}$), the Eastern Mediterranean region (3.5% [95% CI 2.0% to 4.9% ; $P = 10^{-4}$), and the Western Pacific region (1.5% [95% CI -0.04% to 2.90% ; $P = 0.04$). The differences in rate increases between Southeast Asia, the Eastern Mediterranean region, and the Western Pacific region were all significant. (Woerther P-L, et al 2013)

De fleste antimikrobielle midler er naturlige substanser eller syntetiske modifikasjoner av slike naturlige stoffer og bare noen få antimikrobielle midler som sulfonamider og kinoloner er helsyntetiske. Antibiotikaproduiserende bakterier må kunne beskytte seg selv mot antibiotika de produserer og er derfor naturlig resistente. Opprinnelig trodde man at bakterier i jord produserte antibiotika for å hemme omkringliggende mikrober. Men det synes nå klart at konsentrasjon av naturlig forekommende antibiotika i jord er for lav til å hemme generell vekst av andre bakterier. Det er derfor rimelig å anta at antibiotika kan tjene også andre funksjoner enn veksthemning av nabomikrober i de lave konsentrasjoner som forekommer naturlig. Nye studier viser at noen antibiotika kan tjene som signalsubstans i de lave konsentrasjoner som normalt finnes i jordsmonn (Martinez, 2009). I tillegg er det klart at resistensgener har eksistert i naturen i millioner av år og lenge før antibiotika ble farmasøytisk produsert og benyttet til behandling av infeksjoner, dette gjelder f. eks. beta-laktamaser som gir resistens mot betalaktam-antibiotika (Hall and Barlow, 2004).

Bruk av antimikrobielle midler er den enkeltfaktor som i størst grad fremmer resistensutvikling. Antibiotika er av de vanligst brukte medisiner hos menneske, men svært mye av det som forskrives (opp mot 50%) er unødvendig (f.eks. til behandling av luftveisinfeksjoner forårsaket av virus). I USA brukes det mer antibiotika til

dyr (både til å behandle sykdom og som vekstfremmer) enn det som brukes til menneske (CDC, 2013). Også i Europa er det enorme forskjeller i mengde antibiotika som går med til å produsere mat: fra 4 til 400 mg antibiotika/kg dyremasse (European Medicines Agency, 2013).

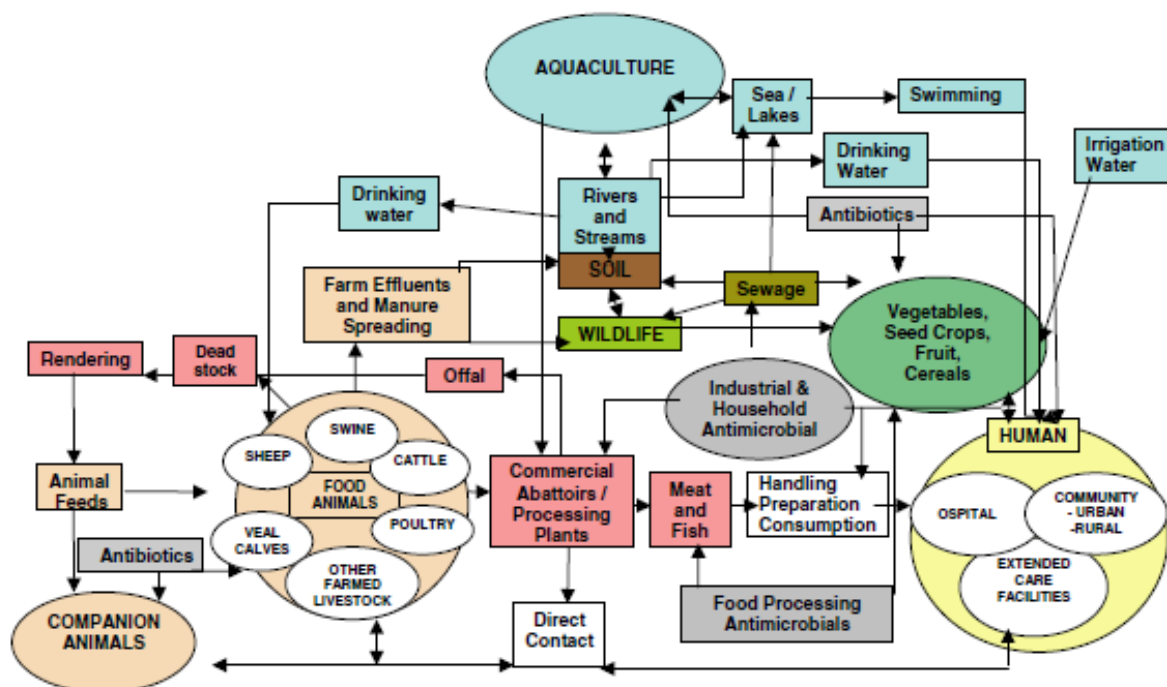
I Norge ble det i 2012 forskrevet 58 646 kg antibiotika. Det aller meste til mennesker (87%), mens 10% brukes til behandling av landdyr og i underkant av 3% til fisk. Forbruket til hvit fisk (særlig torsk) var i 2012 unormalt høyt på grunn av betydelig sykdomsproblemer, mens forbruket til laks og ørret er minimalt i forhold til det store produksjonsvolumet. For 2013 ble det brukt 972 kg antibiotika til fisk.

Selv om mange miljømikrober kan produsere antimikrobielle substanser, er det få holdepunkter for at dette bidrar til å selekttere for antibiotikaresistens i deres naturlige miljø. Vi antar derfor at kommersiell produksjon av antibiotika er ansvarlig for det aller meste av antimikrobielle midler som finnes i biosfæren (Halling-Sorensen et al., 1998).

Bakterier (og resistensgener) utveksles mellom ulike miljøer. Figur 2 viser de komplekse sammenhenger det er mellom mennesker, dyr, matproduksjon, jordbruk og ytre miljø

Resistensproblemet er sammensatt og det mangler en helhetlig forståelse av biologiske og menneskeskapte faktorer som hindrer eller fremmer resistensutvikling også i Norge. Det er for eksempel begrenset kunnskap om hvor og hvordan resistens oppstår og spres mellom bakteriepopulasjoner i ulike økologisk nisjer, hvordan kombinasjoner av resistensfaktorer opprettholdes eller endres over tid, herunder forståelse av sammenhenger mellom forbruk av antibiotika og seleksjon for resistens, samt hvordan reguleringer av lover og forskrifter, forskrivningspraksis og intervensjon bidrar til dagens resistensforhold.

Figur 2. Oversikt over sammenheng mellom ulike miljø. Pilene viser retning på eventuelle bakteriestrømmer.



The epidemiology of antimicrobial resistance (Institute of Food Technologists, 2006).

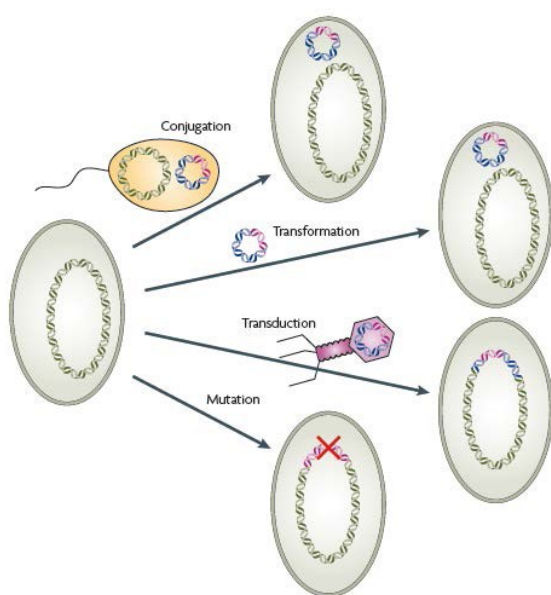
Identifisering av nye tiltak begrenses utvilsomt av slik mangel på kunnskap. Norge og andre nordiske land har også en særlig utfordring med å opprettholde et forholdsvis lavt resistensnivå samtidig som det er klart økende nivåer av resistente mikrober i utlandet. Vi peker her på noen av de mest aktuelle problemstillingene og gir forslag på tiltak for å begrense utvikling av og effekter av antimikrobiell resistens.

UTVIKLING OG SPREDNING AV RESISTENS

Den biologiske forståelsen av utvikling av antimikrobiell resistens i bakteriepopulasjoner kan deles opp i tre ulike nivåer: a) mekanismer for hvordan resistens oppstår i bakteriecellen, b) populasjonsdynamiske aspekter ved spredning av resistens i bakteriepopulasjoner, og c) faktorer som bidrar til opprettholdelse av ervervet resistens i bakteriepopulasjoner over tid.

MEKANISMER FOR HVORDAN RESISTENS OPPSTÅR I BAKTERIECELLEN

Bakterier kan erverve resistens på to ulike måter: ved mutasjoner og/eller horisontal genoverføring (HTG). Mutasjoner skjer spontant, men mutasjonsfrekvensen kan fremmes av eksponering til antibiotika (særlig synes fluorokinoloner å bidra til økt mutasjonsfrekvens) (Blazquez et al., 2012). Eksisterende resistensdeterminanter (gener som koder for antibiotikaresistens) kan overføres mellom bakterier via HGT. Kjente mekanismer er konjugasjon, transformasjon og transduksjon (Thomas and Nielsen, 2005) (Figur 3).



Figur 3 Kilde (Andersson and Hughes, 2010)

- **Konjugasjon:** Resistensgener bæres av genetiske elementer som kalles plasmider, og overføring skjer ved celle-til-celle-kontakt. Plasmidene oppformerer uavhengig av vertscellens formering.
- **Transformasjon:** Fritt DNA fra døde bakterier tas opp av andre bakterier. Gener for resistens følger med.
- **Transduksjon:** Virus som smitter bakterier, såkalte bakteriofager, kan også ha gener for resistens. I bakteriene inkorporeres disse genene i bakteriens DNA. Bakteriofagene kan også ta med seg resistensgener fra en bakterie til en annen.
- **Mutasjon:** Forandringer i DNA i forbindelse med formering av bakterien (uten tilførsel av DNA fra andre bakterier eller omgivelsene)

HGT medfører at resistensgener kan spres mellom individer innen en bakteriepopulasjon, mellom forskjellige bakteriepopulasjoner i ulike verter og mellom populasjoner i forskjellige økosystemer som illustrert i figur 2. Resistensgener kan også spres effektivt fra mikrober i dyr og miljø til mennesker, og vice versa. Selv om de genetiske årsaksfaktorene bak resistensutvikling i mange tilfeller er identifisert på cellenivå, mangler det

fortsatt mye kunnskap om de faktorene som styrer slike prosesser i bakteriepopulasjoner. Ofte mangler også en kvantitativ forståelse av slike prosesser (Townsend et al., 2012). Det er for eksempel ikke definert noen grenseverdier for hva som er relevante HGT frekvenser for overføring av resistensdeterminanter som gir en klinisk observerbar effekt på kort og lang sikt.

SPREDNING AV RESISTENS

Spredning av ervervet resistens i og mellom bakteriepopulasjoner kan skje via ulike prosesser. Økt overlevelsessevne hos resistente bakterier i populasjoner som eksponeres for antibiotika er sentralt. Slik ekspansjon kan i noen sammenhenger også knyttes til virulensegenskapene til bakterien. I tillegg vil populasjonsprosesser som genetisk drift og "flaskehals" medføre svingninger i resistensnivået i sammensatte bakteriepopulasjoner. Resistens ervervet av en bakteriepopulasjon i en bestemt omgivelse kan spres til bakteriepopulasjoner i andre miljø (figur 2) og geografiske regioner. Økt internasjonal reisevirksomhet, samt import av dyr, fôr og mat, medfører at resistenskarakteristika som oppstår i et miljø raskt kan spres mellom miljø på en global skala.

Populasjonsdynamiske aspekter for resistensspredning må sees i sammenheng med grad av seleksjon knyttet til konsentrasjon av antibiotika i miljø hvor bakterier er tilstede og mulighet for videre horisontal spredning av resistensdeterminanter blant disse. Det er videre viktig å identifisere de populasjonsgenetiske faktorene som ligger til grunn for fremvekst av dominante kloner i bakteriepopulasjoner. Det mangler imidlertid en kvantitativ forståelse av de populasjons/dynamiske prosessene som ligger til grunn for dagens resistenssituasjon. Fremvekst av nye metoder for mikrobielle populasjonsanalyser herunder fitnessmålinger og genomikk muliggjør nå i større grad denne typen analyser.

Bruk av antibakterielle midler gir grunnlag for positiv seleksjon av resistens og er regnet som hovedårsak til utviklingen og økningen av andel av resistens i mange bakteriepopulasjoner de siste 70 årene (Davies and Davies, 2010). Antibiotika er i nyere studier også vist å ha selektiv effekt selv i svært små konsentrasjoner, langt under grensen for minste hemmende effekt (MIC). Slike konsentrasjoner har i noen studier blitt påvist også i naturlige miljø som følge av forurensning (Gullberg et al., 2011). Også andre stoffer, som tungmetaller, plantevernmidler, desinfeksjonsmidler og noen farmasøytiske midler og stoffer i kosmetikk kan via sammenfallende seleksjon (ko-seleksjon) bidra til spredning og opprettholdelse av resistens (Hegstad et al., 2010). Det er kunnskapshull knyttet til hvordan lave konsentrasjoner av antibiotika og andre stoffer kan bidra til seleksjon av resistente bakterier i ulike miljø.

Grad av seleksjon av resistente bakterier er direkte avhengig av bruken av antimikrobielle midler i et samfunn. Slik bruk er underlagt de mekanismer og prosesser som gir grunnlag for tilbud, etterspørsel og forbruk av antibiotika til terapeutiske og profylaktiske formål. Foreskrivingspraksis og regelverk innvirker direkte på i hvilken grad det selekteres for resistens. Sammenhenger mellom forbruksmønster og forekomst av rester av ulike antibiotika i naturlige miljø er lite undersøkt, herunder forskjeller i nedbrytningshastighet og miljøprofil.

Overførbare resistensdeterminanter kan via ulike mekanismer for horisontal genoverføring flyte mellom bakteriepopulasjoner i ulike naturlige og kliniske miljø. Det ble tidligere antatt at spredning av resistens i hovedsak skjer fra menneskeskapte til naturlige miljøer, og at lavere grad av slik eksponering gir lavere forekomst av resistens. Nyere studier (Cytryn, 2013) indikerer imidlertid at en endimensjonal antagelse av genflyt ikke er egnet til å forklare hvordan resistensdeterminanter oppstår og spres i naturlige og kliniske miljø. Naturlige miljø kan være en donor av ulike resistensdeterminanter i menneskeskapte miljø.

Genflyt innad i og mellom bakteriepopulasjoner må antas å skje i forskjellige retninger avhengig av miljø, og donor, mekanismer som fremmer HGT og resipient-karakteristika. Flyt av resistens-determinanter forstås

derfor best som en multi-dimensjonal prosess: avhengig av de resistensdeterminantene som er til stede, deres konsentrasjon og genetisk organisering (lokalisering til kromosomale, plasmid eller andre mobile genetiske elementer), vertbredden til genetiske elementer og andre mekanismer som fremmer HGT, grad av seleksjon av resistensdeterminanter og andre miljøfaktorer. Det er kunnskapshull knyttet til forståelsen av hvordan disse faktorene påvirker resistensnivå og karakteristika i sammensatte naturlige miljø, herunder tidsaspektet for forventede endringer.

Spredning av resistens til kliniske eller naturlige miljø kan skje via tilførsel av mer overlevelsesdyktige bakterier (positiv seleksjon). Dette gir opphav til klonal ekspansjon som utvilsomt har vært viktig i spredning av resistens mellom kliniske miljø. Alternativt, eller i samspill med slike overlevelsesdyktige bakterier vil horisontal genoverføring medføre at resistensdeterminanter flyter mellom bakteriepopulasjoner som er optimalt tilpasset det lokale miljøet. Horisontal gen-spredning mellom bakterier i forskjellige miljø (i fravær av direkte fysisk kontakt, kan også skje via vektorer som bakteriofager (transduksjon), muligens membran-vesikler (MV-mediert genoverføring) og spredning av DNA fra døde bakterier (naturlig transformasjon). Det er kunnskapshull knyttet til forståelsen av hvordan de ulike faktorene beskrevet over påvirker utvikling av resistens naturlige miljø, og mulighet for utveksling av resistens med kliniske miljø.

Vi vet lite om hvordan mennesker og dyr koloniseres med antibiotika-resistente mikrober. Resistensgener finnes (antagelig) i alle miljøer rundt oss og vi antar at vi eksponeres for slike mikrober, både sykdomsfremkallende varianter, som f. eks. Salmonella, og miljø-mikrober som normalt ikke gir sykdom, via inntak av mat og drikke evt. via miljø-kontakt (Davies and Davies, 2010). I tarm vil mikrober med resistensgener kunne utveksle sitt DNA med individets normale mikrobeflora og dersom individet behandles med antibiotika vil seleksjon av resistente mikrober skje.

Viktigheten av å opprettholde et lavt resistensnivå i miljøet understrekes og av Grundmann og medarbeidere (Grundmann et al., 2005) som har vist at bare om lag 15% av infeksjoner i intensivenheter (ICU) i Europa skyldes kryss-smitte fra person til person. Man må anta at det meste (resten) av infeksjoner i ICU skyldes mikrober pasienten selv hadde med seg ved innleggelse eller har fått i seg via mat/drikke etter innleggelse i sykehus.

Nyfødte individer er tilnærmet sterile, men i løpet av de første uker og måneder etablerer bakteriefloraen seg i tarmen med blant annet *E. coli*. Slik har det alltid vært; det som nå er spesielt er at vår normale *E. coli* stadig oftere er resistent mot antibiotika. Dette skjer overalt, også utenfor sykehus; for eksempel viser en studie at ved 60 dagers alder er 40% av friske nyfødte morsmelk-ernærte barn i et område i India kolonisert med ESBL-positive *E. coli* (Kothari et al., 2013). Turister som kommer hjem fra Midt-Østen, India og andre land er hyppig bærere av resistente mikrober i tarm (Ostholm-Balkhed et al., 2013).

Det påvises stadig antibiotikaresistente bakterier i mat som selges i Norge. Vi blir foreløpig ikke syke av disse bakteriene, men vi frykter at om noen år er vi alle bærere av resistente *E. coli* i tarmen. Hvis vi siden blir alvorlig syke om trenger behandling i sykehus vil en del av oss få alvorlig infeksjonssykdom mens vi behandles i sykehus. De fleste mikrober som gir slik sykehusinfeksjon kommer fra pasientens egen bakterieflora. Vi har god smittevernkontroll slik at smitte fra andre pasienter skjer mer sjelden, men flere land i Europa har de siste årene hatt utbrudd av spesielt resistente *Acinetobacter* spp i sykehus (Zarrilli et al., 2004). I tillegg til godt smittevern er det også viktig å redusere forekomst og mengde av antibiotika-resistente mikrober i vår tarmflora.

FAKTORER SOM BIDRAR TIL OPPRETTTHOLDELSE AV ERVERVET RESISTENS I BAKTERIEPOPULASJONER OVER TID

Varierende grad av bruk og eksponering til gitt antibiotikum gir grunnlag for periodisk seleksjon av resistente populasjoner med komplekse populasjonsdynamiske aspekter. Et generelt økende resistensnivå gir grunnlag endret anbefaling av førstevalgsterapi ved ulike infeksjonstilstander. Faktorer som definerer i hvilken grad ervervet resistens i en mikrobiell patogen opprettholdes over tid inkluderer genetisk stabilitet av resistensdeterminanten samt populasjonsgenetiske faktorer knyttet til relative og absolutte "fitness" - kostnader til resistensfenotypen. Det er kunnskapshull knyttet til forståelsen av slike kostnader for bakteriene, og hvordan disse kan kvantifiseres og hvordan de påvirkes av kompensatoriske mutasjoner. Slik forståelse er nødvendig for å kunne forutsi i hvilken grad ervervet resistens er reversibel (Johnsen et al., 2009; Starikova et al., 2013; Starikova et al., 2012).

Kunnskap om populasjonsstrukturen til mikrober er sentralt også med hensyn på forståelsen av mulige "utvaskingseffekter" hvor repetert tilførsel av konkurrerende bakteriepopulasjoner, f. eks som fôrtilskudd til husdyr, påvirker etablerte resistente populasjoner.

OVERVÅKNING AV ANTIBIOTIKARESISTENS I NORGE

Systematisk overvåkning av antibiotikaresistens ble startet i 2000 med etablering av NORM og NORM-Vet. NORM overvåker forekomst av antibiotikaresistens i de viktigste sykdomsfremkallende bakterier og sopp. Her samles det data fra utvalgte sykdommer og mikrober fra alle mikrobiologiske laboratorier i Norge. Rapporten utgis årlig og i tillegg til resistensdata inneholder rapporten også data om antibiotikabruk til dyr og mennesker.

OVERVÅKNING AV RESISTENS HOS SYKDOMSFREMKALLENDE BAKTERIER MENNESKER

NORM er ansvarlig for organisering av norsk deltagelse i Det europeiske overvåkingssystemet for antibiotikaresistens EARS-Net, som er en del av det Europeiske smitteverninstituttet ECDC. De fleste norske medisinske-mikrobiologiske laboratorier deltar i denne rapporteringen. Innsamlingen er for invasive isolater (blodkultur og spinalvæske) av utvalgte bakterietyper (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* og *Pseudomonas aeruginosa*). Både NORM og EARS-net rapporteres årlig.

Enkelte spesielle resistensmønstre, og mikrober som er spesielt assosiert med antibiotikabruk er meldingspliktige til MSIS. Dette gjelder

- Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA, nominativt meldepliktig)
- Vancomycinresistente enterokokker (VRE, nominativt meldepliktig)
- Karbapenemase-produserende Gram-negative staver (nominativt meldepliktig)
- Infeksjoner med *Clostridium difficile*, ofte kalt antibiotika-assosiert diaré (summarisk meldepliktig; gruppe C)
- *Mycobacterium tuberculosis* (nominativt meldepliktig)
- *Neisseria gonorrhoeae* (anonym meldeplikt, mikrobiologisk referansefunksjon ikke etablert, frivillig system for overvåkning av antibiotikaresistens)

I tillegg utfører alle mikrobiologiske referanselaboratorier resistensbestemmelse på alle bakterier som mottas til karakterisering

På denne måten har Folkehelseinstituttet en viss oversikt over forekomsten av resistens i et utvalg mikrober, som er nært opptil «sanntid». I tillegg rapporterer Folkehelseinstituttet årlig AMR-data til ECDC på mikrober

funnet ved enkelte meldepliktige sykdommer. Dette gjelder hovedsakelig tuberkulose, pneumokokk-sykdom og meningokokk-sykdom. Antibiotikaresistens hos næringsmiddelbårne bakterier slik som Salmonella, Shigella, Yersinia og Listeria, har ikke tidligere vært rapportert fra Norge til ECDC. Referanselaboratoriet for tarmpatogene bakterier (Avd. for næringsmiddelbårne infeksjoner, FHI) deltar imidlertid i en pilot som muliggjør isolatbasert rapportering direkte til ECDC. Norge vil bidra med kvantitative data på antibiotikaresistens for årene 2012 og framover, i første omgang på *Salmonella*. Dette arbeidet vanskeliggjøres imidlertid betydelig siden data fra Referansesystemet må manuelt kobles med data fra MSIS. ECDC samarbeider med EFSA for å kunne sammenlikne kvantitative resultater på antibiotikaresistens hos human-isolater og non-humane isolater. Data på antibiotikaresistens hos FWD (food and water borne diseases)-mikrober danner grunnlaget for en felles rapport med EFSA (European Food Safety Agency). Denne rapporten planlegges utvidet med data på antibiotikaforbruk hos dyr og mennesker fra det europeiske legemiddelverket (EMA). I tillegg rapporteres tidvis resistensdata hos FWD-bakterier til WHO.

Forskrift om smittevern i helsetjenesten pålegger helseinstitusjoner å ha et infeksjonskontrollprogram. Institusjonen er pålagt å ha et overvåkningssystem som raskt oppdater infeksjonsutbrudd (inklusive dem forårsaket av antibiotikaresistente mikrober). I tillegg plikter institusjonene å ha skriftlige retningslinjer for bruk av antibiotika. Disse skal være i tråd med retningslinjene for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. I følge rettlederen til ovennevnte forskrift bør de lokale retningslinjene baseres på informasjon om:

- type infeksjoner ved institusjonen (data fra lokal overvåkning)
- lokale resistensforhold (fra laboratoriet)
- forbruk av antibiotika (innkjøpsdata fra apotek, samt gjennomgang av lokal forskrivningspraksis)

Mange laboratorier i løpet av de siste årene blitt pålagt å skifte laboratedatasystem, og flere Helseforetak har valgt datasystemer som i praksis ikke er i stand til å generere rapporter nødvendig for slik overvåkning. Dette medfører at mange institusjoner ikke har tilgang til oversikter over lokale resistensforhold, og sannsynligvis heller ikke har noe automatisert system for overvåkningssystem med tanke på antibiotikaresistente mikrober. Deteksjonen av utbrudd baserer seg ofte på årvåkenhet hos laboratorieansatte og smittevernpersonell.

BEHOV FOR OVERVÅKNING AV ANTIBIOTIKARESISTENS OG ANTIBIOTIKABRUK I «SANNTID»

AMR er et folkehelseproblem som må overvåkes med utgangspunkt i folkehelsemikrobiologi. De mikrobiologiske laboratoriene er sentrale aktører her. Referanselaboratoriene er forpliktet til å bidra til utbruddsovervåkning og utbruddsetterforskning gjennom MSIS-forskriften. Smittevernloven med dens fortolkninger (veileder) forplikter institusjoner å holde en oversikt over egen smittesituasjon inklusive antibiotikaresistens. Medisinsk-mikrobiologiske primærlaboratorier er en del av spesialisthelsetjenesten, og har individbasert medisin som hovedfokus. Datasystemene som er i bruk for mikrobiologisk rapportering av prøvesvar, tar i liten grad hensyn til folkehelsemikrobiologi, verken til behov innenfor det enkelte helseforetak (krav om lokal infeksjonsovervåking og rapportering av lokale resistensforhold) eller nasjonalt (overvåkning av agens og resistensforhold). I spesialisthelsetjenesten og kommunehelsetjenesten er det et strikt håndhevet personvern rundt den enkelte pasient. En registrering av mikrobe og antibiotikaresistens, som er tilstrekkelig kvalitetssikret til å avspeile tilnærmet forekomst uten tidsforsinkelse, krever personidentifiserbare opplysninger.

Et system for tilnærmet sanntids-overvåkning av mikrobiologisk diagnostikk, inklusive mikrobefunn og data om antibiotikaresistens, vil gi en raskere og langt bedre oversikt over utvikling av antibiotikaresistens

En slik løsning forutsetter imidlertid juridisk avklaring for adgang til å ta ut rapporter fra dette registeret, men vil styrke utbruddsovervåkning av sykdommer som er meldingspliktige til MSIS, og muliggjøre hensiktsmessig overvåkning av mikrober og mikrobeegenskaper som ikke er meldingspliktig til MSIS.

OVERVÅKNING AV ANTIBIOTIKARESISTENS OG ANTIBIOTIKABRUK DYR OG MAT

Overvåkning av forekomst og utviklingen av resistente bakterier i for, mat og dyr, samt forbruk av antimikrobielle midler til dyr (NORM-VET) har pågått siden 2000. NORM-VET følger EU-regelverket når det gjelder harmonisert overvåkning av resistens på veterinærsiden (dyr og mat). I NORM-VET samles det inn prøver fra friske dyr, noe som gir en oversikt over generell forekomst av antibiotikaresistens hos dyrene. Dette skiller seg fra humandataene på resistens som kun baseres på kliniske isolater. Kliniske isolater fra dyr, inkludert zoonotiske bakterier, undersøkes også. Undersøkelsene forgår syklusbasert der forskjellige agens hos forskjellige arter undersøkes med noen års mellomrom slik at trender/endringer kan oppdages, som f. eks ESBL-situasjonen hos fjørfe. Noen kliniske bakterie-isolater fra dyr undersøkes også, men i mye mindre grad enn normalflora hos dyr og kontaminasjonsflora i kjøtt. Overvåkning av resistens er kostbart, noe som medfører at forekomst hos noen dyrearter som sports- og familiedyr, samt i fôr og matvarer, ikke er like grundig undersøkt.

FOREKOMST AV ANTIBIOTIKARESISTENS I NORGE

RESISTENS I HUMANPOPULASJONEN

Det er godt dokumentert at AMR er et økende problem. I EU/EØS-området er det anslått at antibiotikaresistens var ansvarlig for 25 000 ekstra dødsfall i 2007 (ECDC/EMA, 2009). De Kraker og medarbeidere (de Kraker et al., 2011) har vist at dødelighet ved infeksjon (sepsis) med ESBL-positiv *E. coli* er dobbelt så høy som infeksjon med følsom *E. coli* (30% vs. 15%).

I Norge har vi gjennom overvåkningsprogrammet NORM god oversikt over antibiotikaresistens hos utvalgte mikrober ved en del sentrale sykdomstilstander (NORM-NORM-VET, 2011, 2012). Overvåkningen viser at resistensproblemene er økende selv om mange vil hevde at de fortsatt er nokså beskjedne sammenlignet med mange andre land. Vi ser en økning i resistens mot betalaktamer (både hos enterobakterier og pneumokokker) samt mot aminoglykosider og fluorokinoloner (hos enterobakterier). Ved noen andre infeksjoner som tuberkulose og gonorré er også antibiotikaresistens et betydelig problem. Mens effektiv vaksine sterkt begrenser de mest alvorlige manifestasjoner av Haemophilus-infeksjon, ser vi en stadig økende forekomst av resistens hos *H. influenzae* ved luftveisinfeksjoner. I løpet av noen få år har nær 20% av alle *H. influenzae* ervervet et gen (koder for penicillin.-bindende protein) som gir nedsatt effekt av penicilliner. I løpet av få år er gonore blitt en infeksjon det er vanskelig å behandle. De fleste gonore-infeksjoner forårsakes nå av mikrober hvor perorale antibiotika ikke lenger virker og eneste effektive behandling er injeksjon med ceftriaxon.

Kompetansesenter for påvisning av resistente mikrober (K-Res), Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø, foretar genetisk karakterisering av utvalgte nye resistente mikrober i Norge. Vi savner likevel en oversikt over hvor hyppig resistente mikrober forekommer i befolkningen generelt (friske bærere) og hvilke risikofaktorer som særlig bidrar til at befolkningsgrupper blir kolonisert med resistente mikrober. I tillegg vet vi lite om hvilke faktorer som er særlig viktig for langvarig bærerskap og eventuelt hvilke tiltak som kan redusere/forkorte slik bærerskap.

Gjennom NORM-systemet har vi god oversikt over resistensforholdene i de viktigste sykdomsfremkallende bakterier. Det har vært en økning av antimikrobiell resistens for de fleste enterobakterier som inngår i overvåkningssystemet. For eksempel har resistens mot ampicillin og tetracyklin hos *Salmonella* smittet i Norge økt fra omlag 20% til 50% i perioden 2001 til 2012. Hos *E. coli* fra kliniske infeksjoner har forekomst av ESBL økt fra godt under 1% i 2003 til hhv. 2,2% og 5,5% i urin og blodkultur (NORM 2012). Samtidig er nå over 5% av *E. coli* i blodkultur resistent mot gentamicin og hele 11% er resistent mot ciprofloxacin. Antall MRSA-funn øker stadig og det ble meldt 1210 tilfeller til MSIS i 2012, men MRSA utgjør fortsatt bare en liten del (ca 1%) av alle stafylokokkisolat fra blodkultur. Det ble i 2012 første gang påvist MRSA i norske svinebesetninger (LA-MRSA). Det er allerede sett tilfeller av humane infeksjoner med denne MRSA varianten. De siste årene er det rapportert flere utbrudd av vankomycin-resistente enterokokker (VRE) i sykehus.

Spesielt bekymringsverdig er økende forekomst av resistens mot karbapenemer. Dette er en gruppe bredspektrede betalaktam antibiotika som i størst mulig grad skal reserveres til behandling av særdeles alvorlige infeksjoner hos mennesker. Karbapenemresistente Gram-negative bakterier, vesentlig *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella* spp og andre *Enterobacteriaceae*, har nå fått global utbredelse (Dahle et al., 2012; Nordmann et al., 2011). I Norge er infeksjoner med karbapenem resistente bakterier knyttet til et begrenset antall importerte tilfeller årlig, men det forekommer også tilfeller der import ikke mistenkes.

Det er observert økning i forekomst av cefalosporinresistens (plasmidmediert AmpC) hos *E. coli* fra syke mennesker, men denne økningen er foreløpig ikke knyttet til forekomst av resistente *E. coli* i kyllingkjøtt. Vi vet heller ikke om kinolonresistente *E. coli* som nå er påvist i kalkunkjøtt og kyllingkjøtt har funnet en nisje i humane populasjoner. Mange av de mest resistente *E. coli* er knyttet til en eller noen få kloner (ST 131), men det er uklart hvor hyppig denne klonen opptrer i norske *E. coli*-isolater.

Folkehelseinstituttet mottar meldinger på personnivå om utvalgte resistensmekanismer (MRSA, VRE, Gram-negative med spesielle resistensmønstre), samt utbrudd med bakterier med ulike resistensmekanismer. Under gis noen eksempler:

- ESBL av klassisk type (ESBL_A) og AmpC (ESBL_M) er ikke nominativt meldepliktig til MSIS, men man kjenner til flere utbrudd ved sykehus. Sykehuset i Stavanger hadde i 2004 Skandinavias første utbrudd med ESBL av typen CTX-M hos *K. pneumoniae* (Naseer et al., 2007), og noen år senere et nytt ESBL-utbrudd som affiserte 58 barn på nyfødtavdelingen (Lohr et al., 2013).
- Noen av de første utbruddene med MRSA er beskrevet fra sykehjem (Larsen et al., 2005). Funn av MRSA er nominativt meldepliktig, dette gjelder både sykdom og bærerskap. Mellom 2006 og 2010 ble det registrert 3620 tilfeller, hvor omtrent en tredjedel var ervervet utenlands, og 12% var knyttet til erkjente utbrudd (Elstrom et al., 2012).
- Funn av VRE er nominativt meldingspliktig til MSIS og forekomsten har vært preget av flere større utbrudd de siste 3-4 årene.
- Funn av Gram-negative bakterier med ESBL av typen karbapenemase (ESBL_{KARBA}) ble nylig nominativt meldepliktig til MSIS. For inntil 10 år siden forkom bakterier med denne typen resistens svært meget sjelden mens data fra MSIS viser at den nå klart øker. Dette er svært bekymringsfullt.

Naturlig resistente mikrober slik som *Pseudomonas* og *Acinetobacter* har et klart utbruddspotensiale, men det foregår ingen systematisk overvåkning av disse bakteriene på nasjonalt nivå med mindre de er bærere av ESBL_{KARBA}. «Dentosept—utbruddet» i 2002 er ett eksempel (Iversen, 2007). *Acinetobacter* spp er nå skyld i store utbrudd i sykehus i noen land i Europa (Decousser et al., 2013).

RESISTENS HOS FISK OG DYR

Data generert i overvåkningsprogrammet NORM-VET (som startet opp i år 2000) har vist at resistenssituasjonen hos norske produksjonsdyr er svært god sammenlignet med situasjonen i mange andre land (NORMNORM-VET, 2011, 2012). Unntaket er fjørfeproduksjonen, der det er dokumentert høy forekomst av ESBL-produserende *E. coli* og kinolonresistente *E. coli* (Mo et al., 2014) (NORMNORM-VET, 2011, 2012). Denne generelt gunstige situasjonen hos produksjonsdyr i Norge har sannsynligvis flere årsaker. Naturlige forhold som klima og vår geografiske plassering der vi er lokalisert i utkanten av Europa, omgitt av hav og naboland med tilsvarende lav forekomst er viktige faktorer. I tillegg har vi fravær av en rekke aktuelle smittestoffer, relativt liten befolkning, samt en begrenset husdyrpopulasjon og små besetninger spredd over et geografisk stort område. Likeledes har det vært og er en svært begrenset import av (produksjons-) dyr. Husdyrnæringen er godt utviklet og organisert, og veterinærmyndighetene samarbeider godt med næringene. Det har også vært systematiske kampanjer for riktigere/redusert bruk antibiotika til produksjonsdyr i regi av husdyrnæringene, helsetjenestene, og veterinærmiljøene på slutten av 1990-tallet (Sundsfjord and Sunde, 2008).

Menneskeskapte og naturlige faktorer som bidrar til migrasjon av bakterier mellom ulike miljøer er ofte en forutsetning for utveksling av resistensdeterminanter. Smittevern og gode produksjonsforhold er derfor viktige tiltak for å hindre spredning av bakterier inklusive sykdomsfremkallende agens. I Norge er det en lang tradisjon for å forebygge smittsomme sykdommer i husdyrpopulasjonen. De første overvåknings- og bekjempelsesprogrammene av smittsomme sykdommer ble innført allerede i 1894 (storfetuberkulose), og siden den gang har en rekke programmer blitt innført, både nasjonale programmer og programmer vi er forpliktet til i henhold til internasjonale avtaler. En generelt god helsestatus og fokus på forebygging av smittsomme sykdommer med god produksjonspraksis, bruk av vaksiner, god hygiene etc., medfører et lavt forbruk av antibakterielle midler og dermed begrenset omfang av seleksjon av antibiotikaresistente bakterier. Tradisjonen for forebygging av sykdommer har sannsynligvis også hatt en positiv innvirkning på viljen og interessen hos både norske myndigheter, bønder og veterinærer med tanke på spesifikt å forebygge utvikling og spredning av resistens hos husdyr.

Trenden i Norge går mot færre, men større besetninger som gjerne er mer spesialiserte. Dette er en produksjonsform som er mere lik produksjonen i mellom- og Sør-Europa. I slike besetninger kan det i enkelte tilfeller være mere kjøp/salg av dyr enn i de mer tradisjonelle små besetningene, noe som kan anses som en risikofaktor for introduksjon av smittestoffer. Hvis endringer i driftsstrukturen i husdyrproduksjonen medfører økt forekomst av infeksjonssykdommer vil det igjen medføre økning i antibiotikabruken. Dette vil igjen gi et større selektivt press for utvikling av resistente bakterier. I tillegg kan store enheter gjøre det vanskelig å opprettholde individuell behandling av dyr, slik at forbruket og dermed det selektive presset øker ytterligere på grunn av at hele grupper av dyr behandles i stedet.

Økt kontakt mellom besetninger i form av kjøp/salg vil også medføre en økt risiko for spredning av resistente bakterier, selv om det er ukjent hvor stor betydning det har med tanke på resistensreservoarer og videre overføring til mennesker. LA-MRSA utbruddet på gris i 2013/14 viste at MRSA ble overført til nye besetninger ved innkjøp av dyr. Videre ble klart at MRSA bakterien i mange tilfeller ble overført til personer med tett kontakt med dyrene. Større og mer spesialiserte besetninger, samt økonomiske forhold, har gjort at det er mer vanlig med utenlandsk arbeidskraft. Mange utenlandske gårdsarbeidere kommer fra land med en helt annen forekomst av resistente bakterier enn i Norge, og vil kunne bringe med seg resistente bakterier og overføre disse til norsk husdyr. Dette er kanskje aller mest bekymringsfullt med tanke på overføring av LA-MRSA som er svært vanlig forekommende i mange andre land.

ESBL og kinolonresistens hos fjørfe

E. coli fra tarmflora hos kylling har jevnlig blitt undersøkt på forekomst av resistente bakterier i regi av NORM-VET, og i 2006 ble den første ESBL-produserende *E. coli* påvist (Sunde et al., 2009). Etter introduksjon av en selektiv påvisningsmetode, ble det i 2011 funnet ESBL-produserende *E. coli* i 43 % av de undersøkte flokkene (NORMNORM-VET, 2011). Videre undersøkelser har vist at ESBL-produserende *E. coli* også er til stede i 7,3 % av foreldredyrflokkene, samt i 32,2 % av undersøkte kyllingfileter (NORMNORM-VET, 2012) tilgjengelig i butikk. Siden tredje generasjons cefalosporiner ikke benyttes til fjørfe i Norge, må det være andre bakenforliggende årsaker som er viktige for spredning og opprettholdelse av forekomsten. ESBL-produserende *E. coli* er mest sannsynlig blitt introdusert til norsk fjørfe via import av foreldredyr (Mo et al., 2014), men hvilke andre faktorer som påvirker forekomsten av ESBL-produserende *E. coli* hos fjørfe er foreløpig ikke kjent. Etter at ESBL ble påvist i norsk fjørfeproduksjon, har næringen satt i verk tiltak med det formål å redusere forekomsten. I tillegg har et forskningsprosjekt startet opp som skal se på mulige risikofaktorer og kontrolltiltak, men det vil sannsynligvis være behov for å følge opp andre aspekter rundt denne problemstillingen. Det er også uklart om disse bakteriene har betydning som sykdomsfremkallende bakterier hos fjørfe, eller om det kan føre til spredning av resistens til andre sykdomsfremkallende bakterier hos fjørfe. I tillegg til da eventuelt å ha innvirkning på bruk av antibiotika i terapeutisk øyemed, ville dette kunne være en viktig faktor med tanke på opprettholdelse av reservoaret hos fjørfe. Betydning av ESBL-produserende *E. coli* hos fjørfe som sykdomsfremkallende bakterier hos mennesker i Norge er også ukjent, likeledes om det kan føre til overføring av resistensgener til bakterier som er patogene for mennesker. Det vil være viktig å fortsette overvåkingen av forekomsten av ESBL-produserende *E. coli* hos fjørfe, for å følge med på om situasjonen endrer seg når tiltak settes inn, samt for å kunne vurdere betydningen i et «One Health» aspekt. Det er også viktig å undersøke om ESBL-produserende *E. coli* forekommer hos andre dyrearter. Foreløpige resultater fra overvåkning (NORM-VET) og diagnostisk virksomhet ved Veterinærinstituttet kan antyde at prevalensen er svært lav hos andre arter.

I 2012 ble det i regi av NORM-VET 2012 påvist plasmid-mediert kinolon-resistens (PMQR) i et *E. coli* isolat fra kyllingfilet. Kinolonresistens forårsakes vanligvis av mutasjoner i kromosomalt lokaliserte gener. For ca. 15 år siden ble plasmidlokaliserende gener som koder for kinolon-resistens beskrevet (Martinez-Martinez et al., 1998), disse er potensielt mobile gener som kan spres i bakteriepopulasjonen. Denne resistensformen regnes som særegen og studier viser at utbredelsen trolig er begrenset både hos dyr og mennesker i Europa. Kinoloner ansees som kritisk viktige antibakterielle midler og skal være sistehåndpreparater til behandling av alvorlige infeksjoner hos dyr. Bruk av kinoloner til produksjonsdyr i Norge er svært begrenset, til fjørfe brukes svært lite antibakterielle midler generelt. Spesielle selektive undersøkelser for kinolonresistente *E. coli* (QREC) har nylig avdekket en betydelig forekomst i kalkunkjøtt; 49% av undersøkte kalkunfileter hadde forekomst av kinolon-resistente *E. coli* (foreløpig data fra NORM-VET programmet 2013). Preliminære undersøkelser av kylling-kjøtt i regi av NORM-VET 2014 viser en tilsvarende situasjon. Det er ukjent om QREC kan være innført og etablert hos fjørfe i Norge med avlsdyr, på lik linje som ESBL-produserende *E. coli*. Som for ESBL er det ukjent om QREC har betydning som sykdomsfremkallende bakterier hos fjørfe eller hos mennesker i Norge. Det er også ukjent om de kan føre til overføring av resistensgener til bakterier som er patogene for mennesker.

MRSA hos produksjonsdyr

En spesiell variant av MRSA, MRSA tilhørende det klonale komplekset, CC 398 eller LA-MRSA (livestock-associated MRSA) er de siste 5-10 årene påvist hos produksjonsdyr, og da særlig hos griser, i en rekke land verden over (Voss et al., 2005; Weese and van Duinkerken, 2010). MRSA smitter mellom griser ved direkte og indirekte kontakt. Bakterien har imidlertid stor evne til å bli værende i miljøet og kan spres mellom besetninger via transport av dyr, personer eller utstyr som er forurensset med slike bakterier. Bakterien kan overføres til mennesker som har direkte og gjentatt kontakt med grisebesetninger. I Danmark utgjør nå CC398 over 30% av alle MRSA-tilfeller hos mennesker. I Nederland og Danmark er det innført obligatorisk screening av personer i

risikoryrker (svinebønder, veterinærer, slakteriarbeidere) med tanke på forekomst av LA-MRSA før kontakt med helsevesenet. Sannsynligheten for at MRSA skal smitte via matvarer til mennesker regnes som svært liten.

I Norge ble LA-MRSA (CC398) påvist i prøver fra griser første gang i 2011 (NORMNORM-VET, 2011). Overvåkingsprogrammer gjennomført i 2008, 2011 og 2012 indikerte meget lav prevalens av MRSA-positive svinebesetninger her i landet. I 2013 har det imidlertid vært to geografisk atskilte utbrudd av LA-MRSA i norske svinebesetninger, som begge inkluderer flere besetninger. Det er også påvist smitte til flere personer som har hatt kontakt med disse besetningene. Det er pr juni 2014 påvist LA-MRSA smitte til 30 personer i dette utbruddet, og den samme varianten er påvist i 24 svinebesetninger. Det anses mest sannsynlig at smitten har kommet inn via MRSA-infiserte gjestearbeidere. Det ble bestemt å forsøke å bekjempe bakterien i infiserte besetninger ved utslakting av grisene, grundig vask og desinfeksjon av aktuelle rom og ny oppstart med MRSA-frie griser. Dette er en svært kostnadskreven bekjempelse både for de dyreeierne det angår, og for myndighetene. Det er så langt en kjenner til ikke gjennomført tilsvarende bekjempelse av LA-MRSA i andre land, men foreløpige resultater tyder på at denne strategien er vellykket. For å få kunnskap om utbredelsen av MRSA i den norske svinepopulasjonen generelt ble det våren 2014 gjennomført en omfattende kartlegging av alle norske svinebesetninger når det gjelder forekomst av MRSA. I denne kartleggingen ble alle purkebesetninger (med > 10 purker) prøvetatt og resultatene viste at kun en besetning var positiv. I forbindelse med denne kartleggingen ble det utarbeidet en samfunnsøkonomisk analyse. Analysen tok utgangspunkt i fire ulike scenarier, og vurderte hva konsekvensene vil bli ut i fra henholdsvis fem, ti, 20 og 50 smittede purkebesetninger. Analysen ble utarbeidet av Mattilsynet i samarbeid med Folkehelseinstituttet, Veterinærinstituttet og svinenæringen. Folkehelseinstituttet har vurdert risiko for spredning og de helsemessige konsekvensene av spredning av LA-MRSA i norske svinebesetninger. Veterinærinstituttet har utarbeidet spredningsmodeller for LA-MRSA i norsk svineproduksjon i et ti-års perspektiv. Svinenæringen har bidratt med en vurdering av de økonomiske konsekvensene av sanering av norske svinebesetninger for LA-MRSA (http://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/produksjonsdyr/svin/MRSA/lamrsa_samfunnsokonomisk_analyse.15015). Med utgangspunkt i resultatet fra denne analysen og resultatet fra kartleggingen ble det bestemt å opprettholde bekjempelses strategien mot LA-MRSA i norske svinebesetninger.-

Det er lite kunnskap om forekomsten i Norge av MRSA hos andre arter enn gris. Svin ansees som hovedvert for denne type MRSA, men kolonisering også hos andre dyreslag forekommer. Fra andre land vet man at MRSA kan forekomme hos storfe, fjørfe og hest (Weese and van Duijkeren, 2010). Det ble i forbindelse med et funn av MRSA hos gris i 2013/14, påvist LA-MRSA også hos storfe på noen gårder med MRSA-positive svinebesetninger. Den aktuelle MRSA-varianten ble også påvist hos en hund på en gård med MRSA-positive griser. Det har tidligere vært undersøkt for meticillinresistens på isolater fra mastitt hos storfe, uten å påvise MRSA. Med utgangspunkt i saneringsstrategien som nå ligger til grunn ved funn av LA-MRSA hos svin, bør det imidlertid også gjøres undersøkelser for MRSA hos andre dyreslag for å kartlegge mulige kilder for smitte til svinepopulasjonen.

Sports- og familiedyr

Det er mindre data på forekomsten av antibiotikaresistens hos sports- og familiedyr (f. eks hest, hund og katt). Forekomsten og epidemiologien av resistens i denne gruppen er mindre kjent enn hos produksjonsdyr. Da det er tett kontakt mellom mennesker og disse dyrene, kan gruppen utgjøre en risiko for overføring til mennesker. Totalforbruket av antibakterielle midler til denne gruppen er økende. Det er behov for økt kunnskap om forekomst av antibiotikaresistens også hos disse dyrene, samt om resistens direkte kan assosieres til forskrivning av antibakterielle midler. Det er også en relativt stor reiseaktivitet og import av sports- og familiedyr til/fra land som har høyere forekomst av multiresistente bakterier enn det vi har. Denne aktiviteten vil dermed kunne medføre import av antibiotikaresistente bakterier, men omfanget og betydningen av dette for utvikling av resistens i Norge og som kilde for smitte til mennesker er ukjent.

MRSP hund og katt

Multiresistente og meticillinresistente *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) påvises stadig oftere fra hunder i Norge (Osland et al., 2012). Dette er et problem både i forhold til manglende terapimuligheter for hunder med infeksjoner (Perreten et al., 2010), samt at det er et smitte potensial når det gjelder smitte mellom hund/katt og mennesker. Det rapporteres også stadig oftere infeksjoner forårsaket av denne bakterien hos mennesker og det er grunn til å anta at bakterien har en viss betydning som årsak til humane infeksjoner, men denne bakterien er ikke ansett å være en typisk zoonose bakterie.

Eksotiske dyr og akvariefisk

Import av akvariefisk er vist å kunne medbringe resistente bakterier, enten assosiert til fisken i seg selv eller i transportvannet som ofte kan være tilsatt antibakterielle stoff for å forebygge infeksjoner i transportfasen (Smith et al., 2012). Hvilken betydning dette kan ha for forekomst av resistens i Norge er ukjent.

Oppdrettsfisk

Kliniske isolater hos oppdrettsfisk har blitt undersøkt i regi av NORM-VET ved kun to anledninger; *Moritella viscosa* fra laks i 2003 og *Vibrio anguillarum* fra laks og torsk i 2010. Det foreligger mangelfulle internasjonale retningslinjer for hvordan man skal tolke resultatene for disse bakteriene, altså om bakteriene skal anses resistente eller ikke resistente. Det finnes lite sammenliknbare data, og for å skaffe data vil det være behov for en mer systematisk overvåkning over flere år. Forekomst av antibiotikaresistens i normalflora (f. eks. *E. coli*) hos slik oppdrettsfisk er ukjent.

Samtlende paragraf fisk og landdyr:

Det er viktig at Norge opprettholder overvåkingen av resistens hos dyr. Overvåkning av resistens hos bakterier fra produksjonsdyr og mat (NORM-VET) vil fra 2014 tom 2020 være regulert etter det nye regelverket fra EU forordning (EU) nr. 652/2013). Dette er et syklusbasert program der det annethvert år undersøkes bakterier fra hhv. fjørfe (kylling/kalkun) og fra svin/storfe, samt fra kjøttvarer fra disse kategoriene. Som tidligere vil overvåkingen være basert på prøver fra friske dyr og inkludere både indikatorbakterier (*E. coli*) og zoonotiske agens som *Salmonella* og *Campylobacter*. I tillegg skal det undersøkes spesielt for ESBL-produserende *E. coli*. Andre dyrearter eller matvarer er imidlertid ikke inkludert i overvåkingen. For å følge resistensutviklingen og oppdage trender også hos andre dyrearter som f.eks. geit, sau, oppdrettshjort vil det være ønskelig også å inkludere agens fra disse med jevne mellomrom.

MRSA er ikke inkludert overvåket i det nye regelverket fra EU om overvåking av resistens. Det ble nylig gjennomført et kartleggingssprogram for MRSA hos svin her i landet (utenom overvåkingen i regi av NORM-VET). Dersom strategien for MRSA hos svin også i framtiden skal være bekjempelse (se teksten over om MRSA), må det innføres en svært omfattende (årlig) overvåking som dekker opp det meste av populasjonen. Det vil da også være behov for å følge noe grundigere med på forekomst av MRSA også hos andre dyrearter, da kanskje særlig hos storfe, men også hos hest. Bakterieisolater fra dyr med infeksjoner er i mindre grad undersøkt i overvåking av antibakteriell resistens. For å få et bedre bilde av forekomst hos dyr, er dette en viktig del å inkludere da de kan utgi et reservoar for resistensgener.

Det er svært viktig å opprettholde den gunstige resistenssituasjonen i norsk husdyrproduksjon. Eventuelle strukturendringer i landbruket må konsekvens utredes på forhånd for å sikre en fortsatt god helsestatus hos dyrene og dermed et vedvarende lavt forbruk av antibakterielle midler.

RESISTENS I MAT

Resistente mikrober i matkjeden er et globalt problem. Forekomst og diversitet av resistens hos bakterier varierer mye mellom verdensdeler, land og regioner (Woerther et al., 2013). Det er store forskjeller i bruk av antibiotika hos produksjonsdyr i ulike land. Det er å forvente at nivå av resistens i mikrober varierer med grad av seleksjon av resistens som skapes ved bruk av antimikrobielle midler i produksjonskjeden. NORM-Vet systemet gir et godt bilde av bruk av antibiotika til behandling av infeksjoner hos produksjonsdyr i Norge, og gir også et relativt godt bilde av den generelle forekomsten av resistente bakterier hos produksjonsdyr. Det er imidlertid begrenset med kunnskap om forekomst av resistente bakterier i matvarer som omsettes i Norge. Generelt er det vanskelig å gjennomføre et prøvetakingsregime for mat som gir en god epidemiologisk oversikt over resistente mikrober, og kun noen få matvarer har derfor vært undersøkt i regi av NORM-VET.

De siste årene har det blitt oppdaget at det er et reservoar av ESBL-produserende *E. coli* i fjørfe i Norge. Med bakgrunn i dette ble kyllingkjøtt spesielt undersøkt for ESBL-produserende *E. coli* i 2012 og kalkunkjøtt i 2013. ESBL-produserende *E. coli* ble påvist i 32,2 % av de undersøkte kyllingfiletene (NORM-NORM-VET, 2012) og kinolonresistente *E. coli* i ca halvparten av kalkunfiletene (data publiseres i NORM/NORM-VET 213). Som beskrevet over ble det nylig også avdekket en betydelig forekomst av kinolonresistente *E. coli* (QREC) i kalkunkjøtt; 49% av undersøkte kalkunfileter hadde forekomst av kinolon-resistente *E. coli* (foreløpig data fra NORM-VET programmet 2013). Preliminære undersøkelser av kylling-kjøtt i regi av NORM-VET 2014 viser en tilsvarende situasjon. Andre matvarer er foreløpig ikke undersøkt for ESBL-produserende eller kinolonresistente *E. coli*. Det er uvisst om reservoaret av denne resistensformen hos fjørfe kan føre til kontaminering av andre matvarer enn fjørfeprodukter, f.eks. via avrenning fra gjødslede jorder etc til vann som så benyttes som vanningsvann til grønnsaker. MRSA er svært vanlig hos svin i mange land, og kan dermed også kontaminere svinekjøtt. *S. aureus* (og MRSA) koloniserer hud og slimhinner i nese/svelg, men sannsynligheten for at MRSA skal smitte via matvarer til mennesker regnes som svært liten.

Det er så langt ingen systematisk overvåkning av resistensgener blant bakterier fra norskprodusert sjømat hverken fra akvakultur eller villfangst. Videre vet vi lite om forekomst av antibiotikaresistente bakterier i importert sjømat.

Ulik lagrings og prosessering av mat gir ulike forhold for persistens av AMR mikrober og deres DNA/resistensgener. Det er begrenset kunnskap om hvordan ulike produksjonsprosesser kan inaktivere resistensgener tilstede i mat. Ødeleggelse av slikt DNA vil hindre muligheten for spredning av resistens via HGT til andre mikrober av betydning for dyre og humanhelse.

Noen genmodifiserte organismer (GMO) er produsert ved hjelp av antibiotikaresistensmarkørgen. Dette kan være gen som gir resistens mot antibiotika av terapeutisk betydning. Eksempler på slike gen er *nptII* som koder for enzymet neomycin fosfotransferase II og gir resistens mot flere varianter av antibiotika, inkludert kanamycin og neomycin. Det er begrenset kunnskap om tilstedeværelsen av disse genene i norsk natur, dyr og mennesker.

RESISTENS I IMPORTERTE MATVARER

Global handel med mat kan trolig ha vesentlig betydning for spredning av resistens, særlig ved innførsel av matvarer fra områder med høy forekomst av antibiotikaresistente mikrober (både hos matproduserte dyr og i miljøet forøvrig). Eksempelvis er det beskrevet at oppdrett av reker i Kina kan foregå i miljøer med betydelig forekomst av resistente bakterier (Zhang et al., 2011). En helt nylig publisert studie viste at fra akkar importert

til Canada fra Sør-Korea ble det funnet beta-laktam-resistente *Pseudomonas* bakterier (*Pseudomonas* spp) med VIM-2 karbapenemase (Rubin et al., 2014). Av spesiell betydning er mat som ikke skal varmebehandles før konsum. En studie fra Nederland har nylig vist at importerte krydderurter fra Thailand, Vietnam og Malaysia kan inneholde *K. pneumoniae*, *E. coli* og *Enterobacter* spp med ESBL produksjon og kinolonresistens mediert via plasmidlokaliserende (*qnr*) gener (Veldman et al., 2014). Det store matbårne utbruddet med *E. coli* O104:H4 i Tyskland i 2011 (Buchholz et al., 2011) ble satt i sammenheng med kontaminerte bønnespirer; utbruddsstammen var også en ESBL-produserende *E. coli*.

RESISTENS I ÅPNE MILJØ

Mikrobepopulasjoner som finnes i ulike naturlige miljø vil fysisk eksponeres for mikrober og-/eller DNA fra menneskeskapt miljø og slik eksponering gir mulighet for utveksling av genetisk materiale. Det ble tidligere antatt at spredning av resistensgener i hovedsak skjer fra menneskeskapt miljø til naturlige miljø, og at lavere grad av slik eksponering gir lavere forekomst av resistens i naturlige miljø. Nyere studier (Forsberg et al., 2012)(Cytryn, 2013) indikerer imidlertid at også naturlige miljø kan være en kilde til ulike resistensdeterminanter som så spres til sykdomsfremkallende bakterier i kliniske miljø. Det er derfor nødvendig å forstå i hvilken grad resistens forekommer i åpne miljø for en helhetlig beskrivelse av resistenssituasjonen i Norge. Resistens i åpne miljø kan også øke over tid som en følge av eksponering for antibiotika som er tilstede i for eksempel kloakk og husdyrgjødsel

Det er generell mangel på kunnskap om hvordan og i hvilken grad ulike arter av bakterier i naturlige miljø er bidragsyttere til resistensutvikling hos sykdomsfremkallende bakterier som behandles med antimikrobielle midler (Forsberg et al., 2012). Naturlige miljø består av en rekke ulike bakteriesamfunn i for eksempel jord, ferskvann, sjø og sedimenter, som per i dag bare er delvis undersøkt (Brusetti, 2008). Bakterier i disse miljøene er ofte ikke dyrkbare og karakterisering blir ofte foretatt via metagenom-analyser. Slike analyser viser at antibiotikaresistens kan finnes i forskjellige naturlige miljø (Perron GG; <http://dash.harvard.edu/handle/1/10859496>). Analysene som foretas av miljøprøver er oftest ikke kvantitative og ser heller ikke på hvor i bakteriegenomet resistensen er lokalisert. De gir derfor bare begrenset kunnskap om forekomsten av overførbare antibiotikaresistens. Analysene mangler også oppløsning på art og genetisk bakgrunn til bærer av resistensgenene. Denne typen analyser gir derfor ikke alene tilstrekkelig kunnskap om prevalens, hvordan de identifiserte resistensdeterminantene er distribuert mellom arter i de analyserte mikrobefundene, og i hvilken grad de identifiserte determinantene er overførbare og funksjonelle i sykdomsfremkallende bakterier, om de skulle bli overført via HGT.

Naturlige miljø eksponeres for utslipp av farmasøytisk produserte antiseptiske og antimikrobielle midler. Nylig er det påpekt at det enkelte steder skjer et massivt utslipp av antibiotika til det ytre miljø fra farmasøytisk industri i for eksempel i India (Kristiansson et al., 2011). Her påvises det store mengder resistente mikrober, samt resistensgener og ulike gen-elementer som bidrar til horisontal genoverføring i elvevann nedenfor fabrikkene.

Slik eksponering, sammen med eksponering til naturlig forekommende antimikrobielle midler, kan bidra til seleksjons-basert utvikling og spredning av antimikrobiell resistens. Det er imidlertid begrenset kunnskap tilgjengelig om forekomst og konsentrasjoner av antimikrobielle midler og desinfeksjonsmidler (for eksempel kvartære ammoniumforbindelser) og andre overflatesteriliseringsmidler i norsk natur. Nyere studier indikerer at antibiotika i konsentrasjoner ned til 1/1000 av minste hemmende konsentrasjon MIC (av et antimikrobielt middel) kan virke selektivt (Gullberg et al., 2011). Det behøves mer kunnskap om forekomst av slike forbindelser i norske miljø og hvordan disse bidrar til seleksjon av resistens som så kan overføres til sykdomsfremkallende bakteriepopulasjoner. Tabell 1 illustrerer noen kontaktpunkter hvor resistensdeterminanter til stede i åpne miljø kan overføres via HGT til sykdomsfremkallende mikrober.

RESISTENS I TERRESTRISKE OG MARINE MILJØ

Kunnskap om resistens (både ervervet og fenotypisk/intrinsisk) hos bakterier i viltlevende pattedyr og naturmiljø i Norge er svært begrenset (Glad et al., 2010a; Glad et al., 2010b). I regi av NORM-VET har det i et begrenset antall blitt undersøkt resistens hos *E. coli* fra hhv. rødrev, hjortedyr og reinsdyr og resultatene indikerer en generell lav forekomst av resistente bakterier. Det ble imidlertid påvist multiresistente *E. coli* fra rødrev. De resistente bakterieisolatene fra rødrev var blant annet resistente mot fluorokinoloner og gentamicin, noe som indikerer spredning av resistente bakterier i miljøet mot viktige antibiotika til human bruk.

Det foreligger dokumentasjon som viser at det er en sammenheng mellom avrenning fra husdyrproduksjonen, både i form av spredning av husdyrgjødsel som en del av jordbrukets kretsløp men også fra husdyrgjødsel som avfall, og utvikling av og spredning av antibiotikaresistens i jord- og vannmikrobiota. Det er også noen spredte studier blant annet fra Norge, Finland og Chile som viser at det skjer en utvikling av antibiotikaresistens i sedimenter, vann og overflater tilknyttet fiskeoppdrettslokaliteter. Det er ønskelig at Norge med sitt fiskeoppdrett og annen husdyrproduksjon der det benyttes minimalt med antibiotika bidrar med mer forskning for å forstå hva som skjer i disse mikrobielle samfunn.

Marine pattedyr og fugler representerer et interessant habitat for mikroorganismer, siden disse er "varmblodige" dyr i et miljø dominert av vekselvarme organismer. Undersøkelser av tarmmikrofloraen fra marine dyr vil kunne gi ny innsikt i et hittil lite undersøkt resistensgenreservoar. Videre er det kjent at marine pattedyr og fugler kan være bærere av mikroorganismer som kan gi sykdom hos mennesker (Refsum et al., 2002; Tryland et al., 2013).

Skjell lever ved å filtrere partikler, inkludert frie eller partikkelbundne mikroorganismer, fra omliggende vannmasser. Et voksent blåskjell vil eksempelvis filtrere om lag 60 liter sjøvann daglig. Undersøkelser av resistensegenskaper hos mikroorganismer isolert fra denne typen filterfødende organismer, vil kunne gi et godt gjennomsnittsbilde av resistenssituasjonen hos bakterier fra ulike regioner langs kysten, og også fange opp eventuelle endringer over tid.

Det er også vist at fugler kan være bærere av ESBL produserende *E. coli* i flere studier fra både Europa og Asia (Bonnedahl et al., 2010; Veldman et al., 2013). I Norge har vi også påvist kråkefugler som multiresistent *Salmonella* Typhimurium (ikke publiserte data, M. Sunde). Dette antyder en spredning av alvorlige resistensformer til fuglers tarmflora og dermed et ytterligere potensiale for resistensspredning i miljøet.

KJEMISKE FORBINDELSER SOM SELEKTERER FOR RESISTENS

Naturlige miljø eksponeres utilsiktet til både naturlige og farmasøytisk produserte antiseptiske og antimikrobielle midler som kan bidra til utvikling og spredning av antimikrobiell resistens. Det er lite kunnskap tilgjengelig om forekomst av antimikrobielle midler, og desinfeksjonsmidler (som kvartære ammoniums forbindelser) og andre overflatesteriliseringsmidler i norske natur. Det behøves mer kunnskap om forekomst av slike midler i norske miljø og hvordan disse bidrar til ko-seleksjon av antimikrobielle resistensmarkører i mikrobepopulasjoner.

Andre kjemiske stoffer (som biocider og tungmetaller) kan bidra til økt resistensutvikling. For å sette inn de rette tiltakene er det viktig å avdekke hvilke stoffer som kan være spesielt kritiske for økt resistensutvikling. Det er også nødvendig med basalforskning for å forstå mekanismene bak slike effekter.

I EU er det innført forbud mot bruk av antibiotika som tilsetningsstoff i fôret til matproduksjonsdyr, bortsett fra koksidiostatika og histomonostatika (midler som hemmer vekst av noen parasitter) til fjørfe. Grunnet risiko for

utvikling av antibiotikaresistens har det også lenge vært forbudt å tilsette antibiotika til kosmetikk. Det brukes imidlertid en rekke andre stoffer med antibakteriell effekt (f. eks. desinfeksjonsmidler) både ved produksjon av mat (f. eks. kvartære ammoniumforbindelser) og i kosmetikk/intim-produkter (f. eks. triclosan i tannkrem og såpe). For både mat og kosmetikk vedkommende dreier det seg først og fremst om konserveringsmidler og naturlig forekommende anti-mikrobielle stoffer som carvacrol er å finne i essensielle oljer ekstrahert fra oregano og timian. Matvarene kan også inneholde antimikrobielle midler i form av rester etter plantevernmidler og veterinærmedisinske preparater.

Godkjenning av et tilsetningsstoff i føret krever at stoffet er vurdert ikke å kunne føre til antibiotikaresistens. Et tilsvarende krav er ikke innført når det gjelder godkjenning av tilsetningsstoffer til bruk i mat, dette kan potensielt medføre et kryssresistensproblem. Et eksempel kan være bruken av det sykliske peptidet nisin som er funnet å medføre kryssresistens mot en del andre bacteriociner (Naghmouchi et al., 2007).

Mattilsynet har over lang tid vært opptatt av å hindre unødvendig anvendelse av anti-mikrobielle midler som også er viktige i medisinsk sammenheng. I dette arbeidet har Mattilsynet støttet seg på utredninger ved Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM). VKM har så langt vurdert bruken av triclosan og en del kvartære ammoniumforbindelser (QAC). VKM har levert risikovurderinger for triclosanbruken og konkluderer med at *”Utbredt bruk av triclosan som inkluderer bruken i kosmetiske produkter selekterer for utvikling av resistens mot triclosan. Slik bruk representerer et folkehelseproblem fordi den også medfører utvikling av resistens mot klinisk viktige antimikrobielle midler”*. Når det gjelder QAC konkluderte VKM slik: *”Thus, the contribution to increased occurrence of resistance to clinically important antimicrobial agents by QACs in cosmetic products cannot be excluded.”*

Ekspertgruppen anbefaler at bruk av desinfeksjonsmidler (som triclosan) ikke lenger tillates brukt i kosmetiske produkter.

BEHOV FOR NYE METODER FOR PÅVISNING AV ANTIBAKTERIELL RESISTENS

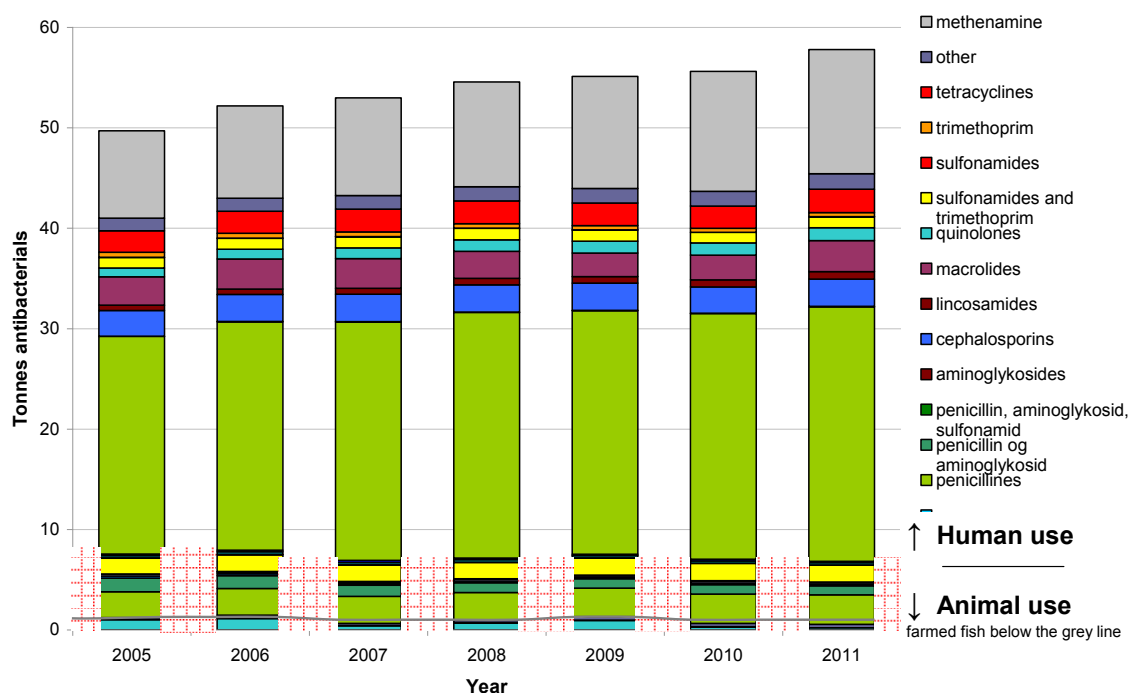
Resistensbestemmelse av mikrober baserer seg i dag på dyrkning av mikrober i laboratoriet og analyser som påviser om mikroben kan vokse når antibiotika finnes i miljøet (fenotypisk karakterisering av resistens). Dette viser om et aktuelt antibiotikum har effekt på mikroben, men sier lite om mekanismen bak ev. manglende effekt. Både for å kartlegge resistensmekanismer og for å påvise resistensgener i mikrobeflora generelt er det stort behov for å ta i bruk nye molekylære metoder. Her er nok metoder som kan kartlegge hele bakterie-genomet (helgenom-sekvensering) den «enkleste», mest omfattende og ikke minst billigste metode.

Rask karakterisering av resistensegenskaper til sykdomsfremkallende mikrober er viktig for optimal behandling. Effektiv og detaljert karakterisering av resistensegenskaper gir også grunnlag for populasjonsgenetiske studier og epidemiologi. Utviklingen av molekylærgenetiske metoder har de siste årene vært dramatisk og innen få år vil sannsynligvis mye av den metodikk som benyttes innen overvåking av resistens være basert på helgenomsekvensering direkte på prøvemateriale. Dette vil gi omfattende data og det er ukjent i hvilken grad dette vil føre til funn av mer resistens i prøvemateriale enn det vi gjør med de mer tradisjonelle metodene som benyttes i dag. Det vil være behov for utstrakt sammenlikning av data fremskaffet på «tradisjonelt» vis med data fremskaffet via helgenomsekvensering fra bakterieisolater eller direkte på prøvemateriale. Helgenomsekvensering direkte på prøvemateriale vil også gi utrolige mengder med data som kan benyttes for undersøkelse av flere typer smittestoff på samme prøvemateriale. Det vil imidlertid være et stort behov for bioinformatikere for å analysere slike data. Det er behov for mere kunnskap når det gjelder økt forståelse av resistens i helgenom og metagenom baserte tilnærminger til bakteriepopulasjoner, i forskningssammenheng, overvåking og som grunnlag for resistensidentifisering og karakterisering i klinikk.

FORBRUK AV ANTIBIOTIKA I NORGE

I Norge brukes 85 % av antibiotika (kg masse) til mennesker: bare 13 % brukes til dyr og 1-2 % til fisk. Om lag 85 % av all forskrivning til human bruk skjer i allmennpraksis - mens 7- 10 % skjer i sykehus og resten i andre helseinstitusjoner (sykehjem) (NORMNORM-VET, 2012).

Figur 4: Salgsvolum (tonn aktive substans) av antibakterielle midler til human og veterinær bruk i Norge for årene 2005-2011. Forbruket til fisk er inkludert og fremkommer under den grå linjen (NORMNORM-VET, 2011).



ANTIBIOTIKAFORBRUK I HUMANMEDISIN

NORM/NORM-VET gir årlige oppdateringer av forbruk av antimikrobielle midler i Norge. Forbruket av antibiotika til mennesker er lavt i Norge, men har vist en jevn økende trend de siste 8-10 årene. Fra 15,6 DDD/1000 innbyggere i 2005 til 17,4 i 2012 (eksklusive metenamin). Forbruket av penicilliner er doblet fra ca 4 DDD/1000 innbyggere midt på 1970-tallet til 8,5 i 2012. Forbruket er høyest hos voksne kvinner (om lag 30% høyere enn for menn i samme aldersgrupper). Forbruket er også lavere i Helseregion Nord enn i de tre sørlige helseregionene. Man antar at forskjellene i forbruk stort sett skyldes forskjeller i forskrivningspraksis og i noe monn forventninger hos publikum. Tilgang på medisinske tjenester kan også spille en rolle, men det er mange områder i den sørlige delen av landet hvor det er lang avstand til lege. I Sverige er det nylig innført mål for hva forskrivning av antibiotika (250 resepter/1000 innbyggere/år). Også i Norge bør man sette tilsvarende mål og en arbeidsgruppe oppnevnt av Folkehelseinstituttet arbeider nå med mål som tar sikte på å redusere forskrivning av antibiotika ved luftveisinfeksjoner med 20%.

Et annet viktig tiltak vil være diagnosekoder på alle antibiotikaresepter. Bruk av antibiotika har betydelig samfunnsseffekt ved å bidra til utvikling av antibiotikaresistens (både ved å fremme genoverføring og å selektive resistente mikrober). Det er derfor viktig å ha god oversikt over hvorfor ulike antibiotika forskrives.

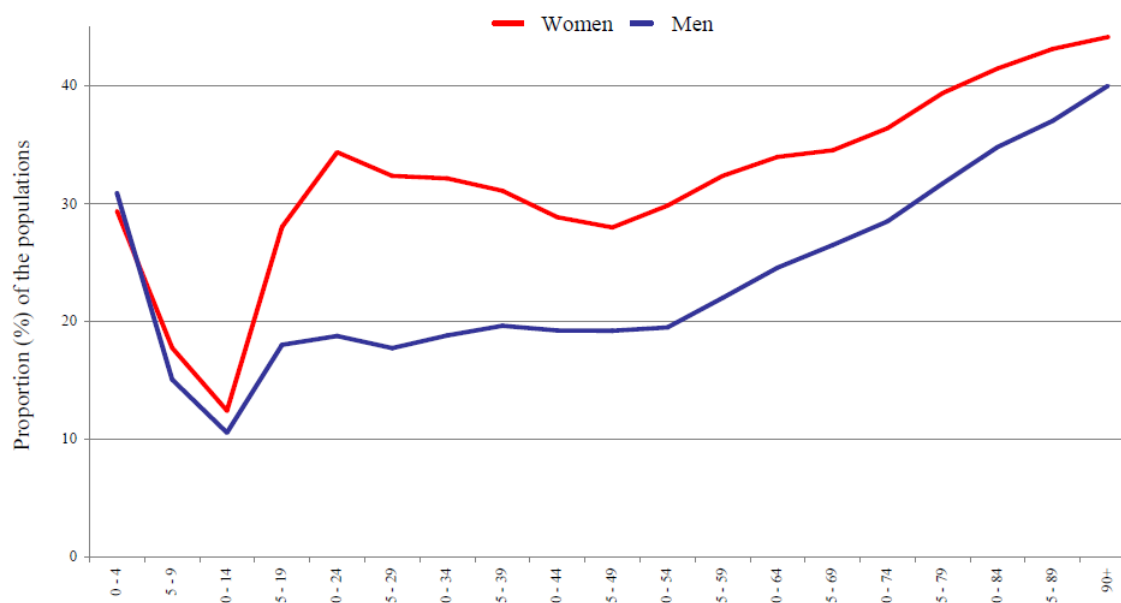
En rekke studier viser at det er vanskelig å påvirke folks vaner og det gjelder også legers forskrivningsvaner. Prosjekter hvor leger arbeider sammen i faglige grupper (fagfellevurdering) har vist seg å være effektive tiltak. (Gjelstad et al., 2013). Det er utviklet et dataprogram/spill (E-bug) til bruk i skolen hvor barn kan lære om smittespredning og effektive hygieniske tiltak.

Når det gjelder overvåkning av antibiotikabruk på humansiden mottar Folkehelseinstituttet data fra Apotekene via reseptregistret. Disse dataene rapporteres i den årlige NORM/NORM-VET rapporten, men benyttes i liten grad til forbruksovervåkning i «sanntid». I tillegg rapporterer Smittevernnavdelingene ved sykehus og sykehjem flere ganger i året punktprevalensresultater på antibiotikabruk til Folkehelseinstituttet (Prevalensundersøkelser av helsetjenesteassosierte infeksjoner og antibiotikabruk i sykehus og rehabiliteringsinstitusjoner - NOIS-PIAH).

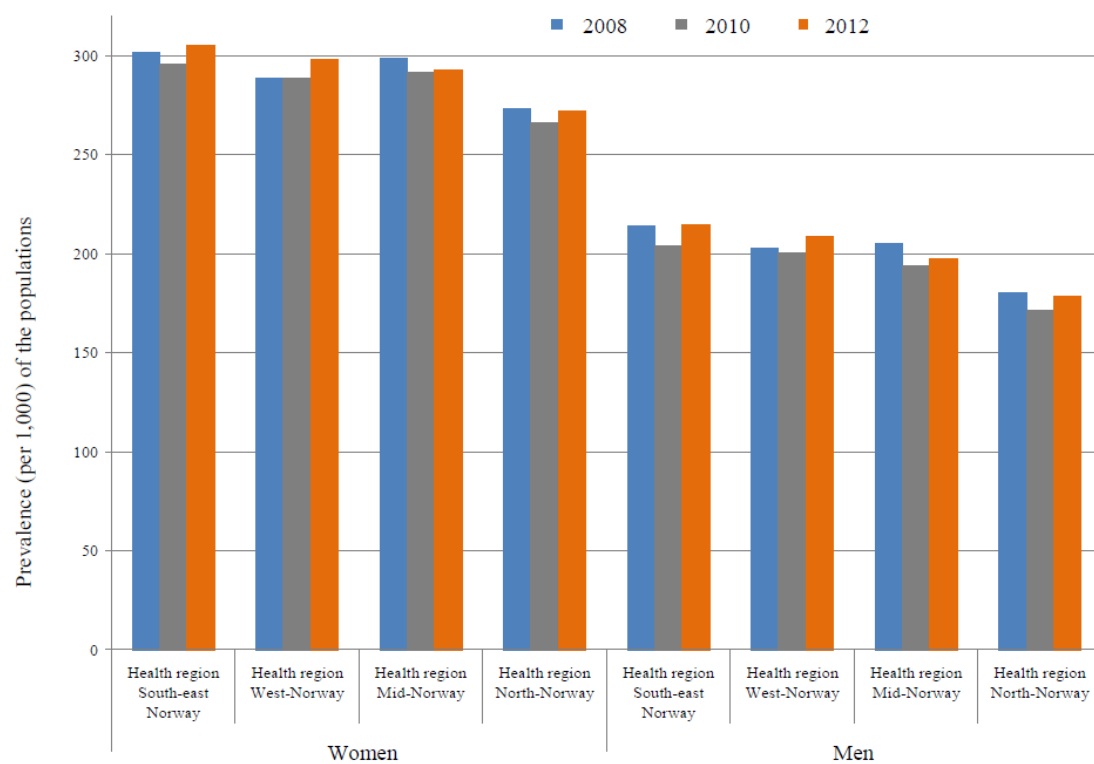
Kompetansesenteret for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten skal bidra til ansvarlig rasjonell antibiotikabruk i sykehus gjennom kompetanse-støtte til tiltak som bl. a. bedrer implementering av den nye retningslinjen for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. I tillegg arbeides det med metodeutvikling for å kunne gi valide resultater på sammenhenger mellom antibiotikabruk og antibiotikaresistens. Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) har utviklet en liknende retningslinje for allmennpraksis.

Snow-prosjektet (2007-2012) er utviklet og drevet av Nasjonalt senter for samhandling og telemedisin (Tromsø), som har vært et samarbeidsprosjekt mellom denne institusjonen, Tromsø Telemedicine Laboratory, Universitetet i Tromsø, Helse Nord IKT og Norsk Helsenett. Hovedfokuset har vært å kunne gi lokal/regional epidemiologisk informasjon hovedsakelig til allmennpraktikere, med vekt på infeksjoner med agens som til dels feilaktig generer høyt antibiotikaforbruk. Dette gjelder spesielt ulike luftveisvirus, *Mycoplasma pneumoniae* og *Bordetella pertussis* (kikhoste-bakterien). Resultatene benyttes til å få et overblikk over «hva som går», for å hindre unødvendig bruk av antibiotika. Sykdomspulsen benytter noe av samme idé når det gjelder innsamling av data fra allmennpraktikere, men mangler mulighet til sammenstilling med data fra laboratoriene.

Figur 5: Figuren viser at fra ca. 20-årsalder forskrives det langt mer antibiotikum til kvinner enn til menn (NORM/NORM-VET 2012).



Figur 6: Figuren viser at det er regionale forskjeller i antibiotikabruk med minst bruk i Helseregion Nord og mest i de 3 sørlige helseregionene. Også i Nord bruker kvinner betydelig mer antibiotika enn menn (NORM/NORM-Vet 2012)



ANTIBIOTIKAFORBRUK I VETERINÆRMEDISIN

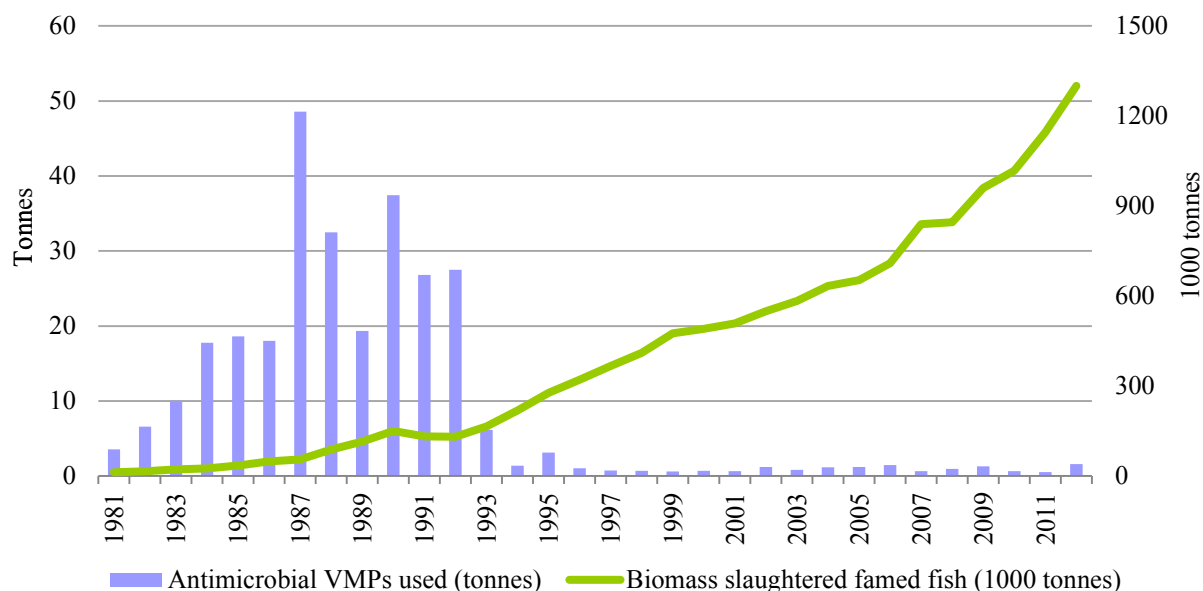
Det er en restriktiv bruk av antibakterielle midler til dyr i Norge sammenliknet med mange andre land (European Medicines Agency, 2013).

I NORM/NORM-VET rapportene presenteres forbruk av antibakterielle midler innen veterinærmedisin. Dataene er splittet opp i forbruk til matproduserende landdyr, oppdrettsfisk, og sports- og familiedyr. Etter en nedgang på slutten av 90-tallet for matproduserende landdyr og på begynnelsen av 90-tallet for oppdrettsfisk, har totalforbruket vært relativt stabilt de siste 10-12 årene (NORMNORM-VET, 2012). For oppdrettsfisk har biomassen slaktet fisk økt gjennom alle disse årene, samtidig som den totale mengden antibakterielle midler er blitt kraftig redusert (Figur 6).

For hund og katt har det vært en økning i totalforbruket sammenliknet med hva det var på midten av 90-tallet, og en studie basert på data fra reseptregisteret viste også at det er en økning i antall antibiotika-resepter forskrevet til hunder (Kvaale et al., 2013). Økningen i totalforbruket består hovedsakelig av amoxicillin i kombinasjon med klavulansyre. Det er et ubetydelig salg av antimikrobielle midler som av WHO er definert som kritisk viktige for humanmedisin, dvs. 3. og 4. generasjons cefalosporiner, fluorokinoloner og makrolider til matproduserende landdyr i Norge. Slike midler brukes noe til kjæledyr her i landet, riktignok i begrenset omfang. Men det er grunn til å følge opp denne bruken slik at vi ikke får ytterligere økning i forbruket fremover.

Av totalforbruket til oppdrettsfisk (1591 kg aktiv substans) i 2012 besto 88 % av kinoloner, mens for 2013 er tilsvarende tall totalt 972 kg og 69% kinoloner (Data fra NORM/NORM-VET rapporten 2013, publiseres september 2014).

Figur 7. Totalsalg (kg) av aktiv substans antibakterielle midler til oppdrettsfisk i Norge i perioden 1981-2012, samt biomasse oppdrettsfisk slaktet i samme periode (NORMNORM-VET, 2012).

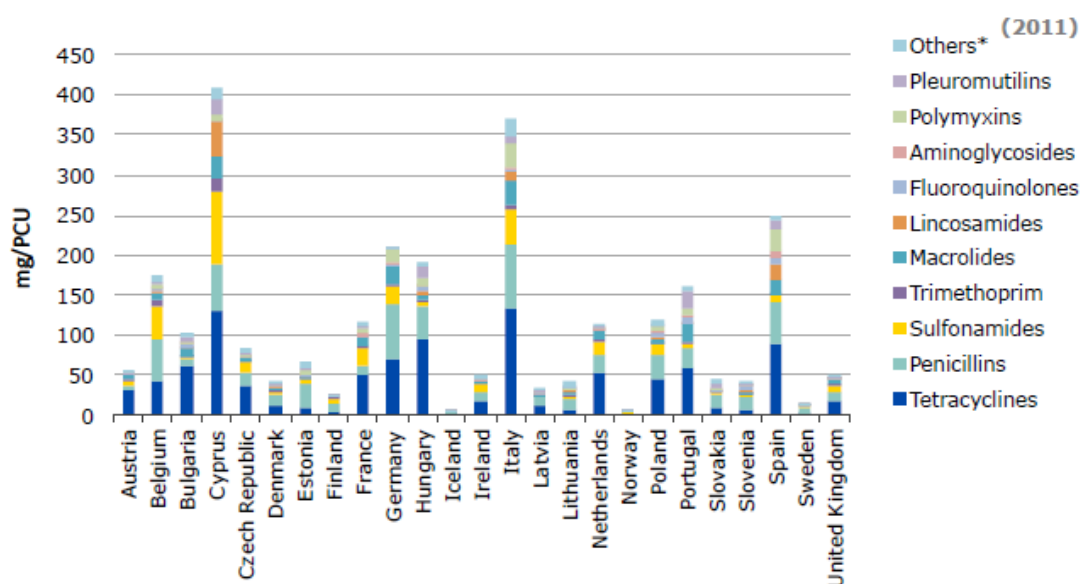


Antimikrobielle vekstfremmere som tilsetning til fôr har ikke vært benyttet i Norge siden 1995. Tilsetning av kokksidiostatika mot encellede parasitter som forårsaker sykdommen kokksidiose er imidlertid tillatt. Av disse midlene utgjør gruppen ionophore midler (f.eks. narasin) den største andelen og disse virker også på bakterier. Totalforbruket av kokksidiostatika som fôrtilsetningsstoff i fjørfeproduksjonen, da hovedsakelig Narasin, har blitt fordoblet siden årtusenskiftet, noe som kan forklares med en sterk økning i produksjon av slaktekylling i samme periode. Narasin har også antibakteriell effekt med hemmende virkning først og fremst på Gram positive bakterier. En studie fra Sverige antyder en mulig sammenheng mellom seleksjonspress fra Narasin og mulig persistens av vankomycin-resistente *Enterococcus faecium* hos slaktekylling (Nilsson et al., 2012). Det er foreløpig lite kunnskap om eventuelle indirekte effekter på andre bakterier, men det kan ikke utelukkes at Narasin kan endre sammensetningen av tarmfloraen hos dyrene på en slik måte at resistente enterobakterier kan få bedre evne til kolonisering og persistens. Det er derfor viktig å vurdere bruken av narasin til fjørfe, samt fremskaffe mere kunnskap om mulig negative effekter, som for eksempel resistensutvikling. Det er også viktig å vurdere om en eventuell redusert bruk av Naracin vil gi mere sykdomsproblemer og redusert dyrevelferd hos dyrene, og om dette eventuelt kan kontrollens ved andre tiltak som vil redusere forekomst av sykdom. Også bruk av andre kjemiske preparater som desinfeksjonsmidler, biocider, tungmetaller, samt sporstoffene kobber og sink kan bidra til økt resistensutvikling (Cavaco et al., 2011; Hegstad et al., 2010).

I Norge er det ikke tillatt for veterinærer med fortjeneste ved bruk eller utlevering av legemidler til dyreeier, noe som antas å være en viktig medvirkende faktor til det lave forbruket. Myndighetene har tatt en aktiv rolle for å opprettholde en restriktiv bruk, bl.a. i form av en tilsynskampanje rettet mot dyrehelsepersonell. Tilsynskampanjen hadde fokus på korrekt journalføring i veterinær praksis, god etterlevelse av rapporterings- og meldeplikten til Mattilsynet, og forsvarlig bruk av legemidler til svin i hele landet. Det er imidlertid behov for å se på effekten av slike tilsynskampanjer over tid. Det er publisert terapianbefalingene for både matproduserende dyr og kjæledyr. Det er imidlertid ingen målrettede studier som har sett på effekten av disse terapianbefalingene. Extra-label use er ikke lov og off-label use til dyr er ikke ønskelig når det gjelder kritisk viktige antimikrobielle midler for mennesker

Det veterinære legemiddelregisteret (VetReg) som nylig er opprettet i Norge samler inn opplysninger om forskrivning og bruk av antimikrobielle midler per dyreart, samt hva veterinærene skriver ut til bruk og utlevering i egen praksis. Før data i VetReg kan brukes/publiseres må imidlertid kvaliteten og validiteten undersøkes, og dette arbeidet er foreløpig ikke ferdigstilt. Data fra VetReg er viktige for til å evaluere effekten av terapianbefalinger. Når arbeidet med å validere og kvalitetssikre dataene i VetReg er ferdigstilt, kan slike studier utføres og da vil en også kunne identifisere veterinærer som eventuelt foreskriver antibiotika som ikke er i tråd med anbefalingene. European Surveillance of Veterinary Antimicrobials (ESVAC) planlegger nå, på oppdrag av EU-Kommisjonen innsamling av data om forbruk av antibiotika på dyreartsnivå i hele EU/EØS-området fra 2014. Siden data som blir levert til VetReg kun er på pakningsnivå, må disse derfor bearbeides for å kunne benyttes til disse formålene.

Figur8. Salg av antibakterielle midler til produksjonsdyr i 25 land, år 2010 (European Medicines Agency, 2013).



Samlende paragraf (veterinærmedisinsk forskrivning):

Det er viktig å opprettholde den nåværende overvåkingen av forbruk av antibakterielle midler som er etablert, samt å utvikle denne videre. Det er imidlertid behov for forbedringer, særlig gjelder dette i forbindelse med VetReg slik at dataene som legges inn kan benyttes til forbedret overvåking inkludert forbruk per dyreart og aldersgrupper, til å evaluere effekten av terapianbefalinger og til å fange opp veterinærer som ev. foreskriver antibiotika som ikke er i tråd med anbefalingene.

Trenden i Norge mot færre, men større besetninger som gjerne er mer spesialiserte kan som beskrevet tidligere i rapporten medføre økte sykdomsproblemer. Mer sykdom medfører ofte også økt bruk av antibiotika. Et mulig tiltak for å redusere bruken av antibiotika i slike besetninger, vil kunne være bruk av autovaksiner. I Norge har det i begrenset omfang vært brukt autovaksiner for eksempel til kontroll av stafylokokkinfeksjon i huden hos hunder med gjentatte infeksjoner (furunkulose hos hund) og til kontroll av infeksjoner i enkelte smoltproduksjonsanlegg for laks og spredte eksempler innen landdyrproduksjonen. Imidlertid er regelverket rundt godkjenning av slike autovaksiner blitt strengere, blant annet i form av økte krav til produksjonsfasiliteter. Dette har resultert i at Veterinærinstituttet har sluttet med sin produksjon av autovaksiner siste året. Imidlertid kan utenlandske selskaper tilby rask produksjon av autovaksiner til priser som er overkommelige for bruk av slike vaksiner i større moderne husdyrbesetninger i Norge. Det er ønskelig med ressurser til å gjennomgå og forenkle regelverk for produksjon og godkjenning av autovaksiner i Norge på en slik måte at utnyttelsen av slike vaksiner kan utvikles og økes uten at det går utover den epidemiologiske sykdomssituasjonen.

En viktig vei videre for å forbedre en framtidig effekt av antibiotika i veterinærmedisinen vil trolig være å studere i hvilken grad resistensmekanismer mot antibiotika kan holdes passive eller minimaliseres under den terapeutiske anvendelsen av antibiotika i individet. Optimal effekt av antibiotika forutsetter detaljert forståelse av interaksjonen mellom det infiserte individet og bakterien før og under kjemoterapien. Optimal effekt krever også en god forståelse av andre terapeutika som benyttes i behandlingssituasjonen eller som bør benyttes parallelt for å sikre effekt og hemme resistensutvikling. Det er i dag lite fokus på hvordan forskning på nye behandlingsformer (og eventuelt kombinasjonsbehandlinger) kan bidra til å redusere resistensutvikling.

REGULATORISKE TILTAK I FORHOLD TIL ANTIBIOTIKABRUK

De nye nasjonale retningslinjene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten gir god bakgrunn for ansvarlig antibiotikabruk til mennesker. Selv om det finnes veiledere for riktig legemiddelbruk i dyrehelsetjenesten, finnes det ikke tilsvarende nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk her. Det er også viktig å påpeke at retningslinjene må endres i takt med utviklingen i tilgjengelige legemidler og ny kunnskap om hvilke midler som har effekt på infeksjonssykdommer.

Reseptregisteret feiret i år 10 år, men Ekspertgruppen vil påpeke at det er et paradoks at det ikke er påbudt med diagnosekoder ved forskrivning av antibiotika på vanlig hvit resept. Antibiotika er legemidler som har effekter langt ut over den enkelte pasient og diagnosekoder vil være avgjørende for å kunne bidra til bedre etterlevelse av de nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk.

Norge har forbud mot bruk som vekstfremmende middel til dyr. Norske veterinærer har som hovedregel ikke lov til å selge legemidler eller å ha fortjeneste på legemiddelsalg. I regelverket er det likevel en åpning for at departementet kan gi enkeltveterinærer tillatelse til å utlevere legemidler mot betaling, når adgangen til apotek er vanskelig, jf. legemiddeloven § 17..

Forskriftsmessig forskrivning og bruk av veterinære legemidler (herunder «kaskaden») er regulert gjennom forskrift om bruk av legemidler til dyr. Det er likevel grunn til å anta at det kan være enkelte valg og vurderinger som gjøres av behandlende veterinærer som kan avvike noe fra de generelle anbefalingene. Det er viktig at terapianbefalingene følges, samt at de oppdateres for å sikre en mest mulig optimal medikamentbruk med tanke på videre spredning av antibiotikaresistente bakterier hos dyr. Terapianbefalinger gir råd om riktig legemiddelbruk som er effektiv, men som samtidig i minst mulig grad bidrar til resistensutvikling. Se www.slv.no/veterinærmedisin/terapianbefalinger

Generelt regelverk som sikrer god dyrehelse og god hygienisk produksjon av trygg mat, virker forbyggende og er med på å begrense utvikling av antibiotikaresistens

I forbindelse med LA-MRSA utbruddet i 2013 ble det satt spørsmål ved om vi har regelverk/forskrifter som dekker alle aspekter rundt funn av mikrober med spesielle antibakteriell resistens, da spesielt med tanke på LA-MRSA hos svin, men kan også være aktuelt for andre resistensformer som ESBL-produserende *E. coli*, kinolonresistente bakterier eller andre multiresistent bakterier. Vedtakene som ble fattet mot svinebesetninger med LA-MRSA måtte hjemles direkte i Matloven siden sykdommen ikke er listeført/meldepliktig. Den strenge bekjempelsen i 2013-14 av MRSA-positive svinebesetninger tilsier at LA-MRSA bør gjøres meldepliktig og klassifiseres som en B-sykdom. Det må samtidig vurderes meldeplikt for andre arter og andre typer MRSA, og eventuelt oppfølging av positive tilfeller. Arbeidet med LA-MRSA avdekket også et behov for å regulere persontrafikken i svinebesetninger med tanke på smitte fra personer til dyra. Spesielt vil arbeidere/veterinærer som har vært eksponert for svin i land/områder der LA-MRSA er utbredt være en risikofaktor for å få ny smitte inn i norske besetninger.

Tiltak/gjennomføring

1. Endre forskrift om bruk av legemidler til mennesker
 - a. Diagnosekoder ved forskrivning av antibiotika på alle typer resepter.
2. Endre forskrift om bruk av legemidler til dyr
 - a. Utvikle nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk til de viktigste produksjonsdyr?
 - b. Veterinæren skal velge mest mulig smalspektrede antibiotika
 - c. Veterinæren skal vurdere behovet for mikrobiologisk analyse med tanke på resistens

- d. Det tydeliggjøres i forskriften at kritisk viktige antimikrobielle midler for humanmedisin bare skal brukes dersom mikroben er resistent mot andre legemidler
 - e. Det blir strengere vilkår for å sette igjen legemidler hos dyreholder
 - f. Det er viktig at det settes av ressurser til jevnlig og utstrakt tilsyn med legemiddelbruk, slik at veterinærer og dyreholdere blir mer bevisste.
3. Vurdering om det i et helhetssperspektiv kan være hensiktsmessig endre forskriftsregulering på noen områder, bl.a.
- a. behandling av gjødsel
 - b. smitteforebyggende tiltak i forhold til utenlandske arbeidere/veterinærer/rådgivere som kommer fra et land med høy forekomst av resistente bakterier i dyrepopulasjonen
 - c. funn av AMR i dyr, mat eller fôr
 - d. import
 - e. ansvar og kostnader ved eventuell bekjempelse/sanering i forbindelse med funn av AMR bakterier
 - f. Innføre meldeplikt for enkelte typer resistens?

Produksjon, import og omsetting av genmodifisert næringsmidler og fôr som har fått satt inn resistensgener i utviklingsprosessen er regulert i to forskrifter. Forskrift av 15. januar 2004 nr. 265 om forbud mot visse genmodifiserte næringsmidler og næringsmiddelingsredienser (forskrift om genmodifiserte næringsmidler) og forskrift av 7. november 2002 nr. 1290 om fôrvarer (fôrvareforskriften) inneholder forbud mot tilstedeværelse av antibiotikaresistensgener i hhv. næringsmidler og fôrvarer.

FORESLÅTTE TILTAKSOMRÅDER

En oppsummering av foreslåtte mulige tiltaksområder er presentert i tabell 1.

Tiltaksområde 1 Kartlegging av reservoar.

Dette tiltaksområdet peker på behovet for bedre kartlegging av i hvor stor grad antibiotikaresistens finnes i ulike miljøer. Slike kartlegginger må gjentas med regelmessige mellomrom for å følge utvikling og vil være helt nødvendige for å måle effekter av tiltak som kan påvirke forekomsten. Innenfor flere områder må etableres nye overvåkings-/kartleggingsområder, mens for andre er det snakk om en betydelig utvidelse av den pågående overvåkingen (f. eks. mat, dyr og miljø). Summene under dette tiltaket er store og gjenspeiler at det kreves en betydelig innsats for å skaffe en bedre og samlet oversikt over omfang av antibiotikaresistens både hos mennesker, mat, dyr og øvrige miljø.

Tiltaksområde 2 Rensing av reservoar/sanering av bærerskap

Dette tiltaksområdet er særlig knyttet til den aktuelle situasjonen med ESBL og kinolonresistens hos fjørfe og i mat (fjørfe kjøtt) samt MRSA i svinebesetninger. På LMD-siden henger tiltaksområde 2 nøye sammen med tiltaksområde 3 da en sanering av bærerskap innebærer kontroll av mulige risikofaktorer. Det er særlig behov for å undersøke det patogene potensialet hos ESBL-positive og kinolonresistente *E. coli*, kartlegge forekomst av *E. coli* med ESBL-M_(CMY-2) og QREC hos friske bærere samt undersøke om resistensegenskapen flytter seg til sykdomsfremkallende bakterier.

For LA-MRSA er det i 2013/14 utført et arbeid med å sanere LA-MRSA fra smittede besetninger og smittede mennesker. Så langt ser tiltakene ut til å være vellykket. Skal man hindre ny-smitte må man lage opplegg for screening av dyr, arbeidere og i produksjonskjeden. Som et minimum anbefales det MRSA screening av arbeidere/bønder som har oppholdt seg i områder hvor LA-MRSA er hyppig forekommende før kontakt med norsk svineproduksjon.

Tiltaksområde 3 Smittevern (i bred forstand)

Smittevernet må fortsatt styrkes. Bedre forståelse for smittestoff og smitteveier i befolkningen er viktig for å redusere spredningen av smittestoff mellom mennesker og smitte fra matvarer ved tilberedning av mat i hjemmene. Økt bruk av vaksiner (også virus-vaksiner) vil kunne redusere forekomst av infeksjoner og derved redusere smittepresset (se også tiltak 4).

Det må utarbeides anbefaling for screening av risikogrupper for bærerskap av utvalgte mikrobielle resistensegenskaper som ESBL hos Enterobakterier, vankomycinresistens hos enterokokker (VRE) og andre multiresistente mikrober) ved innleggelse i helseinstitusjon. ESBL-holdige bakterier og VRE finnes oftest i tarm og smittevei er fekal-oral og helt ulik smittevei for MRSA. FHI oppfordres til snarest å utarbeide en slik anbefaling.

Opprettelse av prosjekt for etablering av nasjonal mikrobiologidatabase etter mønster av dansk MiBa (se vedlegg). Dette vil på relativt kort sikt gi resistensovervåkning med liten tidsforsinkelse med tanke på utbrudd av antibiotikaresistens og forekomst av mikrober som ofte feilaktig fører til antibiotikabruk (f. eks. bruk av makrolider til pasienter med langvarige symptomer etter mykoplasma-infeksjon). I tillegg vil det kunne gi enklere og mer stabile AMR rapporteringsverktøy for sykehus og kommuneleger, og muligheter for å koble data på antibiotikabruk og antibiotikaresistens for letter å oppdage nye trender i forskrivning eller endring i forekomst av resistente mikrober.

Det er viktig å opprettholde den gunstige resistenssituasjonen i norsk husdyrproduksjon. Eventuelle strukturendringer i landbruket må konsekvens utredes på forhånd for å sikre en fortsatt god helsestatus hos dyrene og dermed et vedvarende lavt forbruk av antibakterielle midler.

Avrenning etter spredning av gjødsel bidrar til spredning av tarmbakterier, inkludert resistente bakterier og resistensgener. Det bør undersøkes hvilke metoder for spredning av gjødsel som i minst grad bidrar til slik spredning av resistens.

Tiltaksområde 4 Vaksiner.

Bruk av vaksiner også mot virussykdommer er viktig for å redusere sykkelighet og derved redusere behov for og bruk av antibiotika. Dette gjelder både bruk av influensavaksine, innføring av vaksine mot Rotavirus (symptomene ved sykdom bidrar til spredning av andre mikrober).

Utvikling av flokkspesifikke vaksiner ved utbrudd i dyrebesetninger kan redusere sykdom og varighet av sykdom i besetningen. Derved reduseres tid hvor antibiotika trengs til behandling og seleksjonstrykket avtar. Her er det særlig viktig med rask godkjenning til bruk etter at vaksinen er utviklet. Dette er omtalt særskilt i vedlegg 4.

Utvikling av nye og bedre vaksiner i havbruksnæringen er også viktig (kanskje særlig for nye fiskeslag). I tillegg er utvikling av legemidler, inklusive vaksiner, et viktig satsningsområde fra Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (Priority topic A i Strategisk forskningsagenda for , JPI AMR).

Tiltaksområde 5 Bedre diagnostikk av sykdom/sykdomsårsak

Dette tiltaksområdet vil henge nøye sammen med Priority topic B i forslag til Strategisk forskningsagenda for JPI-AMR. Utvikling og ibruktagen av nye diagnostiske virkemidler er et viktig satsningsområde for å få bedre og mer presis diagnostikk og derved mer målerett antibiotikabehandling (se også tiltak 6). Slik bedret diagnostikk vil kunne redusere forskrivning av antibiotika betydelig. Dette gjelder kanskje særlig luftveisinfeksjoner hvor årsaken ofte er virus, men hvor symptomene ofte vanskelig lar seg skille fra bakterielle infeksjoner.

Tiltaksområde 6. Bedre forskrivning/bruk av antibiotika og andre kjemiske stoffer, og forekomst av slike stoffer i naturlige miljø

Antibiotika er «societal drugs». Dette er legemidler som ikke bare har effekter på den enkelte pasient, men indirekte påvirker forhold i samfunnet gjennom normal utveksling av mikrobeflora samt at rest-aktivitet etter bruk direkte påvirker ytre miljø via kloakk. For å sikre god oppfølging av forskrivning er det viktig med gode reseptregistre (både for mennesker og dyr). For humansiden er det nødvendig med diagnosekoder på alle antibiotikaresepter (se nedenfor og tiltak 8). For VetReg er det behov for kvalitets- og validitetsundersøking, samt at bearbeiding av data påbegynnes så raskt som mulig. Derved kan data i VetReg benyttes til videre overvåkning og kvalitetsforbedring av bruk/forskrivning. Det er for VetReg i tillegg viktig at det legges til rette for rapportering per dyreart.

Holdningsskapende arbeid er viktig for å bidra til og opprettholde god forskrivningspraksis. Til dette arbeid er det nødvendig med forskrivningsindikasjon på alle resepter. Holdningsendring er vanskelig, men studier viser at forskrivningspraksis kan varig påvirkes gjennom fagfelle-grupper som gjennomgår den enkelte leges/veterinærs forskrivning.

Det er også sterkt ønskelig å undersøke om systematisk bruk av fôr-tilsetninger, samt andre legemidler enn de som er klassifisert som antibiotika, kan bidra til økt forekomst av antibiotikaresistens. Eksempler på dette er sink og kobber til svin og fjørfe, samt koksidiostatika til fjørfe. Ekspertgruppen anbefaler at et initieres studier som vurderer hvordan man kan redusere bruken av disse stoffene uten at det går ut over dyrehelse og-velferd.

Andre kjemiske stoffer (som desinfeksjonsmidler, biocider og tungmetaller) kan bidra til resistensutvikling. For å sette inn de rette tiltakene er det viktig å avdekke hvilke stoffer som kan være spesielt kritiske for økt resistensutvikling. Det er også nødvendig å sette i gang basalforskning for å forstå mekanismene bak slike effekter.

Det er også viktig å bestemme konsentrasjoner av antibiotika og andre resistensdrivende substanser i naturlige miljø som eksponeres til avrenning og kloakk, for å forstå i hvilken grad disse bidrar til utvikling av økende resistens i eksponerte mikrober. Det er også viktig å kartlegge forekomst av slike stoffer i andre miljø som følge av miljøforurensning (f. eks. tidligere dumping av avfall).

Tiltaksområde 7 Konsenkvenser (burden) av antibiotikaresistens og bruk av antibiotika.

Våren 2014 ble det gjort en samfunnsøkonomisk analyse av kostnadene av LA-MRSA hos svin. Analysen ble utført i løpet av svært kort tid, og det er behov for å kvalitetssikre og videreutvikle spredningsmodellene som ligger til grunn for analysen. Slike modeller vil også være nyttige og kan benyttes i andre sammenhenger senere, f.eks. for å se hvordan et spesielt tiltak kan ha utslag på forekomst og spredning i populasjonen. Det bør gjøres tilsvarende konsekvensanalyser også for andre viktige resistensformer.

Tiltaksområde 8 Regulatoriske tiltak

Vi anmoder departementene å følge opp mulige regulatoriske tiltak i forhold til tiltaksområder nevnt i tabellen. Vi er kjent med at HOD arbeider med å regulere muligheten for import/forskrivning av antibiotika via nettapotek.

Det er viktig å vurdere risiko også for antibiotikaresistens i forhold til import av dyr/fisk/matvarer. Videre må man vurdere om endring/optimalisering av driftsform kan redusere sykdomsforekomst i dyrebefolkninger og derved redusere behov for antibiotikabruk.

Tabell 1 Oversikt over noen viktige tiltaksområder

	Tiltaksområder	HOD	LMD	NFD	KLD
1	Kartlegge reservoarer (Fokus på AMR) Styrke overvåkningsprogrammene	Mikrobiota - human (hovedvekt på tarm) AMR og GMO	Mikrobiota i dyrebesetninger, matprodukter. Distribusjon av resistente mikrober i landbruksmiljø. AMR og GMO	Mikrobiota i fisk skjell, fôr, og marine pattedyr. Marine sedimenter knyttet til fiskeoppdrett.	Mikrobiota i miljø: ville dyr fugler, invertebrater, jord, sedimenter og vann. Kloakk og avrenning fra landbruk. AMR og GMO
2	Rensing reservoar/sanering bærerskap	ESBL og kinoloresistens i fjørfe, LA-MRSA hos svin (betydning for sykdom/helse hos mennesker) Tiltak for å eliminere/ redusere bærerskap	LA-MRSA hos svin og miljø ESBL og kinolonresistens hos fjørfe og i miljø Tiltak for å eliminere/ redusere bærerskap Fôrets betydning for kolonisering med AMR	Fôrets betydning for kolonisering med AMR Tiltak for å eliminere/ redusere bærerskap	Biologisk avfall, rensing av kloakk/avløpsvann (avhengig av pkt 1)
3	Smittevern (i vid forstand)	Redusere smittespredning. Screening av risikogrupper for utvalgte resistensmarkører	Videreføre forebyggende tiltak i hele matkjeden som sikrer god dyrehelse og god hygienisk produksjon av trygg mat Redusere smittespredning (zoonoser), inkludert via gjødsel	Redusere smittespredning	Metode for behandling og spredning av gjødsel, avrenning fra landbruk
4	Vaksiner	Infeksjonsforebyggelse. Også vaksiner mot virus kan bidra til å redusere smittespredning	Videreutvikling av eksisterende vaksiner. Oftere ta i bruk autogene vaksiner	Videreutvikling av eksisterende vaksiner. Utvikle nye vaksiner.	Lite relevant i perioden 2014-2017

	Tiltaksområder	HOD	LMD	NFD	KLD
5	Diagnostikk	Utvikle og implementere nye diagnostiske hjelpemidler (inkl. POCT) – knyttes til JPI AMR	Utvikle og implementere nye diagnostiske hjelpemidler (inkl. POCT)	Utvikle og implementere nye diagnostiske hjelpemidler (inkl. POCT)	Lite relevant i perioden 2014-2017. (avhengig av ny kunnskap fremkommet under pkt 1)
6	Bruk av antibiotika og andre selektive agens (tungmetaller, biocider etc.).	Indikasjon for forskrivning av antibiotika. Måle effekt av terapi-anbefalinger og tilsynskampanjer. «behavioral change campaigns»	Kvalitetssikre og validere data i VET-REG, legge til rette for rapportering av data per dyreart. Måle effekt av terapi-anbefalinger og tilsynskampanjer «behavioral change campaigns»	Kvalitetssikre og validere data i VET-REG. Måle effekt av terapi-anbefalinger og tilsynskampanjer	Bestemme konsentrasjoner av antibiotika i ulike miljø. Redusere utslipp av antibiotika og andre resistens-drivende substanser til miljø
7	Konsekvenser (burden) Økonomiske Samfunnsmessige	Utvikle metode og prosedyre for innsamling og konsekvens-analyse av resistenssituasjonen i Norge.	Utvikle metode og prosedyre for innsamling og konsekvensanalyse av resistens-situasjonen i Norge; betydningen av ESBL og QREC i fjørfe, betydningen av bruk av sink og kobber i for, samt av koksidiostatika til fjørfe	Utvikle metode og prosedyre for innsamling og konsekvens analyse av resistens-situasjonen i Norge	Forstå konsekvenser av at resistens som oppstår i et miljø overføres til andre miljø
8	Regulatoriske	Diagnosekoder på alle typer antibiotika resepter Internasjonalt samarbeid Bedre kontroll med enkelt-personers import av antibiotika (nettapotek)	Vurdere endringer i regelverk (LA-MRSA) Internasjonalt samarbeid	Vurdere endringer i regelverk Internasjonalt samarbeid	Vurdere endringer i regelverk, behov vurderes i perioden 2014-2017. Internasjonalt samarbeid

REFERANSER

- Andersson, D., Hughes, D., 2010. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance ? . Nature reviews. Microbiology 4, 260-271.
- Blazquez, J., Couce, A., Rodriguez-Beltran, J., Rodriguez-Rojas, A., 2012. Antimicrobials as promoters of genetic variation. Current opinion in microbiology 15, 561-569.
- Bonnedahl, J., Drobni, P., Johansson, A., Hernandez, J., Melhus, A., Stedt, J., Olsen, B., Drobni, M., 2010. Characterization, and comparison, of human clinical and black-headed gull (*Larus ridibundus*) extended-spectrum beta-lactamase-producing bacterial isolates from Kalmar, on the southeast coast of Sweden. The Journal of antimicrobial chemotherapy 65, 1939-1944.
- Brusetti, L., Glad T, Borin, S, Myhren, P, Rizzi, A, Johnsen, PJ, Carter, P, Daffonchio, D, Nilesen KM. , 2008. Low prevalence of blaTEM genes in arctic environments and agricultural soil and rhizosphere. Microb. Ecol. Health Dis. 20, 27-37.
- Buchholz, U., Bernard, H., Werber, D., Bohmer, M.M., Remschmidt, C., Wilking, H., Delere, Y., an der Heiden, M., Adlhoch, C., Dreesman, J., Ehlers, J., Ethelberg, S., Faber, M., Frank, C., Fricke, G., Greiner, M., Hohle, M., Ivarsson, S., Jark, U., Kirchner, M., Koch, J., Krause, G., Luber, P., Rosner, B., Stark, K., Kuhne, M., 2011. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. The New England journal of medicine 365, 1763-1770.
- Cavaco, L.M., Hasman, H., Aarestrup, F.M., 2011. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. Veterinary microbiology 150, 344-348.
- CDC 2013. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 (Center for Disease Control and Prevention).
- Cytryn, E., 2013. The soil resistome: The anthropogenic, the native, and the unknown. Soil Biology and Biochemistry 63, 18-23.
- Dahle, U.R., Wester, A.L., Samuelsen, O., Sundsfjord, A., 2012. [Last chance for effective antibiotics?]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke 132, 1725-1726.
- Davies, J., Davies, D., 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and molecular biology reviews : MMBR 74, 417-433.
- de Kraker, M.E., Wolkewitz, M., Davey, P.G., Koller, W., Berger, J., Nagler, J., Icket, C., Kalenic, S., Horvatic, J., Seifert, H., Kaasch, A., Paniara, O., Argyropoulou, A., Bompola, M., Smyth, E., Skally, M., Raglio, A., Dumpis, U., Melbarde Kelmere, A., Borg, M., Xuereb, D., Ghita, M.C., Noble, M., Kolman, J., Grabljevec, S., Turner, D., Lansbury, L., Grundmann, H., 2011. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. The Journal of antimicrobial chemotherapy 66, 398-407.
- Decousser, J.W., Jansen, C., Nordmann, P., Emirian, A., Bonnin, R.A., Anais, L., Merle, J.C., Poirel, L., 2013. Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 18.

- ECDC/EMA, 2009. The bacterial challenge: Time to react.
- Elstrom, P., Kacelnik, O., Bruun, T., Iversen, B., Hauge, S.H., Aavitsland, P., 2012. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Norway, a low-incidence country, 2006-2010. *The Journal of hospital infection* 80, 36-40.
- European Medicines Agency, E.S.o.V.A.C. 2013. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011.
- Forsberg, K.J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E.M., Sommer, M.O., Dantas, G., 2012. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 337, 1107-1111.
- Gjelstad, S., Høye, S., Straand, J., Brekke, M., Dalen, I., Lindbaek, M., 2013. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *Bmj* 347, f4403.
- Glad, T., Bernhardsen, P., Nielsen, K.M., Brusetti, L., Andersen, M., Aars, J., Sundset, M.A., 2010a. Bacterial diversity in faeces from polar bear (*Ursus maritimus*) in Arctic Svalbard. *BMC microbiology* 10, 10.
- Glad, T., Kristiansen, V.F., Nielsen, K.M., Brusetti, L., Wright, A.D., Sundset, M.A., 2010b. Ecological characterisation of the colonic microbiota in arctic and sub-arctic seals. *Microbial ecology* 60, 320-330.
- Grundmann, H., Barwolff, S., Tami, A., Behnke, M., Schwab, F., Geffers, C., Halle, E., Gobel, U.B., Schiller, R., Jonas, D., Klare, I., Weist, K., Witte, W., Beck-Beilecke, K., Schumacher, M., Ruden, H., Gastmeier, P., 2005. How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Critical care medicine* 33, 946-951.
- Gullberg, E., Cao, S., Berg, O.G., Ilback, C., Sandegren, L., Hughes, D., Andersson, D.I., 2011. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS pathogens* 7, e1002158.
- Hall, B.G., Barlow, M., 2004. Evolution of the serine beta-lactamases: past, present and future. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 7, 111-123.
- Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H.C., Jorgensen, S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment--a review. *Chemosphere* 36, 357-393.
- Hegstad, K., Langsrud, S., Lunestad, B.T., Scheie, A.A., Sunde, M., Yazdankhah, S.P., 2010. Does the wide use of quaternary ammonium compounds enhance the selection and spread of antimicrobial resistance and thus threaten our health? *Microbial drug resistance* 16, 91-104.
- Institute of Food Technologists, 2006. Antimicrobial Resistance: Implications for the Food System. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 5, 71-137.
- Johnsen, P.J., Dubnau, D., Levin, B.R., 2009. Episodic selection and the maintenance of competence and natural transformation in *Bacillus subtilis*. *Genetics* 181, 1521-1533.
- Jorgensen, S.B., Samuelsen, O., Sundsfjord, A., Bhatti, S.A., Jorgensen, I., Sivapathasundaram, T., Leegaard, T.M., 2014. High prevalence of faecal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Norwegian patients with gastroenteritis. *Scandinavian journal of infectious diseases* 46, 462-465.

- Kothari, C., Gaing, R., Singh, L.C., Sinha, A., Kumari, V., Arya, S., Chellani, H., Saxena, S., Deb, M., 2013. Community acquisition of beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in neonatal gut. *BMC microbiology* 13, 136.
- Kristiansson, E., Fick, J., Janzon, A., Grabic, R., Rutgersson, C., Weijdegard, B., Soderstrom, H., Larsson, D.G., 2011. Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PloS one* 6, e17038.
- Kvaale, M.K., Grave, K., Kristoffersen, A.B., Norstrom, M., 2013. The prescription rate of antibacterial agents in dogs in Norway - geographical patterns and trends during the period 2004-2008. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 36, 285-291.
- Larssen, K.W., Jacobsen, T., Bergh, K., Tvete, P., Kvellø, E., Scheel, O., 2005. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two nursing homes in Central Norway. *The Journal of hospital infection* 60, 312-316.
- Lohr, I.H., Rettedal, S., Natas, O.B., Naseer, U., Oymar, K., Sundsfjord, A., 2013. Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 68, 1043-1048.
- Martinez-Martinez, L., Pascual, A., Jacoby, G.A., 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 351, 797-799.
- Martinez, J.L., 2009. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental pollution* 157, 2893-2902.
- Mo, S.S., Norstrom, M., Slettemeas, J.S., Lovland, A., Urdahl, A.M., Sunde, M., 2014. Emergence of AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production chain in a country with a low antimicrobial usage profile. *Veterinary microbiology* 171, 315-320.
- Naghmouchi, K., Kheadr, E., Lacroix, C., Fliss, I., 2007. Class I/Class IIa bacteriocin cross-resistance phenomenon in *Listeria monocytogenes*. *Food microbiology* 24, 718-727.
- Naseer, U., Natas, O.B., Haldorsen, B.C., Bue, B., Grundt, H., Walsh, T.R., Sundsfjord, A., 2007. Nosocomial outbreak of CTX-M-15-producing *E. coli* in Norway. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 115, 120-126.
- Nilsson, O., Greko, C., Bengtsson, B., Englund, S., 2012. Genetic diversity among VRE isolates from Swedish broilers with the coincidental finding of transferrable decreased susceptibility to narasin. *Journal of applied microbiology* 112, 716-722.
- Nordmann, P., Naas, T., Poirel, L., 2011. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases* 17, 1791-1798.
- NORMNORM-VET 2011. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway.
- NORMNORM-VET 2012. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway.
- Osland, A.M., Vestby, L.K., Fanuelsen, H., Slettemeas, J.S., Sunde, M., 2012. Clonal diversity and biofilm-forming ability of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 67, 841-848.

- Ostholt-Balkhed, A., Tarnberg, M., Nilsson, M., Nilsson, L.E., Hanberger, H., Hallgren, A., Travel Study Group of Southeast, S., 2013. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 68, 2144-2153.
- Perreten, V., Kadlec, K., Schwarz, S., Gronlund Andersson, U., Finn, M., Greko, C., Moodley, A., Kania, S.A., Frank, L.A., Bemis, D.A., Franco, A., Iurescia, M., Battisti, A., Duim, B., Wagenaar, J.A., van Duijkeren, E., Weese, J.S., Fitzgerald, J.R., Rossano, A., Guardabassi, L., 2010. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65, 1145-1154.
- Refsum, T., Handeland, K., Baggesen, D.L., Holstad, G., Kapperud, G., 2002. Salmonellae in avian wildlife in Norway from 1969 to 2000. *Applied and environmental microbiology* 68, 5595-5599.
- Rubin, J.E., Ekanayake, S., Fernando, C., 2014. Carbapenemase-producing organism in food, 2014. *Emerging infectious diseases* 20, 1264-1265.
- Rubin, J.E., Pitout, J.D., 2014. Extended-spectrum beta-lactamase, carbapenemase and AmpC producing Enterobacteriaceae in companion animals. *Veterinary microbiology* 170, 10-18.
- Smith, K.F., Schmidt, V., Rosen, G.E., Amaral-Zettler, L., 2012. Microbial diversity and potential pathogens in ornamental fish aquarium water. *PloS one* 7, e39971.
- Smith, R., Coast, J., 2013. The true cost of antimicrobial resistance. *Bmj* 346, f1493.
- Starikova, I., Al-Haroni, M., Werner, G., Roberts, A.P., Sorum, V., Nielsen, K.M., Johnsen, P.J., 2013. Fitness costs of various mobile genetic elements in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 68, 2755-2765.
- Starikova, I., Harms, K., Haugen, P., Lunde, T.T., Primicerio, R., Samuelsen, O., Nielsen, K.M., Johnsen, P.J., 2012. A trade-off between the fitness cost of functional integrases and long-term stability of integrons. *PLoS pathogens* 8, e1003043.
- Sunde, M., Tharaldsen, H., Slettemeas, J.S., Norstrom, M., Carattoli, A., Bjorland, J., 2009. *Escherichia coli* of animal origin in Norway contains a blaTEM-20-carrying plasmid closely related to blaTEM-20 and blaTEM-52 plasmids from other European countries. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 63, 215-216.
- Sundsford, A., Sunde, M., 2008. Antibiotika til dyr og resistens hos bakterier fra dyr-betydning for menneskers helse. *Tidsskr Nor Legeforen* 128, 2457-2461.
- Tham, J., Odenholt, I., Walder, M., Andersson, L., Melander, E., 2013. Risk factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a county of Southern Sweden. *Infection and drug resistance* 6, 93-97.
- Thomas, C.M., Nielsen, K.M., 2005. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nature reviews. Microbiology* 3, 711-721.
- Townsend, J.P., Bohn, T., Nielsen, K.M., 2012. Assessing the probability of detection of horizontal gene transfer events in bacterial populations. *Frontiers in microbiology* 3, 27.
- Tryland, M., Nesbakken, T., Robertson, L., Grahek-Ogden, D., Lunestad, B.T., 2013. Human Pathogens in Marine Mammal Meat - A Northern Perspective. *Zoonoses and public health*.

- Veldman, K., Kant, A., Dierikx, C., van Essen-Zandbergen, A., Wit, B., Mevius, D., 2014. Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporins and quinolones in fresh culinary herbs imported from Southeast Asia. *International journal of food microbiology* 177, 72-77.
- Veldman, K., van Tulden, P., Kant, A., Testerink, J., Mevius, D., 2013. Characteristics of cefotaxime-resistant *Escherichia coli* from wild birds in the Netherlands. *Applied and environmental microbiology* 79, 7556-7561.
- Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., Wulf, M., 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerging infectious diseases* 11, 1965-1966.
- Weese, J.S., van Duijkeren, E., 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary microbiology* 140, 418-429.
- Woerther, P.L., Burdet, C., Chachaty, E., Andremont, A., 2013. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clinical microbiology reviews* 26, 744-758.
- Zarrilli, R., Crispino, M., Bagattini, M., Barretta, E., Di Popolo, A., Triassi, M., Villari, P., 2004. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *Journal of clinical microbiology* 42, 946-953.
- Zhang, Y.B., Li, Y., Sun, X.L., 2011. Antibiotic resistance of bacteria isolated from shrimp hatcheries and cultural ponds on Donghai Island, China. *Marine pollution bulletin* 62, 2299-2307.

Tabell 2. Oversikt kostnader for 3 år samlet

Tiltaksområde			HOD	LMD	NFD	KLD
1	Reservoar	Menneske/dyr/fisk/miljø	12 000 000	15 150 000	8 240 000	10 900 000
		Mat	0	11 400 000	0	0
		Overlevelse	0		950 000	0
	Sum område 1		12 000 000	26 550 000	9 190 000	10 900 000
2	Rensing reservoar/sanering bærerskap	Kartlegge overlevelse (ESBL QREC fjørfe, mikrober sedimenter)	0	2 700 000	500 000	0
		Eliminere bærerskap av ESBL- positive mikrober	1 500 000	4 000 000	0	0
		Redusere/kontrollere QREC- bærerskap	0	5 400 000	0	0
		Oppfølging LA-MRSA bærerskap (inkl risiko for reintroduksjon fra miljø)	1 150 000	150 000	0	0
		ESBL-positive E. coli og betydning for dyrehelse og bærerskap	0	13 400 000	0	0
	Sum område 2		2 650 000	25 650 000	500 000	0
3	Smittevern (i vid forstand)	Redusere smittespredning	3 000 000	0	1 000 000	0
		Veileder Screening ESBL hos risikopasienter	0	0	0	100 000
		Reduksjon av ESBL, QREC i gjødtsel	0	6 000 000	0	0
	Sum område 3		3 000 000	6 000 000	1 000 000	100 000
4	Vaksiner	Autogene vaksiner (2-3 år)	0	15 000 000	0	0
		Økt bruk av vaksiner vil hindre smittespredning og kunne redusere forbruk av antibiotika				
	Sum område 4		0	15 000 000	0	0
5	Diagnostikk	Vurderes også i relasjon til JPIAMR	7 500 000			
	Sum område 5		7 500 000	0	0	0
6	Bruk av antibiotika, biocider m.m.	Påvirke forskrivning/bruk (behavioral change campaigns)	3 000 000	3 000 000	500 000	#VERDI!
		Kvalitets- og validitets- undersøkning av forbruksdata	1 500 000	6 000 000	0	0
		Tilsynskampanjer, evaluering av	1 500 000	1 500 000	0	0
		Fagfelle-vurderinger	3 000 000	600 000	0	0
		Kartlegging/analyser av bruk, inkl data ESVAC	1 500 000	2 700 000	500 000	5 400 000
		Forskning (se også JPI)	4 500 000	0	0	4 000 000
	Sum område 6		15 000 000	13 800 000	1 000 000	9 400 000
7	Burden	Antibiotikaresistens og betydning for folkehelsen	250 000	0	0	0
		LA-MRSA	0	1 000 000	0	0
		ESBL og kinoloresistens fjørfe	500 000	3 000 000	0	0
		Kokksidiostatika	0	4 500 000	0	0
	Sum område 7		750 000	8 500 000	0	0
8	Regulatorisk oppfølging	Smitteforebyggende tiltak (f.eks. Arbeidere i produksjon av matvarer, funn av AMR i dyr, behandling av gjødtsel)				
		Ekstra opplæring av fagpersonell utdannet utenfor Norge				
		Internasjonalt samarbeid/harmonisering				
		Estimert årsverk				
9	JPI AMR	Topic A Terapeutika	3 600 000			
		Topic B Diagnostika	3 600 000			
		Topic C Overvåkning (Global)	1 200 000			
		Topic D Transmisjon	7 200 000			
		Topic E Miljø	7 200 000			
		Topic F Intervensjon	7 200 000			
	Sum JPI AMR		30 000 000			
1-8	Totalt		40 900 000	95 500 000	11 690 000	20 400 000
1-9	Totalt		70 900 000	95 500 000	11 690 000	20 400 000

Tabell 2. Oversikt over årlige kostnader - År 1 (hvert år har eget ark)

			HOD	LMD	NFD	KLD
1	Reservoar	Menneske/dyr/fisk/miljø	4 000 000	5 050 000	3 080 000	2 500 000
		Mat		3 800 000		
		Overlevelse				
	Sum område 1		4 000 000	8 850 000	3 080 000	2 500 000
2	Rensing reservoar/sanering bærerskap	Kartlegge overlevelse (ESBL QREC fjørfe, mikrober sedimenter)		1 650 000	500 000	
		Eliminere bærerskap av ESBL-positive mikrober	500 000	1 200 000		
		Redusere/kontrollere QREC- bærerskap		1 800 000		
		Oppfølging LA-MRSA bærerskap (inkl risiko for reintroduksjon fra miljø)	150 000	150 000		
		ESBL-positive E. coli og betydning for dyrehelse og bærerskap		5 000 000		
	Sum område 2		650 000	9 800 000	500 000	0
3	Smittevern (i vid forstand)	Redusere smittespredning	1 000 000	0	500 000	
		Veileder Screening ESBL hos risikopasienter	0			
		Reduksjon av ESBL, QREC i gjødsel		0		
	Sum område 3		1 000 000	0	500 000	0
4	Vaksiner	Autogene vaksiner (2-3 år)	0	5 000 000	0	
		Økt bruk av vaksiner vil hindre smittespredning og kunne redusere forbruk av antibiotika				Ikke relevant
	Sum område 4		0	5 000 000	0	0
5	Diagnostikk	Vurderes også i relasjon til JPIAMR	2 500 000			
	Sum område 5		2 500 000	0	0	0
6	Bruk av antibiotika, biocider m.m.	Påvirke forskrivning/bruk (behavioral change campaigns)	1 000 000	1 000 000	250 000	?
		Kvalitets- og validitets-undersøkning av forbruksdata	500 000	2 000 000		
		Tilsynskampanjer, evaluering av	500 000	500 000		
		Fagfelle-vurderinger	1 000 000	200 000		
		Kartlegging/analyser av bruk, inkl data ESVAC	500 000	900 000	250 000	1 400 000
		Forskning (se også JPI)	1 500 000			1 000 000
	Sum område 6		5 000 000	4 600 000	500 000	2 400 000
7	Burden	Antibiotikaresistens og betydning for folkehelsen	250 000			
		LA-MRSA		1 000 000		
		ESBL og kinoloresistens fjørfe		0		
		Kokksidostatika		1 500 000		
	Sum område 7		250 000	2 500 000	0	0
8	Regulatorisk oppfølging	Smitteforebyggende tiltak (f.eks. Arbeidere i produksjon av matvarer, funn av AMR i dyr, behandling av gjødsel)				
		Ekstra opplæring av fagpersonell utdannet utenfor Norge				
		Internasjonalt samarbeid/harmonisering				
		Estimert årsverk				
9	JPI AMR	Topic A Terapeutika	1 200 000			
		Topic B Diagnostika	1 200 000			
		Topic C Overvåkning (Global)	400 000			
		Topic D Transmisjon	2 400 000			
		Topic E Miljø	2 400 000			
		Topic F Intervensjon	2 400 000			
	Sum JPI AMR		10 000 000			
1-8	Totalt		13 400 000	30 750 000	4 580 000	4 900 000
1-9	Totalt		23 400 000	30 750 000	4 580 000	4 900 000

Tabell 2. Oversikt over årlige kostnader - År 2 (hvert år har eget ark)

			HOD	LMD	NFD	KLD
1	Reservoar	Menneske/dyr/fisk/miljø	4 000 000	5 050 000	2 880 000	6 200 000
		Mat		3 800 000		
		Overlevelse			850 000	
	Sum område 1		4 000 000	8 850 000	3 730 000	6 200 000
	Rensing reservoar/sanering	Kartlegge overlevelse (ESBL QREC fjørfe, mikrober sedimenter)		1 050 000		
2	bærerskap	Eliminere bærerskap av ESBL-positive mikrober	500 000	1 400 000		
		Redusere/kontrollere QREC- bærerskap		1 800 000		
		Oppfølging LA-MRSA bærerskap (inkl risiko for reintroduksjon fra miljø)	500 000			
		ESBL-positive E. coli og betydning for dyrehelse og bærerskap		5 200 000		
	Sum område 2		1 000 000	9 450 000	0	0
	Smittevern (i vid forstand)	Redusere smittespredning	1 000 000	0	500 000	
		Veileder Screening ESBL hos risikopasienter	0			100 000
		Reduksjon av ESBL, QREC i gjødsel		3 000 000		
	Sum område 3		1 000 000	3 000 000	500 000	100 000
4	Vaksiner	Autogene vaksiner (2-3 år)	0	10 000 000	0	
		Økt bruk av vaksiner vil hindre smittespredning og kunne redusere forbruk av antibiotika				
	Sum område 4		0	10 000 000	0	0
5	Diagnostikk	Vurderes også i relasjon til JPIAMR	2 500 000			
	Sum område 5		2 500 000	0	0	0
	Bruk av antibiotika, 6 biocider m.m.	Påvirke forskrivning/bruk (behavioral change campaigns)	1 000 000	1 000 000	250 000	?
		Kvalitets- og validitets-undersøkning av forbruksdata	500 000	2 000 000		
		Tilsynskampanjer, evaluering av	500 000	500 000		
		Fagfelle-vurderinger	1 000 000	200 000		
		Kartlegging/analyser av bruk, inkl data ESVAC	500 000	900 000	250 000	2 500 000
		Forskning (se også JPI)	1 500 000			2 000 000
	Sum område 6		5 000 000	4 600 000	500 000	4 500 000
	7 Burden	Antibiotikaresistens og betydning for folkehelsen	0			
		LA-MRSA				
		ESBL og kinoloresistens fjørfe	250 000	1 500 000		
		Kokksidiostatika		1 500 000		
	Sum område 7		250 000	3 000 000	0	0
	8 Regulatorisk oppfølging	Smitteforebyggende tiltak (f.eks. Arbeidere i produksjon av matvarer, funn av AMR i dyr, behandling av gjødsel)				
		Ekstra opplæring av fagpersonell utdannet utenfor Norge				
		Internasjonalt samarbeid/harmonisering				
		Estimert årsverk				
9	JPI AMR	Topic A Terapeutika	1 200 000			
		Topic B Diagnostika	1 200 000			
		Topic C Overvåkning (Global)	400 000			
		Topic D Transmisjon	2 400 000			
		Topic E Miljø	2 400 000			
		Topic F Intervensjon	2 400 000			
	Sum JPI AMR		10 000 000			
1-8	Totalt		13 750 000	38 900 000	4 730 000	10 800 000
1-9	Totalt		23 750 000	38 900 000	4 730 000	10 800 000

Tabell 2. Oversikt over årlige kostnader - År 3 (hvert år har eget ark)

			HOD	LMD	NFD	KLD
1	Reservoar	Menneske/dyr/fisk/miljø	4 000 000	5 050 000	2 280 000	2 200 000
		Mat		3 800 000		
		Overlevelse			100 000	
	Sum område 1		4 000 000	8 850 000	2 380 000	2 200 000
2	Rensing reservoar/sanering bærerskap	Kartlegge overlevelse (ESBL QREC fjørfe, mikrober sedimenter)		0		
		Eliminere bærerskap av ESBL-positive mikrober	500 000	1 400 000		
		Redusere/kontrollere QREC- bærerskap		1 800 000		
		Oppfølging LA-MRSA bærerskap (inkl risiko for reintroduksjon fra miljø)	500 000	0		
		ESBL-positive E. coli og betydning for dyrehelse og bærerskap		3 200 000		
	Sum område 2		1 000 000	6 400 000	0	0
3	Smittevern (i vid forstand)	Redusere smittespredning	1 000 000	0	0	
		Veileder Screening ESBL hos risikopasienter	0			
		Reduksjon av ESBL, QREC i gjødsel		3 000 000		
	Sum område 3		1 000 000	3 000 000	0	0
4	Vaksiner	Autogene vaksiner (2-3 år)	0	0	0	
		Økt bruk av vaksiner vil hindre smittespredning og kunne redusere forbruk av antibiotika				
	Sum område 4		0	0	0	0
5	Diagnostikk	Vurderes også i relasjon til JPIAMR	2 500 000			
	Sum område 5		2 500 000	0	0	0
6	Bruk av antibiotika, biocider m.m.	Påvirke forskrivning/bruk (behavioral change campaigns)	1 000 000	1 000 000	0 ?	
		Kvalitets- og validitets-undersøkning av forbruksdata	500 000	2 000 000		
		Tilsynskampanjer, evaluering av	500 000	500 000		
		Fagfelle-vurderinger	1 000 000	200 000		
		Kartlegging/analyser av bruk, inkl data ESVAC	500 000	900 000	0	1 500 000
		Forskning (se også JPI)	1 500 000			1 000 000
	Sum område 6		5 000 000	4 600 000	0	2 500 000
7	Burden	Antibiotikaresistens og betydning for folkehelsen	0			
		LA-MRSA				
		ESBL og kinoloresistens fjørfe	250 000	1 500 000		
		Kokksidiostatika		1 500 000		
	Sum område 7		250 000	3 000 000	0	0
8	Regulatorisk oppfølging	Smitteforebyggende tiltak (f.eks. Arbeidere i produksjon av matvarer, funn av AMR i dyr, behandling av gjødsel)				
		Ekstra opplæring av fagpersonell utdannet utenfor Norge				
		Internasjonalt samarbeid/harmonisering				
		Estimert årsverk				
9	JPI AMR	Topic A Terapeutika	1 200 000			
		Topic B Diagnostika	1 200 000			
		Topic C Overvåkning (Global)	400 000			
		Topic D Transmisjon	2 400 000			
		Topic E Miljø	2 400 000			
		Topic F Intervensjon	2 400 000			
	Sum JPI AMR		10 000 000			
1-8	Totalt		13 750 000	25 850 000	2 380 000	4 700 000
1-9	Totalt		23 750 000	25 850 000	2 380 000	4 700 000

Vedlegg 1. Humanpopulasjoner

Økningen i antimikrobiell resistens (AMR) er nå erkjent som en alvorlig trussel for fremtidig medisinsk behandling. Antibiotikaresistente mikrober i humanpopulasjonen kan deles i to hovedgrupper: 1) mikrober som er årsak til sykdom (patogene mikrober) og 2) mikrober tilhørende normalflora og som ikke vanligvis gir sykdom.

Til nå har fokus nesten utelukkende vært rettet mot de patogene mikrobene. Særlig fordi de representerer betydelige utfordringer i behandling av syke personer. Det er viktig å merke seg at pasienter infisert med resistente mikrober på flere måter representerer utfordringer. Klinisk behandlingsmessig fordrer de ofte behandling med sistelinje antibiotika og i verste fall finnes ingen tilgjengelige midler. Case-fatality/tilskrivbar mortalitet er høyere og de pasientene som overlever har forlenget liggetid sammenlignet med pasienter med tilsvarende infeksjoner med ikke resistente mikrober. Slike resistente mikrober utgjør en ekstra risiko i forhold til spredning innen familien og i helseinstitusjoner og utløser ressurskrevende tiltak som f. eks. isolering under innleggelse/behandling.

Arbeidet mot antibiotikaresistens i humanpopulasjonen har primært benyttet seg av redskaper som laboratoriebasert overvåking og nøktern og begrenset bruk av antibiotika. Forekomsten av antibiotikaresistens i sykdomsfremkallende bakterier i humanpopulasjonen overvåkes gjennom NORM og MSIS. Vi har således oversikt over nivåer av AMR hos utvalgte mikrober ved noen utvalgte infeksjonstilstander som gastroenteritt, tuberkulose samt sår-, urinveis-, luftveis- og blodbaneinfeksjoner (NORM/NORM-VET 2012¹). Overvåkingen i NORM er basert på at et utvalg av sykdomsfremkallende bakterier rapporteres fra landets laboratorier. Gjennom MSIS overvåkes forekomsten av noen spesifikke resistente mikrober som penicillinresistente pneumokokker (PRP), meticillinresistente stafylokokker (MRSA), vankomycinresistente og linezolidresistente enterokokker (VRE, LRE), noen særlig resistente gramnegative staver samt invasive infeksjoner med meningokokker, pneumokokker, og *Haemophilus influenzae* og gruppe A streptokokker. Alle infeksjoner med *M. tuberculosis* er også meldingspliktige til MSIS. NORM og MSIS er forskriftsregulerte registre, men MSIS har ikke 100% meldingsdekning og mangler nevner-data. Kompetansesenter for påvisning av resistente mikrober (K-Res), UNN, Tromsø, foretar genetisk karakterisering av noen resistente mikrober i Norge.

¹ NORM/NORM-VET 2012). Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2013. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic)

Reservoar

Antibiotikaresistens i kliniske isolater fra pasientpopulasjonen.

NORM og MSIS viser at Norge fortsatt er et lavprevalensland, men resistensproblemene er økende, selv om mange vil hevde at de enda er beskjedne sammenlignet med mange andre land. Det ses en økning i resistens mot betalaktamer hos enterobakterier og pneumokokker, samt mot aminoglykosider og fluorokinoloner hos enterobakterier. Forekomsten av ESBL-produserende *E. coli* og *K. pneumoniae* er økende i både urin og blodkultur-isolater, særlig bemerkes at 5,5 % av *E. coli* blodkulturisolatene i 2012 var ESBL-produserende. MRSA-forekomsten fortsetter å øke, men det er sår-infeksjoner og bæreskap som representerer veksten, andelen MRSA av invasive stafylokokk isolater ligger stabilt på 1 %. VRE-forekomsten er preget av pågående utbrudd på Haukeland (fra 2010) og Sykehuset Østfold (2012 – 13, avsluttet) og St. Olavs hospital (2014), og det er ingen sikker/svak økning utover dette. Det påvises stadig flere særlig resistente Gramnegative staver (ESBL_{CARBA}), 17 i 2012 og 24 i 2013. Det er registrert et utbrudd i Norge, men et flertall kan knyttes til reise/hospitalisering i utlandet. Forekomsten av MDR *M. tuberculosis* er uendret lav, totalt 6 isolater i 2013 tilsvarende 1,9 % av alle *M. tuberculosis* isolater). Alle smittet i utlandet.

Antibiotikaresistens i den friske befolkning

Laboratoriebasert resistensovervåking er etter hvert mindre egnet som grunnlag for valg av empirisk terapi². Laboratorie-isolater fra allmennlegepraksis/poliklinikk kan overestimere forekomsten av antibiotikaresistens, da dette representerer en selektert gruppe siden det ofte ikke sendes prøve til dyrkning ved ukompliserte infeksjoner³. Likevel, "pasient-populasjonen" og den "friske populasjon" er innbyrdes avhengige og dynamiske. En studie viste at kryssmitte var årsak til bare 15% av infeksjonen i intensivenheter i Europa.⁴ Dette betyr at størstedelen (85%) av alle infeksjoner i intensivenheter i Europa har endogen etiologi (dvs. infeksjonen skyldes ikke smitte i sykehus, men mikrober fra pasientens egen flora). Med den økende forekomst av antibiotikaresistens i vår tarmflora blir det helt nødvendig å ha kunnskap om resistensforhold i humanpopulasjonens normalflora samt å kartlegge hvilke faktorer som særlig er knyttet til bærerskap av resistente mikrober særlig i tarmfloraen.

For å forstå mere av AMR-dynamikk i humanpopulasjonen må det foretas undersøkelser av forekomsten av AMR i representative utvalg av befolkningen. Dette er særlig relevant for de viktigste trusler innen AMR, ESBL-holdige Gram-negative staver, men også MRSA og VRE er viktige og det brukes store ressurser for å unngå introduksjon og spredning av disse i sykehusmiljøet. Denne type undersøkelser burde ideelt sett være en del av en rutinemessig overvåking som da kan gi oversikt over endringer i forekomst forhold til tid/sted og personkarakteristika. Vi vet for lite om hvordan mennesker og dyr erverver antibiotikaresistente mikrober og særlig om hvilke forhold som bidrar til at resistensegenskapene spres i de ulike økologiske nisjer. Resistensgener finnes i nær alle miljøer rundt oss⁵ og man har holdepunkter for at vi eksponeres for slike mikrober (både sykdomsfremkallende som f. eks. *Salmonella* og miljø-mikrober som normalt ikke kan gi sykdom) via inntak av mat og drikke. I tarmen, som utgjør vår største mikrobiom, vil mikrober med resistensgener

² Schwaber MJ, De-Medina T, Carmeli Y. Epidemiological interpretation of antibiotic resistance studies – what are we missing? Nat Rev Microbiol 2004; 2: 979–83

³ Bærheim A, Digranes A, Hunskaar S. Are resistance patterns in uropathogens published by microbiological laboratories valid for general practice? APMIS 1999; 107: 676–80.

⁴ Grundmann et al. Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 5

⁵ Davies and Davies. MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS, Sept. 2010, p. 417–433

kunne etablere seg og utveksle sitt DNA med individets normale mikrobeflora i tarm (horisontal genoverføring). Dersom individet behandles med antibiotika vil seleksjon av resistente mikrober kunne skje.

Flere studier peker nå på at mens bærerskap av ESBL-positive enterobakterier i tarm er 2-10% hos personer i Norden, så er bærerfrekvensen 30-50% etter turistreise til Midtøsten og Sør-Øst Asia.

Til nå har man ved innleggelse i sykehus i Norge bare betraktet opphold i sykehus utenfor Norden som risikofaktor for å være bærer av/infisert med multiresistente mikrober, men nå tyder data på at man må vurdere også å ha styrket fokus på smittevern på pasienter som «bare» har vært på turistreise (inntil siste 6-12 måneder) legges inn i sykehus.

Mat i en rekke europeiske land er forurensset av sykdomsfremkallende mikrober i langt større grad enn i Norge og god kontroll ved import har hindret/begrenset mange utbrudd. Fokus har også her vært rettet nesten utelukkende mot sykdomsfremkallende bakterier og ikke spesifikt mot antibiotikaresistens. F. eks. har flere studier vist at en del typisk asiatiske matvarer hyppig er kontaminert med resistente enterobakterier (reker og andre skalldyr).

Antibiotikaresistens er ikke et problem bare knyttet til importert mat. I Norge er ESBL-positve *E. coli* påvist i over kyllingbesetninger (42,9%) og i kyllingfilet (32,2%). I NORM/NORM-Vet 2012 er det også beskrevet funn av plasmidmediert kinolonresistens i *E. coli* fra kyllingfilet.

Norge har vært fri for dyreassosiert MRSA (med unntak av noen enkelttilfeller). I 2013 er det påvist utbrudd av LA-MRSA i svinebesetninger og samme stamme er påvist hos ansatte i svineproduksjonen.

Tarmen er vårt desidert største og viktigste mikrobiom. Her er det milliarder av bakterier i hvert gram fæces. De fleste er ikke patogene, men man antar likevel at *E. coli* fra tarmflora er den hyppigste årsak til urinveisinfeksjon og alvorlig infeksjon i blodbanen har ofte urinveiene som utgangspunkt. Mikrober i tarmfloraen utveksler genetisk materiale (horisontal genoverføring) og det er holdepunkter for at resistensgener forholdsvis raskt kan flytte seg fra normal-flora til mer sykdomsfremkallende bakterier i tarm.

Tiltak: Kartlegging av resistensegenskaper hos mikrober i normalflora (med fokus på tarm). Her er det også viktig å kartlegge hvilke risikofaktorer som er særlig viktige (reise, mat, behandling med antibiotika og opphold i sykehus). For mange andre mikrober vil pågående (noe utvidet) overvåkning i NORM-regi gi tilstrekkelig gode data til at utviklingen kan følges.

Slik kartlegging må følges regelmessig (helst årlig) både for å følge utviklingen, men også for å se om større endringer i populasjonens atferd påvirker bærerskap (både forekomst og varighet).

Kostnader. Prøvetakning, innsamling av informasjon analyse av prøver NOK 3 000 000/årlig

Sanering/avkolonisering av bærerskap

Sanering av bærerskap for enkelte bakterie-arter med spesifikke resistensmekanismer kan være hensiktsmessig i noen situasjoner. Viktige forutsetninger er lav forekomst av problemet, liten risiko for re-eksponering og byrden av bærerskapet må være betydelig. Dette er en akseptert strategi, for eksempel hos bærere av MRSA med økt risiko for alvorlige infeksjoner, eller hyppig kontakt med helsevesenet, og blant helsepersonell. Halsbærerskap av MRSA er imidlertid vanskeligere å avkolonisere og det mangler gode randomiserte studier som grunnlag for anbefaling av metodikk.

Sanering av bærerskap har i forbindelse med det pågående LA-MRSA utbrudd i svineoppdrettsnæringen med spredning til mange ansatte fått fornyet aktualitet. ESBL, VRE og LRE bærerskap er vanskeligere (umulig?) å sanere da bærerskapet primært utgjøres av henholdsvis *E. coli* og enterokokker som er vanlige deler av den naturlige tarmflora. Så lenge Norge fortsatt er et lavprevalensland vil dette imidlertid være en mulig strategi også for personer som er bærere av ESBL, VRE og LRE. Studier av god kvalitet med relevante intervensjoner foreligger imidlertid ikke.

Tiltak:

Randomiserte studier hvor man vurderer effekt av tiltak for å påvirke/reducere bærerskap. Slike studier vil egne seg godt til å inngå i JPI-AMR, men det foreslås at en allerede nå starter studie som tester intervensjoner mot halsbærerskap av MRSA.

Kostnader

Randomiserte kontrollerte studier er i utgangspunktet kostnadskrevende. Det er stor interesse for slike studier ved Folkehelseinstituttet, som også besitter analytisk spisskompetanse på dette felt, og i smittevernmiljøet (Nettverksforum har hatt dette på agenda flere ganger). Det er gode forutsetninger for å gjennomføre slike studier i Norge, muligens i samarbeid med andre lavprevalensland (i første omgang Sverige og Danmark, men kanskje også Nederland). Det anslås at slike studier, alt etter størrelse, vil kreve minimum NOK 3 – 4 000 000 per studie (over 3-5 år). Slike studier vil egne seg godt til å inngå i JPI-AMR, men det foreslås at en allerede nå starter studie som tester intervensjoner mot halsbærerskap av MRSA.

Smittevern/hygiene

Norges status som lavprevalensland er truet, likevel er det grunn til å tro at vi fortsatt en tid fremover kan opprettholde vår status. «Search and destroy» strategien for MRSA har således vært effektiv i å holde forekomsten av MRSA (både infeksjoner og bærerskap) nede i helseinstitusjoner. Denne tilnærming er imidlertid truet av en økende forekomst av MRSA (bærerskap og infeksjoner) i befolkningen generelt. Data viser at økningen av MRSA først og fremst er knyttet til tilfeller utenfor helseinstitusjoner og hvor smitten antakelig har skjedd utenfor Norge. Det samme gjelder bæreskap av ESBL-holdige enterobakterier og det er nødvendig med studier (med høygradig evidensgrad) som tester ut tilnærminger for å sikre at vi fortsatt kan ha lav prevalens i helseinstitusjoner. Slike tiltak, det være seg vertikale eller horisontale eller universelle tiltak i spesifikke pasient populasjoner iverksettes flere steder i utlandet (USA), men effektivitet og lønnsomhet er fortsatt uklare⁶. Overføringsgraden til norske forhold er også usikker.

Tiltak

Støtte til kluster-randomiserte studier. Slike studier kan gjennomføres i Norge, men også gjerne i samarbeid med europeiske land i regi av JPI-AMR. Det ville imidlertid allerede nå være hensiktsmessig å gjennomføre slike studier for eksempel med tanke på å etablere gode og validerte tiltak mot ESBL og særlig ESBL_{CARBA} i helseinstitusjoner i Norge nå.

⁶ Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection. Susan S. Huang, M.D., M.P.H., Edward Septimus, M.D., Ken Kleinman, Sc.D., Julia Moody, M.S., Jason Hickok, M.B.A., R.N., Taliser R. Avery, M.S., Julie Lankiewicz, M.P.H., Adrijana Gombosev, B.S., Leah Terpstra, B.A., Fallon Hartford, M.S., Mary K. Hayden, M.D., John A. Jernigan, M.D., Robert A. Weinstein, M.D., Victoria J. Fraser, M.D., Katherine Haffenreffer, B.S., Eric Cui, B.S., Rebecca E. Kaganov, B.A., Karen Lolans, B.S., Jonathan B. Perlin, M.D., Ph.D., and Richard Platt, M.D. for the CDC Prevention Epicenters Program and the AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. N Engl J Med 2013; 368:2255-2265 June 13, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1207290

Kostnader

En enkel kluster-randomisert studie som tester to tiltak (search & destroy versus annet tiltak) mot ESBL-holdige enterobakterier anslås å koste i størrelsesorden NOK 5 - 7 000 000 (totalt over 3-5 år).

Vaksiner

Infeksjonsforebygging i form av vaksiner mot patogener (bakterier og virus) vil også beskytte mot infeksjoner med tilsvarende bakterier (virus) med ervervet resistens. Likeledes vil vaksiner mot for eksempel virus også forebygge bakterielle komplikasjoner og dermed infeksjoner med ervervet resistens på samme måte. Tiltak for å øke vaksinasjonsdekning av særlig sesong- influensa anbefales nå. I tillegg bør en satse på at utvikling og utprøving av vaksiner mot spesifikke resistensmekanismer i humanpopulasjonen inngår i langsiktige forskningsbaserte program (utvikling/validering av effekt av slike vaksiner bør være en del av satsningen innen JPI AMR)

Utbruddshåndtering

Utbruddshåndtering er en sentral ferdighet i smittevernet og man antar at det foreligger god kunnskap om den teoretisk/praktisk overordnede håndtering ved utbrudd i helseinstitusjoner.

Det er imidlertid et behov for videreutvikling av mikrobiologiske støttetjenester, som eksempel kan nevnes en referansefunksjon med mulighet for avansert typing av enterokokker for å avgjøre om funn tilhører et utbrudd eller en utbruddsklon.

Videre er mange tiltak som iverksettes som ledd i å begrense utbrudd basert på erfaring og ”sunn fornuft”, det foreligger få evidensbaserte intervensjoner. Det er et klart behov for studier innen dette feltet som oppfyller krav til høygradig evidens. Se også punktet Smittevern/Hygiene.

Diagnostikk

Laboratoriediagnostikk

Rask diagnostikk er ikke nødvendigvis «lønnsomt» for laboratoriet, men kan bety store besparelser for institusjon, pasient og samfunn. Tiltak vil rette seg mot utvikling av bedre diagnostiske verktøy – både raskere, mer nøyaktig og som bedre karakteriserer påvist mikrobe slik at utbrudd raskere oppdages. Slike metoder kan være massespektrometri, genteknologisk metodikk (som fullgenom sekvensering) og implementering inkl. automatisering og omtales ikke her, men vil bli omtalt nærmere i endelig rapport.

Point Of Care Testing (POCT)

Rask diagnostikk ved sykeseng/konsultasjon i allmenn praksis er viktig. Det dreier seg ikke bare om å påvise hvilket agens som er årsak til infeksjon, men også hvor infeksjonen er lokalisert og hvor syk pasienten er – trenger pasienten antibiotikabehandling eller vil sykdommen i de fleste tilfelle være selvhelbredende.

Bruk av antibiotika, biocider med mer

Det er dokumentert en klar sammenheng mellom forbruk antibiotika, og forekomst av resistens. Norge har i dag fortsatt et relativt lavt resistensnivå sammenliknet med andre land i Europa. Den tidligere behovsparagrafen har ført til en streng godkjenningsspraksis for nye antibiotika, noe som igjen resulterte i få bredspektrede antibiotika på markedet. Dette, sammen med en restriktiv forskrivningspraksis over mange år, har antagelig bidratt sterkt til det lave resistensnivået i Norge. Men også i Norge øker resistensen. Selv med vårt relativt lave antibiotikaforbruk (målt som DDD/1000 innbygger) er det klart det er mye unødvendig antibiotika-forskrivning også i Norge. Dette

skyldes dels forventninger hos pasienten, dels forventninger hos forskriver, men også mangelfull støtte og oppfølging i antibiotikabruk/forskrivning og at mange føler at en antibiotikakur er nødvendig når man er usikker på hva som forårsaker sykdom eller ikke sikkert kan utelukke at antibiotika kanskje kan være av en viss nytte. Økt bruk av bredspektrede antibiotika er også en viktig del-årsak. For å kunne bevare den gunstige situasjonen i Norge, må vi senke forbruket. I Norge forskrives 90 % av all antibiotika til humant bruk utenfor sykehus (under 15% av totalforbruket i Norge målt som kg virkestoff brukes til dyr/fisk). Det er godt dokumentert at en stor del av antibiotika forskrivningen er knyttet til selvbegrensede infeksjoner i øvre luftveier og urinveier og altså dermed er unødvendig.

Tiltak

Krav om diagnosekode (indikasjon) på alle resepter på antibiotika. Innspill til endring av Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek FOR 1998-04-27 nr. 455.

Diagnose vil være et viktig og nyttig virkemiddel til å fremme og sikre optimal forskrivning av antibiotika. Antibiotika er i dag i all hovedsak forskrevet på vanlig resept og det er derfor ikke krav til diagnosekode. Vi har i dag gode og oppdaterte retningslinjer for antibiotika-forskrivning både i allmennpraksis og på sykehus (1,2). Vi har også en god overvåkning av bruk via Grossistbasert legemiddelregister og reseptregisteret. Til tross for dette, er det i dag vanskelig å vurdere om den økte bruken er rasjonell og vi ser at forbruket av antibiotika øker og at det forskrives stadig mer bredspektrede midler.

Det er i de senere år flere eksempler på at overvåkningsdata har bidratt til et lavere forbruk av antibiotika; I Frankrike ble antibiotikabruken hos mennesker redusert etter at data viste at Frankrike var ett av de landene i Europa med høyeste bruk av antibiotika (3) og i Holland ble bruken av antibiotika til dyr redusert etter en rapport om at Holland hadde det høyeste antibiotikaforbruket på dette området i Europa (4). I Norge så vi en reduksjon i bruken av tetracykliner etter at prøveprosjektet «Diagnose på resept» (5) viste at antibiotika ble brukt ved forverring (eksaserbasjon) av KOLS og bronkitt. Helsemyndighetene benytter disse bakgrunnstallene ved utvikling av anbefalinger rundt riktig bruk av antibiotika.

Konsekvenser (burden)

Det er sparsomt ved data om konsekvenser (burden) av infeksjoner med resistente bakterier både internasjonalt og i Norge. I helsetjenesten finnes det imidlertid gode muligheter for å utvide eksisterende overvåkingssystemer. FHI har alt systemer for overvåking av postoperative sårinfeksjoner (5 inngrep, helårlig overvåking) i NOIS POSI samt prevalensundersøkelser (helsetjeneste assosierte infeksjoner) NOIS PIAH som gjøres 2-4 ganger årlig (2 ganger årlig er obligatorisk for alle, mens 2 ganger årlig er frivillig).

Tiltak

Det er naturlig å utvide disse systemer med registrering av etiologi og resistensdata for den mikrobe som er årsak til infeksjonen. NOIS POSI er et helelektronisk system som høster data fra administrative systemer som vil kreve utviklingsarbeid og prioritering i NUT, mens NOIS PIAH involverer bruk av smittevernpersonale. Det vurderes imidlertid at den manuelle innsats ved tilleggs-innhenting av etiologi og resistensdata for de helsetjenesteassosierte infeksjoner registrert i NOIS PIAH vil være begrenset og kreve mindre utvikling. Flere sykehus har allerede deltatt i punktprevalensundersøkelser i regi av ECDC hvor slike data inngår.

Tilleggsgevinster

Det er flere tilleggs-gevinster ved etablering av en utvidelse av NOIS POSI og PIAH. En vil også få oversikt over annen etiologi med tilknyttede resistensdata og systemet vil raskt kunne si noe om byrde av nylig introduserte mikrober eller resistensmekanismer. I utvidelser av NOIS, både hva angår nye overvåkingselementer som kateterassosierte urinveisinfeksjoner og blodbane-infeksjoner, vil en slik utvidelse enkelt kunne gjenbrukes. Videre bør mikrobiologisk etiologi og resistensdata inngå i den planlagte overvåkingen av helsetjenesteassosierte infeksjoner i sykehjem som i tillegg til postoperative sårinfeksjoner også vil overvåke urinveis-, nedre luftveis- og hud-/bløtdelsinfeksjoner.

Utviklings og driftskostnader NOIS PIAH (FHI)

Det estimeres ca. 1 års utviklingsarbeid etter prioritering i NUIT etc.

Utvikling NOK 1 000 000

Drift, herunder analyse og rapportering, vedlikehold etc. 0,5 årsverk per år.: NOK 750 000

Utviklings og driftskostnader NOIS POSI

Det estimeres en utviklingsperiode på ca. 2 år.

Utvikling NOK 2 500 000

Drift, herunder analyse og rapportering, vedlikehold etc. 1 årsverk per år: NOK 1 000 000

1. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten
<http://www.helsebiblioteket.no/microsite/antibiotikaretningslinjer>
2. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus
<http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/Sider/default.aspx>
3. Adriaenssens N, et al.; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). J Antimicrob Chemother. 2011 Dec;66 Suppl 6:vi3-12.
4. Grave K, et al.; ESVAC Project Group. Sales of veterinary antibacterial agents in nine European countries during 2005-09: trends and patterns. J Antimicrob Chemother. 2012;67(12):3001-8.
5. Norsk reseptstatistikk 1990-1996. Særtrykk av tall presentert i «Legemiddelforbruk i Norge» publisert i perioden 1992-1998. Oslo, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Vedlegg 2. Aktivitet og budsjett knyttet til resistensgener i sjømat og det marine miljø

Innspill fra NIFES til Ekspertgruppe på antibiotikaresistens juni 2014

Aktivitet og budsjett knyttet til resistensgener i sjømat og det marine miljø

2014 - 2016

Vedlagt følger innspill fra NIFES i forbindelse med Ekspertgruppe på antibiotikaresistens. Aktivitetene er knyttet opp til prioriteringer i egen tabell utarbeidet under møter i gruppen. Under tiltaksområdet *No. 1 Reservoar*, har vi prioritert følgende aktiviteter a) undersøkelser av resistensegenskaper i bakterier fra blåskjell, b) undersøkelser av resistensegenskaper i bakterier fra tarm hos vågehval og c) undersøkelser av historikk for antibiotikaresistens i bakterier fra oppdrettssedimenter. Aktiviteten under a) er foreslått som årlige overvåkningsprogrammer, mens b) og c) er tenkt gjennomført som tidsbegrensede prosjekter.

a). Undersøkelser av resistensegenskaper i bakterier fra blåskjell

Skjell lever ved å filtrere partikler, inkludert frie eller partikkelbundne bakterier, fra omliggende vannmasser. Et voksent blåskjell vil kunne filtrere om lag 60 liter sjøvann daglig. Undersøkelser av resistensegenskaper hos mikroorganismer isolert fra denne typen filterfødende organismer, vil gi et godt gjennomsnittsbilde av resistenssituasjonen hos bakterier fra ulike regioner langs kysten, og også fange opp eventuelle endringer over tid. Denne overvåkingen vil kunne dokumentere status for resistens hos både miljøbakterier og bakterier med opphav fra mennesker som tilført via kloakkforurensning. Prøvetakningen samordnes med den Mattilsynet allerede gjennomfører på godkjente lokaliteter for skjelloppdrett. I tillegg innhentes prøver fra bynære områder spesielt for dette prosjektet. Resistenskarakterisering tenkes gjennomført med en kombinasjon av metoder basert på dyrkning og etterfølgende karakterisering, samt genbaserte teknikker. *Escherichia coli* er tenkt som aktuell testmikrobe.

Beregnete **årlige** utgifter for denne aktiviteten, inkludert drift, samt lønnsmidler for forsker og teknikere er **NOK 2 180 000,-** inkl MVA.

b). Undersøkelser av resistensegenskaper i bakterier fra tarm hos vågehval

Marine pattedyr representerer et særlig interessant reservoar for mikroorganismer, siden dette er "varmblodig" dyr i et «kaldt» miljø. Marine pattedyr kan også være bærere av mikroorganismer som kan gi sykdom hos mennesker. Undersøkelser av tarmmikrofloraen fra marine pattedyr vil gi ny innsikt i en hittil lite undersøkt kilde til resistensgener og øke vår forståelse for dynamikken knyttet til utvikling og spredning av antibiotikaresistens. Det er planlagt undersøkelser basert på konvensjonell metodikk med dyrkning (*E. coli* er tenkt som aktuell testmikrobe), samt PCR og dypsekvensering.

Beregnete utgifter for denne aktiviteten, inkludert prøveinnsamling, drift, samt lønnsmidler til forsker og teknikere er **NOK 1 700 000,-** inkl MVA.

c). Undersøkelser av resistensegenskaper i bakterier fra oppdrettsedimenter

Det var et betydelig forbruk av antibakterielle midler i norsk fiskeoppdrett fra midten av 80 tallet til første del av 90 tallet, med en topp i 1987 da det ble benyttet nær 50 tonn, regnet som virkestoff. I den perioden var det økende bekymring for utvikling av resistente fiskepatogene og miljøbakterier. Derfor ble flere større undersøkelser ble iverksatt. Noen lokaliteter ble godt karakterisert og det ble funnet høye frekvenser av antibiotikaresistente bakterier, noen også med multiresistens. I den foreslåtte aktiviteten tenkes det å gjennomføre nye undersøkelser på noen av de tidligere undersøkte lokalitetene, for å vurdere om disse fremdeles representerer et mulig reservoar for antibiotikaresistente bakterier og deres gener. Undersøkelsene vil inkludere konvensjonell metodikk med dykning, samt genbasert metodikk. Beregnede utgifter for denne aktiviteten, inkludert prøveinnsamling, drift, samt lønnsmidler for forsker og tekniker er NOK **1 450 000,-** inkl MVA.

Under aktivitetsområde 3 *Smittevern*, foreslås det en forskningsmessig gjennomgang av dagens oppdrettspraksis med tanke på faktorer som kan tenkes å påvirke spredning av patogener.

For aktivitetsområder 6 *Bruk av antibiotika*, tenkes det arbeid med terapiveiledninger og en systematisk kartlegging av bruk av antibakterielle midler fordelt på art og diagnose.

Forslag til budsjett for perioden 2014 til 2016

Aktivitet	2014	2015	2016	Sum
1. Reservoar (skjell)	2 180 000,-	2 180 000,-	2 180 000,-	6 540 000,-
1. Reservoar (hvaltarm)	900 000,-	700 000,-	100 000,-	1 700 000,-
1. Reservoar (sedimenter)	500 000,-	850 000,-	100 000,-	1 450 000,-
3. Redusere smittespredning	500 000,-	500 000,-		1 000 000,-
6. Påvirke forskrivning	250 000,-	250 000,-		500 000,-
6. Kartlegge bruk	250 000,-	250 000,-		500 000,-
Sum	4 580 000,-	4 730 000,-	2 380 000,-	11 690 000,-

Bergen 11 juni 2014

Bjørn Tore Lunestad
Seniorforsker/Professor II

Vedlegg 3. Tiltak & kostnadsoverslag LMD

Bakgrunn/begrunnelse

Overvåkning av resistens hos bakterier fra produksjonsdyr og mat (NORM-VET) vil fra 2014 tom 2020 være regulert etter det nye regelverket fra EU (forordning (EU) nr. 652/2013). Dette er et syklusbasert program der det annethvert år undersøkes bakterier fra hhv. fjørfe (kylling/kalkun) og fra svin/storfe, samt fra kjøttvarer fra disse kategoriene. Som tidligere vil overvåkingen være basert på prøver fra friske dyr og inkludere både indikatorbakterier (*E. coli* og *Enterococcus* sp (frivillig)) og zoonotiske agens som *Salmonella* og *Campylobacter*. I tillegg skal det undersøkes spesielt for ESBL-produserende *E. coli*. Andre dyrearter eller matvarer er imidlertid ikke inkludert i overvåkingen regulert i forordning (EU) nr. 652/2013. For å følge resistensutviklingen og oppdage trender også hos andre dyrearter (inkludert hos sports- og familiedyr) er det viktig også å inkludere agens fra disse med jevne mellomrom. I motsetning til overvåkingen på humansiden som baseres på resistenstesting av kliniske isolater, har resistenstesting av kliniske isolater fra dyr i mindre grad vært inkludert som del av overvåkingen. For å få et bedre bilde av forekomst hos dyr, er dette en viktig del å inkludere da de kan utgjøre et reservoar for resistensgener.

E. coli fra tarmflora hos kylling har jevnlig blitt resistensundersøkt i regi av NORM-VET, og i 2006 ble den første ESBL-produserende *E. coli* påvist. Etter introduksjon av en selektiv metode, ble det i 2011 påvist ESBL-produserende *E. coli* i 43 % av prøvene fra de undersøkte kyllingflokkene (NORM-VET 2011). Videre undersøkelser har vist at ESBL-produserende *E. coli* også er til stede i 7,3 % av flokkene med foreldredyr, samt i 32,2 % av undersøkte kyllingfileter (NORM-VET 2012). Siden tredje generasjons cefalosporiner ikke benyttes til behandling av fjørfe i Norge, må det være andre bakenforliggende årsaker som er viktige for spredning og opprettholdelse av forekomsten. ESBL-produserende *E. coli* er mest sannsynlig blitt introdusert til norsk fjørfe via import av foreldredyr, men hvilke andre faktorer som påvirker forekomsten av ESBL-produserende *E. coli* hos fjørfe er foreløpig ikke kjent.

I 2012 ble det i regi av NORM-VET for første gang påvist plasmid-mediert kinolonresistens i et *E. coli* isolat fra kyllingfilet. Spesielle selektive undersøkelser for kinolonresistens ble innført på prøver av kalkunkjøtt i 2013 og på prøver fra slaktekylling og kyllingfilet i 2014. Av de undersøkte prøvene av kalkunkjøtt var 49 % positive for kinolonresistente *E. coli* (QREC) (NORM-VET 2013). Foreløpige resultater fra årets overvåking indikerer en betydelig forekomst av kinolonresistente *E. coli* også hos kylling og i kyllingfilet. Kinoloner ansees som kritisk viktige antibakterielle midler og skal være sistehåndpreparater til behandling av alvorlige infeksjoner. Bruk av kinoloner til produksjonsdyr i Norge er svært begrenset, til fjørfe brukes det omtrent ikke antibakterielle midler i det hele tatt. Den høye forekomsten av kinolonresistente bakterier i dyr og mat er overraskende og bekymringsfullt. Det er ukjent hvorfor og hvordan vi har fått slik en høy forekomst hos fjørfe. Data fra NORM-VET indikerer at det har ligget på samme nivå siden overvåkingen startet opp. Det kan ikke utelukkes at også dette er noe vi innfører med avlsdyr, på lik linje som ESBL-produserende *E. coli*. Kinolonresistente *E. coli* hos fjørfe rapporteres også fra andre land. Som for ESBL er det også ukjent om QREC har betydning som sykdomsfremkallende bakterier hos fjørfe eller hos mennesker i Norge. Det er også ukjent om de kan føre til overføring av resistensgener til bakterier som er patogene for mennesker. For å skaffe en bedre oversikt over situasjonen bør bruk av selektiv metode for undersøkelse av kinolonresistens inkluderes i

overvåkning av resistens både hos dyr og i mat også i årene framover. For å få et enda bedre kunnskapsgrunnlag for risikovurdering, bør det også gjøres kvantifiserende undersøkelser.

I 2013/14 har det vært to atskilte utbrudd av en spesiell dyretilpasset MRSA-variant (LA-MRSA, livestock associated MRSA), i norske svinebesetninger. Det er pr juni 2014 påvist MRSA i 24 svinebesetninger og smitte til 32 personer som har hatt kontakt med disse besetningene. Det anses sannsynlig at smitten har kommet inn via MRSA-infiserte arbeidere, og at salg av MRSA positive smågris videre har bidratt vesentlig til spredning. Det ble bestemt å forsøke å bekjempe bakterien i infiserte besetninger ved utslakting av grisene, grundig vask og desinfeksjon av aktuelle rom, tomtid og ny oppstart med MRSA-frie griser, samt at personer med påvist LA-MRSA får tilbud om bærerskapssanering. Det er så langt en kjenner til ikke gjennomført tilsvarende bekjempelse av MRSA i andre land, men resultatene tyder på at denne strategien er vellykket. Våren 2014 ble det også gjennomført en omfattende kartlegging av norske svinebesetninger når det gjelder forekomst av MRSA. I denne kartleggingen ble alle purkebesetninger (med > 10 purker) prøvetatt for MRSA og resultatene viste at kun en besetning var positiv. En fortsatt bekjempelse av LA-MRSA i svinepopulasjonen støttes av den samfunnsøkonomiske analysen som også ble utført våren 2014. Saneringsstrategien er svært kostbar for alle involverte og innebærer utstrakt overvåkning av den norske svinepopulasjonen, men vil totalt sett spare samfunnet for store kostnader i helsesektoren. Det bør da også gjøres undersøkelser for MRSA hos andre dyreslag for å kartlegge mulige kilder for smitte til svinepopulasjonen. MRSA er ikke inkludert overvåket i det nye regelverket fra EU om overvåking av resistens (forordning (EU) nr. 652/2013).

Det er også viktig å skaffe kunnskap om overlevelse i gjødsel av de forskjellige resistensformer og da kanskje særlig ESBL-produserende *E. coli*, kinolonresistente *E. coli* og LA-MRSA, vurdere risiko for spredning fra gjødsel til miljø, dyr og mennesker, samt adekvat behandling av gjødsel for å minke/hindre risiko for spredning.

Det er mindre data på forekomsten av antibiotikaresistens hos sports- og familiedyr (f. eks hest, hund og katt). Forekomsten og epidemiologien av resistens i denne gruppen er mindre kjent enn hos produksjonsdyr. Da det er tett kontakt mellom mennesker og disse dyrene, kan gruppen utgjøre en risiko for overføring til mennesker. Totalforbruket av antibakterielle midler til denne gruppen er økende. Det er behov for økt kunnskap om forekomst av antibiotikaresistens også hos disse dyrene, om resistens direkte kan assosieres til forskrivning av antibakterielle midler, samt betydning med tanke på spredning til mennesker.

Det er svært begrenset med kunnskap om forekomst av resistente bakterier i matvarer som selges i Norge. Generelt er det vanskelig å gjennomføre et prøvetakingsregime for mat som gir en god epidemiologisk oversikt over resistente mikrober, og kun noen få matvarer har derfor vært undersøkt i regi av NORM-VET. De siste årene har det blitt oppdaget at det er et reservoar av ESBL-produserende *E. coli* i fjørfe i Norge. Med bakgrunn i dette ble kyllingkjøtt spesielt undersøkt for ESBL-produserende *E. coli* i 2012 og kalkunkjøtt i 2013. ESBL-produserende *E. coli* ble påvist i 32,2 % av de undersøkte kyllingfiletene (NORM-VET 2012). Andre matvarer er ikke undersøkt for ESBL-produserende *E. coli*. Det er uvisst om reservoaret hos fjørfe kan føre til kontaminering av andre matvarer enn fjorfeprodukter, f.eks. via avrenning fra gjødslede jorder etc til vann som så benyttes som vanningsvann til grønnsaker el.

Det veterinære legemiddelregisteret (VetReg) som nylig er opprettet i Norge samler inn opplysninger om forskrivning og bruk av antibakterielle midler per dyreart, samt hva veterinærene skriver ut til bruk og utlevering i egen praksis. Før data i VetReg kan brukes/publiseres må imidlertid kvaliteten og validiteten undersøkes, og dette arbeidet er enda ikke påbegynt. Dette arbeidet er svært viktig slik at VetReg også kan benyttes til forbedret overvåkning (NORM-VET) inkludert forbruk per dyreart og aldersgrupper.

European Surveillance of Veterinary Antimicrobials (ESVAC), European Medicines Agency, planlegger nå, på oppdrag av EU-Kommisjonen å samle inn data om forbruk av antibakterielle midler per dyreart og aldersgruppe i hele EU/EEA området fra 2015. Siden data som blir levert til VetReg kun er på pakningsnivå, må disse derfor bearbeides for å kunne leveres etter kravspesifikasjonene til ESVAC.

Data fra VetReg er også svært viktige mht. til å evaluere effekten av terapianbefalinger. Siden data i VetReg (rådata) foreligger på pakningsnivå må disse bearbeides for at slike studier kan utføres. Dette er også forutsetningen for å kunne fange opp veterinærer som eventuelt foreskriver antibakterielle midler som ikke er i tråd med anbefalingene eller som har en høy forskrivning av antibakterielle midler.

Koksidiostatika (hovedsakelig narasin) mot encellede parasitter tilsettes for til fjørfe. Disse stoffene har også en antibakteriell effekt. Det er derfor viktig å konsekvensvurdere bruken av narasin til fjørfe. En slik konsekvensvurdering må inkludere en rekke aspekter; bl.a. om narasin fører til økt forekomst av bestemte resistenstyper og mekanismene bak dette, om forbruket av narasin kan reduseres/stoppes uten at det fører til økte sykdomsproblemer (som igjen kan føre til et økt forbruk av antibiotika) og nedsatt dyrevelferd, om det kan være alternative behandlingsformer som ikke har samme antibakteriell effekt.

Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) publiserte våren 2014 en rapport der de vurderte risiko ved å tilsette sink og kobber i fôr til gris og fjørfe (http://www.vkm.no/eway/default.aspx?pid=277&trg=Content_6498&Main_6177=6498:0:31_2368&Content_6498=6187:2023025::0:6569:1::0:0). Bakterier kan utvikle koresistens mot sink/kobber og antibakterielle midler, og dette er også omtalt i rapporten. Kunnskapshullene påpekt av VKM, samt foreslåtte tiltak for reduksjon av bruk av sink og kobber støttes av ekspertgruppen. Disse er ikke videre omtalt i denne rapporten, og da heller ikke tatt med som tiltak med estimerte kostnader.

Reservoar

Tiltak/gjennomføring

1. Utvide overvåkningen av AMR hos landdyr (dvs. NORM-VET) utover det som reguleres i regelverket fra EU. Dette inkluderer jevnlig overvåking av AMR hos andre dyrearter enn de nevnt i regelverket, samt for andre agens og resistensformer enn de som er nevnt i regelverket (eks. LA-MRSA og kinolonresistens), samt mer systematisk overvåking av resistens hos sykdomsfremkallende bakterier.

Estimerte årlige kostnader for en utvidet overvåking (dvs. kostnader utover det som inkluderes i forordning (EU) nr. 652/2013):

- a. Kostnadsoverslag ekstra dyrearter (inkludert familie- og sportsdyr), inkludert ev. andre agens og resistensformer enn i regelverket (estimatene baserer seg på analyser av prøver fra 3 ekstra dyrearter for generell resistens hos *E. coli*, samt spesifikk undersøkelse for kinolonresistens og ESBL):

Analyse av prøver, prosjektledelse mm (Veterinærinstituttet)

NOK 1. 600 000,-

Innsamling av prøver (Mattilsynet, eier, veterinærklinikker, veterinærinstituttet el.)

NOK 400 000,-

- b. Kostnadsoverslag årlig MRSA-overvåking svin (dersom sanering er framtidig strategi):

Analyse av prøver, prosjektledelse mm (Veterinærinstituttet)

NOK 2.100 000,-

Innsamling av prøver (Mattilsynet)

NOK 400.000,-*

**Løst anslag, avhengig av omfang og strategi*

- c. Kostnadsoverslag mer systematisk overvåking av kliniske isolater fra dyr:

Analyse av prøver, prosjektledelse mm (Veterinærinstituttet)

NOK 500 000,-

Innsamling av prøver (veterinærinstituttet, veterinærer, klinikker el.)

NOK 50 000,-

2. Utvide den årlige overvåkningen av AMR i matvarer (NORM-VET) (inkludert importerte matvarer) utover det som reguleres i regelverket fra EU. Dette inkluderer overvåking av AMR hos andre matvarer enn de nevnt i regelverket (spesielt med tanke på grønnsaker) samt for andre agens og resistensformer enn de som er nevnt i regelverket. Det vil være mest aktuelt å gjøre dette i form av kartleggingsstudier for å identifisere ev. problemområder, og da starte med noen matvarer som kan anses som «risikoprodukter» (f.eks. sukkererter, bladsalater, spirer, importert skalldyr). Generelt er det vanskelig å gjennomføre et prøvetakingsregime for mat som gir en god epidemiologisk oversikt over resistente mikrober. Det vil derfor kunne være aktuelt å benytte alternative prøveregimer som f.eks. å undersøke vaskevann for grønnsaker.

Estimerte årlige kostnader for en utvidet overvåking av matvarer, inkludert importerte matvarer (dvs. kostnader utover det som inkluderes i SANCO_11591_2012). Estimatene baserer seg på analyser av prøver fra 3 matvarer for generell resistens hos *E. coli*, samt spesifikk undersøkelse for kinolonresistens og ESBL:

Analyse av prøver, prosjektledelse mm (Veterinærinstituttet)

NOK 3. 500 000,-

Innsamling av prøver (Mattilsynet, produsent, veterinærinstituttet el.)

NOK 300 000,-

3. Kartlegge overlevelse over tid av ESBL-produserende og kinolonresistente *E. coli* i gjødsel fra fjørfe, inkludert etter spredning på jorder. Dette er viktig med tanke på spredning f.eks. via avrenning fra gjødslede jorder til vann som så benyttes som vanningsvann til grønnsaker el., men også med tanke på spredning via fôr. Det bør samtidig samles inn epidemiologiske data for å identifisere ev. risikofaktorer for overlevelse (forstudie for studie beskrevet i tiltak 5). Tiltak 3 kan utføres som en del av overvåking i NORM-VET eller som en egen forskningsstudie.

Kostnadsoverslag

		2015	2016	2017
Analyse av prøver, epidemiologisk analyse av data, prosjektledelse mm.	NOK	1.600 000,-	1.000 000,	0
Innsamling av prøver (Mattilsynet, produsent/næring, prosjekteier el.)	NOK	50 000,-	50 000,-	0

Kontroll/sanering av bærerskap/reservoar & Smittevern/hygiene

4. Identifisere tiltak for å redusere/bekjempe forekomsten av ESBL-produserende *E. coli* hos fjørfe. Basert på overvåkingsdata og data framskaffet i andre prosjekter, bør det utføres en større epidemiologisk studie for å identifisere aktuelle tiltak for reduksjon av ESBL-produserende *E. coli* i norsk fjørfeproduksjon og i kjøtt fra fjørfe. 3-årig forskningsprosjekt.

		2015	2016	2017
Kostnadsoverslag	NOK	1.200 000,-	1.400 000,-	1.400 000

5. Identifisere tiltak for å redusere/bekjempe forekomsten av kinolonresistente *E. coli* (QREC) hos fjørfe og kalkun. Basert på overvåkingsdata og data framskaffet i andre prosjekter, bør det utføres en større epidemiologisk studie for å identifisere aktuelle tiltak for reduksjon av QREC i norsk fjørfeproduksjon og i kjøtt fra disse. 3-årig forskningsprosjekt.

		2015	2016	2017
Kostnadsoverslag	NOK	1.800 000,-	1.800 000,-	1.800 000

6. Undersøke om ESBL-produserende og kinolonresistente *E. coli* har betydning som sykdomsfremkallende bakterier hos fjørfe, eller om de kan føre til spredning av resistensgener til andre sykdomsfremkallende bakterier hos fjørfe. I tillegg til da eventuelt å ha innvirkning på bruk av antibiotika i terapeutisk øyemed, ville dette kunne være viktig med tanke på opprettholdelse av reservoaret. Sykdomsfremkallende bakterier vil lettere kunne oppformeres i en flokk i store mengder enn det en vanlig tarmbakterie som er en del av en balansert tarmflora kan gjøre, og ved bruk av antibakterielle midler pga. sykdom kan spredning av resistensgenene også ekspandere pga. seleksjonspress. Sykdomsfremkallende bakterier kan slik være en viktig faktor som påvirker totalforekomsten av ESBL-produserende og kinolonresistente *E. coli* hos fjørfe. Kontroll av sykdommen vil dermed kunne være et viktig punkt for innsettelse av tiltak for å redusere/bekjempe forekomsten hos fjørfe. Studien kan gjennomføres ved en utvidet genetisk karakterisering av sykdomsfremkallende egenskaper hos ESBL-produserende og kinolonresistente *E. coli* isolater fra overvåkingen i regi av NORM-VET, i kombinasjon med innsamling av prøver og analyse av kliniske isolater fra flokker med sykdomsproblemer. Studien kan utføres som et 2-årig forskningsprosjekt og vil danne grunnlag for og kan gjøres i samarbeid med tiltak 14.

		2015	2016	2017
Kostnadsoverslag	NOK	2.000 000,-	2.000 000,-	0,-

7. Det bør utføres en større epidemiologisk studie for å identifisere aktuelle tiltak for reduksjon av ESBL-produserende *E. coli* og kinolonresistente *E. coli* i gjødsel under norske forhold, og kan også inkludere forsøk som vurderer effekten av forskjellige tiltak. Dette kan utføres som et 2-3-årig forskningsprosjekt.

		2015	2016	2017
Kostnadsoverslag	NOK	0	3.000 000,-	3.000 000,-

Forbruk av antibakterielle midler, biocider etc.

Tiltak/gjennomføring

8. Kvalitets- og validitetsundersøking, samt bearbeiding av data i VetReg må påbegynnes så raskt som mulig allerede i 2014. Dette arbeidet er imidlertid en kontinuerlig prosess som vil trekke ressurser både hos Mattilsynet og hos Veterinærinstituttet.

Estimerte årlige kostnader:

Mattilsynet	NOK	1. 000 000,-
Veterinærinstituttet	NOK	1. 000 000,-

9. Levering av data til ESVAC som fra 2015 vil samle inn data om forbruk av antibakterielle midler per dyreart og aldersgruppe i hele EU/EEA området. Siden data som blir levert til VetReg kun er på pakningsnivå, må disse bearbeides for å kunne leveres etter kravspesifikasjonene til ESVAC. Dataene vil da også bli benyttet til den nasjonale overvåkingen (NORM-VET). Dette punktet er avhengig av at tiltak 8 er innført.

Estimerte årlige kostnader:

Veterinærinstituttet	NOK	500 000,-
----------------------	-----	-----------

10. Analyse av forbruksdata sett opp mot resistensdata fra NORM-VET for å identifisere problemområder og være bakgrunn for tiltak 11 og 12.

Estimerte årlige kostnader:

Veterinærinstituttet	NOK	400 000,-
----------------------	-----	-----------

11. Undersøke effekt av terapianbefalinger, samt fange opp veterinærer som eventuelt foreskriver antibakterielle midler som ikke er i tråd med anbefalingene eller som har en høy forskrivning av antibakterielle midler. Dette punktet er avhengig av at tiltak 8 er innført, og kan benytte data fra tiltak 9.

Estimerte <u>årlige kostnader</u> :	NOK	200 000,-
-------------------------------------	-----	-----------

12. Tilsynskampanjer, samt undersøke effekt av slike kampanjer og ev. oppfølgende holdningskampanjer.

Estimerte årlige kostnader:

Mattilsynet	NOK	1.500.000,-
-------------	-----	-------------

Konsekvenser (burden)

Tiltak/gjennomføring

13. Våren 2014 ble det gjort en samfunnsøkonomisk analyse av forekomsten av LA-MRSA hos svin. Analysen ble utført i løpet av svært kort tid, og det er behov for å kvalitetssikre og videreutvikle spredningsmodellene som ligger til grunn for analysen. Slike modeller vil også være nyttige og kan benyttes i andre sammenhenger senere, f.eks. for å se hvordan et spesielt tiltak kan ha utslag på forekomst og spredning i populasjonen.

		2015	2016	2017
Kostnadsoverslag	NOK	1.000 000,-	0,-	0,-

14. Vurdere konsekvensen reservoaret av ESBL-produserende og kinolonresistente *E. coli* hos fjørfe har for mennesker, ved å studere betydning av disse som sykdomsfremkallende bakterier hos mennesker i Norge, eller om det kan føre til overføring av resistensgener til bakterier som er patogene for mennesker. Karakteriseringen under tiltak 5 vil danne grunnlaget for dette. Studien kan gjennomføres ved en utvidet genetisk karakterisering og sammenlikning av sykdomsfremkallende egenskaper hos ESBL-produserende og kinolonresistente *E. coli* isolater fra overvåkingen i regi av NORM-VET, samt ev. andre bakterier identifisert i tiltak 6, og av ESBL-produserende og kinolonresistente *E. coli* isolater fra overvåkingen i regi av NORM. Forskningsprosjekt, 2 år.

		2015	2016	2017
Kostnadsoverslag	NOK	0,-	1.500 000,-	1.500 000,-

15. Vurdere om bruken av koksidiostatika til fjørfe fører til økt forekomst av bestemte resistenstyper og mekanismene bak dette, om forbruket av narasin kan reduseres/stoppes uten at det fører til økte sykdomsproblemer (som igjen kan føre til et økt forbruk av antibiotika) og nedsatt dyrevelferd, samt om det kan være alternative behandlingsformer som ikke har samme antibakteriell effekt.

		2015	2016	2017
Kostnadsoverslag	NOK	1.500 000,-	1.500 000,-	1.500 000,-

Regulatoriske tiltak

I forbindelse med LA-MRSA utbruddet i 2013 ble det satt spørsmål ved om vi har regelverk/forskrifter som dekker alle aspekter rundt funn av mikrober med spesielle antibakteriell resistens, da spesielt med tanke på LA-MRSA hos svin, men kan også være aktuelt for andre resistensformer som ESBL-produserende *E. coli*, kinolonresistente bakterier eller andre multiresistent bakterier.

Tiltak/gjennomføring

16. Endre forskrift om bruk av legemidler til dyr
 - a. Veterinæren skal velge mest mulig smalspektrede antibiotika
 - b. Veterinæren skal vurdere behovet for mikrobiologisk analyse med tanke på resistens
 - c. Det tydeliggjøres i forskriften at kritisk viktige antimikrobielle midler for humanmedisin bare skal brukes dersom mikrobene er resistente mot andre legemidler
 - d. Det blir strengere vilkår for å sette igjen legemidler hos dyreholder
 - e. Det er viktig at det settes av ressurser til jevnlig og utstrakt tilsyn med legemiddelbruk, slik at veterinærer og dyreholdere blir mer bevisste.
17. Vurdere om det i et helhetsspektiv kan være hensiktsmessig å endre forskriftsregulering eller andre forvaltningstiltak på noen områder, bl.a.
 - a. behandling av gjødsel
 - b. smitteforebyggende tiltak i forhold til utenlandske arbeidere/veterinærer/rådgivere som kommer fra et land med høy forekomst av resistente bakterier i dyrepopulasjonen
 - c. funn av AMR i dyr, mat eller fôr
 - d. import
 - e. ansvar og kostnader ved eventuell bekjempelse/sanering i forbindelse med funn av AMR bakterier
 - f. Innføre meldeplikt for enkelte typer resistens

Kostnadsoverslag

NOK

0,-*

*Det er ikke estimert antall månedsverk som vil gå med her

Vedlegg 4 Autogene Vaksiner

Innspill til tverrdepartemental rapport om reduksjon av utvikling av antibiotikaresistens i Norge (2-årig budsjett)

Norsk husdyrhold drives innenfor det de fleste oppfatter som etisk og faglig akseptable rammer med mål om å produsere mest og billigst mulig mat til en sterkt økende befolkning i Norge. Produksjonsrammene er til dels lagt ved konsesjonsgrenser og produksjonsdyrnæringene har selv finansiert nasjonale dyrehelsetjenester som er med på å bidra til at husdyrholdet fører til minst mulig sykdomsutvikling hos produksjonsdyrene. Likevel er det uunngåelig at det dukker opp sykdommer i husdyrbesetningene som forårsakes av infeksjoner med blant annet bakterier. Alle besetningene har tilgang til veterinære tjenester i slike tilfeller. Når antibiotika blir brukt i husdyrproduksjonen, skjer det ved forskrivning av legemidler som er underlagt god kontroll fra produksjon til salg og i henhold til faglige vurderinger som er godt forankret i en historisk lang føre-var filosofi hos norske veterinærer som tilsier at man tilstreber bruk av legemidler som skal gi lavest mulig uheldige effekter i form av reststoffer i næringsmidler og utvikling av antibiotikaresistens. Det er utviklet oppdaterte terapianbefalinger som grunnlag for bruk av legemidler til både produksjonsdyr og familie-og sportsdyr i Norge.

Husdyrbesetningsstrukturen har endret seg raskt de siste årene, det gjelder alle husdyra, men særlig melkeproduksjonen, fjørfeproduksjonen og svinekjøttproduksjonen. Besetningsstørrelsen har økt og vil trolig komme til å øke.

Gitt de rammene som er beskrevet ovenfor er det nå et faglig grunnlag i Norge til å benytte vaksineringsstrategier som går utover de tradisjonelle der vaksiner som er utviklet for et internasjonalt marked har blitt benyttet til å forbygge velkjente infeksjoner. Ved god helseovervåking i besetningene med oppdatert diagnostikk tilgjengelig er det i dag fullt mulig å produsere såkalte autogene vaksiner som er basert på lokale stedegne mikrober som lager infeksjoner i den enkelte besetning. Autogene vaksiner må ikke erstatte de internasjonalt tilgjengelige vaksiner som er viktige for å forebygge en rekke viktige infeksjoner. Autogen vaksineproduksjon kan supplere de etablerte vaksineproduktene og ikke minst redusere antibiotikabruken i besetningene med en stor andel der det er vedvarende besetningsproblemer med infeksjoner som til dels er stedegne i den enkelte lokale besetning ofte med utgangspunkt i dyras egen bakterieflora.

Ved bruk av dyktige klinikere som utnytter tilgang til gode diagnostiske laboratorier kan de kausale bakterier identifiseres og videre brukes til utvikling av vaksiner til bruk kun i den aktuelle besetning. Kostnadene ved slik vaksineutvikling er i dag overkommelige gitt de besetningsstørrelser vi har i dag. Det finnes tilgjengelig kommersielle tjenester i andre land som kan utnyttes og det kan stimuleres til oppbygging av slike kommersielle tjenester i Norge også.

En endring i bruk av antibiotika gjennom at man kontrollerer langvarige infeksjonsproblemer i besetningene med autogene vaksiner krever en betydelig innsats fra de forskjellige aktører som er nevnt. Trolig kan en økt bruk av autogene vaksiner eller mer dekkende besetningsvaksiner i husdyrproduksjonen føre til en faglig stimulering av involvert personell i den nødvendige kjeden av

helseservice/veterinærtjeneste knyttet til besetningene slik at antibiotika vil bli benyttet enda mer rasjonelt og selektivt enn det som er vanlig i dag.

Regelverket knyttet til bruk av vaksiner er strengt og krever mye administrasjon fra det offentlige. Grunnlaget for et slikt regelverk er blant annet ønsket om å hindre spredning av sykdommer gjennom utilstrekkelig inaktiverede vaksiner. Det trengs trolig en gjennomgang av eksisterende regelverk og en del justeringer i dette for at bruken av autogene vaksiner eller besetningsvaksiner skal få en økt utbredelse. Besetningsvaksiner krever kort produksjonstid og rask igangsetting av bruk i besetningen for at optimal effekt skal kunne oppnås i kontroll av det aktuelle infeksjonsproblem. Derfor trengs en endring i den offentlige kontroll- og godkjenningsrutine rundt slike vaksiner som gjør at autogene vaksiner skal bli gode verktøy i kontroll og forebygging av infeksjoner i produksjonsdyrbesetningene.

For å få koordinert nødvendige tiltak for å vurdere økt bruk av autogene eller besetningsvaksiner i Norge trengs et utvalg med medlemmer fra alle de faggrupper som er involvert i besetningshelse hos produksjonsdyr inkludert fagfolk i det regulatoriske apparatet. Dette utvalget bør arbeide fram en rapport som identifiserer konsekvenser og risiki knyttet til endring i vaksinebruk i besetningene og legge fram konkrete anbefalinger om tiltak som må gjennomføres for å få til økt bruk av besetningsvaksiner i Norge.

Kostnad til utvalgsarbeidet inkludert frikjøp av noe tid hos utvalgsleder og sekretær:

1,5 mill kr i 2014 og 2015

Kostnad til igangsetting av eventuell endret vaksineringspraksis tilknyttet et utvalg av besetninger som oppfølges av veterinær kompetanse med økt diagnostikk for identifisering av agens men også for å evaluere effekt av autovaksinebruk ved besetningsbesøk og økt sykdomsovervåkning inkludert økt bruk av diagnostikk i besetningene:

5 mill kr i 2014

10 mill kr i 2015

Henning Sørum

Norges veterinærhøgskole, 14. november 2013

Vedlegg 5. Beskrivelse av tiltak antibiotikaresistens – miljø, Budsjett for 2015-2017

Antibiotikaresistens er et sammensatt problem og det mangler en helhetlig forståelse av biologiske og menneskeskapte faktorer som hindrer eller fremmer resistensutvikling i Norge. Det er for eksempel begrenset med kunnskap om hvor og hvordan resistens oppstår og spres mellom bakterie og verts populasjoner, hvordan resistensmønstre opprettholdes eller endres over tid, herunder forståelse av sammenhenger mellom forbruk og seleksjon for resistens.

Antibiotikaresistens kan via ulike mekanismer for horisontal genoverføring (HGT) flyte mellom bakteriepopulasjoner i ulike naturmiljø og kliniske miljø. Slike populasjoner kan derfor være både mottagere, reservoar og donorer av resistensgener. Det ble tidligere antatt at spredning av resistens skjer i hovedsak fra menneskeskapte miljø til naturmiljø, og at lavere grad av eksponering til farmasøytisk produserte antibiotika gir lavere forekomst av resistens. Nyere studier (Cytryn, 2013) indikerer imidlertid at en endimensjonal model for genflyt ikke er egnet til å forklare hvordan resistens oppstår og spres i naturmiljø og kliniske miljø. Naturmiljø og bakterier som ikke fremkaller sykdom kan også være en donor av ulike resistensdeterminanter til kliniske miljø og sykdomsfremkallende bakterier.

For å forstå hvordan naturmiljøet kan bidra til å spre resistens er det viktig å kartlegge tilstedeværelsen og omfanget av resistens i ulike miljø i Norge. Naturmiljø består av en rekke ulike bakteriesamfunn i for eksempel tarmkanalen til viltlevende dyr og fugler, i jord, ferskvann, sjø og sedimenter. Slike miljø er per i dag bare lite undersøkt med hensyn på forekomst av resistens (Glad et al., 2008). Kunnskap om resistens (både ervervet og fenotypisk/intrinsisk) i ulike naturmiljø i Norge er sporadisk og mangelfull (Glad et al., 2010ab). I regi av Norm-Vet har det blitt undersøkt resistens i et begrenset antall prøver av tarmbakterien *E. coli* fra hhv rødrev, hjortedyr, reinsdyr. Resultatene indikerer en generell lav forekomst av resistens. Det ble imidlertid påvist multiresistente *E. coli* fra rødrev og blant disse også resistens mot fluorokinoloner og gentamicin, noe som indikerer spredning av resistens i miljøet mot viktige grupper av antibiotika som benyttes til terapeutisk behandling av mennesker.

Kunnskap om resistenssituasjonen i naturmiljøet i Norge vil sette oss bedre i stand til å identifisere sammenhenger mellom resistens i miljøet og spredning av resistens til sykdomsfremkallende bakterier. Slik kunnskap er nødvendig for å kunne identifisere og etablere effektive tiltak for å bekjempe antibiotikaresistens. I tillegg er det viktig å forstå i hvilken grad farmasøytisk produserte antibiotika persisterer i miljøet over tid. Ulike grupper av antibiotika har ulike "økoskygger" og kan derfor selekttere for resistens i bakteriepopulasjoner i miljø som ikke har tilsiktet eksponering til antibiotika. For eksempel ved spredning av kloakk, siden de fleste antibiotika ikke i vesentlig grad brytes ned av kroppens fordøyelsessystem.

Tiltaksområde 1. Reservoar

I det følgende skisserer vi forslag til kartlegging av antibiotikaresistens i norske naturmiljø:

- 1) En kartlegging må gjennomføres på representative organismer, områder og gi et utvalg av prøvemateriale som gir et godt grunnlag for å trekke konklusjoner med hensyn på diversitet og prevalens av resistens. Det foreslås en innledende vurdering og utvelgelse av viltlevende pattedyr, fugler, vann, avløp og jord med ulik grad av eksponering for antibiotika. Det bør velges ut 2-3 områder med ulik eksponeringsgrad til mikrobepopulasjoner fra andre miljø. Det bør også gjøres en vurdering av hvilke tidspunkt det er best å foreta prøveuttak og det oppfordres til at det vurderes om allerede etablerte prøveutaksområder kan benyttes. Videre bør prøveutvalget i kartleggingen begrenses til å undersøke resistensforekomst av utvalgte representanter for de ulike hovedklassene av antibiotika. Dette utvalget må sees i sammenheng med forbruksmønster av antibiotika i Norge. Et viktig element er miljøbaserte studier av forekomst av spesifikke naturlige varianter av antibiotikaresistensmarkør (ARM) gener benyttet i GMO (*nptII*).
- 2) I sammenheng med denne kartleggingen er det viktig å forstå utilsiktet eksponering til antibiotika tilført miljøet via kloakk eller husdyrgjødsel. Kjemiske analyser av antibiotika konsentrasjoner må vurderes som en del av karakteriseringen av prøvematerialet som benyttes i kartleggingen (se tiltaksområde 6).

Kostnader: Miljøreservoarer, innledende desk studie av metode og datagrunnlag
2015: **500 000 NOK**

- 3) Kartlegging av antibiotikaresistens i områder og dyr. Det er her gitt noen forslag til områder, i tillegg kommer behovet for geografisk spredning, og behovet for å fange opp variasjon i mikrobepopulasjoner over årstider. Utvalget vil avhenge av konklusjonen fra vurderingene under punkt 1.

a) Jord

Prøvetaking omfatter minst tre områder med ulik grad av potensiell eksponering for antibiotika. Mulige områder kan være: Område 1) høy grad av eksponering (for eksempel beiteområder for husdyr hvor antibiotika er brukt i behandling), Område 2) middels grad av eksponering (for eksempel offentlig park med stor menneskelig påvirkning), Område 3) lav grad av eksponering (for eksempel skog hvor det er liten grad av menneskelig påvirkning).

Kostnader: prøveinnsamling, metodeutvikling og analyse:	2 500 000NOK
Årlig fordeling:	
2015: oppstart, prøveinnsamling	500 000 NOK
2016: prøveinnsamling, metodeutvikling, analyse	1 500 000 NOK
2017: databehandling, rapport	500 000 NOK

b) Viltlevende pattedyr

1-2 pattedyrarter for hvert område med ulik grad av eksponering for antibiotika.

Mulige områder for uttak kan være:

Område 1) høy grad av eksponering (for eksempel beiteområder for husdyr hvor antibiotika er brukt i behandling),

Område 2) middels grad av eksponering (for eksempel offentlig park med stor menneskelig påvirkning),

Område 3) lav grad av eksponering (for eksempel skog hvor det er liten grad av menneskelig påvirkning)

Kostnader: prøveinnsamling (3 perioder) og analyse: **1 500 000 NOK**

Årlig fordeling:

2015: oppstart, prøveinnsamling 300 000 NOK

2016: prøveinnsamling, analyse 1 000 000 NOK

2017: databehandling, rapport 200 000 NOK

c) Fugler

Valg av dyr og område avhenger av resultatet fra punkt 1, men mulige områder kan være 1-2 arter som trekker fra områder med stor andel av antibiotikaresistente mikroorganismer og 1-2 arter av standfugler med lav og høy potensiell eksponering.

Kostnader: prøveinnsamling (3 perioder) og analyse: **1 000 000 NOK**

Årlig fordeling:

2015: oppstart, prøveinnsamling 200 000 NOK

2016: prøveinnsamling, analyse 700 000 NOK

2017: databehandling, rapport 100 000 NOK

d) Avløp / vann

Det bør velges ut 2-3 prøvetakingsområder med ulik grad av potensiell eksponering for antibiotika og/eller antibiotikaresistente mikroorganismer

Mulige områder:

Område 1) høy grad av eksponering (for eksempel avløp fra sykehus)

Område 2) middels grad av eksponering (for eksempel renseanlegg)

Område 3) lav grad av eksponering (avløp fra industri uten bruk av antibiotika)

Ferskvannskilder bør også vurderes.

Kostnader: prøveinnsamling (3 perioder), metodeutvikling og analyse: **2 700 000 NOK**

Årlig fordeling:

2015: oppstart, prøveinnsamling 500 000 NOK

2016: prøveinnsamling, metodeutvikling, analyse 1500 000 NOK

2017: databehandling, rapport 700 000 NOK

e) Marine miljø

Dekkes av forslaget fra NIFES

f) Forekomst av naturlige varianter av ARM gener i GMO.

prøveinnsamling (3 tidsperioder) fra utvalgte miljø, som over. Metodeutvikling og analyse, inkludert innledende analyse av forekomst av *nptII* selektive agens i miljø. Analysene må også inkludere kvantitative estimater og molekylær identifisering av vertsbakterie, hvis forekomst påvises.

Kostnader: Genøk-Nasjonalt kompetansesenter i biosikkerhet	3 700 000 NOK
Årlig fordeling:	
2015: oppstart, prøveinnsamling	700 000 NOK
2016: prøveinnsamling, metodeutvikling, analyse	1500 000 NOK
2017: analyse, databehandling, rapport	1500 000 NOK

Kartleggingsstudiene beskrevet under tiltaksområde 1 vil gi et godt bilde av resistensmønsteret i mikroorganismer fra ulike miljø i Norge. Avhengig av resultatene som oppnås vil et mulig tiltak være overvåking av bestemte miljø med hensyn på utvikling av resistens. Det forventet at denne kunnskapen vil gi oss informasjon om det er behov for å sette inn tiltak i bestemte områder for å begrense spredning av antibiotikaresistente mikroorganismer.

Resultatene vil også være et viktig bidrag til å forstå hvordan lavdose eksponering til antibiotika påvirker resistensutvikling i bakterier, samt gi et godt grunnlag for prioritering av videre basalforskning på området.

Tiltaksområde 6. Bruk av antibiotika/biocider og andre selektive agens

Også lave konsentrasjoner av antibiotika og andre selektive agens kan bidra til seleksjon av resistente bakterier i ulike miljø. Forekomst av antibiotika i lave konsentrasjoner kan forventes i miljø som eksponeres til kloakk og avrenning fra husdyrhold/gjødsel fra kilder hvor antibiotika benyttes i human og veterinærmedisin. Andre stoffer, som tungmetaller, desinfeksjonsmidler og noen farmasøytiske midler og stoffer i kosmetikk kan via sammenfallende eller "linked" seleksjon bidra til spredning og opprettholdelse av resistens.

I kartleggingsstudiene foreslått under tiltaksområde 1. kan det samtidig gjøres en vurdering av eksponering for biocider og andre selektive agens. Data oppnådd under tiltaksområde 1. vil da gi grunnlag for å etablere tiltak/forskning på bestemte biocider og/eller tungmetaller som potensielt selekterer for eller opprettholder resistens i bakteriepopulasjoner.

Kostnader: metodeutvikling, prøveinnsamling, analyse	2 700 000 NOK
Årlig fordeling:	
2015: oppstart, prøveinnsamling	700 000 NOK
2016: prøveinnsamling, metodeutvikling, analyse	1000 000 NOK
2017: databehandling, rapport	1000 000 NOK

Grunnforskning på utvalgte biocider/tungmetaller for å avdekke betydningen av dem i resistensutvikling.

Kostnader: forskningsprosjekt, basalstudier (3 år, 2014-2016)	4 000 000 NOK
--	----------------------