

RESISTENS

Hvordan kan man overvåke Resistensproblematikken

**5.årsoppgave i Stadium IV – medisinstudiet ved
Universitetet i Tromsø**

Gunhild Hansen, kull 97

Veileder: Lars Vorland

Tromsø, 26.08.2002

Innhold

Sammendrag.....	3
Innledning.....	4
Metode.....	5
Antibiotika.....	6
Virkningsmekanismer for antibiotika.....	6
Bakteriens cellevegg.....	6
Proteinsyntesen.....	6
Nukleinsyresyntesen.....	7
Cellemembranfunksjonen.....	7
Antibiotikaresistens.....	7
Resistensutvikling hos bakterier – overføring av resistensgener.....	8
Mutasjoner	8
Overføring av nytt DNA.....	8
Resistensproblematikken.....	10
Enterobakterier.....	10
Gonokokker.....	10
Stafylokokker.....	11
Tuberkelbakterier.....	11
Forbruk av antibiotika til mennesker.....	12
Forbruk av antibiotika til dyr.....	13
Hvordan kan man overvåke resistensproblematikken.....	15
Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).....	15
Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober (NORM).....	16
Prøvetaking, mikrobiologiske metoder og behandling av data i NORM.....	17
Innsamling av data angående forbruk av antibiotika.....	18
Oversikt over antibiotikaforbruk og resistensforhold hentet fra rapporten NORM NORM-VET 2000.....	18
Overvåking av antibiotikabruk.....	21
Reseptbasert legemiddelstatistikk reseptbasert overvåking av antibiotika til oppdrettsfisk.....	21
Smitteverntiltak.....	23
Forskning.....	24
Kommentarer – oppsummering.....	26
Litteratur.....	28
Vedlegg 1 Forbruket av antibiotika til systemisk bruk i Norden 1975-1997.....	31
Vedlegg 2 Forbruket av antibiotika til systemisk bruk i Norge 1980-1997.....	32
Vedlegg 3 Forbruket av antibiotika til systemisk bruk i Norge 1995-2000.....	33
Vedlegg 4 Forholdet mellom grupper antibiotika til systemisk bruk i Norge 2000....	34

Sammendrag

Nasjonalt folkehelseinstitutt (tidligere Statens institutt for folkehelse) gav i 1999 ut en plan for å motvirke antibiotikaresistens. Arbeidet ble stimulert gjennom en statlig tiltaksplan utgitt av Sosialdepartementet og Helsedepartementet (tidligere Sosial- og helsedepartementet) i 2000.

Formålet med oppgaven er å se om regjeringens tiltaksplan, ” Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004) er iverksatt og gjennomført og å få innsikt i rapporteringsrutiner angående resistensproblematikken.

Den grunnleggende fremgangsmåten er litteraturstudie.

Fra regjeringens tiltaksplan har jeg sett nærmere på følgende tiltak: Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober (NORM), reseptbasert overvåking av antibiotikabruk til oppdrettsfisk, reseptbasert legemiddelstatistikk, smitteverntiltak og forskning.

Med tanke på oppgavens problemstilling ” hvordan kan man overvåke resistensproblematikken ” har jeg valgt å legge hovedvekten på tiltaket om å etablere et norsk overvåkingssystem for resistente mikrober.

Det foregår fortsatt overvåking i MSIS av infeksjoner forårsaket av visse resistente mikrober. Nye resistensforhold er også inkludert i MSIS. Det vurderes jevnlig om flere resistensforhold skal gjøres meldepliktige.

NORM ble etablert i 1999 på bakgrunn av økende antibiotikaresistens i mange land. Den første rapporten fra NORM NORM-VET 2000 viser en meget god oversikt over resistensforhold til utvalgte mikrober og gir også en oversikt over antibiotikaforbruket i Norge gjennom de siste år.

Reseptbasert overvåking av antibiotikabruk i oppdrettsfisk foregår enda etter 12 års drift. Denne overvåkingen avslørte et stort antibiotikaforbruk i næringen, noe som førte til at effektive tiltak ble iverksatt.

Reseptbasert legemiddelstatistikk er enda ikke iverksatt. Helsedepartementet skal ta endelig stilling til prosjektet i høst.

Når det gjelder smitteverntiltak har Helsedirektoratet utgitt en veileder for bruk av isolering til å forebygge smittespredning i helseinstitusjoner. Veilederen er enda ikke godkjent på grunn av uenighet om antall isolater som bør opprettes. Ved kontakt med 2 norske sykehus hadde begge opprettet flere nye isolater i løpet av det siste året.

Norges forskningsråd fikk i 2000 ansvar med å forvalte 2 millioner kroner til stimulering av forskning på antibiotikaresistens. Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens, Universitetssykehuset Nord-Norge ble opprettet i 2000.

Etableringen av NORM er et viktig tiltak med tanke på overvåking av resistensproblematikken. NORM og NORM-VET bør også i fremtiden samarbeide om resistensovervåkingen.

Innledning

Den første oppblomstringen av antimikrobiell kjemoterapi startet på 1930- og 1940-tallet.(1). Bruk av antibiotika har spart utallige liv og forandret den medisinske behandlingen av infeksjonssykdommer radikalt. Tallet på infeksjonssykdommer sank. Dette skyldtes ikke bare bruk av antibiotika. Bedre sosiale kår med lavere beboertetthet er en viktig faktor. Økt kunnskap om smittestoffenes egenskaper og smitemekanismer og derav fornuftige smitteverntiltak har ført til nedgang i spredning av smittestoff. Vaksiner har ført til reduksjon av mange sykdommer og bidratt til økt immunitet blant folk.(2).

Økt bruk av antibiotika og økt spredning av resistente mikrober har i den senere tid ført til økt resistensutvikling hos bakterier.

I dag er antibiotikaresistens et økende problem over hele verden. Det berører behandlingen av infeksjonssykdommer hos både mennesker og dyr. Antibiotikaresistens fører til økt sykdom og død, og til økte kostnader for samfunnet. Det er i dag vel dokumentert at det er en sammenheng mellom antibiotikaforbruket og forekomst av resistens.(3).

I 1999 gav Nasjonalt Folkehelseinstitutt ut en plan for å motvirke antibiotikaresistens.

Prosjektgruppa som utarbeidet planen ble oppnevnt av Sosialdepartementet og Helsedepartementet i brev av 6. juli 1998. ”Regjeringen har nå bestemt at det skal lages en koordinerende plan for å motvirke antibiotikaresistens i landet.”(4).

Prosjektgruppa foreslo at arbeidet skulle stimuleres gjennom en statlig handlingsplan over 5 år, fra 2000 til 2004. I den forbindelse gav regjeringen ut en tiltaksplan i 2000, ”Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004).”

Bakgrunn for oppgaven er Nasjonalt Folkehelseinstituttts rapport, ”Plan for å motvirke antibiotikaresistens ” og regjeringens tiltaksplan, ”Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004).

Overordnet mål i regjeringens tiltaksplan var å bevare antibiotika som gode og virksomme legemidler mot infeksjonssykdommer i det 21. århundre gjennom å motvirke utviklingen og spredning av antibiotikaresistens.

Regjeringens tiltaksplan hadde følgende hovedmål for perioden 2000-2004: Oppnå bedre kunnskap om antibiotikabruk, økt kunnskap om forekomst av resistente mikrober hos mennesker og dyr og i matvarer og miljø, oppnå bedre kunnskap om årsaker til utvikling og spredning av antibiotikaresistens, bruk av antibiotika til mennesker og dyr skal forbedres og smittevernet for mennesker og dyr skal forbedres. (5).

Jeg vil i denne oppgaven studere nærmere følgende tiltak fra regjeringens tiltaksplan: Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober (NORM), reseptbasert overvåking av antibiotikabruk til oppdrettsfisk, reseptbasert legemiddelstatistikk, smitteverntiltak og forskning, med hovedvekt på Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober.

Jeg vil takke veileder for god rettleiding underveis i oppgaven.

Vedlegg nr. 1 og 2 er gjengitt med tillatelse fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt, ved Preben Aavitsland.

Vedlegg nr. 3 og 4 er gjengitt med tillatelse fra NORM ved Dag Halvorsen.

Tromsø, august 2002.

Metode

Oppgaven er basert på et litteraturstudium. I den del av oppgaven som omhandler problemstillingen, ” Hvordan kan man overvåke resistensproblematikken ”, har jeg i tillegg innhentet informasjon fra muntlige kilder.

Kilde nr. 6 og 8, Medical microbiologi 1. utg. og Illustrert farmakologi Bind 2, 1. utg., er fagbøker brukt tidligere på medisinstudiet.

Anbefalt litteratur fra veileder var:

- a. Rapporten Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.
- b. Rapporten Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004), Sosialdepartementet og Helsedepartementet.
- c. Rapporten NORM NORM-VET 2000, Universitetssykehuset Nord-Norge, Norsk zoonosesenter, Oslo.
- d. Rapporten Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents, the stationery office, London.
- e. Rapporten The Copenhagen Recommendations report from the Invitational EU Conference on the Microbial Threat, ministry of Health, ministry of food, Agriculture and Fisheries, Denmark
- f. Rapporten The Path of Least Resistance, Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistanc.

Nr. e ble ekskludert på grunn av at jeg har lagt hovedvekten på resistensproblematikken i Norge.

Nr. f ble ekskludert da jeg følte at jeg hadde nok litteratur angående fagopplysninger om resistensproblematikken.

Når det gjelder den delen av oppgaven som omhandler selve problemstillingen har jeg i tillegg innhentet informasjon og opplysninger fra ledende fagfolk på området via telefonsamtaler og møter.

Disse er:

Kilde nr.45 Preben Aavitsland, overlege ved MSIS Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

Kilde nr. 51 Bjarne Bjørsol, veterinær Fiskeridepartementet.

Kilde nr. 52 Kari Furu, seniorrådgiver Helsedepartementet

Kilde nr.56 Lars Vorland, avdelingsoverlege Dr.med. Mikrobiologen Universitetssykehuset Nord-Norge.

Kilde nr. 57 Anne Mette Kock, hygienesykepleier, Haukeland sykehus

Kilde nr. 58 Trond Jacobsen overlege, Mikrobiologen St. Olavs Hospital

Kilde nr.61 Arnfinn Sundsfjord, overlege Dr.med. Mikrobiologen Universitetssykehuset Nord-Norge.

Følgende av disse kildene var anbefalinger fra veileder: 45, 56, 58 og 61.

Kilde nr. 51, 52 og 57 har jeg innhentet opplysninger fra ved å kontakte det aktuelle fagområde.

Kilde nr.11, 12,13, 14, 18,19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 54 og 55 er kilder hentet fra litteraturhenvisningen i rapporten Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

Antibiotika

Antibiotika er naturlige produkter som dannes av sopp og bakterier. Antibiotika kan inhibere vekst av (bakteriostatisk) eller drepe (baktericid) andre mikroorganismer. Kjemoterapeutiske stoffer er kunstig fremstilte stoffer med de samme egenskapene. Penicilliner, tetracykliner og aminoglykosider er eksempler på naturlige produkter. Noen antibiotika er rent syntetisk fremstilt, og termen antibakterielle midler brukes derfor i stedet. Eksempler på rent syntetisk fremstilt antibiotika er sulfonamider og fluorokinoloner. (6). I denne oppgaven vil jeg bruke ordet antibiotika både om de naturlig produserte antibiotika, kjemoterapeutiske stoffer og på de øvrige antimikrobielle midler.

Virkningsmekanismer for antibiotika

Antibiotika er giftig for bakterier og utøver sin virkning stort sett uten å skade vertscellene. Denne selektive toksisiteten lar seg gjøre fordi antibiotika virker på bakteriestrukturer som er forskjellige fra strukturer hos vertscellene eller at antibiotika virker på strukturer som vertscellene ikke har.

De fire hovedmål for antibiotika er bakteriens celleveggsyntese, proteinsyntese, nukleinsyresyntese og cellemembranfunksjonen.(7).

Bakteriens cellevegg

Celleveggen til bakterien består av makromolekylet peptidoglycan som er et nettverk av aminosukkerkjeder koplet sammen med små peptider. Celleveggen er et egnet angrepsmål for antibiotika siden celleveggstrukturen hos bakterier er helt forskjellig sammenlignet med strukturer i dyre- og menneskeceller.

Antibiotika virker ved å hindre syntese av celleveggens byggesteiner eller ved å hindre sammenkoplingen av komponenter til makromolekyl. Celleveggen er en livsnødvendig struktur for bakterien og antibiotika som har celleveggen som sitt angrepsmål vil som oftest være bakteriedrepende (baktericid). Eksempler på slike stoffer er:

Betalaktamer (med undergruppene penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer og karbapenemer).

Glykopeptider (med stoffene vankomycin og teikoplanin).

Proteinsyntesen

Bakterier har noe annerledes konstruerte ribosomer enn høyerestående celler fra dyr og mennesker. Ribosomer er cellens proteinfabrikker som leser av genenes koder og lager proteiner. Antibiotika som har proteinsyntesen som angrepsmål hemmer selektivt bakteriens Proteinsyntesen. Eksempler på slik antibiotika er:

Aminoglykosider (stoffene streptomycin og gentamicin)

Tetracykliner (stoffene tetracyklin og doksycyklin)

Makrolider (erytromycin)

Linkosamider (klindamycin)

Kloramfenikol

I denne gruppen er aminoglykosider bakteriedrepende mens de andre stort sett er bakteriehemmende. (8).

Nukleinsyresyntesen

Antibiotika som hemmer nukleinsyresyntesen kan også innvirke på bakteriens proteinsyntese og metabolske prosesser. Eksempler på antibiotika som har nukleinsyresyntesen som mål er sulfonamider, trimetoprim og kinoloner (fluorokinoloner).

Sulfonamider og trimetoprim hemmer syntesen av folinsyre (tetrahydrofolat). For at bakterien skal kunne danne nukleinsyrebasen er den avhengig av nysyntese av folinsyre.

Humane celler kan nyttiggjøre seg folinsyre via kosten. Dermed oppnår man en selektiv toksisk effekt på bakterier ved bruk av antibiotika som hemmer folinsyresyntesen.

Kinoloner hemmer bakteriens DNA-gyrase, et enzym som er viktig for å dempe "stress" i DNA-molekylet. Hemming av DNA-gyrase fører til at DNA-replikasjonen uteblir. Det kreves betydelig større doser kinoloner enn det som er nødvendig for å virke på bakterier for å hemme prosessen i humane celler. Sulfonamider og trimetoprim er bakteriehemmende mens kinoloner er bakteriedrepende. (9).

Cellemembranfunksjonen

Bakteriecellemembranens struktur er forskjellig fra cellemembranen til dyr og mennesker og tillater derfor selektiv toksisitet. Det er få antibiotika som har cellemembranen som sitt angrepsmål sammenlignet med andre typer antibiotika. Polymyxin er et antibiotika som går til angrep på cellemembranens fosfolipider. Colistin (polymyxin E) er det mest brukte polymyxin, og har bakteriedrepende effekt. (10).

Antibiotikaresistens

Med antibiotikaresistens menes en mikrobes evne til å motstå antibiotika. Bakgrunn for resistensutvikling er endringer i bakteriens egenskaper som gjør den i stand til å overleve under nye miljøbetingelser (adapsjon). Fra naturens side er bakterien svært tilpassningsdyktig. Den er tilpasset alle økologiske nisjer. Ved økologisk forandring vil noen bakterier ha evne til å tilpasse seg de nye betingelsene. Det er stor variasjon i bakteriernes egenskaper. Årsaker til denne variasjonen er mutasjoner og overføring av arvestoff mellom bakterier.

Det vil skje et naturlig utvalg av de mikrober som har resistens mot et bestemt antibiotika. De utvalgte bakteriene vil ha stor overlevelsessevne under nye betingelser som for eksempel et antibiotikaangrep

Observasjoner som er gjort i antibiotikaæraen viser uten tvil at bakterier har stor evne til å overleve ved tilpasning til nye miljøer etter darwinistiske prinsipper. Bakterier som ble funnet i prøver fra syke mennesker fra tiden før antibiotika kom i bruk, bekrefter at ervervet resistens mot disse antibiotika da var fraværende.(11 , 12).

Når det gjelder tilpassingsmekanismer dreier det seg trolig om at naturlig resistente mikrober får fortrinn slik at følsomme mikrober fortregnes. Naturlig resistente bakterier er født motstandsdyktige ved at de mangler egenskaper eller strukturer som et antibiotika angriper, ved at antibiotika ikke når fram til mål-molekylet, en permeabilitetsbarriere eller at bakterier naturlig produserer antibiotikanedbrytende enzymer.

Følsomme bakterier kan miste sin følsomhet (ervert resistens) ved at det skjer genetiske forandringer hos dem. I de siste seksti år har dette funnet sted i sterk grad.

Mikrober som selv har produsert antibiotika er en svært viktig kilde til antibiotikaresisensgener. I tillegg finnes det bakterier som lager stoffer som modifierer antibiotikas giftighet for bakteriene. I dette tilfellet utnytter bakterien gener som koder for enzymer som opprinnelig hadde andre funksjoner i cellen. Gener fra naturlig resistente bakterier kan tas opp av følsomme bakterier, og resistente gener spres da videre. (13, 14). Det biokjemiske grunnlaget for resistensutvikling kan skyldes tre ulike endringer eller kombinasjoner av dem:

1. Midlets mål molekyl endres. Dette fører til at midlet ikke bindes effektivt nok. Endringen i mål molekylet kan blant annet føre til nedsatt tiltrekningskraft eller et nytt mindre påvirkelig mål molekyl.
2. Nedsatt konsentrasjon av midlet ved mål molekylet som blant annet skyldes nedsatt gjennomtrengelighet av midlet.
3. Innaktivering av midlet ved for eksempel nedbrytning av midlet. (15).

Resistensutvikling hos bakterier – overføring av resistensgener

Arvematerialet til både dyreceller og bakterier består av deoksyribonukleinsyre (DNA). Bakteriene har bare ett enkelt kromosom, men kan i tillegg ha arvestoff utenfor kromosomet i form av plasmider. Ervert resistens kan oppstå på to måter: mutasjoner og overføring av nytt DNA.

Mutasjoner

Mutasjoner er forandringer i bakteriearvestoffet (DNA). Mutasjoner fører til endringer i nukleotidsekvensen. Dette kan skje spontant eller ved ytre påvirkninger. Ytre påvirkninger kan være sterkt sollys, temperaturforandringer eller kjemiske påvirkninger. Mutagener brukes som et fellesord på de ytre påvirkninger. Selv om nukleotidsekvensen forandres og det oppstår en ny genotype vil det nødvendigvis ikke føre til påvisbare forandringer i fenotypen, organismens egenskaper. (16) Forandres fenotypen slik at bakterien får nye egenskaper kan konsekvensen bli at bakterien blir mer motstandsdyktig overfor et antibiotikum. Forandringer av egenskaper hos bakterier ved mutasjoner vil direkte nedarves til neste generasjons bakterier. Dette kalles vertikal overføring av egenskaper.

Overføring av nytt DNA

Bakterier kan ta opp nytt genmateriale fra omgivelsene. Dette kalles horisontal overføring og kan skje på flere måter:

Transformasjon

Ved transformasjon tar bakterien opp fritt DNA fra omgivelsene (nabobakterier) og integrerer dette i sitt eget DNA. Endringene i bakterienes egenskaper kan være svært fordelaktig. Transformasjon foregår ofte i naturen og kan på lang sikt gi endringer i bakteriens egenskaper. Endringer som gir resistens er for tiden viktig hos pneumokokker, Haemophilus influenzae og neisserier.(17).

Transduksjon

Ved transduksjon blir bakterien infisert av en bakteriofag, et virus som har bakterier som vertsceller. Bakteriofagen bringer med seg DNA fra andre bakterier. Dette fenomenet er mest kjent som mekanisme for overføring av penicillinresistens (ved enzymet betalaktamase) mellom stafylokokker.(17).

Konjugasjon

Her skjer det en overføring av arvestoff ved direkte kontakt mellom to bakterier. Dette skjer både mellom nært beslektede bakterier og mellom fjernere beslektede bakterier.

Genelementer

Genetisk informasjon kan overføres ved hjelp av genelementer kalt plasmider og transposomer.

Plasmider

Plasmider er separate DNA-elementer som kan inneholde gener både for egen formering og egen overføring til nabobakterier. Plasmidoverføring er spesielt viktig ved antibiotikaresistens. I de fleste tilfeller av resistens er det de naturlig resistente gener i overført plasmid (R-faktor) som er årsak. Disse R-faktorene ser ut til å ha eksistert før antibiotika ble tatt i bruk. R-faktorer er blitt spredt i mange bakteriearter som et resultat av seleksjon.

Transposomer

Transposomer er gener som kan forflytte seg fra et sted til et annet i genomet, såkalte hoppegener. Transposomene er i stand til å bevege seg fra en organisme til en annen eller fra et kromosom til et plasmid innen en bakterie. En type transposomer er til stede i plasmider. Antibiotikaresistente gener er ofte komponenter av plasmidtransposomer. Plasmidtransposomene kan også bytte plass med gener fra DNA-kromosomet (hovedkromosomet). Bakteriestammer som er blitt resistente mot ett antibiotika erverver ofte resistens mot flere. Transposomer og plasmider er en mulig forklaring på fenomenet. (16).

Resistensproblematikken

Antibiotikaresistens er et stort offentlig helseproblem i Europa. Internasjonal spredning av mikroorganismer fører til at antibiotikaresistens ikke lenger kan ses på som et nasjonalt problem. Det er et europeisk og globalt problem og krever en felles strategi.

Det er et komplekst forhold mellom forbruk av antibiotika og forekomst av antibiotikaresistente mikroorganismer. Utbredelsen av resistente mikroorganismer finnes både i sykehus og i samfunnet for øvrig. Hovedveien for overføring av resistente mikroorganismer fra dyr til mennesker går gjennom ernæringskjeden.

Farmasøytiske selskaper gjør store anstrengelser for å fremstille nye antibiotiske midler, og de bør oppmuntres til å fortsette dette viktige arbeidet. Men man kan ikke forvente at nye typer antibiotika skal løse problemet i nær fremtid. Det vil derfor være viktig å introdusere en fornuftig bruk av antibiotika for å unngå en videre økning i antibiotikaresistensen.

Internasjonalt har det de siste 20 år vært en akselerende økning i antibiotikaresistente bakterieisolater. Utviklingen har også skjedd i Norden og Norge men den har vært mindre uttalt her. Økningen av antibiotikaresistente bakterier skyldes økt forbruk av antibiotika og økt spredning av resistente bakterier via for eksempel dårlig sykehus hygiene.

Utviklingen av resistens skjer ofte over lang tid og kan dels forklares ved at prosessene som kan bestå av flere små steg eller meget sjeldne hendinger bruker tid på å bli tydelige. Men man kan ikke av den grunn undervurdere problemet med resistensutvikling (14).

Eksempler på bakteriegrupper hvor det er oppdaget antibiotikaresistens er enterobakterier, gonokokker, stafylokokker og tuberkelbakterier:

Enterobakterier

Bakteriegruppen er en del av normalfloraen i tarmen hos mennesker og dyr. *Escherichia coli*, *klebsiella* og enterobakter tilhører denne bakteriegruppen. De er svært hyppige årsaker til infeksjoner som for eksempel urinveisinfeksjoner, sårinfeksjoner etter kirurgiske inngrep, bukhinnebetennelse og blodforgifning.

Noe av vår normalflora byttes jevnlig ut gjennom matinntak og via kontakt med andre mennesker. En god indikator på forurensning med avføring er forekomst av enterobakterier i mat og vann. Dette avspeiler også en mulighet for resistensoverføring. (18, 19).

Da medikamentet ampicillin ble markedsført for 30 år siden var mange enterobakterier følsomme for medikamentet. I dag er resistens et betydelig problem da 30-40 % av alle *E. coli*-isolater er ampicillinresistente mot under 10 % før 1980. (20, 21). På 1970 tallet var samme bakterieart svært følsom for trimetoprim-sulfa; i dag er forholdet i ferd med å bli det samme som for ampicilin.

Gonokokker

Fra midten av 1970 tallet er gonokokker blitt mer og mer resistente for penicillin. 25 % av gonorétilfellene som ble meldt til MSIS i 1998 var forårsaket av penicillinresistente gonokokker. Penicillinmedikamenter kan derfor ikke lenger benyttes som standardbehandling ved gonoréinfeksjoner. Fluorokinoloner er nåværende standardbehandling (22), men det er allerede rapportert om resistente stammer som er blitt importert med norske menn fra

Thailand og Filippinene. (23). Denne utviklingen må følges nøye, og den enkelte pasient må oppfølges til han er helbredet og smittefri.

Stafylokokker

Meticillinresistens hos stafylokokker ble første gang beskrevet i 1961. Meticillinresistens fører til at en ikke lenger kan bruke noe betalaktamantibiotikum i behandlingen av infeksjoner forårsaket av slike bakterier.

Hos gule stafylokokker (*staphylococcus aureus*) har problemet i Norge vært lite, bortsett fra et stort utbrudd i Trondheim på midten av 1970 tallet. Meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA) er stort sett et sykehus- og sykehjemsproblem. Det har vært ca 20 tilfeller i Norge per år mens opp til 50% av alle stafylokokkinfeksjoner i enkelte sykehusavdelinger i USA og i Sør-Europa er forårsaket av slike bakteriestammer. I 1998 har vi både i Norge og i Sverige sett en betydelig økning. Antall infeksjoner med MRSA meldt til MSIS fra 1995 til 1998 er henholdsvis 21, 17, 25 og ca 50.

Hvite stafylokokker er typiske opportunistiske bakterier, det vil si at de forårsaker infeksjoner ved svekket immunforsvar. Men de er problematiske i mange situasjoner i moderne medisin spesielt ved protesekirurgi. Meticillinresistente hvite stafylokokker (MRSE) har i løpet av de siste 20 år blitt et uttalt problem også i Norge. (over 40-60 % MRSE i enkelte sykehus.) Økningen av meticillinresistente stafylokokker i sykehus kan medføre økt bruk av vankomycin som igjen kan legge grunnlaget for resistensutvikling mot vankomycin hos stafylokokker og også ramme andre bakterier, spesielt enterokokker. (24).

Tuberkelbakterier

Anerkjent strategi og nitidig oppfølging av tuberkulose over flere tiår har ført til at man har hatt god kontroll med sykdommen i de fleste industriland. Slik har det ikke vært i utviklingsland og i det tidligere Sovjet. Situasjonen har vært alvorlig og ute av kontroll flere steder. Økonomiske problemer, manglende vilje eller evne til oppfølging av svake grupper og økt antall immunsvekkede individer, spesielt HIV-infiserte, har ført til betydelige problemer selv i land der situasjonen tidligere har vært under god kontroll.

Tuberkelbakterien (*Mycobakterium tuberculosis*) har svært stor evne til å utvikle resistens. Utviklingen av resistens skyldes mutasjoner, og ikke horisontal genoverføring. Før antibiotikabehandlingen starter hos en pasient vil det derfor alltid finnes noen bakterier som er resistente mot et av de aktuelle medikamentene. Starter behandlingen med bare et medikament for eksempel isoniazid, vil de isoniazidresistente bakteriene overleve. De resistente bakteriene vil raskt kunne formere seg. Dette fører til at pasienten hurtig infiseres med resistente bakterier (ervert resistens). Pasienten kan videre smitte andre. De nye mottakerne vil da ha primær resistens. Det er derfor meget viktig å behandle tuberkulose med flere medikamenter samtidig. Dette fører til at de få isoniazidresistente bakteriene blir drept av andre medikamenter. Bakgrunnen for dette er at det er ingen bakterier som i utgangspunktet er resistente mot flere enn ett medikament.

Primær resistent tuberkulose kan imidlertid gjennom samme mekanismer som ovenfor utvikle resistens mot flere medikamenter og man har da fått en pasient med ervert polyresistens. Tuberkulose er en sykdom som må behandles over flere måneder. Det er stor fare for resistensutvikling hvis ikke behandlingen gjennomføres riktig, for eksempel ved stopp i tilgangen på medikamenter, pasienten slutter å ta medikamentet fordi han føler seg frisk eller ved at helsetjenesten ikke har god nok oppfølging. Problemet er stort i land der tilførselen av medikamenter ofte svikter. Det er meget viktig med et nasjonalt program som sikrer tidlig

diagnose, effektiv behandling og overvåking av sykdommen og tuberkelbakteriene for å forebygge resistens.

Norge har hatt en stabil situasjon, men det kreves påpasselighet. Innvandrere som har tuberkulose kommer regelmessig til landet og noen bringer med seg resistente bakterier. Det er også sett tilfeller av rask utvikling til multiresistens. Dette kan skyldes flytting innenfor landets grenser og manglende koordinert oppfølging av innvandrere.

I 1995, 1996 og 1997 var henholdsvis 0,7 % , 2,8 % og 0,7 % av nyisolerte tuberkelbakteriestammer (ca 150 per år) multiresistente. (25 , 26). Multiresistens defineres som resistens mot de to viktigste antibiotikamidlene, isoniazid og rifampicin.

Situasjonen er helt annerledes i verden for øvrig. Verdens helseorganisasjon har rapportert resultater fra en verdensomspennende kartlegging av resistens ved tuberkulose. Rapporten viste at problemet fantes over hele verden. Estland og Latvia vist seg å være blant de absolutt verst stilte. En norsk-russisk undersøkelse viste at det var høy grad av resistens hos tuberkelbakterier fra pasienter i Nordvest- Russland. (27).

Forbruk av antibiotika til mennesker

For at man skal kunne sammenligne legemiddelforbruket fra land til land og fra år til år benyttes en teknisk måleenhet som kalles definerte døgndoser. Disse angis gjerne per 1000 innbyggere per døgn (DDD / 1000 innbyggere / døgn). (27). DDD blir den antatt gjennomsnittlige døgndosen hos voksne for et legemiddel brukt på dets hovedindikasjon. 50 DDD per 1000 innbyggere per døgn betyr da et forbruk som tilsvarende 5 % av innbyggerne til enhver tid bruker et legemiddel i den vanligste doseringen.

Oversikt over antibiotikaforbruket i Norden har vært tilgjengelig i over 20 år. Forbruket er basert på salg fra grossist til apotek. Gjennom de siste 20 år viser forbruket av antibiotika store forskjeller med Danmark og Norge som lavest og Finland og Island som høyest i forbruk av antibiotika, se vedlegg 1. Bruk av antibiotika i sykehus i Danmark er ikke inkludert i statistikken, men man antar at den trolig ikke utgjør mer enn 15 %. Det er derfor grunn til å undersøke om Danmarks lave forbruk er adekvat og om det finnes årsaker til at resten av Norden skal ha et annet forbruk. Også Danmark arbeider med å få ned forbruket ytterligere. I Sverige har forbruket de siste år sunket etter siste års innsats med å redusere antibiotikaforbruket.

Antibiotikaforbruket i Norge har økt fra 1973 til 1993. Fra 1993 viser det en svak nedgang frem til 1997, se vedlegg 2. Dette viser tall fra Norsk Medisinaldepots grossiststatistikk som viser legemiddelforbruket i Norge; Totalforbruket (antibiotika, midler mot sopp, urinveisantiseptika) økte fra 12.8 DDD / 1000 innb/døgn i 1973 til topp på 18,3 i 1993 for deretter å gå ned til 17.2 i 1997. (28 , 29).

Forbruket i sykehus er lavere enn 15 % av totalforbruket, men antibiotikaforbruket i sykehus representerer en stor kostnad fordi det brukes mer spesialiserte antibiotika som er meget dyre. Av de totale legemiddelkostnadene i sykehus representerer antibiotika ca 25-40 %.

Totalkostnader til antibiotika har forholdsvis økt mer enn den rekvirerte mengden.

Omsetningen i kroner til forbruker var i 1980 129 millioner kroner mot 524 millioner kroner i 1997.

Mellom de nordiske land er det forskjeller i hvilke antibiotika som er de mest brukte. I Danmark er det mest bruk av smalspektrede midler sammenlignet med Norge. I Norge bruker man mer enn dobbelt så mye tetracykliner (brespektret) i andel av totalforbruket sammenlignet med Danmark.

Forbruk av antibiotika til dyr

I tradisjonelt norsk husdyrhold finnes det ingen nøyaktig oversikt over antibiotikaforbruket. Oversiktene er basert på legemiddelgrossistenes statistikk over salg til apotek. Forbruket av antibiotika til oppdrettsfisk og fôrtilsetning er bedre overvåket. Landbruksdepartementet oppnevnte en arbeidsgruppe som i 1997 leverte innstillingen "Vurdering av antibiotikabruk til dyr". Innstillingen gav en omfattende beskrivelse av antibiotikaforbruket til dyr. Det ble anslått at samlet bruk av antibiotika til dyr utgjorde 20 % av totalforbruket i Norge. Det ble solgt 10860 kg antibiotika målt som aktiv substans til husdyr i Norge i 1991. Det var bare en liten nedgang til 10156 kg i 1995. Man fikk først en betydelig nedgang i 1996 med 8720 kg og 7250 kg i 1997. Reduksjonen tilsvarer 29 % fra 1995 til 1997. (30 , 31). Antibiotika brukt i veterinærmedisin er i hovedsak de samme eller kjemisk like dem som benyttes i humanmedisin

Antibiotikaforbruket i fiskeoppdrett er blitt sterkt redusert fra tidlig på 1990 tallet. Det skyldes at man begynte å vaksinere mot sykdommer som kaldtvannsvibriose (*Vibrio salmonicida*) og furunkulose (*Aeromonas salmonicida*). Antibiotikabruk i fiskeoppdrett ble hovedsakelig brukt på disse sykdommene. I tillegg har andre smitteverntiltak blitt satt i verk. Det høyeste registrerte forbruket av antibiotika i fiskeoppdrett ble registrert i 1987. (32).

For å fremskynde veksten til dyr er antibiotika blitt tilsatt fôret, såkalt fôrantibiotika (vekstfremmere). Doser av antibiotika gitt husdyr på denne måten er for små til å behandle sykdom men fremskynder veksten av dyra. Mekanismen for dette er enda ikke avklart. Det er i Norge forbud mot å bruke fôrantibiotika. Det har allikevel blitt gitt enkelte tillatelser fra Statens landbrukstilsyn. Sammenlignet med andre nordiske land bruker Norge lite antibiotika til dyr.

I dag har man sterke holdepunkter for at antibiotikabruk virkelig er årsak til resistensutvikling. Man har flere ganger observert resistensutvikling mot nye antibiotika kort tid etter at de er tatt i bruk. Resistens opptrer oftest der hvor antibiotika brukes mest. (33 , 34). Ved sammenligning mellom land og ved sammenligning mellom sykehusavdelinger stemmer dette. Resistensproblemene er større og mer alvorlige i intensivavdelinger enn for eksempel i øyeavdelinger. Man finner ikke ervervet resistens i bakterier fra før antibiotika ble tatt i bruk.(12).

Gjennom de siste 50 år er det blitt tilført store mengder antibiotika til økosystemet. Det har blitt et seleksjonspress på mange viktige mikrober og som følge av det har resistente mikrober overlevd ved naturlig utvalg.

Via ernæringskjeden overføres resistente mikrober fra dyr til mennesker. Sykdommer og infeksjoner som kan overføres mellom mennesker og andre virveldyr kalles zoonoser. (35). De viktigste zoonoser i Norge er de som spres med næringsmidler og de skyldes bakteriene *Campylobacter*, *Yersina* og *EHEC* . (36). Disse bakteriene finnes i mage-tarmkanalen hos friske dyr. Avføring fra dyra kan forurense kjøttet under slaktning og mennesker kan bli smittet når de spiser kjøttet. Mennesker kan også smittes via drikkevann som er forurenset med avføring fra dyr eller via frukt og grønnsaker ved for eksempel gjødsling eller vanning. Det er stort sett ikke nødvendig med antibiotikabehandling ved disse infeksjonene (zoonoser), men resistens kan være et problem i de tilfeller der behandling er nødvendig.

Når antibiotika blir tilsatt fôret (fôrantibiotika), kan dette føre til resistente enterokokker. Antibiotikumet avoparcin tilsatt fôret benyttes ikke til mennesker men ligner på det viktige antibiotikumet vankomycin. Dette fører til at enterokokkene også blir resistente mot

vankomycin.(37 , 38). Enterokokkene gir ikke sykdom så lenge de befinner seg i tarmen hos mennesket, men de er vanligste årsak til blant annet urinveisinfeksjoner. Mennesker som steller dyr som får antibiotika har mer resistente bakterier i tarmen sammenlignet med andre mennesker

En vesentlig del av resistensutviklingen hos zoonosebakterier skyldes trolig antibiotikabruk hos dyr og i mindre grad antibiotikabruk hos mennesker. (39).

Økningen i forekomst av resistente bakterier hos mennesker skyldes trolig flere faktorer som for eksempel bruk av antibiotika til mennesker, bruk av antibiotika til dyr, import av matvarer som inneholder resistente bakterier og manglende smitteverntiltak som dårlig sykehus hygiene.

Resistente bakterier er ikke mer smittsomme eller mer sykdomsfremkallende enn andre bakterier, men infeksjoner forårsaket av resistente bakterier er vanskeligere å behandle og behandlingen tar ofte lengre tid og dermed kan det bli et mer alvorlig forløp. Ved dårlig behandlingseffekt kan de syke skille ut store mengder bakterier over lengre tid. Dette medfører økt risiko for spredning av resistente bakterier.

Økt antibiotikaresistens i fremtiden kan føre til problemer for samfunnet både av medisinsk og økonomisk art. En økning i antibiotikaresistensen kan medføre lengre sykehusopphold, flere komplikasjoner og dødsfall ved alvorlige infeksjoner. Det kan bli økt behov for å bruke nye antibiotika som koster mer, er mer giftig og har dårligere økologisk profil. Det kan bli behov for hyppigere sykehusinnleggelse. Behovet for økt smitteisolering i sykehus vil øke kravet til bygningsmessige fasiliteter og vil kreve økt personalinnsats. En økning i antibiotikaresistensen vil også kunne medføre et økt behov for spesialisttjenester innen medisinsk mikrobiologi, infeksjonsmedisin, farmakologi og bedre diagnostikk av infeksjoner både i allmenntilmedisin og i sykehus. Det vil bli økt behov for forbedring av sykehus hygiene. Strengere restriksjoner på antibiotikarekvirering, og strengere restriksjoner for antibiotikabruk i landbruket vil også kunne bli konsekvenser av økt antibiotikaresistens.

Hvordan kan man overvåke resistensproblematikken

Antibiotikaresistens kan i mange land karakteriseres som et folkehelseproblem. I Norge er resistens også blitt et problem. Dette gjelder spesielt i sykehus hvor problemet stadig belyses ved behandling av infeksjoner. Når det gjelder allmennmedisin er antibiotikaresistens foreløpig et mindre problem.

Det blir stadig mer resistens blant vanlige sykdomsfremkallende bakterier også i Norge, og man blir kontinuerlig utsatt for import av resistente bakterier gjennom mennesker, dyr og næringsmidler. I Norge har vi mulighet til å bremse utviklingen av resistens gjennom forebyggende tiltak slik at det ikke blir et folkehelseproblem.

Det foregår allerede en rekke aktiviteter i Norge som bidrar til å redusere resistensproblemet. Her kan blant annet nevnes meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og episodiske innsamlinger av bakterieisolater hvor Universitetssykehuset Nord-Norge og Teledab samarbeider om episodisk kartlegging av resistens hos bakterier som er vanlige årsaker til øvre luftveisinfeksjoner.

I 1999 ble det utgitt en rapport, ” Plan for å motvirke antibiotikaresistens ”. Prosjektgruppa, under ledelse av Nasjonalt Folkehelseinstitutt som fikk i oppdrag å utarbeide rapporten, ble oppnevnt av Sosialdepartementet og Helsedepartementet i 1998. Rapporten skulle legge grunnlaget for en femårig handlingsplan, Regjeringens tiltaksplan.. Prosjektgruppas forslag til tiltak tok utgangspunkt i foreliggende tiltak og strukturer, vitenskapelig litteratur og anbefalinger i andre land. Anbefalingene fra prosjektgruppa skulle rettes til statlige, fylkeskommunale og kommunale myndigheter, til rekvirenter av antibiotika og annet helsepersonell, til næringsorganisasjoner, legemiddelindustri, fagforeninger og frivillige organisasjoner, til utdanningsinstitusjoner, og til publikum. (40).

Overvåking av antibiotikaresistens omfatter vedvarende, systematisk innsamling, analyse og tolkning av data om mikrobers resistensforhold og deres betydning for folkehelsen til bruk i planlegging, implementering og evaluering av folkehelse tiltak. (40). Overvåking av resistensproblematikken kan gi økt forståelse av sammenhengen mellom antibiotikabruk og smitteverntiltak på den ene siden og utvikling av resistens på den andre.

Med tanke på overvåking av resistensproblematikken vil jeg se nærmere på meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) , Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober (NORM), overvåking av antibiotikabruk, reseptbasert legemiddelstatistikk, smitteverntiltak og forskning, med hovedvekt på NORM.

Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)

MSIS er underlagt Nasjonalt Folkehelseinstitutt og er et meldingssystem for smittsomme sykdommer. MSIS måler i tillegg insidens av infeksjoner (dvs. antall nye tilfeller per tidsenhet) som er forårsaket av visse resistente bakterier. MSIS-rapport er Nasjonalt Folkehelseinstitutts meldingsblad om smittevern. Bladet utgir hver uke en A4 side med nyheter om smittevern, omtale om den aktuelle epidemiologiske situasjonen inkludert utbrudd, annonsering av kurs innen smittevern og råd om smittevern. Bladet inneholder også tabeller over de sykdomstilfeller som er meldt til MSIS sist uke. MSIS-rapportens målgruppe er leger i og utenfor sykehus og annet helsepersonell.

Meldingssystemet for smittsomme sykdommer mottar jevnlig melding om sykdom forårsaket av følgende resistente mikrober: meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA), vankomycinresistente enterokokker (VRE), betalaktamase-produserende gonokokker (PPNG) og pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin. (41 , 42 , 43). I tillegg bestemmes resistensforhold hos tuberkelbakteriene, (tuberkulose er meldingspliktig i MSIS) . Dette foregår i referanselaboratoriet ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Resultatene herfra sendes til Det sentrale tuberkuloseregisteret i Statens helseundersøkelser for innlemming i den offisielle tuberkulosestatistikken. (44).

Resultatene angående resistensforholdene blir rapportert i MSIS-rapport, Resistens, og SHE-nytt.

Nasjonalt Folkehelseinstitutt hadde i 1999 plan om å inkludere flere resistensforhold, spesielt fluorokinolonresistens ved melding til MSIS om gonoré.

I rapporten ” Plan for å motvirke antibiotikaresistens ” nevner man at det må løpende vurderes om nye tilstander skal gjøres meldingspliktige.

I dag (juli 2002) er fluorokinolonresistens inkludert ved melding til MSIS om gonoré. Det blir også i dag jevnlig vurdert om flere nye resistensforhold skal gjøres meldepliktige. Det er foreløpig ikke behov for å inkludere flere resistensforhold i MSIS. (45).

Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober (NORM)

Planleggingen av NORM startet i 1997 etter initiativ fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Statens helsetilsyn. Representanter fra medisinske mikrobiologiske, infeksjonsmedisinske og sykehushygieniske avdelinger, har siden da arbeidet med et forslag om NORM. Tre mindre arbeidsgrupper har videre utredet hvordan et overvåkingssystem kunne utformes. For å sikre koordinering har det også vært kontakt med veterinærmiljøene.

En samlet rapport fra dette arbeidet var ventet i 1999 med tanke på prøvedrift av NORM i løpet av året og med videre opptrapping i 2000.

Planleggingen av NORM ble altså startet før prosjektgruppa ble nedsatt for å lage en rapport for å motvirke antibiotikaresistens. Prosjektgruppa støttet opprettelsen av et norsk overvåkingssystem og mente at det var et nødvendig tiltak

Formålet med NORM var å samle informasjon, bearbeide informasjon og spre den videre. Størsteparten av informasjonen fantes allerede spredt i flere laboratorier. NORM skulle måle utbredelsen av resistens mot visse typer antibiotika hos visse sykdomsfremkallende mikrober. Dette skulle gjøres på en regelmessig, vedvarende og sikker måte. NORM skulle via åpen og dokumentert arbeidsmåte skaffe informasjon og gjøre den tilgjengelig for dem som trengte den for at nødvendige forebyggings- og kontrolltiltak skulle kunne settes i verk.

Når det gjaldt overvåking av de enkelte mikrober i NORM skulle det legges opp til en av følgende metoder:

Episodiske innsamlinger av informasjon fra deltakende laboratorier om resistensundersøkelse av visse utvalgte kliniske isolater, for eksempel alle pneumokokker.

En kontinuerlig innsamling av informasjon fra deltakende laboratorier om resistensundersøkelse av utvalgte mikrober, for eksempel alle enterobakterier isolert fra blod.

En kontinuerlig innsamling av utvalgte mikrober, for eksempel alle meningokokker, fra alle landets laboratorier til et sentralt laboratorium for resistensbestemmelse der.

Det ble videre arbeidet med å velge ut hvilke mikrober som skulle overvåkes og hvilke antibiotika disse skulle undersøkes mot. Nødvendigheten av en streng prioritering skulle sikre et optimalt forhold mellom innsats, kostnad og nytteverdi. Detaljerte kriterier for valg av mikrober som skulle overvåkes ble satt opp i fire grupper. Man ville blant annet overvåke:

Kliniske viktige mikrober som for eksempel ofte fører til sykdom, mikrober som spesielt fører til alvorlig sykdom, eller som man har fått antibiotika mot.

Mikrober som man frykter vil bli resistente i nær fremtid, eller mikrober som har utviklet resistens i andre land.

Mikrober som kan forekomme i næringsmidler eller som ofte er importert.

Mikrober som lett erverver resistens og dermed signaliserer at der foreligger et uheldig seleksjonspress, men som ikke nødvendigvis er sykdomsfremkallende (indikatormikrober).

Når det gjaldt valg av antibiotika ble følgende valgt:

Klinisk viktig antibiotika, dvs antibiotika som vanligvis benyttes i empirisk behandling av infeksjoner med de aktuelle mikrobenes, og som er representative for de aktuelle gruppene av antibiotika.

Indikatorantibiotika, dvs antibiotika hvor det ofte utvikles resistens mot tidlig eller som indikerer prinsipielt viktige resistensmekanismer.

NORM ble foreslått som et frivillig samarbeid mellom medisinske - mikrobiologiske laboratorier. Ønsket var at flest mulig laboratorier ble med i NORM.

Norm ble videre inndelt i tre funksjoner.

- 1 NORM-sentralen skulle ta seg av drift av registeret. Dette skulle inkludere veiledning av og kommunikasjon med deltakende laboratorier. NORM-sentralen skulle også være sekretariat for NORM og for systemets styringsgruppe. Sekretariatet skulle videre ha nær kontakt med Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål.
- 2 De lokale laboratoriene skulle resistensbestemme en del isolater, både episodisk og kontinuerlig, og rapportere resultatene videre til NORM-sentralen.
- 3 Sentrallaboratorier skulle motta og resistensbestemme isolater som skulle undersøkes et sted, og videre rapportere resultatene til NORM-sentralen.

Et laboratorium skulle kunne ha funksjon både som lokallaboratorium og sentrallaboratorium. (46).

NORM ble etablert i 1999 på bakgrunn av økende antibiotikaresistens i mange land. 10 medisinske mikrobiologiske laboratorier deltok i 2000. NORM blir ledet og koordinert fra mikrobiologisk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Et lignende overvåkingsprogram for antibiotikaresistens i veterinær- og matvaresektoren ble etablert i 2000, NORM-VET. NORM-VET er styrt fra norsk zoonosesenter i Oslo.

Prøvetaking, mikrobiologiske metoder og behandling av data i NORM

NORM er basert på periodisk prøvetaking av bakterier fra pasienter med luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner og blodkulturisolater. Laboratoriene som deltok kom fra hele Norge. De stod for prøvetaking og undersøkelse av bakterieisolater ut fra definerte kliniske betingelser. Alle laboratoriene fulgte den samme prøvetakingsstrategien og brukte identiske kriterier.

Bare ett bakterieisolat per pasient ble inkludert. Alle bakterier ble identifisert ved bruk av konvensjonelle metoder som beskrevet i ASM Manual of Clinical Microbiology.

Overvåkingsperioden startet i begynnelsen av januar 2000. Bakterieisolater ble tatt med opp til et definert maksimum av isolater for hver overvåkingskategori. Overvåkingskategoriene i 2000 var *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* og *Enterococcus* spp. fra blodkulturer, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* fra luftveisinfeksjoner og *E.coli*, *Klebsiella* spp. og *Enterococcus* spp. fra urinveisinfeksjoner.

Blodkulturisolater og isolater fra luftveisinfeksjoner ble testet ved å bruke E-test mens isolater fra urinveisinfeksjoner ble undersøkt ved bruk av en diffusjonsmetode i samsvar med metode beskrevet i ” Norwegian Reference Group on Antibiotic Susceptibility Testing (AFA). For å følge klare retningslinjer ved forekomst av resistens, ble alle resistensverdier dokumentert som enten MIC s eller millimeter inhiberingssone størrelse. MIC-verdi vil si minste hemmende konsentrasjon.

Et dataprogram ble utviklet for registrering av pasientinformasjon, prøvetakingsdata og resistensdata. Data ble analysert av WHONET5 med hjelp av et spesialprogram (NORM-link) utviklet av John Stelling. (47).

Innsamling av data angående forbruk av antibiotika

I Norge er medikamenter i form av antibiotika reseptbelagte. Det er bare apotek som har lov å selge antibiotika til forbruker. Statistikk over forbruk av antibiotika er basert på salg til apotek og sykehus fra legemiddelgrossister. Tallene dekker totalsalg av antibiotika til mennesker i Norge. Salg til sykehus og sykehjem representerer ca 7,5 % av totalforbruket.

Tallene presentert i vedlegg 3 og vedlegg 4 bør betraktes som maksimumstall under forutsetning av at alle medikamenter som er solgt fra grossist virkelig er konsumert. Det virkelige forbruket vil antakelig være noe lavere.

Data er innsamlet på vegne av Sosial- og helsedepartementet av WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. Data angående medikamentforbruk er blitt innsamlet siden begynnelsen av 1970 årene.

Statistisk data er ordnet etter ATC klassifikasjonssystemet og DDD er brukt som måleenhet. ATC/DDD systemet er anbefalt av WHO blant annet for å tjene som et verktøy til å forbedre kvaliteten på medikamentbruken. Statistikk over medikamentforbruk kan også brukes i internasjonale sammenligninger ved bruk av ATC/DDD.

DDD er en teoretisk måleenhet og reflekterer nødvendigvis ikke anbefalt eller forskrevet dose.

Antibiotika brukt innen dermatologi (ATC gruppe D) og antibiotika brukt ved behandling av infeksjoner i sanseorganene (ATC gruppe S) er ikke tatt med i vedlegg 3 og vedlegg 4. (48).

Oversikt over antibiotikaforbruk og resistensforhold hentet fra rapporten NORM-NORM-VET 2000

Rapporten fra NORM-NORM-VET 2000 gir en fyldig oversikt over antibiotikaresistens i 2000. I tillegg gir rapporten en god oversikt over antibiotikaforbruket fra 1995 til 2000.

Totalsalget av veterinære antibakterielle midler i Norge som var godkjent for terapeutisk bruk til dyr var 5750 kg i 2000. Dette er en reduksjon på 39 % fra 1995. (49)

Totalsalget av veterinære antibakterielle midler som var godkjent for terapeutisk bruk til oppdrettsfisk i Norge utgjorde 685 kg i 2000, hvor kinoloner utgjorde 76% av forbruket. Gjennom de siste 13 år har forbruket av antibakterielle midler til oppdrettsfisk sunket med hele 99 %, dette til tross for at produksjonen av oppdrettsfisk er mangedoblet. Årsaken til denne formidable reduksjonen er først og fremst innføring av effektive vaksiner. Forbedrede miljøforhold i oppdrettsnæringen må også tilskrives den store reduksjonen.

En gunstig situasjon med tanke på antibiotikabruken i norsk landbruk gjenspeiles i en moderat forekomst av antibiotikaresistens blant bakterier isolert fra norske husdyr og animalske produkter.

Det ble avdekket antibiotikaresistens ved undersøkelse av *Escherichia coli* fra hundefor. Det ble hyppigst observert resistens mot streptomycin, tetracyklin, sulfonamider og ampicillin.

Nedsatt følsomhet overfor kinoloner ble ikke påvist.

Resistens blant *Staphylococcus aureus* fra mastitt hos ku var på et relativt lavt nivå i 2000.

Frekvensen av resistens gjenspeiler antibiotikaforbruket. Terapeutisk vanlig brukte antibiotika som penicillin, streptomycin og trimetoprim/sulfa er de stoffene det oftest ble påvist resistens overfor.

Når det gjelder kyllingkjøtt ble 36 % av *E. coli* fra kjøttet klassifisert som resistente mot ett eller flere av de antibiotika som inngikk i undersøkelsen. Resistens mot sulfonamider ble hyppigst observert. 64 % av enterokokkene fra kyllingkjøtt var resistente mot ett eller flere antibiotika.

E. coli fra svinekjøtt ble klassifisert som resistente mot ett eller flere av de antibiotika som inngikk i undersøkelsen. Prosentandelen her var på 25 %. Det ble hyppigst observert resistens mot streptomycin, etterfulgt av sulfonamider, tetracyklin, trimetoprim og ampicillin. I norsk svinekjøttproduksjon er disse antibiotikatyperne oftest brukt. 36 % av enterokokkene fra svinekjøtt ble klassifisert som resistente mot en eller flere antibiotikatyper som inngikk i undersøkelsen. Tetracyklin var det antibiotika som det hyppigst ble observert resistens mot. Resistensundersøkelse av indikatorbakteriene fra norsk kylling- og svinekjøtt var i samsvar med resultatene fra tilsvarende undersøkelse gjort i 1998. Fekale indikatorbakterier fra norskprodusert kylling- og svinekjøtt kan være resistente mot ulike typer antibiotika som disse undersøkelsene viser. Det ble oftest observert resistens mot de antibiotika som ble mest benyttet i næringene. Det ser da ut til å være en sammenheng mellom bruk av antibiotika i matvareproduksjonen av dyr og forekomst av bakterier som viser resistens mot tilsvarende antibiotika.

Når det gjelder importerte næringsmidler fra belgisk svinekjøtt og fransk kalkun ble to *Salmonella Typhimurium* isolater identifisert som multiresistente DT104. De andre salmonellaisolatene fra næringsmidler viste følsomhet for de fleste antibiotika som inngikk i undersøkelsen. Unntaket var at en høy andel viste redusert følsomhet for kloramfenikol og tetracyklin.

Forekomst av resistens blant salmonella fra mennesker var moderat når det gjaldt *S. Enteritidis* sammenlignet med *S. Typhimurium*. Resistensfrekvensene ble ikke rapportert som importerte tilfeller og tilfeller smittet i Norge. Når det gjelder *S. Enteritidis* isolatene ble det påvist noe resistens mot tetracyklin, kloramfenikol, ampicillin og trimetoprim/sulfa og en relativ høy forekomst av resistens mot nalidixinsyre. Noen øvrige salmonellaisolater viste høy forekomst av resistens mot kloramfenikol, tetracyklin og ampicillin. 33 % av *S. Typhimurium* isolatene ble identifisert som multiresistente DT104. Her var 80 % av tilfellene importerte.

Når det gjelder *Campylobacter*-isolater fra mennesker viste en betydelig andel resistens mot tetracyklin, nalidixinsyre og ciprofloxacin. Andelen resistente isolater var høyere for *C. coli* enn for *C. jejuni*. En relativ stor andel av *C. coli* isolatene var resistente mot erytromycin.

Tilfeller av meticillinresistente *S. aureus* (MRSA), pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin (PNSP), Enterobacteriaceae med utvidet betalaktamaseproduksjon (ESBL), vankomycinresistente enterokokker (VRE) og multiresistente *Mycobacterium tuberculosis* er

blitt rapportert i Norge. Det ble bare påvist ett tilfelle av MRSA-isolat blant 158 S.aureus blodkulturisolater i 2000. Det ble påvist 4 Klebsiella spp. blodkulturisolater av 127 som produserte ESBL. Dette utgjør 32 %. Av 168 E.coli blodkulturisolater hadde ingen denne fenotypen (egenskap) til å produsere ESBL. Av 340 pneumokokkisolater fra luftveisprøver ble 2,6 % kategorisert som intermediært følsomme for penicillin G. Alle disse isolatene hadde MIC-verdier (minste hemmende konsentrasjon) på 0,125 mg/L. Det er det laveste trinn i den ikke følsomme kategorien. Det ble påvist 2 stammer av pneumokokkisolater fra blodkulturer av 167 som ikke var fullt følsomme for penicillin G. Isolatene hadde MIC-verdier på 1 og 2 mg/L. Alle pneumokokkisolatene fra blodkulturer ble kategorisert som følsomme for cefotaxim, som er det klinisk mest brukte cefalosporinet ved mistanke om systemisk pneumokokkinfeksjon

Ingen tilfeller av vankomycinresistente enterokokker (VRE) ble oppdaget i 2000.

Det ble påvist 3 tilfeller av multiresistent M. Tuberculosis blant 160 isolater. (rapport gjennom MSIS og det norske tuberkuloseregister). Dette var fra pasienter som tidligere ikke var behandlet for tuberkulose.

En overvekt av S.aureus blodkulturisolater produserte betalaktamase. Av 158 isolater produserte 78 % betalaktamase. Det var bare 7,4 % av 355 H.influenzae luftveisisolater som produserte betalaktamase.

Det er høy grad av følsomhet for aminoglykosider blant Enterobacteriaceae. (98 % i E.coli og 99.2 % i Klebsiella spp. Blodkulturisolater).

Blant 121 Enterococcus spp. Blodkulturisolater var 7,4 % høygradig gentamicinresistent i 2000. (NORM mener dette gir grunn til bekymring).

Av enterokokkisolatene har 12,4 % nedsatt følsomhet for ampicillin. Nedsatt ampicillinfølsomhet hos enterokokker kan bli et utbredt problem i norsk helsevesen. Dette har vært et uttalt problem ved enkelte sykehus, og det er grunn til å frykte den videre utviklingen her.

Forekomst av fluorokinolonresistens i E.coli og Klebsiella spp. er en resistensmekanisme man bør være spesielt oppmerksom på. Problemet var begrenset i 2000.

Forekomst av høygradig nalidixinsyreresistens i urinveisisolater (3,2 % blant 729 E.coli og 1,7 % blant 58 Klebsiella spp.) antyder et potensiale for videre utvikling av kinolonresistens.

Når det gjelder totalforbruk av antibiotika til systemisk bruk hos mennesker (ATC gruppe J01) ble det påvist en svak reduksjon på 1 % målt i DDD i 2000. Totalforbruket utgjorde 16.3 DDD/1000 innbyggere/døgn. I 1993 ble det høyeste totalsalg registrert med 17,8 DDD/1000 innbyggere/døgn. Salget av antibiotika har vært noenlunde stabilt i mange år. (se vedlegg 3).

Av totalforbruket utgjorde Penicilliner (ATC gruppe J01C) 43 %. (se vedlegg 4).
Betalaktamase følsomme penicilliner (J01CE) utgjorde 28 % av totalsalget, mens bredspektrede penicilliner (J01CA) utgjorde 12,4 % av totalsalget. Det har vært et stabilt salg av penicilliner de siste 5 år, men det har vært en endring i forbruket. Forbruket av betalaktamase følsomme penicilliner er redusert fra 31 % J01CE i 1995 til 28 % i 2000 mens forbruket av bredspektrede penicilliner har steget fra 10 % i 1995 til 12 % i 2000.
Tetracyklin utgjorde 19 % av totalforbruket. Siden 1993 har salget sunket med 34 %.
Makrolider (J01FA) utgjorde 9 % av totalforbruket. Forbruket av makrolider har vært stabilt.
Forbruket av sulfonamider og trimetoprim (J01E) utgjorde 7 % av totalforbruket og har sunket med 34 % siden 1995.

Forbruket av cefalosporiner (J01D) er på bare 3 % av totalforbruket men forbruket har steget jevnt de siste år.

Når det gjelder fluorokinoloner har forbruket steget litt. Det utgjorde bare 2 % av totalforbruket i 2000 men økningen har vært på 35 % siden 1995. (49).

Overvåking av antibiotikabruk

Den viktigste årsak til utvikling av resistente mikrober er antibiotikabruk. Redusering av unødig bruk av antibiotika og forbedring av bruken vil trolig bremse utviklingen av resistens.

Overvåking av antibiotikabruk vil være vedvarende systematisk innsamling, analyse og tolkning av data om bruk av antibiotika til mennesker og dyr, til bruk i planlegging, implementering og evaluering av tiltak for å optimalisere bruken. Dette kan bidra til økt forståelse av sammenhengen mellom antibiotikaforbruk og smitteverntiltak. Det kan også bidra til å øke forståelsen av utvikling av resistens. (50). Det vil bli et økt behov for god antibiotikaovervåking hvert år på grunn av den truende resistensutviklingen. Antibiotikaforbruket i Norden er betydelig mindre enn i andre europeiske land og verden for øvrig, men diagnosebaserte reseptundersøkelser utført i Norge fra 1991 til 1996 viste at det er rom for forbedring. Det er fortsatt mye ufornuftig antibiotikabruk.

Reseptbasert legemiddelstatistikk

Reseptbasert overvåking av antibiotikabruk til oppdrettsfisk

Nasjonal reseptbasert legemiddelstatistikk innebærer en samlet nasjonal overvåking av legemiddelforbruk basert på apotekenes salg av legemidler etter resept og rekvisisjon. Tillegg av salg av legemidler gjennom andre kanaler tas også med. (50).

Behovet for god overvåking av antibiotikaforbruket i Norge har vært fremmet flere ganger og blitt tatt med i Statsbudsjettet i 1996-97 og i 1997-98. Her var det blant annet snakk om mer detaljert kunnskap om legemiddelforbruket, økt kunnskap om legemiddeløkonomiske utviklingstrekk og bedre tilsynsverktøy nasjonalt og lokalt for å sikre rasjonell og riktig legemiddelbruk for den enkelte og for samfunnet.

Veterinærmedisinsk forbruk bør også tas med i en reseptbasert legemiddelstatistikk. Da ville man få en permanent overvåking også her. Reseptbasert data ville da gi informasjon om rekvisisjon til den enkelte dyreart. Det ville også kunne gi en oversikt over rekvisisjon av humanpreparater gitt til dyr. Slik informasjon vil også kunne fås fra behandlingsdata fra helsekort og meldinger fra praktiserende veterinærer. Et veterinærmedisinsk system må utredes slik at det blir tilpasset veterinærmedisinske forhold.

Når det gjelder antibiotika brukt i oppdrettsnæringen ble kopi av alle resepter sendt til Fiskeridirektoratet (tidligere Fiskeridirektoratets kontrollverk). Dette gav grunnlag for en effektiv overvåking av antibiotikabruk i næringen. Systemet avslørte et stort forbruk og etter at effektive tiltak ble iverksatt viste systemet at det hadde blitt en kraftig nedgang i antibiotikaforbruket. Systemet innen oppdrettsnæringen er et godt eksempel på en god overvåking. Prosjektgruppa mente i "Plan for å motvirke antibiotikaresistens" i 1999 at dette systemet burde fortsette, det kunne fungere som et eksempel for andre områder.

I dag (juli 2002) er fortsatt systemet med å sende kopi av alle resepter på antibiotika innen oppdrettsnæringen til Fiskeridirektoratet i bruk. Både veterinær og apotek sender kopi til Fiskeridirektoratets regionkontorer. Hvis veterinær bestiller antibiotika direkte fra et førfirma, sender både veterinær og føfprodusent kopi til Fiskeridirektoratets regionkontor. På denne måten blir reseptene og antibiotikaforbruket dobbeltsjekket.

Systemet ble opprettet for 12 år siden og synes noe tungvint i dag da det går med 2 årsverk i Fiskeridirektoratet til behandling og registrering av innsendt data. Man vurderer i dag å gå over til et annet system, muligens en datasentral med felles database for veterinærer og apotek. (51).

Reseptbasert overvåking av antibiotikaforbruket vil være svært viktig for arbeidet med å motvirke antibiotikaresistens. En slik overvåking vil kunne gi:
totalforbruk av de enkelte antibiotika
forbruket til den enkelte rekvirent
forbruket til den enkelte pasient (pseudonymt med konstruert nummer)
forbruket fordelt på pasientens kjønn, alder og kommune. (50).

Opplysninger fra en reseptbasert legemiddelstatistikk vil kunne gi tilbakemelding til den enkelte rekvirent om egen rekvirering. Rekvirenten vil da kunne sammenligne sin rekvirering i forhold til et gjennomsnitt av kollegers rekvirering. Dette kan bidra til en kvalitetssikring av antibiotikarekvireringen, ved innsikt, refleksjoner og ved bruk i en pedagogisk prosess. Verdien av statistikk er begrenset når det gjelder antibiotikaovervåking hvis det ikke knyttes en diagnosekode til hvert medikament, dette med tanke på at antibiotika benyttes ved mange forskjellige tilstander. Man må vite for hvilke infeksjoner antibiotika skrives ut. Ved registrering av diagnosekode kan reseptbasert legemiddelstatistikk gi svar på viktige spørsmål som for eksempel:
Rekvirerer legene enda antibiotika unødig ved ørebetennelse.
Skjer det en overgang fra bruk av penicillin til makrolider ved halsbetennelse forårsaket av gruppe A streptokokker?
Er det for mye rekvirering av antibiotika ved behandling av fordøyelsesbesvær (dyspepsi)?

Den enkelte lege kan få stor innsikt i eget rekvireringsmønster ved bruk av diagnosekoder. For eksempel vil legen kunne få innsikt i hvor mye han har brukt av et antibiotika sammenlignet med foregående år, om en medikamenttype er i overensstemmelse med anbefalinger med tanke på behandling av en type infeksjon. Det er stor interesse blant leger om et slikt tilbud om tilbakemelding. Det er forskjellige diagnosesystemer i sykehus og allmennmedisin. Det må derfor lages et fungerende overvåkingssystem der disse forskjellene blir tatt hensyn til.

Helsedepartementet har utredet et sentralt, reseptbasert legemiddelregister basert på resepter som ekspederes i apotek. Departementet skal ta endelig stilling til prosjektet i høst. Registeret vil bli hjemlet i helseregisterloven som et pseudonymt register. Det innebærer at legemiddelbrukerens fødselsnummer ikke skal registreres eller fremgå av registeret, men bare være et hjelpemiddel for å lage en entydig kode (pseudonym) som skiller de enkelte legemiddelbrukerne fra hverandre. For øvrig vil registeret basere seg på opplysninger som allerede er registrert i apotek. Det som er med i planleggingen av reseptbasert legemiddelstatistikk er at en skal kunne vise totalforbruket av de enkelte antibiotika, forbruket til den enkelte rekvirent, forbruket til den enkelte pasient (uavhengig av hvor resepten er hentet ut) fordelt på pasientens kjønn, alder og kommune. Legemidler forskrevet til dyr vil også inngå i legemiddelregistret. Krav om at diagnosekode skal påføres resepten innføres ikke nå, men refusjonspunkt (sykdomspunkt) på blåresept registreres i registret. Oppstart av en reseptbasert legemiddelstatistikk tar tid. Det må bli enighet på politisk nivå for å få bevilget penger gjennom statsbudsjettet. (52).

Smitteverntiltak

Et godt smittevern vil redusere antall infeksjoner og dermed bidra til forebygging av resistens. Smitteverntiltak tar ofte utgangspunkt i smittekjedemodellen. Modellen er seksleddet og beskriver spredning av smittestoff. I smitekilden er smittestoffet som skilles ut gjennom en utgangsport for deretter å gå gjennom en smittevei, for så å spres videre til en inngangsport hos smittemottaker. Smitteverntiltak rettes mot smitekildene og tilpasses den enkelte infeksjon. (53).

Oppsporing av smitekilder, sanering av smitten, isolering og atferdsendring er viktige tiltak for å te knekken på smitekilden. Tiltak mot smitteveiene er desinfeksjon, sykehushygiene, generell hygiene og næringmiddelkontroll. Tiltak rettet mot smittemottaker er styrking av infeksjonsforsvar, skjerming, atferdsendring og vaksinasjon. Har smittefare oppstått vil eventuell kjemoprofylakse og behandling være tiltak rettet mot smittemottaker.

Mennesker med svekket helse har økt mottakelighet for infeksjoner. Mange av disse menneskene er samlet i helseinstitusjoner.

Det er relativt mye bruk av antibiotika og mer brespektrede antibiotika i sykehus.

Resistensproblemene kommer først til syne i sykehus selv om antibiotikaresistens også oppstår utenfor sykehus. Risiko for spredning av bakterier, inkludert resistente bakterier er meget stor i sykehus.

En stor andel av pasienter innlagt i sykehus vil få en sykehusinfeksjon. Dette fører til forlenget opphold i første omgang. Det vil også føre til økte kostnader for sykehusene. Sykepengar og tap av arbeidsfortjeneste vil også være en ekstra kostnad. Etter hvert som resistente bakterier blir en hyppigere årsak til sykehusinfeksjoner vil det bli økte kostnader, både for den enkelte pasient men også for samfunnet for øvrig.

En god del av sykehusinfeksjonene kan forebygges og spare den enkelte pasient for flere lidelser og samfunnet for økte kostnader.

Noen tiltak for å hindre spredning av resistente bakterier finnes allerede i ” Forskrift om smittevern i helseinstitusjoner – sykehusinfeksjoner ” og i ” Forskrift om vern av arbeidstakere mot farer ved arbeid med biologiske faktorer ”.

Prosjektgruppa bak rapporten ” Plan for å motvirke antibiotikaresistens ” mente i 1999 at det var nødvendig med nye tiltak for å redusere risikoen for spredning av resistente bakterier. Prosjektgruppa foreslo blant annet at det var nødvendig å utarbeide nasjonale retningslinjer for å sette minimumsstandard for pleie og behandling i helseinstitusjoner, såkalte standardtiltak. Retningslinjene må følges opp med tilstrekkelig bemanning og stor innsats i opplæring og andre intervensjonstiltak. Dette med bakgrunn i at tradisjonelle og enkle infeksjonsforebyggende tiltak som slurv med håndvask og bruk av stellefrakk var gått tapt på grunn av effektivisering og rasjonalisering i helseinstitusjonene.

Adekvate smitteforebyggende tiltak er vanskelig å gjennomføre med et stort antall korridorpasienter. Prosjektgruppa mente at det burde etableres styringsrutiner som sikrer bedre samsvar mellom behovet for akuttinnleggelser og sengeplasser i sykehus. For få sengeplasser ved medisinske avdelinger er et problem ved mange sykehus.

Enerom som er egnet for smitteisolering er det mangel på ved sykehusene. Det er behov for flere enerom, isolater med nødvendige sanitærinstallasjoner ved flere sengeposter. Isolater er særlig viktig i forbindelse med infeksjoner som kan overføres til andre ved kontaktsmitte.

Ved behandling av pasienter med multiresistent tuberkulose er luftsmitteisolater nødvendig. (54 , 55). I 1999 ble det arbeidet med en veileder om isolering i sykehus. Sammen med overvåkingsdata om forekomst av aktuelle smittsomme sykdommer, vil en veileder kunne

danne utgangspunkt for vurdering av antall og type isoleringsrom som vil være nødvendig ved de enkelte sykehus.

Kjemiske desinfeksjonsmidler kan forårsake at bakterier blir resistente mot midlene. Gener som koder for slik resistens er i noen tilfeller koplet til gener som koder for antibiotikaresistens. (53). Kjemisk desinfeksjon bør derfor erstattes av varmedesinfeksjon i tilfeller der det er mulig.

I dag (mai 2002) er det opprettet smittevernlege ved alle sykehus i Norge. (56).

I 2001 ble det utgitt en veileder ” Bruk av isolering til å forebygge smittespredning i helseinstitusjoner ” utgitt av helsedirektoratet. Veilederen er i dag ikke godkjent på grunn av uenighet om antall isolater som bør opprettes ved sykehusene.

Ved Haukeland sykehus er det i dag (aug. 2002) bygd 2 luftsmittesolater det siste året, et isolat ved intensivavdelingen og et ved infeksjonsposten. UV lys er montert ved det ene isolatet som en del av desinfeksjonsregimet. Det er planlagt to nye isolater ved sykehuset men det er frem til nå ikke bevilget penger til dette. (57).

På Sankt Olavs Hospital ble det i vår omgjort 2 kontaktsmitteisolater til luftsmittesolater ved infeksjonsavdelingen. 1 luftsmittesolat og 1 kontaktsmitteisolat ved intensivavdelingen er under bygging og skal være i bruk fra høsten av.

Ut over dette har Sankt Olavs Hospital ingen planer om nye isolater. Det er ønsket om et luftsmittesolat ved den nye barneavdelingen når det nye sykehuset står ferdig. (58).

Forskning

Man har en viss forståelse av hvordan antimikrobiell resistens kan utvikles og spres, og mange resistensmekanismer er kjent, men vi mangler kunnskap som gir grunnlag for å velge riktige og nødvendige tiltak for å få kontroll med resistensproblemet. Tiltak man har målt effekten av er få. Det er derfor et stort behov for å øke forskningsinnsatsen med tanke på resistensproblemet.

Forskning gir grunnlag for bedre forebygging og motvirking av resistens.

I Norge bør man ikke bare utnytte andre lands forskning. Man bør satse på økt forskning innen antimikrobiell resistens også her til lands. Norske resistensproblemer har særtrekk som bare kan studeres i Norge. Forskningsresultater fra andre land kan derfor ikke overføres til norske forhold.

For å oppdage, tolke og nyttiggjøre oss internasjonale forskningsresultater må Norge ha frontlinjeforskere.

Undervisning og klinisk praksis blir mer kunnskapsbasert ved økt forskningsinnsats.

Internasjonal kunnskapsbase bør også Norge føle seg forpliktet til å bidra i, med ny kunnskap skapt gjennom forskning.

Ressurser til forskning er begrenset i Norge. Hvor forskningsressursene skal benyttes må derfor nøye vurderes.

Når det gjelder bakteriologisk grunnforskning gir bioteknologi store muligheter til å karakterisere resistensgener. Bruk av bioteknologi vil kunne avdekke genetiske mekanismer for resistens, persistens av resistens, mulig reversibilitet av resistens, spredning av resistensgener, seleksjon av resistente bakteriekloner og resistensepidemiologi.

Eventuelle sammenhenger mellom bakteriers resistens og virulens er også viktig å studere nærmere.

Virkingen av antibiotika på menneskers og dyrs normalflora bør studeres nærmere. Effektene av antibiotika brukt til andre formål enn behandling og forebygging av infeksjoner hos mennesker, som for eksempel til behandling av produksjonsdyr, familiedyr og oppdrettsfisk bør kartlegges bedre. (59).

I regjeringens tiltaksplan, ”Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004)” har regjeringen blant annet foreslått følgende tiltak innenfor forskning på området : Etablering av et femårig satningsprogram i regi av Norges forskningsråd for å styrke forskningen om resistens.(60).

I forbindelse med regjeringens Tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens fikk Norges forskningsråd i 2000 ansvaret med å forvalte 2 millioner kroner, for å stimulere til forskning på antibiotikaresistens. Målet med forskningen var å frembringe kunnskap som grunnlag for å velge de riktige og nødvendige tiltakene for å få kontroll med antibiotikaresistensproblemet. Aktuelle fagområder for forskning på dette området var mikrobiologi, klinisk medisin, odontologi , veterinærmedisin, helsetjenesteforskning, epidemiologi og miljøforskning.

Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens, Universitetssykehuset Nord-Norge ble opprettet i 2000, etter godkjenning av Sosialdepartementet og Helsedepartementet. Senteret ble i 2001 organisert som en egen seksjon under Mikrobiologisk avdeling, UNN, og fungerer i et faglig funksjonelt fellesskap med Universitetet i Tromsø ved avdeling for mikrobiologi og virologi.

Kompetansesenterets primær oppgaver er å etablere/utvikle og utføre nærmere definerte fenotypiske og genotypiske metoder for påvisning og karakterisering av antibiotikaresistente bakterier som en referansefunksjon, drive kurs og formidlingsvirksomhet om antibiotikaresistens nasjonalt alene og i samarbeid med andre aktører, og drive forskning på et høyt internasjonalt nivå innen prioriterte området.(61).

Kommentarer - oppsummering

I regjeringens innsatsområde 1 i tiltaksplanen, overvåking av resistens, har jeg sett nærmere på Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og etablering av et Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober (NORM).

Når det gjelder MSIS var tiltaket å fortsette overvåkingen av infeksjoner forårsaket av visse resistente bakterier.

I dag er dette tiltaket fortsatt i virksomhet. Resistensforhold angående fluorokinolonresistens er også blitt inkludert i denne overvåkingen. Det blir i dag jevnlig vurdert om flere nye resistensforhold skal gjøres meldepliktige.

Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober (NORM) ble etablert i 1999, med oppstart av overvåkingsperioden i 2000. Et lignende overvåkingsprogram for antibiotikaresistens i veterinær- og matvaresektoren ble etablert i 2000, NORM-VET. Dette var også et tiltak fra regjeringens tiltaksplan.

Formålet med NORM var å samle informasjon, bearbeide informasjon og spre den videre. Dette synes jeg NORM har klart på en utmerket måte. NORM gjør en viktig jobb med kartlegging av resistensforholdene i Norge. Det vil muligens bli aktuelt å innlemme flere mikrober for analyse angående resistensforhold. Dette vil bety økte kostnader for NORM og regjeringen bør da bevilge ekstra penger til et eventuelt utvidet prosjekt.

Rapporten fra NORM NORM-VET 2000 gir en meget god og fyldig oversikt over resistensforholdene hos mikrober som ble overvåket. I tillegg gir rapporten en god oversikt over antibiotikaforbruket fra 1995 til 2000.

Ved å samle informasjon fra flere laboratorier til en sentral, vil en få nyttig informasjon om resistensforholdene i Norge samlet under ett.

Når det gjelder totalforbruket av antibiotika til systemisk bruk hos mennesker viser rapporten en svak nedgang på 1 % målt i DDD i 2000. Salget av antibiotika har vært noenlunde stabilt i mange år. Man bør ha som mål at antibiotikaforbruket må reduseres ytterligere for å få bukt med resistensproblemet. Videre viser NORM rapporten at det har vært et stabilt salg av penicilliner de siste 5 år, men det har vært en endring i forbruket. Bruk av brespektrede penicilliner har økt med 2 % fra 1995 til 2000. Dette er en urovekkende utvikling da man vet at bruk av brespektrede antibiotika øker faren ytterligere for resistensutvikling.

I regjeringens innsatsområde 2 – overvåking av antibiotikabruk har jeg sett nærmere på tiltaket reseptbasert legemiddelstatistikk og tiltaket om å fortsette den reseptbaserte overvåkingen av antibiotikabruk til oppdrettsfisk.

Reseptbasert overvåking av antibiotikabruk til oppdrettsfisk er fortsatt i virksomhet etter 12 år. Dette systemet avslørte et stort forbruk og etter at effektive tiltak ble satt i verk viste systemet at det hadde blitt en kraftig nedgang i antibiotikaforbruket. Dette er et godt eksempel på hvor viktig en god overvåking av antibiotikabruken er.

Reseptbasert legemiddelstatistikk er enda ikke iverksatt til tross for at behovet for god overvåking av antibiotikaforbruket i Norge har vært fremmet flere ganger og blitt tatt med i Statsbudsjettet i 1996-97 og i 1997-98. Helsedepartementet har til nå utredet et sentralt, reseptbasert legemiddelregister basert på resepter som ekspederes i apotek. Kravet om at diagnosekode skulle påføres resepten blir ikke innført nå. Departementet skal ta endelig stilling til prosjektet i høst.

Reseptbasert legemiddelstatistikk bør iverksettes så snart som mulig slik at man kan få en total oversikt over antibiotikaforbruket i Norge. Bruk av diagnosekode bør også bli innlemmet i en slik statistikk. Dette er viktig med tanke på feil bruk av antibiotika og om det er tatt i

bruk andre typer antibiotika for behandling av samme infeksjon. Har man en god og pålitelig oversikt over antibiotikabruken i Norge vil man kunne gå inn med bedre tiltak for å forbedre bruken, og bedre tiltak for å få ned antibiotikabruken.

I regjeringens innsatsområde 5 – smittevern har jeg sett nærmere på tiltaket om å vurdere kapasiteten og behovet for nødvendige sanitærinstallasjoner ved sykehusene for å kunne gjennomføre forsvarlig kontakt- og luftsmitteisolering.

Det ble i 2001 utgitt en veileder ” Bruk av isolering for å forebygge smittespredning i helseinstitusjoner ”, utgitt av Helsedirektoratet. Denne veilederen er ikke godkjent på grunn av uenighet blant fagfolk om antall isolater som bør opprettes ved sykehusene. Uenighet angående denne veilederen kan føre til at anbefalte og planlagte isolater ikke blir utbygd.. Når det gjelder bygging av isolater har jeg vært i kontakt med 2 sykehus, Haukeland sykehus og St. Olavs Hospital. Ved Haukeland sykehus er det bygd 2 luftsmitteisolater det siste året. Ved St. Olavs Hospital er det i år omgjort 2 kontaktsmitteisolater til luftsmitteisolater. I tillegg er det under bygging 1 kontaktsmitteisolat og 1 luftsmitteisolat ved St. Olavs Hospital. Ut fra at jeg har undersøkt byggingen av isolater ved bare 2 norske sykehus kan jeg ikke kommentere hvordan situasjonen er ved norske sykehus i dag, men det må anses som positivt at det ved begge sykehusene var tatt i bruk flere nye isolater i løpet av det siste året.

Iverksettelse av en forsvarlig kontakt- og smitteisolering lar seg vanskelig gjøre hvis ikke fagfolk blir enige om hvor mange isolater som skal bygges.

I regjeringens innsatsområde 8 – forskning, utvikling og utredning har jeg sett nærmere på tiltaket om å etablere et femårig satsingsprogram i regi av Norges forskningsråd for å styrke forskning om resistens.

Norges forskningsråd fikk i 2000 ansvaret med å forvalte 2 millioner kroner, for å stimulere til forskning på antibiotikaresistens. Kompetansesenter for påvisning av antibiotikaresistens, Universitetssykehuset Nord-Norge ble opprettet i 2000. Kompetansesenteret fikk sitt første tilskudd fra Sosialdepartementet og Helsedepartementet i mars 2001 med totalt 1.75 millioner kroner. (61).

Regjeringen bør i fremtiden stimulere til videre forskning innenfor antibiotikaresistens ved å bevilge mer penger til forskningen, slik at man sikrer fremgang i oppstartede prosjekter, og dermed hindrer forsinkelser på grunn av pengemangel.

Det er 2 år igjen av regjeringens tiltaksplan for å motvirke antibiotikaresistens . Reseptbasert legemiddelstatistikk er et særdeles viktig tiltak og bør iverksettes så snart som mulig.

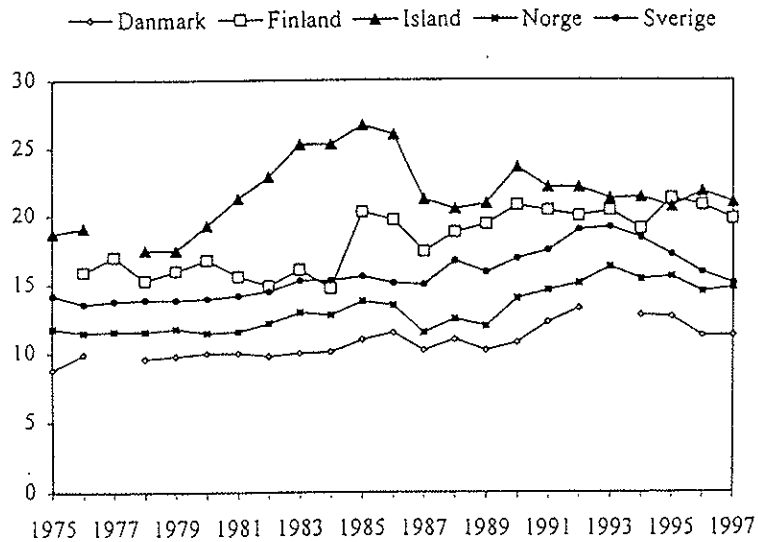
Norsk overvåkingssystem for resistens hos mikrober NORM, er uten tvil et viktig tiltak som er iverksatt. Med tanke på overvåking av resistensproblematikken bør NORM og NORM-VET fortsette samarbeidet om overvåkingen.

Litteraturliste

1. Select committee on science and technology, house of lords. Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents. Report, London: the stationery office, session 1997-98 7th report; 5.
2. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 10.
3. Blix Salvesen H, Grave K, Heldal E, Hofshagen M, Kruse H, Lassen J, Nødtvedt A, Sandven P, Simonsen Skov G, Steinbakk M. Report. NORM. NORM-VET 2000, Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø, Oslo, 2001; 10.
4. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 6.
5. Regjeringens tiltaksplan. Rapport. Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004). Oslo, 2000; 7
6. Mims, Playfair, Roitt, Wakelin, Williams. MEDICAL MICROBIOLOGY, London: Mosby-year Book Europe Limited, 1993; 35.2.
7. Mims, Playfair, Roitt, Wakelin, Williams. MEDICAL MICROBIOLOGY, London: Mosby-year Book Europe Limited, 1993; 35.3.
8. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 11.
9. Simonsen T, Aarbakke J, Illustrert farmakologi Bind 2. 1. utgave, Tromsø: Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS 1998; 111-114.
10. Mims, Playfair, Roitt, Wakelin, Williams. MEDICAL MICROBIOLOGY, London: Mosby-year Book Europe Limited, 1993; 35.21.
11. Hughes VM, Datta N. Conjugative plasmids in bacteria in the “pre-antibiotic era “. Nature 1983; 302:725-6.
12. Datta N, Hughes VM. Plasmids of the same Inc groups before and after the medical use of antibiotics, Nature 1983; 306:616-7.
13. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. Science 1994; 264:375-82.
14. Davies J, Webb V. Antibiotic resistance in bacteria. I : Krause RM, red. Emerging infections. Biomedical report. San Diego, London : Academic Press 1998; 239-73.
15. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 13.
16. Mims, Playfair, Roitt, Wakelin, Williams. MEDICAL MICROBIOLOGY, London: Mosby-year Bokk Europe Limited, 1993; 3.16-3.17.
17. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 12.
18. Kapperud G, Rørvik LM, Hasseltvedt V, Høyby EA, Iversen BG, Staveland K, Johnsen G, Leitao J, Herikstad H, Anersson Y, Langeland G, Gondrosen B, Lassen J. Outbreak of *Shigella sonnei* infection traced to imported iceberg lettuce. J Clin Microbiol 1995; 33:609-14.
19. Høyby EA, Kapperud G, Rørvik L-M. The tip of the iceberg. American society for Microbiology News 1995; 61:613.
20. Digranes A, Solberg CO, Sjørnsen H, Skovlund E, Sander J. Antibiotic Susceptibility of blood culture isolates of Enterobacteriaceae from six Norwegian hospitals 1991-1992. AP MSIS 1997; 105:854-60.

21. Høiby EA, Sandven P, Lassen J, Kvaløy S, Vorkinn E, Holte H, Aas N, Giercksky K-E, Danielsen S, Wærhe H, Rindal R, Aune H, Kongsgaard U, Kristensen G, Slørdal L, Vilberg A, Hov A, Nordal H. Antimikrobielle midler. Grunnlag for fornuftig bruk. Oslo: Det norske Radiumhospital og Nasjonalt folkehelseinstitutt, 1997; 1-224.
22. Aavitsland P, Høiby EA. Behandling av ukomplisert gonore hos voksne. Nye anbefalinger fra arbeidsgruppen mot gonore. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116:1577-80.
23. Aavitsland P, Lassen J. PPNG i Norge 1975-96. Resistens 1997; 1:2.
24. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 16.
25. Heldal E. Tuberkuløs sykdom i Norge 1995-96, MSIS rapport 1997; 25:44.
26. Det sentrale tuberkuloseregister, Statens helseundersøkelser. Tuberkuløs sykdom i Norge 1996-97. MSIS rapport 1998; 26:21.
27. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 17-19.
28. Norsk Medisinaldepot. Legemiddelforbruket i Norge 1989-1993. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1994.
29. Norsk Medisinaldepot. Legemiddelforbruket i Norge 1993-1997. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1998.
30. Landbruksdepartementets arbeidsgruppe for vurdering av antibiotikabruk. Vurdering av antibiotikabruk til dyr. Innstilling. Oslo: 1997.
31. Grave K, Rønning M. Forskrivning av antibakterielle midler til dyr redusert med 23 % fra 1995 til 1997. Nor Vet Tidsskr 1998; 110:52-53.
32. Markestad A, Grave K. Reduction of antibacterial drug use in Norwegian fish farming due to vaccination. Develop Biol Stand 1997; 90: 365-9.
33. Chow J, Fine MJ, Shales DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnsen MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann intern Med 1991; 115:585-90.
34. Huovinen P, Seppala H, Kataja J, Klaukka T. The relationship between erythromycin consumption and antibiotic resistance in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. Ciba Found Symp 1997; 207: 36-41.
35. Palmer SR, Soulsby EJJ, Simpson DIH, red. Zoonoses. Oxford: Oxford University Press, 1998
36. Hasseltvedt V. Zoonoserapporten 1997. MSIS-rapport 1997; 26:44.
37. Haarr E, Simonsen G, Olsvik Ø, Sundsfjord A, Harbo K, Notås O. Første infeksjon med vankomycinresistente enterokokker type Van A i et norsk sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 1188-90.
38. Harthug S, Langeland N, Digranes A, Simonsen GS, Olsvik Ø, Sundsfjord A, Natås OB, Haarr E, Gaustad P, Høiby EA, Svarva PL. Infeksjoner forårsaket av multiresistente enterokokker i Norge. Tidsskr. Nor Lægeforen 1998; 118: 4070-3.
39. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo, 1999; 25.
40. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo, 1999; 56.
41. Hasseltvedt V. Infeksjoner forårsaket av penicillinresistente pneumokokker (PRP) og vankomycinresistente enterokokker (VRE). SHE-nytt 1998; 2:6.
42. Hasseltvedt V, Lystad A. Sykdom forårsaket av MRSA i Norge, 1.1.95-15.10.98. MSIS-rapport 1998; 26:42.

43. Aavitsland P, Nilsen Ø. Betalaktamaseproduserande gonokokker (PPNG) i 1997. Resistens 1998; 2:6.
44. Heldal E, Sandven P. Resistens ved tuberkulose i Norge 1995-96. Resistens 1998; 2:3.
45. Aavitsland P. MSIS, Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Tlf.samtale, 29.07.2002. , tlf.nr. 22042643.
46. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 57-58.
47. Blix Salvesen H, Grave K, Heldal E, Hofshagen M, Kruse H, Lassen J, Nødtvedt A, Sandven P, Simonsen Skov G, Steinbakk M. Report. NORM. NORM-VET 2000. Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø, Oslo 2001; 64.
48. Blix Salvesen H, Grave K, Heldal E, Hofshagen M, Kruse H, Lassen J, Nødtvedt A, Sandven P, Simonsen Skov G, Steinbakk M. Report. NORM. NORM-VET 2000. Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø, Oslo 2001; 59.
49. Blix Salvesen H, Grave K, Heldal E, Hofshagen M, Kruse H, Lassen J, Nødtvedt A, Sandven P, Simonsen Skov G, Steinbakk M. Report. NORM. NORM-VET 2000. Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø, Oslo 2001; 4-6.
50. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 59-60.
51. Bjørsol B. Fiskeridepartementet. Tlf.samtale 01.08.2002. tlf.nr. 22246473.
52. Furu K. Helsedepartementet. Tlf.samtale 12.08.2002. tlf.nr 22248713
53. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo 1999; 71-72.
54. Garner J S, Hospital infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for isolation precautions in hospitals. Am J Infect Control 1996; 24:24-52.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care facilities, 1994. Morbid Mortal Wkly Rep 1994; 43 (RR-13): 1-132.
56. Vorland L. Mikrobiologen, Universitetssykehuset Nord-Norge. Samtale 13.05.2002.
57. Kock A N. hygienesykepleier, Haukeland Sykehus. Tlf.samtale 02.08.2002. tlf.nr. 55975000.
58. Jacobsen T. Mikrobiologen, St. Olavs Hospital. Tlf.samtale 16.08.2002. tlf.nr. 73868000.
59. Sosialdepartementets og Helsedepartementets prosjektgruppe, ledet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Rapport. Plan for å motvirke antibiotikaresistens, Oslo, 1999; 75-76
60. Regjeringens tiltaksplan. Rapport. Tiltak for å motvirke antibiotikaresistens (2000-2004), Oslo 2000; 12
61. Sundsfjord A. Mikrobiologen, Universitetssykehuset Nord-Norge. Samtale 22.08.2002.



Figur 1. Forbruket av antibiotika (J01) til systemisk bruk i Norden 1975-1997, angitt i DDD/1000 innb/døgn. (For Danmark er bruk i sykehus ikke med.)

DDD/1000 innb./døgn er en teknisk måleenhet som brukes for å sammenligne legemiddelforbruket fra land til land og fra år til år.

DDD er definerte døgndoser som angis per 1000 innbyggere per døgn.

DDD er den antatt gjennomsnittlige døgndosen hos voksne for et legemiddel brukt på dets hovedindikasjon.

Figur 1 er hentet fra rapporten Plan for å motvirke antibiotikaresistens.

Tabell 2. Forbruket av antibiotika til systemisk bruk i Norge 1980-1997, angitt i DDD/1000 innb/døgn.

	Gruppe	1980	1985	1990	1995	1997
J01A	Tetracykliner	2,9	4,0	4,0	4,1	3,6
J01B	Amfenikoler	0,01	0,01	0,01	0,005	0,005
J01C A	Penicilliner, utvidet sp,	0,9	1,0	1,4	1,7	1,9
J01C EFR	Penicilliner, smalsp,	3,5	4,0	4,7	5,6	5,6
J01D A	Cefalosporiner	0,05	0,2	0,3	0,4	0,4
J01E A	Trimetoprim	0,003	0,5	0,9	1,0	0,9
J01E B C	Sulfonamider	1,3	0,4	0,06	0,006	0,003
J01E E	Trimetoprim-sulfa	2,0	2,0	1,2	0,8	0,55
J01F A	Makrolider	0,5	1,2	1,3	1,5	1,5
J01M	Kinoloner	–	–	0,01	0,25	0,27
J01X D	Imidazoler	0,01	0,05	0,04	0,05	0,05
	Øvrige antibiotika	0,07	0,08	0,09	0,1	0,2
Sum J01	Antibiotika	11,2	13,3	14,0	15,6	14,8
J02	Antimykotika	0,01	0,02	0,07	0,09	0,08
J05	Antivirale midler	–	–	0,04	0,06	0,26
G04A	Urinveisantiseptika	2,3	2,0	1,7	1,7	2,0
Sum totalt		13,5	15,3	15,8	17,4	17,2

DDD/1000 innb./døgn er en teknisk måleenhet som brukes for å sammenligne legemiddelforbruket fra land til land og fra år til år.

DDD er definerte døgndoser som angis per 1000 innbyggere per døgn.

DDD er den antatt gjennomsnittlige døgndosen hos voksne for et legemiddel brukt på dets hovedindikasjon.

Tabell 2 er hentet fra rapporten Plan for å motvirke antibiotikaresistens

TABLE 7. Human consumption of antibacterial agents in Norway 1995-2000 by ATC groups. The consumption is presented as Defined Daily Doses (DDD)/inhabitants/day and % change 1995-2000.

ATC	Groups of substances	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Change (% a) 1995-2000
J01AA	Tetracyclines	4.14	3.66	3.55	3.37	3.19	3.17	- 23.4
J01BA	Amphenicols	0.01	0.005	0.01	0.00	0.01	0.00	
J01CA	Penicillins with extended spectrum	1.72	1.733	1.87	1.90	1.96	2.01	+ 17.0
J01CE	β -lactamase sensitive penicillins	5.41	5.08	5.32	5.12	5.01	4.66	- 13.8
J01CF	β -lactamase resistant penicillins	0.186	0.21	0.24	0.27	0.32	0.35	+ 88.2
J01CR	Combination of penicillins	0.004	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	+ 122.5
J01DA	Cephalosporins	0.444	0.435	0.41	0.43	0.46	0.50	+ 12.0
J01DF	Monobactams	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
J01DH	Carbapenems	0.01	0.006	0.01	0.01	0.01	0.02	
J01EA	Trimethoprim and derivatives	0.986	0.93	0.90	0.87	0.84	0.79	- 19.9
J01EB	Short-acting sulfonamides	0.01	0.001	0.00	0.00	0.00	0.00	
J01EC	Intermediate-acting sulfonamides	0.001	0.003	0.00	0.00	0.00		
J01EE	Comb. of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives	0.800	0.64	0.55	0.47	0.42	0.38	- 52.5
J01FA	Macrolides	1.48	1.404	1.48	1.50	1.48	1.47	- 0.7
J01FF	Lincosamides	0.10	0.101	0.10	0.11	0.11	0.12	+ 25.8
J01GB	Other aminoglycosides	0.05	0.047	0.05	0.05	0.05	0.04	
J01MA	Fluoroquinolones	0.25	0.259	0.27	0.29	0.32	0.34	+ 38.1
J01MB	Other quinolones	0.02	0.016	0.01	0.01	0.01	0.01	
J01XA	Glycopeptide antibacterials	0.01	0.006	0.01	0.01	0.00	0.01	
J01XB	Polymyxins	0.00	0.002	0.00	0.00	0.00	0.00	
J01XC	Steroid antibacterials	0.002	0.003	0.00	0.00	0.00	0.00	
J01XD	Imidazole derivatives	0.054	0.053	0.06	0.06	0.06	0.06	+ 16.7
J01XE	Nitrofurans derivatives	0.393	0.393	0.38	0.38	0.37	0.37	- 6.4
J01XX	Other antibacterials	1.29	1.44	1.61	1.75	1.91	1.95	+ 51.1
	Total	17.4	16.4	16.8	16.6	16.6	16.3	- 6.3

DDD/1000 innb./døgn er en teknisk måleenhet som brukes for å sammenligne legemiddelforbruket fra land til land og fra år til år.

DDD er definerte døgndoser som angis per 1000 innbyggere per døgn.

DDD er den antatt gjennomsnittlige døgndosen hos voksne for et legemiddel brukt på dets hovedindikasjon.

Tabell 7 er hentet fra rapporten NORM NORM-VET 2000

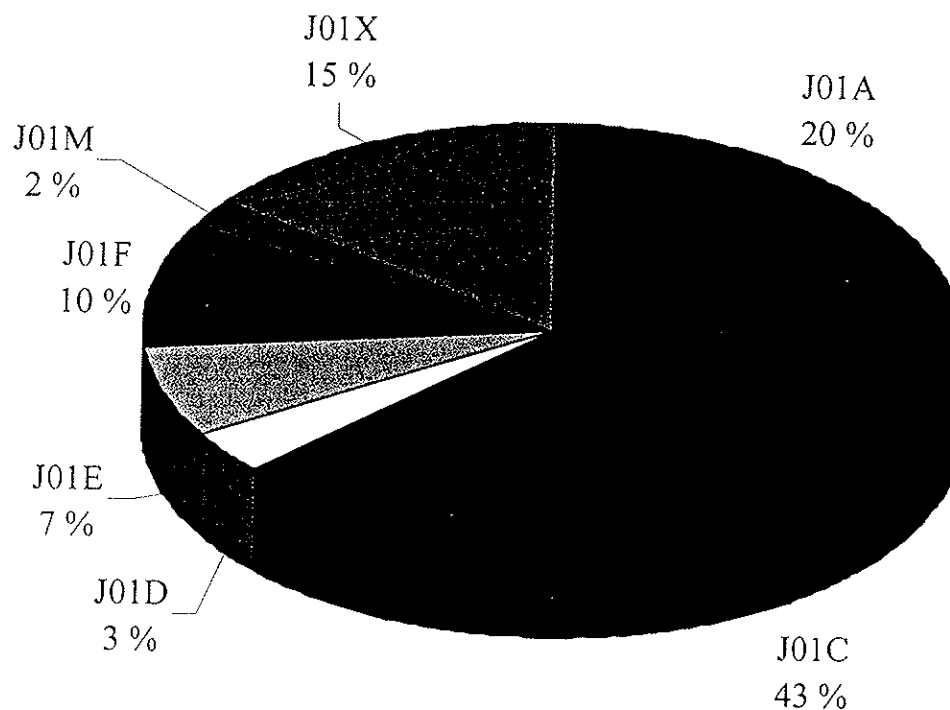


FIGURE 4. Relative amount of antibacterial agents for systemic use in 2000 in Defined Daily Doses (DDD). Groups of antibacterials are represented by ATC numbers as follows: J01A tetracyclines, J01C penicillins, J01D cephalosporins, carbapenems and monobactams, J01E sulfonamides and trimethoprim, J01F macrolides and lincosamides, J01M quinolones, and J01X others.

DDD/1000 innb./døgn er en teknisk måleenhet som brukes for å sammenligne legemiddelforbruket fra land til land og fra år til år.

DDD er definerte døgndoser som angis per 1000 innbyggere per døgn.

DDD er den antatt gjennomsnittlige døgndosen hos voksne for et legemiddel brukt på dets hovedindikasjon.

Figur 4 er hentet fra rapporten NORM NORM-VET 2000

