

RAPPORT

2020

ANTIBIOTIKARESISTENS

Kunnskapshull, utfordringer
og aktuelle tiltak
Status 2020

Gunnar Skov Simonsen (leder)

Jan Erik Berdal

Kari Grave

Kjell Hauge

Lene K. Juvet

Bjørn Tore Lunestad

Ingvild Riisberg

Guri Rørtveit

Anne Margrete Urdahl

Christine Årdal

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for Smittevern, miljø og helse
Desember 2020

Tittel:

Antibiotikaresistens - Kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Status 2020

Forfattere:

Gunnar Skov Simonsen (leder)
Jan Erik Berdal
Kari Grave
Kjell Hauge
Lene K. Juvet
Bjørn Tore Lunestad
Ingvild Riisberg
Guri Rørtveit
Anne Margrete Urdahl
Christine Årdal

Oppdragsgiver:

Helse og omsorgsdepartementet.

Publikasjonstype:

Rapport

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen

Grafisk design omslag:

Fete Typer

ISBN elektronisk utgave 978-82-8406-153-5

Sitering: Simonsen GS, Berdal JE, Grave K, Hauge K, Juvet LK, Lunestad BT, Riisberg I, Rørtveit G, Urdahl AM, Årdal CO. Antibiotikaresistens - Kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Status 2020. [Antimicrobial resistance – knowledge gaps, challenges and relevant measures. Status 2020. Rapport 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Sammendrag

Antimikrobiell resistens (AMR) er en global trussel mot helse og velferd hos mennesker og dyr. Den grunnleggende forståelsen av AMR har ikke endret seg over det siste tiåret, men vi har fått mer detaljert innsikt i hvordan resistens oppstår, selekteres og kan spre seg innad hos og mellom mennesker, dyr og i miljøet. Det er nødvendig å se utfordringene knyttet til AMR i et helhetlig Én helse - perspektiv. Den overordnede strategiske utfordringen på tvers av sektorer er hvordan Norge kan opprettholde sin gode nasjonale AMR-status hos mennesker og dyr, samt for mat. I tråd med føre-var-prinsippet er det viktig å begrense utvikling og spredningen av AMR gjennom målrettede tiltak mot dokumenterte drivere av AMR-utviklingen. De sentrale tiltakene vil fortsatt være knyttet til å redusere behovet for antibiotika, øke treffsikkerheten ved antibiotikaforskrivning og hindre spredning av resistente bakterier. Vi har imidlertid ikke nok kunnskap om hvordan vi skal oppnå dette på en best mulig måte.

Regjeringens strategi mot antibiotikaresistens (2015-2020) hadde fokus på at forbruket av antibiotika til mennesker og dyr måtte reduseres. De konkrete målsettingene for helse-tjenesten er i stor grad oppnådd, både når det gjelder totalforbruk i samfunnet og bruk av spesielt resistensdrivende midler i helseinstitusjoner. Ekspertgruppen finner det ikke hensiktsmessig å anbefale nye, spesifikke mål for generell reduksjon av antibiotikabruken hos mennesker, men foreslår en rekke tiltak som kan forbedre kvaliteten av forskrivningen. For dyr, inkludert oppdrettsfisk, er alle reduksjonsmålene oppfylt, og det er ikke dokumentert grunnlag for å anbefale nye generelle reduksjonsmål.

Et godt smittevern kan forebygge infeksjoner og hindre spredning av resistente mikrober. Regjeringen utga «Nasjonal handlingsplan for et bedre smittevern innenfor helse-tjenesten» i 2019. Ekspertgruppen vil understreke nødvendigheten av å følge opp og videreutvikle tiltakene i denne handlingsplanen. Godt forebyggende arbeid utenfor institusjonene og god dyrehelse er også avgjørende for å begrense smittespredning og derved opprettholde et lavt forbruk av antibiotika til mennesker og dyr. Ekspertgruppen foreslår flere tiltak, inkludert økt satsing på forskning, på dette området.

Bakterier med naturlig forekommende resistens finnes i alle miljøer. I tillegg kan resistente bakterier, resistensgener og kjemikalier som gir resistens hos bakterier slippes ut i miljøet, som dermed kan fungere både som reservoar og spredningsvei for antibiotikaresistens. Det er knyttet store kunnskapshull til hvilken rolle miljøet spiller for utvikling og spredning av resistente bakterier og resistensgener, og hvordan disse flyter mellom miljøet, inkludert ville dyr, og mennesker og husdyr. Det er derfor viktig å styrke vår kunnskap om miljøets rolle i utvikling og spredning av antibiotikaresistens i Norge og globalt. Denne kunnskapsoppdateringen viser at det er få og små studier om antibiotikaresistens i miljøet. I flere av studiene benyttes det svært forskjellige metoder, noe som gjør det vanskelig å sammenligne resultater på tvers av studiene. Det anbefales derfor at forskningsinnsats også rettes mot utvikling av standardiserte metoder for påvisning av AMR i miljøbakterier fra ulike økosystemer. Videre er det behov for mer kunnskap og omfattende studier om ulike tilførsler og spredningsveier for AMR i miljøet, basert på standardiserte metoder. Dette kan gi grunnlag for å vurdere om og på hvilke områder det bør iverksettes overvåking av AMR i norsk natur.

AMR-situasjonen i Norge er gunstig i internasjonal sammenheng, men dette fører også til spesielle utfordringer og forpliktelser. Menneskelig reiseaktivitet og handel med dyr og matvarer over landegrensene, bidrar til import av AMR. Norge bør i fellesskap med land i tilsvarende situasjon drive fram både basalforskning, anvendt forskning og innovasjon

som kan svare på våre spesifikke problemstillinger. Vi må også støtte internasjonale initiativer og land som er kommet kortere i arbeidet mot AMR. Norge har sterk egeninteresse av å styrke helseberedskapen gjennom utvikling av nye diagnostiske hjelpemidler, antibiotika og alternative behandlingsstrategier, økt forsyningsikkerhet for kritiske legemidler og forbedret AMR-situasjon på globalt nivå.

Executive Summary

Antimicrobial resistance (AMR) is a global threat to the health and welfare of humans and animals. The basic understanding of AMR has not changed over the last decade, but we have gained more detailed insights into how resistance arises, is selected for and spreads within and between humans, animals, and the environment. It is necessary to see the challenges associated with AMR in a holistic “One Health” perspective. Norway’s primary cross-sectoral challenge is how to maintain the current favorable AMR status in humans, animals, and the food supply. As a precautionary principle, the development and spread of AMR should be limited through targeted measures against documented resistance drivers. The key measures will continue to be related to reducing the need for antibiotics, improving the quality of prescribing, and preventing the spread of resistant bacteria. However, the best way to achieve these measures has not yet been identified.

The Norwegian National Strategy against Antibiotic Resistance (2015-2020) primarily focused on reducing the consumption of antibiotics in humans and animals. The goals for the human health service have largely been achieved, both in terms of total human consumption of antibiotics and the use of particularly resistance-driving antibiotics in healthcare institutions. There is not a sufficient basis to recommend new, specific measures for a general reduction of human antibiotic use. Rather we propose several measures that can improve the quality of prescribing. For animals, including farmed fish, all the reduction targets have been reached, and there is no evidentiary basis for recommending new general reduction targets.

Good infection prevention and control measures can avert infections and the spread of resistant microbes. The Norwegian government published the National Action Plan for Better Infection Prevention and Control within the Health Service in 2019. The expert group emphasizes the need to follow up and further develop the measures in this action plan. Targeted preventative measures outside healthcare institutions as well as continuous efforts to improve animal health are also crucial to limit the spread of infections and thereby preserve low levels of antibiotic use in both humans and animals. The expert group proposes several measures in this area, including increased research investment.

Naturally occurring, resistant bacteria are found in all environments. Additionally, resistant bacteria, resistance genes, and chemicals that select for antibiotic resistance may be released into the environment, which can thus function both as a reservoir and provide a route of dispersal. There are considerable knowledge gaps related to the role of the environment in the development and spread of resistant bacteria and resistance genes, including possible transfer between domestic and wild animals as well as humans. It is therefore important to strengthen the knowledge base regarding the role of the environment in the development and spread of antibiotic resistance in Norway and globally. There are few and small-scale studies on antibiotic resistance in the environment. The detection methods vary widely, making it difficult to compare results across studies. Research is needed to develop standardized methods for the detection of AMR in environmental bacteria from a variety of ecosystems. Furthermore, there is a need for greater evidence from comprehensive studies on different inputs and distribution routes for AMR in the environment, based on standardized methods. This can provide a basis for determining whether and what type of environmental AMR monitoring is suitable for Norway.

The Norwegian AMR situation is favourable compared to most other countries, yet this leads to some unique challenges and obligations. AMR may be imported to Norway through human travel, cross-border trade of animals, and import of food. Norway, together with countries in a similar situation, should promote both basic and applied research as well as innovation targeted to our specific challenges. Norway must also support global initiatives and individual countries to improve their AMR situations. Norway has a strong self-interest in strengthening health preparedness through the development of new diagnostics, antibiotics and alternative treatment strategies, increased security of supply for critical medicines, and generally improving the global AMR situation.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	3
Executive Summary	5
1 Innledning	9
1.1 Bakgrunn for rapporten	9
1.2 Løsning av oppdraget	9
2 Mikrobiologisk grunnlag for resistens	11
3 Antibiotikaresistens i samfunn og helsetjeneste	14
3.1 Den generelle befolkningen	14
3.1.1 Bærerskap i befolkningen	14
3.1.2 Sykdomsbyrde	14
3.1.3 Smittevern som forbyggende tiltak mot antibiotikaresistens	15
3.1.4 Arbeid for å endre holdninger og kunnskap i befolkningen	16
3.1.5 Vaksiner som forbyggende tiltak mot antibiotikaresistens	17
3.1.6 Befolkningens reisevirksomhet - betydning for antibiotikaresistens	18
3.2 Felles utfordringer i primær- og spesialisthelsetjenesten	18
3.2.1 Forekomst av AMR i norsk helsetjeneste	18
3.2.2 Måloppnåelse i gjeldende strategi	19
3.2.3 Riktig antibiotikabruk er en klinisk utfordring	19
3.2.4 Økende behov for antibiotika på grunn av medisinske fremskritt	20
3.2.5 Økende behov som følge av demografiske endringer	20
3.2.6 Helsetjenestens utfordringer innen diagnostikk	21
3.2.7 Helsetjenestens utfordringer innen behandling	21
3.3 Primærhelsetjenesten: Utfordringer og mulige strategier	22
3.3.1 Status for primærhelsetjenesten	22
3.3.2 Ny forskningsbasert kunnskap for primærhelsetjenesten, kunnskapshull og sentrale utfordringer	24
3.3.3 Prioriterte tiltak for riktig antibiotikabruk i primærhelsetjenesten	25
3.4 Spesialisthelsetjenesten	26
3.4.1 Utfordringer i spesialisthelsetjenesten.	26
3.4.2 Status, kunnskapshull og tiltak i spesialisthelsetjenesten.	27
3.5 Områdespesifikke tiltak for antibiotikaresistens i samfunn og helsetjeneste	31
4 Dyr, planter og mat	36
4.1 Innledning	36
4.2 Dyrehelse og forebygging av sykdom. Valg av forbruk av antibiotika	36
4.2.1 Status og kunnskapshull: God dyrehelse og forebygging av sykdom	36
4.2.2 Status og kunnskapshull: Riktig bruk av antibiotika	37
4.2.3 Status og kunnskapshull: Overvåking og forbruk av antibiotika	38

4.3 AMR hos dyr og i animalske produkter	40
4.3.1 Matproduserende landdyr, kjøtt og andre animalske produkter	40
4.3.2 Resistensformer/resistente bakterier regnet som spesielt viktige i et Én helse - perspektiv	42
4.3.3 Kjæledyr og hest	43
4.4 AMR i planteproduksjonen	44
4.4.1 Antibiotikaresistens	44
4.4.2 Azolresistens	45
4.5 Områdespesifikke tiltak for AMR knyttet dyr, planter og mat	45
5 Natur og miljø	51
5.1 Forekomst av antibiotikaresistens i norsk natur	53
5.1.1 Terrestriske økosystemer	53
5.1.2 Byer og tettsteder	55
5.1.3 Polare økosystemer	55
5.1.4 Ferskvann	56
5.1.5 Hav og kyst	57
5.2 Andre kjemiske forbindelser enn antibiotika som selekterer for resistens	59
5.3 Avløpssystem som mulig spredningsvei for AMR	61
5.4 Metoder for å påvise AMR	63
5.5 Oppsummering kunnskapsbehov på tvers av hovedøkosystemene	63
5.6 Områdespesifikke tiltak for AMR knyttet til natur og miljø	64
6 Globale utfordringer	66
6.1 Ny kunnskap og samarbeid relatert til forskning og utvikling (FoU) av teknologier	66
6.1.1 Antibiotika og andre behandlingsstrategier	66
6.1.2 Vaksiner	68
6.1.3 Diagnostikk	69
6.1.4 Kunnskapshull og strategiske utfordringer	69
6.2 Ny kunnskap og samarbeid relatert til beredskap og forsyningssikkerhet	70
6.2.1 Kunnskapshull og strategiske utfordringer	70
6.3 Områdespesifikke tiltak for AMR knyttet til global helse	71
7 Forslag til tiltak kommende periode	73
Referanser	83
Vedlegg	106
Vedlegg 1. Ordliste.	106
Vedlegg 2. Antibiotikaresistens i samfunn og helsetjeneste til Kapittel 3.	109
Vedlegg 3. Dyr, planter og mat til Kapittel 4.	110
Vedlegg 4. Natur og miljø til Kapittel 5.	117

1 Innledning

1.1 Bakgrunn for rapporten

En tverrsektoriell ekspertgruppe, ledet av Folkehelseinstituttet, utarbeidet i 2014 en rapport om antibiotikaresistens med beskrivelse av kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak i Norge. Regjeringens nåværende nasjonale strategi mot antibiotikaresistens har virkeperiode fra 2015 til 2020. I forlengelse av strategien er det utarbeidet handlingsplaner som blant annet omfatter redusert forbruk av antibiotika til mennesker og husdyr, samt bedring av smittevern og biosikkerhet innen henholdsvis helsetjeneste og hos matproduserende dyr.

For å planlegge innsatsen mot antibiotikaresistens etter 2020, oppnevnte Helse- og omsorgsdepartementet (HOD), Landbruks- og matdepartementet (LMD), Nærings- og fiskeridepartementet (NFD) og Klima og miljødepartementet (KLD) en ny tverrsektoriell ekspertgruppe om antibiotikaresistens i 2020. Oppdraget ble spesifisert i brev fra Helse- og omsorgsdepartementet til Folkehelseinstituttet datert 26.11.2019:

*Folkehelseinstituttet gis med dette i oppdrag å lede en tverrsektoriell ekspertgruppe som skal oppdatere rapporten **Antibiotikaresistens - kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak (FHI 2014)**. Den nye rapporten skal danne grunnlaget for arbeidet med en ny tverrdepartemental strategi mot antibiotikaresistens. Vi ønsker en oppdatering av relevant kunnskap som er tilkommet etter 2014 som grunnlag for den nye strategien og spesielt kunnskap som kan ha strategisk relevans. Deltagere i ekspertgruppen vil være tre fra helsesiden hvorav en sekretariatsleder fra FHI; andre deltagere i ekspertgruppen vil være inntil to eksperter fra kunnskapsinstitusjoner underlagt hvert av departementene LMD, NFD og KLD. Ekspertgruppen står fritt til å konsultere andre personer og institusjoner ved behov.*

Ekspertgruppen har hatt følgende medlemmer:

Gunnar Skov Simonsen (leder),	Folkehelseinstituttet / HOD
Jan Erik Berdal,	Akershus Universitetssykehus / HOD
Kari Grave,	Veterinærinstituttet / LMD
Kjell Hauge,	Mattilsynet / LMD
Lene K. Juvet,	Folkehelseinstituttet / HOD
Bjørn Tore Lunestad,	Havforskningsinstituttet / NFD
Ingvild Riisberg,	Miljødirektoratet / KLD
Guri Rørtveit,	Universitetet i Bergen / HOD
Anne Margrete Urdahl,	Veterinærinstituttet / LMD
Christine Årdal,	Folkehelseinstituttet / HOD

1.2 Løsning av oppdraget

Ekspertgruppen legger følgende tolkning og avgrensning av oppdraget til grunn i utformingen av denne rapporten:

Oppdateringen tar utgangspunkt i rapporten «Antibiotikaresistens - kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak» og forutsetter at kunnskapsgrunnlaget fram til 2014 i all hovedsak er inkludert der. Ekspertgruppen vil oppsummere kunnskapsgrunnlaget om riktig bruk av antibiotika, antibiotikaforbruk og antibiotikaresistens, samt trekke fram spesielt viktige og relevante risikovurderinger og studier. Ekspertgruppen vil bare

unntaksvis trekke fram litteratur fra før 2014, der denne er mangelfullt belyst eller må fortolkes på en ny måte.

Antimikrobiell resistens (AMR) betyr at mikroorganismer har motstandsdyktighet mot antimikrobielle midler, og ekspertgruppen vil rette fokus mot ervervet resistens til forskjell fra iboende resistens, som fra naturens side finnes hos alle eksemplarer av en gitt type mikrobe. Antimikrobielle midler brukes til å bekjempe ulike mikroorganismer, slik som sopp, virus, bakterier og parasitter. Vi bruker antimykotika mot sopp, antiviralia mot virus, antiparasittære midler mot parasitter og antibiotika mot bakterier. I dette arbeidet har ekspertgruppen valgt å bruke AMR, antibiotikaresistens og antibakteriell resistens som synonymer. Som i 2014 vil vi i all hovedsak legge vekt på resistens mot antibakterielle midler, men problemstillinger rundt bruk- og forbruk av soppmidler (antimykotika) og resistens mot disse vil også bli belyst.

Kunnskapsoppdateringen skal danne grunnlag for departementenes nye, felles strategi på området. Det er lagt spesiell vekt på kunnskap om utvikling, spredning og forebygging av antibiotikaresistens, for å sikre at antibiotika fortsatt er virksomme i fremtiden. Ekspertgruppen vil prioritere situasjonen i Norge, men det internasjonale perspektivet vil også bli trukket inn fordi internasjonale forhold har konsekvenser både for norsk folkehelse og for det globale samarbeidet mot resistens (ECDC, WHO, EFSA, OIE, EMA, EEA, FAO, Codex Alimentarius osv.).

Ekspertgruppens rapport peker på forslag til tiltak som de fire departementene (HOD, LMD, NFD, KLD) kan følge opp innenfor sine ansvarsområder. Det legges ikke fram kostnadsestimater for de ulike forslagene.

Ekspertgruppen hadde opprinnelig frist for oppdraget til 30. juni 2020, men på grunn av koronaviruspandemien ble fristen utsatt til november 2020. Det er gjennomført tre fysiske møter / videokonferanser i tillegg til korrespondanse via epost.

Ekspertgruppens medlemmer takker for oppdraget, og håper rapporten vil bidra til økt oppmerksomhet om AMR og føre til konkrete tiltak for å begrense den trusselen antibiotikaresistens utgjør for menneske, dyr, planter og miljø under norske forhold.

3.12.2020

2 Mikrobiologisk grunnlag for resistens

Den grunnleggende forståelse av antibiotikaresistens har ikke endret seg siden 2014. Gener som koder for ulike typer resistens er til stede overalt i våre omgivelser, og mutasjoner som kan føre til resistens vil oppstå spontant uavhengig av menneskelig påvirkning gjennom for eksempel bruk av antibiotika. Utbredelsen av resistens som er av betydning for folke- og dyrehelse, vil imidlertid øke ved eksponering for antibiotika. Tiltak for å begrense forekomsten av resistens vil derfor være rettet mot å unngå all unødvendig bruk av antibiotika og å hindre spredning av resistente bakterier gjennom smittevern og annet forebyggende arbeid både hos mennesker og dyr. Dette vil også bidra til å redusere reservoaret av antibiotikaresistente bakterier i miljøet.

Mange resistensmekanismer er beskrevet på et detaljert nivå, og påvisning av spesifikke resistensgener har fått en sentral plass innenfor både overvåking og diagnostikk. Det er en økende erkjennelse av at AMR også omfatter komplisert regulering av hvordan resistensgener uttrykkes og av andre biologiske prosesser i bakteriene. På disse områdene er det fortsatt betydelige kunnskapshull.

All bruk av antibiotika selekterer for resistens, men det er ikke faglig grunnlag for å definere hva som er et forsvarlig nivå av antibiotikaforbruk eller entydig fastslå hvilke antibiotika som er de mest resistensdrivende. Epidemiologiske studier har vist en klar sammenheng mellom høyt forbruk av antibiotika og økt forekomst av resistens, og assosiasjonen er spesielt sterk for antibiotika som virker mot et bredt spekter av bakterier. Dette samsvarer med mikrobiologiske eksperimenter der enkelte antibiotikatyper, som fluorokinoloner og 3.- og 4. generasjons cefalosporiner, selekterer for resistens i større grad enn antibiotika med effekt mot færre typer bakterier. Nyere forskning har også vist at meget lave konsentrasjoner av antibiotika kan ha betydning for resistensutvikling (1). Lave antibiotikakonsentrasjoner kan påvirke bakteriecellene slik at forekomsten av mutasjoner og overføring av arvestoff mellom bakteriene øker. Eksponering for antibiotika vil dermed ikke bare selektere for tilfeldig oppståtte subpopulasjoner med forhøyet minste hemmende antibiotikakonsentrasjon (MIC), men også direkte fremme slike endringer i bakteriene. Det er videre dokumentert at biocider, tungmetaller og andre legemidler enn antibiotika kan selektere for resistens (2). Prosesser der resistens mot ett stoff også gir resistens mot et annet blir omtalt som ko-seleksjon. Vår kunnskap om hva dette betyr i en større sammenheng er fortsatt mangelfull.

Et viktig utviklingstrekk gjennom de siste tiårene er at vi har fått mer kunnskap om sammenhengen mellom resistens innenfor humanmedisin og hos husdyr. Det er videre økt forståelse for betydningen av AMR i miljøet (3). Studier har vist at miljøbakterier kan representere et reservoar for nye karbapenemase-gener (4). Én helse-begrepet anerkjenner at helsen til mennesker er koplet til dyrs helse, samt til natur og miljø som både dyr og mennesker lever i (5;6). Mange av mikrobene som infiserer dyr og mennesker deler økosystem, og miljøet kan derfor opptre som et reservoar for antibiotikaresistente bakterier. Innsats kun innenfor én sektor vil ha liten mulighet til å begrense problemet, og det er derfor viktig med en tverrsektoriell tilnærming. Én helse - perspektivet bør nedfelles i strategier for interdisiplinært samarbeid og kommunikasjon om antibiotikaresistens hos mennesker, hos dyr, i mat og i natur og miljø, noe EUs Én helse handlingsplan mot antimikrobiell resistens er et eksempel på. For mange bakterietyper av klinisk relevans i humanmedisinen, spesielt tarmbakterier, har bevisstheten om Én helse hatt stor betydning for arbeidet mot resistens. I den foreliggende rapporten er det lagt vekt på å presentere ny kunnskap innenfor rammen av Én helse. Man kan imidlertid ikke fortolke alle aspekter av AMR innenfor dette begrepet. Resistensproblemer knyttet til spesifikt

humanpatogene mikrober, som tuberkelbasiller, pneumokokker og gonokokker, krever målrettede tiltak der Én helse - begrepet ikke er relevant.

Antibiotikaresistens kan forekomme hos alle typer bakterier og mot alle typer antibiotika. Det er naturligvis spesielt oppmerksomhet rundt bakterier av klinisk betydning for mennesker og dyr, og resistens mot antibiotikatyper som er viktige innenfor human- og/eller veterinærmedisin. I årene rundt årtusenskiftet var det både i Norge og internasjonalt mye oppmerksomhet om resistens hos Gram-positive bakterier, og da spesielt meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) og vankomycinresistente enterokokker (VRE). MRSA og VRE representerer fortsatt betydelige utfordringer, men over de senere år har Gram-negative tarmbakterier med produksjon av bredspektrede betalaktamaser (ESBL) blitt et stadig mer dominerende problem. De mest ekstreme variantene av ESBL-bakterier er også resistente mot antibiotikaklassen karbapenemer (karbapenemresistente tarmbakterier – CRE). Det er økende import av slike mikrober til Norge.

Den årlige NORM/NORM-VET-rapporten (7) presenterer detaljerte oversikter fra resistensovervåkingen i Norge. Overvåkingen gir beskrivelser av hvordan forekomsten av antibiotikaresistens endrer seg over tid, men vi har fortsatt begrenset kunnskap om betydningen av ulike drivere i disse prosessene. Noen ganger kan vi forklare de epidemiologiske endringene ut fra økt eller redusert eksponering for antibiotika eller spredning av resistente bakterier, men i andre situasjoner har vi ingen klar forståelse av årsak og virkning. Et eksempel på dette er den økende forekomsten av Gram-negative tarmbakterier med ESBL i Norge, til tross for lavere totalforbruk av antibiotika og redusert bruk av bredspektrede midler i sykehusene. Det er vist både i Norge og i utlandet at utbredelse av AMR ofte er knyttet til spesifikke bakteriekloner og/eller mobile genetiske elementer (plasmider etc.). Selv med omfattende DNA-sekvensering av store stamme-materialer har vi begrenset forståelse av hvorfor enkelte bakteriekloner og genetiske elementer har suksess i epidemiologisk forstand, mens andre tilsynelatende forsvinner ut av populasjonen. Det er en nær sammenheng mellom løpende overvåkingsprogrammer og muligheten for epidemiologisk grunnforskning. Bedre kunnskap på dette området vil sette oss bedre i stand til å vurdere risiko og optimalisere tiltak mot AMR.

Tabell 1. Overordnede tiltak knyttet til det mikrobiologiske kunnskapsgrunnlaget om AMR.

Område	Tiltak	Forklaring
Forskning og kunnskapsgenerering		
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Spredning av AMR	Fremme deltagelse i nasjonal og internasjonal forskning for å skaffe mer kunnskap om de biologiske prosessene for utvikling og spredning av AMR
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Bruk av nye teknologier	Øke bruken av fullgenomsekvensering, metagenomikk og andre avanserte teknologier for å bedre forståelsen av hvordan bakterier og resistensgener kan spre seg mellom mennesker, dyr og miljø eller innad hos disse
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Tilgjengeliggjøre kunnskap på tvers av dyr- og menneskehelse og miljø i et Ën helse-perspektiv	Etablere en søkbar teknisk infrastruktur (portal) for resultater fra prosjekter som angår resistente bakterier, resistensgener og drivere i Ën helse-perspektiv
Overvåkning		
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Overvåkingsprogram	Styrke overvåkingen av AMR i bakterier hos mennesker, dyr og mat, og videreutvikle samarbeidet mellom overvåkingsprogrammene på tvers av de ulike områdene
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Overvåkingsprogram	Etablere ny kunnskap som kan gi grunnlag for vurdering av eventuelle overvåkingsprogrammer av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i miljøet

3 Antibiotikaresistens i samfunn og helsetjeneste

3.1 Den generelle befolkningen

3.1.1 Bærerskap i befolkningen

Asymptomatisk bærerskap av resistente mikrober i den generelle befolkningen vil være en økende utfordring i tiden fremover. Slik kolonisering utgjør ingen umiddelbar risiko for den enkelte bærer, men ved medisinsk behandling kan normalfloraen på hud og slimhinner bli en kilde til alvorlige infeksjoner. Vi har manglende kunnskap om spredning, varighet og risikofaktorer for bærerskap i ulike befolkningsgrupper. Asymptomatiske bærere kan utgjøre et reservoar som utfordrer smittevernrutinene i alle typer helseinstitusjoner, og kunnskap om bærerskap er derfor nødvendig i vurderingen av tiltak som screening og isolering. Diskusjoner om kolonisering og smitteverntiltak har spesielt vært knyttet til bærerskap av meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) og ulike typer tarmbakterier (ESBL-produserende *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae*, og vankomycinresistente enterokokker (VRE)). MRSA kan kolonisere nese, svelg og hud. Utbredelsen av MRSA-kolonisering er lite undersøkt i den generelle norske befolkning. I Tromsø-undersøkelsen (2007-2008) ble det funnet *S. aureus* bærerskap hos rundt 20–30 % av voksne deltagere med en noe høyere forekomst hos helsepersonell (rundt 50 %) (8). Det ble imidlertid ikke funnet bærere av MRSA (8), og smittesporing etter påvisning av MRSA i sykehus viser også en svært lav forekomst av MRSA i befolkningen (9). Vi har på samme måte begrenset kunnskap om bærerskap av multiresistente tarmbakterier (ESBL og VRE) hos friske mennesker i Norge. Internasjonalt er det påvist betydelig variasjon i bærerskap av ESBL-bakterier avhengig av geografisk region, med høyere forekomst i Asia og Afrika enn i andre verdensdeler. I Nord-Europa ligger anslagene rundt 5 % bærerskap i den friske voksne befolkningen (10). Hvis man forutsetter at floraen som forårsaker urinveisinfeksjoner ute i samfunnet gjenspeiler tarmfloraen i normalbefolkningen, er det i Norge påvist at reising til land med høy forekomst av ESBL-produserende bakterier, bading i ferskvann og tidligere bruk av antibiotika er risikofaktorer for bærerskap (11). Norske undersøkelser har også vist at bærerskap av ESBL-bakterier etter urinveisinfeksjon ofte kan være svært langvarig (56 % etter 7 måneder, 19 % etter to år og 15 % etter tre år) (12). De fleste undersøkelser av varighet for bærerskap er imidlertid gjort i utvalgte subpopulasjoner (gravide kvinner (13), ulike pasientgrupper, reisende etc.), og vi vet ikke om dette er representativt for den generelle befolkningen. Det pågår bærerskapsstudier i regi av Tromsø-undersøkelsen og Helseundersøkelsene i Trøndelag (HUNT) som vil gi mer kunnskap på dette området.

3.1.2 Sykdomsbyrde

Det ble tidlig påvist at antibiotikaresistens er en prediktor for økt morbiditet og mortalitet hos pasienter med alvorlige infeksjoner, men det var lenge usikkert om dette skyldtes at pasienter med høy risiko for sykdom og død hadde høyere risiko for å få infeksjon med slike bakterier. Vi vet nå at både MRSA og ESBL bakteriemi er assosiert med fordoblet risiko for død sammenliknet med infeksjon med følsomme bakterier hos sammenlignbare pasienter (14;15). Det er imidlertid betydelige metodologiske utfordringer med å beregne hva resistens innebærer av sykdomsbyrde på befolkningsnivå, spesielt i land som ikke har omfattende og velfungerende overvåkingssystemer. Det refereres ofte til den britiske O'Neill - rapporten (2014) der det beregnes ca. 10 millioner dødsfall årlig i 2050 med kostnader på 100 milliarder USD (16). Dette anslaget inkluderer imidlertid sykdomsbyrde knyttet til resistens hos HIV, tuberkulose og malaria, og de matematiske modellene i

rapporten er blitt sterkt kritiserte (17). For EU/EØS-området ble det nylig anslått at infeksjoner med antibiotikaresistente bakterier var årsak til 33 000 dødsfall hvert år, og at spesielt multiresistente Gram-negative tarmbakterier utgjør en økende trussel mot folkehelsen (18;19). Den økonomiske effekten ble estimert til om lag 1,5 milliarder euro i direkte kostnader for helsetjenesten og produksjonstap i arbeidslivet (18). Disse tallene er imidlertid basert på modelleringsstudier, da det ikke er mulig å registrere direkte hva som er årsak til død for hver enkelt pasient. Det diskuteres om anslagene er for høye, og både i Nederland og Frankrike vurderer man det reelle antall døde som betydelig lavere enn de modellerte tallene (20). På globalt nivå er det stort behov for bedre grunnlagsdata for AMR-relatert morbiditet og mortalitet slik at vi kan utvikle kunnskapsbaserte strategier og tiltak. WHO har etablert fyrtårnsystemet GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System - <https://www.who.int/glass/en/>) for standardisert overvåking av AMR sykdomsbyrde, også i lav- og mellominntektsland (17), men det vil ta lang tid før dette er tilstrekkelig implementert.

Også for Norge er det vanskelig å tallfeste hva AMR betyr for folkehelsen. Norge er blant landene med lavest forekomst av antibiotikaresistens, men utviklingen følger likevel trender i Europa og verden for øvrig (21;22). I tillegg til å se Norge i sammenheng med andre land er det nødvendig å gjennomføre egne beregninger der en tar hensyn til nasjonale særegenheter i demografi, helsetjeneste og organisering av innsatsen mot AMR.

3.1.3 Smittevern som forbyggende tiltak mot antibiotikaresistens

Godt smittevern er sentralt for innsatsen mot AMR gjennom å begrense behovet for antibiotikabehandling og ved å hindre spredning av resistente mikrober (23). Dette gjelder både innenfor helsetjenesten og ute i samfunnet. Regjeringen lanserte i 2019 en handlingsplan for et bedre smittevern i helseinstitusjoner (24). Handlingsplanen tok blant annet utgangspunkt i rapporten som ble utarbeidet etter at Det europeiske smittevernbyrået (ECDC) hadde evaluert Norges innsats mot AMR (14;25). Et godt smittevern er avhengig av god ledelse, et godt kunnskapsgrunnlag, digital infrastruktur og gode helseregistre. Samtidig er forskning på smitteverntiltak og effekter av disse neglisjert (26). Det er mangelfull kunnskap om forholdet mellom gode smittevernrutiner, antibiotikaforbruk og AMR både i helseinstitusjoner og i samfunnet som helhet.

Internasjonalt er det store forskjeller mellom kulturer og land når det gjelder kjennskap til smittevern, tilgang til nødvendig utstyr, og ikke minst evnen og viljen til å implementere tiltak (23). Innsatsen for å forsterke smittevernarbeidet i andre land vil hindre spredning av infeksjon på tvers av landegrensene, og Norge må bidra aktivt i global sammenheng (27).

Under covid-19-pandemien i første halvdel av 2020 ble det rapportert lave tall for en rekke meldepliktige, allmenfarlige smittsomme sykdommer, inkludert infeksjoner og kolonisering med multiresistente bakterier som MRSA, VRE og CRE (28). Det er usikkert om dette kun skyldes lavere forekomst i befolkningen, eller om det også er en konsekvens av redusert bruk av helsetjenester og tilgang til diagnostikk. Det er sannsynlig at covid-19-pandemien har påvirket forekomsten av mange infeksjonssykdommer ved å endre befolkningens atferd gjennom bedre håndhygiene, sosial distansering, redusert reisevirksomhet og en rekke andre forhold. Det er for tidlig å si hvordan pandemien vil påvirke forskrivningsmønsteret for antibiotika på kort og lang sikt (29). Det er blitt stilt spørsmål om den økte bruken av nettbaserte helsetjenester under pandemien kan påvirke antibiotikaforskrivningen i primærhelsetjenesten verden over (30).

I matproduksjonskjeden fra jord til bord er god hygiene og gode smittevernrutiner effektive tiltak for å hindre smitte og spredning fra mat av både antibiotikaresistente bakterier og bakterier som kan gi mage-/tarminfeksjoner.

Forebyggende tiltak for å hindre seksuelt overførbare infeksjoner i befolkningen er viktige for å begrense unødvendig bruk av antibiotika og hindre spredning av resistente mikrober, spesielt resistente *Neisseria gonorrhoeae* og *Mycoplasma genitalium*.

3.1.4 Arbeid for å endre holdninger og kunnskap i befolkningen

Personer i god helsemessig allmenntilstand trenger oftest ikke antibiotika ved infeksjoner, og kjennskap til sammenhengen mellom antibiotikaforbruk og resistensutvikling er viktig både hos helsepersonell og den allmenne befolkningen (31;32). Sterke forventninger hos pasient/pårørende kan øke sannsynligheten for at lege vil forskrive antibiotika. Selve legebesøket øker risikoen for forskrivning av antibiotika, slik at befolkningens evne til egenomsorg også er viktig for å unngå unødvendig forskrivning. Det antas at befolkningen i de nordiske land tradisjonelt har vært tilbakeholdende med å etterspørre resept på antibiotika, men inntil nylig har dette vært dårlig dokumentert. Eurobarometer lager systematiske oversikter over kunnskap og holdninger til ulike spørsmål i EU-landene, og siden 2013 er det gjort to omfattende undersøkelser med AMR som tema (33;34). De fleste som ble spurt (84 %) er klar over at unødvendig bruk av antibiotika gjør at de blir mindre effektive. Imidlertid vet mindre enn halvparten (43 %) av de spurte at antibiotika ikke er effektive mot virus, og bare litt over halvparten (56 %) vet at de ikke er effektive mot forkjølelse og influensa (35). Norge deltar ikke i Eurobarometer, men andre undersøkelser gir innsikt om nordmenns kunnskaper om og holdninger til AMR. Blant 877 apotek kunder i Norge hadde 57 % høy kunnskap om antibiotika generelt og 71% hadde høy kunnskap om antibiotikaresistens (36). Mer enn 90 % visste at bakterier kan bli resistente mot antibiotika, og at unødvendig bruk av antibiotika kan gjøre at de blir mindre effektive. Samtidig oppga mer enn 30 % feilaktig at antibiotika er effektive mot virus, forkjølelse eller influensa (36). En kartlegging utført av Opinion, viste at det fremdeles er mange som vet lite om hvilke sykdommer som kan behandles med antibiotika (37).

Det ble gjennomført konkrete kommunikasjonstiltak rettet mot den norske befolkningen og spesielt foreldre til mindre barn høsten 2017, 2018 og i 2019 i forbindelse med World Antibiotic Awareness Week (WAAW) (37). Informasjonskampanjer har sannsynligvis bidratt til redusert bruk av antibiotika, særlig i primærhelsetjenesten der potensialet for reduksjon er størst (37). En systematisk oversikt fra USA konkluderer med at kampanjer som inkluderer både helsepersonell og den allmenne befolkning ser ut til å ha størst effekt (38). Det er store forskjeller på helsevesenet i USA og Norge, men tross dette kan informasjon om effekten av kampanjer ha en viss overføringsverdi til befolkningen i Norge.

Flere land i Europa har hatt stor suksess med bruk av e-Bug, som er et alderstilpasset undervisningsopplegg om smittevern og antibiotikaresistens (39;40). e-Bug er et gratis lærespill for barne- og ungdomsskole-klasser, men utvikles nå også som en rent faglig ressurs for lærere. Studier viser en læringseffekt, samtidig som det gir et godt grunnlag for diskusjon blant elevene (40;41). Antibiotikasenteret for primærhelsetjenesten (ASP) har i samarbeid med FHI oversatt materialet og forsøkt å få det introdusert i norsk skoleverk, men dette er foreløpig ikke gjennomført i stor skala. Selv om skolesektoren har generelle læringsmål om infeksjoner og smittevern er det sannsynligvis stor variasjon i hvilken oppmerksomhet disse tema får i undervisningen i dag. Covid-19-pandemien gir antakelig grunnlag for betydelig endret interesse på dette feltet.

3.1.5 Vaksiner som forbyggende tiltak mot antibiotikaresistens

Befolkningen i Nord-Europa har generelt høy tillit til at vaksiner er virksomme og trygge (42). Men på verdensbasis er det i dag vaksineskepsis i grupper av befolkninger, og Verdens helseorganisasjon nevner i 2019 vaksineskepsis som en av de ti største truslene mot global helse (24). Vaksiner beskytter mot smittsomme sykdommer, og i Norge har vi høy dekning i barnevaksinasjonsprogrammet som administreres via helsestasjoner og skolehelsetjenesten. Vaksiner som tilbys utenom barnevaksinasjonsprogrammet er helt eller delvis finansiert gjennom egenbetaling, og det er større variasjon i vaksinasjonsdekningen. Vaksinene mot influensavirus, *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker) og *Haemophilus influenzae* (Hib) er de tre vaksinene som sannsynligvis er mest til nytte i det direkte arbeidet mot antibiotikaresistens i Norge (43;44) (Vedlegg 2). Bakterievaksinene kan immunisere befolkningen mot serotyper med høy forekomst av resistens, og alle tre vaksiner kan redusere forekomsten av luftveisinfeksjoner og dermed redusere behov for, og etterspørsel etter, antibiotika. Beregninger har vist at universell vaksinasjonsdekning mot pneumokokker kan eliminere 10 millioner dager med antibiotikabruk per år hos barn under fem år på verdensbasis (43;45;46). Hib-vaksinasjon er også vist å betydelig redusere antibiotikaforbruket i primærhelsetjenesten (43;46). I Norge førte pneumokokkvaksinasjon til redusert forekomst av ørebetennelse hos barn som besøkte legevakt (47). En Cochrane-oversikt fra 2019 viser også til at pneumokokkvaksinen hindrer ørebetennelse hos barn (48). Blant barn i Afrika er det vist at pneumokokkvaksine (PCV9) gir færre sykehusinnleggelser etter koronavirus-assosierte lungeinfeksjoner med 49 % reduksjon i insidens (49).

Influensavaksiner har varierende effekt i forskjellige sesonger, og er mindre effektive for den eldre delen av befolkningen. En studie har nylig vist at influensavaksinasjon kan forhindre 1 av 25 antibiotikaforskrivninger mot akutte luftveissykdommer i influensasessongen (50). Det er ønskelig å trappe opp vaksinasjon av helsepersonell de neste årene slik at 75 prosent av alle sykehusansatte og ansatte i sykehjem og hjemmetjenesten er vaksinert mot sesonginfluensa. Både pneumokokk- og Hib-vaksinene er inkludert i det norske barnevaksinasjonsprogrammet, men det finnes foreløpig ikke noe vaksinasjonsprogram for voksne, selv om pneumokokkvaksine anbefales til risikogrupper. Danmark satte nylig i gang et gratis vaksinasjonsprogram mot pneumokokkinfeksjon hos eldre og kronisk syke (51). Influensavaksinasjon til barn og eldre er vist å være et kostnadseffektivt tiltak i mange land (43;52).

I tillegg til dagens vaksinetilbud har man forsøkt å utvikle vaksiner mot ulike bakterietyper der resistens kan være en stor utfordring. Forsøk med vaksiner mot *Staphylococcus aureus* har til nå ikke vært vellykkede, og det er enighet om at fremtidige vaksine-kandidater må rettes mot flere antigener (53). En stafylokokkvaksine vil i første omgang være aktuell som preoperativt tiltak for å hindre alvorlige postoperative infeksjoner. Tilsvarende har man utviklet vaksinekandidater mot *Pseudomonas aeruginosa* som kan være spesielt nyttige for pasienter med lungesykdommen cystisk fibrose. Det har vist seg å være teknisk meget krevende å oppnå tilstrekkelig immunitet med disse vaksine-kandidatene, og de er foreløpig ikke aktuelle for bruk i den generelle befolkningen.

Norge har gjennom mange år bidratt til det globale vaksinasjonsarbeidet gjennom GAVI og andre initiativer. Vaksinasjon av barn mot rotavirus, pneumokokker og influensa er vist å gi mindre antibiotikaforskrivning i lav- og middelinntekts land (LMIC) (54), og det er derfor viktig å opprettholde innsatsen for høy vaksinasjonsdekning også med tanke på AMR.

3.1.6 Befolkningens reisevirksomhet - betydning for antibiotikaresistens

Økt mobilitet og reising mellom land bidrar til spredning av resistente bakterier og resistensgener, ofte uten at bærerne vet om dette (55). Dette gjelder spesielt dersom den reisende har kontakt med helsetjeneste eller tannhelsetjeneste under reisen (se også kapittel 4.3.3. om reise med kjæledyr og hest). Inntil mars 2020 reiste den generelle befolkningen i Norge mye mer enn tidligere, og mange nordmenn reiser til feriemål der forekomsten av AMR er langt høyere enn i Norge. Mange med opprinnelse fra andre land som er bosatt i Norge får besøk fra sine opprinnelsesland, eller de besøker sine familier i landet de kom fra. Andre lands forskrivningspraksis av antibiotika varierer mye, og særlig brukes antibiotika mye i en del LMIC (56). Risikoen for å bli bærer av antibiotikaresistente mikrober når en er på reise er avhengig av flere faktorer (56;57). En nylig publisert oversikt over data fra 22 studier på internasjonalt reisende viste at risikoen for å erverve multiresistente tarmbakterier på reise er høyest i Sør-Asia (57). Sannsynligheten for bærerskap øker når en bruker antibiotika under reisen, har diaré under reisen, og spesielt hvis man både har diaré og bruker antibiotika (57). Oversikten er basert på internasjonalt reisende som søker reiseråd hos reisearrangører, og vil sannsynligvis ikke fange opp reisende som reiser til sine opprinnelsesland på ferie til familie da denne gruppen sjelden søker reiseråd (57). De blir imidlertid også sjeldnere syke med diaré og bruker lite antibiotika sammenlignet med etniske nordmenn som har vært på reise i utlandet. I Norge kommer 65 % av meldepliktige diarétilfeller meldt til MSIS fra pasienter som har vært på utenlandsreise (58).

Folkehelseinstituttet har utarbeidet reiseråd ved behov for helsehjelp for å forebygge bærerskap av AMR under opphold i utlandet. Bedre informasjon til befolkningen kan være med på å forbygge infeksjoner og i neste omgang resistens. Det kan spesielt være relevant å informere om vaksinerings før reise, behandling av diaré uten antibiotika samt om kondombruk (59). Personer med underliggende sykdom eller risikofaktorer for sykdom bør ha tilgang til konkret og tilpasset rådgivning.

3.2 Felles utfordringer i primær- og spesialisthelsetjenesten

3.2.1 Forekomst av AMR i norsk helsetjeneste

Norge har tradisjonelt hatt lav forekomst av AMR i kliniske prøver fra både primær- og spesialisthelsetjenesten, og situasjonen er fortsatt meget gunstig sammenliknet med de fleste land utenfor Norden. *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker) er den vanligste årsaken til bakteriell lungebetennelse oppstått utenfor sykehus, og betalaktamasefølsomme penicilliner er fortsatt den beste behandlingen i nesten alle tilfeller. Både i sykehus og primærhelsetjenesten utgjør MRSA rundt 1 % av klinisk påvist *S. aureus*, og denne andelen har vært stabil over det siste tiåret. Gram-negative tarmbakterier med produksjon av ESBL er et økende problem og utgjør 6–7 % av *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae* i blodkulturer. Forekomsten er noe lavere i urinprøver. Bakterier med de mest bredspektrede ESBL-variantene (karbapenemaseproduserende Enterobacterales, CPE) er foreløpig sjeldne og vanligvis direkte knyttet til import fra personer som har vært i utlandet. Vankomycinresistente enterokokker (VRE) er foreløpig sjeldne i kliniske prøver, men det har vært gjentatte utbrudd i helseinstitusjoner i alle deler av landet (7).

I Norge er AMR som klinisk utfordring i hovedsak knyttet til spesifikke pasientgrupper som pasienter overflyttet fra sykehus og intensivavdelinger i utlandet, eller som har fått gjentatte og langvarige antibiotikabehandlinger for infeksjonskomplikasjoner til grunnsykdommen. Infeksjoner i ortopediske proteser og karimplantater skyldes ofte hvite

stafylokokker, og multiresistens med begrensede behandlingsalternativer er hverdagen i norske sykehus. Gonorré hos norske pasienter skyldes bakterier (*Neisseria gonorrhoeae*) med like høy forekomst av resistens som i resten av verden. Enkeltpasienter som kommer til Norge med tuberkulose kan være infisert med multiresistente (MDR-TB) eller ekstremt resistente (XDR-TB) bakteriestammer.

Resistens mot antimykotika er lite utbredt i norsk helsetjeneste. De fleste infeksjoner skyldes gjærsoppen *Candida albicans* som kun i enkelttilfeller er resistent mot aktuelle behandlingsalternativer. Pasienter med sterkt redusert immunforsvar kan få livstruende infeksjoner med sjeldnere arter av gjærsopp og ulike muggsopp, spesielt *Aspergillus* spp. Omfattende bruk av azoler i landbruket er imidlertid kilde til bekymring for resistens ved kliniske infeksjoner (se nedenfor).

AMR i kliniske prøver fra mennesker overvåkes gjennom NORM og Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), og Norge deltar i internasjonalt samarbeid gjennom [EARS-Net](#), [GLASS](#) og en rekke sykdomsspesifikke nettverk. Utfyllende informasjon er tilgjengelig i den årlige rapporten NORM/NORM-VET (7) og på internett (www.norm-atlas.no).

3.2.2 Måloppnåelse i gjeldende strategi

Nasjonal strategi mot Antibiotikaresistens 2015-2020 (60) definerer en rekke konkrete målsettinger for helsetjenesten, spesielt når det gjelder redusert forbruk av antibiotika. Krav om måloppnåelse er i ettertid blitt forlenget til utgangen av 2021. Totalforbruket av antibiotika til mennesker skal reduseres med 30 % i perioden 2012-2021 målt i definerte døgndoser (DDD)/1000 innbyggere/døgn. I 2019 var reduksjonen på 22 % sammenlignet med 2012. De foreløpige tallene for 2020 er vanskelige å tolke på grunn av covid-19-pandemien, men det kan se ut til at nedgangen i totalforbruk har flatet ut over de siste par årene. Det spesifikke målet om 20 % reduksjon av antibiotikaforbruk ved luftveisinfeksjoner er allerede oppfylt, mens ambisjonen om en reduksjon av antall forskrivninger av antibiotika fra 450 til 250 resepter/1000 innbyggere/år neppe er realistisk (334 i 2019). Strategien har videre et mål om at sykehusene skal redusere bruken av bestemte bredspektrede antibiotika med 30 % i perioden 2012-2021 målt i DDD/100 liggedøgn. I 2019 hadde man oppnådd en reduksjon på 16 %. Bildet er imidlertid mer komplekst ettersom antallet liggedøgn i sykehusene går ned, slik at intensiteten av behandling under innleggelse øker. De metodologiske spørsmålene rundt måloppnåelse i strategien er diskutert i NORM/NORM-VET 2019 (7). Ambisjonen om at Norge skal bli ett av de tre landene i Europa med lavest samlet antibiotikaforbruk er ikke oppnåelig på grunn av endringer i den internasjonale definisjonen av definerte døgndoser for en del sentrale antibiotika (61).

3.2.3 Riktig antibiotikabruk er en klinisk utfordring

Riktig bruk av antibiotika innebærer at antibiotika kun gis når det er nødvendig og i riktig dosering. Det er grunn til å anta at problemet med unødvendig bruk fremdeles representerer den klart største utfordringen, men en av de viktigste barrierene for reduksjon av unødvendig bruk er at det er vanskelig å vite i den enkelte kliniske situasjon om antibiotika er nødvendig. Selv om det finnes kriterier som kan gi legen støtte i beslutningsprosessen, eksisterer det ingen fasit. Å bevare antibiotika for fremtidige pasienter innebærer å akseptere en risiko for underbehandling av dagens pasienter, fordi antibiotika ikke alltid kan eller bør gis for sikkerhets skyld når det er usikkerhet om bakteriell infeksjon. Av samme grunn kan ikke empirisk behandling med bredest mulig

dekning gis ved usikkerhet om agens, men dekningen må vurderes ut fra infeksjonens alvorlighetsgrad. Det er behov for både samfunnsmessig og faglig forskningsbasert støtte dersom leger skal tillate en økt risiko for pasienten i de kliniske beslutningene.

Ettersom forskrivning av antibiotika er betydelig redusert i Norge, forekommer sannsynligvis mindre unødvendig forskrivning nå enn tidligere. Ytterligere redusert forskrivning kan medføre at antall hendelser med underbehandling, og påfølgende komplikasjoner for enkeltpasienter kan øke (62-64). Primærlegepraksiser i Storbritannia med lavere forskrivningsgrad hadde imidlertid kun lett forhøyet risiko for at pasienter fikk komplikasjoner ved infeksjoner sammenliknet med praksiser med høy forskrivningsgrad (63;64). Enkelte grupper kan likevel være utsatt for større risiko (62). Nasjonale data fra Sverige, som har lavere antibiotikaforbruk enn oss, viste imidlertid ikke økt risiko for komplikasjoner ved redusert antibiotikaforbruk ved luftveisinfeksjoner (65). Vi har lite kunnskap om reduksjonen i antibiotikaforbruket har ført til underbehandling og uønskede hendelser i Norge. I rapportene fra Norsk Pasientskadeerstatning (NPE) over pasientskadesaker fra 2014-2020, er antall klager og utbetalinger knyttet til for sen, feil eller manglende antibiotikabehandling helt uendret i perioden med rundt 15 saker per år (www.npe.no, personlig meddelelse). I Sverige er diagnoseregistre monitorert parallelt med tiltakene for reduksjon av antibiotikaforbruk, uten at det er funnet økning i alvorlige infeksjoner eller bakterielle komplikasjoner som kan tilbakeføres til reduksjon i antibiotikaforbruket (66). Det finnes studier fra Storbritannia som tyder på det samme (67), men der er antibiotikaforbruket mer ulikt forbruket i Norge og det er derfor ikke helt enkelt å sammenligne direkte.

Det er viktig å fremskaffe norske data, både for å justere kurs om det avdekkes uheldige konsekvenser av eventuelt underforbruk, men også for å gi legitimitet til innsatsen som gjøres for å redusere et overforbruk. Betydningen av å fremskaffe data fra Norge ble også anført i strategiplanen mot AMR for virkeperioden 2015-2020 uten at dette er fulgt opp. Hvilken effekt smitteverntiltak har på bruken av antibiotika representerer også et kunnskapshull, og vi har behov for studier på dette både fra Norge og andre land.

3.2.4 Økende behov for antibiotika på grunn av medisinske fremskritt

Behandling med invasive prosedyrer og implantater, som tilbys stadig flere og stadig eldre pasienter, innebærer alltid en infeksjonsrisiko. Såvel generell infeksjonsrisiko som infeksjonsrisiko knyttet til invasive prosedyrer øker med økende alder (68;69). Kreftpasienter behandles også mer intensivt. Dette kan gi økt livslengde for pasienter med metastatisk kreftsykdom, men den generelle svekkelsen som følger avansert kreftsykdom kombinert med lengre overlevelse, gir både flere infeksjonsepisoder og flere antibiotikabehandlinger for mistenkt infeksjon. Medisinske fremskritt er dermed en driver for økt etterspørsel etter antibiotikabehandling. Mens behovet for bredspektrede, og dermed resistensmessig ugunstige, antibiotika vil være størst i spesialisthelsetjenesten, henger de to tjenestenivåene tett sammen, og utviklingen av tilbud innen spesialisthelsetjenesten har også betydning for primærhelsetjenesten. Et eksempel er at pasienter som behandles for autoimmune sykdommer i spesialisthelsetjenesten, går til fastlegen for vurdering og behandling når infeksjonssymptomer oppstår.

3.2.5 Økende behov som følge av demografiske endringer

De første store etterkrigskullene runder 80 år i 2025 og antallet vil fordobles mot 2040. Demografiske endringer vil være en driver for økt antibiotikaforbruk, fordi flere eldre lever lenger med alle typer kroniske sykdommer. Infeksjoner forbundet med kroniske

sykdommer eller med behandlingen av dem øker behovet for antibiotikabehandling. En aldrende befolkning gir også andre utfordringer knyttet til antibiotikabehandling: Infeksjoner kan være vanskelige å diagnostisere hos gamle og demente. Overdiagnostikk er vanlig, men underdiagnostikk er også et problem. De eldste pasientene har større risiko for et komplisert forløp når de får en infeksjon, men også for bivirkninger av antibiotikabehandling. Bildet blir ekstra komplisert når pasienten er alvorlig dement, eller har kronisk sykdom som medfører svært redusert livskvalitet, og ved livets siste fase. Balansegangen mellom nytte og risiko av antibiotikabehandling i disse gruppene er etisk utfordrende, og den enkelte behandler bør ikke stå alene med beslutningen i hver enkelt situasjon (70). Samfunnets normer må ligge til grunn for medisinske vurderinger, men den medisinske utviklingen går ofte så raskt at offentlig debatt blir hengende etter.

3.2.6 Helsetjenestens utfordringer innen diagnostikk

Behovet for rask diagnostikk med tydelig støtte til beslutninger om behandling er felles for primær- og spesialisthelsetjenesten, selv om de kliniske situasjonene er forskjellige. Det er ulikheter når det gjelder muligheten for å innhente riktig prøvemateriale, hvordan og hvor raskt det kan transporteres, og hastegraden for tilbakemelding om mikrober og resistens. Logistikkutfordringen er størst for primærhelsetjenesten, og behovet for utvikling av kostnadseffektiv point-of-care testing som bedre skiller infeksjon fra inflammasjon, virus fra bakterier og kolonisering fra infeksjon, er spesielt stort her.

For spesialisthelsetjenesten er diagnostiske tester som gjør det mulig raskt å gå over fra bredspektrert til smalspektrert antibiotika, eller/og avkrefte behov for dekning mot resistente problemmikrober (MRSA, VRE, ESBL, CRE) av betydning. Under 10 % har positive funn i blodkultur ved mistenkt alvorlig infeksjon. Tester som bedre skiller infeksjon fra annen inflammasjon er derfor også i spesialisthelsetjenesten av stor betydning for reduksjon av unødvendig antibiotikabruk. Kunstig intelligens (AI) kan bli et nyttig verktøy for denne diagnostikken, men med foreløpig ukjent potensial. Videre omtale av laboratoriebasert beslutningsstøtte i primær- og spesialisthelsetjenesten kommer i respektive avsnitt nedenfor.

3.2.7 Helsetjenestens utfordringer innen behandling

Nyere studier har vist at for en rekke infeksjoner kan behandlingsvarighet med antibiotika kortes ned, til dels betydelig, uten økning i behandlingssvikt eller residivfrekvens (71). Hva som er tilstrekkelig behandlingsvarighet er av stor klinisk betydning, og samtidig et område med store kunnskapshull. Mantraet om å fullføre hele antibiotikakuren for å unngå resistens er i ferd med å erstattes av strategier for å avslutte når pasienten er i bedring. Faren for seleksjon av resistente mikrober ser ut til å øke med økende behandlingsvarighet (71;72). Det finnes imidlertid kun et fåtall gode randomiserte kontrollerte studier på behandlingsvarighet (73-78), og for mange infeksjoner mangler det helt. For å få bred aksept for kortere behandlingsvarighet er derfor flere kontrollerte studier nødvendige. Fordi det ikke er noe insitamant for legemiddelindustrien til å utføre denne typen studier, må de være forskerinitierte og offentlig finansierte. Norge har gode forutsetninger for å bidra til denne typen studier. Nedkorting av behandlingsvarighet omtales videre i respektive avsnitt for primær- og spesialisthelsetjenesten.

3.3 Primærhelsetjenesten: utfordringer og mulige strategier

3.3.1 Status for primærhelsetjenesten

Forskrivningspraksis. Norge har i flere år hatt nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten, siden 2008 utarbeidet under ledelse av Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP). Antibiotikabruk påvirkes av legesøkningsatferd (79). Den reduserte bruken av helsetjenester i den første fasen av pandemien i 2020, kombinert med bedre smittevern i befolkningen, har sannsynligvis redusert antibiotikaforbruket i Norge dette året. Foreløpige tall fra Reseptregisteret viser en reduksjon i uttak av antibiotikaresepter til under en tredjedel i 2020 sammenlignet med 2019 for norske 19-åringer. I andre land som USA, kan utviklingen ha gått i en annen retning. For eksempel ble svært mange som ble innlagt med covid-19 behandlet med antibiotika uten å ha bakteriell infeksjon og uten dokumentasjon av effekt (80). Enkelte antibiotika kan ha en antiviral effekt (81), men randomiserte studier for å undersøke om azitromycin har en virkning på koronaviruset har ikke vist en slik effekt. I et rent AMR-perspektiv er dette heldig fordi vi ellers ville sett en betydelig økning i bruken av dette midlet.

Ifølge data fra Reseptregisteret i 2019 forskrives ca. 42 % av antibiotika målt i definerte døgndoser (DDD) til luftveisinfeksjoner, 18 % til urinveisinfeksjoner og 15 % til hud- og bløtdelsinfeksjoner. Selv om luftveis- og urinveisinfeksjoner representerer de store volumene, er også hud- og genitale infeksjoner viktige felt der flere antibiotikakurer, langvarige kurer og bruk av bredspektrede antibiotika er særlige utfordringer (7). Det er en klar nedgang i bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten i Norge siden 2014 (7). Dette er en trend som startet for ca. 10 år siden, og er del av en internasjonal utvikling i land som har en godt organisert primærhelsetjeneste slik som Norge (67;82-84). Vi har lavere forskrivning av antibiotika og relativt høyere andel er bruk av smalspektrede antibiotika sammenlignet med mange land med lignende velferdsnivå og med en godt utviklet primærhelsetjeneste (85). Mens Danmark er på omtrent på samme nivå som oss, er Nederland og Sverige eksempler på land som har lavere forskrivningsrate i primærhelsetjenesten. Vårt noe høyere nivå skyldes delvis en norsk tradisjon for bruk av metenamin til å forebygge urinveisinfeksjon hos eldre. Disse tallene er imidlertid ufullstendige fordi mindre enn halvparten av sykehjemmene deltar i punktprevalensundersøkelser i sykehjem (86). Mens fastleger og legevaktleger står for ca. 84 % av forskrivningen til befolkningen, mottar sykehjemsbeboere ca. 6-7 % av all antibiotika til mennesker i Norge (medregnet metenamin) (7). En relativt ny institusjonstype i Norge er kommunale øyeblikkelig-hjelp døgneheter. Omfanget av antibiotikabruk i disse institusjonene er ukjent. Tannhelse er ivaretatt av primærhelsetjenesten gjennom allmenntannlegene, og de står for ca. 5 % av antibiotika-forskrivningen til mennesker, stort sett i form av penicillin (7).

Forskjeller i antibiotikaforbruk kan gi en pekepinn om hvor det finnes muligheter for endring. Flere kvinner enn menn får antibiotika (23 % versus 16 % i 2019 (7)), et kjent fenomen også fra andre land (87). Dette er særlig tydelig i reproduktiv alder, mens kjønnsforskjellene jevnes mer ut blant de eldste og er ikke-eksisterende blant barn. Selv om noe av kjønnsforskjellene skyldes ulikheter i risiko for infeksjoner (for eksempel urinveisinfeksjoner), er det sannsynlig at noe skyldes legesøkningsatferd (kvinner er oftere i kontakt med fastlege enn menn i fertil alder). Gamle får generelt mer antibiotika enn noe yngre aldersgrupper. På grunn av russefeiring bruker 19-åringer mer antibiotika i mai enn de som er litt yngre og litt eldre (88). Småbarn får antibiotika relativt hyppig (knappt 20 % 1-års prevalens i aldersgruppen 0-4 år). Forskrivning til barn er redusert mer de siste årene enn forskrivning til eldre (7). Sykehjemmene er pålagt å delta i nasjonale

prevalensundersøkelser gjennom Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner (NOIS). Det ser ut til å ha vært en jevn nedgang i registrerte infeksjoner fra en punktprevalens på rundt 7 % i 2009 til 4,6 % i 2018 (86). Urinveisinfeksjoner er hyppigst, og det er særlig slike infeksjoner som har gått ned. I 2018 fikk litt over 6 % av beboerne ett eller flere antibiotika på et gitt måletidspunkt. Av antibiotika forskrevet for urinveisinfeksjoner, var 60 % forebyggende, primært med metenamin. Generelt brukes det mest smalspektrede antibiotika. Det er vanskelig å finne tall på endring i antibiotikaforbruk i sykehjem over tid, men det er sannsynlig at redusert antall infeksjoner er fulgt av redusert forskrivning. Det er betydelig variasjon mellom sykehjem (7). I NOIS siste årsrapport (for 2018) deltok bare 397 av 955 norske sykehjem i alle fire delundersøkelser, så her er det en mulighet for skjevhet i utvalget.

I tillegg til disse utfordringene er det geografiske forskjeller i antibiotikaforskrivning mellom fylker, og disse forskjellene ser ut til å være stabile over tid (7). Vi har også en uensartet gruppe immigranter i Norge. Avhengig av landbakgrunn har noen større risiko for visse infeksjoner og for å være infisert med resistente bakterier, men vi vet lite om hvordan dette påvirker forskrivningspraksis.

Optimal diagnostikk er en viktig forutsetning for redusert forskrivning av antibiotika. Det er relativt god tilgang til laboratoriediagnostikk hos fastlegene (CRP, Strep A-test, urinstrimmel, mikrobiologiske prøver m.fl.), men informasjon fra disse testene er ikke god nok til å gi presis veiledning med hensyn til antibiotikaforskrivning. Korrekt bruk av laboratorieprøver er en viktig forutsetning, og Noklus (Noklus.no) gir opplæring i laboratorieprosedyrer og tilbyr e-læringskurs. I dag er ikke hurtigdiagnostikk av viktige infeksjoner som covid-19, influensa og *Mycoplasma pneumoniae* mulig i primærhelsetjenesten. I fremtiden vil dette kunne få stor betydning for antibiotikabruk ved luftveisinfeksjoner, forutsatt at tester som kommer er pålitelige.

For å nå de strategiske målene i strategien mot antibiotikaresistens, må den største reduksjonen i forskrivning skje i primærhelsetjenesten, ettersom over 80 % av antibiotikaforskrivning til mennesker i Norge går via fastleger, legevakt og sykehjemsleger (7).

Ett av tiltakene i Regjeringens handlingsplan var å gi ASP i oppdrag å etablere et kvalitetsforbedringsprosjekt i allmennpraksis. Dette er etablert og kalles "Riktigere antibiotikabruk i kommunene" (RAK), og består av en kombinasjon av audit og tilbakemelding, gruppediskusjoner og e-læringskurs basert på metoder som har vist seg virksomme i andre sammenhenger. Senter for kvalitet i legekontor (SKIL) bidrar i utvikling av kursinnholdet og drifter e-læringsplattform. Per juni 2020 er RAK startet opp i 18 av 19 fylker (gammel fylkesinndeling), og 2217 fastleger deltar eller har deltatt, det vil si rundt 48 % av fastlegene i disse fylkene. Det er ikke kommet en forskningsmessig evaluering av tiltakene, men foreløpige resultater er positive (7). Et tilsvarende opplegg er etablert for sykehjem (RASK) (7). En annen strategi er Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter (KUPP), som er organisert under RELIS Midt-Norge. KUPP har ulike kampanjer rettet mot primærleger for riktigere legemiddelbruk, og i 2015-2018 var riktig antibiotikabruk et satsingsområde. 1761 fastleger mottok besøk og en brosjyre om antibiotikaresistens, men det er ikke gjort studier på effekt av kampanjen, som nå er avsluttet.

3.3.2 Ny forskningsbasert kunnskap for primærhelsetjenesten, kunnskapshull og sentrale utfordringer

Forskning rettet mot primærhelsetjenesten lider under manglende infrastruktur og små ressurser til denne type forskning (89). Forskning av høy kvalitet som er gjennomført og gyldig i primærhelsetjenesten har stor innflytelse på praksis. Momentene nedenfor er avhengige av at det blir utført slik forskning. PraksisNett er en infrastruktur for forskning i primærhelsetjenesten som er under etablering og kan støtte rekruttering av pasienter til både norske og multinasjonale kliniske studier (90;91). Det er i tillegg behov for tilgang til kliniske forskningsstøtteenheter som støtter kliniske studier i hele helsetjenesten, uten at man trenger å etablere egne enheter for primærhelsetjenesten. Videre er det få forskningsprogram som er innrettet mot forskning for primærhelsetjenesten.

Kunnskapsoppdatering kan foregå gjennom kurs, kommunikasjonstrening, oppfølging i praksis, audit etc. Internasjonalt har studier av opplæringsmaterieill til klinikere så langt vært av lav kvalitet, så det er foreløpig ikke grunnlag for å si sikkert om dette virker (92). Her vil også nasjonale forhold og kontekst ha stor betydning. En norsk studie av effekten av et opplæringsprogram og en kombinasjon av opplæring og pop-up påminning i konsultasjonene ga ingen signifikant effekt av ren opplæring, mens kombinasjonen førte til 4 % lavere risiko for forskrivning sammenlignet med en kontrollgruppe (93). En annen norsk studie viste at kollegabasert veiledning kombinert med tilbakemelding på egen praksis hadde en effekt (94).

Diagnostikk i primærhelsetjenesten kan forbedres betydelig gjennom hurtigtester som kan gi raskt svar på om det foreligger en infeksjon der antibiotika kan være indisert. C-reaktivt protein (CRP) er en uspesifikk test som kan indikere mer eller mindre alvorlig inflammasjon, og indirekte fungere som indikator for infeksjon. Enkelte studier tyder på at så omfattende bruk av CRP som vi har i Norge kan være med på å drive forskrivningen opp (95). Dette skyldes antakelig svak indikasjon for testen og dermed lavere prediktiv verdi. Prokalsitonin har vært et lovende, men dyrt, diagnostisk hjelpemiddel i enkelte studier (92). En slik hurtigtest er ikke tilgjengelig i primærhelsetjenesten i dag, og effekten av bruk i denne konteksten er lite dokumentert. En viktig endring i premissene for diagnostikk, er omlegging til videokonsultasjoner hos fastleger, særlig ved luftveisinfeksjoner. Hvorvidt dette er en endring som vil bestå etter at covid-19-pandemien er over gjenstår å se. Vi har foreløpig heller ikke forskning på betydningen dette har hatt for antibiotikaforskivningen. Kommersielle helsetjenestetilbydere på digitale plattformer fantes før pandemien, og slike tjenester ser ut til å føre til mer utstrakt bruk av antibiotika (96). Det er imidlertid betydelig forskjell mellom forskrivning digitalt av en fastlege som har en etablert relasjon til pasienten og en kommersiell aktør. Overdiagnostisering av alvorlig allergiske reaksjoner mot spesifikke antibiotika, spesielt penicilliner, er et betydelig problem. Dette er en fryktet komplikasjon, og usikkerhet rundt allergi-diagnosen og «føre var»-prinsippet bidrar til økt bruk av bredspektrede preparater. Forskning tyder på at over 90 % av slike diagnoser kan være feil (97).

Behandlingsstrategier for å redusere bruk av antibiotika kan deles inn i tiltak for å støtte beslutningen om å (ikke) forskrive antibiotika, og tiltak knyttet til selve behandlingen. Når det gjelder beslutninger om å forskrive, så har det vært gjort studier på ulike måter å gi legen støtte til å unngå antibiotikabehandling: Såkalt «vent-og-se»-resept er et tiltak som det har vært forsket mye på (93;98), men som det er betydelig diskusjon om (99). Der legen bestemmer seg for å forskrive antibiotika i en klinisk reelt usikker situasjon kan dette redusere bruken, men sannsynligvis er virkemiddelet avhengig av andre faktorer, som generelt forskrivningsnivå. Støtteverktøy og retningslinjer kan ha til hensikt å

redusere den generelle antibiotikaforskrivningen og/eller forskyve vekten mot mer smalspektrede preparater. Solid forskning som underbygger retningslinjer, kan være med på å forandre forskrivningspraksis totalt; for eksempel ble forskrivning av antibiotika til barn med ørebetennelse redusert radikalt rundt årtusenskiftet på grunnlag av god dokumentasjon (100). En nyere systematisk oversikt har dokumentert at det for de fleste infeksjoner er trygt å bruke beta-laktamase-følsomme penicilliner som for eksempel fenoksymetylpenicillin fremfor det mer bredspektrede amoksisillin (101). Det trengs flere slike studier, ikke minst internasjonalt. Elektronisk beslutningsstøtte sammen med felles beslutningstaking (shared decision making) er vist å bidra til reduksjon i forskrivning av antibiotika (92;102). Effektene er små til moderate, men antakelig klinisk relevante. Tilbakemelding fra laboratorier kan påvirke forskrivningspraksis (103). Det kan derfor være hensiktsmessig med såkalt selektiv rapportering om både funn av bakterier og følsomhet for antibiotika, slik at legen får en anbefaling som støtter opp under strategien om å redusere forskrivning av antibiotika totalt og helst bruke smalspektrede antibiotika (104). Tiltak for å endre selve antibiotikabehandlingen, dreier seg om forhold knyttet til behandlingsslengde og administrasjonsform, for eksempel ved streptokokk-tonsillitt (78). Et tiltak som kan øke den relative bruken av smalspektret antibiotika, er å endre administrasjonsform og smak. Penicilliner smaker vanligvis vondt både i pille- og miksturform, og dette gjør det særlig vanskelig å få barn til å ta det, noe som fører til forskrivning av mer bredspektrede antibiotika med bedre smak, eller bruk av flere antibiotikakurer for å finne en kur som er akseptabel for barnet (105). Nær 10 % av sykehjemsbeboerne har innlagt permanent kateter, som gjør dem særlig utsatt for infeksjoner. Forebygging med det bakteriestatiske virkestoffet metenamin er ansett for ikke å være resistensdrivende og har få bivirkninger (106), men bruk i norske sykehjem er omfattende og det er ikke noen god dokumentasjon på effekt (107). En randomisert studie er imidlertid på trappene (108). En ny utfordring er covid-19, der det rapporteres fra andre land at antibiotika (særlig azitromycin) brukes i primærhelsetjenesten som behandling uten at effekt av dette er dokumentert, verken i primærhelsetjenesten eller hos alvorlig syke (109). Norske helsemyndigheter frarår bruk av antibiotika som behandling for covid-19 (110).

3.3.3 Prioriterte tiltak for riktig antibiotikabruk i primærhelsetjenesten

Neste nasjonale strategi bør konsentrere innsatsen mot riktigere antibiotikabruk fremfor generelle mål for redusert antibiotikaforskrivning. Dette vil innebære fortsatt redusert forbruk, og målene i forrige strategi som ikke er oppnådd, bør fortsatt stå som mål. Vi foreslår at det må settes inn tiltak innen forvaltning, forskning, kvalitetsforbedring, overvåkning og innovasjon (tabell 2):

Forvaltning. Det bør utarbeides retningslinjer for antibiotikabruk i kommunale øyeblikkelig hjelp-døgneheter. Retten til forskrivning av antibiotika etter kontakt per telefon eller video bør avgrenses til pasientens fastlege eller legevakt. Fraværsregler for elever i videregående skole er en utfordring fordi det skaper mye unødvendig legekontakt og øker risiko for antibiotikaforskrivning. Fastleger bør kunne hente ut egne data fra Reseptregisteret for oppfølging av egen praksis. Etablerte kliniske forskningsstøtteenheter for spesialisthelsetjenesten må utvikles til å støtte forskning i primærhelsetjenesten, i tillegg er PraksisNett under etablering og kan understøtte både norske og multinasjonale kliniske studier. Forskningsrådet bør opprette forskningsprogram som støtter klinisk forskning på infeksjoner og antibiotikaforbruk i primærhelsetjenesten. Det bør også opprettes forskningsprogram som støtter følgeforskning til tiltak mot AMR. En strategi

knyttet til forskning i primærhelsetjenesten bør samspille med Helse- og omsorgsdepartementets kommende tiltaksplan for klinisk forskning.

Forskning. Det er et omfattende behov for gode kliniske studier knyttet til diagnostikk og behandling, gjennomført i norsk primærhelsetjeneste. Se eksempler på områder hvor det trengs klinisk forskning for å oppnå riktigere antibiotikabruk i tabell 2. Videre trenger vi forskning på hvilke virkemidler i en ny strategi som har effekt på antibiotikaforbruket, ettersom det nå er såpass lavt at en del tiltak som har hatt nytte tidligere, ikke nødvendigvis er nyttige nå. Det trengs derfor forskning som tar utgangspunkt i status nå for en rekke tiltak. I kommunale institusjoner trengs det forskning på effekt av smitteverntiltak.

Kvalitetsforbedring. Systematisk kvalitetsarbeid for bedre smittevern i institusjoner må innføres i alle kommunale institusjoner. Prosjekter som RAK og RASK, som viser lovende resultater, bør gjøres permanente. Dokumentert effektive tiltak som gir beslutningsstøtte til primærleger bør prioriteres. Kvalitetsprosjekter bør rette seg mot pasientgrupper som er utsatt for unødvendig forskrivning og grupper som er sårbare for uheldige effekter av antibiotikabruk. Det bør rettes særlig innsats mot vanlige infeksjoner som luftveis- og urinveisinfeksjoner, men også tilstander der det brukes langvarig og/eller bredspektrert behandling (for eksempel hud- og genitale infeksjoner). Vent-og-se-resept er et tiltak som ikke er implementert systematisk. Dette tiltaket er vist å ha noe effekt, også i Norge, men effekten må evalueres igjen i lys av nåværende lave forskrivningsrate og endrede (digitale) kontaktformer mellom pasient og lege som gjør oppfølging lettere. Kvalitetsarbeid for riktigere antibiotikabruk bør bli en del av spesialistutdanningen i allmennmedisin. Systematisk kvalitetsforbedring av fastlegenes diagnostikk av antibiotikaallergi og tilhørende journalføring vil være nyttig for den enkelte pasient og for samfunnet.

Overvåkning. Diagnosekoder på antibiotikaresepter er beskrevet i nåværende handlingsplan, men ikke implementert. Det vil kunne gi bedre overvåking av antibiotikaforskrivning, men vil ikke i seg selv kunne endre forskrivning. Følgforskning på eventuell dreining av diagnostisk praksis er nødvendig. Måltrettet overvåking av antibiotikabruk i sykehjem, kommunale øyeblikkelig-hjelp døgnenheter og legevakt bør innføres.

Innovasjon. Produksjon av velsmakende penicillin for barn bør bli etterspurt på nasjonalt nivå. Forskningsmiljø og helsenæring bør stimuleres til å utvikle diagnostiske hurtigtester. Effekten av bruk må bli testet gjennom forskning i norsk primærhelsetjeneste. Utprøving og bruk av nye metoder for å redusere antibiotikaforbruk, for eksempel selektiv rapportering av mikrobiologiske prøver/resistensmønster bør stimuleres.

3.4 Spesialisthelsetjenesten

3.4.1 Utfordringer i spesialisthelsetjenesten.

Spesialisthelsetjenesten står for ca. 8 % av antibiotikaforbruket til mennesker i Norge, og således for en relativt liten andel av det totale antibiotikaforbruket. Mens sammenhengen mellom totalt antibiotikaforbruk og resistensutvikling er vel etablert (82), er betydningen av fordelingen av antibiotikaforbruket (primær og spesialisthelsetjenesten) uavklart og representerer et betydelig kunnskapshull (111). Spesialisthelsetjenesten har like fullt særegne utfordringer knyttet til antibiotikaresistens; I spesialisthelsetjenesten bringes pasientpopulasjoner sammen som har, eller er særlig utsatt for, alvorlige infeksjoner, og antibiotikaforbruket per pasient er derfor høyt. I den nasjonale prevalensundersøkelsen av antibiotikaforbruk i sykehus i 2018 sto nærmere 30% av pasientene på antibiotika på

de to måletidspunktene (86). Forekomsten av resistente bakterier og spredningspotensiale av disse mellom pasienter er, med unntak av spredningspotensiale innenfor husholdninger, høyere i spesialisthelsetjenesten enn i samfunnet ellers. Smitteverntiltak er derfor av spesiell betydning i spesialisthelsetjenesten, og ved høy prevalens av resistente mikrober sannsynligvis blant de mest effektive intervensjonene i bekjempelsen av antibiotikaresistens. Likevel er evidensen av mange smitteverntiltak mangelfull, og det er spesielt lite forskning på kost-effektiviteten av ulike tiltak (26). Fordi det er utarbeidet en egen handlingsplan for smittevern i helsetjenesten for 2019-2023 der også kunnskapshullene presenteres, omtales dette ikke videre her (24).

Bredspektrede antibiotika brukes i størst omfang i spesialisthelsetjenesten, og tiltak knyttet til redusert bruk av disse angår derfor særlig spesialisthelsetjenesten. Antibiotikaresistente bakterier erverves ofte utenfor, men oppdages gjerne i spesialisthelsetjenesten, enten som ledd i screening eller behandling av infeksjoner. Konsekvensen av økt antibiotikaresistens, og redusert tilgang til effektive antibiotika vil også merkes først, og med spesielt store konsekvenser i spesialisthelsetjenesten.

3.4.2 Status, kunnskapshull og tiltak i spesialisthelsetjenesten.

Strategier for å redusere antibiotikaresistens krever, i tråd med Én helse - perspektivet, innsats fra en rekke samfunnssektorer og aktører. Spesialisthelsetjenestens rolle er fremfor alt å fremme «antibiotic stewardship», definert som et sett med koordinerte tiltak for å måle og forbedre hvordan antibiotika forskrives av leger og brukes av pasienter (112). Siden fremleggelsen av antibiotikaresistensrapporten fra 2014 er mye oppnådd på områdene overvåking og rapportering av antibiotikaforbruk ned på sykehus- og sykehusavdelingsnivå, og forbruksrapporter for alle sykehus utarbeides og distribueres regelmessig både lokalt og i regi av KAS og NORM. Overvåking av infeksjonsepideologi og resistens er ivaretatt i NORM i samarbeid med Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res). Kunnskapsgrunnlaget for hva som er riktig antibiotikabruk har også utviklet seg, særlig hva angår muligheten for nedkorting av behandlingsvarighet og tidlig revurdering, innsmalning eller avslutning av behandling når infeksjon ikke sikkert kan dokumenteres (72). Formidling av denne kunnskapen er også forbedret i lett tilgjengelige nasjonale retningslinjer (113). Dette kan omtales som antibiotikastyringens «hva» (som skal gjøres), mens «hvordan» (få det til), handler om tiltak for atferdsendring hos forskriverne (114). Her er kunnskapsgrunnlaget svakere (hva virker for å få til atferdsendring), og implementering av tiltak for forbedring av antibiotikaforskrivning har gått langsomt. Å sørge for at gode antibiotikavaner tas opp i den kliniske kulturen på ulike fagfelt, også i de kliniske miljøene som ikke har spesiell kunnskap om, eller interesse for, antibiotikabehandling er en hovedutfordring fremover. Atferd og atferdsendring er kulturbetinget, og vi mangler tilstrekkelig kunnskap om hvordan vi kan få til implementering av gode forskrivningsvaner for antibiotika i en norsk setting. Det er nylig publisert en norsk RCT på effekten av intervensjoner for å bedre antibiotika «stewardship» (115), men det er behov for flere norske studier og kunnskapsoppsummeringer. Vi trenger også økt kunnskap på konkrete kliniske problemstillinger, som behandlingsresultater av norske antibiotika anbefalinger der de skiller seg fra anbefalinger fra internasjonale retningslinjingslinjer. Særlig aktuelt er om vårt empiriske sepsisregime benzylpenicillin og gentamicin skiller seg fra andre bredspektrede antibiotikaregimer, hva angår effekt, bivirkningsprofil og som drivere av resistens.

Overvåking. Sammenligning av sykehusenes antibiotikaforbruk og publisering av resultatene har sannsynligvis bidratt til reduksjon i forbruk, justert for aktivitetsvekst, på 16 % i spesialisthelsetjenesten fra 2012-2019 (116). Det er imidlertid stor variasjon i

opnådd reduksjon, og handlingsplanens mål om 30% reduksjon av bredspektrede antibiotika ville vært oppnådd dersom alle helseforetakene hadde oppnådd samme reduksjon som de fem foretakene (eksklusive spesialsykehusene) som har redusert mest. De regionale helseforetakene har gjennom oppdragsdokumentet ansvar for å følge opp at målene blir nådd, og ideelt at alle sykehusene kommer ned på nivået til de med lavest forbruk i dag (37). Men sykehusenes ulike pasientsammensetning og aktivitet er begrensende for slik benchmarking, og vi har manglende kunnskap om vi kan oppnå ytterligere reduksjon med denne type overvåking. Flere elektroniske pasientjournal-systemer gir mulighet for å følge antibiotikaforskrivning i sykehus ned på diagnose- og enkeltbehandler nivå, samt koble data på antibiotika og diagnoser, og økt innsats mot overvåking av disse nivåene må vurderes. Å følge forskrivning på diagnosnivå kan være et kraftfullt verktøy for å nå diagnosespesifikke mål for forskrivning, og erfaring fra primærhelsetjenesten med feedback av forskrivningspraksis til den enkelte forskriver er positive (94). Specialisthelsetjenesten er imidlertid mer hierarkisk og tilsvarende aksept for «overvåking» av den enkelte forskriver kan være mer utfordrende. I evalueringen av det svenske nasjonale programmet for antibiotikastyring (STRAMA) fremheves like fullt betydningen av å monitorere forskrivningen i både primær- og spesialsisthelsetjenesten (66).

Forbedring av forskrivning. I 2017 ble det i alle norske sykehus implementert antibiotika-styringsprogram, definert som «en organisasjonsstruktur i helseinstitusjonen som skal sikre optimal antibiotikabehandling til den enkelte pasient slik at seleksjonen av resistente bakterier begrenses». Kjerneelementer som bør inngå i slike programmer er velkjente og beskrevet i en rekke dokumenter fra institusjoner som CDC og IDSA (117;118). I en nylig avlagt norsk doktorgrad gis en utfyllende oversikt over temaet (119). Av spesiell betydning for forbedring av forskrivningspraksis er 1) tilgjengelighet av gode oppdaterte retningslinjer, 2) utvikling av laboratoriebaseret beslutningsstøtte som kan tilby tester som bedre skiller infeksjon fra inflammasjon, og rask mikrobiologisk diagnostikk av agens og resistensforhold, og 3) klinisk ekspert beslutningsstøtte, undervisning og tilbakemelding til forskriverne.

Retningslinjer. Revisjon og oppdatering av nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus forventes ferdigstilt i løpet av 2021 (113). Tilgjengelighet av retningslinjene er avgjørende for effekten de har på forskrivningspraksis. Gjeldende retningslinjer ble publisert i 2013, og med enkel nettbaserte tilgang er det en av de mest brukte oppslagsverkene i spesialisthelsetjenesten. Det er grunn til å anta at retningslinjene har bidratt til reduksjonen i antibiotikaforbruk i perioden 2012-2020. Utvikling av integrasjon av retningslinjer med elektroniske kurvesystemer vil øke brukervennlighet ytterligere og bør være et mål å få til. De nye retningslinjene legger vekt på at oppslag skal gi kortfattede og entydige definisjoner av tilstander, indikasjoner, og behandlingsanbefalinger, slik at også klinikere uten spesialkunnskap har nytte av dem. Denne utformingen er også i tråd med anbefalingene fra det svenske (STRAMA) programmet (66). Kostnadsfri tilgang til nettbaserte oppslagsverk som UpToDate, og et stort antall databaser og tidsskrifter, har også underlettet muligheten for å innhente mer detaljert kunnskap om antibiotikabehandling.

Laboratoriebaseret beslutningsstøtte. Det har skjedd en revolusjon innenfor molekylærbiologi og bioinformatikk, og vår forståelse av mikrober og immunresponser er betydelig utvidet siden 2014. Det er imidlertid en lang vei fra grunnforskning til anvendt klinisk diagnostikk. Massespektrometri (MALDI-TOF) har drastisk redusert tiden for identifikasjon av bakterier både fra renkulturer og fra kliniske materialer (spesielt positive blodkulturer), men den praktiske resistensbestemmelsen foregår fortsatt i stor grad som

tidligere, selv om dagens teknologi kan utnyttes bedre med nødvendige tilpasninger av organisering og logistikk i laboratoriene. RAST (rapid antibiotic susceptibility testing) kan gi gode preliminære resistensresultater innenfor 6-8 timer fra en blodkultur flagges positiv, og dette vil i seg selv være et stort framskritt for klinisk infeksjonsbehandling og antibiotikastyring (120). Såkalt "selektiv rapportering" av resistensresultater kan lede klinikere mot å forskrive smalspektrede framfor bredspektrede antibiotika (121). Sekvensbaserte analyser krever betydelig kompetanse i laboratoriet og er i begrenset grad implementert i daglig diagnostikk. Dette handler også om at DNA-sekvensen i stor grad predikerer hva bakteriestammen kan være resistent mot, mens klinikerer primært vil ha svar på hva den er følsom for. Det er også en rekke andre teknologier på trappene som anvender ulike former for fenotypisk resistensbestemmelse, og de første kommersielle instrumentene er nå på markedet. Vi må forvente en videre betydelig teknologisk utvikling på dette feltet, men de aktuelle testene vil være kostbare og kreve store investeringer. Det er essensielt at Norge opprettholder og videreutvikler tilstrekkelig kompetanse innenfor resistensdiagnostikken slik norske laboratorier gjør i dag. Endelig er det et spørsmål om hvordan nye teknologier vil bli tatt i bruk av sykehusene som organisasjoner og den enkelte kliniker. Alle etterlyser rask og pålitelig informasjon, men det er begrenset kunnskap om hvordan slike nyvinninger best kan implementeres for å sikre god pasientbehandling og samtidig god antibiotikastyring. For alle nye tester og teknologiske plattformer er det behov for kliniske studier med harde kliniske endepunkter på hvorvidt de tilfører beslutningsstøtte utover eksisterende tester. De relevante kliniske endepunktene vil være reduksjon av unødvendig antibiotikaforbruk gjennom mer presis infeksjonsdiagnostikk, og reduksjon i bruk av bredspektrede antibiotika gjennom raskere mikrobe- og resistensbestemmelse. Erfaring fra evaluering av eksempelvis CRP og prokalcitonin for å skille inflammasjon fra infeksjon, og virale infeksjoner fra bakterielle, tilsier likevel at denne typen studier er metodologisk krevende, tar lang tid og krever mye ressurser (122). Kunstig intelligens tas i økende grad i bruk også i medisinen, foreløpig særlig innenfor disipliner der bildegjenkjenning er sentralt, men potensiale for beslutningsstøtte for annen klinisk og mikrobiologisk diagnostikk er sannsynligvis stort. Kunstig intelligens kan bli et viktig verktøy for valg av om, og hvilke antibiotika som skal forskrives (123)

Intervensjoner for forbedring av antibiotikaforskrivningspraksis. En stor systematisk oversikt fra Cochrane Systematic Reviews fra 2017 som inkluderte 221 studier med ulike intervensjonsstrategier, viste at intervensjon rettet mot forskriverne på sykehus for å forbedre forskrivningspraksis av antibiotika virker (124). Intervensjonene faller inn i to hovedgrupper. Den ene gruppen omfatter intervensjoner som gir restriksjoner på hva som kan forskrives, eksempelvis krav om godkjenning fra ekspert for bruken av utvalgte antibiotika, eller at bruken er reservert til definerte tilstander. Den andre gruppen intervensjoner er de som skal gjøre forskriveren bedre i stand til å foreta riktige behandlingsvalg. I sistnevnte kategori inngår intervensjoner som «audit and feedback», og «academic detailing». For førstnevnte får forskrivere eller forskrivende avdeling tilbakemelding om egen forskrivningspraksis over en gitt periode slik at egen praksis kan evalueres og justeres. For sistnevnte får forskriveren eller avdelingen direkte ekspert tilbakemelding på antibiotikaforskrivning av enkeltpasienter eller pasientgrupper. Tilbakemelding til forskrivere om egen forskrivningspraksis er et egnet virkemiddel for reduksjon av unødvendig antibiotikaforskrivning i primærhelsetjenesten (94). Målrettet undervisning til forskriverne om aktuelt kunnskapsgrunnlag for antibiotikabehandling innen deres fagfelt, og bruk av behandlingsanbefalinger ved forskrivning i elektronisk pasientjournal (pop-up) er andre implementeringsstrategier. Vi vet ikke nok om denne type bistands- og opplæringsstrategier er virksomme, eller hvor langvarig effekten er.

Restriktive intervensjoner er billige, men kolliderer med tillits- og autonomibasert behandlingstradisjoner, og erfaringene fra andre land kan ikke uten videre overføres til norske forhold. Men heller ikke for restriktive intervensjoner foreligger det kunnskap for norske forhold, og effekt kan derfor hverken av- eller bekreftes. De senere års mangel-situasjoner for flere sentrale antibiotika har imidlertid vist at overgang til alternative antibiotika når førstevalget ikke var tilgjengelig har gått relativt smertefritt. En nylig publisert norsk intervensjonsstudie viste at «audit with feedback and academic detailing» hadde en målbar, men begrenset effekt (115). Denne type intervensjoner er ressurskrevende og krever finansiering av stillinger med infeksjonsmedisinsk kompetanse. Andre yrkesgrupper enn leger, som farmasøyter og sykepleiere med videreutdanning i antibiotikastyring, og som allerede inngår i sykehusenes antibiotikateam, kan få viktige roller i denne type intervensjoner. Opprettelsen av antibiotikateam, med ansvar for oppfølging av, og service til, de kliniske avdelingene har vært et viktig virkemiddel for lokal implementering av antibiotikastyring i sykehus. En slik sentralisert implementeringsstrategi kan fungere godt i små sykehus. Erfaring fra store sykehus tilsier at det også behøves en desentralisert strategi, hvor spesielt store avdelinger med høy andel infeksjonspasienter får støtte av antibiotikateam, men samtidig får et selvstendig formalisert ansvar for egen antibiotikastyring. I perioden 2017-2019 hadde sykehusene revisjon av sine antibiotikastyringsprogrammer i regi av KAS. Spesielt viktige forbedringspunkter som kom frem var bedre styring gjennom lederlinjen, og egne målsetninger for avdelinger/klinikker. Utover å sette opp mål for reduksjon av antibiotika, bør det etterlyses systemer og implementeringsstrategier på avdelingsnivå for å oppnå målene. Eksempler på virkemidler for dette omtales i neste avsnitt. Vi trenger uansett mer forskningsbasert kunnskap for å foreta strategivalg for «hvordan»-delen av antibiotikastyring i spesialisthelsetjenesten.

Hvor skal innsatsen på riktig forskrivningspraksis fokuseres? De fleste antibiotikakurer i sykehus initieres i akuttmottakene. Akuttmottakene driftes i stor grad av leger i spesialisering (LIS) som er under høyt arbeids- og tidspress, og skal ha oversikt over et stort kunnskapsområde. Forskriverne i akuttmottakene er derfor en spesielt viktig målgruppe for antibiotikastyring. Gode, autoritative og lett tilgjengelige retningslinjer er spesielt viktige og nyttige for disse forskriverne. Revurdering av indikasjon, antibiotikavalg og administrasjonsform etter ankomst til avdelingene er neste arena for antibiotikastyring. Det er et mål i en rekke antibiotika «stewardship» programmer at slik revurdering utføres av senior-klinikere innen 24-72 timer. Utfordringen med strategien i et spesialisert og subspecialisert helsevesen er at senioreklinikere på mange fagområder ikke nødvendigvis innehar mer kompetanse på infeksjons- og antibiotikabehandling enn yngre LIS i akuttmottak. Det er likevel viktig for antibiotikastyring i sykehus at det etableres rutiner på avdelingsnivå for tidlig revurdering av antibiotikabehandling. Hvordan dette løses vil variere avhengig av den enkelte kliniske avdelings drift og oppgaver. Delegering av ansvaret for utvikling og etterlevelse av avdelingsvise antibiotikastyringsprogrammer til utvalgte overordnede leger, innføring av faste antibiotika reevalueringstidspunkt supervisert av erfaren lege, og bruk av egne antibiotika forbruksdata på diagnose- og forskrивernivå for forbedring av forskrivning, vil være relevante virkemidler for alle avdelinger.

Reduksjon av behandlingsvarighet. Siden fremleggelsen av antibiotikaresistensrapporten i 2014 er det publisert en rekke randomiserte kontrollerte studier som har vist at antibiotika behandlingsvarighet kan kortes til dels betydelig ned, uten økning i behandlingssvikt eller residivfrekvens. Suksessfull nedkorting av behandlingsvarighet ble vist i en banebrytende RCT på respiratorassosierte pneumonier (125), og er de siste årene vist i nye RCT'er for nedre luftveisinfeksjoner (76), øvre urinveisinfeksjoner (74), intra-abdominale infeksjoner (75), ukomplisert Gram-negative bakteriemi (77), kroniske

osteomyelitter (73), og også igangsatt for bakteriemier hos kritisk syke (126). For klinikere vil nedkorting av behandlingsvarighet sannsynligvis være det mest aksepterte tiltaket for å redusere forbruk av antibiotika, og videre studier for å avklare hva som er trygge minimums behandlingsvarighet bør være en prioritert forskningsoppgave (127).

3.5 Områdespesifikke tiltak for antibiotikaresistens i samfunn og helsetjeneste

Tabell 2. Prioriterte tiltak knyttet til AMR hos mennesker

Område	Tiltak	Forklaring
Forebygging og helsefremmende tiltak		
Befolkningen	Vaksinasjonsprogram for voksne	Etablere vaksinasjonsprogram for eldre og kronisk syke for influensa og pneumokokk-sykdom uten egenbetaling Pålegge elektronisk rapporteringsplikt for vaksiner
Befolkningen	Vaksiner	Fortsette internasjonal innsats på vaksineområdet
Befolkningen	Kampanjer	Gjennomføre opplysningskampanjer for å motvirke vaksineskepsis
Befolkningen	Kampanjer	Gjennomføre opplysningskampanjer om sykdommer der antibiotika er uvirksomt
Befolkningen	Opplysning rettet mot skolebarn	Implementere eBug i skolen
Befolkningen	Egenomsorg	Innføre tiltak for å bedre egenomsorg og unngå legekontakt for enkle luftveisinfeksjoner
Forvaltningstiltak		
PHT	Reseptforskrivning	Avgrense rett til reseptforskrivning etter kontakt per telefon/video til pasientens fastlege og kommunal legevakt Etablere system slik at fastleger kan hente ut egne forskrivningsdata fra Reseptregisteret
PHT	Retningslinjer	Utarbeide retningslinjer for antibiotikabruk i kommunale øyeblikkelig hjelp-døgneheter
PHT	Fraværsregler	Revurdere fraværsregler i videregående skole for å redusere risiko for antibiotikaforskrivning ved infeksjoner
Hele helsetjenesten	Infrastruktur	Støtte studier i både PHT og SHT fra eksisterende kliniske forskningsstøtteenheter

Forskningsrådet	Forskningsprogrammer	Opprette forskningsprogram som støtter klinisk forskning på infeksjoner og antibiotikaforbruk, både i PHT og SHT Opprette forskningsprogram som støtter følgeforskning til tiltak mot AMR
Forskning og kunnskapsgenerering		
Befolkningen	Sykdomsbyrde	Gjennomføre studier av sykdomsbyrde knyttet til AMR for ulike infeksjonssykdommer og resistenstyper
Befolkningen	Smittevern	Gjennomføre studier av smitteverntiltak i befolkningen
UH-sektor og helseforetak	Redusere helseinstitusjons-assosierte infeksjoner (HAI)	Gjennomføre studier av forholdet mellom AMR, HAI, antibiotikaforbruk og smitteverntiltak
UH-sektor og helseforetak	Bedre diagnostikk: Point of care-tester	Gjennomføre studier for å evaluere nytte, kost-nytte og barrierer for bruk av PoC-tester
UH-sektor og helseforetak	Kunstig intelligens (AI) som beslutningsstøtte	Etablere forskning på bruk av AI i infeksjonsdiagnostikk for antibiotikaforskriving
UH-sektor og helse-tjenesten	Riktigere antibiotikabruk	Ikke uttømmende liste over forslag: <ul style="list-style-type: none"> • Gjennomføre kliniske studier for å avklare hva som er effektivt minimum behandlingsvarighet • Bestemme behandlingsvarighet for infeksjoner der det foreligger lite forskningsbasert evidens • Evaluere antibiotika-behandlingsregimer gitt i norske retningslinjer der disse avviker fra internasjonale anbefalinger • Undersøke forekomst av uheldige hendelser og komplikasjoner • Sammenligne effekt av empirisk smal- vs bredspektret antibiotika til vanlige infeksjoner (luftveis-, urinveis-, hud og bløtdelsinfeksjoner) <p>Gjennomføre evaluering av</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effekt av kvalitetsforbedringstiltak • Tiltak for å øke implementering av antibiotika-«stewardship» • Effekten av digitale kontaktformer mellom pasient og lege • Bruk av vent- og se-resept i Norge
Kvalitetsforbedring		

Hele helsetjenesten	Handlingsplan for smittevern	Implementere og videreutvikle tiltakene beskrevet i Nasjonal handlingsplan for et bedre smittevern i helsetjenesten (2019)
Hele helsetjenesten	Diagnostikk av antibiotika-allergi	Gjennomføre systematisk forbedring av <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostikk av allergi, inkludert styrkekapasitet for allergitestning • Journalføring av allergi
Hele helsetjenesten	Mikrobiologiske prøvesvar	Sikre tilgang til mikrobiologiske prøvesvar på tvers av helsetjenesten, uavhengig av hvem som er rekvirent
Forvaltning og PHT	Permanente kvalitetsforbedringsstrukturer	Gjøre prosjektene RAK og RASK permanente Inkludere smitteverntiltak i kommunale institusjoner (sykehjem, kommunale øyeblikkelig hjelp døgnenheter og andre) i systematisk kvalitetsarbeid Videreutvikle samarbeid mellom RAK og SKIL for AMR-kvalitetsforbedring Gjøre kvalitetsarbeid knyttet til riktigere antibiotikabruk til en del av spesialistutdanningen i allmenntilleggsmedisin
PHT	Endre forskrivningspraksis	Rette spesiell innsats mot: <ul style="list-style-type: none"> • Pasientgrupper som er utsatt for unødvendig forskrivning (småbarn, kvinner i fertil alder) • Pasientgrupper som er sårbare for uheldige effekter av antibiotikabruk • De store infeksjonsgruppene (luftveis- og urinveisinfectionsjoner) • Infeksjoner med risiko for bruk av langvarige kurer eller bredspektret antibiotika (hud- og genitale infeksjoner)
Forvaltning og SHT	Permanente kvalitetsforbedringsstrukturer	Videreføre KAS som et nasjonalt ressurscenter Sikre stabil finansiering og avsatt tid for lokale antibiotikateam og antibiotikaekspert
SHT	Utdanning av «champions» innen antibiotikastyring	Etablere strukturert utdanning for å kvalifisere leger, farmasøyter og sykepleiere til “champions”

SHT	Antibiotikastyring	Innføre ansvarsstyring på avdelingsnivå for å nå mål om reduksjon i unødvendig antibiotikabruk. Integrere nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus med elektroniske kurvesystemer for beslutningstøtte under forordningen
Overvåkning		
Forvaltning Befolkningen	Bedre kunnskap om utbredelse av AMR	Gjennomføre studier og eventuelt etablere overvåking av AMR i den generelle befolkningen
Forvaltning PHT	Diagnosekoder på antibiotikareseptor	Innføre diagnosekoder på antibiotikareseptor for bedre overvåking av antibiotikaforskrivning (konf. tidligere vedtak i Stortinget) Etablere følgeforskning på eventuell dreining av diagnostisk praksis
Forvaltning PHT	Antibiotikabruk i kommunale institusjoner og tjenester	Innføre målrettet overvåking av antibiotikabruk i sykehjem og kommunale øyeblikkelig-hjelp døgneheter Sørge for at alle sykehjem deltar i punktprevalensundersøkelser av infeksjoner og rapporterer til NOIS Innføre systematisk overvåking av forskrivning av antibiotika på legevakt
Forvaltning	Antibiotika-forskrivning i kommersielle tjenester	Innføre overvåking av forskrivning fra helprivate helsetjenester, med særlig vekt på telefon/videobaserte tjenester
SHT	Overvåking av antibiotikaforbruk	Gi forskrivere og virksomhetsledere tilgang til egne forskrivningsdata for benchmarking og forbedring av praksis
Innovasjon		
Hele helsetjenesten	Nye diagnostiske metoder	Stimulere forskningsmiljø og helsenæring til å utvikle nye diagnostiske hurtigtester Forskningsmessig teste effekten av bruk i norsk primærhelsetjeneste
Hele helsetjenesten	Tjenesteinnovasjon	Stimulere utprøving og bruk av nye metoder for å redusere antibiotikaforbruk, for eksempel selektiv rapportering av mikrobiologiske prøver/resistensmønster

Forvaltning Næringsliv	Antibiotika-produksjon	Utvikle og sette i produksjon velsmakende penicillin-preparater for barn
SHT	Teknologi for raskere resistensbestemmelse	Evaluere logistikk og IT-løsninger slik at resultater raskt formidles rekvisit/ansvarlig behandler

PHT=primærhelsetjenesten; SHT= spesialisthelsetjenesten; UH=universitet og høyskoler; HAI= helseinstitusjons-assosierte infeksjoner; PoC=point of care; NOIS=Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner; RAK=Riktigere antibiotikabruk i kommunene; RASK=Riktigere antibiotikabruk i sykehjem; KAS=Nasjonalt kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten

4 Dyr, planter og mat

4.1 Innledning

AMR hos dyr gir to utfordringer. Dyr kan bli syke av bakterier som er resistente mot antibiotika, og dyr kan også være et reservoar for spredning av AMR til mennesker og naturen, inkludert resistens av betydning for human helse, og som ikke er knyttet til sykdom eller bruk av antibiotika til dyrene.

I et internasjonalt perspektiv er resistenssituasjonen hos dyr i Norge god. Dette gjelder både kliniske isolater fra dyr som er syke, og hos bakterier som benyttes som indikatorer for forekomsten av AMR hos dyr, samt det seleksjonspresset bakteriene er utsatt for.

I overvåking og studier av AMR hos dyr og i mat undersøkes dessuten forekomsten av enkelte resistensformer/antibiotikaresistente bakterier regnet som spesielt viktige i et Én helse - perspektiv (Vedlegg B, Tabell B1). Dette er bakterier som ofte er multiresistente og resistente mot antibiotika som er sistevalget i behandlingen av livstruende infeksjoner hos mennesker. Etter et føre-var-prinsipp er det ønskelig å holde forekomsten av slike bakterier på et så lavt nivå som mulig slik at dyr ikke skal kunne utgjøre en vesentlig kilde for overføring til mennesker eller til naturen/miljøet. Eventuelle infeksjoner hos dyr med disse resistente bakteriene vil også kunne være vanskelige å behandle.

4.2 Dyrehelse og forebygging av sykdom. Valg av og forbruk av antibiotika

Det er generell enighet om at bruk av antibiotika er den viktigste driveren for utvikling og spredning av antibiotikaresistente bakterier. Derfor anbefales det å holde forbruket av antibiotika så lavt som mulig (128;129) blant annet gjennom forebyggende helsearbeid. Når det av hensyn til dyrehelse og dyrevelferden er nødvendig å behandle en bakterieinfeksjon er det imidlertid viktig at antibiotika brukes riktig. Videre bør bruken av antibiotika som kan være sistevalget i behandlingen av livstruende infeksjoner hos mennesker begrenses.

4.2.1 Status og kunnskapshull: God dyrehelse og forebygging av sykdom

Forvaltningsmodellen for forebygging av sykdom hos matproduserende landdyr i Norge har gjennom lang tid vært bygd på utstrakt samarbeid og samhandling mellom myndigheter, forvaltningsstøtteinstitusjoner og husdyrnæringen. Gjennom de dyreartsvise helsetjenestene driver husdyrnæringen i Norge kontinuerlig med målrettede tiltak for å ivareta den generelt gode dyrehelse i Norge samt å forbedre denne. Dette arbeidet omfatter blant annet forebyggende helsearbeid, organisert sjukdomsbekjempelse og avl. Husdyrnæringen publiserte i 2017 en felles handlingsplan mot antibiotikaresistente bakterier (130) som respons til Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020, der hovedtiltakene er «*aktivt forebyggende helsearbeid, organisert sjukdomsbekjempelse og forsvarlig og riktig behandling av syke dyr*».

For å bevare den gunstige situasjonen mht. lavt forbruk av antibakterielle midler hos matproduserende landdyr (se kap. 4.2.3.) er økt forskningsinnsatsen innen forebygging av bakteriesykdommer som gir et vesentlig bidrag til forbruket viktig. Dette gjelder spedyrinfeksjoner, mastitt og metritt hos drøvtyggere samt leddbetennelse og luftveisinfeksjoner, særlig hos spedyr og unge dyr [Veterinært legemiddelregister (VetReg) upubliserte data]. Tilsvarende gjelde for virussykdommer hos matproduserende dyr som kan gi sekundære bakterieinfeksjoner, og som gir et vesentlig bidrag til antibiotikaforbruket.

Veterinærpreparater med sinkoksid som brukes for å forebygge avvenningsdiaré hos spegris vil bli faset ut i 2022. Et tiltak i besetninger med tarmhelseutfordringer kan være å øke dekningsgraden av vaksiner mot avvenningsdiaré og ødemsyke hos spegris.

Data fra VetReg viser at systemisk behandling av hudlidelser utgjør en betraktelig andel av antibiotikabehandlingene hos hund (131). Enkelte allergier hos hund kan medføre sekundære bakterielle hudinfeksjoner der behandling med antibiotika er nødvendig av dyrevelferdsgrunner. Det er derfor viktig å fremskaffe økt kunnskap om avl som bidrar til reduksjon av forekomsten av slike allergier hos hund, samt årsaksforhold, behandling og forebygging av allergier hos hund.

Vaksineanbefalinger, råd om biosikkerhet og terapianbefaling blir ikke alltid fulgt av produsenter og dyrehelsepersonell. Det kan være nyttig med forskning om hvordan man kan øke gjennomslagskraft for slike råd.

Samarbeid mellom myndigheter, forvaltningsstøtteinstitusjoner og næringen (Sjømat Norge, Norsk Industri og Sjømatbedriftene) er viktig i det forebyggende helsearbeidet for oppdrettsfisk. Vaksinasjon av fisk reguleres i dag av Akvakulturdriftsforskriften og Omsetnings- og sykdomsforskriften for akvatiske dyr. Det er svært høy dekningsgrad for vaksiner mot de viktigste bakteriesykdommene hos oppdrettsfisk. Regelverket beskriver i generelle termer plikten til å gjennomføre relevante smitteforebyggende tiltak. Oppdretterne har ansvaret for å gjennomføre risikobaserte helsekontroller (Akvakulturdriftsforskriften §§ 13) som er et viktig tiltak i det forebyggende helsearbeidet. Helsekontrollene gjennomføres av veterinær eller fiskehelsebiolog (132). Mattilsynet fører til tilsyn med at regelverket følges.

For å holde forbruket av antibakterielle midler til oppdrettsfisk så lavt som mulig, legger Legemiddelverket til rette for å kunne ta i bruk nye vaksiner når sykdomssituasjonen tilsier det og vaksiner tillates av Mattilsynet. Dette gjelder både autogene vaksiner (tilpasset enkeltanlegg) og kommersielle vaksiner som ennå ikke har markedsførings-tillatelse. Søknad om rekvirering av slike vaksiner håndteres via systemet for spesielt godkjenningfritak.

4.2.2 Status og kunnskapshull: Riktig bruk av antibiotika

Valg av antibakterielle midler må være basert på oppdatert kunnskap. Terapianbefalinger for bruk av antibakterielle midler til matproduserende landdyr ble publisert av Statens legemiddelverk (SLV) i 2012 (133). Oppdaterte terapianbefalinger vil bli publisert i 2021 og vil omhandle storfe, småfe og gris. I 2019 ble terapianbefalinger for bruk av antibakterielle midler til hest publisert for første gang (134). Terapianbefalinger for hund og katt ble publisert i 2014 (135). Generelt bør terapianbefalinger oppdateres jevnlig og første prioritert er å oppdatere terapianbefalingene for hund og katt.

Hovedtiltak i Husdyrnæringas felles handlingsplan mot antibiotikaresistente bakterier publisert i 2017 er å arbeide for forsvarlig og riktig behandling av syke dyr (136). Smådyrpraktiserende veterinærers forening (SVF), som er en faglig forening under Den norske veterinærforening, hadde i 2019 en kampanje for riktig bruk av antibiotika ved hudsydommer hos hund (Ellef Blakstad, personlig meddelelse).

«Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek» (§ 3-4) ble endret i 2018 for å gjøre det mulig å sette kortere gyldighetstid på antibiotikaresept. Med kortere gyldighet kan det bli færre tilfeller der antibiotika brukes uten at det er et medisinsk behov. SLV anbefaler at resepter på antibiotika kun har 10 dagers gyldighet. SLV har

gjennomført informasjonskampanjer rettet mot forskriver angående muligheten for å redusere varigheten av resepter på antibakterielle midler til 10 dager.

Det Europeiske legemiddelbyrået (EMA) har nylig publisert anbefalinger om å begrense bruken av enkelte antibiotikaklasser til dyr på grunn av den potensielle risikoen for folkehelse hvis det skjer en resistensutvikling i bakterier hos dyrene som blir behandlet – den såkalte AMEG (Antimicrobial Advice *ad hoc* Expert Group) kategoriseringen (137). Disse omfatter 3. - 4. generasjon cefalosporiner, kinoloner (fluorokinoloner og andre kinoloner) og polymyksiner. SLV implementerte begrensninger i bruk for disse antibakterielle midlene allerede i 2017 gjennom nye utleveringsbestemmelser for humanpreparater - det vil si at veterinærer som ønsker å bruke slike legemidler må søke SLV om dette. Det er få slike søknader, og de som kommer inn vurderes strengt. SLV innvilger normalt ikke søknader om godkjenning for bruk av veterinærpreparater som inneholder de ovennevnte antibakterielle virkestoffene (se forbruk av slike antibakterielle midler i kap. 4.2.3 c).

Overnevnte EMA rapport (137) gir også en vurdering av administrasjonsveier med tanke på hvilke som er mest resistensdrivende, der flokkbehandling med orale antibiotika-preparater er kategorisert som mest resistensdrivende (Vedlegg A, Tekstboks A 1).

På EU/EØS nivå er det publisert en liste over måleindikatorer for å følge forbruket av antibiotika til matproduserende dyr i de enkelte landene (129). Primærindikator er totalt forbruk mens sekundærindikatorer er forbruk av 3. - 4. generasjon cefalosporiner, kinoloner (med spesifisering av andel fluorokinoloner) og polymyksiner (kolistin) målt som mg aktivt stoff per biomasse (kg).

Mattilsynet arbeider med å lage et system for å følge opp veterinærenes forskrivning av antibiotika ved bruk av data fra VetReg. Dette vil kunne bidra til riktig bruk av antibiotika til dyr og er viktig for å for en kontinuerlig oppmerksomhet rundt problemet med antibiotikaresistens.

4.2.3 Status og kunnskapshull: Overvåking og forbruk av antibiotika

Forskrift om melding av opplysninger om utleverte og brukte legemidler til dyr av 10. Juni 2010 (VetReg forskriften), pålegger apotek å rapportere forskrivningsdata for alle reseptpliktige legemidler som leveres ut til veterinær og til dyreeier for alle dyreslag mens veterinær er pålagt å rapportere all bruk/utleveringer til matproduserende dyr, inkludert hest. Veterinærer har ikke plikt til å rapportere bruk av eller utlevering av legemidler til bruk på kjæledyr til VetReg. For oppdrettsfisk er forbruksdata for antibakterielle midler vist å være komplette, mens for matproduserende landdyr og hest er dekningsgraden på om lag to tredjedeler (138). Dette skyldes til dels datakvaliteten, men også underreportering fra veterinærer. Dette medfører begrensninger i bruken av data som er et viktig element i forbindelse med “antibiotics stewardship” (139).

Målene for reduksjon av forbruk av antibakterielle midler til terapeutisk bruk til matproduserende dyr, inkludert oppdrettsfisk, og kjæledyr er gitt i Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020 vist i tabell 3. Det ble også satt mål for slaktekyllingproduksjonen at koksidiostatika med antibakteriell virkning skulle fases ut. Måloppnåelse er også vist i tabell 3 og er presentert i de årlige NORM-VET rapportene.

Tabell 3. Myndighetenes mål og måloppnåelse med hensyn til forbruk av veterinære antibakterielle midler til terapeutisk bruk til matproduserende landdyr, oppdrettsfisk og kjæledyr og for koksidiostatika til slaktekylling med antibakteriell virkning (Kilde: NORM/NORM-VET, 2019 (7)).

Mål	Måloppnåelse
Forbruket av antibiotika til matproduserende landdyr er redusert med minst 10 prosent sammenlignet med forbruket i 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Målet på 10 % reduksjon i forbruket av antibakterielle veterinærpreparater (storfe, gris, sau, geit og fjørfe) ble nådd i 2017 - både i kg og relatert til dyrepopulasjonen • Fra 2013-2019 var det en reduksjon i forbruket på 21 % (storfe, gris, sau, geit og fjørfe) - både målt i kg og relatert til dyrepopulasjonen
Totalbruken av antibiotika i fiskeoppdrett er i 2020 på samme nivå eller lavere enn for perioden 2004 - 2014, målt i antall kilo antibiotika	<ul style="list-style-type: none"> • I perioden 2015-2019 har forbruket av antibakterielle veterinærpreparater til oppdrettsfisk alle årene vært lavere eller betydelig lavere enn gjennomsnittet for 2004-2014 – både målt i kg og relatert til biomasse slaktet
Forbruket av antibiotika til kjæledyr er redusert med minst 30 prosent sammenlignet med forbruket i 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Målet på 30 % nådd i 2017 • Fra 2013-2019 har forbruket t av antibakterielle veterinærpreparater til kjæledyr blitt redusert med 37 % målt i kg. VetReg data (2015-2019) viser at redusert forbruk av veterinære antibakterielle midler ikke har blitt erstattet med antibakterielle humanpreparater
Narasin og andre koksidiostatika med antibakteriell virkning er faset ut av kyllingproduksjonen forutsatt at dette ikke går utover dyrehelse og dyrevelferd eller øker bruken av antibiotika til behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Narasin ble faset ut i juni 2016 • Ingen observert økning i terapeutisk bruk av antibakterielle midler til slaktekylling, målt i prosent av antall flokker som ble behandlet, undre/etter utfasingen av narasin. Prosent av flokkene som ble behandlet varierte mellom 0,04 % - 0,18 % i perioden 2013-2018

Forbruk, i kg, til matproduserende landdyr er blitt redusert med 21 % i perioden 2013 til 2019 (Tabell 3).

Behandling av oppdrettsfisk foregår i hovedsak før matfiskstadiet. Data fra VetReg viser at fra 2015 til 2016 økte antall behandlinger av settefisk, men siden 2016 har det vært stabilt (Vedlegg A, Figur A 2). VetReg data for 2013-2019 viser at oppdrettsfisk ble behandlet én gang med antibakterielle midler i kun 0,6 % - 1,6 % (5-12 anlegg) av matfiskanleggene i sjøen (Vedlegg A, Figur A 3).

Preparater som kun inneholder beta-laktamase følsomme penicilliner (i hovedsak benzylpenicillinprokain) utgjør en økende andel av totalsalget av antibakterielle veterinærpreparater til matproduserende dyr (hest ekskludert) (7). Disse virker mot et relativt lite antall bakterietyper sammenlignet med for eksempel tetrasykliner, som er den mest brukte antibiotikaklassen til dyr i de fleste EU-land (EMA, 2019) (140). Andelen beta-laktamase følsomme penicilliner av totalforbruket til matproduserende dyr økte fra 58 % til 77 % fra 2013 til 2019 og var hovedsakelig injeksjonspreparater (96 % – 99 %) som er

kategorisert som mindre resistensdrivende enn preparater som administreres oralt (Vedlegg A, Tekstboks A 1). Antall antibakterielle behandlinger til hest rapportert til VetReg, var stabilt for 2016-2019 (K. Grave, upubliserte data).

Forbruk per sektor av antibiotikaklasser som EMA råder å begrense bruken av (137) på grunn av potensiell risiko for humanmedisinen, er svært lavt (1,5 % av totalforbruket) (Vedlegg A, Tabell A 1). Norge er ett av landene med lavest forbruk av slike antibakterielle midler til matproduserende dyr, inkludert fisk, av 31 europeiske land (141). Dette gjelder også for totalsalget i Norge av veterinære antibakterielle midler til matproduserende dyr, inkludert oppdrettsfisk (Vedlegg A,).

Forbruket av antibiotika til matproduserende dyr ligger på et lavt nivå i Norge sammenlignet med land som har publisert slike data. Det kan likevel være et potensial for å redusere bruken av antibiotika for noen bakterieinfeksjoner og dyrearter samt for noen forskrivere. Det er imidlertid ikke funnet publiserte data som kan underbygge om det er et potensiale eller ikke for videre reduksjon i forbruket til matproduserende dyr. Heller ikke for hund, katt og hest er det publisert slike data. Det er derfor ikke noe dokumentert grunnlag for å sette nye reduksjonsmål.

Ny forordning om veterinære legemidler [(EU) 2019/6] gir hjemmel for å kreve at alle EU/EØS-land i fremtiden må rapportere komplette data for antibiotikaforbruk per dyreart til EMA (142). De dyreartene som er foreslått skal inngå i rapporteringen er angitt i Vedlegg A, Tabell A 2. VetReg som eies av Mattilsynet inkluderer forbruksdata for alle antimikrobielle midler (142) som er foreslått at skal samles inn av EMA og for alle dyreartene nevnt i Tabell A 2. Per i dag er frivillig for veterinærene å rapportere bruk av legemidler til hund og katt til VetReg. For å sikre at data for forbruk av antibiotika som skal rapporteres til EMA er komplette, bør det gjøres obligatorisk for veterinærene å rapportere bruk av legemidler til hund og katt til VetReg.

4.3 AMR hos dyr og i animalske produkter

4.3.1 Matproduserende landdyr, kjøtt og andre animalske produkter

Overvåking, risikovurderinger og flere forskningsprosjekter har belyst AMR-situasjonen i Norge siden forrige rapport fra 2014 (143). Det har særlig vært fokus på resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i Én helse - perspektivet. En rapport fra Veterinærinstituttet oppsummerer og gir en mer detaljert statusbeskrivelse av de resultatene som er tilgjengelige fra disse (144).

Bedre overvåking av kliniske isolater fra dyr er påpekt som et tiltak i LMD sin AMR handlingsplan (145). I NORM-VET har vi intensivert innsamling og sensitivitetstesting av kliniske isolater. Tilgangen på kliniske isolater er nedadgående på grunn av at flere laboratorier, også utenlandske, nå er involvert i diagnostikk av kliniske prøver og av den grunn ikke blir fanget opp i den nasjonale overvåkingen. Dette gjelder kanskje særlig prøver fra kjæledyr og fra hest. Fra 1. juni 2019 ble det også innført meldeplikt for funn av flere resistensformer/antibiotikaresistente bakterier hos dyr (Vedlegg B, Tabell 1), og, på anmodning fra Mattilsynet, plikt til å sende bakterieisolater til Veterinærinstituttet for videre undersøkelser (146). Det er uklart om meldeplikten og systemet for å melde fungerer godt nok foreløpig. Det er behov for å forenkle og kvalitetssikre systemet i den grad det er mulig. Listen over hvilke resistensformer/antibiotikaresistente bakterier som er meldepliktige bør også revideres jevnlig. På sikt vil meldeplikten kunne gi en bedre oversikt og

mer kunnskap om spesielle resistente bakterier hos syke dyr, og også kunne avdekke endringer eller utbrudd av f. eks. MRSA, MRSP eller ESC-resistente *Enterobacteriaceae*.

I NORM-VET overvåkes AMR hos storfe (dyr under ett år), slaktegris, slaktekylling og kalkun, samt i ferskt kjøtt fra disse dyrene. Data fra disse undersøkelsene inngår også i en felles EU/EØS - overvåking (2013/652/EU) (147), og utføres annenhvært år for henholdsvis svin/storfe og slaktekylling/kalkun. I tillegg utføres kartlegginger av AMR hos andre dyrearter og i matvarer (Vedlegg B, Tabell 2). Dette er i tråd med den nasjonale AMR strategien (60) og LMD sin påfølgende AMR handlingsplan (143;145). Disse viste til en begrenset kunnskap om forekomst av AMR hos dyr og i matvarer som omsettes i Norge. Dette ble også påpekt av Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) i 2015 (148). Data fra overvåkingen de siste årene har gitt gode data for storfe (dyr under ett år), slaktegris, slaktekylling og kalkun, samt i ferskt kjøtt fra disse dyrene. Resultatene fra de mindre omfattende kartleggingene gir et bilde av situasjonen i den tidsperioden de er utført, og må gjentas med jevne mellomrom for å følge med på situasjonen og oppdage eventuelle trender. Små studier med få prøver inkludert for hver undersøkt kategori og til dels også stor diversitet av prøver innad i hver kategori, gir dårlig grunnlag for å trekke konklusjoner om forekomst av AMR. Flere av de gjennomførte kartleggingene av matvarer har vært nettopp slike små studier.

Selv om forekomsten av AMR hos dyr i Norge ligger på et lavt nivå, er det en viss forskjell mellom dyrearter og type produksjon. Hos de matproduserende husdyrene er det høyest forekomst hos kalkun og slaktekylling, deretter gris, og til slutt drøvtyggere. Hos gris har det de siste årene vært en positiv trend med reduksjon i forekomst av resistens hos *E. coli*, som benyttes som indikator for å måle resistens, samt færre funn av multiresistente bakterier. Hos de andre artene sees ikke en tilsvarende nedadgående tendens i AMR forekomst hos *E. coli* (7;149). Hos *E. coli* fra kylling er det økende resistens mot kinoloner (150). Siden kinoloner ikke benyttes til kylling og forbruket av kinoloner generelt er lavt i Norge, må det ligge andre årsaker bak denne økningen. I Norge, hvor forbruket av antibiotika til dyr er svært lavt, kan andre drivere for spredning av AMR få en forholdsvis større betydning, slik det også er sett for ESC-resistente *E. coli* hos fjørfe hvor innførsel av foreldredyr brakte med seg bakteriene og for MRSA hos gris hvor bakteriene kom inn med utenlandske røktare. Studier har vist at det hovedsakelig er mutasjoner i kromosomale gener som er årsak til kinolonresistens hos *E. coli* fra kylling, kalkun og også hos gris (151). Videre, at det er relativt få isolater med plasmid-lokalisert kinolonresistens hos kylling og kalkun, mens det er noe mer hos gris. Resultatene indikerer at kinolonresistente *E. coli* spres både innad og nedover i de respektive produksjonspyramidene både hos kylling og hos gris (151;152).

Det er sett en økning i kinolonresistens hos *Campylobacter* isolert fra både gris og fjørfe de siste 10 årene; fra ca. 5 % til ca. 16 % hos *C. coli* fra gris, og fra ca. 1 % til ca. 7 % hos *C. jejuni* fra kylling (7;149). For *Campylobacter* er det lite kunnskap om AMR hos andre dyrearter enn fjørfe og gris, men fra 2021 inkluderes *Campylobacter* fra storfe i den felles EU/EØS overvåkingen (153). En økning av fluorokinolonresistens sees også hos *C. jejuni* fra innenlandssmittede mennesker de siste 10 årene, fra under 10 % til ca. 20 %. Hos utenlandssmittede er fluorokinolonresistensen mye høyere, >70 % (154). Det er uklart om det er en felles drivende faktor for denne utviklingen, og om det er en sammenheng mellom forekomsten hos dyr og mennesker i Norge. I den tidligere omtalte rapporten fra Veterinærinstituttet (144) beskrives kunnskap generert de siste årene om faktorer av betydning for AMR spredning i Norge, da særlig av enkelte resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv. Generelt er det imidlertid fortsatt

mangelfull kunnskap/forståelse om effekten av drivere og eventuelt andre bakenforliggende mekanismer for spredning av AMR, samt de mest effektive veiene for spredning. Dette ble også påpekt av VKM i 2015 (148). Spesielt er slik kunnskap viktig for disse spesielle resistente bakteriene, slik at det etter føre-var-prinsippet eventuelt kan identifiseres mulige tiltak for å holde forekomsten av disse så lav som mulig.

Dyr og animalske produkter fra land som har en høyere forekomst av AMR i sin dyrepopulasjon, kan potensielt ha en høyere forekomst av AMR enn tilsvarende dyr og produkter fra Norge. Importerte dyr og produkter vil derfor kunne være henholdsvis bærere av og kontaminert med resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv som ikke (vanligvis) påvises fra dyr i Norge eller fra norsk-produserte matvarer, men som er mer vanlig i de landene det importeres fra. AMR kan på denne måten introduseres til norsk husdyrproduksjon via import av dyr slik det for eksempel er sett for ESC-resistente *E. coli* hos fjørfe (se mer detaljer i oppsummeringen i Veterinærinstituttets rapport (144). Det er imidlertid svært lite import av levende matproduserende dyr, med unntak av for fjørfe (verpehøns, kylling, kalkun og and) hvor produksjonen er avhengig av import av enten rugeegg eller daggamle kyllinger (155). Tilsvarende vil personer som kommer fra andre land eller har vært på reise utenlands kunne introdusere AMR til dyrepopulasjonen slik det er vist for MRSA hos gris (156;157). Det er imidlertid begrenset kunnskap både om forekomsten av AMR i importerte dyr og animalske produkter, samt betydningen dette har for både dyr og mennesker i Norge.

4.3.2 Resistensformer/resistente bakterier regnet som spesielt viktige i et Én helse - perspektiv

I den nasjonale strategien var det satt konkrete mål for henholdsvis ESC-resistente *E. coli* hos fjørfe og for MRSA hos gris. Målet for ESC-resistente *E. coli* var at forekomsten i norske fjørfebesetninger skulle reduseres til et minimum. Fjørfeenæringen satte inn tiltak for å redusere forekomsten av ESC-resistente *E. coli* (158). Det førte til at forekomsten av ESC-resistente *E. coli* hos kylling gikk drastisk ned, og i 2018 var det kun 0,4 % av flokkene og av kyllingkjøttet som var positive for ESC-resistente *E. coli* (154). De siste årene har det vært en endring i antall ESC genotyper som påvises fra slaktekylling, kalkun, storfe og gris (7;149;154;159;160). Dette indikerer at stadig nye genotyper introduseres til og spres i dyrepopulasjonene. ESC-resistens er også påvist hos *Klebsiella pneumoniae* fra kylling (159), en bakterie regnet som sentral for spredning av ESC- og karbapenemresistens hos mennesker, men det er uklart om ESC-resistens hos *Klebsiella pneumoniae* hos dyr har en tilsvarende rolle. Selv om det er lav forekomst av disse ESC - genotypene hos de enkelte dyreartene, er det noe påfallende at det særlig er de siste årene disse er påvist. Det er ukjent hva som er årsak til denne spredningen, hvor utbredd de er innad i besetningene og hvor stor evne de har til etablering og videre spredning i disse dyrepopulasjonene. Dette er kunnskap som er viktig for eventuelt å kunne identifisere om og hvor tiltak bør settes inn.

Det er vist at svært like /identiske isolater, ESC resistensgener og plasmider kan påvises hos både dyr og mennesker i Norge (161). Likevel er det fortsatt uklart hvor stor betydning både ESC-resistente *E. coli* hos dyr, og AMR generelt, har med tanke på overføring til og utvikling av sykdom hos mennesker (162). Direkte overføring av ESC-resistente *E. coli* mellom gris og grisebønder og kylling og kylling-bønder er vist (163;164), mens det har vært vanskeligere å vise overføring fra dyr og mennesker via mat. Flere studier indikerer at andelen ESC-resistente *E. coli* hos mennesker som kan ha dyr og kjøtt som kilde er liten, da det er en stor andel ESC-resistente *E. coli* hos mennesker som foreløpig ikke er påvist hos dyr. Det er også studier som viser at det ikke er forskjell i forekomst av ESC-resistente *E. coli* hos vegetarianere og de som spiser kjøtt (165;166).

Ved en økning i forekomst hos dyr kan situasjonen imidlertid endres og andelen av ESC-resistente *E. coli* hos mennesker som kan ha dyr som kilde, kan da øke. Som et føre-var-tiltak er det derfor ønskelig å holde forekomsten av disse så lav som mulig hos dyr, slik at ikke dyr skal bli en vesentlig kilde for spredning til mennesker, matproduksjon eller naturen.

Målet for MRSA hos gris satt i den nasjonale strategien var at LA-MRSA ikke skulle etableres i norsk svinehold. Strategien for håndtering av husdyrassosiert MRSA hos gris har hittil fungert. Forekomsten holdes på et lavt nivå og man har unngått videre spredning og etablering i svinepopulasjonen. Strategien inkluderer smitteforebygging, omfattende populasjonsovervåkning og påfølgende utbruddsoppløsing og sanering og nedslakting ved positive funn. Strategien er svært ressurskrevende og store kostnader er forbundet med saneringen. Beregninger utført i 2016, konkluderte imidlertid med at strategien var samfunnsøkonomisk lønnsom (167). Tiltakene som har vært implementert har variert i omfang. Det gjennomføres for tiden en evaluering av saneringstiltakene med mål om å utarbeide retningslinjer for tiltak som er tilstrekkelige for å effektivt sanere svinebesetninger for MRSA, samtidig som kostnadene holdes nede.

Forekomst av CRE undersøkes i NORM-VET. CRE er hittil ikke påvist fra norske dyr eller norskproduserte matvarer, mens det er rapportert enkelte funn fra andre land i Europa. En eventuell etablering og videre spredning av CRE til dyr i Norge vil være bekymringsfullt i et Én helse - perspektiv.

4.3.3 Kjæledyr og hest

Det er et stort spenn i hva som anses som kjæledyr. I denne rapporten er det hovedsakelig hund og katt som omtales. Det finnes ikke noen EU/EØS-harmonisert overvåking av AMR hos kjæledyr eller hos hest slik som det gjør for matproduserende husdyr. Manglende kunnskap om AMR hos hund, katt og hest ble påpekt i 2014-rapporten og også av VKM i en rapport fra 2015 som vurderte overføring av AMR mellom kjæledyr og mennesker (168). VKM-rapporten konkluderte likevel med at det var en ikke-neglisjerbar sannsynlighet for direkte og indirekte overføring av AMR fra hund, og trakk særlig fram AMR hos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius* og *Enterobacteriaceae*. Et av tiltakene i LMD sin handlingsplan er å styrke kunnskapen om AMR hos kjæledyr og hest (145). Dette har blitt fulgt opp med kartlegginger i regi av NORM-VET som belyser den norske situasjonen av AMR hos hund og hos hest (7;149). Det er også utført flere mindre forskningsprosjekter. Resultatene fra NORM-VET indikerer at det er generelt lav forekomst av AMR, inkludert resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv. Kartleggingene må gjentas med jevne mellomrom for å kunne si noe om eventuelle trender. MRSA og MRSP hos henholdsvis hund og hest påvises sporadisk fra kliniske tilfeller, og kan skape større utbrudd knyttet til dyreklinikker. Det har også vært tilfeller av funn av MRSA/MRSP hos oppdrettere som skal selge valper.

Reise med og innførsel av hest og alle typer kjæledyr, inkludert eksotiske kjæledyr, knyttet til land med høyere forekomst av AMR enn i Norge, medfører en økt risiko for AMR hos disse dyrene, og kan slik være en årsak til introduksjon og videre spredning av f.eks. resistensformer/ resistente bakterier som er viktige i et Én helse - perspektiv. Dette støttes av funn fra studier som har undersøkt forekomst av AMR hos importerte hunder eller hunder som har vært med familien til utlandet (7). Hunder mates også i noen grad med rått hundefôr som består av råvarer som for eksempel rått kjøtt, avskjær, vom, innmat. Slikt fôr kan inneholde resistente bakterier (7;169). Noe rått hundefôr på markedet er importerte eller består av importerte råvarer, og slik kan hundene

eksponeres for både zoonotiske agens og AMR fra andre land, inkludert spesielle resistensformer/resistente bakterier det vanligvis ikke er mye av i norsk dyrepopulasjon.

For kjæledyr og hest er spredning til og fra mennesker via kontakt et aspekt. Det er ukjent i hvor stor grad dette foregår og hvilken betydning slik spredning har.

4.4 AMR i planteproduksjonen

4.4.1 Antibiotikaresistens

Planteproduksjon representerer en stor og mangfoldig kategori av produkter som korn, urter, salater, rotgrønnsaker, bær og frukt. Ofte er det produkter som spises rå eller minimalt varmebehandlet, og som således kan utgjøre en risiko for overføring av AMR til mennesker. Overføring/spredning til dyr via fôr kan også være aktuelt.

Det er svært lite data om forekomst av AMR i prøver fra forskjellige planteprodukter i Norge. Dette ble også påpekt i AMR rapporten i 2014 (143), samt i VKM-rapporten fra 2015 (148). VKM konkluderer likevel i sin rapport med at sannsynligheten er neglisjerbar for at mennesker eksponeres for AMR fra en rekke matvarer, inkludert grønnsaker, frukt og bær som er produsert i Norge. Dette støttes også av undersøkelser på bladgrønnsaker utført i regi av NORM-VET de siste årene (7).

Forekomst av AMR hos planter vil generelt være påvirket av produksjonsforhold som klima, vanningsvann, bruk av husdyrgjødsel, vill fauna osv. Planteprodukter importert fra land med en høyere forekomst av resistens enn Norge, antas å ha en høyere forekomst av AMR (170). Dette støttes også av data framskaffet i regi av NORM-VET i årene 2017-2019 (7). Slike varer vil også kunne være kontaminert av resistensformer /resistente bakterier som er viktige i et Én helse - perspektiv, og som sjelden eller aldri blir påvist i norskproduserte matvarer av samme type.

Det er ukjent i hvilken grad import av fôr utgjør en vesentlig kilde for spredning av AMR til dyr i Norge. Forekomst i norskprodusert fôr er også ukjent. Kun kraftfôr til storfe og gris har vært undersøkt i regi av NORM-VET. Dette var en liten studie med kun 155 prøver, og resistens mot ampicillin ble påvist i ett av kun seks isolater (160).

Tungmetaller i jord og gjødselvarer kan bidra til utvikling av bakterier som er antibiotikaresistente (171). Ved gjentatt kraftig gjødsling med husdyrgjødsel vil nivået av kobber og sink i jorda øke (171). Det er også et kobberbasert plantevernmiddel på det norske markedet.

Resistente bakterier og rester av antimikrobielle stoffer fra mennesker som får antibiotikabehandling, skilles ut til kloakk som går til et renseanlegg. Antimikrobielle stoffer og resistente bakterier som overlever rensingen, kan gjenfinnes i rensed avløpsvann og slam (se mer info under kapittelet 5). Når slam brukes som jordforbedringsmiddel og gjødsel, kan antimikrobielle stoffer, resistente bakterier og resistensgener spres til dyrkbar jord og dermed resirkuleres til matproduksjonskjedene. De slippes også ut i elver, innsjøer eller fjorder med det rensede avløpsvannet, og kan resirkuleres til matproduksjonen herfra. Dette omhandles i en nylig rapport fra VKM (172). Rapporten konkluderer med at det norske regelverket om bruk av slam på jord vil bidra til å begrense at mat forurenses med resistente bakterier og resistensgener. Videre angis det at den relativt sett største betydningen av slambakterier sannsynligvis er begrenset til en kort periode etter at slammet er pløyd ned i jorda (172).

Bruk av AMR-kontaminert gjødsel i hagen vil kunne medføre at brukerne kommer i fysisk kontakt med denne gjennom håndtering (171). En liten studie fra 2017 undersøkte AMR i 49 prøver av diverse gjødselvarer med husdyrgjødsel fra forskjellige dyrearter til hagemarkedet. Det ble ikke gjort funn av AMR i denne studien (173). Imidlertid var dette en svært liten studie, og det er uvisst hvor godt den reflekterer markedet som helhet.

I EU/EØS er det ikke gitt markedsføringstillatelse til antibiotika som plantevernmidler, men det kan ikke utelukkes at slike midler er brukt på planter og produkter i land det importeres fra og hvor antibiotika fremdeles er tillatt brukt som plantevernmiddel. Det er indikasjoner på at plantevernmidler i seg selv kan skape et seleksjonspress og fungere som drivere av AMR (174;175).

4.4.2 Azolresistens

Azoler er effektive soppdrepende midler som i Norge benyttes som plantevernmidler i planteproduksjon, hagebruk og treindustri, samt til å behandle og forhindre sopp-sykdommer hos mennesker og kjæledyr. Vedlegg B, Figur B1 viser forbruk av azoler i Norge. Rester av azoler i naturen betraktes som miljøgifter med mulige hormonforstyrrende egenskaper. I denne sammenhengen er det imidlertid viktig at azoler i miljøet vil utgjøre et seleksjonspress for utvikling av resistens hos sopp som potensielt kan forårsake infeksjoner hos mennesker og dyr. Dette er bekreftet i internasjonale studier i løpet av det siste tiåret (176-179).

En rapport skrevet som del av nettverksprosjektet ResAzoleNet publisert i 2019 (180), gir en oversikt over nåværende kunnskap om azolresistens i et Én helse - perspektiv, og påpeker også kunnskapshull fra et norsk ståsted. Nedenfor følger en kort oppsummering av hovedpoengene fra denne rapporten.

Azolresistens er stadig oftere et problem ved soppinfeksjoner globalt, og er følgelig en kilde til økende bekymring (Figur B2 i vedlegg B). Dødeligheten hos pasienter med dyrkningspositiv azolresistent invasiv aspergillose er vist å variere mellom 50 % og 100 % (181). Selv om soppinfeksjoner er vist å bidra i vesentlig grad til sykdom og dødelighet hos mennesker globalt, får disse sykdommene liten oppmerksomhet (182). Det er manglende kunnskap om potensielle drivere, utvikling og forekomst, samt bakenforliggende genetiske resistensmekanismer for soppmiddelresistens hos både planter, dyr og mennesker i Norge. Det er behov for mer kunnskap om forekomst og om det er en assosiasjon mellom forbruk og resistens mot soppmidler i landbruket og forekomst av resistens i kliniske isolater hos mennesker.

Klimaendringer forventes å føre til villere, våtere og varmere vær. Økt fuktighet og temperatur gir bedre vekstforhold for sopp, og vi kan trolig forvente både nye arter og flere soppinfeksjoner hos planter, dyr og mennesker.

4.5 Områdespesifikke tiltak for AMR knyttet dyr, planter og mat

Den overordnede strategiske utfordringen innenfor området dyr, mat og planter er hvordan Norge kan opprettholde sin gode nasjonale AMR-status og lave forbruk av antibiotika til dyr, samt unngå en negativ utvikling. God dyrehelse og forebygging av smittsomme sykdommer er avgjørende for å opprettholde et lavt forbruk av antibiotika. Et fortsatt lavt forbruk av antibiotika kan også oppnås gjennom utvikling av nye alternativer til behandling med antibiotika.

I tråd med føre-var-prinsippet er det viktig å begrense spredningen av AMR, og å holde forekomsten av AMR lav. Dette gjelder i særdeleshet resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv. Identifisering av risikofaktorer og bakenforliggende drivere/risikofaktorer for introduksjon og spredning av AMR er da essensielt. Kunnskap om kilder, spredning til mennesker og miljø, og hvilken betydning AMR fra dyr, planter og mat kan ha for mennesker, er viktig for å kunne vurdere tiltak og bestemme hvordan funn skal håndteres. Gode data fra forskning og overvåking er viktig både for å styrke kunnskap og forståelse om forekomst og spredning, oppdage trender og vurdere effekt av tiltak. Særlig er overvåking viktig for tidlig å kunne oppdage introduksjon av nye resistensformer eller endringer i forekomst. Overvåking/ kartlegginger i Norge må tilpasses ny kunnskap om AMR og endringer i det globale/ internasjonale bildet. Særlig for kjæledyr og hest er det liten tilgang til forskningsfinansiering. Dette gjør det vanskelig å framskaffe ny kunnskap om AMR, hvordan AMR spres og hvilken betydning AMR hos disse artene har i et Én helse - perspektiv. Det er mangelfull kunnskap om forekomst av AMR i mat fra planter, både norskprodusert og importert. Det er også manglende kunnskap om risikofaktorer for kontaminering med AMR på planter, samt betydningen av AMR for overføring til og resistensutvikling hos mennesker. Det gjelder ikke minst resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv.

Det er også manglende kunnskap om potensielle drivere, utvikling og forekomst, samt bakenforliggende genetiske resistensmekanismer, av azolresistens hos både planter, dyr og mennesker i Norge. Det er behov for mer kunnskap om i hvilken grad og eventuelt hvordan bruk av azoler i landbruket leder til at soppsykdommer hos mennesker blir vanskeligere å behandle.

Det kan være en stor utfordring å håndtere funn av AMR hos dyr og i matvarer, særlig ved funn av resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv, slik som MRSA, MRSP, ESC-resistens eller den dagen vi i Norge påviser CRE. Tiltak for å begrense forekomst og utbredelse og unngå konsekvensene av videre spredning er iverksatt for MRSA hos svin. For andre resistensformer påvist hos dyr eller i matvarer, er det imidlertid ikke fastsatt regler/kutyme for hvordan slike funn skal håndteres.

Klimaendringer kan påvirke AMR-situasjonen både internasjonalt og i Norge. I tillegg til endringer i temperaturer og fuktighet som kan være gunstig for overlevelse og spredning av bakterier og AMR, vil klimaendringer kunne føre til mer ekstremvær med påfølgende flom, som igjen kan føre til økt spredning. Regional tørke vil kunne medføre mer import av både fôr og mat, noe som igjen øker sannsynligheten for innføring av både sykdomsfremkallende agens og AMR. Det er imidlertid uklart i hvor stor grad klimaendringer vil påvirke AMR-forekomst og utbredelsen, og dermed også hvilke tiltak som vil være mest effektive for å begrense en negativ utvikling.

Situasjonen i Norge avhenger av den internasjonale situasjonen og det er derfor viktig å bidra internasjonalt/globalt slik at antibiotika kan bevares for fremtiden. Norge har over lang tid hatt gode overvåkningssystemer både for forbruk av antibiotika til dyr og for forekomst av AMR hos dyr og i mat, og bør bidra i kapasitetsbygging med hensyn til slik overvåking. Videre er det viktig at Norge bidrar med kompetanse i internasjonale relevante organisasjoner som jobber med å forebygge smittsomme sykdommer, og å fremme god dyrehelse og mattrygghet. Internasjonal deltagelse i kunnskapsutvikling, teknologiutvikling etc. er også viktige satsningsområder.

Tabell 4. Prioriterte tiltak knyttet til AMR hos dyr, planter og mat

Område	Tiltak	Forklaring
Forebygging og helsefremmende tiltak		
Husdyr	AMR utvikling og spredning	Forskning, innovasjon, utvikling og gjennomføring av tiltak som bidrar til å opprettholde god dyrehelse
Dyr, planter og mat	Én helse - perspektiv	Forebygge utvikling og spredning av resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse perspektiv
Husdyr	Flytting av dyr	Vurdere krav om frihet/opplysningsplikt for resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse – perspektiv ved flytting av dyr
Mat	Én helse – perspektiv	Vurdere tiltak ved innførsel av mat inneholdende resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse – perspektiv
Dyr, planter og mat	Internasjonalt	Bidra internasjonalt for å bekjempe AMR
Dyreeiere	Kommunikasjon	Kompetanseheving hos kjæledyr- og hesteeiere om risikoen ved reiseaktivitet /import av dyr
Forvaltningstiltak		
Husdyr	Antibiotic stewardship	Følge opp veterinærenes forskrivningspraksis på dyreartsnivå ved bruk av VetReg data
Husdyr	Antibiotic stewardship	Oppdatere terapianbefalingene jevnlig
Dyr, planter og mat	Kommunikasjon	Formidle kunnskap om og skape holdninger til AMR vis-à-vis dyreholder, næring, konsumenter o.a.
Husdyr	Samarbeid/samhandling	Forsterke samarbeidet og samhandlingen mellom myndigheter, kunnskapsinstitusjoner og relevante private aktører i arbeidet med riktig bruk av antibiotika til dyr, inkludert hest, hund og katt.
Husdyr	AMR utvikling og spredning	Vurdere innføring av restriksjoner på dyreholdet ved påvisning hos dyr av resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse – perspektiv, for slik å redusere risiko for videre spredning
Forskning og kunnskapsgenerering		
Husdyr	Forebyggende helsearbeid	Øke forskningsinnsatsen innen forebyggende helsearbeid hos dyr med spesiell vekt på bakteriesykdommer samt virussykdommer som resulterer i bakteriesykdommer og som gir et vesentlig bidrag til forbruket av antibakterielle midler

Husdyr	Forebyggende helsearbeid	Øke forskningsinnsatsen mht. å fremskaffe kunnskap som kan bidra til bedring av dyrehelsa
Kjæledyr	Forebyggende helsearbeid	Fremskaffe kunnskap om avl som bidrar til reduksjon av forekomsten av allergier hos hund og som medfører sekundære antibakterielle hudinfeksjoner samt om årsaksforhold, behandling og forebygging av allergier hos hund
Husdyr	Kommunikasjon	Fremskaffe kunnskap om hvordan man kan øke gjennomslagskraft for eksempel for råd om vaksineanbefalinger, om biosikkerhet og terapianbefalinger
Mennesker, husdyr, planter, mat og miljø	Kartlegging av reservoar og undersøke sammenhenger	Gjennomføre undersøkelser for å skaffe data om forekomst av azolresistens hos sykdomsfremkallende sopp fra mennesker, dyr, planter og miljø - Én helse - perspektiv, og vurdere behovet for framtidig overvåkning
Dyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Utrede spredningsveier for AMR, inkludert kunnskap om risikofaktorer og bakenforliggende drivere
Dyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Skaffe bedre forståelse om betydningen av og sammenhengen mellom de forskjellige reservoarer av resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv
Dyr, planter og mat	Source attribution	Utrede den relative betydningen av forekomsten i de ulike nisjene (source attribution) som kan understøtte kunnskapsbaserte valg av de mest effektive og samfunnsøkonomiske tiltakene
Husdyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Studere dynamikken i/utvikling av bærerskap for spesielle resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv (særlig aktuelt for MRSA og MRSP, samt for CRE den dagen de påvises i Norge) for å skaffe kunnskap om bærerskapets varighet og om karenstid kan være et aktuelt tiltak for å stanse videre spredning
Husdyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Styrke kunnskapen om AMR i matbårne bakterier for bedre å kunne forstå de resistente bakterienes opprinnelse og spredningsveier
Husdyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Generelt styrke AMR forskning på dyr (inkludert kjæledyr og hest), planter og mat
Planter	Resistens mot soppmidler	Utrede hvordan sopp utvikler resistens mot soppmidler og spres under norske forhold. Det er viktig å identifisere og forstå norske miljøforhold og hvordan det påvirker resistensutviklingen

Dyr, planter og mat	Plantevernmidler	Utrede betydningen av plantevernmidler (PLVM) under norske forhold som driver av seleksjonspress for AMR hos bakterier av klinisk betydning for dyr og mennesker
Dyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Studere mikrobiomets/resistomets betydning i utvikling og spredning av AMR (i en art, en vert, ett miljø)
Kvalitetsforbedring		
Husdyr	Rapportering av meldepliktig husdyrsykdommer/AMR	Etablere et effektivt system for rapportering av sykdommer og AMR hos dyr til Mattilsynet
Veterinærer og laboratorier	Meldepliktig AMR	Bevisstgjøring overfor veterinærer og laboratorier om AMR meldepliktig hos dyr
Overvåkning		
Mennesker, dyr, planter, mat og miljø	Én helse – perspektiv	Styrke kartlegging og overvåking av AMR i bakterier hos mennesker, dyr, planter, mat og i miljøet, og videreutvikle samarbeidet mellom overvåkingsprogrammene på tvers av de ulike områdene
Husdyr/ oppdrettsfisk	Global harmonisering	Bidra til innsamling av harmoniserte data for forbruk av antibiotika til dyr samt at rapportering av slike data blir harmonisert globalt
Husdyr/ oppdrettsfisk	Internasjonalt arbeid	Bidra til kapasitets- og kompetansebygging innen overvåkning av forbruk av antibiotika til dyr i lav- og middelinntektsland
Husdyr	Vet-Reg	Arbeide for å forbedre kvaliteten for VetReg data og for at data blir komplette
Husdyr	NORM-VET	Arbeide videre med å samle inn og sammenstille data om forekomst av AMR hos dyr
Mat	NORM-VET	Arbeide videre med å samle inn og sammenstille data om forekomst av AMR i mat
Planter	NORM-VET	Arbeide videre med å samle inn og sammenstille data om forekomst av AMR i planter og plantebasert mat
Dyr, planter og mat	NORM-VET	Samle og sammenstille data om forekomst av AMR knyttet til internasjonal handel med dyr, planter og mat
Innovasjon		
Husdyr, planter og mat	Ny teknologi	Tilrettelegge for implementering av ny teknologi innen diagnostikk, påvisning av AMR etc.
Regulatoriske tiltak		

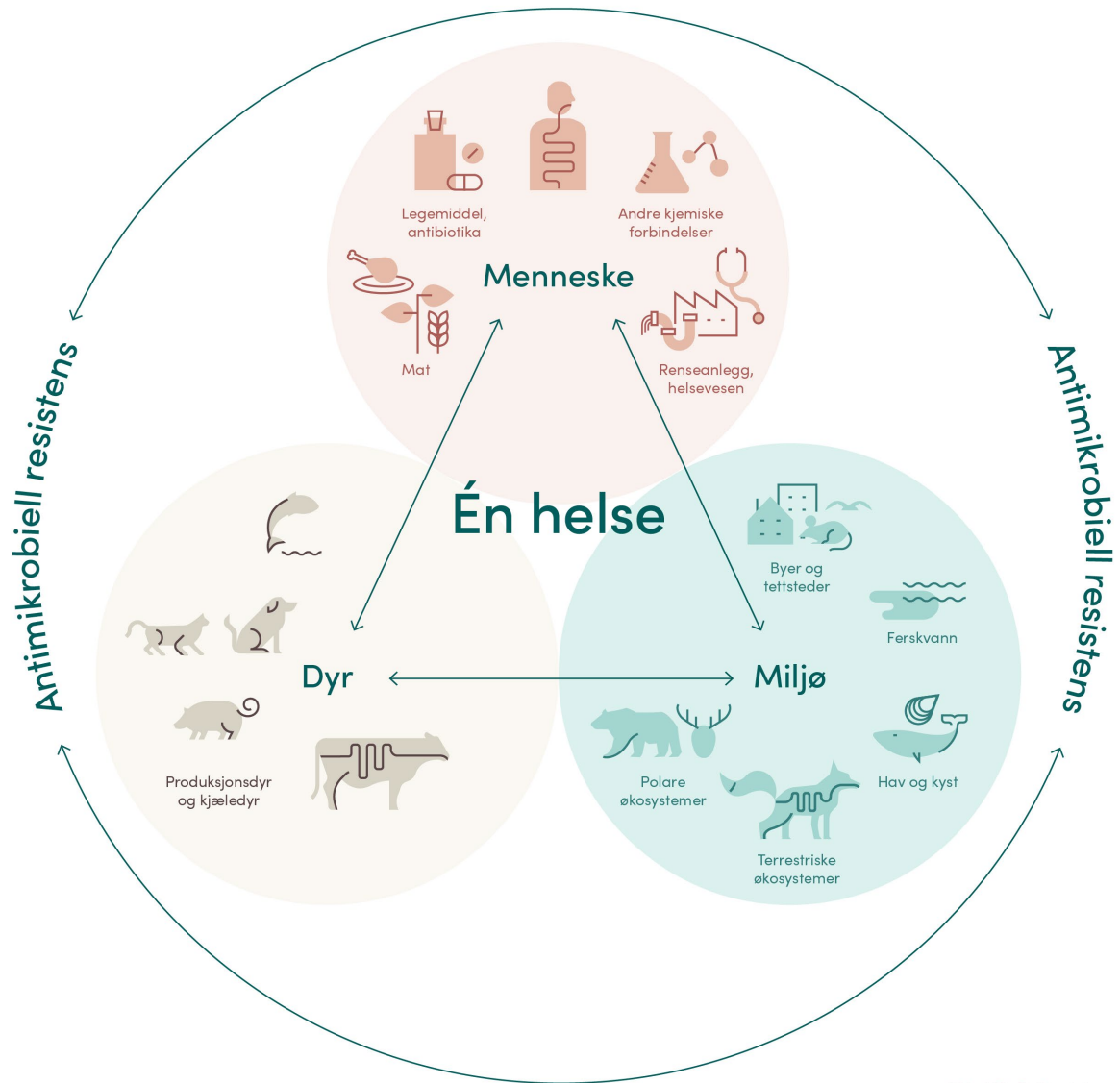
Kjæledyr	Overvåkning	Gjøre det obligatorisk for veterinærer å rapportere bruk av legemidler til hund og katt til VetReg
Husdyr	Isolatinstruksen	Vurdere resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse perspektiv som et kriterium i Isolatinstruksen om midlertidig opphold i isolat etter innførsel av husdyr
Beredskap og forsyningsikkerhet		
Dyr, planter og mat	Klimaendringer	Utrede konsekvenser for AMR situasjonen ved klimaendringer
Husdyr, planter og mat	Retningslinjer / råd	Lage planer for håndtering av funn av resistensformer /resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv

5 Natur og miljø

Dette kapitlet omhandler natur og miljø, og inngår som en vesentlig del av Én helse - tilnærmingen. Bakterier med naturlig forekommende resistens finnes i naturen. I tillegg kan resistente bakterier, resistensgener og kjemikalier som gir resistens hos bakterier slippes ut i miljøet. Human helse er koplet til dyrehelse, og miljø, som både dyr, mikrober og mennesker lever i. Siden mikroorganismer og gener kan bli forflyttet mellom mennesker, husdyr og miljø, kan AMR i miljøet spres til mennesker via for eksempel drikkevann og mat. Rapporten fra 2014 pekte på at de siste ti-tjue årene hadde skjedd en dramatisk økning i forekomst av antibiotikaresistente mikrober i nesten alle økologiske nisjer, og at det var flere kunnskapshull knyttet til i hvor stor grad antibiotikaresistens finnes i ulike miljøer, og rollen og konsekvens av eventuell spredning av AMR.

Som konkret oppfølging av mål i strategien spesifikt for klima og miljø er det i perioden 2015-2020 kartlagt antibiotikaresistente bakterier i representative miljøer og på utvalgte organismer av dyr, vann og jord med ulik grad av eksponering av antibiotika. Videre er det initiert studier for å undersøke effekten av andre resistensdrivere enn antibiotika i naturen, deriblant desinfeksjonsmidler, biocider og tungmetaller. Gjennom femårsperioden er det frembrakt en del fragmentert kunnskap på området, men totalt sett er det begrenset datamateriell fra norsk natur.

I 2020 ser ekspertgruppen at tilstedeværelse av resistente bakterier i representative økosystemer i Norge kun har blitt sporadisk studert. Det er fortsatt behov for mer kunnskap om forekomst av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i ulike økosystemer i Norge. Ut fra et samlet bilde av kunnskapsinnhenting i forbindelse med dette oppdraget, er problemstillingene fra 2014 fortsatt gyldige, og det er behov for å videreføre tiltakene fra 2014. Hovedutfordringene i årene fremover vil være å forstå miljøets rolle i utvikling og spredning av AMR i Norge og globalt. For å få en bedre forståelse av dette må standardiserte metoder for kartlegging av AMR utformes, og det bør utredes om det skal iverksettes overvåking av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i norsk natur.



Figur 1. Antibiotikaresistens i Én helse perspektiv. Helsen til mennesker er koplet til dyrs helse, samt til natur og miljø som både dyr og mennesker lever i.

5.1 Forekomst av antibiotikaresistens i norsk natur

Norsk natur kan deles inn i hovedøkosystemene fjell, kulturlandskap og åpent lavland, skog, våtmark, ferskvann, hav og kyst, samt polare økosystemer (183).

5.1.1 Terrestriske økosystemer

Terrestriske økosystemer omfatter fjell, kulturlandskap, åpent lavland og skog.

Ny kunnskap siden 2014

Som del av KLDs oppfølging av nasjonal strategi mot antibiotikaresistens er det i perioden 2014-2020 gjennomført flere relativt små kartleggingsprosjekter av utvalgte økosystem og viltlevende dyrearter. Forekomst av AMR er blant annet kartlagt og hos rødrev og hjortevilt og i jord. Resultater fra kartlegging av AMR i rødrev (184) viser at human populasjonstetthet har betydning for forekomst av AMR i norsk villfauna. Forekomst av AMR i *E. coli* fra rødrev var høyest i områder med høy befolkningstetthet (184). Forekomst av AMR er også kartlagt i hjortevilt i Norge (185) hvor formålet var å undersøke forekomst av AMR hos villrein og rådyr, som har en antatt forskjellig eksponering av drivere for resistens. Undersøkelsen viste at det generelt er lav forekomst av AMR hos *E. coli* i tarmfloraen hos villrein og rådyr i Norge. Det konkluderes med at flere og mer omfattende studier er nødvendig for å skaffe mer kunnskap om forekomst av AMR hos ville dyr, og dermed betydning av ville dyr som mulige bærere av AMR.

Rødrev og ville fugler inngikk som del av NORM-VET 2016. Det ble undersøkt avføring fra rødrev og ville fugler. Totalt ble 434 *E. coli* fra rødrev og 303 *E. coli* fra villfugl undersøkt, hvorav majoriteten av isolatene var fullt følsomme for alle antibiotika de ble testet for. Ved målrettet selektiv metodikk ble det påvist ESC-resistente *E. coli* i omlag 3 % av prøvene fra rødrev og i 9 % av prøvene fra villfugl, samt kinolonresistente *E. coli* i 15 % av rødrevprøvene, og i 6 % av villfuglprøvene (160).

VKM har vurdert forekomst og diversitet av antibiotikaresistente bakterier for et bredt spekter av ville dyr basert på nasjonale og internasjonale studier (186). De fleste studier som inngikk var basert på enkeltstående innhenting av prøver fra et avgrenset geografisk område, og VKM konkluderte med at det kreves mer omfattende studier for å forstå forekomst og spredning av antibiotikaresistens i viltlevende dyr. I en kunnskapsoppsummering utført av VKM i 2020 (187) konkluderes det også med at små studier, punktvis og i et begrenset geografisk område gjør det vanskelig å trekke generelle konklusjoner. Internasjonalt er det i senere år gjort en rekke undersøkelser av resistens i miljø og villfauna (186). Det generelle mønsteret er det samme som i Norge, man finner resistens i de fleste typer miljø, mest nær menneskelig aktivitet. Det er også funnet resistens i geografiske områder med liten menneskelig påvirkning på miljøet, uten at en kjenner opprinnelsen for AMR i disse områdene.

Det ble ved undersøkelser av tamrein slaktet i Nord-Norge og Finland funnet resistente *E. coli* bakterier isolert fra avføringsprøver (188). I studien konkluderes det med at tamrein kan være bærere av AMR. Villsvin er en fremmed art i Norge. Gjennom villsvinhelseovervåkning ble det i 2018 påvist kinolonresistente *E. coli* og flere av disse var multiresistente (189).

Forekomsten av antibiotikaresistente bakterier samt ulike resistensdrivere i jord kartlegges i en pågående treårig studie (jf. vedlegg 4). Jordprøver fra kulturlandskap som er påvirket av menneskelig aktivitet, sammenliknes med jordprøver fra geografiske områder med mindre menneskelig aktivitet. Foreløpige resultater kan tyde på geografiske forskjeller i både forekomst og nivå av antibiotikaresistente bakterier og resistensgener.

Både AMR og antibiotikaresistensgener (ARG) kan introduseres til norsk natur og spres via organismer som følger med fremmede organismer (190). Tiltaksplan for bekjempelse av fremmede arter i norsk natur ble lansert i 2020 (191), og bygger på en tverrsektoriell strategi som ble lansert i 2007 som fremdeles er gjeldende (192). Mulig tilførsel og spredning av fremmede organismer som innførsel av trær, busker og stauder, blir overvåket. Under tiltak 21 i den nye tiltaksplanen skal det utarbeides en prioritert liste over sprednings- og innførselsveier for fremmede skadelige organismer for alle økosystemer. Denne listen være interessant informasjon i årene som kommer, sett i lys av kopling mellom AMR og fremmede organismer.

Flere nyere studier viser at det kan være en sammenheng mellom klimaendringer og økt forekomst av AMR (193). En god beskrivelse av denne sammenhengen er nylig omtalt i en norsk bok (194). Spesielt er temperaturendringer i kombinasjon med befolkningstetthet utslagsgivende for økt forekomst av AMR. Sammenhengen er synliggjort for kjente patogener som *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* og *Staphylococcus aureus* (195). Det er sannsynlig at temperaturendringer kan medføre tilpasninger hos mikroorganismer. Dette kan gi seg utslag i endrede artssammensetninger eller antall arter, enten inne i en vertsorganisme eller i et økosystem. Disse tilpasningene kan igjen gi uventede effekter, som økt forekomst av AMR. Selv om de fleste mikroorganismer ikke er patogener, kan mikrobielle samfunn virke som et reservoar for resistensgener som siden kan overføres til patogener (196). Dette er et område hvor det kreves mer forskning.

Noen genmodifiserte organismer (GMO) er produsert ved hjelp av antibiotikaresistensmarkørgener (ARMG). Dette kan være gener som gir resistens mot antibiotika av terapeutisk betydning. Eksempler på slike gener er *nptII* som koder for enzymet neomycin fosfotransferase II og gir resistens mot flere varianter av antibiotika, inkludert kanamycin og neomycin. Problemstillingen er om ARMG, som blir satt inn i noen genmodifiserte organismer som seleksjonsmarkører og gir resistens mot antibiotika, kan bidra til økt resistensutvikling når GMO-en kommer ut i miljøet. Dette spørsmålet inngikk i kunnskaps-hullrapporten fra 2014. Forekomst av ARMG er derfor forsøkt kartlagt gjennom noen prosjekter i norsk natur. ARMG ble påvist i lave nivåer hos reinsdyr, løvetann og skogsmaur (197;198). Prøveinnsamlingsmaterialet som ligger til grunn er begrenset og forfatterne konkluderte for ARMG som er undersøkt at de positive prøvene kan være naturlige varianter, eller kontaminering fra forskningslaboratorier (197). Andre resultater viser at naturlig forekomst av ARMG som er undersøkt i de utvalgte miljøene er lav eller under deteksjonsgrense.

Tiltak og status i Norge

Det er kartlagt forekomst av antibiotikaresistente bakterier, antibiotikaresistensgener, drivere for antibiotikaresistens, og ARMG i noen økosystem. En del av dette arbeidet er utført på oppdrag fra Miljødirektoratet jf. vedlegg 4. Det er viktig å understreke at det er små spredte studier som er utført, og at det i studiene adresseres flere ulike problemstillinger.

Omfang av utsetting av GMO i norsk natur er svært begrenset. Det vil derfor ikke være en prioritert oppgave å videreføre undersøkelser og treffe tiltak vedrørende AMR markørgener som anvendes i produksjon av GMO.

Kunnskapshull

Antibiotikaresistens er et naturlig fenomen hos mikrober, i ett gram jord finnes rundt 10^8 bakterieceller (199), hvor noen naturlig produserer antibiotika. Betydningen av terrestriske økosystemer som reservoarer for AMR er uvisst. Omfanget av naturlig resistens, og betydningen av økosystemet som reservoar representerer store kunnskapshull.

Selv om noen spredte studier er tilgjengelige, er det fremdeles begrenset kunnskap om AMR i terrestriske økosystemer. I rapporten fra 2014 ble det pekt på et "behov for å forstå i hvilken grad av AMR forekommer i åpne miljø for en helhetlig beskrivelse av resistens-situasjonen i Norge" Dette er et omfattende fagområde med mange kunnskapshull (200). Faktorer som fører til kontinuerlig utvikling og spredning av AMR og ARG i miljøet er fortsatt langt fra forstått. Dette gjelder også tidsperspektivet for utvikling og spredning av resistensgener, som i tillegg er antatt å variere avhengig av type resistensgen og miljø.

En av de viktigste hindringene for å kunne sammenligne resultater fra vitenskapelige studier som allerede er gjort på AMR i miljøet, er mangelen på standardiserte metoder for å kunne kartlegge og overvåke AMR i miljøet (187). Aktuelle temaer er typer antibiotika som det testes for, valg av bakteriearter, og hvilke konsentrasjoner som skal definere resistens eller sensitivitet, ofte definert som minste hemmende effekt av et stoff for bakterievekst. Det er og behov for å definere de best egnede prøvetagning- eller innsamlingsmetodene, og bestemme hvordan og hvor ofte slik prøvetagning bør gjennomføres.

Et helt sentralt spørsmål er i hvilken grad AMR spres fra ulike økosystem til mennesker og husdyr. Vi vet at AMR i miljøet kan spres til humanpatogener, spesielt som del av genetiske mobile elementer. Betingelsene som er nødvendige for å fremme denne spredningen er ikke kartlagt.

5.1.2 Byer og tettsteder

Ny kunnskap siden 2014 – kunnskapshull

Altetende dyrearter som gnagere er ofte allestedsværende og har potensiale til å opptre som en kopling mellom ville dyr, husdyr og mennesker (187). På samme måte kan måker overføre AMR fra for eksempel søppelplasser, eller AMR transporteres via ville trekkfugler fra land med høy prevalens av AMR. Forekomst av AMR, ARG og andre kjemiske forbindelser enn antibiotika som selekterer for resistens, er i liten grad undersøkt i urbane miljø. Det er behov for å undersøke disse koplingene nærmere, både for å forstå betydning av ulike arter som spredningsvektorer, og i form av målbare indikatorer for AMR.

5.1.3 Polare økosystemer

Ny kunnskap siden 2014 – kunnskapshull

Antibiotikaresistente tarmbakterier som har fellestrekk med resistente tarmbakterier som tidligere er beskrevet fra Nederland og Kina, er påvist fra villrein på Svalbard (185). Antibiotikaresistente bakterier er også funnet i Arktis (201), og ARG er påvist i jord på Svalbard, som begge anses å være områder med lite menneskelig aktivitet (202). Sjølund og medarbeidere har undersøkt *E. coli* hos polare fugl og kunne påvise resistens mot flere typer antibiotika (203). Funn av AMR i avsidesliggende polare økosystem kan tyde på at forekomsten er naturlig, at det har foregått transport med trekkfugl, eller at det kan være et resultat av menneskelig aktivitet som turisme. Spredning via bakterier gjennom luft er

også tenkelig (204). Det anbefales for øvrig ikke at luft inngår i kartlegging eller overvåkingsaktiviteter (205) før eventuell ny forskning viser at utendørs luftspredning bidrar vesentlig til spredning av AMR.

5.1.4 Ferskvann

Ny kunnskap siden 2014

Som resipient for avrenning fra landbruk, og avløpsvann, representerer ferskvann et viktig økosystem med tanke på AMR. Avløpssystem som mulig spredningsvei for AMR omfatter både avløpsvann og avløpsslam brukt som gjødsel eller jordforbedringsmiddel på landbruksjord. Vi har valgt å beskrive dette i et separat avsnitt (5.3), her omtaler vi derfor kun kort ny kunnskap.

Forekomst av antibiotikaresistens kartlagt i avløpsvann har fremskaffet et begrenset datagrunnlag for Norge. Tre kommunale avløpsrenseanlegg i Oslo og Akershus er undersøkt for å kartlegge om, og eventuelt hvor mye disse bidrar til spredning av AMR og ARG til miljøet (206-208). Resultatene viser at husholdninger i Oslo er en viktig kilde for antibiotikaresistens i avløpssystemet. Disse funnene bør bekreftes i mer detaljerte studier som dekker flere gener og med hyppigere prøvetaking i et lengre tidsperspektiv.

Gjennom et større og nylig initiert forskningsarbeid, undersøkes avløpsslam fra utvalgte renseanlegg i Bergensregionen og hvilken betydning dette kan ha for forekomst av AMR i havet. Resultater fra dette prosjektet vil ikke foreligge før i 2021.

Mikroplast representerer et område som har fått økt oppmerksomhet de siste årene (209;210). Nyere studier viser at plast i miljøet kan virke som en vektor for transport av antibiotikaresistente bakterier (209-211). Plast har vist seg å være egnet for kolonisering av bakterier og andre organismer som trives på overflater (212), og i tillegg har noen typer antibiotika vist seg å bli oppkonsentrert på plast (213). For første gang er det undersøkt om det finnes mikroplast i norske innsjøer (214). Resultater tyder på at det er mer mikroplast i innsjøer ved tett befolkede områder. I 2018 dukket de første publikasjonene opp som beskrev koblingen mellom antibiotikaresistens og mikroplast (215;216). Forståelse av dynamikken for denne sammenhengen i forskjellige akvatiske systemer er lav.

Tiltak og status i Norge

Vanddirektivet er gjennomført i norsk lovgivning gjennom vannforskriften (217). Det overordnede målet er å sørge for god kjemisk og økologisk tilstand i norsk fersk-, kyst-, og grunnvann. Legemidler i miljøet har fått økt oppmerksomhet i vanddirektivet og flere av disse vurderes nå å inkluderes blant stoffene som legges til grunn ved evaluering av tilstanden. I tillegg har vanddirektoratet et eget screeningprogram eller "Watch List", hvor man skal innhente informasjon om forekomst av ulike forbindelser. Listen inkluderer et mindre antall antibiotikaforbindelser (218). I Norge måles det ikke rutinemessig for nivåer av antibiotika, antibiotikaresistente bakterier eller antibiotikaresistensgener innen vannsektoren. Det vil være viktig å kartlegge dagens nivåer av antibiotika og andre resistensdrivere som tungmetaller og desinfeksjonsmidler, samt antibiotikaresistente bakterier i norske vannforekomster, og følge utviklingen i disse over tid.

EUs Én helse handlingsplan mot antimikrobiell resistens (219) er tydelig på å maksimere bruk av data fra allerede etablert overvåking som Watch List overvåking under vanddirektivet.

Kunnskapshull

Det er i begrenset grad foretatt studier av antimikrobielle stoffer, mikroorganismer og antibiotika i norsk avløpsvann. I et internasjonalt perspektiv er resistenssituasjonen i Norge god. Det er derfor rimelig at studier på avløpsvann foretatt i andre europeiske land, med en annen resistenssituasjon og renseanlegg basert på andre renseprosesser, ikke uten videre er overførbare til norske forhold. Vi trenger først og fremst en bedre forståelse for hva som egentlig skjer i de forskjellige renseprosessene i anleggene, og omfanget av antibiotikaresistens som eventuelt spres fra anleggene til vannmiljøet.

5.1.5 Hav og kyst

Ny kunnskap siden 2014

Havet er den endelige mottakeren av vann fra land med bidrag fra elver og annen avrenning samt avløp, og i tillegg ballastvann fra skip, med alle kjemiske stoffer og organismer dette vannet kan inneholde. I kystvann er også produksjon av sjømat en tilførselskilde. Havvann har sin egen populasjon av mikroorganismer som utgjør rundt 70% av biomassen. I kystvann kan en finne rundt 10^6 bakterieceller (220) og over 10^8 viruspartikler pr ml (221). Det er mye som tyder på at naturlig forekommende marine bakterier innehar nye varianter av resistensgener som en ikke tidligere har sett i klinisk sammenheng, eksempelvis tidligere ikke karakteriserte karbapenemase-gener (4). En mengde planter og dyr fra havet blir høstet som mat for mennesker. I 2019 representerte norsk fangst av villevende marine organismer et volum på 2,48 millioner tonn til en fangstverdi på 21,6 milliarder NOK (statistikk fra Fiskeridirektoratet, pr 29 november 2020). Bakterier som tilføres havet kan bli tatt opp av sjømatorganismer, eller utveksle gener med bakterier som naturlig finnes i havet gjennom horisontal genoverføring. Når sjømatorganismer blir høstet som matressurs, kan resistente bakterier bli introdusert til mennesker.

I rapporten fra 2014 ble det pekt på at marine skjell ville være en god indikator siden de aktivt filtrerer sjøvann og holder tilbake frittlevende og partikkelbundne bakterier. Etter 2014 er det gjennomført flere undersøkelser av marine skjell (222;223). Det er undersøkt resistensegenskaper hos *E. coli* isolert i hovedsak fra blåskjell. *E. coli* hører hjemme i tarmen til varmblodige dyr. Når de likevel påvises i skjell skyldes det tilførsel fra land, turistskip, fiske- eller fritidsbåter, fugler eller marine pattedyr. Sammenlignet med isolater fra husdyr og mennesker, var nivået av antibiotikaresistens hos *E. coli* i skjellene lavt. I alt 38 % av isolatene viste resistens mot ett antibiotikum, mens multiresistens ble sett hos 4 %. Resistens mot tredjegerasjons cefalosporiner og kinoloner ble observert, men ingen karbapenemresistente isolater ble funnet. Innledende arbeid ble fulgt opp med undersøkelse av *E. coli* i 391 samleprøver av blåskjell som en del av NORM/ NORM-VET i 2016 (160). Her var 91,6 % av isolatene følsomme for alle typer antibiotika det ble undersøkt for, mens 4,2 %, 2,7 %, 0,4 % og 1,1 % var resistent mot henholdsvis ett, to, tre og fire antibiotika. Femti av prøvene hadde kinolonresistente *E. coli*, hvor fem isolater i tillegg var ESC-resistente. Ingen av isolatene viste resistens mot karbapenemer. I tillegg ble ESC-resistente *E. coli* påvist fra 13 prøver.

Vibrio-bakterier hører naturlig hjemme i hav og brakkvann. Det er beskrevet rundt 140 arter i slekten, over 20 av disse kan gi sykdom hos marine dyr og 12 kan gi infeksjoner hos mennesker. Forekomsten av sykdomsfremkallende *Vibrio*-bakterier ser ut til å være tett koplet til sjøvannstemperatur, og det er grunn til å følge med på utviklingen i lys av global oppvarming (224). Fra norske farvann har vi også sett dette for sårinfeksjoner og

blodforgiftning etter bading i sjøen (225). Egenskapene til *Vibrio*-bakterier fra fisk, skjell og sjøvann i Norge er nylig publisert (226). Selv om det ble påvist at noen isolater viste resistens mot antibiotika og hadde gener for dette, var forekomsten av multiresistens lav (224). I en nylig avsluttet studie ble det videre undersøkt for resistens blant 350 *Vibrio splendidus* og 336 *E. coli* fra akvakulturområder med tungmetallforurensning, samt andre områder uten kjent forurensning. Over halvparten av *Vibrio* isolatene var sensitive for alle antibiotika det ble testet for, mens 35 % og 8 % hadde økt resistens mot henholdsvis ett og to antibiotika. En mulig sammenheng mellom resistens mot oksytetracyklin og kobber ble sett ved akvakulturområdene, men på grunn av lav forekomst av resistens er det vanskelig å se en klar sammenheng mellom resistens og tungmetallforurensning.

Klebsiella pneumoniae blir regnet som en særlig utfordrende humanpatogen bakterie. Denne bakterien har vid utbredelse i miljøet og kan gi alvorlige infeksjoner hos mennesker og dyr. Det pågår nå et multidisiplinært arbeid (KLEB-GAP) der forekomst og egenskaper for *K. pneumoniae* i Norge blir undersøkt. Så langt er bakterien funnet i prøver av skjell og sjøvann. Når en sammenligner med kliniske isolater fra andre land, ble det funnet lave nivå av antibiotikaresistens hos *K. pneumoniae* i prøver fra norske marine økosystem. Pågående undersøkelser har som mål å avdekke det genetiske grunnlaget for den observerte resistensen og også forsøke å vurdere hvilken betydning *K. pneumoniae* i havet kan spille som leverandør av resistensgener via sjømat og marin rekreasjonsaktivitet til mennesker.

Som varmblodige dyr i et kaldt miljø, representerer marine pattedyr en helt spesiell økologisk nisje. Sel og hval har en jevnt høy kroppstemperatur som er sammenlignbar med menneskers, og vil dermed også kunne ha bakterier som er tilpasset dette. Det er tidligere dokumentert at marine pattedyr fra våre farvann kan være bærere av mikroorganismer som kan gi sykdom hos mennesker (227). I et arbeid fra Venter (228) ble bakterier fra avføringsprøver fra vågehval og sel fanget langs norskekysten undersøkt for resistens mot et utvalg antibiotika. For hvert av disse stoffene ble det funnet isolater som var i stand til å vokse i den maksimale konsentrasjonen det ble undersøkt for. For noen isolater ble det også funnet en rekke resistensgener.

Antibiotikaresistens hos ville dyr og potensiale for spredning av AMR til bakterier med klinisk relevans er drøftet i en VKM rapport fra 2018 (186). Denne inkluderte data fra 230 internasjonale publikasjoner, der 18 omhandlet fisk og andre vannlevende dyr og inkluderte familiene *Enterobacteriaceae* og *Vibrionaceae*, samt enterokokker. Informasjonen var vanskelig å tolke siden undersøkelsesmetodikken ikke var standardisert, noe som gjennomgående er en utfordring for slike studier. Resistens ble påvist ved dyrkningsmetodikk, men i mange tilfeller var den å regne som naturlig forekommende. Det ble også påvist en rekke resistensgener, noen med potensiale for horisontal overføring mellom bakterier. I VKM-rapporten konkluderes det med at bakterier med AMR kan nå havet via avrenning fra land og siden utgjøre en risiko for mennesker via sjømat (186). Det er knyttet stor usikkerhet til hvordan en skal tolke studiene som ble gjennomgått i VKM-rapporten. Denne usikkerheten er knyttet til generell mangel på data, mangel på tidsserier og kvantitative tilnærminger, samt god design på prøveoppsett. Selv om mange studier beskriver enkeltundersøkelser utført i et begrenset geografisk område og på et gitt tidspunkt, er det bare noen ytterst få som diskuterer i hvilken retning resistensoverføring har foregått, fra bakterier i havet til bakterier hos mennesker, eller andre veien.

Tiltak og status i Norge

Siden 2014 er det satt i gang et bredt spekter av studier på forekomst AMR i sjøvann, marine sedimenter fra oppdrettsanlegg og fra lokaliteter som er mindre påvirket av

menneskelig aktivitet, samt fra skjell og fisk. Det er også pågående undersøkelser som kartlegger tilførsel av bakterier og resistensgener med avløpsvann fra land og tilførsel fra skip. I løpet av de siste tre år er det satt i gang forskning knyttet til plast i det marine miljøet både med tanke på mengde, type og størrelsesfordeling, og hvilken rolle denne platen kan spille med tanke på overflatekolonisering med bakterier og utvikling eller overføring av resistens.

Kunnskapshull

Mange aspekt ved antibiotikaresistens i marint miljø og betydningen av dette i et Én helse - perspektiv er fortsatt uklart. Det krever kontinuitet gjennom lengre serier av kartlegginger for å få mer kunnskap om den generelle AMR situasjonen i det marine miljøet. Noe av aktiviteten nevnt under 5.8.

Betydning av plastforurensning som mulig spredningsvei beskriver vi også under ferskvann, utfordringen ved dette for havet nevnes her (212;213). En nylig utført studie viste at resistente bakterier som kan gi sykdom hos mennesker eller dyr ble funnet på plast samlet inn fra kysten i Norge (229). Selv om det er initiert forskning på området, er mye fremdeles uklart når det gjelder plast i havet og AMR.

Det er godt kjent at bakterier kan utveksle gener som koder for AMR. Et viktig spørsmål som må belyses blir derfor om resistensegenskaper også i havet kan overføres mellom bakterier ved horisontal genoverføring som transformasjon (opptak av fritt DNA), konjugasjon (celle-til-celle kontakt) eller transduksjon som foregår med bakterievirus som bærer av gener, eller også via membranvesikler.

Virus finnes i høye antall i sjøvann, og det er så langt ikke godt nok undersøkt hvilken rolle de kan spille for overføring av AMR. Studier peker imidlertid på at virus kan være et viktig reservoar for overførbare resistensgener, særlig i områder som er påvirket av kloakkforurensning (230).

Bruk av de nyeste genetiske metoder vil kunne gi bedre innsikt om forekomst og betydningen av resistensgener blant havets bakterier, i ulike nisjer og i områder påvirket av menneskers aktivitet. Resistens skaper bare utfordringer i situasjoner der antibiotika er i bruk i en behandlingssituasjon. Det ligger i sakens natur at det marine miljøet og dets viltlevende organismer ikke blir behandlet med antibiotika. Et sentralt kunnskapshull er derfor knyttet til hvilken betydning antibiotikaresistens hos bakterier i havet kan tenkes å ha for utvikling og spredning til bakterier som kan gi utfordringer for dyr og mennesker.

5.2 Andre kjemiske forbindelser enn antibiotika som selekterer for resistens

Ny kunnskap siden 2014

Det er kjent at andre stoffer enn antibiotika, som tungmetaller og desinfeksjonsmidler, kan gi resistens mot antibiotika gjennom såkalt co-resistens. Altså at samme mekanismer for resistens mot disse stoffene, også gir mikrobene resistens mot antibiotika. Det foreligger en rekke internasjonale studier som belyser sammenheng mellom spredning av ulike stoffer i miljøet og utvikling av antibiotikaresistens (187;231-233). Et eksempel er tungmetallet kobber som anvendes blant annet som bunnstoff/notimpregneringsmidler. Stoffet har potensiale for å fremme antimikrobiell resistens, og kryss- eller co-resistens hos bakterier. Denne typen resistens er i internasjonale studier rapportert i bakterier isolert fra både mennesker, dyr og miljø.

Det er imidlertid få studier som under norske forhold har belyst effekt av andre resistensdrivere enn antibiotika i miljøet. Det er i blåskjell vist signifikant kopling mellom kobber- og sinkresistens og multiresistens (223) (vedlegg 4). I et pågående treårig prosjekt (2018-2020) studeres det nå om det er en mulig korrelasjon mellom sprøytemidler og AMR i jordmiljø, samt kobber og AMR i akvatisk miljø (jf. vedlegg 4). For marine sedimenter med forhøyet konsentrasjon av kobber, ble det i det pågående studiet ikke påvist klar sammenheng mellom tungmetallresistens og AMR.

I en nylig publisert studie ble det undersøkt om ulike legemidler kan spille en rolle i å stimulere til antibiotikaresistens hos bakteriepopulasjoner i naturen. Det ble funnet at også legemidler utover antibiotika kan fremskynde utviklingen av AMR (234).

Europaparlamentet vedtok september 2020 en resolusjon på basis av Kommisjonens melding «Strategic approach to pharmaceuticals in the environment» (235), som kom i mars 2019. Arbeidet er del av European Green Deal (236). Resolusjonen er ikke bindende, men den gir politiske signaler til Kommisjonen om Europaparlamentets ønsker for å avbøte negative effekter av legemidler i miljøet.

EU Kommisjonen lanserte sin legemiddelstrategi november 2020 (237), og fremhever tydelig legemidler som har lav miljøpåvirkning og anses som bærekraftige. For å redusere bruk av ressurser, utslipp og unngå at legemiddelrester slippes ut i miljøet er det viktig å sette søkelys på produksjonskjeden til legemidler. Initiativ innebærer blant annet forslag om å revidere legemiddelregelverket for å styrke miljørisikoaspektet.

Tiltak og status i Norge

For å sette inn egnede tiltak er det viktig å avdekke hvilke stoffer som kan være spesielt kritiske for å fremskynde resistensutvikling. Flere internasjonale artikler viser at biocider, som omfatter desinfeksjonsmidler, og AMR er et område med omfattende kunnskapshull (238;239). Det finnes per i dag ikke noen god oversikt over hvilke mengder som brukes av biocidprodukter, inkludert desinfeksjonsmidler. I den pågående covid-19 pandemien observerer Miljødirektoratet økt bruk av desinfeksjonsmidler. Dette kan medføre økt press mot mikroorganismene og er derfor bekymringsverdig.

Nasjonalt screeningprogram inngår som en del av Miljødirektoratets basisovervåkingsprogrammer. Programmet ble startet for å være tidlig ute med å påvise og regulere nye miljøgifter før de spres i naturen og blir et miljøproblem. Forekomst av utvalgte legemidler og hormoner ble i 2015 inkludert i nasjonalt screeningprogram(240). Avløpsvannet fra tre norske sykehus viste seg å inneholde forhøyede mengder av utvalgte legemidler (dvs. amilorid, amitriptylin, amlodipin, atorvastatin, azitromycin, ciprofloksacin, klaritromycin, diklofenak, feksofenadin, hydroklortiazid, lidokain og simvastatin). Oppdragstagere konkluderte med at den samlede risikoen for det norske vannmiljøet fra tilførsel av legemidler var lav, med nivåene fastsatt under de publiserte environmental quality standards (EQS) og Predicted No-Effect Concentration (PNEC)-verdiene. AMR var ikke konkret adressert i dette arbeidet. Nasjonalt screeningprogram for 2016 omfattet 48 farmasøytiske midler og hormoner, hvorav ni var antibiotika. De fleste ble detektert i ulike nivå i ulike matrikser.

Internasjonalt samarbeid for å redusere miljørisiko i andre land hvor farmasøytiske utslipp fra fremstilling og produksjon kan bidra til spredning av AMR er fremhevet i EUs legemiddelstrategi lansert november 2020 (237). Høy forekomst av antibiotika i avløpsvannet fra legemiddelfabrikk i India har blitt påvist (241). Norge har blitt det

første landet i verden til å ta konkrete tiltak for å unngå miljøforurensing fra antibiotika-produksjon. Anskaffelsesforskriften ble endret 1.1.2017 for å betale høyere enhetspris til produsenter som kunne bevise at de treffes oppfyller miljøkrav -og kriterier (§7-9). Sykehusinnkjøp legger vekt på å minimere miljøbelastning og fremme klimavennlige løsninger ved sine anskaffelser. Siden det er lite omfang av legemiddelproduksjon i Norge er tiltaket rettet mot andre land som India hvor det har blitt finnes bevisste utslipp fra antibiotikaprodusenter (241).

Kunnskapshull

Det er behov for bedre å forstå mekanismer for andre resistensdrivere som f.eks tungmetaller og biocider. Omfang og risiko assosiert med menneskeskapte utslipp av slike resistensdrivere, og samspillet disse kan ha med antibiotika og, eller andre forbindelser, er noe vi bare delvis forstår og som det er viktig å følge med på fremover. Hvordan ulike kjemikalier kan virke sammen i å skape selektive forhold i et gitt miljø, representerer et omfattende kunnskapshull. Ulike legemidler kan ha kombinasjonseffekter. Tungmetaller og andre forbindelser som plantevernmidler, biocider og andre legemidler i blanding kan gi synergistiske effekter i miljøet. Kunnskap om dette mangler. Effekter av andre legemidler enn antibiotika representerer også et kunnskapshull, da disse kan gi effekter som co-seleksjon for resistensutvikling.

Tungmetaller i jord og gjødselvarer kan bidra til utvikling av bakterier som er resistente mot både tungmetaller og antibiotika (171). Fjørfe- og grisegjødsel er rik på sink og kobber, og fiskeslam er rikt på sink (242). Kobber brukes også som biocid som for eksempel trebeskyttelsesmiddel. Det er også et kobberbasert plantevernmiddel på det norske markedet. Ved gjentatt kraftig bruk av husdyrgjødsel vil nivået av kobber og sink i jorda øke. Gjødselvarer til hagemarkedet kommer spesielt tett på folk. Mattilsynet undersøkte i 2017 smittestoffer i gjødselvarer til hagemarkedet. Flere av produktene var importerte og inneholdt husdyrgjødsel (243), men det ble ikke gjort funn av bakterier som var resistente mot klinisk viktige antibiotika. Imidlertid var dette en svært liten studie, og det er uvisst hvor godt den reflekterer markedet som helhet.

EØS-landene godkjenner ikke antibiotika som aktiv ingrediens i plantevernmidler, men det kan ikke utelukkes at slike midler er brukt på planter i tredjeland. Resistens mot plantevernmidler som brukes mot soppsykdommer er et økende problem (jf. kap.4).

5.3 Avløpssystem som mulig spredningsvei for AMR

Ny kunnskap siden 2014

Eksponering for antimikrobielle stoffer blir sett på som den viktigste driveren for utvikling og spredning av AMR. Mikrobiomet eller bakteriefloraen hos mennesker eller dyr som eksponeres for antibiotika, er dermed et viktig sted for utvikling av resistens. Avløpssystemet er ett sannsynlig «hot spot» for interaksjoner mellom mikroorganismer, mellom antimikrobielle stoffer, og mellom mikroorganismer og antimikrobielle stoffer. Det er særlig risiko for at helsevesen og farmasøytisk industri kan tilføre antimikrobielle legemidler og rester av slike til avløpsvannet. I miljøet kan genetisk materiale deles mellom bakterier. Selektivt press fra antimikrobielle stoffer vil favorisere bakterier som har mottatt resistensgener. Dette kan bidra til å spre antibiotikaresistens blant ulike populasjoner av miljøbakterier (244).

Resistente bakterier og antimikrobielle stoffer og deres nedbrytningsprodukter som stammer fra mennesker som får antibiotikabehandling, skiller ut til kloakken som for de

fleste husstander går til et renseanlegg. Renseanleggene produserer avløpsvann og slam. Antimikrobielle stoffer og deres nedbrytningsprodukter, samt resistente bakterier og tilhørende gener kan gjenfinnes i begge produktene (172).

En svensk rapport (245) sammenfatter resultater fra en screeningundersøkelse for forekomst av fekale bakterier og antibiotika ved Uppsala renseanlegg i årene 2017-2019. Resultatene viste at avløpsanlegg som dette er en betydelig kilde til fekale bakterier, ESC-resistente *E. coli* og antibiotika i overflatevann. Nivåene opprettholdes i betydelig grad flere kilometer nedstrøms for renseanlegget.

Når slam brukes som jordforbedringsmiddel og gjødsel, kan resistente bakterier spres i dyrkbar jord, og dermed resirkuleres til matproduksjonskjedene. Resistente bakterier slippes også ut i elver, innsjøer eller fjorder med det rensede avløpsvannet, og kan siden ende opp i fisk eller andre organismer som brukes til mat (172). Studier av tilførsler, forekomst og spredning av antibiotikaresistente bakterier og resistensgener i avløp fra helsevesen og sykehus, viser et stort spenn i metoder og hvordan data presenteres. VKM har gitt en kort sammenfatning av forskningsartikler som angår AMR og ARG i avløpsvann fra sykehus (172). Antibiotikabruk varierer mellom landene som inngår i de ulike studiene. Internasjonale data viser at VRE finnes i signifikant høyere nivåer i avløpsanlegg som mottar avløpsvann fra sykehus, sammenliknet med avløpsvann som ikke mottar avløpsvann fra sykehus. Forekomst av ESC-resistente *Enterobacteriaceae* er også målt i høyere nivå i avløpsvann fra sykehus sammenliknet med offentlige renseanlegg som ikke mottar avløpsvann fra sykehus, men ikke på samme nivå som VRE (187). Foreløpig er det ikke omforente internasjonale retningslinjer for akseptable nivåer av AMR i avløpsvann og slam fra produksjonsprosesser. Det er heller ikke datagrunnlag for å overføre disse resultatene til norske forhold.

Tiltak og status

I Norge er det i perioden kartlagt antibiotikaresistente bakterier og antibiotikaresistensgener assosiert med avløpsvann, men dette er studier med begrenset mengde data. Ulike antibiotikaresistente bakterier og resistensgener er blitt identifisert i avløpsvann, både ved dyrkningsbaserte og molekylære metoder (246-248).

EUs Én helse handlingsplan mot antimikrobiell resistens spesifiserer støtte til utvikling av teknologi som muliggjør rask og effektiv nedbryting av antimikrobielle midler i avløpsvann og i miljøet for å redusere spredning av AMR (219).

Kunnskapshull

Det er store kunnskapshull knyttet til situasjonen i avløpsrenseanlegg (172). Blant annet er det ikke kjent hvilken effekt ulike behandlingsmetoder har på AMR i avløpsvannet, hvor mye antibiotikaresistente bakterier som slippes ut, og hvilken helserisiko slike vannutslipp har for mennesker og dyr. For å vurdere betydningen av avløpssystemene som mulig spredningsvei for antimikrobielle stoffer, mikroorganismer, antibiotika og biocider er det behov for mer kunnskap om innholdet av dette i urensset avløpsvann, og effekt av etablerte rensemetoder. Det er også behov for økt kunnskap om nye rensemetoder som kan tas i bruk som nye rensetrinn eller innlemmes i eksisterende. Tilsvarende kunnskap mangler også for innhold i avløpsslam før og etter behandling. Data på omfang av desinfeksjonsmidler inkludert biocider i avløpsvann i Norge mangler (172).

Det er testet mange nye metoder for å overvåke AMR og ARG i avløp og slam. WHO beskriver flere tilnærminger (249) hvor det nå er mulig å detektere AMR i et bredt spekter av patogener. DNA-sekvensering skjer raskt og til en synkende kostnad. Dette er teknikker

som man nå har begynt å ta i bruk i norske renseanlegg og er et område en bør utrede muligheter for å følge opp i kommende periode.

5.4 Metoder for å påvise AMR

Behov for nye metoder for å påvise antibakteriell resistens ble diskutert i rapporten fra 2014. Molekylærbiologiske metoder er fortsatt i rask utvikling. I 2020 er helgenom-sekvensering en innarbeidet metode i mange laboratorier. Metagenomsekvensering gir en overveldende mengde informasjon, men krever et omfattende etterfølgende arbeid knyttet til databearbeiding og tolkning. Det er en rekke utfordringer knyttet til denne metodikken, og et klart behov for mer forskning. Eksempelvis er det ofte ikke sammenheng mellom genotypen slik den er sekvensert, og hvordan det uttrykkes i form av fenotype. Ved slike data er det en utfordring å finne ut i hvilken grad et identifisert resistensgen i realiteten er funksjonelt, og om det uttrykkes på et nivå som er av klinisk betydning.

I den en globale AMR handlingsplanen til både WHO og FAO anbefales det for natur og miljøområdet at det utvikles teknikker for å overvåke AMR og antibiotikarester (250).

Bruk av DNA-analyseverktøy for å identifisere organismer i prøver fra miljøet, såkalt miljø-DNA, har i de siste årene fått økt oppmerksomhet som et sikkert og mulig kostnadseffektivt alternativ til kartlegging og overvåkning i annet akvatisk miljø (251;252). Metodikken som er testet ut vil også være relevant for identifikasjon av AMR (253). I første omgang vil miljø-DNA prøver kunne fungere som supplement til tradisjonelle metoder, og det anbefales at en kost-nytte-analyse gjennomføres før det tas i bruk i større skala (253;254).

5.5 Oppsummering kunnskapsbehov på tvers av hovedøkosystemene

En del av utfordringene vi har adressert gjelder åpenbart på tvers av hovedøkosystemene.

Noen av disse er:

- Fortsatt behov for å kartlegge reservoar for AMR og tilknyttede gener i ulike økosystem, og følge med på hva som tilføres norsk natur
- Behov for standardiserte metoder for kartlegging og overvåking
- Fortsatt behov for mer kunnskap om resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i ulike økosystemer i Norge
- Spredning av antimikrobiell resistens innad i, og mellom ulike økosystemer
- Hvordan bakterier i naturen kan bidra til utvikling og spredning av resistens
- Human helse, dyrs helse og miljø henger sammen, og det er behov for å forstå sammenhengen bedre. Det er fortsatt utfordrende å dokumentere hvilken retning bakterier og resistensgener flyter mellom miljø og mennesker
- Vi forstår bare delvis omfanget av og risikoen assosiert med menneskeskapte utslipp av resistensdrivere. Dette er det viktig å følge med på fremover
- Samvirkende effekter av antibiotika, andre legemidler og andre kjemiske stoffer
- Behov for nye metoder for å påvise antibakteriell resistens
- Videre utvikling av et En helse perspektiv i internasjonalt samarbeid

5.6 Områdespesifikke tiltak for AMR knyttet til natur og miljø

Tabell 5. Prioriterte tiltak for AMR knyttet til natur og miljø

Område	Tiltak	Forklaring
Forskning og kunnskapsgenerering		
Natur og miljø	Utvikle standardiserte metoder for å påvise bakterier, resistensgener og drivere for resistens	Ta i bruk ny teknologi og utvikle standardiserte og effektive metoder for prøvetagning og påvisning av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens fra ulike økosystemer
Natur og miljø	Kartlegge reservoarer, og utrede spredningsveier for bakterier, resistensgener og drivere for resistens nasjonalt	<p>Det bør gjennomføres systematiske studier basert på standardiserte metoder for påvisning av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens</p> <p>Ny kunnskap kan gi grunnlag for vurdering av eventuelle overvåkningsprogrammer for resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i miljøet</p> <p>Gjennomføre en samfunnsøkonomisk analyse av om det er formålstjenlig å etablere overvåking av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i miljøet</p> <p>Sette i gang en prosess for eventuelt å foreslå prioriterte miljøer og utvalgte områder for videre kartlegging</p> <p>Utlede mer om resistensdynamikk og spredningsveier, og vurdere reservoarer for bakterier og resistensgener i ulike økosystem og hvilken betydning dette kan ha i et Én helse- perspektiv.</p>
Natur og miljø	Internasjonalt samarbeid	<p>Internasjonalt samarbeid om</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksperimentell design • Prøvetagning • Bioindikatorer <p>Standardiserte og effektive metoder for påvisning av AMR i miljøbakterier fra ulike økosystemer som tar hensyn til internasjonale anbefalinger der slike finnes</p>
Bruk av antibiotika og andre selektive agens		
Natur og miljø	Redusere nivå av antibiotika og andre selektive agens (tungmetaller, biocider etc) i miljøet	<p>Redusere utslipp av antibiotika og andre resistensdrivende substanser til miljø</p> <p>Støtte utvikling av teknologi som muliggjør nedbryting av antimikrobielle midler i avløpsvann og i miljøet. Hensikten er å redusere spredning av resistensdrivende substanser</p>

Natur og miljø	Skaffe økt kunnskap om effekt av andre resistensdrivere enn antibiotika i naturen, deriblant biocider inkludert desinfeksjonsmidler, og tungmetaller	Skaffe bedre oversikt over bruk av biocider inkludert desinfeksjonsmidler
Forvaltning		
Natur og miljø	Redusere risiko for spredning av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens fra avløpsvann	<p>Kartlegge nivå av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens ved inntak og utslipp fra renseanlegg i Norge</p> <p>Etablere en standardisert fremgangsmåte i tråd med internasjonale føringer for, eventuelt å overvåke resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i renseanlegg</p> <p>Vurdere fremtidige synergier mellom overvåking av avløpsvann i ulike renseanlegg i Norge</p> <p>Kartlegge nivå av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens og vurdere om avløpsvann ved helseforetak med utbredt bruk av antibiotika bør behandles før det slippes ut på det ordinære avløpsnett.</p>

6 Globale utfordringer

I tillegg til økt mortalitet og morbiditet kan AMR også ha store konsekvenser for verdensøkonomien. I følge modeller fra Verdensbanken kan det globale BNP etter 2030 i beste fall bli redusert med 1,1 prosent (USD 1.000 milliarder tilsvarende NOK 10.000 milliarder) og i verste fall bli redusert med 3,8 prosent (USD 3.400 milliarder tilsvarende NOK 34.000 milliarder) (255) hvis effektive AMR tiltak ikke implementeres¹. For å sette dette i perspektiv anslår Verdensbanken at covid-19 vil redusere det globale BNP med ca. 5% i 2020, men med muligheter for oppsving i 2021 (256). Mange land har tatt inn over seg denne trusselen ved å etablere spesifikke tiltak rettet mot AMR. Rundt 80 av 194 medlemsland i Verdens helseorganisasjon (WHO) har publisert nasjonale strategier og tiltaksplaner for å motvirke effektene av AMR (257), men dette betyr ikke nødvendigvis at landene gjør tilstrekkelig innsats for å implementere disse planene. Det er derfor viktig å holde oppe trykket på implementering gjennom WHO og andre internasjonale fora. I tillegg til tiltakene i hvert enkelt land er det også viktige områder som ikke kan håndteres på nasjonalt nivå alene. Dette omfatter blant annet forskning og utvikling (FoU) av ny teknologi for forebygging, diagnostikk og behandling, og forsyningssikkerhet av slik teknologi.

6.1 Ny kunnskap og samarbeid relatert til forskning og utvikling (FoU) av teknologier

I AMR strategien 2015-2020 forpliktet Norge seg til å «være en pådriver i internasjonalt, normativt arbeid for å styrke tilgang, ansvarlig bruk og utvikling av nye antibiotika, vaksiner og bedre diagnostiske hjelpemidler.» (60). Det har skjedd mye internasjonalt innenfor AMR-relatert FoU gjennom de siste fem årene, men mange av de samme utfordringene gjenstår fortsatt.

6.1.1 Antibiotika og andre behandlingsstrategier

Utviklingen av nye antibiotika står fortsatt i stampe, og årsakene til dette har blitt grundig dokumentert i de siste fem årene (16;258-261). Det finnes kun 40 antibiotika-kandidater i klinisk utvikling per april 2020, i motsetning til hundrevis for kreft (262). De fleste av disse kandidatene vil bli lagt bort av vitenskapelige årsaker. 14 nye antibiotika har blitt lansert siden 2014 (263) men de aller fleste med lav innovasjonsgrad (262). Kun to nye antibiotika vurderes som «innovative» av WHO (262). Dette gjelder kombinasjonspreparatet meropenem/vaborbactam, som er et spesialpreparat mot enkelte typer karbapenemresistente *Enterobacteriaceae* (CRE), og lefamulin, som er et antibiotika i gruppen pleuromutiliner ment for behandling av lungebetennelse. De to midlene ble godkjent av EMA i henholdsvis 2017 og 2019 (262), men ingen av disse har foreløpig fått markedsføringstillatelse i Norge. Produsenten av meropenem/vaborbactam (Melinta) gikk konkurs i 2019 (264). To av antibiotikaene (ceftazidim/avibactam og ceftolozan/tazobactam) som ble godkjent i 2015 og 2016 var ikke inkludert i WHOs rapport men er vurdert som nyskapende av Pew Charitable Trusts (263).

Multinasjonale legemiddelselskaper har i all hovedsak forlatt antibiotikamarkedet på grunn av manglende inntjening, og det er derfor små selskaper med få produkter som står for utvikling av nye antibiotika. Slike selskaper er finansielt lite robuste, og fundamentet for FoU på dette området er derfor meget usikkert. De underliggende årsakene til den

¹ Denne regningen omfatter resistens relatert til antibiotika (inkludert tuberkuloses), antiretroviralmedisiner (mot HIV), og antimalarialmedisiner.

dårlige inntjeningen er mange, men generelt kan utviklingsarbeidet ikke finansieres av salg så lenge de antibiotika som finnes på markedet fremdeles virker mot de fleste infeksjonene. Nye antibiotika vil bli reservert til enkelttilfeller med multiresistente infeksjoner i humanmedisinen og i en framtid med mer utbredt resistens. Dette vil være gunstig for folkehelsen men svært utfordrende for innovatører.

I Norge er det foreløpig lite behov for nye antibiotika, men med noen viktige unntak. Multiresistente enterokokker, hvite stafylokokker og gonokokker kan utgjøre reelle behandlingsproblemer for norske pasienter allerede i dag. Metallo-betalaktamaser (bl.a. NDM) er en sjelden resistensmekanisme hos Gram-negative bakterier, og foreløpig er det kun cefalosporinet cefiderocol som er godkjent av EMA (april 2020) for behandling av slike infeksjoner (262). Middelet har ennå ikke markedsføringstillatelse i Norge. Internasjonalt er det bred enighet om hvilke nye antibiotika verden trenger. WHO lanserte i 2017 en prioritert liste over uoppfylte folkehelsebehov innen antibiotikabehandling (265). Høyest på listen over utfordringer er ulike resistente Gram-negative patogener.

Anbefalingene om å styrke antibiotika-innovasjon er samstemte internasjonalt og fokuserer på tiltak som kan gi høyere og mer stabil inntjening (16;259;260). Gjennom de siste fem årene har tilgang på FoU-midler økt markant, blant annet gjennom fire nye initiativer som er blitt lansert:

- «Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator» (CARB-X), finansiert av USA og Wellcome Trust, har fått USD 502 millioner for å investere i tidlig fase FoU (266).
- «The Global Antibiotic Research and Development Partnership» (GARDP) har fått €270 millioner for å utvikle nye antibiotika innenfor utvalgte terapiområder, inklusiv sepsis hos nyfødte og gonoré (267). GARDP får lisensrettighetene for de fleste lav- og mellominntektslandene og jobber for å sikre rettferdig tilgang til sine nye antibiotika.
- Novo «Replenishing and Enabling the Pipeline for Anti-Infective Resistance» (REPAIR) Impact Fund har USD 165 millioner for å investere i tidligfase FoU (268).
- AMR Action Fund, skapt med bidrag fra over 20 legemiddelselskaper, har USD 1 milliard for senfase utvikling (269).

Disse initiativene kommer i tillegg til initiativer allerede etablert i 2014. Norge bidrar med ca. NOK 6 millioner hvert år til «The Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance» (JPIAMR) som finansierer akademisk forskning, og gjennom «Horizon 2020» til finansiering av EUs «Innovative Medicines Initiative» (IMI) som hovedsakelig er rettet mot effektiviserings- og policy-orienterte prosjekter (270). I 2018 viste en kartlegging av den norske forskningsinnsatsen på AMR at over en halv milliard kroner ble brukt til slik forskning i 2017 (271). Dette inkluderte forskning finansiert av EU-kommisjon, privat sektor, og offentlige kilder. Norge er også medlem av den Globale AMR FoU Hub, skapt i 2018 av G20 land for å samarbeide på AMR-relatert FoU (272).

Til tross for disse finansieringsmulighetene sliter innovatører fremdeles med kommersialisering av sine produkter fordi nye antibiotika ikke gir nok inntjening til å dekke driftskostnader. For å løse dette problemet anbefales implementering av nye refusjonsmodeller (såkalte «pull» mekanismer) som utbetaler et årlig beløp til produsenter av viktige nye antibiotika for å sikre tilgang. Sverige og Storbritannia har satt i gang utprøving av slike mekanismer og antas å legge fram sine erfaringer i løpet av 2022 eller seinere (273;274). Men disse to landene kan ikke løse problemet alene. Det estimeres

at det årlig er behov for USD 100 millioner per nytt antibiotikum globalt for å sikre kontinuerlig tilgang (16;259). Dette er en betydelig sum, særlig sett i lys av stramme nasjonale helsebudsjetter.

Legemiddelverket har godkjent nye kost/nytte modeller for medisiner mot infeksjonssykdommer (275). Vurdering er en kunnskapsoppsummering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet, og gjøres før en eventuell beslutning om offentlig refusjon av nye legemidler. Det innføres en prøveperiode med endringer i retningslinjene for dokumentasjonsgrunnlag for vurdering av legemidler for å ta hensyn til smittevern. Dette innebærer at, for eksempel, nye antibiotika kan godkjennes basert på en vurdering hvor alvorlighet også vurderes i forhold til samlet sykdomsbyrde for samfunnet, og ikke kun for hver enkeltpasient som for andre legemidler. Derfor kan en produsent argumentere for en høyere enhetspris (275). Dette ble besluttet i 2019, og ingen nye antibiotika har foreløpig blitt vurdert etter denne ordningen.

Det er også mye FoU-aktivitet rundt alternativer til antibiotika, for eksempel bakteriofager, antistoffer, og peptider. Disse produktene representerer nye og spennende innfallsvinkler, men det er langt fram til kommersialisering og man kan ikke forvente at de vil kunne erstatte tradisjonelle antibiotika (276).

Eventuelle nye antibiotika med nye virkningsmekanismer vil bli reservert humanmedisinen og ikke brukt i dyr.

6.1.2 Vaksiner

Betydningen av vaksiner for å begrense sykdom og derigjennom begrense utvikling av AMR er omtalt tidligere i denne rapporten. Det har vært beskjedne framgang innenfor vaksineutvikling, og ingen nye vaksiner er blitt lansert de siste fem årene. Imidlertid har Wellcome Trust publisert en rapport med tydelige anbefalinger angående vaksinerelaterte FoU-behov for å begrense insidensen av AMR hos mennesker (43). De tre vaksineområdene med høyest kombinert gevinst for folkehelse og sannsynlighet for suksess er *E. coli* (enterisk), ikke-tyfoid *Salmonella*, og *Shigella*. Rapporten anbefaler også økt forskning på mulige vaksiner mot *Staphylococcus aureus*, *E. coli* (urinveisinfeksjoner), *P. aeruginosa*, og *N. gonorrhoeae* (43).

I motsetning til situasjonen for antibiotika, er barrierene for vaksineinnovasjon hovedsakelig å produsere vaksiner som er effektive og sikre og ikke økonomiske. Vaksiner kan være svært lukrative for produsentene. GlaxoSmithKlines voksevaktsine mot helvetesild tjente inn mer enn USD 1.3 milliarder i 2019 (277), og Pfizers vaksine mot pneumokokker tjente inn mer enn USD 5 milliarder i 2018 (278). Pfizer måtte imidlertid avslutte senfase utviklingen av en vaksine kandidat mot *S. aureus* i 2019 på grunn av manglende effekt. I 2017 var det kliniske forsøk med 64 vaksine kandidater mot WHO's prioriterte patogener, inklusiv 14 mot *M. tuberculosis* og 18 mot *S. pneumoniae* (43). Den åpenbart mest etterspurte vaksinen i 2020 er mot SARS-CoV-2. Aldri før har det vært en så sterk respons på en helsetrussel med over 200 vaksine kandidater i utvikling (279). Gode covid-19 vaksiner vil sannsynligvis bidra til å hindre AMR siden mange pasienter (spesielt utenfor Norge) får antibiotika-behandling mens de er syke (109), og forskningen på covid-19 vaksiner vil kunne føre til fundamentale endringer i vår tilnærming til vaksineutvikling hvis de nye vaksine-plattformene viser seg å være effektive (280).

Vaksinasjon av dyr (inkludert oppdrettsfisk) fremmer god dyrehelse og dyrevelferd og bidrar til at seleksjonspresset fra bruk av antibiotika blir mindre. Det er slik sett et kontinuerlig behov for vaksiner og diagnostikk for alle dyrearter, både bedre gamle

vaksiner og nye. Selv om det er artsvariasjoner, vil tilgang til vaksiner gi grunnlag for å redusere sykdomsforekomst og dermed et mindre behov for antibiotikabehandling.

6.1.3 Diagnostikk

En rekke ulike internasjonale initiativ er i gang for å dokumentere kost/nytte-effekten av diagnostikk som kan bidra til redusert AMR. Et viktig mål er at primærleger i større grad skal få tilgang til eksisterende diagnostiske hjelpemidler (281). I Norge er bruk av hurtigtester allerede ganske utbredt i primærhelsetjenesten. Bruk av CRP og procalcitonin (282), og behovet for ny diagnostikk er omtalt tidligere i denne rapporten.

Utvikling av mer presis hurtigdiagnostikk foregår bl.a. gjennom Storbritannias Longitudepris (283) som ble lanserte i 2014. Med en premie på GBP 8 millioner er det mer enn 60 grupper som konkurrerer om å utvikle nøyaktig, hurtig, rimelig priset, og brukervennlig diagnostikk som kan gi indikasjon på om et antibiotikum er nødvendig og i tilfelle hva som vil være det beste alternativet. Samtidig er det økt bruk av helgenomsekvensering (WGS) som kan identifisere både patogen og resistensmønster fra kliniske isolater. Per i dag brukes WGS i Norge kun for overvåkningsformål, men internasjonalt gjøres det forsøk på å benytte denne teknologien til å veilede antibiotikaforskrivning, særlig ved tuberkulose (284). Etter hvert som WGS blir billigere og raskere kan det bli et aktuelt alternativ innen andre diagnostiske områder. Det foregår også en rivende utvikling av ulike fenotypiske plattformer for hurtig resistensbestemmelse, men inntil videre er det ikke forventet umiddelbare gjennombrudd som kan veilede den initiale antibiotikabehandlingen ved akutte bakterielle infeksjoner.

En viktig årsak til at laboratoriediagnostikk ikke blir brukt i mange land er at diagnostiske tester ofte er dyrere enn selve antibiotikabehandlingen. Dette gjelder også innen veterinærmedisinen.

Det vil alltid være behov for ny og forbedret diagnostikk både for sykdommer som forekommer hos dyr i Norge i dag og sykdommer vi ikke har her til lands. God diagnostikk er fundamentet for riktig behandling og valg av strategier for håndtering av sykdommer. Bedre diagnostikk gir økt og presis kunnskap om smitterisiko hos dyrene eller i de ulike besetningene. Dette kan brukes til å iverksette biosikkerhetstiltak og redusere forekomsten av sykdom ved å hindre spredning av smittestoffer til nye dyr eller gårder. Bedre diagnostikk trengs for eksempel mot bakterielle luftveisinfeksjoner (*Mycoplasma bovis*) og enteropatogener hos storfe for å gi økt og presis kunnskap om smitterisiko i de ulike besetningene. I tillegg er det et ønske, på tvers av dyrearter, å etablere molekylære metoder for påvisning og differensiering av *Mycoplasma* spp. Dette er metoder som allerede finnes, men som ikke er etablert i Norge.

6.1.4 Kunnskapshull og strategiske utfordringer

Norge er i en unik situasjon med lav forekomst av resistens og proaktive tiltak for å beholde denne gunstige stillingen. Det betyr at Norge er godt posisjonert for å utføre verdensledende forskning, særlig om forholdet mellom smittevern, antibiotikabruk og AMR, samt forskning om de grunnleggende biologiske prosessene ved utvikling og spredning AMR. Forskning på smittevern er et særlig neglisjert område som har stor påvirkning ikke bare på AMR, men også for infeksjoner som covid-19. Det er likevel et faktum at de viktigste kildene til FoU-midler kun er tilgjengelig gjennom samarbeidsprosjekter innenfor EU. Forskningsprosjekter må derfor skreddersys til land med høyere forekomst av resistens og lavere standarder enn det vi har i Norge.

Fra 2020 vil det fortsatt være en krevende situasjon for antibiotika-innovasjon. Små selskaper som utvikler nye antibiotika vil fortsette å gå konkurs inntil nye finansieringsmodeller er avtalt i større skala. Disse modellene bør ikke gi støtte til utvikling av alle nye antibiotika, men kun dem som har dokumentert verdi for folkehelsen eller stor nytte for definerte pasientgrupper.

Norge er et lite land med lav forekomst av resistens, og vi vil ikke være de første til å få tilgang til nye antibiotika. Innovatører vil begrense sine utgifter og sannsynligvis begrense antall steder hvor de ønsker å markedsføre nye produkter. Sverige har erkjent dette problemet og prøver ut en ny refusjonsmodell, ikke i hovedsak for å støtte innovasjon, men for å sikre at Sverige har tilgang til viktige, nye antibiotika. Norge må også finne ut hvordan vi kan sikre tilgang til viktige nye antibiotika på en kostnadseffektiv måte. Muligheter kan komme med EUs nye legemiddelstrategi, lansert i november 2020. EU skal starte testing av nye mekanismer for innføring i løpet av 2021 (237).

6.2 Ny kunnskap og samarbeid relatert til beredskap og forsyningsikkerhet

De globale utfordringene med tilgang til antibiotika gjelder ikke bare nye produkter, men også eldre og velprøvde medikamenter. I 2019 fikk Legemiddelverket melding om 1250 mangelsituasjoner for humanmedisinske legemidler, og dette var det tredje året på rad med fordobling av slike meldinger (285). SARS-CoV-2 pandemien krevde inngripende tiltak for å sikre tilgang til nødvendig infeksjonsforebyggende utstyr som blant annet ansiktsmasker (286).

Norge er spesielt sårbar for mangel på smalspektrede penicilliner, som er de hyppigst brukte antibiotika med 27% av det samlede antibiotikasalget i 2019 (7). Det er et fåtall land som fremdeles bruker slike antibiotika, og dette fører til at det er et begrenset antall produsenter globalt og kun noen få enheter for produksjon av virkestoffene. Det er vanskelig å få et klart inntrykk av alvorret i situasjonen siden forhold rundt virkestoffproduksjonen ansees som forretningshemmeligheter. I Norge er det per i dag to selskaper som har markedsføringstillatelse (MT) for humant benzylpenicillin, med MT-datoer fra 1951 og 1998, og to for fenoksymetylpenicillin, med MT-datoer fra 1970 og 1995 (287). Legemiddelverket har innsyn hos disse produsentene, men kan ikke sammenligne med andre land for å vurdere det globale markedet under ett.

Det har vært stor internasjonal oppmerksomhet om mangelsituasjonen for eldre antibiotika. Norge var vertskap for et WHO-møte i 2018 hvor ulike land presenterte sin situasjon og mulige løsninger ble diskutert (288). Samtidig jobber Sykehusinnkjøp for å sikre forutsigbare leveranser av eldre medisiner inklusiv antibiotika, og har inngått en felles anskaffelsesavtale med Danmark og Island (289). Helsedirektoratet anbefalte i 2020 at det bør foretas en samfunnsøkonomisk analyse av muligheten for produksjon av smalspektrede antibiotika i Norge (290).

Mangel på legemidler til dyr er et økende problem, men situasjonen er ikke like utfordrende som på humansiden. I 2019 fikk Legemiddelverket melding om 43 mangelsituasjoner for legemidler til dyr (285). I Norge er det dobbelt så mange MT-holdere (dvs., fire) for veterinære benzylpenicillinpreparater (inkludert ett kombinasjonspreparat) som på human side (285). To av MT-holdere har kommet på markedet siden 2004 (285).

6.2.1 Kunnskapshull og strategiske utfordringer

Bortfall av forutsigbar tilgang til smalspektrede penicilliner kan ha stor betydning for resistensepidemiologien i Norge. Samtidig har Legemiddelverket ikke tilstrekkelig

informasjon til å velge den mest kostnadseffektive strategien for å møte denne trusselen. Å produsere smalspektrede penicillin preparater i Norge kunne være én løsning, men det er mange legemidler med mangelsituasjon og ikke alle kan produseres i Norge. Sannsynligvis finnes det billigere og enklere løsninger som er like forutsigbare, for eksempel ved å jobbe sammen med andre land med tilsvarende utfordringer (spesielt Danmark, Sverige og Nederland) for å sikre flere produsenter i ulike geografiske regioner. I første omgang må man sikre mer transparent informasjon om de ulike globale produsentene inklusiv virkestoffprodusentene. Det kan ikke forsvares å skjule denne informasjonen som en forretningshemmelighet når kostnaden er manglende tilgang til livsviktige medisiner. Dette gjelder ikke bare for antibiotika, men for alle medisiner og produkter der det gjentatte ganger oppstår mangelsituasjoner.

Når nordmenn øker reisevirksomheten etter covid-19 pandemien, vil resistente infeksjoner igjen bli importert fra utlandet i større grad. Hvis pasienter i alle land kan få bedre tilgang til riktig antibiotikum til rett tid er det ikke bare bedre for pasientene, men det kan også hindre spredning av resistente bakterier. Derfor er det særlig viktig å støtte lav- og mellominntektsland med tilgang til antibiotika og diagnostiske verktøy gjennom organisasjoner som for eksempel GARDP. Samtidig er det viktig å styrke landenes basale smittevern gjennom tilgang til trygge vann- og sanitærsystemer.

6.3 Områdespesifikke tiltak for AMR knyttet til global helse

Tabell 6. Prioriterte tiltak for å styrke forsyningssikkerhet og Norges bidrag mot AMR globalt.

Område	Tiltak	Forklaring
Forskning og kunnskapsgenerering		
Globale utfordringer	Satse på nasjonalt smittevern- og AMR-relatert forskning	Norge er i en unik situasjon med lav forekomst av resistens og proaktive tiltak for å beholde denne gunstige stillingen. Det betyr at Norge er godt posisjonert for å utføre verdensledende forskning, men i dag er de viktigste kildene til FoU-midler kun tilgjengelig gjennom samarbeidsprosjekter innenfor EU.
Beredskap og forsyningssikkerhet		
Globale utfordringer	Sikre forutsigbar tilgang til viktige nye antibiotika	Norge bør jobbe på EU-nivå og med andre aktører for å finne felles løsninger for å sikre forutsigbar tilgang til viktige nye antibiotika. I mellomtid bør Norge vurdere om det er nødvendig å ha et nasjonalt lager.
Globale utfordringer	Sike forutsigbar tilgang til viktige eldre antibiotika	Forutsigbar tilgang til viktige eldre antibiotika må sikres. Dette betyr ikke nødvendigvis nasjonal produksjon. Flere tiltak kan være effektive men det krever villighet til å samarbeide og muligens betale mer for forutsigbar tilgang.

Globale utfordringer	Støtte lav- og mellominntektsland både med å styrke smittevern gjennom trygge vann- og sanitærsystemer og tilgang til effektive antibiotika	Hvis pasienter i alle land kan få bedre tilgang til riktig antibiotikum til rett tid er det ikke bare bedre for pasientene, men det kan også hindre spredning av resistente bakterier. Derfor er det særlig viktig å støtte lav- og mellominntektsland.
----------------------	---	---

7 Forslag til tiltak kommende periode

Tabell 7. Samlet oversikt over tiltak knyttet til AMR hos mennesker, dyr og miljø.

Område	Tiltak	Forklaring
Forebygging og helsefremmende tiltak		
Befolkningen	Vaksinasjonsprogram for voksne	Etablere vaksinasjonsprogram for eldre og kronisk syke for influensa og pneumokokk-sykdom uten egenbetaling Pålegge elektronisk rapporteringsplikt for vaksiner
Befolkningen	Vaksiner	Fortsette internasjonal innsats på vaksineområdet
Befolkningen	Kampanjer	Gjennomføre opplysningskampanjer for å motvirke vaksineskepsis
Befolkningen	Kampanjer	Gjennomføre opplysningskampanjer om sykdommer der antibiotika er uvirksomt
Befolkningen	Opplysning rettet mot skolebarn	Implementere eBug i skolen
Befolkningen	Egenomsorg	Innføre tiltak for å bedre egenomsorg og unngå legekontakt for enkle luftveisinfeksjoner
Husdyr	AMR utvikling og spredning	Forskning, innovasjon, utvikling og gjennomføring av tiltak som bidrar til å opprettholde god dyrehelse
Dyr, planter og mat	Én helse - perspektiv	Forebygge utvikling og spredning av resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse perspektiv
Husdyr	Flytting av dyr	Vurdere krav om frihet/opplysningsplikt for resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse – perspektiv ved flytting av dyr
Mat	Én helse – perspektiv	Vurdere tiltak ved innførsel av mat inneholdende resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse – perspektiv
Dyr, planter og mat	Internasjonalt	Bidra internasjonalt for å bekjempe AMR
Dyreeiere	Kommunikasjon	Kompetanseheving hos kjæledyr- og hesteeiere om risikoen ved reiseaktivitet /import av dyr

Forvaltningstiltak		
PHT	Reseptforskrivning	Avgrense rett til reseptforskrivning etter kontakt per telefon/video til pasientens fastlege og kommunal legevakt Etablere system slik at fastleger kan hente ut egne forskrivningsdata fra Reseptregisteret
PHT	Retningslinjer	Utarbeide retningslinjer for antibiotikabruk i kommunale øyeblikkelig hjelp-døgneheter
PHT	Fraværsregler	Revurdere fraværsregler i videregående skole for å redusere risiko for antibiotikaforskrivning ved infeksjoner
Hele helsetjenesten	Infrastruktur	Støtte studier i både PHT og SHT fra eksisterende kliniske forskningsstøtteenheter
Forskningsrådet	Forskningsprogrammer	Opprette forskningsprogram som støtter klinisk forskning på infeksjoner og antibiotikaforbruk, både i PHT og SHT Opprette forskningsprogram som støtter følgeforskning til tiltak mot AMR
Husdyr	Antibiotic stewardship	Følge opp veterinærenes forskrivningspraksis på dyreartsnivå ved bruk av VetReg data
Husdyr	Antibiotic stewardship	Oppdatere terapianbefalingene jevnlig
Dyr, planter og mat	Kommunikasjon	Formidle kunnskap om og skape holdninger til AMR vis-à-vis dyreholder, næring, konsumenter o.a
Husdyr	Samarbeid/samhandling	Forsterke samarbeidet og samhandlingen mellom myndigheter, kunnskapsinstitusjoner og relevante private aktører i arbeidet med riktig bruk av antibiotika til dyr, inkludert hest, hund og katt.
Husdyr	AMR utvikling og spredning	Vurdere innføring av restriksjoner på dyreholdet ved påvisning hos dyr av resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse – perspektiv, for slik å redusere risiko for videre spredning
Forskning og kunnskapsgenerering		
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Spredning av AMR	Fremme deltagelse i nasjonal og internasjonal forskning for å skaffe mer kunnskap om de biologiske prosessene for utvikling og spredning av AMR
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Bruk av nye teknologier	Øke bruken av fullgenomsekvensering, metagenomikk og andre avanserte teknologier for å bedre forståelsen av hvordan bakterier og resistensgener kan spre

		seg mellom mennesker, dyr og miljø eller innad hos disse
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Tilgjengeliggjøre kunnskap på tvers av dyr- og menneskehelse og miljø i et Ën helse-perspektiv	Etablere en søkbar teknisk infrastruktur (portal) for resultater fra prosjekter som angår resistente bakterier, resistensgener og drivere i Ën helse-perspektiv
Befolkningen	Sykdomsbyrde	Gjennomføre studier av sykdomsbyrde knyttet til AMR for ulike infeksjons-sykdommer og resistenstyper
Befolkningen	Smittevern	Gjennomføre studier av smitteverntiltak i befolkningen
UH-sektor og helseforetak	Redusere helse-institusjons-assosierte infeksjoner (HAI)	Gjennomføre studier av forholdet mellom AMR, HAI, antibiotikaforbruk og smitteverntiltak
UH-sektor og helseforetak	Bedre diagnostikk: Point of care-tester	Gjennomføre studier for å evaluere nytte, kost-nytte og barrierer for bruk av PoC-tester
UH-sektor og helseforetak	Kunstig intelligens (AI) som beslutningsstøtte	Etablere forskning på bruk av AI i infeksjons-diagnostikk for antibiotikaforskrivning
UH-sektor og helsetjenesten	Riktigere antibiotikabruk	Ikke uttømmende liste over forslag: <ul style="list-style-type: none"> • Gjennomføre kliniske studier for å avklare hva som er effektivt minimum behandlingsvarighet • Bestemme behandlingsvarighet for infeksjoner der det foreligger lite forskningsbasert evidens • Evaluere antibiotika-behandlingsregimer gitt i norske retningslinjer der disse avviker fra internasjonale anbefalinger • Undersøke forekomst av uheldige hendelser og komplikasjoner • Sammenligne effekt av empirisk smal- vs bredspektret antibiotika til vanlige infeksjoner (luftveis-, urinveis-, hud og bløtdels-infeksjoner) Gjennomføre evaluering av <ul style="list-style-type: none"> • Effekt av kvalitetsforbedringstiltak • Tiltak for å øke implementering av antibiotika-«stewardship» • Effekten av digitale kontaktformer mellom pasient og lege • Bruk av vent- og se-resept i Norge
Husdyr	Forebyggende helsearbeid	Øke forskningsinnsatsen innen forebyggende helsearbeid hos dyr med spesiell vekt på bakteriesykdommer samt virussykdommer som resulterer i bakteriesykdommer og som

		gir et vesentlig bidrag til forbruket av antibakterielle midler
Husdyr	Forebyggende helsearbeid	Øke forskningsinnsatsen mht. å fremskaffe kunnskap som kan bidra til bedring av dyrehelse
Kjæledyr	Forebyggende helsearbeid	Fremskaffe kunnskap om avl som bidrar til reduksjon av forekomsten av allergier hos hund og som medfører sekundære antibakterielle hudinfeksjoner samt om årsaksforhold, behandling og forebygging av allergier hos hund
Husdyr	Kommunikasjon	Fremskaffe kunnskap om hvordan man kan øke gjennomslagskraft for eksempel for råd om vaksineanbefalinger, om biosikkerhet og terapianbefalinger
Mennesker, husdyr, planter, mat og miljø	Kartlegging av reservoar og undersøke sammenhenger	Gjennomføre undersøkelser for å skaffe data om forekomst av azolresistens hos sykdomsfremkallende sopp fra mennesker, dyr, planter og miljø - Én helse - perspektiv, og vurdere behovet for framtidig overvåkning
Dyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Utrede spredningsveier for AMR, inkludert kunnskap om risikofaktorer og bakenforliggende drivere
Dyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Skaffe bedre forståelse om betydningen av og sammenhengen mellom de forskjellige reservoarer av resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv
Dyr, planter og mat	Source attribution	Utrede den relative betydningen av forekomsten i de ulike nisjene (source attribution) som kan understøtte kunnskapsbaserte valg av de mest effektive og samfunnsøkonomiske tiltakene
Husdyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Studere dynamikken i/utvikling av bærerskap for spesielle resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv (særlig aktuelt for MRSA og MRSP, samt for CRE den dagen de påvises i Norge) for å skaffe kunnskap om bærerskapets varighet og om karenstid kan være et aktuelt tiltak for å stanse videre spredning
Husdyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Styrke kunnskapen om AMR i matbårne bakterier for bedre å kunne forstå de resistente bakterienes opprinnelse og spredningsveier

Husdyr, planter og mat	AMR epidemiologi	Generelt styrke AMR forskning på dyr (inkludert kjæledyr og hest), planter og mat
Planter	Resistens mot soppmidler	Utrede hvordan sopp utvikler resistens mot soppmidler og spres under norske forhold. Det er viktig å identifisere og forstå norske miljøforhold og hvordan det påvirker resistensutviklingen
Dyr, planter og mat	Plantevernmidler	Utrede betydningen av plantevernmidler (PLVM) under norske forhold som driver av seleksjonspress for AMR hos bakterier av klinisk betydning for dyr og mennesker
Dyr, planter, mat og miljø	AMR epidemiologi	Studere mikrobiomets/resistomets betydning i utvikling og spredning av AMR (i en art, en vert, ett miljø)
Natur og miljø	Utvikle standardiserte metoder for å påvise bakterier, resistensgener og drivere for resistens	Ta i bruk ny teknologi og utvikle standardiserte og effektive metoder for prøvetagning og påvisning av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens fra ulike økosystemer
Natur og miljø	Kartlegge reservoarer, og utrede spredningsveier for bakterier, resistensgener og drivere for resistens nasjonalt	<p>Det bør gjennomføres systematiske studier basert på standardiserte metoder for påvisning av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens</p> <p>Ny kunnskap kan gi grunnlag for vurdering av eventuelle overvåkningsprogrammer for resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i miljøet</p> <p>Gjennomføre en samfunnsøkonomisk analyse av om det er formålstjenlig å etablere overvåking av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i miljøet</p> <p>Sette i gang en prosess for eventuelt å foreslå prioriterte miljøer og utvalgte områder for videre kartlegging</p> <p>Utlede mer om resistensdynamikk og spredningsveier, og vurdere reservoarer for bakterier og resistensgener i ulike økosystem og hvilken betydning dette kan ha i et helse- perspektiv.</p>
Natur og miljø	Internasjonalt samarbeid	<p>Internasjonalt samarbeid om</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksperimentell design • Prøvetagning • Bioindikatorer <p>Standardiserte og effektive metoder for påvisning av AMR i miljøbakterier fra ulike</p>

		økosystemer som tar hensyn til internasjonale anbefalinger der slike finnes
Globale utfordringer	Satse på nasjonalt smittevern- og AMR-relatert forskning	Norge er i en unik situasjon med lav forekomst av resistens og proaktive tiltak for å beholde denne gunstige stillingen. Det betyr at Norge er godt posisjonert for å utføre verdensledende forskning, men i dag er de viktigste kildene til FoU-midler kun tilgjengelig gjennom samarbeidsprosjekter innenfor EU.
Kvalitetsforbedring		
Hele helsetjenesten	Handlingsplan for smittevern	Implementere og videreutvikle tiltakene beskrevet i Nasjonal handlingsplan for et bedre smittevern i helsetjenesten (2019)
Hele helsetjenesten	Diagnostikk av antibiotika-allergi	Gjennomføre systematisk forbedring av <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostikk av allergi, inkludert styrkekapasitet for allergitestning • Journalføring av allergi
Hele helsetjenesten	Mikrobiologiske prøvesvar	Sikre tilgang til mikrobiologiske prøvesvar på tvers av helsetjenesten, uavhengig av hvem som er rekvirent
Forvaltning og PHT	Permanente kvalitetsforbedringsstrukturer	Gjøre prosjektene RAK og RASK permanente Inkludere smitteverntiltak i kommunale institusjoner (sykehjem, kommunale øyeblikkelig hjelp døgneheter og andre) i systematisk kvalitetsarbeid Videreutvikle samarbeid mellom RAK og SKIL for AMR-kvalitetsforbedring Gjøre kvalitetsarbeid knyttet til riktigere antibiotikabruk til en del av spesialistutdanningen i allmenntidmedisin
PHT	Endre forskrivningspraksis	Rette spesiell innsats mot: <ul style="list-style-type: none"> • Pasientgrupper som er utsatt for unødvendig forskrivning (småbarn, kvinner i fertil alder) • Pasientgrupper som er sårbare for uheldige effekter av antibiotikabruk • De store infeksjonsgruppene (luftveis- og urinveisinfeksjoner) • Infeksjoner med risiko for bruk av langvarige kurer eller bredspektret antibiotika (hud- og genitale infeksjoner)

Forvaltning og SHT	Permanente kvalitetsforbedrings-strukturer	Videreføre KAS som et nasjonalt ressurscenter Sikre stabil finansiering og avsatt tid for lokale antibiotikateam og antibiotika-eksperter
SHT	Utdanning av «champions» innen antibiotikastyring	Etablere strukturert utdanning for å kvalifisere leger, farmasøyter og sykepleiere til “champions”
SHT	Antibiotikastyring	Innføre ansvarsstyring på avdelingsnivå for å nå mål om reduksjon i unødvendig antibiotikabruk. Integrere nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus med elektroniske kurvesystemer for beslutningstøtte under forordningen
Husdyr	Rapportering av meldepliktig husdyrsykdommer/AMR	Etablere et effektivt system for rapportering av sykdommer og AMR hos dyr til Mattilsynet
Veterinærer og laboratorier	Meldeplikt AMR	Bevisstgjøring overfor veterinærer og laboratorier om AMR meldeplikt hos dyr
Overvåkning		
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Overvåkingsprogram	Styrke overvåkingen av AMR i bakterier hos mennesker, dyr og mat, og videreutvikle samarbeidet mellom overvåkingsprogrammene på tvers av de ulike områdene
Mennesker, dyr, mat, planter og miljø	Overvåkingsprogram	Etablere ny kunnskap som kan gi grunnlag for vurdering av eventuelle overvåkingsprogrammer av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i miljøet
Forvaltning Befolkningen	Bedre kunnskap om utbredelse av AMR	Gjennomføre studier og eventuelt etablere overvåking av AMR i den generelle befolkningen
Forvaltning PHT	Diagnosekoder på antibiotikaresepter	Innføre diagnosekoder på antibiotikaresepter for bedre overvåking av antibiotikaforskrivning (konf. tidligere vedtak i Stortinget) Etablere følgeforskning på eventuell dreining av diagnostisk praksis

Forvaltning PHT	Antibiotikabruk i kommunale institusjoner og tjenester	Innføre målrettet overvåkning av antibiotikabruk i sykehjem og kommunale øyeblikkelig-hjelp døgneheter Sørge for at alle sykehjem deltar i punktprevalensundersøkelser av infeksjoner og rapporterer til NOIS Innføre systematisk overvåkning av forskrivning av antibiotika på legevakt
Forvaltning	Antibiotika-forskrivning i kommersielle tjenester	Innføre overvåkning av forskrivning fra helprivate helsetjenester, med særlig vekt på telefon/videobaserte tjenester
SHT	Overvåking av antibiotikaforbruk	Gi forskrivere og virksomhetsledere tilgang til egne forskrivningsdata for benchmarking og forbedring av praksis
Mennesker, dyr, planter, mat og miljø	Én helse – perspektiv	Styrke kartlegging og overvåking av AMR i bakterier hos mennesker, dyr, planter, mat og i miljøet, og videreutvikle samarbeidet mellom overvåkingsprogrammene på tvers av de ulike områdene
Husdyr/ oppdrettsfisk	Global harmonisering	Bidra til innsamling av harmoniserte data for forbruk av antibiotika til dyr samt at rapportering av slike data blir harmonisert globalt
Husdyr/ oppdrettsfisk	Internasjonalt arbeid	Bidra til kapasitets- og kompetansebygging innen overvåkning av forbruk av antibiotika til dyr i lav- og middelinntektsland
Husdyr	Vet-Reg	Arbeide for å forbedre kvaliteten for VetReg data og for at data blir komplette
Husdyr	NORM-VET	Arbeide videre med å samle inn og sammenstille data om forekomst av AMR hos dyr
Mat	NORM-VET	Arbeide videre med å samle inn og sammenstille data om forekomst av AMR i mat
Planter	NORM-VET	Arbeide videre med å samle inn og sammenstille data om forekomst av AMR i planter og plantebasert mat
Dyr, planter og mat	NORM-VET	Samle og sammenstille data om forekomst av AMR knyttet til internasjonal handel med dyr, planter og mat
Innovasjon		
Hele helsetjenesten	Nye diagnostiske metoder	Stimulere forskningsmiljø og helsenæring til å utvikle nye diagnostiske hurtigtester Forskningsmessig teste effekten av bruk i norsk primærhelsetjeneste

Hele helsetjenesten	Tjenesteinnovasjon	Stimulere utprøving og bruk av nye metoder for å redusere antibiotikaforbruk, for eksempel selektiv rapportering av mikrobiologiske prøver/resistensmønstre
Forvaltning Næringsliv	Antibiotika-produksjon	Utvikle og sette i produksjon velsmakende penicillin-preparater for barn
SHT	Teknologi for raskere resistensbestemmelse	Evaluere logistikk og IT-løsninger slik at resultater raskt formidles rekvirent/ansvarlig behandler
Husdyr, planter og mat	Ny teknologi	Tilrettelegge for implementering av ny teknologi innen diagnostikk, påvisning av AMR etc.
Regulatoriske tiltak		
Kjæledyr	Overvåkning	Gjøre det obligatorisk for veterinærer å rapportere bruk av legemidler til hund og katt til VetReg
Husdyr	Isolatinstruksen	Vurdere resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse perspektiv som et kriterium i Isolatinstruksen om midlertidig opphold i isolat etter innførsel av husdyr
Bruk av antibiotika og andre selektive agens		
Natur og miljø	Redusere nivå av antibiotika og andre selektive agens (tungmetaller, biocider etc) i miljøet	Redusere utslipp av antibiotika og andre resistensdrivende substanser til miljø Støtte utvikling av teknologi som muliggjør nedbryting av antimikrobielle midler i avløpsvann og i miljøet. Hensikten er å redusere spredning av resistensdrivende substanser
Natur og miljø	Skaffe økt kunnskap om effekt av andre resistensdrivere enn antibiotika i naturen, deriblant biocider inkludert desinfeksjonsmidler, og tungmetaller	Skaffe bedre oversikt over bruk av biocider inkludert desinfeksjonsmidler
Natur og miljø	Redusere risiko for spredning av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens fra avløpsvann	Kartlegge nivå av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens ved inntak og utslipp fra renseanlegg i Norge Etablere en standardisert fremgangsmåte i tråd med internasjonale føringer for, eventuelt å overvåke resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens i renseanlegg

		<p>Vurdere fremtidige synergier mellom overvåking av avløpsvann i ulike renseanlegg i Norge</p> <p>Kartlegge nivå av resistente bakterier, resistensgener og drivere for resistens og vurdere om avløpsvann ved helseforetak med utbredt bruk av antibiotika bør behandles før det slippes ut på det ordinære avløpsnett.</p>
Beredskap og forsyningssikkerhet		
Dyr, planter og mat	Klimaendringer	Utrede konsekvenser for AMR situasjonen ved klimaendringer
Husdyr, planter og mat	Retningslinjer / råd	Lage planer for håndtering av funn av resistensformer /resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv
Globale utfordringer	Sikre forutsigbar tilgang til viktige nye antibiotika	Norge bør jobbe på EU-nivå og med andre aktører for å finne felles løsninger for å sikre forutsigbar tilgang til viktige nye antibiotika. I mellomtid bør Norge vurdere om det er nødvendig å ha et nasjonalt lager.
Globale utfordringer	Sike forutsigbar tilgang til viktige eldre antibiotika	Forutsigbar tilgang til viktige eldre antibiotika må sikres. Dette betyr ikke nødvendigvis nasjonal produksjon. Flere tiltak kan være effektive men det krever villighet til å samarbeide og muligens betale mer for forutsigbar tilgang.
Globale utfordringer	Støtte lav- og mellominntektsland både med å styrke smittevern gjennom trygge vann- og sanitærsystemer og tilgang til effektive antibiotika	Hvis pasienter i alle land kan få bedre tilgang til riktig antibiotikum til rett tid er det ikke bare bedre for pasientene, men det kan også hindre spredning av resistente bakterier. Derfor er det særlig viktig å støtte lav- og mellominntektsland.

PHT=primærhelsetjenesten; SHT= spesialisthelsetjenesten; UH=universitet og høyskoler; HAI=helseinstitusjons-assosierte infeksjoner; PoC=point of care; NOIS=Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner; RAK=Riktigere antibiotikabruk i kommunene; RASK=Riktigere antibiotikabruk i sykehjem; KAS=Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten

Referanser

1. Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:465-78.
2. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018;555:623-8.
3. EU. A European Green Deal. Striving to be the first climate-neutral continent. Priorities 2019-2024. [cited]. Available from: https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en
4. Berglund F, Marathe NP, Österlund T, Bengtsson-Palme J, Kotsakis S, Flach CF, et al. Identification of 76 novel B1 metallo- β -lactamases through large-scale screening of genomic and metagenomic data. *Microbiome* 2017;5:134.
5. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr* 2018;6.
6. One World - One Health. [cited 30.11.20]. Available from: <https://oneworldonehealth.wcs.org/About-Us/History.aspx>
7. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET rapporten 2019: Fortsatt lav antibiotikabruk og resistens i Norge. NORM/NORM-VET 2019. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). 2020. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2020/norm-norm-vet-rapport/norm-norm-vet-2019_komplett.pdf
8. Olsen K, Sangvik M, Simonsen GS, Sollid JU, Sundsfjord A, Thune I, et al. Prevalence and population structure of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthcare workers in a general population. The Tromsø Staph and Skin Study. *Epidemiol Infect* 2013;141:143-52.
9. Jørgensen SB, Handal N, Fjeldsæter KL, Kleppe LK, Myrbakk T, Oma DH, et al. MRSA prevalence among healthcare personnel in contact tracings in hospitals. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018;138.
10. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016;63:310-8.
11. Søråas A, Sundsfjord A, Jørgensen SB, Liestøl K, Jennum PA. High rate of per oral mecillinam treatment failure in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. *PLoS One* 2014;9:e85889.
12. Jørgensen SB, Søråas A, Sundsfjord A, Liestøl K, Leegaard TM, Jennum PA. Fecal carriage of extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* after urinary tract infection - A three year prospective cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0173510.
13. Rettedal S, Löhr IH, Bernhoff E, Natås OB, Sundsfjord A, Øymar K. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in Norway: prevalence and maternal-neonatal transmission. *J Perinatol* 2015;35:907-12.
14. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess

- mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1598-605.
15. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. 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. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:398-407.
 16. O'Neill CbJ. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Review on antimicrobial resistance; 2016. Available from: <https://amr-review.org/Publications.html>
 17. de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med* 2016;13:e1002184.
 18. Anderson MC, C; Schulze, K; Sagan, A; Nahrgang, S; Ouakrim, SA; Mossialos, E. Averting the AMR crisis. What are the avenues for policy action for countries in Europe? POLICY BRIEF 32. 2019. Available from: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Averting-the-AMR-crisis-Policy-Brief-32-March-2019.PDF>
 19. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66.
 20. Raoult D, Leone M, Roussel Y, Rolain JM. Attributable deaths caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in France. *Lancet Infect Dis* 2019;19:128-9.
 21. Furberg ASG. Antibiotikaresistens i Norge i endring. *Indremedisinen* 2019;1:26-9.
 22. Elstrøm P, Astrup E, Hegstad K, Samuelsen Ø, Enger H, Kacelnik O. The fight to keep resistance at bay, epidemiology of carbapenemase producing organisms (CPOs), vancomycin resistant enterococci (VRE) and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Norway, 2006 - 2017. *PLoS One* 2019;14:e0211741.
 23. Strategic Research and Innovation Agenda on Antimicrobial Resistance. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance, JPIAMR. JPIAMR Secretariat Swedish Research Council. 2019. Available from: https://www.jpiaamr.eu/wp-content/uploads/2019/05/JPIAMR_SRIA_final.pdf
 24. Handlingsplan for et bedre smittevern med det mål å redusere helsetjenesteassosierte infeksjoner 2019 - 2023. Helse- og omsorgsdepartementet.[cited]. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/handlingsplan-for-et-bedre-smittevern/id2675233/>
 25. Folkehelseinstituttet. Situasjonsbeskrivelse av smittevern i Norge, 2018. Available from: <https://www.fhi.no/publ/2018/situasjonsbeskrivelse-av-smittevern-i-norge/>
 26. Lacotte Y, Årdal C, Ploy MC. Infection prevention and control research priorities: what do we need to combat healthcare-associated infections and antimicrobial resistance? Results of a narrative literature review and survey analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:142.

27. Price R. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved. *Eur J Hosp Pharm* 2016;23:245-7.
28. Flere får påvist smittsomme sykdommer nå enn i vår[cited]. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2020/flere-far-pavist-smittsomme-sykdommer-na-enn-i-var/>
29. Hsu J. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ* 2020;369:m1983.
30. Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the Time of Coronavirus. *J Pain Symptom Manage* 2020;60:e12-e4.
31. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.
32. Wernli D, Jørgensen PS, Harbarth S, Carroll SP, Laxminarayan R, Levrat N, et al. Antimicrobial resistance: The complex challenge of measurement to inform policy and the public. *PLoS Med* 2017;14:e1002378.
33. Special Eurobarometer 445. Antimicrobial Resistance (in EU). Report. Fieldwork April 2016. Publication June 2016. EU. Available from: https://data.europa.eu/euodp/en/data/dataset/S2107_85_1_445_ENG
34. Special Eurobarometer 478. Antimicrobial Resistance (in EU). Report. Fieldwork September 2018. Publication November 2018. EU. Available from: https://data.europa.eu/euodp/en/data/dataset/S2190_90_1_478_ENG
35. Antimicrobial Resistance. Survey requested by the European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication. Special Eurobarometer 445.[cited]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/e_b445_amr_generalreport_en.pdf
36. Waaseth M, Adan A, Røen IL, Eriksen K, Stanojevic T, Halvorsen KH, et al. Knowledge of antibiotics and antibiotic resistance among Norwegian pharmacy customers - a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2019;19:66.
37. Statusrapport fra styringsgruppen. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten 2016–2020. Helsedirektoratet november 2019. Rapport IS-2863.; 2019.
38. Burstein VR, Trajano RP, Kravitz RL, Bell RA, Vora D, May LS. Communication interventions to promote the public's awareness of antibiotics: a systematic review. *BMC Public Health* 2019;19:899.
39. Allison R, Hayes C, Young V, McNulty CAM. Evaluation of an Educational Health Website on Infections and Antibiotics in England: Mixed Methods, User-Centered Approach. *JMIR Form Res* 2020;4:e14504.
40. Eley CV, Young VL, Hayes CV, Verlander NQ, McNulty CAM. Young People's Knowledge of Antibiotics and Vaccinations and Increasing This Knowledge Through Gaming: Mixed-Methods Study Using e-Bug. *JMIR Serious Games* 2019;7:e10915.
41. Young VL, Berry M, Verlander NQ, Ridgway A, McNulty CA. Using debate to educate young people in schools about antibiotic use and resistance: A before and after evaluation using a questionnaire survey. *J Infect Prev* 2019;20:281-8.

42. Wellcome Global Monitor. How does the world feel about science and health? 2019. Available from: <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/wellcome-global-monitor-2018.pdf>
43. Vaccines to tackle drug resistant infections. An evaluation of R&D opportunities. Boston Consulting Group (BCG) . 2018. Available from: https://vaccinesforamr.org/wp-content/uploads/2018/09/Vaccines_for_AMR.pdf
44. Buckley BS, Henschke N, Bergman H, Skidmore B, Klemm EJ, Villanueva G, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1213-25.
45. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(36):893-7.
46. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* 2016;387:168-75.
47. Sandvik H. Barn på legevakt med ørebetennelse etter innføring av pneumokokkvaksinen. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020;140.
48. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:Cd001480.
49. Nunes MC, C; Klugman, KP; Madhi, SA. Pneumococcal Conjugate Vaccine Protection Against Coronaviruses-Associated Lower Respiratory Tract Infection Hospitalization in Children Living With and Without HIV (5/30/2020). The *Lancet* preprint Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3618305> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3618305>. 2020.
50. Smith ER, Fry AM, Hicks LA, Fleming-Dutra KE, Flannery B, Ferdinands J, et al. Reducing Antibiotic Use in Ambulatory Care through Influenza Vaccination. *Clin Infect Dis* 2020.
51. Pressemeldelse - Målgruppen for pneumokokkvaccination bliver udvidet fra 15. juni, så den nu omfatter samtlige over 65 år. Vaccinen forebygger lungebetændelse, blodforgiftning og hjernebetændelse forårsaget af pneumokokker. [cited 2.6.2020]. Available from: <https://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Coronavirus/2020/Juni/pneumokokkvaccinationer.aspx>
52. Loperto I, Simonetti A, Nardone A, Triassi M. Use of adjuvanted trivalent influenza vaccine in older-age adults: a systematic review of economic evidence. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:1035-47.
53. Barie PS, Narayan M, Sawyer RG. Immunization Against *Staphylococcus aureus* Infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19:750-6.
54. Lewnard JA, Lo NC, Arinaminpathy N, Frost I, Laxminarayan R. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nature* 2020;581:94-9.
55. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1923-94.

56. Saleem Z, Hassali MA, Godman B, Fatima M, Ahmad Z, Sajid A, et al. Sale of WHO AWaRe groups antibiotics without a prescription in Pakistan: a simulated client study. *J Pharm Policy Pract* 2020;13:26.
57. Voor In 't Holt AF, Mourik K, Beishuizen B, van der Schoor AS, Verbon A, Vos MC, et al. Acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales during international travel: a systematic review of clinical and microbiological characteristics and meta-analyses of risk factors. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:71.
58. Guzman-Herrador B, Vold L, Nygard K. Surveillance of travel-associated gastrointestinal infections in Norway, 2009-2010: are they all actually imported? *Euro Surveill* 2012;17:20294.
59. Frost I, Van Boeckel TP, Pires J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J Travel Med* 2019;26.
60. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens (2015-2020)[cited]. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-mot-antibiotikaresistens-2015-2020/id2424598/>
61. DDD alterations from 2005-2020. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health.[cited 30.11.20]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_alterations_cumulative/ddd_alterations/
62. Gharbi M, Drysdale JH, Lishman H, Goudie R, Molokhia M, Johnson AP, et al. Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all cause mortality: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:l525.
63. Gulliford MC, Moore MV, Little P, Hay AD, Fox R, Prevost AT, et al. Safety of reduced antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records. *BMJ* 2016;354:i3410.
64. Gulliford MC, Sun X, Charlton J, Winter JR, Bunce C, Boiko O, et al. Serious bacterial infections and antibiotic prescribing in primary care: cohort study using electronic health records in the UK. *BMJ Open* 2020;10:e036975.
65. Cars T, Eriksson I, Granath A, Wettermark B, Hellman J, Norman C, et al. Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a population-based study. *BMJ Open* 2017;7(11):e016221.
66. Mölsted S, Löfmark S, Carlin K, Erntell M, Aspevall O, Blad L, et al. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bull World Health Organ* 2017;95:764-73.
67. Sun X, Gulliford MC. Reducing antibiotic prescribing in primary care in England from 2014 to 2017: population-based cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e023989.
68. El Chakhtoura NG, Bonomo RA, Jump RLP. Influence of Aging and Environment on Presentation of Infection in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31:593-608.
69. Kline KA, Bowdish DM. Infection in an aging population. *Curr Opin Microbiol* 2016;29:63-7.
70. Leibovici L, Paul M. Ethical dilemmas in antibiotic treatment: focus on the elderly. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:27-9.

71. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin C, Gorton C, Paul J, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017;358:j3418.
72. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med* 2016;176:1254-5.
73. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:875-82.
74. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2183-91.
75. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015;372:1996-2005.
76. Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1257-65.
77. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2019;69:1091-8.
78. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, Giske CG, Mölsted S, Norman C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ* 2019;367:l5337.
79. Bakken IJ, Wensaas KA, Furu K, Grøneng GM, Stoltenberg C, Øverland S, et al. Legesøkning og legemiddeluttak etter innføring av nye fraværsregler. . *Tidsskr Nor Legeforen* 2017;137.
80. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020.
81. Oldenburg CE, Doan T. Azithromycin for severe COVID-19. *The Lancet* 2020;396:936-7.
82. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
83. Kristensen PK, Johnsen SP, Thomsen RW. Decreasing trends, and geographical variation in outpatient antibiotic use: a population-based study in Central Denmark. *BMC Infect Dis* 2019;19:337.
84. Tyrstrup M, Beckman A, Mölsted S, Engström S, Lannering C, Melander E, et al. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care- a retrospective study of electronic patient records. *BMC Infect Dis* 2016;16:709.
85. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Available from:

- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
86. Berg TL, HL; Alberg,T; Eriksen HM. Helsetjenesteassosierte infeksjoner, antibiotikabruk (NOIS), antibiotikaresistens (MSIS) og Verdens håndhygienedag. Rapport FHI. Utgitt av Folkehelseinstituttet. Avdeling for resistens- og infeksjonsforebygging august 2019. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/arsrapport-nois-mm_publicertpdf.pdf
 87. Smith DRM, Dolk FCK, Smieszek T, Robotham JV, Pouwels KB. Understanding the gender gap in antibiotic prescribing: a cross-sectional analysis of English primary care. *BMJ Open* 2018;8:e020203.
 88. Blix HS, Hjellvik V. Økt bruk av antibiotika blant 19-åringar i mai. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012;132:1084-8.
 89. HelseOmsorg21-strategien[cited]. Available from: <https://www.helseomsorg21.no/om-helseomsorg21-radet/HelseOmsorg21-strategien/>
 90. PraksisNett. Forskningsnettverk i primærhelsetjensten UiB.[cited]. Available from: <https://www.uib.no/igs/133883/praksisnett>
 91. Bjorvatn B, Kristoffersen ES, Halvorsen PA, Fors EA, Nilsen S, Rørtveit G. New infrastructure for research in general practice. *Tidsskr Nor Legeforen* 2019;139.
 92. Tonkin-Crine SK, Tan PS, van Hecke O, Wang K, Roberts NW, McCullough A, et al. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:Cd012252.
 93. Høye S, Gjelstad S, Lindbæk M. Effects on antibiotic dispensing rates of interventions to promote delayed prescribing for respiratory tract infections in primary care. *Br J Gen Pract* 2013;63:e777-86.
 94. Gjelstad S, Høye S, Straand J, Brekke M, Dalen I, Lindbæk M. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ* 2013;347:f4403.
 95. Rebnord IK, Sandvik H, Mjelle AB, Hunskaar S. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. *BMJ Open* 2016;6:e011231.
 96. Ray KN, Shi Z, Gidengil CA, Poon SJ, Uscher-Pines L, Mehrotra A. Antibiotic Prescribing During Pediatric Direct-to-Consumer Telemedicine Visits. *Pediatrics* 2019;143.
 97. De Clercq K, Cals JWL, de Bont E. Inappropriate Antibiotic Allergy Documentation in Health Records: A Qualitative Study on Family Physicians' and Pharmacists' Experiences. *Ann Fam Med* 2020;18:326-33.
 98. Little P, Stuart B, Smith S, Thompson MJ, Knox K, van den Bruel A, et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study. *BMJ* 2017;357:j2148.
 99. Rowe TA, Linder JA. Delayed Antibiotic Prescriptions in Ambulatory Care: Reconsidering a Problematic Practice. *JAMA* 2020.
 100. Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526-9.

101. Skarpeid PL, Høye S. Phenoxyethylpenicillin Versus Amoxicillin for Infections in Ambulatory Care: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 2018;7.
102. Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, Juszczak D, Soames J, McDermott L, et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ* 2019;364:l236.
103. Skaare D. Selektiv resistensrapportering. Ved urin- og ØNH/luftveisinfeksjoner i primærhelsetjenesten. Strategimøte nr 31, 2017. 2018. Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/strategirapporter/strategirapport-nr-31-selektiv-resistensrapportering_publicert.pdf
104. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: a randomised controlled case-vignette study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017;50:258-62.
105. Bergene EH, Nordeng H, Rø TB, Steinsbekk A. Requests for new oral antibiotic prescriptions in children within 2 days: a Norwegian population-based study. *Fam Pract* 2018;35:690-7.
106. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2018;15:750-76.
107. Alberg T, Holen Ø, Blix HS, Lindbæk M, Bentele H, Eriksen HM. Antibiotikabruk og infeksjoner i sykehjem. . *Tidsskr Nor Legeforen* 2017;137(6):424.
108. Forbes R, Ali A, Abouhajar A, Brennand C, Brown H, Carnell S, et al. Alternatives To prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. *Trials* 2018;19:616.
109. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: a biphasic pattern. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2020:1-8.
110. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika bør følges også under covid-19-pandemien[cited]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus/smittevernuttstyr-og-legemidler/legemidler-og-medisinsk-utstyr/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-bruk-av-antibiotika-bor-folges-ogsaa-under-covid-19-pandemien>
111. Olesen SW, Barnett ML, MacFadden DR, Brownstein JS, Hernández-Díaz S, Lipsitch M, et al. The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. *Elife* 2018;7.
112. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Centers for Disease Control and Prevention.[cited]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>
113. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus. Nasjonal faglig retningslinje 2013. Oppdatert 2020.[cited]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
114. Hulscher M, Prins JM. Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:799-805.
115. Wathne JS, Kleppe LKS, Harthug S, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, et al. The effect of antibiotic stewardship interventions with stakeholder involvement in

- hospital settings: a multicentre, cluster randomized controlled intervention study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:109.
116. Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten. [cited]. Available from: <https://www.antibiotika.no/kas/>
 117. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
 118. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
 119. Wathne J. Bridging the evidence gap for implementing antibiotic stewardship in Norway: Interventions, process measures and patient outcomes related to antibiotic prescribing in hospitals [doktorgrad]. Bergen: Univeristetet i Bergen; 2019. . 2019. Available from: <https://bora.uib.no/handle/1956/23803>
 120. Giacobbe DR, Giani T, Bassetti M, Marchese A, Viscoli C, Rossolini GM. Rapid microbiological tests for bloodstream infections due to multidrug resistant Gram-negative bacteria: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:713-22.
 121. Binda F, Fougnot S, De Monchy P, Fagot-Campagna A, Pulcini C, Thilly N. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in urinary tract infections in the outpatient setting: a protocol for a pragmatic, prospective quasi-experimental trial. *BMJ Open* 2019;8:e025810.
 122. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
 123. Egli A, Schrenzel J, Greub G. Digital microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1324-31.
 124. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:Cd003543.
 125. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
 126. Daneman N, Rishu AH, Pinto RL, Arabi YM, Cook DJ, Hall R, et al. Bacteremia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness (BALANCE) randomised clinical trial: study protocol. *BMJ Open* 2020;10:e038300.
 127. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2008;46:491-6.
 128. EMA, 2016. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA) [cited]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema-efsa-joint-scientific-opinion-measures-reduce-need-use-antimicrobial-agents-animal-husbandry_en.pdf

129. EMA, 2017. ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. [cited]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ecdc-efsa-ema-joint-scientific-opinion-list-outcome-indicators-regards-surveillance-antimicrobial_en.pdf
130. Animalia. Husdyrnæringas felles handlingsplan mot antibiotikaresistente bakterier. [cited]. Available from: <https://www.animalia.no/contentassets/6243aef83f94482c9c44d3c0bb9793a6/husdyrnaringas-felles-handlingsplan-mot-antibiotikaresistente-bakterier.pdf>
131. Grave KH, P; Jørgensen, H; Olli Helgesen, K; Tronerud, OH. Bruk av antibiotika til hund i 2017 – en analyse av VetReg data. Norsk Veterinærtidsskrift 3, 2019; 134-140.
132. Mattilsynet, 2019. Slik gjennomfører du helsekontroll i oppdrettsanlegg https://www.mattilsynet.no/fisk_og_akvakultur/akvakultur/drift_av_akvakulturanlegg/slik_gjennomforer_du_helsekontroll_i_oppdrettsanlegg.34239 [cited]. Available from: https://www.mattilsynet.no/fisk_og_akvakultur/akvakultur/drift_av_akvakulturanlegg/slik_gjennomforer_du_helsekontroll_i_oppdrettsanlegg.34239
133. SLV. Terapi anbefaling: Bruk av antibakterielle midler til produksjonsdyr. [cited]. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Veterinærmedisin/Terapi%20anbefaling/Terapi%20anbefaling_bruk%20av%20antibakterielle%20midler%20til%20produksjonsdyr.pdf
134. SLV, 2019. Terapi anbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hest. <https://legemiddelverket.no/Documents/Veterinærmedisin/Terapi%20anbefaling/Terapi%20anbefaling%20antibakterielle%20midler%20til%20hest%20260619.pdf>. 2019.
135. SLV, 2014. Terapi anbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hund og katt. [cited]. Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Veterinærmedisin/Terapi%20anbefaling/Terapi%20anbefaling_Antibakterielle%20midler%20hund%20og%20katt_2014_N.pdf
136. Animalia. Husdyrnæringas felles handlingsplan mot antibiotikaresistente bakterier. 2017. Available from: <https://www.animalia.no/contentassets/6243aef83f94482c9c44d3c0bb9793a6/husdyrnaringas-felles-handlingsplan-mot-antibiotikaresistente-bakterier.pdf>
137. EMA/CVMP/CHMP/682198/2017, 2019. Categorisation of antibiotics in the European Union [cited]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
138. Grave K HP. Veterinært legemiddelregister (VetReg) – datakvalitet for antibakterielle midler. Rapport 29-2017 Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2017/veterinaert-legemiddelregister-vetreg-datakvalitet-for-antibakterielle-midler>

139. ACCTING. Guidelines for collection, analysis and reporting of farm-level AMU, in the scope of antimicrobial stewardship. AACTING-network (www.aacting.org). 2019. Available from: https://aacting.org/swfiles/files/AACTING_Guidelines_V1.2_2019.07.02_54.pdf
140. EMA, 2019. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017 2019.
141. EMA. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017 Trends from 2010 to 2017 Ninth ESVAC report. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf
142. EMA/CVMP, 2019. Advice on implementing measures under Article 57(3) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products - Report on specific requirements for the collection of data on antimicrobial medicinal products used in animals (EMA/CVMP/131097/2019). [cited]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/advice-implementing-measures-under-article-573-regulation-eu-2019/6-veterinary-medicinal-products-report-specific-requirements-collection-data-antimicrobial-medicinal_en.pdf
143. Steinbakk MS, M; Urdahl, AM; Barkbu, KN; Lunestad, B-T; Bonhorst, JØ; Nielsen, KM; Lindbæk, M; Bjørnholt, JV. Antibiotikaresistens - kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Rapport fra tverrsektoriell ekspertgruppe. 2014. Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/2014-antibiotikaresistens.pdf>
144. Urdahl, AM; m flere. Antimikrobiell resistens hos dyr og i mat - status i Norge i 2020. Veterinærinstituttets rapportserie nr 20/2020. Oslo, Veterinærinstituttet. 2020.
145. Handlingsplan mot antibiotikaresistens innenfor Landbruks- og matdepartementets sektoransvar. [cited]. Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/ce39ba2114884049a803a9441281985c/handlingsplan-mot-antibiotikaresistens---status-april-18.pdf>
146. Mattilsynet. Hvordan varsle og melde om antibiotikaresistente bakterier. Faktaark[cited]. Available from: https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/dyreholdspersonell/hvordan_varse_og_melde_om_antibiotikaresistente_bakterier.35492
147. law E. Publications Office of the EU. 2013/652/EU: Commission Implementing Decision of 12 November 2013 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria (notified under document C(2013) 7145) Text with EEA relevance.[cited]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/83e1934f-4d39-11e3-ae03-01aa75ed71a1/language-en>
148. VKM. Assessment of antimicrobial resistance in the food chains in Norway. Scientific Opinion of the Panel on microbiological hazards of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 978-82-8259-184-3, Oslo, Norway. VKM Report 2015:29. Available from: <https://vkm.no/download/18.2994e95b15cc54507161387c/1498130953747/Assessment%20of%20antimicrobial%20resistance%20in%20the%20food%20chains%20in%20Norway.pdf>

149. NORM/NORM-VET. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial. NORM/NORM-VET 2018. Resistance in Norway. Tromsø / Oslo. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). . 2019. Available from: <https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20-sentre%20og%20fagr%C3%A5d/NORM%20-%20Norsk%20overv%C3%A5kingssystem%20for%20antibiotikaresistens%20hos%20mikrober/Rapporter/NORM%20NORM-VET%202018.pdf>
150. Kaspersen H, Urdahl AM, Simm R, Slette-meås JS, Lagesen K, Norström M. Occurrence of quinolone resistant E. coli originating from different animal species in Norway. *Vet Microbiol* 2018;217:25-31.
151. Kaspersen H, Sekse C, Zeyl Fiskebeck E, Slette-meås JS, Simm R, Norström M, et al. Dissemination of Quinolone-Resistant Escherichia coli in the Norwegian Broiler and Pig Production Chains and Possible Persistence in the Broiler Production Environment. *Appl Environ Microbiol* 2020;86.
152. Kaspersen H, Fiskebeck EZ, Sekse C, Slette-meås JS, Urdahl AM, Norström M, et al. Comparative Genome Analyses of Wild Type- and Quinolone Resistant Escherichia coli Indicate Dissemination of QREC in the Norwegian Broiler Breeding Pyramid. *Front Microbiol* 2020;11:938.
153. EU. Commission implementing decision on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria and repealing Commission Implementing Decision 2013/652/EU[cited]. Available from: <https://ec.europa.eu/transparency/comitology-register/screen/documents/067935/3/consult>
154. NORM/NORM-VET. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2018. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic). NORM/NORM-VET 2017. 2018.
155. Animalia. Husdyrnæringens koordineringenheter for smittebeskyttelse ved import. Årsmelding 2019 KOORIMP OG KIF. Available from: <https://www.animalia.no/contentassets/7b27e28ef6bf4e878416cc6664a440e1/koorimp-arsmelding-2019-web.pdf>
156. Elstrøm P, Grøntvedt CA, Gabrielsen C, Stegger M, Angen Ø, Åmdal S, et al. Livestock-Associated MRSA CC1 in Norway; Introduction to Pig Farms, Zoonotic Transmission, and Eradication. *Front Microbiol* 2019;10:139.
157. Grøntvedt CA, Elstrøm P, Stegger M, Skov RL, Skytt Andersen P, Larssen KW, et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus CC398 in Humans and Pigs in Norway: A "One Health" Perspective on Introduction and Transmission. *Clin Infect Dis* 2016;63:1431-8.
158. Animalia. Fjørfe-næringas handlingsplan mot resistente bakterier[cited]. Available from: <https://www.animalia.no/no/Dyr/antibiotikaresistens/fjorfenaringas-handlingsplan-mot-resistente-bakterier/>
159. Mo SS, Urdahl AM, Nesse LL, Slette-meås JS, Ramstad SN, Torp M, et al. Occurrence of and risk factors for extended-spectrum cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae determined by sampling of all Norwegian broiler flocks during a six month period. *PLoS One* 2019;14:e0223074.
160. NORM/NORM-VET. Usage of antimicrobial agent and occurrence of Antimicrobial Resistens in Norway NORM/NORM-VET 2016. Tromsø: 2017.

- Available from: <https://www.vetinst.no/overvaking/antibiotikaresistens-norm-vet>
161. Berg ES, Wester AL, Ahrenfeldt J, Mo SS, Slette-meås JS, Steinbakk M, et al. Norwegian patients and retail chicken meat share cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and IncK/bla(CMY-2) resistance plasmids. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:407.e9-.e15.
 162. Muloi D, Ward MJ, Pedersen AB, Fèvre EM, Woolhouse MEJ, van Bunnik BAD. Are Food Animals Responsible for Transfer of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* or Their Resistance Determinants to Human Populations? A Systematic Review. *Foodborne Pathog Dis* 2018;15:467-74.
 163. de Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, et al. Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS Genet* 2014;10:e1004776.
 164. Dierikx C, van der Goot J, Fabri T, van Essen-Zandbergen A, Smith H, Mevius D. Extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(1):60-7.
 165. Königer D, Gastmeier P, Kola A, Schwab F, Meyer E. Vegetarians are not less colonized with extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria than meat eaters. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:281-2.
 166. Meijs AP, Gijsbers EF, Hengeveld PD, Veenman C, van Roon AM, van Hoek A, et al. Do vegetarians less frequently carry ESBL/pAmpC-producing *Escherichia coli*/Klebsiella pneumoniae compared with non-vegetarians? *J Antimicrob Chemother* 2020;75(3):550-8.
 167. Mattilsynet. Samfunnsøkonomisk analyse av aktuelle tiltak for å forebygge spredning av MRSA i norsk svinehold. 2016. Available from: https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/dyrehelse/smitte_mellom_dyr_og_mennesker/MRSA/lamrsa_samfunnsokonomisk_analyse_2016.23736/binar/LA-MRSA%20%E2%80%93%20Samfunns%C3%B8konomisk%20analyse%202016
 168. VKM. Assessment of the transfer of antimicrobial resistance between pets and humans in Norway. Oslo, Norway: Norwegian Scientific Committee for Food and Environment; 2015. Available from: <https://vkm.no/english/riskassessments/allpublications/assessmentofthetransferofantimicrobialresistancebetweenpetsandhumansinnorway.4.7e19596115dabc0417f3f63.html>
 169. Slette-meås JS, Urdahl AM, Mo SS, Johannessen GS, Grave K, Norström M, et al. Imported food and feed as contributors to the introduction of plasmid-mediated colistin-resistant Enterobacteriaceae to a 'low prevalence' country. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2675-7.
 170. WHO. Joint FAO/WHO Expert Meeting in collaboration with OIE on Foodborne Antimicrobial Resistance: Role of the Environment, Crops and Biocides (2019) <https://www.who.int/foodsafety/publications/Environment-Crops-and-Biocides/en/>. 2019. Available from: <https://www.who.int/foodsafety/publications/Environment-Crops-and-Biocides/en/>

171. VKM. The link between antimicrobial resistance and the content of potentially toxic metals in soil and fertilising products. Opinion of the Panel on Biological Hazards of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM), Oslo, Norway. VKM Report 2017:29. Available from: <https://vkm.no/download/18.723f25015f11706398734fe/1513852492815/The%20link%20between%20antimicrobial%20resistance%20and%20the%20content%20of%20potentially%20toxic%20metals%20in%20soil%20and%20fertilising%20products.pdf>
172. VKM; Wasteson YB, HS; Joner, E; Madslie, EH; Ottoson, J; Sørum, H; Uhl, W; Yazdankhah, S; Bergh, Ø; Eklo, OM; Nielsen, KM; Trosvik, P. Assessment of the impact of wastewater and sewage sludge treatment methods on antimicrobial resistance. Scientific opinion of the Panel on Microbial Ecology of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. VKM report 2020: 08, ISBN: 978-82-8259-346-5, ISSN: 2535-4019. Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM), Oslo, Norway. . VKM Report 2020: 08. Available from: <https://vkm.no/download/18.32ffec32174afaf178fa5e08/1601467988336/Assessment%20of%20the%20impact%20of%20wastewater%20and%20sewage%20sludge%20treatment%20methods%20on%20antimicrobial%20resistance%20-01.10.2020.pdf>
173. Johannessen GS, JS; Norström, M; Urdahl. AM; Torp, M. The surveillance programme for hygiene in organic fertilizers in Norway 2017. Norwegian Food Safety Authorities. annual report. 2018. Available from: https://www.vetinst.no/overvaking/hygiene-i-organisk-gjodsel/_attachment/download/389876d1-7c29-4867-9d30-c6c23d9f7eb4:699121610f2b844fe5bd47e8a93fa1e846d1f005/2018_OK_Hygiene%20in%20organic%20fertilizers.pdf
174. Curutiu C, Lazar V, Chifiriuc MC. 10 - Pesticides and antimicrobial resistance: from environmental compartments to animal and human infections. In: Grumezescu AM, editor. New Pesticides and Soil Sensors: Academic Press; 2017. p. 373-92. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042991000114>
175. Malagón-Rojas JN, Parra Barrera EL, Lagos L. From environment to clinic: the role of pesticides in antimicrobial resistance. Rev Panam Salud Publica 2020;44:e44.
176. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Lancet Infect Dis 2017;17:e383-e92.
177. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, Meis JF. Azole Resistance in Aspergillus fumigatus: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? Clin Infect Dis 2016;62:362-8.
178. ECDC. Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in Aspergillus species. 2013. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-impact-environmental-usage-triazoles-development-and-spread>

179. Jeanvoine A, Rocchi S, Bellanger AP, Reboux G, Millon L. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus*: A global phenomenon originating in the environment? *Med Mal Infect* 2020;50:389-95.
180. Norwegian Veterinary Institute. Azole resistance in a One Health perspective. Report 3-2019: . Available from: https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2019/knowledge-and-knowledge-gaps-on-azole-resistance-in-a-one-health-perspective/_attachment/download/af84a23c-ab05-4a81-8893-8cee05ecc326:83e226ebe4cbd6f7f3c59be0a7baea0ac8c999b0/3-19%20Knowledge%20and%20knowledge%20gaps%20on%20azole%20resistance%20in%20a%20One%20Health%20perspective.pdf
181. Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. *Science* 2012;336:647.
182. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med* 2012;4:165rv13.
183. Natur for livet — Norsk handlingsplan for naturmangfold. Meld. St. 14 (2015–2016). 2015. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-14-20152016/id2468099/>
184. Mo SS, Urdahl AM, Madslie K, Sunde M, Nesse LL, Slettemeås JS, et al. What does the fox say? Monitoring antimicrobial resistance in the environment using wild red foxes as an indicator. *PLOS ONE* 2018;13:e0198019.
185. Sunde MU, AM; Norström, M; Madslie, K; Danielsen, AV; Barstad, AS; Welde, H; Slettemeås, JS; das Neves, GS Antibiotic resistance in terrestrial wild mammal species in Norway - roe deer and wild reindeer as indicators species. Rapport 6 - 2018. Norwegian Veterinary Institute.
186. VKM. Kaare M Nielsen TG, Nana Asare, Bjørn-Tore Lunestad, Siamak Yazdankhah, Bjørnar Ytrehus, Jacques Godfroid, Anders Jelmert, Jörn Klein, Arinze Okoli, Arne Tronsm. Antimicrobial resistance in wildlife -potential for dissemination. Opinion of the Panel on Microbial Ecology of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. VKM report 2018:07, ISBN: 978-82-8259-304-5, ISSN: 2535-4019. Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM), Oslo, Norway. . Available from: <https://vkm.no/download/18.7a26f9821622412b0ec270aa/1521631878577/Antimicrobial%20resistance%20in%20wildlife%20potential%20for%20dissemination.pdf>
187. VKM. Kaare Magne Nielsen YW, Siamak Yazdankhah,, Øivind Bergh OME, Erik Joner, Pål Trosvik, and Bjørnar Ytrehus. Antimicrobial resistance (AMR) from an environmental perspective - a short summary of assessments prepared by VKM in the period 2015-2020. Scientific opinion of the Panel on Microbial Ecology of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM). Oslo, Norway. VKM report 2020: 10, . 2535-4019. Available from: [https://vkm.no/download/18.4f72e37e1749185c8ba2aeb/1600417792721/Antimicrobial%20resistance%20\(AMR\)%20from%20environmental%20perspective.pdf](https://vkm.no/download/18.4f72e37e1749185c8ba2aeb/1600417792721/Antimicrobial%20resistance%20(AMR)%20from%20environmental%20perspective.pdf)
188. Laaksonen S, Oksanen A, Julmi J, Zweifel C, Fredriksson-Ahomaa M, Stephan R. Presence of foodborne pathogens, extended-spectrum β -lactamase -producing

- Enterobacteriaceae, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in slaughtered reindeer in northern Finland and Norway. *Acta Vet Scand* 2017;59(1):2.
189. Carl Andreas Grøntvedt KM, Anne Nordstoga, Inger Sofie Hamnes, Bjarne Bergsjø, Anne Margrete Urdahl, Jannice Schau Slette-meås, Madelaine Norström, Agathe Vikre Danielsen, Hilde Welde, Christer Moe Rolandsen*, John Odden* and Jørn Våge Surveillance of wild boar health in Norway - results from 2018 and 2019. Rapport 14 - 2020. Norwegian Veterinary Institute. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2020/villsvinhelserapport-for-2018-og-2019>
 190. Miljødirektoratet. Overvåking av spredningsveien planteimport. Overvåking av hvor mange fremmede arter som kommer til Norge som blindpassasjerer via spredningsveien import av planteprodukter.[cited]. Available from: <https://www.miljodirektoratet.no/om-oss/roller/miljoovervaking/overvakingsprogrammer/tiltaksovervaking/planteimport/>
 191. Bekjempelse av fremmede skadelige organismer. Tiltaksplan 2020-2025. Klima- og miljødepartementet. 2020. Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/f1c4ed10cef245edac260a0c5ba329fe/t-1570-b.pdf>
 192. Tverrsektoriell nasjonal strategi og tiltak mot fremmede skadelige arter. Miljøverndepartementet. 2007.
 193. Cavicchioli R, Ripple WJ, Timmis KN, Azam F, Bakken LR, Baylis M, et al. Scientists' warning to humanity: microorganisms and climate change. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:569-86.
 194. Øvreås L. Tillit i koronaens tid. Del II: Antimikrobiell resistens – En langsom global pandemi, del IV Antibiotikaresistens i et én helse-perspektiv – fokus på klima og miljø. In: Graver H, Hov, Ø., editor. *Tillit i koronaens tid*: Dreyers forlag; 2020. p. 251-67.
 195. MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. Antibiotic Resistance Increases with Local Temperature. *Nat Clim Chang* 2018;8:510-4.
 196. Rodríguez-Verdugo A, Lozano-Huntelman N, Cruz-Loya M, Savage V, Yeh P. Compounding Effects of Climate Warming and Antibiotic Resistance. *iScience* 2020;23:101024.
 197. NIBIO. Undersøkelse av antibiotikaresistensmarkørgenet nptII i norsk natur. Analyserapport: Forekomst av antibiotikaresistensmarkørgenet neomycin fosfotransferase II (nptII) i prøver fra 12 ville arter fra Norge. NIBIO RAPPORT . VOL. 4 . NR. 100. 2018. Available from: https://nibio.brage.unit.no/nibio-xmlui/bitstream/handle/11250/2558152/NIBIO-RAPPORT_2018_4_100.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 198. Nordgård Lmf. Prevalence of Antibiotic Resistance Marker Genes (ARMG) in Selected Environments in Norway – Reindeer. Project report, M-909|2017, GenØk, Tromsø, Norway. 2017.
 199. Bhattarai A BB, Pandey S. Variation of soil microbial population in different soil horizons. *J Microbiol Exp* 2015;2:75-8.
 200. Øvreås L., 2020. Antibiotikaresistens i en helse perspektiv, det Norske Vitenskapsakademi (enda upulisert, sett inn endelig referanse). 2020.

201. AMAP Assessment 2018: Biological Effects of Contaminants on Arctic Wildlife and Fish. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Tromsø, Norway. vii+84pp. Available from: <https://www.amap.no/documents/download/3080/inline>
202. McCann CM, Christgen B, Roberts JA, Su JQ, Arnold KE, Gray ND, et al. Understanding drivers of antibiotic resistance genes in High Arctic soil ecosystems. *Environ Int* 2019;125:497-504.
203. Sjölund M, Bonnedahl J, Hernandez J, Bengtsson S, Cederbrant G, Pinhassi J, et al. Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. *Emerg Infect Dis* 2008;14:70-2.
204. Antibiotic Resistance Can Spread Through The Air, Scientists Warn, And Yes You Should Be Terrified. Science alert. Health.[cited]. Available from: <https://www.sciencealert.com/antibiotic-resistance-genes-can-travel-through-the-air-and-we-re-slightly-terrified>
205. Zhu G, Wang X, Yang T, Su J, Qin Y, Wang S, et al. Air pollution could drive global dissemination of antibiotic resistance genes. *ISME J* 2020.
206. Schwermer CU, Krzeminski P, Wennberg AC, Vogelsang C, Uhl W. Removal of antibiotic resistant *E. coli* in two Norwegian wastewater treatment plants and by nano- and ultra-filtration processes. *Water Sci Technol* 2018;77:1115-26.
207. Schwermer CUPKKWU. Forekomst av antibiotikaresistensgener og fjerning av antibiotikaresistente *E. coli* i to norske avløpsrensaneanlegg 2018. VANN 2: 192-204. Available from: <https://vannforeningen.no/wp-content/uploads/2018/07/Schwermer.pdf>
208. Schwermer CUWU. Utslipp av antibiotikaresistensgener med behandlet avløpsvann til resipienten. 2018. VANN 4: 377-390. Available from: <https://vannforeningen.no/wp-content/uploads/2019/04/Schwermer.pdf>
209. Miljødirektoratet. Miljøstatus. Tilstand: Mikroplast finnes overalt i naturen[cited]. Available from: <https://miljostatus.miljodirektoratet.no/tema/avfall/avfallstyper/mikroplast/>
210. Miljødirektoratet. Mikroplast: Vurdering av tiltak for å bekjempe utslipp[cited]. Available from: <https://www.miljodirektoratet.no/aktuelt/fagmeldinger/2020/mai-2020/mikroplast-vurdering-av-tiltak-for-a-bekjempe-utslipp/>
211. Song J, Jongmans-Hochschulz E, Mauder N, Imirzalioglu C, Wichels A, Gerdt G. The Travelling Particles: Investigating microplastics as possible transport vectors for multidrug resistant *E. coli* in the Weser estuary (Germany). *Sci Total Environ* 2020;720:137603.
212. Salta M, Wharton JA, Blache Y, Stokes KR, Briand JF. Marine biofilms on artificial surfaces: structure and dynamics. *Environ Microbiol* 2013;15:2879-93.
213. Li J, Zhang K, Zhang H. Adsorption of antibiotics on microplastics. *Environ Pollut* 2018;237:460-7.
214. Lusher AB, NT; Eidsvoll, DP; Thrane, J-E; Økelsrud, A; Jartun, M. Freshwater microplastics in Norway: A first look at sediment, biota and historical plankton samples from Lake Mjøsa and Lake Femunden. 2018. Available from: <https://www.miljodirektoratet.no/globalassets/publikasjoner/m1212/m1212.pdf>

215. Arias-Andres M, Klümper U, Rojas-Jimenez K, Grossart HP. Microplastic pollution increases gene exchange in aquatic ecosystems. *Environ Pollut* 2018;237:253-61.
216. Dafale NA, Srivastava S, Purohit HJ. Zoonosis: An Emerging Link to Antibiotic Resistance Under "One Health Approach". *Indian J Microbiol* 2020;60:139-52.
217. Miljødirektoratet. Vannforskriften.[cited]. Available from: <https://www.miljodirektoratet.no/ansvarsomrader/kjemikalier/regelverk/vannforskriften/>
218. Cortes LM, D; Sanseverino, I; Cuenca, AN; Niegowska, M; Rodriguez, EP; Lettieri, T. Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive, EUR 30297 EN, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2020, ISBN 978-92-76-19426-2, doi:10.2760/194067, JRC121346. 2020. Available from: https://images.chemycal.com/Media/Files/third_watch_list_report_pdf.pdf
219. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 2017. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf
220. Bernard L SH, Joux F, Courties C, Muyzer G, Lebaron P. Genetic diversity of total, active and culturable marine bacteria in coastal seawater *Aquatic microbial ecology* 2000;23.
221. Bratbak G HM, Thingstad TF og Tuomi P. Dynamics of virus abundance in coastal seawater *FEMS Microbiology ecology* 1996;19.
222. Grevskott D. Bivalve mollusks as tools for monitoring antibiotic resistance in the marine environment, PhD thesis, University of Bergen. 2020.
223. Svanevik CS. GD, Bernssen LS, Lunestad BT and Sanden M. Kartlegging av antibiotikaresistente bakterier i marine skjell. Havforskningsinstituttet, Miljødirektoratet. 2018.
224. Escobar LE, Ryan SJ, Stewart-Ibarra AM, Finkelstein JL, King CA, Qiao H, et al. A global map of suitability for coastal *Vibrio cholerae* under current and future climate conditions. *Acta Trop* 2015;149:202-11.
225. Naseer U BH, Angeloff L, Nygård K, Vold L and Macdonald E,. Cluster of septicemia and necrotizing fasciitis following exposure to high seawater temperatures in southeast Norway, June to August 2018. *International Journal of Infectious Diseases* 2019;79.
226. Håkonsholm F LB, Aguirre Sánchez JR, Martinez- Urtaza J, Marathe NP, and Svanevik CS,. *Vibrios* from the Norwegian marine environment: Characterization of associated antibiotic resistance and virulence genes. *MicrobiologyOpen* 2020;(2020;9:e1093):1-19.
227. Tryland M, Nesbakken T, Robertson L, Grahek-Ogden D, Lunestad BT. Human pathogens in marine mammal meat – a northern perspective. *Zoonoses Public Health* 2014;61:377-94.
228. Venter H. Antimicrobial resistance in the marine environment: MIC profiles of bacteria isolated from whale and seal faeces. Project report, M-1260|2019, GenØk, Tromsø, Norway.
229. Radisic V, Nimje PS, Bienfait AM, Marathe NP. Marine Plastics from Norwegian West Coast Carry Potentially Virulent Fish Pathogens and Opportunistic Human

- Pathogens Harboring New Variants of Antibiotic Resistance Genes. *Microorganisms* 2020;8.
230. Debroas D, Siguret C. Viruses as key reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. *ISME J* 2019;13(11):2856-67.
 231. Initiatives for Addressing Antimicrobial Resistance in the Environment: Current Situation and Challenges. 2018.[cited]. Available from: <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/antimicrobial-resistance-environment-report.pdf>
 232. Singer AC, Shaw, H., Rhodes, V. and Hart, A. Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. . *Front Microbiol* 2016;7.
 233. Singer AC, Shaw H, Rhodes V, Hart A. Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. *Front Microbiol* 2016;7:1728.
 234. Wang Y, Lu J, Engelstädter J, Zhang S, Ding P, Mao L, et al. Non-antibiotic pharmaceuticals enhance the transmission of exogenous antibiotic resistance genes through bacterial transformation. *ISME J* 2020;14:2179-96.
 235. European commission. Pharmaceuticals in the environment. Report on Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment. Pharmaceuticals in the environment: 2020. Available from: https://ec.europa.eu/commission/news/pharmaceuticals-environment-2019-mar-11_en
 236. European commission. A European Green Deal. Striving to be the first climate-neutral continent. Action plan. Strategic priorities 2019-2024. 2020. Available from: https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en
 237. European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions: Pharmaceutical Strategy for Europe (SWD (2020) 286 final). 25. november 2020. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/pharmastrategy_com2020-761_en.pdf
 238. Kampf G. Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species. *Antibiotics (Basel)* 2018;7(4).
 239. Pidot SJ, Gao W, Buultjens AH, Monk IR, Guerillot R, Carter GP, et al. Increasing tolerance of hospital *Enterococcus faecium* to handwash alcohols. *Sci Transl Med* 2018:10.
 240. NIVA. Screening programme 2015. Pharmaceuticals & hormones. Environmental monitoring. M-597/2016. Available from: <https://www.miljodirektoratet.no/globalassets/publikasjoner/m597/m597.pdf>
 241. Larsson DG, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mater* 2007;148:751-5.
 242. Jensen J, Kyvsgaard NC, Battisti A, Baptiste KE. Environmental and public health related risk of veterinary zinc in pig production - Using Denmark as an example. *Environment International* 2018;114:181-90.
 243. Mattilsynet. Statens tilsyn for planter, fisk, dyr og næringsmidler. Årsrapport 2017. Available from:

- https://www.mattilsynet.no/om_mattilsynet/mattilsynets_aarsrapport_for_2017.30447/binary/Mattilsynets%20%C3%A5rsrapport%20for%202017
244. Buelow E, Rico A, Gaschet M, Lourenço J, Kennedy SP, Wiest L, et al. Hospital discharges in urban sanitation systems: Long-term monitoring of wastewater resistome and microbiota in relationship to their eco-exposome. *Water Res X* 2020;7:100045.
 245. Orn et al. Screening of faecal bacteria and antibiotic resistance in urban wastewater and recipient river surface water, Sveriges Landbruksuniversitet og Svenske miljømyndigheter[cited]. Available from: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1371377/FULLTEXT01.pdf>
 246. Nordgård L, Ray J, Bjørsvik M, Venter H, Tømmerås B, Olsen E, et al. Antimicrobial Resistance in Selected Environments in Norway: Occurrence of Antimicrobial resistant bacteria (ARB) and antimicrobial resistant genes (ARG) associated with wastewater treatment plants (WWTPs) 2017. Available from: https://www.researchgate.net/publication/321193024_Antimicrobial_Resistance_in_Selected_Environments_in_Norway_Occurrence_of_Antimicrobial_resistant_bacteria_ARB_and_antimicrobial_resistant_genes_ARG_associated_with_wastewater_treatment_plants_WWTPs
 247. Ullmann IF, Nygaard AB, Tunsjø HS, Charnock C. Whole genome sequencing and antibiotic diffusion assays, provide new insight on drug resistance in the genus *Pedobacter*. *FEMS Microbiol Ecol* 2020;96.
 248. Ullmann IF, Tunsjø HS, Andreassen M, Nielsen KM, Lund V, Charnock C. Detection of Aminoglycoside Resistant Bacteria in Sludge Samples From Norwegian Drinking Water Treatment Plants. *Front Microbiol* 2019;10:487.
 249. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. ISBN 978-92-4-000558-7 (electronic version). 2020.
 250. WHO. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report. Early implementation 2020. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-2020/en/>
 251. Carraro L, Mächler E, Wüthrich R, Altermatt F. Environmental DNA allows upscaling spatial patterns of biodiversity in freshwater ecosystems. *Nat Commun* 2020;11:3585.
 252. Yuan K, Wang X, Chen X, Zhao Z, Fang L, Chen B, et al. Occurrence of antibiotic resistance genes in extracellular and intracellular DNA from sediments collected from two types of aquaculture farms. *Chemosphere* 2019;234:520-7.
 253. Jiang H, Zhou R, Zhang M, Cheng Z, Li J, Zhang G, et al. Exploring the differences of antibiotic resistance genes profiles between river surface water and sediments using metagenomic approach. *Ecotoxicol Environ Saf* 2018;161:64-9.
 254. Fang H, Han L, Zhang H, Long Z, Cai L, Yu Y. Dissemination of antibiotic resistance genes and human pathogenic bacteria from a pig feedlot to the surrounding stream and agricultural soils. *J Hazard Mater* 2018;357:53-62.
 255. Group WB, editor. Jonas OB, Irwin A, Berthe FCJ, Le Gall FG, Marquez PV. Drug-resistant infections : a threat to our economic future (Vol. 2) : final report. Washington DC: World Bank Group; 2017. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>

256. The World Bank. Pandemic, Recession: The Global Economy in Crisis. Washington DC: 2020. Available from: <https://www.worldbank.org/en/publication/global-economic-prospects>
257. World Health Organization. Antimicrobial resistance: Library of national action plans Geneva[cited]. Available from: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/national-action-plans/library/en/>
258. G20 Health Ministers. Okayama Declaration of the G20 Health Ministers. 2019. Available from: <http://www.g20.utoronto.ca/2019/2019-g20-health.html>
259. Årdal C, Findlay D, Savic M, Carmeli Y, Gyssens I, Laxminarayan R, et al. Revitalizing the antibiotic pipeline: Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. 2018.
260. Daniel G, McClellan M, Schneider M, Qian J, Lavezzari G, de Graffenreid E. Value-based strategies for encouraging new development of antimicrobial drugs: Duke-Margolis center for health policy. 2017.
261. Resistance ICGoA. No Time to Wait—Securing the Future from Drug-resistant Infections. 2019. Report to the Secretary General of the Nations. Available from: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/>
262. World Health Organization. 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline[cited].
263. Pew Charitable Trusts. Antibiotics Currently in Global Clinical Development[cited]. Available from: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>
264. Taylor NP. Melinta files for bankruptcy in another dark day for antibiotics. Fierce Biotech 2/1 2020. Available from: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/melinta-files-for-bankruptcy-another-dark-day-for-antibiotics>
265. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and the development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017.
266. CARB-X. About CARB-X Boston[cited]. Available from: <https://carb-x.org/about/overview/>
267. GARDP. About GARDP[cited]. Available from: <https://gardp.org/who-we-are/about-gardp/>
268. Novo REPAIR Impact Fund. REPAIR Impact Fund[cited]. Available from: <https://www.repair-impact-fund.com/about/>
269. AMR Action Fund. About us[cited]. Available from: <https://amractionfund.com/about-us/>
270. Forskningsrådet. Notat om forskning på global helse etter 2020. Oslo: 2019. Available from: https://www.forskningsradet.no/contentassets/76a73c2c9578462582c9a957275e9d9a/notat-om-global-helse_2020.pdf
271. Aksnes DW RK. Norsk forskning på antimikrobiell resistens Kartlegging av FoU-ressursinnsats og vitenskapelig publisering, 2018. NIFU. . Available from: <https://nifu.brage.unit.no/nifu-xmlui/bitstream/handle/11250/2500068/NIFUrapport2018-12.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

272. Global AMR R&D HUB[cited 31.11.20]. Available from: <https://globalamrhub.org/>
273. National Institute for Health and Care Excellence. Models for the evaluation and purchase of antimicrobials London: NICE [cited]. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials>
274. Folkhalsomyndigheten. Availability of antibiotics Stockholm [cited]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/antibiotics-and-antimicrobial-resistance/availability-of-antibiotics/>
275. Statens legemiddelverk. Smittevern og resistens i metodevurderinger. Oslo: 2019. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>
276. Nwokoro E, Leach R, Årdal C, Baraldi E, Ryan K, Plahte J. An assessment of the future impact of alternative technologies on antibiotics markets. Journal of pharmaceutical policy and practice 2016;9:34.
277. Banerjee A, Aripaka P. GSK sees shingles vaccine sales rising, as free cash flow concerns weigh. Reuters 5/1 2019. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-gsk-results/gsk-sees-shingles-vaccine-sales-rising-as-free-cash-flow-concerns-weigh-idUSKCN1S73NN>
278. Wikipedia. List of largest selling pharmaceutical products [cited]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_largest_selling_pharmaceutical_products
279. Oslo universitetssykehus. A range of different COVID-19 vaccines are already being tested in humans. But how will the vaccines actually work? Oslo [cited]. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-laboratoriemedisin/avdeling-for-farmakologi/a-range-of-different-covid-19-vaccines-are-already-being-tested-in-humans-but-how-will-the-vaccines-actually-work>
280. Bar-Zeev N, Inglesby T. COVID-19 vaccines: early success and remaining challenges. Lancet 2020;396:868-9.
281. Value Dx. What is Value Dx? [cited]. Available from: <https://value-dx.eu/index.php/what-is-value-dx/>
282. Nora D, Salluh J, Martin-Loeches I, Povoia P. Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. Annals of translational medicine 2017;5.
283. Longitude Prize. [cited]. Available from: <https://longitudeprize.org/>
284. Unitaid. Unitaid's investment in tuberculosis hits record levels with new grant for diagnostic technologies [cited]. Available from: <https://unitaid.org/news-blog/unitaids-investment-in-tuberculosis-hits-record-levels-with-new-grant-for-diagnostic-technologies/#en>
285. Statens legemiddelverk. Legemiddelmangel og avregistreringer tidligere år Oslo: LMV [cited]. Available from: <https://legemiddelverket.no/legemiddelmangel/legemiddelmangel-og-avregistreringer-tidligere-ar>
286. Kibar O. På innsiden av Norges globale jakt på smittevernustyr. Dagens Næringsliv 23/3 2020. Available from: <https://www.dn.no/magasinet/teknologi/koronaviruset/cathrine-m->

- lofthus/helse-sor-ost-rhf/pa-innsiden-av-norges-globale-jakt-pa-smittevernustyr/2-1-779274
287. Statens legemiddelverk. LegemiddelsøkOslo[cited]. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>
288. World Health Organization. Meeting report: antibiotic shortages: magnitude, causes and possible solutions. Geneva: 2018. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-antibiotic-shortages-magnitude-causes-and-possible-solutions>
289. Sykehusinnkjøp. Nå starter avtalene på den første felles nordiske legemiddelanskaffelsen[cited]. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/nyheter/na-starter-avtalene-pa-den-forste-felles-nordiske-legemiddelanskaffelsen>
290. Helsedirektoratet. Helsedirektoratet. Nasjonal legemiddelberedskap: Delrapport: Legemiddelproduksjon (IS-2873). 22. april 2020. Available from: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/nasjonal-legemiddelberedskap.delrapport-legemiddelproduksjon/Nasjonal%20legemiddelberedskap%20-%20delrapport%20lagemiddelproduksjon.pdf/_attachment/inline/d327dbfe-af54-4d50-885b-45505c1de229:c980e9d51f614cfa48dec1c38db941fa387d7267/Nasjonal%20legemiddelberedskap%20-%20delrapport%20lagemiddelproduksjon.pdf

Vedlegg

Vedlegg 1. Ordliste.

Begrep	Forklaring
AACTING	Network on quantification of veterinary antimicrobial usage at herd level and analysis, communication and benchmarking to improve responsible usage
AI	Kunstig intellegens
AMEG	Antimicrobial Advice <i>ad hoc</i> Expert Group
AMR	Antibakteriell resistens
AMRG	Antibiotikaresistens markørgener
ARG	Antibiotikaresistensgener
ASP	Antibiotikasenteret i primærhelsetjensten
BNP	Brutto nasjonalprodukt
CARB-X	Combating antibiotic resistans bacteria biopharmaceutical accelerator
CDC	Centre for Disease Prevention and Control
CVMP	Committe for Medicinal Products for Veterinary use
Codex Alimentarius	Codex Alimentarius utvikler standarder i regi av FAO og WHO for å beskytte forbrukernes helse og sikre redelig praksis i den internasjonale handelen med næringsmidler
CPE	Karbapenemaseproduserende Enterobacterales
CRE	Karbapenemresistente tarmbakterier / Enterobakterier /
CRP	C-reaktivt protein
CTU	Clinical trial unit
DDD	Definerte døgndoser
EARS-net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	European Economic Area (Det europeiske økonomiske samarbeidsområdet)
EFSA	European Food Safety Authority (Den europeiske myndighet for næringmiddeltrygghet)
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået)
ESBL	Ekstendert spektrum (bredspektrede) betalaktamase
ESC resistens	Resistens mot extended spectrum betalaktamase
EU	European Union (Den europeiske union)
FAO	UN Food and Agriculture Organisation

FHI	Folkehelseinstituttet
Føre-var-prinsippet	Føre-var-prinsippet angir hvordan man skal håndtere manglende kunnskap og vitenskapelig usikkerhet. Det innebærer at vesentlig skade skal unngås når beslutninger skal treffes, og at manglende kunnskap ikke skal brukes som begrunnelse for å unnlate å treffe tiltak.
GARDP	Global Antibiotic research and development partnership
GAVI	Global Vaccine Alliance (Den globale vaksinealliansen)
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
GMO	Genetisk modifiserte organismer
HAI	Helsetjenesteassosierte infeksjoner
HI	Havforskningsinstituttet
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i>
HOD	Helse- og omsorgsdepartementet
IDSA	Infectious Disease Society of America
IMI	Innovative Medicine Initiative
JPIAMR	The Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance
KAS	Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjeneste
KLD	Klima- og miljødepartementet
K-res	Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens
KUPP	Kunnskapsbaserte oppdateringsvisitter
LMD	Landbruks- og matdepartementet
LMIC	Low- and middle income countries (Lav- og middelinntekstland)
LIS	Leger i spesialisering
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization – Time of flight
MDR-TB	Multiresistent tuberkulose
MIC	Minimum inhibitory concentration (Minste hemmende konsentrasjon)
MRSA	Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSP	Meticillinresistente <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
MSIS	Meldesystem for smittsomme sykdommer
MT	Markedsføringstillatelse
NDM	Metallo betalaktamaser
NFD	Nærings- og fiskeridepartementet

NOIS	Norsk overvåkingsystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner
NORM-VET	Norsk overvåkingsprogram for antibiotika
OIE	World Organization for Animal Health (Verdens dyrehelseorganisasjon)
Pc-g/AG	Benzylpenicillin og gentamicin
PHT	Primærhelsetjenesten
Plasmider	Overførbart genmateriale, gener for antibiotikaresistens kan sitte på plasmider
PoC	Point of care diagnostiske tester i helsetjenesten
RAK	Antibiotikabruk i kommuner
RASK	Antibiotikabruk i sykehjem
RAST	Rapid Antibiotic Susceptibility Testing (Hurtig resistensbestemmelse)
RCT	Randomisert kontrollert studie
REPAIR	The Replenishing and Enabling the Pipeline for Anti-Infective Resistance (REPAIR) Impact Fund
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SHT	Spesialisthelsetjenesten
SLV	Statens legemiddelverk
SKIL	Senter for kvalitet i legekontor
STRAMA	Svenske nasjonale programmet for antibiotikastyring
VetReg	Veterinært legemiddelregister
VKM	Vitenskapskomiteen for mat og miljø
VRE	Vancomycinresistente enterokokker
WAAW	World awareness week
WHO	World health organisation
WGS	Whole genom sequencing – helgenomsekvensering
XRD-TB	Ekstremt resistent tuberkulose

Vedlegg 2. Antibiotikaresistens i samfunn og helsetjeneste til Kapittel 3.

Vaccines to tackle drug resistant infections. An evaluation of R&D opportunities. Boston Consulting Group (BCG). 2018.

The report was commissioned by the Wellcome Trust and completed by The Boston Consulting Group (BCG).

Through the process of making detailed recommendations specific to each pathogen, this report also identified knowledge gaps shared across multiple pathogens and increased uptake. Based upon these, several cross-cutting activities have been proposed which, if addressed in a coordinated manner, would stimulate development of vaccines for all pathogens with high levels of AMR

Vaccine	Stage of vaccine	Comments
<i>H. influenzae</i> vaccine		~ 70% uptake
<i>S. pneumoniae</i> vaccine	Increase uptake	~ 40% uptake
<i>S. Typhi</i> vaccine		New conjugated, pre-qualified by the WHO and is supported by Gavi for introduction in 2019, focus on successfully introducing a vaccination program
<i>E. coli</i> (enteric) vaccine		Difficult, Inclusion of LT toxoid and fimbrial antigens in a potential vaccine may help cover 70-80% of strains
non-typhoidal Salmonella vaccine	Bring to market	technically promising and potentially impactful, given high disease burden in Africa
vaccine against Shigella		major opportunity in this segment due to high incidence and significant associated mortality
vaccine development for <i>M. tuberculosis</i>		Pathogens on the WHO list. Health impact and AMR threat (due to sub-optimal effectiveness of BCG vaccine). Improve translatability
<i>N. gonorrhoeae</i>	Advance early R&D	Pathogens on the WHO list. Improve Translatability.
<i>P. aeruginosa</i>		Pathogens on the WHO list. Pre-clinical research
<i>S. aureus</i>		Pathogens on the WHO list. Pre-clinical research
<i>E. coli</i> (urinary)		Pathogens on the WHO list. Pre-clinical research

Pathogens on the WHO list that are not currently well-suited to vaccine development: *A. baumannii*, *Campylobacter*, *E. faecium*, *Enterobacteriaceae*, *H. pylori*, *K. pneumoniae* and *S. Paratyphi*: Collect data, explore alternatives.

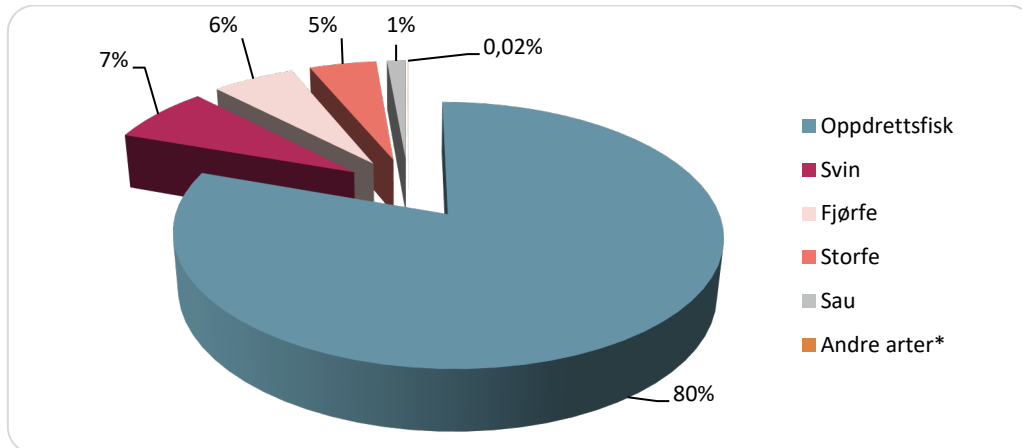
Referanse: Vaccines to tackle drug resistant infections. An evaluation of R&D opportunities. Boston Consulting Group (BCG). 2018. https://vaccinesforamr.org/wp-content/uploads/2018/09/Vaccines_for_AMR.pdf

Vedlegg 3. Dyr, planter og mat til Kapittel 4.

Vedlegg A

A 1. Produksjon av kjøtt og oppdrettsfisk. Dyrehold

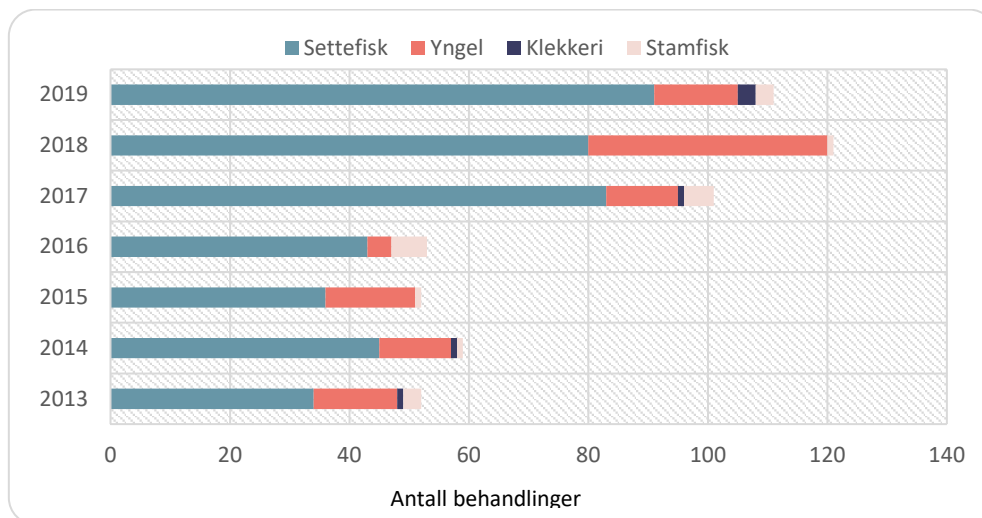
Produksjon av kjøtt og oppdrettsfisk i Norge i 2019 er vist i Figur A 1.



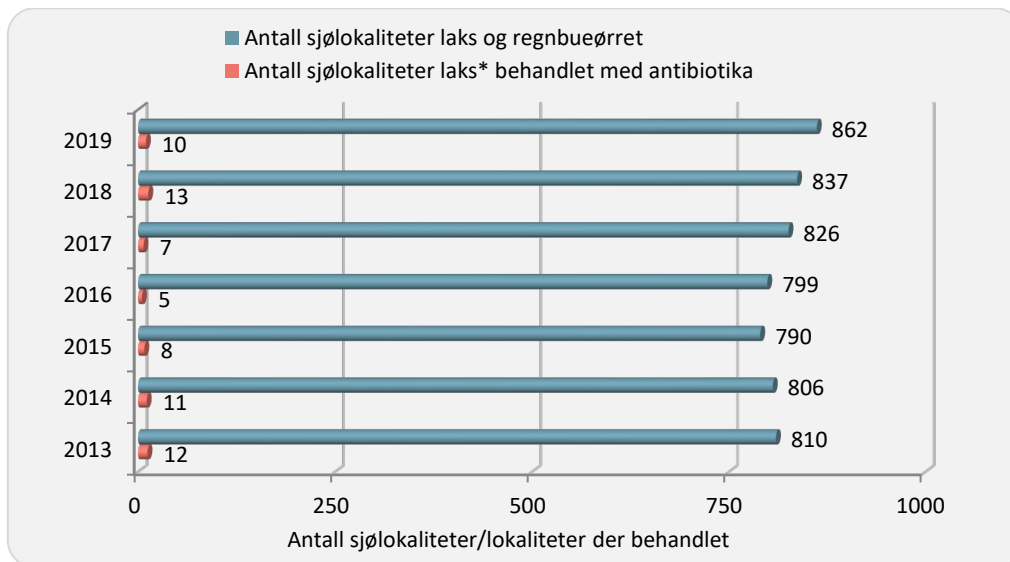
Figur A 1. Andel slaktet (tonn) per sektor i 2019. Data er hentet fra www.ssb.no. *Geit og tamrein.

Tall for antall hester her i landet er usikre. I 2012 var antallet hester på gårdsbruk her i landet i om lag 36 000; i 2019 på 26 000 (<https://www.ssb.no/statbank/table/05984>). Basert på en utvalgsundersøkelse utført av Norsk hestesenter i 2012 ble det estimert at antall hester på det tidspunktet var på 125 000.

A 2. Forbruk og forbruksmønstre



Figur A 2. Antall behandlinger av oppdrettsfisk med antibakterielle midler i klekkerier og av stamfisk, yngel og settefisk i årene 2013-2019. (Rensefisk er ikke inkludert)



Figur A 3. Antall aktive sjølokaliteter for laks og regnbueørret og antall sjølokaliteter der fisk ble behandlet med en kur antibakterielle midler i årene 2013-2019. Data er hentet fra Veterinært legemiddelregister. *Ingen behandlinger av regnbueørret.

A 3. EU policy – bruk av antibakterielle midler til landdyr og oppdrettsfisk

Tabell A 1 viser salg i 2017, per sektor, av antibakterielle klasser som EMA (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017, 2019) gir råd om å begrense bruken av til dyr på grunn av den potensielle risikoen for folkehelse.

Tabell A 1. Totalt salg fra grossister av veterinære antibakterielle midler og salg av 3. - 4. generasjon cefalosporiner og kinoloner (fluorokinoloner og andre kinoloner) per sektor

Sektor	Totalt (kg)	3. - 4. generasjons cefalosporiner og kinoloner (kg)
Matproduserende landdyr, inkludert hest (fluorokinoloner)	4 673	7,7
Oppdrettsfisk* (andre kinoloner)	222	66
Kjæledyr (3. generasjons cefalosporiner og fluorokinoloner)	335	5,9

*Rensefisk inkludert

Ovennevnte rapport gir også en vurdering av hvilke administrasjonsveier for antibakterielle midler som er vurdert å være minst til mest resistensdrivende (Tekstboks A 1).

Tekstboks A 1.

Other factors to consider

The **route of administration** should be taken into account alongside the categorisation when prescribing antibiotics. The list below suggests routes of administration and types of formulation ranked from the lowest to the highest estimated impact on antibiotic resistance.

- Local individual treatment (e.g. udder injector, eye or ear drops)
- Parenteral individual treatment (intravenously, intramuscularly, subcutaneously)
- Oral individual treatment (i.e. tablets, oral bolus)
- Injectable group medication (metaphylaxis), only if appropriately justified
- Oral group medication via drinking water/milk replacer (metaphylaxis), only if appropriately justified
- Oral group medication via feed or premixes (metaphylaxis), only if appropriately justified

Salg av veterinære antibakterielle midler til matproduserende landdyr (inkluderer hest) og oppdrettsfisk i 30 EU/EØS land pluss Sveits i 2017 er vist i

Tekstboks A 2.

Figure 10. Spatial distribution of overall sales of all antimicrobials for food-producing animals, in mg/PCU, for 31 countries, for 2017



I 2019 ble ny lov om veterinære legemidler publisert av Europaparlamentet og Rådet. Denne loven gir blant annet hjemmel for at bruk av enkelte antibiotika til dyr kan forbys av hensyn til folkehelse, en mulighet som ikke har vært der tidligere. Det som også er nytt er kravet om at alle EU/EØS land blir forpliktet til å rapportere svært omfattende data for antibiotikaforbruket til dyr, ikke bare salgstall, men også forskrivning per dyreart for alle matproduserende dyr, oppdrettsfisk, hest, andre produksjonsdyr samt enkelte kjæledyr (Tabell A 2). Dette vil være en trinnvis prosess der første datainnnsamling vil omfatte 2023.

Tabell A 2. Animal species for which antimicrobial use data are suggested to be submitted to the European Medicines Agency and the timelines (modified Table 3, EMA/CVMP, 2019)

For 2023	For 2026	For 2029
<p>Cattle Aggregated for all categories, including bovine under 1 year of age, specifying AMU for bovine < 1 year^(a)</p>	<p>Cattle Aggregated for all categories, including bovine under 1 year of age, specifying AMU for bovine < 1 year^(a)</p>	<p>Cattle Aggregated for all categories, including bovine under 1 year of age, specifying AMU for bovine < 1 year^(a)</p>
<p>Pigs</p>	<p>Pigs</p>	<p>Pigs</p>
<p>Poultry</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gallus gallus</i> • Turkey^(a) 	<p>Poultry</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gallus gallus</i> • Turkey • Duck • Geese 	<p>Poultry</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gallus gallus</i> • Turkey • Duck • Geese

For each species aggregated for all production categories/stages: breeders, chicken, layers	For each species aggregated for all production categories/stages: breeders, chicken, layers	For each species aggregated for all production categories/stages: breeders, chicken, layers
	Sheep	Sheep
	Goats	Goats
	Finfish	Finfish
	Horses – both food-producing and non food-producing	Horses – both food-producing and non food-producing
	Rabbits (food-producing)	Rabbits (food-producing)
	Any other food-producing animals	Any other food-producing animals
		Dogs
		Cats
		Fur animals
		• Mink
		• Fox

(a) For Member States where production is more than 10 000 tonnes slaughtered/year in line with Commission Implementing Decision 2013/652/EU.

Referanser:

EMA, 2019. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf)

EMA/CVMP, 2019. Advice on implementing measures under Article 57(3) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products - Report on specific requirements for the collection of data on antimicrobial medicinal products used in animals (EMA/CVMP/131097/2019). (https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/advice-implementing-measures-under-article-573-regulation-eu-2019/6-veterinary-medicinal-products-report-specific-requirements-collection-data-antimicrobial-medicinal_en.pdf)

Vedlegg B. AMR Dyr og mat

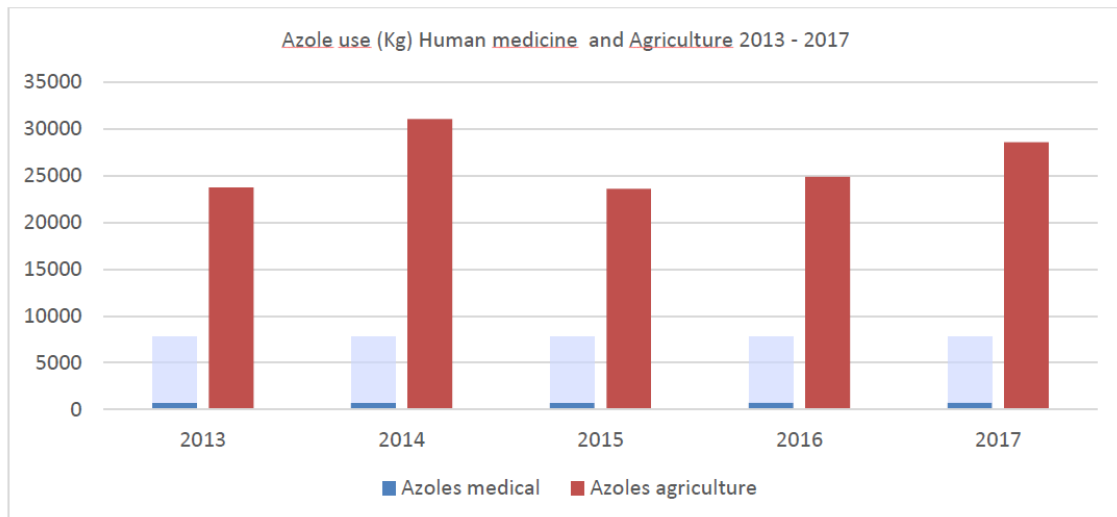
Tabell B1. Eksempler på resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv, samt hvilke av disse som er meldepliktige ved funn hos dyr (Forskrift om varsel og melding om sykdom hos dyr, se nedenfor).

Resistensformer/resistente bakterier viktige i et Én helse - perspektiv	Meldepliktig
Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	X
Meticillinresistente <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (MRSP)	X
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente mot 3. generasjons cefalosporiner (ESC-resistente <i>Enterobacteriaceae</i>) (ESBL/AmpC-producing <i>Enterobacteriaceae</i>)	X
Overførbare kolistinresistente (COL-R) <i>Enterobacteriaceae</i>	X
Fluorokinolonresistente <i>Enterobacteriaceae</i> (QRE)	X
Karbapenemase-produserende (CP) <i>Enterobacteriaceae</i> (Karbapenem resistente (CR) <i>Enterobacteriaceae</i>)	X
Linezolidresistente <i>Enterococcus faecium</i> og <i>E. faecalis</i>	X
Vancomycin-resistente <i>Enterococcus</i> spp. (VRE)	X
Fluorokinolonresistente <i>Campylobacter</i> spp.	
Multiresistente <i>Salmonella</i> spp.	X (dvs. som <i>Salmonella</i>)

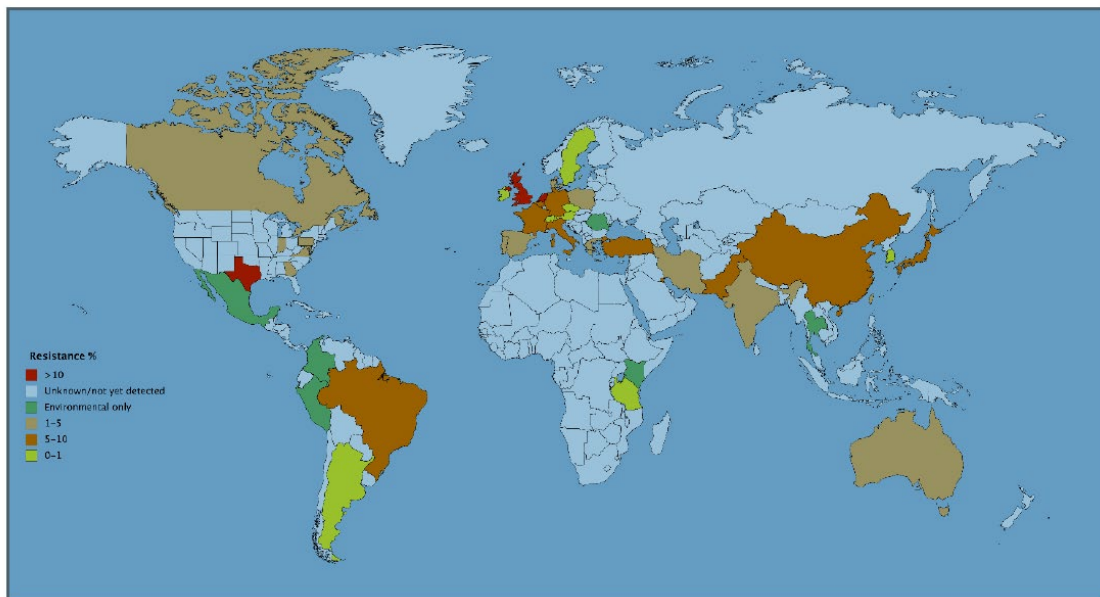
Tabell B2. Dyrearter/produksjonskategorier undersøkt i NORM-VET 2015-2019 utover hva som inkluderes for å oppfylle kravene i EU-regelverket.

År	2015	2016	2017	2018	2019
Undersøkt dyreart / produksjonskategori		Røddrev	Fjørfe avlsdyr	Kylling > 50 dg	Hund
		Villfugl	Hest	Sau	Geit
Undersøkt matvare	Salat	Ost	Salat	Salat	Salat
		Sjømat	Krydderurter	Krydderurter	Krydderurter
		Skjell		Melkeprodukter/ ost	

Figur B1. Forbruk av azoler til systemisk behandling av mennesker og innen jordbruk i Norge I 2013-2017 (Figur 3 i Veterinærinstituttets rapport)



Figur B2. Global oversikt over azole resistens frekvens aggregert for *A. fumigatus* isolater fra kliniske pasienter og fra miljø (Figur 6 i Veterinærinstituttets rapport,).



Resistensforekomst var klassifisert som følger: 0-1 % ved kun noen få tilfeller rapport, gjennomsnitt benyttet når flere studier var tilgjengelig (variasjon i antall isolater undersøkt og antall studier). Resistensforekomst kan variere mellom regioner i et land eller for forskjellige pasientgrupper. Mange land som har rapportert resistens i kliniske pasienter, har også funnet resistente isolater i naturen.

Referanser:

Veterinærinstituttet. Knowledge and knowledge gaps on azole resistance in a One Health perspective. Report 3-2019: Azole resistance in a One Health perspective.

<https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2019/knowledge-and-knowledge-gaps-on-azole-resistance-in-a-one-health->

perspective/attachment/download/af84a23c-ab05-4a81-8893-8cee05ecc326:83e226ebe4cbd6f7f3c59be0a7baea0ac8c999b0/3-19%20Knowledge%20and%20knowledge%20gaps%20on%20azole%20resistance%20in%20a%20One%20Health%20perspective.pdf

Lestrade et al. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management.

[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30780-8/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30780-8/fulltext)

Forskrift om varsel og melding om sjukdom hos dyr

<https://lovdata.no/forskrift/2014-12-19-1841>

Vedlegg 4. Natur og miljø til Kapittel 5.

Som del av KLDs oppfølging av nasjonal strategi mot antibiotikaresistens er det i perioden 2016-2018 gjennomført syv ett-årige kartleggingsprosjekter og tre-årige prosjekter (2018-2020) av utvalgte naturmiljø og viltlevende dyrearter, herunder blant annet i jord, rødreiv, hjortevilt, blåskjell og vågehval. En oversikt over samtlige prosjekt er oppgitt i tabellen under.

Hensikten med de ettårige prosjektene har vært å kartlegge antibiotikaresistens og resistensdrivere i utvalgte naturmiljø, samt antibiotikaresistente bakterier i utvalgte organismer i disse miljøene. De tre-årige kartleggingsprosjektene er ment å gi mer systematisk informasjon om tilstedeværelsen av resistensdrivere og antibiotikaresistens i naturmiljøet, og eventuelt nivå av antibiotika-resistente bakterier i organismer tilhørende samme miljø. Det er og gjennomført studier for å undersøke effekt av andre resistensdrivere enn antibiotika, deriblant desinfeksjonsmidler, biocider og tungmetaller.

Oversikt aktiviteter i Miljødirektoratet som oppfølging av mål i strategien 2015-2020.

1. En kartlegging av antibiotikaresistente bakterier er gjennomført i representative miljøer og på utvalgte organismer av dyr, vann og jord med ulik grad av eksponering for antibiotika
2. Det er initiert studier for å undersøke effekten av andre resistensdrivere enn antibiotika i naturen, deriblant desinfeksjonsmidler, biocider og tungmetaller. AMR kartleggingsoppdrag gjennomført på oppdrag fra Miljødirektoratet i tidsperioden 2015-2020.

Tittel	Oppdragstager
År 2016	
Prevalence of Antibiotic Resistance Marker Genes (ARMG) in Selected Environments	GenØk – Senter for biosikkerhet
Antimicrobial resistance in selected environments in Norway. Occurrence of antimicrobial resistant bacteria (ARB) and antimicrobial resistant genes (ARG) associated with wastewater treatments plants	GenØk – Senter for biosikkerhet
Antimicrobial resistance in the Norwegian environment – red fox as an indicator	Veterinærinstituttet
År 2017	
Kartlegging av antibiotikaresistens i viltlevende arter i Norge	GenØk – Senter for biosikkerhet
Forekomst av antibiotikaresistensmarkørgenet nptII i norsk natur	Norsk institutt for bioøkonomi
Kartlegging av antibiotika resistens blåskjell	Havforskningsinstituttet

Kartlegging av antibiotika resistens reinsdyr og rådyr	Veterinærinstituttet
År 2018-2020	
Mapping of antimicrobial genes (ARGs) in whales	GenØk – Senter for biosikkerhet
kartlegging av antibiotikaresistens i akvatiske miljø - Kartlegging av resistensdrivere og antibiot	Havforskningsinstituttet
Kartlegging av antibiotikaresistens i terrestriske miljø, jord - Kartlegging av resistensdrivere	Veterinærinstituttet/Norsk institutt for bioøkonomi

Miljødirektoratet har i tidsperioden 2015-2020 gitt oppdrag til Vitenskapskomiteen for mat og miljø hvor noen er mer eller mindre tematisk for antimikrobiell resistens i norsk natur. Noen av oppdragene er gitt i VKM sammen med Mattilsynet. VKM har i 2020 som på oppdrag fra Miljødirektoratet laget en kunnskapsoppsummering av disse rapportene.

Tittel på rapport	År	Oppdragsgiver
1 Antimikrobiell resistens i avløpsslam og avløpsvann	2020 upublisert	Miljødirektoratet og Mattilsynet
2 Antimikrobiell resistens i ville dyr	2018	Miljødirektoratet
3 Antimicrobial resistance due to the use of biocides	2016	Miljødirektoratet
4 Kjemiske stoffer og deres rolle i utvikling av antimikrobiell resistens	2016	Miljødirektoratet
5 Tungmetaller i jord og gjødsel og utvikling av antimikrobiell resistens	2017	Mattilsynet
6 Vurdering av antimikrobiell resistens hos bakterier i matkjeden i et folkehelseperspektiv	2017	Mattilsynet
7 Vurdering av overføring av bakterier med antimikrobiell resistens mellom kjæledyr og mennesker	2015	Mattilsynet

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Desember 2020
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no