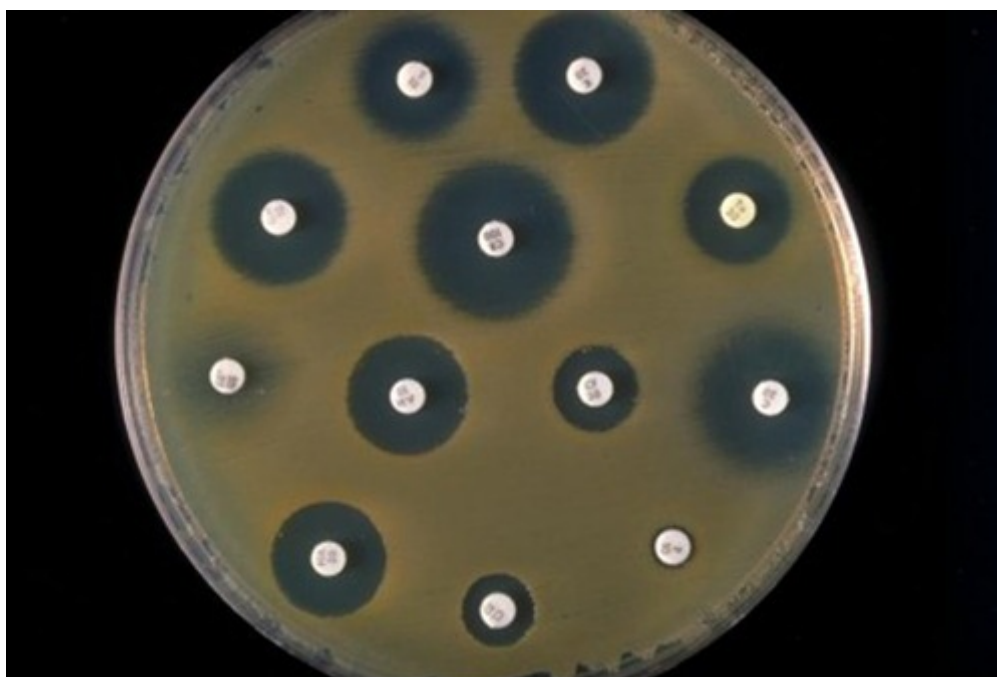


# Antibiotikaresistens – Et globalt problem

---



Bildet hentet fra; <http://folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/antibiotika-och-antibiotikaresistens/>

**MED-3950 5.-årsoppgave – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø**

Forfatter: Kristina Johansen, MK – 09  
E-post: kjo056@post.uit.no

Veileder: Ørjan Olsvik, Professor i klinisk mikrobiologi  
E-post: orjan.olsvik@uit.no

Tromsø, mai - 2014

## **Forord:**

Hensikten med denne oppgaven er å få bedre innblikk i antibiotikaens verden, ved å se nærmere på bruk, resistens og forskjeller i antibiotikaregimer.

Valget av emne falt på antibiotikaresistens på grunn av den store rollen antibiotika har i dagens samfunn, samt et ønske om å lære mer om noe som ikke er særlig vektlagt i studieforløpet. Motivasjonen er altså primært et ønske om bedre egen forståelse og innsikt i dette aktuelle og interessante temaet. Det er et litteraturstudie uten behov for finansiering.

Da antibiotika først ble tatt i bruk var det en revolusjonerende endring i behandlingen og konsekvensene av infeksjoner. Da antibiotikaresistente bakterier meldte sin ankomst kort tid etter var både optimistiske syn og dommedagsprofetier hyppig framstilt i media.

Virkeligheten har så langt vært et sted midt i mellom. Resistensproblemet påvirker alle. Særlig i dagens globale samfunn er resistensspredningen rask og konsekvenser kan bli større enn de ville blitt for bare noen tiår siden.

Oppgaven vil ha hovedfokus på Norge og resistensutviklingen her, men også trekke paralleller og sammenligne med andre land. Både den generelle holdningen og de faktiske tiltak vil bli tatt med i betraktning i oppgaven. Tallene og tabellene er hentet fra offentlige rapporter, og det vil ut i fra dette gjøres egne sammenligninger og refleksjoner. Oppgaven vil forsøke å trekke en konklusjon om hva som virker å være den beste strategien for å begrense utviklingen av antibiotikaresistens.

En stor takk rettes til veileder professor Ørjan Olsvik som har bidratt med sin ekspertise og engasjement for temaet, samt anbefalt gode kilder.

Mai – 2014

Kristina Johansen

## Innholdsfortegnelse

Forord	side 2
Sammendrag	side 4
Introduksjon	side 5
- Mekanismer hos antibakterielle midler	side 5
- Resistensutvikling og spredning av resistens	side 6
- Systemer for bestemmelse av resistens	side 7
- Strategier mot resistensutvikling	side 8
- Holdninger i samfunnet	side 10
- Fokus i oppgaven	side 11
Materiale og metoder	
- Arbeidsprosessen	side 12
- Metoder	side 13
- Begrepsavklaringer og definisjoner	side 13
Resultater/Funn	
- NORM 2012	side 16
- MRSA i fokus	side 17
- EARSS	side 18
Diskusjon	
- Konservativ bruk av antibiotika	side 19
- Alternative tiltak	side 20
- Desinfiserende midler – problem eller hjelpemiddel	side 21
- Effekt av konservativ antiobiotikabruk	side 22
- Oppgavens validitet	side 23
Tabeller	side 25
Konklusjon	side 32
Referanser	side 34

## Sammendrag:

I alle tider har mennesker og dyr vært utsatt for smittsomme sykdommer som sprer seg lett og utgjør en trussel for liv og helse. Da antimikrobielle stoffer for alvor kom inn i bildet på 1940-tallet revolusjonerte dette medisinske verden. Antibiotika har i dag en helt sentral rolle i bekjempelsen og reduksjon av sykdom og dødsfall pga. smittsomme sykdommer og bakterielle infeksjoner. Men som så mange andre ting har også antibiotika en bakside. Kort tid etter at bruken av antibiotika ble utbredt begynte man også å få problemer med antibiotikaresistente bakterier.

Det blir stadig utviklet nye antibiotika på laboratorier rundt om i verden, men nesten like fort som det utvikles nye midler utvikles også resistens hos forskjellige bakteriestammer.

Graden av bekymring for og oppmerksomhet rundt antibiotikaresistens har variert i tiårene siden antibiotika ble tatt i bruk. Man har etter hvert innsett at alle mikrober vil kunne tilpasse seg og utvikle resistens om de utsettes for antibiotikumet over tid. Det har lenge vært hevdet, blant annet av A. Fleming som oppdaget penicillin, at den største faren for utvikling av resistens ligger i selvmedisinering med små doser over lengre tid. Det er viktig å bruke potente doser over et langt nok tidsintervall for å slå ut bakteriene før de rekker å utvikle resistens. <sup>1)</sup>

I moderne tid har avisene stadig overskrifter som omhandler såkalte ”superbakterier” eller multiresistente bakterier. Noen av disse går igjen, som Shigella, enkelte E.coli bakterier og MRSA. Dette er et globalt problem, og verdens mange helsevesener har forskjellige måter å håndtere dette på, med varierende grad av suksess.

Epidemiologi står sentralt i kontroll og bekjempelse av antibiotikaresistens, og særlig det norske helsevesens regime har fokus på det.

I denne oppgaven skal forfatteren se nærmere på statistikk og epidemiologiske undersøkelser som er gjort på resistensutvikling og antibiotikabruk i norsk helsevesen og veterinærmedisin. Ut ifra figurene og tallene skal oppgaven prøve å skape en innsikt og reflektere over effektiviteten av det norske helsevesens konservative bruk av antibiotika og andre tiltak som vaksiner og hygienetiltak. I tillegg skal man se det i sammenligning med andre lands mindre konservative praksis for bruk av antibiotika.

## Introduksjon:

Allerede i 1928 oppdaget A. Fleming det første genuine antibiotikum; penicillin, og den moderne tids bruk av antibiotikabehandling startet med bruk av sulfanilamide i 1936. I årene som fulgte ble stadig flere antibiotikum oppdaget og modifisert.

Kort tid etter at antibiotika først ble tatt i bruk ble man mer oppmerksom på problemet med resistensutvikling, da bakterietrårer som tidligere kunne behandles effektivt med et antibiotikum plutselig kunne motstå effekten. Det finnes bakterier som fra naturens side er utstyrt med resistens mot utvalgte antibiotika, men hovedproblemet er den store mengden bakterier med ervervet resistens. Det at resistensutvikling er stadig økende mens utviklingen av nye antibiotika har sakkert av gjør at resistensutvikling nå anerkjennes på et globalt plan som en trussel for bekjempelsen av livstruende infeksjoner.<sup>1)</sup>

Antibiotikaresistens får også andre følger som:

- Det blir vanskeligere å velge et virksomt antibiotikum ved start av behandlingen, for eksempel hos kritisk syke pasienter der man ikke har tid til å vente på laboratorieundersøkelsene.
- Liggetiden i sykehus, antibiotikaforbruket, kostnadene og dødeligheten vil øke.
- Man må benytte dyrere og kanskje mer giftige antibiotika.<sup>2)</sup>

En hver infeksjon under sykehusinnleggelse vil kunne forlenge behandlingstiden på sykehuset med flere dager, og dermed skape en økonomisk belastning, ta opp plasser på sykehuset og skape en økt belastning på helsesystemet vårt. I verste fall kan noen infeksjonssykdommer bli uhelbredelige; da ingen antibiotika virker lenger. Dette er også (en del av) motivasjonen for at staten har utviklet strategier og planer for å forebygge og behandle antibiotikaresistens så effektivt som mulig.<sup>2)</sup>

### **Mekanismer hos antibakterielle midler**

For å få et bedre overblikk over emnet antibiotika kan man sortere antibakteriologiske midler i flere grupper, og det er mange måter å gjøre det på. I denne oppgaven velger jeg å sortere det i grupper basert på hvilken mekanisme hos bakterien det angriper. Det blir da fem hovedgrupper:<sup>3)</sup>

- Hemmere av syntesen av cellevegg:
  - Betalaktamer

- Glykopeptider
- Hemmere av proteinsyntesen:
  - Aminoglykosider
  - Tetracykliner
  - Chloramphenicol
  - Makrolider
  - Lincosamides
  - Streptogramins
  - Oxazolidinones
  - Fusidic syre
- Hemmere av nukleinsyresyntesen:
  - Quinolones
  - Rifamycins
- Hemmere av metabolske reaksjonsveier som påvirker nukleinsyresyntesen:
  - Sulfonamider
  - Trimethoprim
  - Nitroimidazoles
- Hemmere av cytoplasmisk membranfunksjon:
  - Lipopeptider
  - Polymyksiner<sup>3)</sup>

### **Resistensutvikling og spredning av resistens**

Resistensutvikling skyldes at bakterien muterer og endrer seg slik at antibiotikaen ikke lenger er effektiv. Det er en endring i bakteirens genetik, og dette kan foregå på forskjellige områder:

- Kromosomal mutasjon som kan føre til resistens mot en hel gruppe antibiotika (kryss-resistens)
- Gener på overførbare plasmider kan føre til resistens mot forskjellige grupper antibiotika (multiple resistance)
- Resistens kan komme fra transposoner og andre mobile elementer
- ”Bokser” med resistensgener kan bli organisert i elementer kalt integroner<sup>3)</sup>

Når det gjelder resistensmekanismer kan de grovt sett sorteres i tre grupper. Alle mekanismene inkluderer syntesen av nye eller endrede proteiner, som kodes av gener man finner i plasmider eller kromosomer (som nevnt over).

Mekanismegruppene er:

- Endring av målsete
- Tilgang til målsete kan bli endret (endret opptak eller økt sekresjon)
- Enzymer som endrer eller ødelegger det antibakterielle stoffet kan bli produsert (inaktivering av stoffet)<sup>3)</sup>

Spredning av resistensgener kan skje vertikalt eller horisontalt. Ved vertikal spredning skjer det en direkte nedarving til avkom, mens det ved horisontal spredning skjer til andre bakterier uten at det trenger å være formering med i bildet. Horisontal spredning kan skje til både beslektede bakterier og til andre arter, og særlig denne horisontale spredningen er et problem i institusjoner.<sup>2)</sup>

Det oppstår stadig antibiotikaresistens i naturen, men for en bakterie vil ekstra arveegenskaper raskt velges bort hvis det ikke er gunstig for overlevelsen. Dermed vil ikke antibiotikaresistens bli utbredt i antibiotikafrie miljøer siden det ikke gir bakterien noen fordel i konkurranse med andre bakterier, tvert i mot krever det ekstra mye energi og tid for å kopiere opp DNA med resistensmekanisme innskrevet. Naturlig nok er situasjonen en helt annen i dagens samfunn der bakterier raskt kan utsettes for antibakterielle midler. Her er det kun de med resistens som overlever, mens de sensitive vil dø ut.

Sammenhengen mellom resistensutvikling og antibiotikabruk er altså tilsynelatende både logisk og på mange måter innlysende.<sup>2)</sup>

### **Systemer for bestemmelse av resistens**

Det er to systemer som brukes for å definere resistens. Den ene har et mikrobiologisk fokus, MIC-systemet, og den andre tar et klinisk utgangspunkt, SIR-systemet. Ved dyrkning av bakterier vil resistensbestemmelse ofte være en del av prosessen, og laboratoriet vil kunne gradere følsomheten for forskjellige antibiotika for å på den måten finne en anbefalt behandling. Ved SIR systemet graderes følsomheten inn i tre forskjellige kategorier:

- Sensitiv (S): Mikroben er sensitiv for middelet/antibiotika i normal dosering

- Intermediært følsom (I): Mikroben krever høyere eller hyppigere doseringer av middelet enn det som er vanlig startdose, med mindre mikroben befinner seg i områder der det blir høy konsentrasjon av det antibiotiske middelet.
- Resistens (R): Mikroben er resistent mot middelet, og effekt kan ikke forventes.<sup>4)</sup>

Ved bestemmelse av MIC-verdi finner man minste effektive konsentrasjon av middelet som kreves for å hemme vekst av mikroben. Verdien oppgis som en tallverdi med benevnelsen mg/L. Enn høyere MIC-verdi reflekterer et behov for høyere konsentrasjon og dose av antibiotika, og en lav MIC-verdi vil tyde på effekt av middelet i mindre doser. Det går dog ikke an å sammenligne MIC-verdier og konkludere med at lavest MIC-verdi er best for behandling, blant annet fordi de forskjellige antibiotika vil spre seg forskjellig og gi ulike konsentrasjoner i kroppen. Ofte oppgis derfor MIC-verdi sammen med tolkning fra SIR-systemet.<sup>4)</sup>

Man kan utvide MIC-testing til å bestemme MBC-verdi (minimum bacteria concentration). Dette er et tredje parameter for bakteriens følsomhet for antibiotika, som oppgir den laveste konsentrasjonen som kreves av et antibiotika for å ta livet av organismen. For å se om antibiotika faktisk har tatt livet av bakterien og ikke bare hemmet veksten tar man material fra der man ikke lenger kan se oppvekst av bakterien og inkuberer det i 18 – 24 timer. Et antibiotisk middel anses som bakteriedrepende hvis MCB er lik eller ikke større enn fire ganger høyere enn MIC.<sup>3)</sup>

Ved de fleste vanlige infeksjoner kan man behandle ut ifra bare SIR-grad, men MIC-verdien kan være et godt hjelpemiddel ved enkelte mer kompliserte infeksjonstilstander.<sup>4)</sup>

### **Strategier mot resistensutvikling**

Siden mange antibakterielle midler bruker samme mekanismer vil utvikling av resistens hos en bakterie ofte kunne gjelde mot en rekke midler. Det er vanskelig å finne en sammenheng mellom et enkelt middel og resistensutvikling, men det er tydelig at det totale forbruket av antibiotika øker forekomsten av resistens hos bakterier.

På bakgrunn av dette virker det naturlig at kampen mot antibiotikaresistens bygger på to hovedtanker;

- Begrense unødvenig bruk av antibiotika
- Forhindre spredning av antibiotikaresistente bakterier.



I de fleste land har man enda ikke klart å få på plass alle de nødvendige tiltak for å begrense resistensutvikling og spredning, heldigvis gjelder ikke dette alle land. I de nordiske landene har man til nå klart å holde resistensutviklingen stabil ved å bruke et velorganisert smittevern og innføre en nøktern holdning til antibiotikabruk både blant helsepersonell og den øvrige befolkningen. Det kommer dog stadig mer resistente bakterier fra andre land, og også innenfor egne grenser kreves det en kontinuerlig vurdering og justering av tiltak for å bevare den stabile situasjonen man har i Norge i dag.<sup>5)</sup>

Som reaksjon på den økende bekymringen for antibiotikaresistens ble det av det norske helsedepartementet innført en nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens i mars 2000. Her ble det lagt vekt på viktigheten av å overvåke både den menneskelige og veterinære sektor. Dette ble ansett som en viktig del av strategien for å begrense resistensutviklingen. Overvåkningsprogrammet NORM for monitorering av antibiotikaresistens i menneskelige patogener ble etablert i 1999, og hvert år gis det ut en rapport med data fra året som har gått. Basert på denne rapporten og tidligere rapporter kan det legges en plan for oppdagelse, tolkning og evaluering av trender for bruk av antibiotika og utviklingen av resistens i Norge.<sup>6)</sup> Tallene fra NORM 2012 danner mye av grunnlaget for denne oppgaven.

Norge er også med i EARSS, European Antimicrobial Resistance Surveillance System, hvor en rekke land i Europa sender inn informasjon og statistikk om antibiotikaresistens i landene. Landene som har bidratt til EARSS-rapporten for 2012 er: Belgia, Bulgaria, Østerrike, Kroatia, Kypros, Tsjekia, Danmark, Estland, Finland, Frankrike, Tyskland, Hellas, Ungarn, Island, Irland, Latvia, Litauen, Luxembourg, Malta, Nederland, Norge, Polen, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spania, Sverige og Storbritannia.

I denne oppgaven vil jeg også ta utgangspunkt i tall og statistikk fra denne rapporten for å sammenligne utviklingen i Norge med andre land i Europa. Dette er interessant da man vet at mange andre land er langt mindre konservative i salg og bruk av antibiotika, og derfor etter den nordiske tankegangen burde ha et mer utbredt problem med antibiotikaresistens enn det Norge har for øyeblikket.

Storbritannia har de siste årene fått en stadig mer konservativ antibiotikabruk, og har nå et regime som ligner på det vi følger i Norge. Den første versjonen av ”UK AMR strategy” (Storbritannias antibiotikaresistens plan) kom i 2000, og i 2012 ble det gitt ut en veileder for antibiotikabruk i allmennpraksis i Storbritannia.<sup>7)</sup>

I sin plan for håndtering og arbeid mot antibiotikaresistens har britene lagt opp noen strategiske mål og framgangsmåter:

- Forbedre kunnskap og forståelse av antibiotikaresistens
- Bevare og regulere effektiviteten av de nåværende behandlinger
- Stimulere utviklingen av nye antibiotika, diagnostikk og nye behandlinger.

Disse punktene skal igjen underbygges av syv hovedområder for framtidig handling:

- 1) Forbedre infeksjonsforebygging og kontroller
- 2) Optimalisere foreskrivningsrutiner, slik at det blir en mer rasjonell bruk av eksisterende og nye diagnoseverktøy.
- 3) Forbedre yrkesutdanning, trening og befolkningsopplysning.
- 4) Utvikle nye medikamenter, behandlinger og diagnoseverktøy
- 5) Bedre tilgang på og bruk av overvåkningsdata.
- 6) Bedre identifikasjon og prioritering av behov for forskning på antibiotikaresistens
- 7) Styrke internasjonalt samarbeid.

Storbritannia har en "High Level Steering Group"(HLSG) som skal bearbeide data og informasjon om antibiotikabruk og antibiotikaresistens i Storbritannia, og gi ut årlige rapporter om framgang, resultat og utfall av jobb og tiltak som blir gjort. De skal også vurdere resultatene av tiltakene som er gjort og reagere på disse i form av helseforebyggende tiltak.<sup>7)</sup>

### **Holdninger i samfunnet**

Når det gjelder holdningen til antibiotika og antibiotikabruk i det norske samfunn kan det ofte bære preg av en forventning om at antibiotika skal brukes mot nesten alle infeksjoner, og gjerne allerede fra de første symptomer. Selv om statistikken viser at forløpet til for eksempel ørebetennelse ikke vil påvirkes eller kortes ned noe særlig ved bruk av antibiotika. Det ligger dog i den menneskelige natur å ønske handling, og pasienten kan kanskje ofte føle at de ikke blir tatt på alvor hvis ikke noe konkret blir gjort. Det er derfor viktig at lege og pasient kommer til en felles forståelse om hvorfor antibiotika ikke er nødvendig for å bli frisk eller eventuelt når det er nødvendig.

Mye av samfunnets informasjon om antibiotika og antibiotikaresistens kommer fra aviser og andre medier. Dette er til tider et problem når avisene kommer med overskrifter om "superbakterier" og epidemier, som noen ganger virker som ren skremselspropaganda. Heldigvis har det norske helsesystemet en stor fordel i at det aller meste av antibiotiske midler

krever resept, og det er dermed lettere å kontrollere bruken i befolkningen. På den måten får man også gitt bedre informasjon til pasienter om bruk og forhåpentligvis økt komplians. Dette i kontrast til mange andre land i Europa hvor det er lettere å få kjøpt antibiotiske midler uten å måtte til lege først, og det dermed lett kan bli en mindre gjennomtenkt og kontrollert antibiotikabruk i befolkningen.

Kampanjer for å begrense spredning av sykdom brukes med jevne mellomrom av det nasjonale folkehelseinstituttet. Et eksempel på dette er plakater og oppfordringer om god håndhygiene under svineinfluensaepidemien. Plakatene ble hengt opp på offentlige steder, busser, sykehus og skoler, og på den måten fikk man et økt fokus på forebygging i samfunnet. Slike kampanjer og andre måter å informere befolkningen på kan være gunstig for å få fakta og forståelse ut til folk, og kanskje rette på en rekke feiloppfatninger media har skapt. Informasjon kan være med på å roe ned mennesker, og kan virke betryggende.

### **Fokus i oppgaven**

Man har i dag mye kunnskap om antibiotikaresistens og faktorer som spiller inn. Vi vet at det er genoverføring mellom bakterier som kan spre resistensen, at størrelsen på doser har betydning, og at antibiotika i dyrefor kan påvirke utvikling av resistens.

Det er også et økt fokus på alternative metoder for forebygging og begrensnig av infeksjoner; hygiene, rent vann, vaksiner og ernæring. Håpet er at forbedring av disse kan bidra til reduksjon i bruken av antibiotika og dermed redusere antibiotikaresistens.

MRSA (methicillin resistent Staphylococcus aureus) er ansett av mange som den klinisk viktigste antibiotikaresistente bakterien i den vestlige verden. De ble først identifisert i Storbritannia i 1961, og etablerte seg i helseinstitusjoner verden rundt i tiårene etter dette.<sup>8)</sup> Dette sammen med at mye av fokuset i media og samfunnet har vært på denne ”superbakterien” gjør at den er et godt eksempel å ta utgangspunkt i for denne oppgaven

I oppgaven ønsker forfatteren å belyse temaet antibiotikaresistens ved å se på hvordan det påvirker bruken av antibiotika og hva man i Norge gjør for å begrense dette problemet. Dette gjøres ved å se på statistikk og tall fra blant annet NORM 2012, reflektere rundt andre forebyggende tiltak, samt inkludere teoretisk kunnskap om bakterienes utvikling av antibiotikaresistens. Det vil også trekkes inn tall og planer fra andre land i Europa for sammenligning.

## **Materiale og metoder:**

### **Arbeidsprosessen:**

Det var satt av fire uker på 4.året til å arbeide med 5.årsoppgaven. Da arbeidsprosessen begynte var første punkt å velge ut et interessant tema og finne en problemstilling jeg ønsket å arbeide videre med. Ved valg av tema var fokuset bl.a. at det skulle være et bredt og relevant tema, som ikke var undervist mye om i løpet av studieforløpet. Valget falt til slutt på antibiotikaresistens, da det er noe som påvirker nesten hele feltet innenfor den medisinske verden og som undertegnede anser som både interessant og viktig. Å finne veileder var heldigvis langt enklere enn å velge tema. Det ble sendt forespørsel til Ørjan Olsvik som både har undervist kullet og på mange måter er en autoritet på emnet. Han påtok seg rollen som veileder.

Neste steg var å formulere en problemstilling som kunne gi et godt utgangspunkt for oppgaveskriving. Den måtte være både bred nok for å ha litt frihet rundt innhold, samtidig som den måtte være begrenset slik at oppgaven ville ha et bestemt fokus innenfor det brede emnet. Veileder var behjelpelig med litteratur han mente kunne være et godt utgangspunkt for en oppgave på emnet.

Etter å ha lest litteratur og oppdatert informasjon om hvilke strategier som praktiseres i Norge ble det etter hvert formet en problemstilling. Arbeidstittelen på oppgaven ble ”Antibiotikastrategier i Norge”. Tanken var i utgangspunktet å fokusere på hvilke strategier man praktiserer for å bekjempe utviklingen av antibiotikaresistens i Norge, og å se på effektiviteten av dette. Planen var også å sammenligne antibiotikaregimet i Norge med bruken og statistikken fra andre land hvis det fantes tall som gjorde dette mulig. Prosjektbeskrivelsen ble til slutt definert og godkjent av veileder, og i samarbeid med veileder ble det satt opp en plan med veiledningspunkter for arbeidet framover.

Neste etappe startet med to uker i august, før oppstart i praksis. Arbeidet med oppgaven var da fokusert på innsamling av grunnleggende kunnskap om utvikling av antibiotikaresistens, inndeling av antibiotika, resistensbestemmelse og å finne potensielle kilder for statistikk og epidemiologi. Utfordringen var til tider å finne pålitelige kilder for informasjon, og mye av informasjonen ble derfor hentet fra lærebøker og offentlige rapporter. Etter hvert var mye av arbeidet å få sortert ut hvilke tabeller og tall som skulle brukes i oppgaven.

Selve skriveprosessen startet etter fullført praksis, og det var 12 uker igjen tilgjengelig for arbeidet. Først ble det laget en disposisjon som skulle være utgangspunkt for oppbyggingen av oppgaven, og viste hva som skulle inngå i de forskjellige punktene. Deretter startet skrivingen. Til å begynne med gjaldt det å skape en grunnleggende forståelse for emnet resistensutvikling og deretter gå mer inn på hvordan man kan motarbeide dette. Det var i denne delen av prosessen at det virket naturlig å trekke paralleller og sammenligne med regimer og utvikling av antibiotikaresistens i andre deler av Europa, og da særlig Storbritannia som i nyere tid har laget en offentlig plan for dette. Etter hvert som oppgaven begynte å ta form ble det også sendt utkast til veileder for vurdering og tilbakemeldinger, noe som naturlig nok tok litt av tiden. Diskusjonsdelen blir brukt for sammenligning og refleksjon av resultater og funn, mens konklusjonen til slutt skal oppsummere kjernen i oppgaven og argumentere for det jeg konkluderte med.

Siste del av arbeidsprosessen var mye korrekturlesning, og vurdering, tilbakemelding og diskusjon med veileder, før oppgaven til slutt ble ansett som ferdig.

### **Metoder:**

Denne oppgaven er en litteraturstudie hvor forfatteren har forsøkt å fordype seg i regimer i håndtering av antibiotikaresistens og statistikker som viser resultater av dette.

Det er mange oversikter og undersøkelser på dette området, og det har mye fokus fra forskere, helsepersonell og til tider media. Det var derfor viktig å selektere ut noen pålitelige rapporter og artikler som kilder og hovedgrunnlag for denne oppgaven. Datamaterialet samlet i NORM, EARSS og rapporten fra Storbritannia er basert på tall og info sendt inn fra laboratorier, leger og helseinstitusjoner om bruk av antibiotika, resistente bakterier og infeksjoner. Tallene og informasjonen blir prosessert og behandlet, for så bli presentert som statistiske data og epidemiologiske oversikter som skal gi et overblikk av situasjonen på daværende tidspunkt. Det er også tatt i bruk litteratur som omhandler antibiotika og infeksjoner, samt innhentet informasjon fra tidligere oppgaver og artikler om emnet.

Disse tallene og informasjonen er utgangspunktet for diskusjon og refleksjon på hva som er en effektiv håndtering av problemet med resistensutvikling.

### **Begrepsavklaringer og definisjoner:**

*Antibiotikaresistens*: endring av bakterie/mikrobe slik at behandling med normalt effektiv antibiotika i normalt effektiv dose ikke lenger har god nok virkning.<sup>9)</sup>

*MIC = Minimal inhibitory concentration:* Definerer minste konsentrasjon som trengs av et middel for å hemme bakteriens vekst.<sup>4)</sup>

*MBC = Minimum bacteria concentration:* Minste konsentrasjon som trengs av et antibakterielt middel for å ta livet av bakterien.<sup>3)</sup>

*DDD = Definert daglig dose:* definert av WHO og brukes for å måle/beregne bruk av antibiotika i en institusjon. Man ser på foreskrevne dose delt på antall dager med behandling.

*Endemi:* Infeksjoner eller sykdommer som oppstår regelmessig med lav eller høy frekvens i en befolkning.<sup>3)</sup>

*Epidemi:* Når det er plutselige økninger i frekvens av sykdom eller infeksjon slik at det overgår endemiske nivåer.<sup>3)</sup>

*Pandemi:* Epidemier med global spredning.<sup>3)</sup>

*Avventende resept:* Pasient får resept på antibiotika, men inngår avtale med legen om å ikke ta den i bruk før det har gått et bestemt antall dager uten bedring eller med økende mengde symptomer.

*Desinfiserende midler:* Midler som benyttes for å utrydde patogene mikroorganismer f.eks. på huden, på instrumenter og utstyr og i omgivelsene.

*MSIS:* Meldingssystem for smittsomme sykdommer. Sentralt helseregister som er regulert etter helseregisterloven.

*Produksjonsdyr:* Dyr som brukes til matproduksjon for mennesker.

*Population weighted gjennomsnitt:* Brukt når forskjellige grupper bidrar til et totalt gjennomsnitt, som f.eks. når data fra flere land brukes til å regne ut gjennomsnittet i Europa. Siden befolkningstallene vil være forskjellig i alle landene ønsker man at gjennomsnittet i de

mest befolkede landene skal vektlegges mer. Dette blir mer realistisk siden tallene fra de landene representerer en større andel av Europas befolkning.<sup>10)</sup>

*Komplians:* Pasientens etterlevelse av de anbefalinger angående medisinerer, diett eller livsstilsendring som er foreskrevet som behandling.

## Resultater/Funn:

### NORM 2012

NORM 2012 viser at forbruket av antibiotika i norsk husdyrproduksjon og akvakultur er lav, og at fra 1995 – 2012 er salget av veterinære antibiotika til produksjonsdyr redusert med 36 % (Se tabell 1). Enda bedre er det at forbruk av antibiotika i oppdrettsnæring er redusert med 99% siden 1987, noe som skyldes effektive vaksiner og andre infeksjons forebyggende tiltak.<sup>11)</sup>

Tabell 2 viser at penicilliner er den mest brukte gruppen antibiotika i veterinærmedisin for produksjonsdyr i Norge i hele perioden 1995 – 2012, selv om bruken er redusert. Mens tabell 3 viser at tetracykliner dominerte veterinærmedisin for produksjonsdyr i 19 EU land i 2010, med penicillin på en god andreplass. De to gruppene antibiotiske stoffer utgjorde til sammen hele 62 % av det totale forbruket.

For antibiotikabruk hos mennesker i Norge viser statistikken et forholdsvis stabilt forbruk, men med gradvis økning. Innenfor dette har bruken av smalspektret penicillin blitt redusert, mens de med bredere spekter har økt i bruk.

Bruken av de bredspektrede og penicillinase-stabile penicilliner har økt hvert år siden 2005. Til tross for dette er det meget lav forekomst av antibiotikaresistente kliniske bakterieisolater hos mennesker i 2012, og det samme gjelder i årene før.<sup>11)</sup>

Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) utgjør en liten andel av *S. aureus* isolater fra sårprøver. Det totale antallet med infeksjon/kolonisering av MRSA øker, men antallet alvorlige infeksjoner er heldigvis stabilt lavt.<sup>11)</sup>

I 2012 var det totale salget av antibiotika for systemisk bruk hos mennesker 21.0 DDD(definert daglig dose)/1000 innbygger/dag. Siden 2004 har det totale salget av antibiotika økt, hovedsaklig gjelder dette penicillin gruppen og økt bruk av methenamin. Hvis man ser bort i fra methenamin var bruken av antibiotika i 2012 bare 17.4 DD/1000 innbyggere/dag. Methenamin finner man bl.a. i Hiprex som hovedsakelig brukes i profylaktisk behandling av urinveisinfeksjoner.<sup>12)</sup>



Tabell nr 4 viser en oversikt over bruken av de forskjellige grupper antibiotika hos mennesker i Norge i perioden 2005 – 2012. Man kan her se at tetracykliner og bredspektret penicillin er de gruppene som er mest brukt og har hatt en jevn økning i bruk hele denne perioden.

Methenamin befinner seg i gruppen J01X, og utgjør størsteparten av denne gruppen. Hvis man tar methenamin bort fra oversikten er det tydelig at hiprex er mye brukt i Norge. Dette ved at totalbruken av antibiotiske midler i Norge da synker betydelig.<sup>12)</sup>

Tabell 5 viser også at methenamine-gruppen utgjør 17 % av antibiotiske midler foreskrevet for systemisk bruk i 2012 definert i DDD.

### **MRSA i fokus**

Infeksjoner med MRSA har vært merkbare i Norge siden 1995 og kolonisering ble varslet om i 2005. Tabell 6 viser at antall koloniseringer med MRSA har økt siden 2005, med topp i 2012. 1210 tilfeller av MRSA ble rapportert i 2012, derav 575 (47%) var aktive kliniske infeksjoner mens 635 var kolonisert/smittebærere på diagnosetidspunktet.<sup>13)</sup>

MRSA er gule stafylokokker (*staphylococcus aureus*) som er resistente mot methicillin, altså vanlig brukt antibiotika. De gule stafylokokkene er vanlig forekommende hudbakterier hos mange av oss, og ofte helt ufarlig, men de er også hyppig årsak til en rekke forskjellige infeksjoner, da særlig hos pasienter ved forskjellige helseinstitusjoner. Det er meldingsplikt til MSIS ved MRSA påvisning, selv hos friske bærere.

Når referanselaboratoriet for MRSA mottar prøver med MRSA isolater vil de utføre typing for å undersøke om utbrudd er beslektet. De sammenligner MRSA isolatene parvis for å se på grad av likhet/slektskap.

Denne testen er basert på metoden som kalles spa-typing, som sammenligner lengden og sekvensen av spesifikke repeterte DNA elementer i protein A genet fra MRSA isolater.

Basert på spa-typing av isolatene i 2012 var 71,4 % av isolatene fra seks stammer med høyest prevalens. 34,5 % av stammene var sensitive for alle antibiotika som ble testet med unntak av betalaktamer. Tabell 7 viser også at de høyeste nivåene av resistens ble funnet for erythromycin (36,9 %) etterfulgt av clindamycin (25,3 %). 23,7 % av stammene var resistente for tetrasyklin.<sup>14)</sup>

Målet med de norske retningslinjene for MRSA er å forhindre spredning og endemi innenfor helseforetak og institusjoner. 23 % av personer meldt med MRSA infeksjoner i 2012 var

inneliggende pasienter på diagnosetidspunktet, mens 5 % bodde på sykehjem og 67% ble diagnostisert ute i samfunnet. 4 % av de meldte tilfellene var helsepersonell. Hovedvekten av det økende antallet tilfeller av MRSA kan bli tilskrevet til personer smittet i utlandet eller i samfunnet generelt, mens det ikke har vært noen økning i antall tilfeller knyttet til de norske sykehusene de siste syv årene.<sup>13)</sup>

### EARSS

I følge EARSS-rapporten for 2012 er det ”population weighted” gjennomsnittet av MRSA i EU/EØS land redusert merkbart de siste fire årene. Til tross for dette forblir bekjempelsen av MRSA en prioritet for folkehelsen ettersom prosentandelen er på over 25 % i 7 av de 30 rapporterende landene, med et ”population weighted” gjennomsnitt på 17,8 % i EU/EØS.<sup>15)</sup> Det laveste nivået fant man i Sverige som hadde 0,7%, mens det høyeste var i Romania som hadde hele 53,9 %. Fra tabell 8 og 9 kan man se at det generelt er mindre MRSA påvist i de nordiske landene enn i landene lenger sør og sør-øst.

Det ble regnet ut utviklingen for perioden 2009 – 2012 for 28 av landene. Statistisk signifikant økning ble funnet for fire land (Norge, Polen, Portugal og Romania). Mens et av dem, Polen, hadde ikke signifikant økning hvis man kun så på data fra laboratorier som hadde rapportert jevnlig gjennom alle fire årene. Det var også syv land som hadde statistisk signifikant reduksjon av MRSA (Belgia, Kroatia, Frankrike, Tyskland, Ungarn, Irland og Storbritannia), og det samme gjaldt gjennomsnittlig i et samlet EU/EØS.<sup>16)</sup>

I tabell 10 fra EARSS-rapporten kan vi se at det har vært en jevn reduksjon av MRSA i Storbritannia de siste årene, og en rekke andre resistente bakterier har sunket eller holdt seg ganske stabilt. Dette kan reflektere resultater av deres konservative regime for bruk av antibiotika og kontroll av resistens. Tabell 11 viser også hvordan det har vært en positiv utvikling i EU/EØS sett under ett, med reduksjon i MRSA-isolater. I Norge ser man tydelig at det har vært en økning i MRSA, men Norge er fortsatt blant de landene med absolutt lavest mengde isolater.

## Diskusjon:

### Konservativ bruk av antibiotika

I Norge var man tidlig ute med å starte opp med overvåking og kontroll av resistensutviklingen, og man har lenge fulgt et konservativt antibiotikaregime. Det ble også gjort offensive tiltak innenfor veterinær medisin, og redusert kraftig på antibiotika i dyrefor og innenfor oppdrettsnæringen. Dette var viktig da resistensutvikling hos dyr kan smitte over til mennesker både ved kontakt og ved at dyrene blir brukt til mat. Dette antibiotikaregimet er en kontrast til mange andre europeiske land, hvor det lenge har vært en mindre restriktiv antibiotikabruk. Hvis man ser på kartet på tabell 8 kan man tydelig se et skille mellom Norden og resten av Europa, der MRSA problematikken er langt mer utbredt i de sydligere delene. Dette kan skyldes et samspill av flere faktorer, blant annet befolkningstall og klima. Men med tanke på den store forskjellen i resistensutvikling som fremkommer er det grunnlag for å tenke at det nordiske antibiotikaregimet har hjulpet til å bremse utviklingen og spredningen av antibiotikaresistens her.

Også i USA har de begynt å innføre mer konservative regimer, og FDA (Food and Drug Administration) innførte nylig forbud mot bruk av antibiotika i dyrefor. Denne bruken utgjorde 60 % av antibiotika i USA og er en viktig årsak til problemene der, så man kan nå håpe på en gunstig effekt også der.<sup>17)</sup>

Nå viser det seg at mens prevalensen av MRSA i EU/EØS for det meste har sunket jevnt i perioden 2009 – 2012, bl.a gjelder dette Storbritannia, har det i Norge økt noe (se tabell 11). Økningen av MRSA i Norge er kanskje ikke uventet til tross for en pågående konservativ holdning til antibiotika og arbeid mot spredning av antibiotikaresistens innenfor helsesystemet. Man får stadig flere pasienter fra andre land, nordmenn reiser mer og til flere steder, og man tar med seg resistente bakterier hjem. Økningen er ikke veldig stor, og med den høye prevalensen man finner enkelte steder i Europa er det ikke overraskende at det vil krysse landegrensene i Norden også. Storbritannias positive utvikling med reduksjon av MRSA prevalensen kan ses i sammenheng med den mer konservative og restriktive antibiotikapolitikken som er innført de siste årene. Denne er mye basert på de regimene man har brukt i Norden. Det at man nå ser en tydelig reduksjon taler for at konservativ

antibiotikabruk og overvåkning av resistensutvikling og antibiotikabruk er gunstig for å begrense utvikling og spredning av resistente bakterier.

Reduksjonen av MRSA i flere av landene, som Belgia, Frankrike, Tyskland, samt EU/EØS samlet, tyder på en positiv utvikling i Europa. Det har blitt et økt fokus på å motarbeide resistensutvikling, og tanken om at konservativ bruk er gunstig har begynt å spre seg og få fotfeste i helsesystemene rundt i Europa. Forhåpentligvis er disse landene bare begynnelsen på en trend som kan føre resistensutviklingen i riktig retning.

### **Alternative tiltak**

I Norge har man også hatt et økt fokus og tilgang på andre tiltak for å hindre smitte og spredning av sykdom. I Norge er det et godt utviklet vaksinasjonsprogram, som stort sett alle følger. Det finnes kontrollsystemer som sikrer rent drikkevann, og det er sterk fokus på god håndhygiene (særlig innenfor helseinstitusjoner og blant helsepersonell). Det er også system hvor man screener for indikasjon for testing for MRSA og eventuelt behov for isolering av pasienter som legges inn ved sykehus.

Særlig vaksiner er svært effektive i å begrense sykdom og spredning, noe man har sett bl.a. ved at den svært smittsomme sykdommen kopper ble erklært utryddet av verdens helseorganisasjon (WHO) i 1979 pga. vaksiner mot denne. Man har sett resultatet av å ikke bruke vaksiner. Et skrekkeeksempel er MMR-vaksinen, som Andrew Wakefield skapte stor oppstandelse rundt da han i 1998 utga en forskningsrapport som hevdet at MMR-vaksinen kunne gi autisme og gastrointestinale sykdommer. Ingen andre klarte å gjenskape funnene Wakefield presenterte i rapporten, og i 2004 ble det avslørt at Wakefield hadde en økonomisk interesse i at MMR-vaksinens troverdighet ble svekket. Konklusjonen i rapporten var forfalsket og feil. Dessverre var skaden allerede gjort, og flere foreldre valgte å ikke gi barna sine MMR-vaksinen. Man har i ettertid sett en oppblomstring av kuma, røde hunder og meslinger som vaksinen beskytter mot og det var barn som ble innlagt og døde pga. sykdommen de fikk uten vaksinen.<sup>18)</sup> Riktignok er MMR-vaksinen mot virus, men samme prinsippet gjelder for vaksiner mot bakterier. Opplysning og god testing av vaksiner er viktig for å opprettholde tilliten til vaksiner, slik at man føler seg trygg på å ta vaksiner og ikke minst gi det til barna.

Et annet alternativ til å starte opp med antibiotika tidlig i sykdomsforløpet er å skrive ut en avventende resept. Da inngår pasient og lege et kompromiss og en avtale om at det er for tidlig å starte med antibiotikabehandling der og da, men at hvis det ikke blir bedre eller helt bra innen et bestemt tidspunkt så kan pasienten starte opp behandling. På den måten vil mange bli friske uten å måtte bruke antibiotika, men føler fortsatt at de blir tatt på alvor av legen og vet at hvis det blir nødvendig har de behandling tilgjengelig uten å måtte oppsøke lege igjen. Slik vil man kunne redusere antibiotikabruk, uten at det går utover pasientens tillit til sin lege eller på bekostning av trygg behandling.

Når det gjelder forebyggende tiltak som rent vann og vaksiner er det mange land i verden hvor det ikke er tilgang til dette. Ved å hjelpe andre land med å forbedre seg på disse områdene slik at befolkningen kan opprettholde god hygiene, drikke rent vann og vaksinere seg, vil man kunne redusere spredning og dermed tilfeller av infeksjonssykdommer flere steder. I dagens globale verden vil reduksjon av infeksjoner og resistensutvikling et sted også være gunstig for utviklingen av dette i resten av verden. Ved å hjelpe andre land vil man da i det lange løp indirekte også hjelpe seg selv. I virkeligheten og fra et politisk standpunkt er det selvsagt aldri så enkelt, men sett fra et helsevitenskapelig perspektiv er det tilnærmet en vinn-vinn situasjon.

### **Desinfiserende midler – problem eller hjelpemiddel?**

Et annet omdiskutert fenomen som er verdt å nevne er hvorvidt desinfiserende midler, som for eksempel vaskemiddel og håndsprit, er til hjelp i bekjempelsen av infeksjoner og spredning eller om det tvert i mot bygger opp under resistensutvikling.

Forsøk som er gjort viser at med mindre man bruker god tid og er nøye på å få desinfiserende sprit overalt på hendene (noe kun et mindretall faktisk gjør) er det like; om ikke mer effektivt å ta en vanlig håndvask med varmt vann og såpe. Under studieforløpet for medisinstudenter gjennomfører man slike forsøk for å gjøre kommende helsearbeidere oppmerksom på begrensningene ved bruk av antibakteriell sprit. Hvis man ikke får tatt de fleste bakteriene med det desinfiserende midlet vil man i verste fall bare ha gjort det lettere for eventuelle resistente bakterier å overleve, da man vil ha fjernet store deler av konkurransen deres. I tillegg ble det av irske forskere påvist utvikling av antibiotikaresistens mot antibiotika som ikke var brukt mot bakteriene som ble utsatt for desinfiserende vaksimidler. Dette gjaldt på helseinstitusjoner, og da spesielt i sykehus.<sup>19)</sup>

Dette er imidlertid vanskelig å sammenligne med situasjonen i den gjennomsnittlige befolkningen hvor bakteriebildet også vil være et helt annet og andelen immunsupprimerte personer langt mindre.

Dette temaet er fortsatt noe omdiskutert, og man vet at desinfiserende midler kan være en effektiv måte å begrense smittefaren i befolkningen. Dørhåndtak, kollektivtransport, mynter og nesten alt man tar på i hverdagen har store mengder bakterier på seg, og når håndvask ikke er mulig vil desinfiserende midler som for eksempel antibac være et godt alternativ for å hindre at man sprer bakteriene videre eller bringer det inn i kroppen.

### **Effekt av konservativ antibiotikabruk**

Oppgavens mål var å få bedre innblikk i Norges metoder for å bekjempe antibiotikaresistens, og prøve å se på effekten av dette sammenlignet med andre land. Det kan være vanskelig å avgjøre den direkte årsaken til at Norge har så mye lavere prevalens av blant annet MRSA enn andre land i Europa, da det er store forskjeller i befolkningstetthet, klima og en rekke andre faktorer. Men ut ifra tall og argumenter denne oppgaven presenterer finner man at det er god grunn til å mene at antibiotikaregimet man bruker i Norge er en stor bidragsyter til den lave forekomsten av MRSA. Dette underbygges av Storbritannias synkende prevalens etter at de adopterte en del av Norges strategier og framgangsmåter.

En av fordelene med at det i Norge kreves resept fra lege for de fleste antibiotiske midler er at legen da kan veilede pasient i bruk av antibiotika. Når man velger å gjøre bruk av antibiotika er det viktig å få best mulig effekt av det. Det har bl.a. vist seg at hyppigheten av doser av penicillin er nesten like viktig som dosestørrelse, og man har lenge visst at det er viktig å ta antibiotika lenge nok for å slå ned hele infeksjonen.<sup>20)</sup> Hvis man avslutter kuren for tidlig kan det like gjerne gjøre vondt verre. Det er her komplians kommer inn i bildet, og den kan økes ved god kommunikasjon og god informasjon fra lege til pasient.

På grunn av European Antimicrobial Resistance Surveillance System som gir ut rapport med data fra en rekke land i EU og EØS er det mulig å sammenligne og se på mønsteret i resistensutbredelse. Dette skaper et bedre grunnlag for vurdering av effektiviteten av resistensbekjempelsen. Tabell 8 er en god oversikt som viser at det går et klart skille mellom Norden og resten av Europa, med få unntak som bl.a. Nederland. Både epidemiologiske data og den kunnskapen man har om resistensutvikling, bakterier og deres spredning tilsier at et konservativt regime burde være gunstig for å hindre at de resistente bakteriene får overtaket.

Til tross for økningen av MRSA i Norge de siste årene er det derfor troverdig at det fortsatt er begrenset bruk, gjennomtenkte valg av antibiotikagruppe, og bevisstgjøring av både fagfolk og befolkningen generelt som er det mest gunstige og effektive tiltaket for å hindre at resistensutvikling kommer ut av kontroll. Å øke bruk av, og fokus på alternative tiltak for bekjempelse og forebygging av smitte vil kunne redusere unødvendig antibiotikabruk. Man vil aldri bli kvitt antibiotikaresistens, men hvis man klarer å holde det på et moderat nivå kan man fortsette å dra nytte av en rekke antibiotika i lang tid framover. Dess flere antibiotika det utvikles resistens mot, dess færre har man å veksle mellom, og desto forttere vil det utvikles resistens mot de gjenværende antibiotika. Dette er en ond sirkel som vil gjøre det stadig vanskeligere å motarbeide resistentutvikling, og det er derfor viktig at flere land blir involvert i kampen mot antibiotikaresistens raskt og på en effektiv måte.

En viktig del av dette er overvåking og kontroll av bruken av antibiotika, men også andre tiltak er viktig. Eksempler på det kan blant annet være at flere land får vaksineringsprogram og tilgang til rent vann. Ved å hjelpe utviklingsland med å finansiere disse tiltakene vil de rikere landene også hjelpe seg selv. Da antibiotikaresistens definitivt kan kalles et globalt problem er det ikke overraskende om det krever et globalt samarbeid for best mulig løsning.

### **Oppgavens validitet**

En av de svake sidene ved denne oppgaven er mangelen på kunnskap om konkrete tiltak for å bekjempe antibiotikaresistens i øst-europeiske land, som for eksempel Romania. Mangelen på detaljer om tiltak kan også være en refleksjon på lite fokus på antibiotikaresistens i disse landene, men tallene fra EARSS viser likevel status på resistensutvikling der. De manglende detaljene kan føre til en ubalanse i argumentasjon for og i mot det norske antibiotikaregimet, men det reduserer likevel ikke tyngden til de argumentene som faktisk presenteres i oppgaven. Det er også et faktum at man vet at det er et langt mer konservativt forbruk i de nordiske landene enn i andre deler av Europa, og kjernen i argumentasjonen vil derfor være den samme.

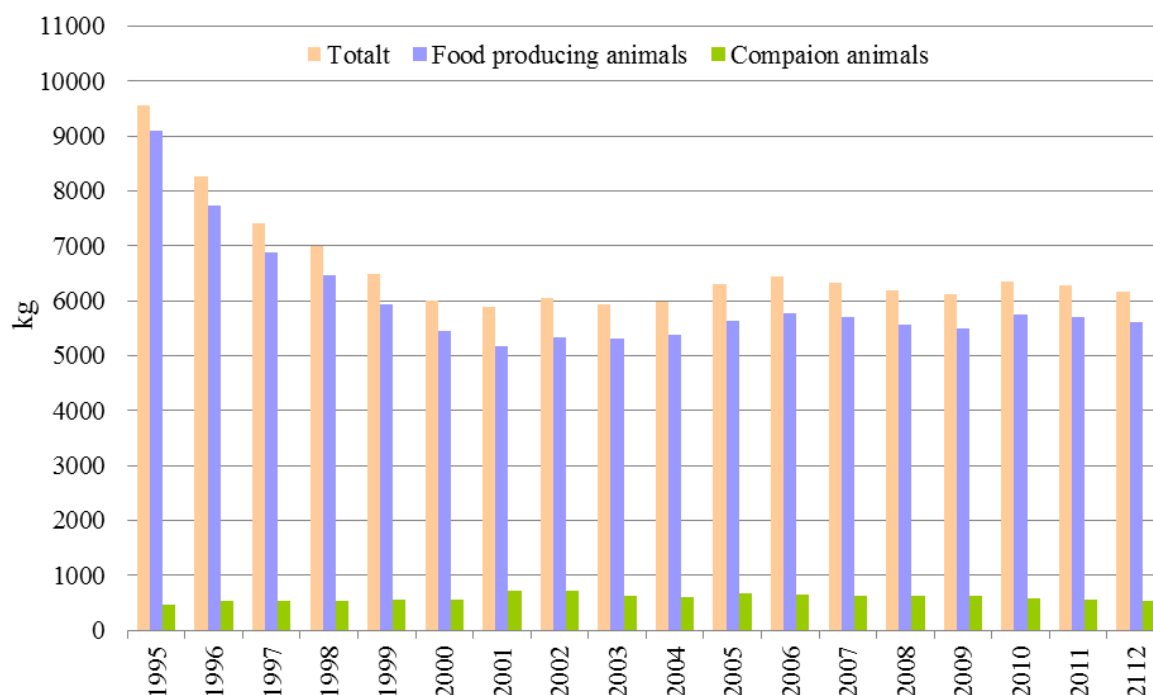
Oppgaven er basert på innsamlede og behandlede data fra store deler av Europa, og har dermed et bredt grunnlag for sammenligning av resistensutviklingen i de forskjellige landene. Norge og Storbritannia har begge offisielle planer og rapporter for antibiotikabruk og overvåking av resistensutvikling, noe som gir et godt utgangspunkt for vurdering av effekten

av den konservative bruken. Mens EARSS rapporter gir et godt grunnlag for sammenligning med andre land.



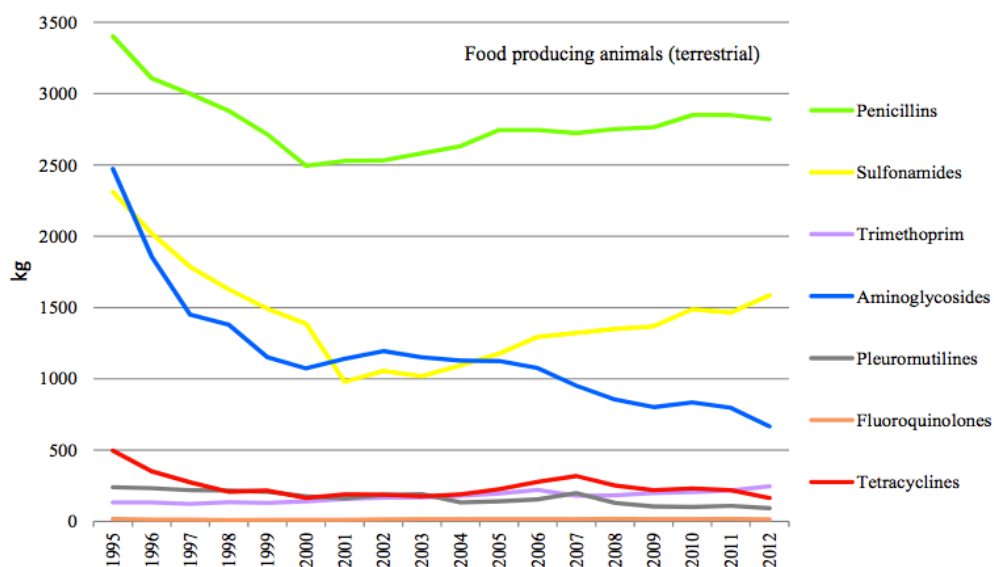
## Tabeller:

Tabell 1:<sup>21)</sup>



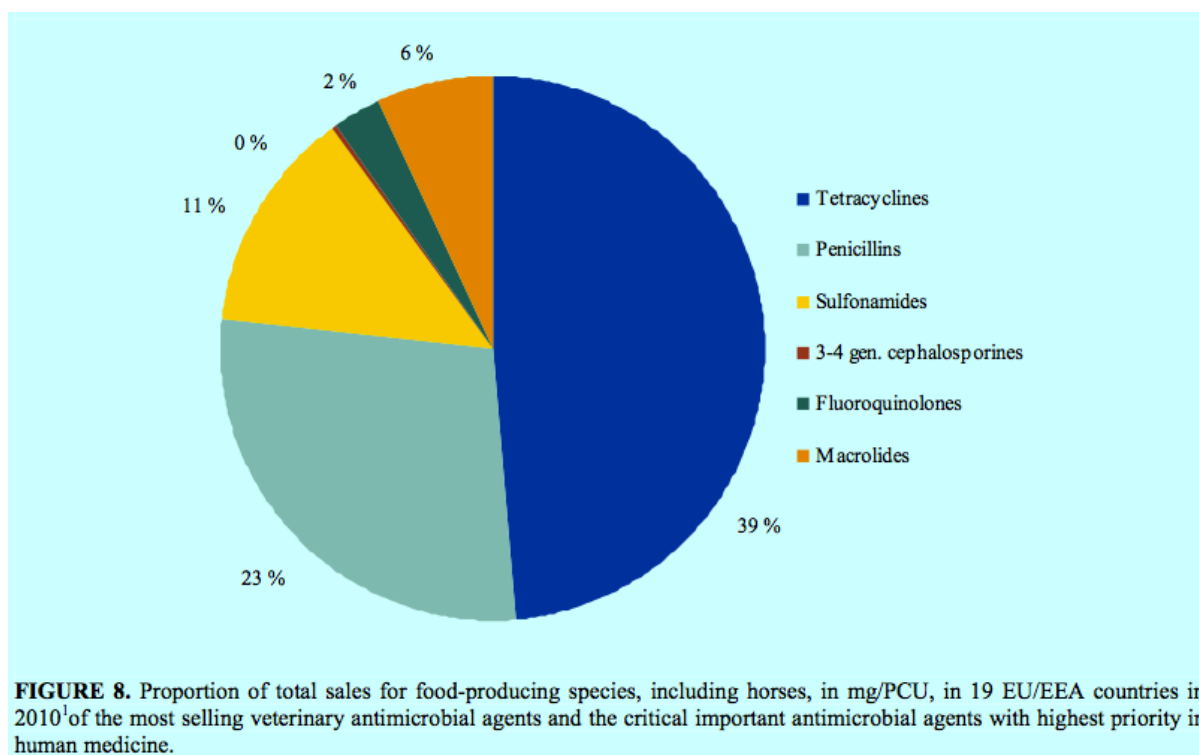
**FIGURE 1.** Total sales, in kilograms active substance, and estimated sales for food producing animals (terrestrial animals) and companion animals of antimicrobial veterinary medicinal products (VMP) for therapeutic use in Norway for the years 1995-2012 (farmed fish not included).

Tabell 2:<sup>22)</sup>



**FIGURE 2.** Sales in Norway (kilograms active substance) of antimicrobial veterinary medicinal products (VMP) mainly for therapeutic used in food producing animals for the years 1995-2012 (farmed fish not included). In addition, minor amounts of amphenicols (range 19-27 kg) were sold in 2008-2012 and of macrolides (range 0.2-18 kg) during 1995-2012.

Tabell 3:<sup>23)</sup>



Tabell 4:<sup>12)</sup>

**TABLE 6.** Human usage of antibacterial agents in Norway 2005-2012 by ATC groups. The usage is presented as DDD (Defined Daily Doses)/1,000 inhabitants/day and in % change 2011-2012. Collection methodology of data on human usage of antimicrobial agents is presented in Appendix 2.

ATC	Groups of substances	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Change (%) 2011-2012
J01A	Tetracyclines	3.11	3.24	3.32	3.22	3.09	3.12	3.47	3.87	+ 11
J01B	Amphenicols	0.001	0.002	0.001	0.001	0.002	0.001	0.0005	0.0002	-
J01CA	Penicillins with extended spectrum	2.53	2.74	2.93	3.09	3.15	3.19	3.21	3.34	+ 4
J01CE	Beta-lactamase sensitive penicillins	4.55	4.63	4.70	4.71	4.47	4.44	4.47	4.3	- 4
J01CF	Beta-lactamase resistant penicillins	0.56	0.66	0.72	0.77	0.80	0.82	0.88	0.90	+ 2
J01CR	Combination of penicillins	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	+ 23
J01D	Cephalosporins, monobactams, carbapenems	0.57	0.60	0.60	0.60	0.58	0.55	0.56	0.55	- 2
J01E	Sulfonamides and trimethoprim	1.06	1.04	1.02	0.98	0.94	0.87	0.87	0.87	-
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins	2.12	2.24	2.30	2.13	1.89	2.01	2.31	2.26	- 2
J01G	Aminoglycosides	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.08	-
J01M	Quinolones	0.57	0.62	0.67	0.70	0.71	0.73	0.75	0.75	-
J01X*	Other antibacterials	3.05	3.18	3.30	3.48	3.65	3.84	3.93	4.04	+ 3
	<b>Total exclusive of methenamine</b>	<b>15.6</b>	<b>16.3</b>	<b>16.9</b>	<b>16.8</b>	<b>16.2</b>	<b>16.3</b>	<b>17.2</b>	<b>17.4</b>	<b>+ 1</b>
	<b>Total all antimicrobial agents</b>	<b>18.2</b>	<b>19.0</b>	<b>19.7</b>	<b>19.8</b>	<b>19.4</b>	<b>19.7</b>	<b>20.6</b>	<b>21.0</b>	<b>+ 2</b>

<sup>1</sup> J01X includes glycopeptides, colistin, fusidic acid, metronidazol (i.v.), nitrofurantoin, linezolid and methenamine. Of total J01X, methenamine constitutes 3.57 DDD/1,000 inhabitants/day.

Tabell 5:<sup>24)</sup>

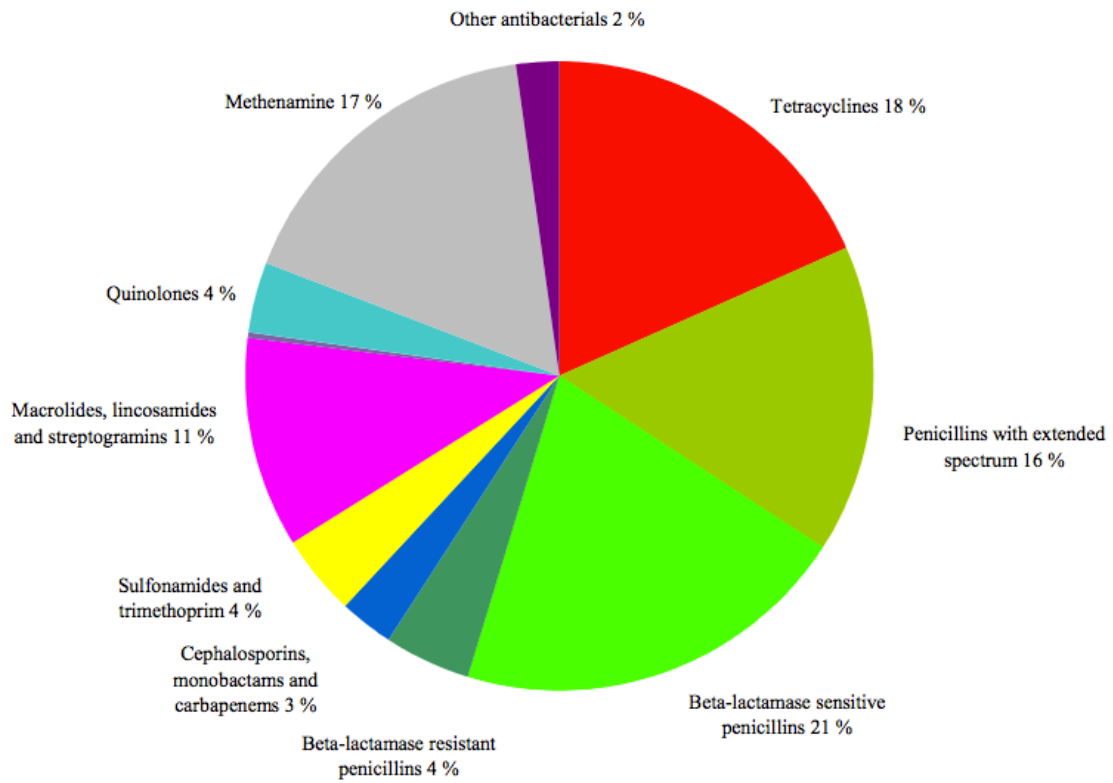


FIGURE 12. Relative amount of antibacterial agents for systemic use in 2012 in Defined Daily Doses (DDD) (total sales).

Tabell 6:<sup>13)</sup>

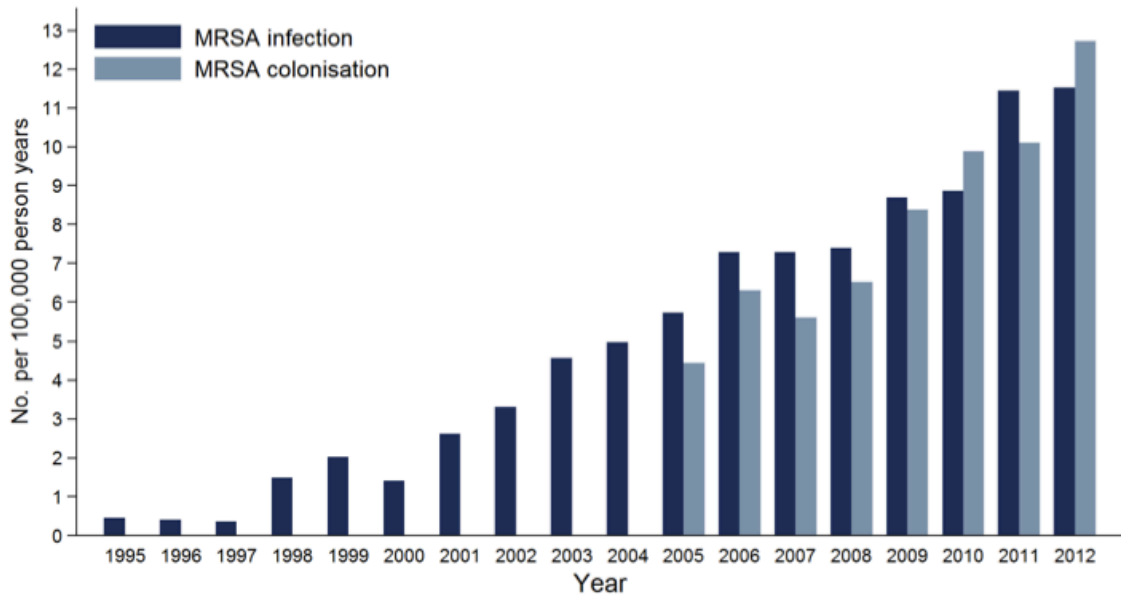


FIGURE 50. Number of MRSA cases per 100,000 person-years in Norway 1995-2012, by infection and colonisation.

Tabell 7:<sup>14)</sup>

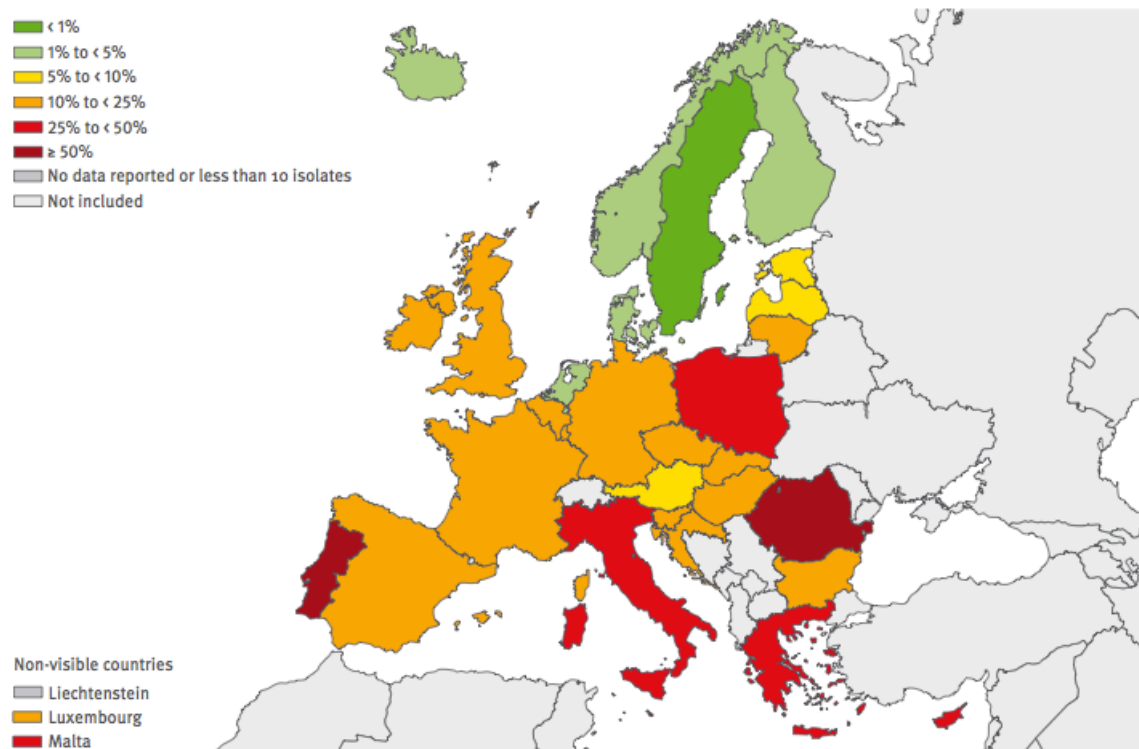
**TABLE 37.** Susceptibility characterisation of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from 2012 (n=1,161). Standard agar diffusion method ad modum EUCAST 2012. Breakpoints from NWGA 2012.

	Breakpoints (mg/L)		Proportion of isolates (%)		
	Susceptible	Resistant	Susceptible	Intermediately susceptible	Resistant
Erythromycin	≤ 1	> 2	62.8	0.3	36.9
Clindamycin	≤ 0.25	> 0.5	73.8	0.9	25.3
Fusidic acid	≤ 1	> 1	88.3	-	11.7
Norfloxacin	≤ 4	> 4	77.3	-	22.7
Gentamicin	≤ 1	> 1	90.3	-	9.7
Linezolid	≤ 4	> 4	100.0	-	0.0
Rifampicin	≤ 0.06	> 0.5	97.6	0.6	1.8
Tetracycline	≤ 1	> 2	76.1	0.3	23.7
Trimethoprim-sulfamethoxazole*	≤ 2	> 4	95.5	2.1	2.4
Mupirocin	≤ 1	> 256	93.9	5.2	0.9
Quinupristin-dalfopristin	≤ 1	> 2	99.2	0.8	0.0

\*Breakpoints for the trimethoprim-sulfamethoxazole combination are given for the trimethoprim component only.

Tabell 8:<sup>16)</sup>

**Figure 3.43.** *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates resistant to methicillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2012



**Table 3.12. *Staphylococcus aureus*. Number and percentage (%) of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA) and rifampicin including 95% confidence intervals, by country, EU/EEA countries, 2012**

Country	Meticillin	
	Number of Isolates tested	% MRSA (95%CI)
Austria	2164	7.7 (7-9)
Belgium	2077	16.1 (15-18)
Bulgaria	227	19.8 (15-26)
Croatia	412	22.0 (18-26)
Cyprus	165	35.2 (28-43)
Czech Republic	1611	13.0 (11-15)
Denmark	1431	1.3 (1-2)
Estonia	104	7.7 (3-15)
Finland	1409	2.1 (1-3)
France	5228	19.2 (18-20)
Germany	2558	15.4 (14-17)
Greece	876	41.0 (38-44)
Hungary	1143	24.8 (22-27)
Iceland	58	1.7 (0-5)
Ireland	1038	22.6 (20-25)
Italy	1631	35.2 (33-38)
Latvia	211	9.0 (5-13)
Lithuania	323	10.2 (7-14)
Luxembourg	131	15.3 (10-23)
Malta	102	47.1 (37-57)
Netherlands	1943	1.3 (1-2)
Norway	1430	1.3 (1-2)
Poland	781	29.2 (26-32)
Portugal	1455	53.8 (51-56)
Romania	227	53.9 (47-61)
Slovakia	474	21.7 (18-26)
Slovenia	445	10.3 (8-14)
Spain	1899	24.2 (22-26)
Sweden	3262	0.7 (0-1)
United Kingdom	2680	14.1 (12-15)
<b>EU/EEA mean percentage (population-weighted)</b>		<b>17.8</b>

Tabell 10:<sup>26)</sup>

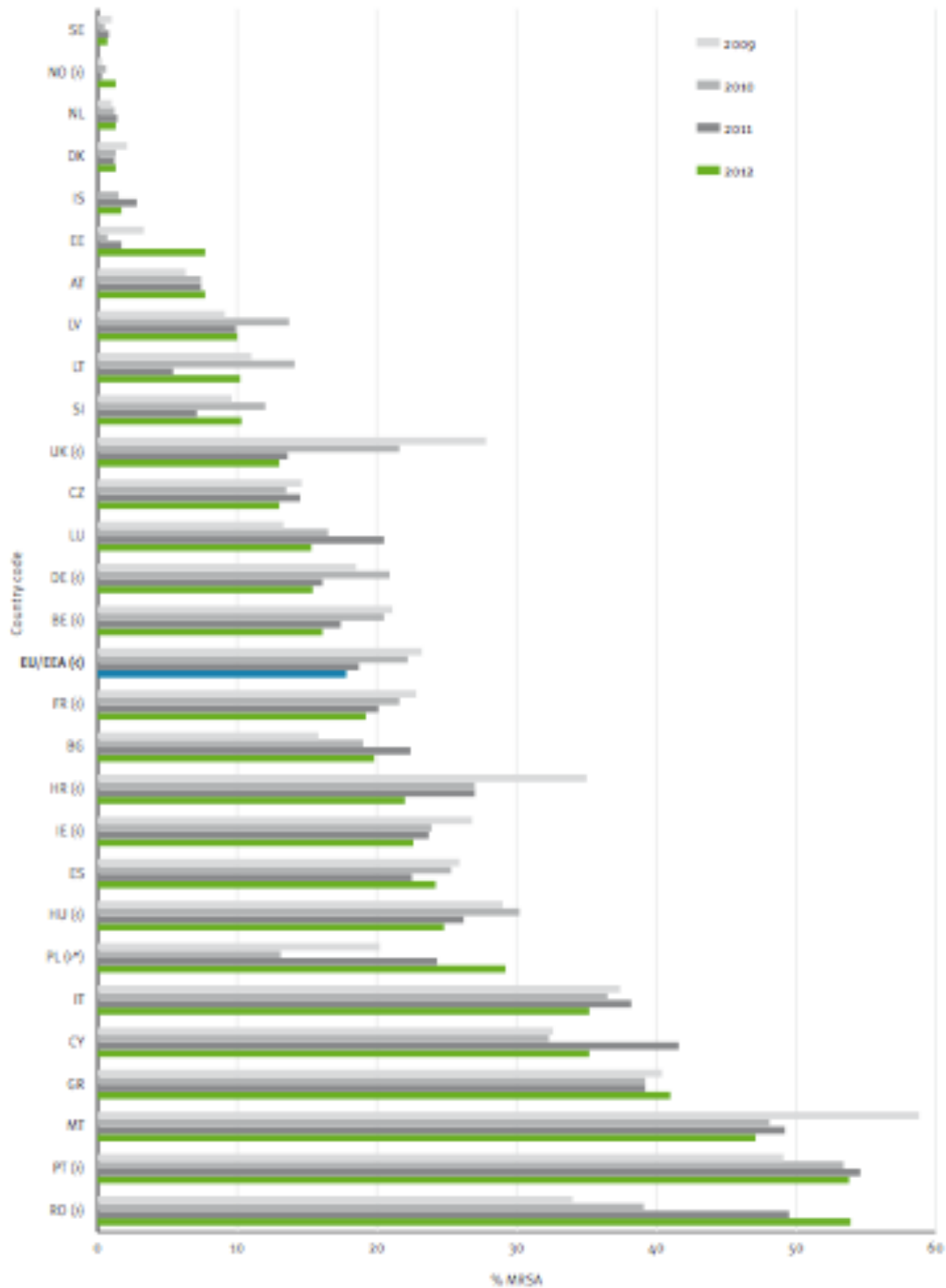
### Antibiotic resistance from 2003 to 2012

**Table 2: Annual percentage (%) of antimicrobial non-susceptible and resistant isolates, 2003-2012**

Microorganism by antimicrobial class	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Streptococcus pneumoniae</i>										
Penicillin R	1	<1	2	<1	2	1	1	<1	<1	<1
Penicillin RI	5	3	4	3	4	5	3	3	5	5
Macrolides RI	13	13	11	12	10	6	4	5	6	7
<i>Staphylococcus aureus</i>										
Oxacillin/Meticillin R	44	44	44	42	36	31	28	22	14	13
<i>Escherichia coli</i>										
Aminopenicillins R	55	53	56	57	55	61	62	62	63	63
Aminoglycosides R	4	6	8	7	7	7	7	8	8	9
Fluoroquinolones R	11	14	17	20	18	15	18	17	18	17
3rd gen. Cephalosporins R	3	3	6	8	9	7	9	9	10	13
Carbapenems R	-	-	-	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecalis</i>										
Aminopenicillins RI	-	-	2	3	4	2	2	6	4	4
HL Gentamicin R	-	-	47	52	31	42	38	39	16	29
Vancomycin R	-	-	2	1	2	4	2	1	2	1
<i>Enterococcus faecium</i>										
Aminopenicillins RI	-	-	84	78	82	83	91	84	90	93
HL Gentamicin R	-	-	53	18	35	7	38	31	56	54
Vancomycin R	-	-	33	18	21	28	13	10	9	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>										
Aminoglycosides R	-	-	6	8	9	6	5	5	4	6
Fluoroquinolones R	-	-	12	13	12	7	6	7	5	7
3rd gen. Cephalosporins R	-	-	12	11	13	7	7	10	5	12
Carbapenems R	-	-	<1	<1	<1	1	<1	<1	<1	<1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>										
Piperacillin R	-	-	2	1	5	2	3	4	4	3
Ceftazidime R	-	-	3	3	7	4	5	5	5	4
Carbapenems R	-	-	9	6	10	6	8	6	6	6
Aminoglycosides R	-	-	4	4	5	3	1	2	3	2
Fluoroquinolones R	-	-	8	8	9	8	7	7	6	5

Tabell 11:<sup>27)</sup>

**Figure 3.44. Staphylococcus aureus. Trends of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2009–2012**



Countries not reporting data for all four years were excluded from the analysis.  
 The symbols > and < indicate significant increasing and decreasing trends, respectively. The asterisks indicate significant trends in the overall data that were not supported by data from laboratories consistently reporting for all four years.  
 EU/EEA refers to the population-weighted mean percentage.

## Konklusjon:

Formålet med oppgaven var å få bedre innblikk i antibiotikaresistens som fenomen og problem i dagens globale samfunn, og hvordan man prøver å håndtere dette. Dette har jeg gjort ved å bruke faglitteratur, epidemiologiske rapporter som NORM og EARSS, og å se på holdningene i samfunnet og til dels i media.

Ved å se på tabeller og epidemiologiske data er det tydelig forskjell mellom de nordiske landene som over lengre tid har hatt mer konservativ bruk av antibiotika, og sør-øst europeiske land som har en langt mindre kontrollert bruk av de forskjellige antibiotika. Det er for eksempel langt større prevalens av MRSA i Romania enn i Norge.

Da det også er en tydelig reduksjon av resistensutbredelse i Storbritannia etter at de innførte lignende konservative regimer og overvåking av antibiotikabruk som man har i Norden, styrkes hypotesen om at dette er veien å gå.

Likevel har det vært en økning i MRSA og resistensutvikling i Norge de siste årene, noe som mest sannsynlig skyldes reising over landegrenser og dermed spredning fra andre land. Dette kan bety at det i lengden ikke vil holde at Norden har et konservativt og effektivt antibiotikaregime hvis ikke resten av Europa har det samme.

Hvis man konkluderer med at begrenset antibiotikabruk og alternative tiltak er de mest effektive tiltak mot resistensutvikling, og at vår stadig mer globale verden fører til at et lands resistensproblem raskt kan spre seg til andre land, bør det være sterk motivasjon for å få til en mer global og samstemt holdning for å bekjempe resistensutvikling. Man bør jobbe for å få innført planer for konservativ bruk av antibiotika også i andre land, da det forhåpentligvis vil ha en gunstig effekt for alle parter. Det må også nevnes at konservativ bruk av antibiotika også bør gjelde veterinære felt.

Et annet mål bør være å få redusert behovet for antibiotika, og dermed bruken av antibiotika og utviklingen av antantibiotikaresistens. For å oppnå dette bør man sette fokus på alternative tiltak for å hindre smitte og spredning av infeksjoner.

Rent drikkevann, vaksiner, rutiner for isolering og hygieniske tiltak som økt fokus på håndvask kan gjøre en viktig forskjell for spredningen av resistente bakterier. Hvis flere land fikk økt tilgang til disse tiltakene vil man kunne begrense spredning av infeksjoner også på et globalt nivå. Ved å hjelpe andre land med å styrke forebygging vil man også hjelpe seg selv.



Det er relevant å nevne at WHO i april 2014 ga ut en rapport på over 250 sider som omhandler hvor stort og alvorlig problem antibiotikaresistens har blitt i verden. Rapporten er et resultat av et samarbeid mellom medlemslandene og en rekke andre stater. Den konkluderer med at et globalt samarbeid, samt å overvåke utvikling av antibiotikaresistens og effekt av ulike tiltak, er nødvendig for å kunne oppdage nye trusler og utvikle en felles plan for å motarbeide antibiotikaresistens. Rapporten skal være utgangspunkt for måling av utvikling i framtiden.<sup>28)</sup> (Rapporten har ikke vært grunnlag for denne oppgaven.)

## Referanser:

- 1) Kruse H, ”Antimicrobial Resistance – Epidemiological Aspects”, 1994, s.9 – 29
- 2) Statens institutt for folkehelse, Oslo, Plan for å motvirke antibiotikaresistens (1999), tilgjengelig fra:  
[http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rapporter\\_planer/planer/1998/plan-for-a-motvirke-antibiotikaresistens.html?id=101959](http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rapporter_planer/planer/1998/plan-for-a-motvirke-antibiotikaresistens.html?id=101959)
- 3) Goering R, Dockrell H, Zuckerman M et al, Mims’ Medical Microbiology 4th edition, 2008, s. 445 – 505
- 4) Divisjon for diagnostikk og teknologi/Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Ahus, ”Resistensbestemmelse” (2014), tilgjengelig fra:  
[http://old.ahus.no/eqs/labhbok/docs/doc\\_19973/index.html](http://old.ahus.no/eqs/labhbok/docs/doc_19973/index.html)
- 5) Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Mer om antibiotika og antibiotikaresistens, 2012, tilgjengelig fra: <http://www.unn.no/om-antibiotika-og-resistens/category8925.html>
- 6) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, ”NORM/NORM-VET”, 2012, s. 5
- 7) Department of health, UK government, ”UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018”, s 14 – 16
- 8) Molton J, Tambyah P, Ang B, Ling M, Fisher D, ” The Global Spread of Healthcare-Associated Multidrug-Resistant Bacteria: a Perspective from Asia”, Tidsskriftet Clinical Infectious Diseases Advance Access 2013; doi: 10.1093/cid/cit020
- 9) Simonsen G.S, NORM UNN, ”Antibiotikaresistens – utvikling og hovedutfordringer”, tilgjengelig på: <http://www.fhi.no/dokumenter/0d23fe55dc.pdf>

- 10) McDaniel B., "What are the Benefits of Using Weighted Averages?", eHow, lest: 15.mai 2014, tilgjengelig fra: [http://www.ehow.com/info\\_8592694\\_benefits-using-weighted-averages.html](http://www.ehow.com/info_8592694_benefits-using-weighted-averages.html)
- 11) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, "NORM/NORM-VET", 2012, s. 7 – 9
- 12) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, "NORM/NORM-VET", 2012, s. 21
- 13) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, "NORM/NORM-VET", 2012, s. 71
- 14) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, "NORM/NORM-VET", 2012, s. 72
- 15) European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), "Antimicrobial resistance surveillance in Europe", s 1
- 16) European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), "Antimicrobial resistance surveillance in Europe", s. 59 - 62
- 17) U.S. Food and Drug Administration, "FDA's Strategy on Antimicrobial Resistance - Questions and Answers", 2014, tilgjengelig fra: <http://www.fda.gov/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/cm216939.htm>
- 18) Poland G.A, Jacobsen R. M, "The Age-Old Struggle against the Antivaccinationists", Tidsskriftet The New England Journal of Medicine 2011; 364; 97 - 99
- 19) Mc Cay P.H, Ocampo-Sosa A.A, Fleming, G.T.A, "Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture", tidsskriftet Microbiology 2010; 156; 30 - 38
- 20) Langaas HC, Eriksen AK, "Riktig bruk av penicillin", Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2014, tilgjengelig fra; [http://relis.no/Publikasjoner/2014/Riktig\\_bruk\\_av\\_penicillin](http://relis.no/Publikasjoner/2014/Riktig_bruk_av_penicillin)
- 21)Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, "NORM/NORM-VET", 2012, s.15

- 22) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, ”NORM/NORM-VET”, 2012, s. 16
- 23) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, ”NORM/NORM-VET”, 2012, s. 20
- 24) Folkehelseinstituttet, UNN, veterinærinstituttet, ”NORM/NORM-VET”, 2012, s. 25
- 25) European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), “Antimicrobial resistance surveillance in Europe”, s. 61
- 26) European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), “Antimicrobial resistance surveillance in Europe”, s. 202
- 27) European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), “Antimicrobial resistance surveillance in Europe”, s. 60
- 28) Verdens helseorganisasjon (WHO), Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014, april 2014