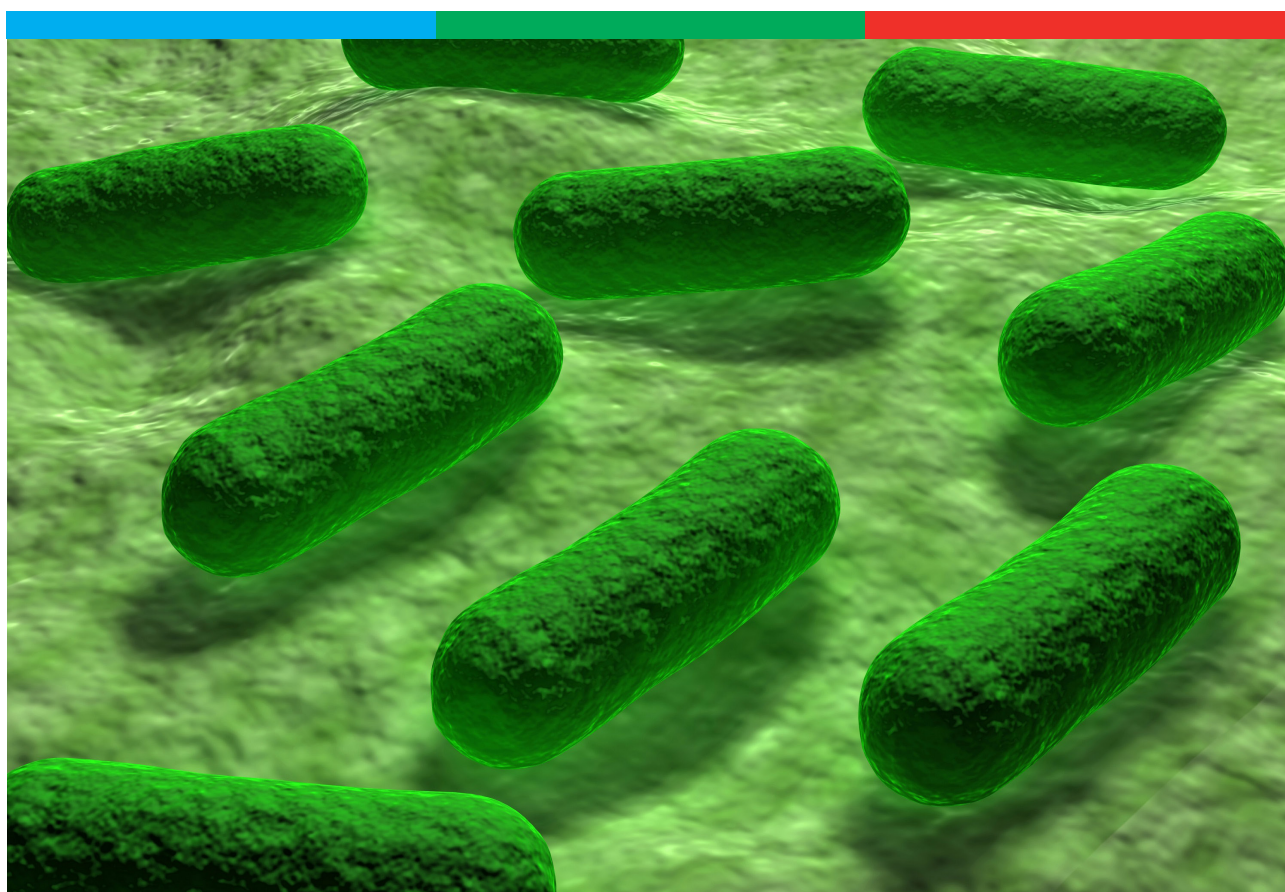




Antimikrobiell resistens hos dyr og i mat - status i Norge i 2020



Antimikrobiell resistens hos dyr og i mat - status i Norge i 2020

Innhold

Forord	2
Utvidet sammendrag	3
Ordliste og begrepsforklaring	5
AMR hos matproduserende landdyr, i kjøtt og andre animalske produkter	7
<i>E. coli</i> resistente mot 3. og 4. generasjons cefalosporiner (ESC-resistente <i>E. coli</i>)	9
Karbapenemresistente (CR) gram-negative bakterier	11
ESC- og karbapenemresistente (CR) <i>Klebsiella pneumoniae</i>	11
Kinolonresistente <i>E. coli</i> (QREC)	11
<i>Enterobacteriaceae</i> med plasmidlokalisert (overførbar) kolistinresistens (<i>mcr</i>)	13
Vankomycinresistente <i>Enterococcus</i> spp. (VRE) og ionoforer	13
Linezolidresistente <i>Enterococcus</i> spp. (LRE)	14
Fluorokinolonresistente <i>Campylobacter</i> spp.	15
Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	16
AMR hos hund og hest	18
AMR i planter	20
Referanser	21

Forfattere

Anne Margrete Urdahl, Carl Andreas Grøntvedt, Arne Holst-Jensen, Gro Johannessen, Magne Kaldhusdal, Karin Lagesen, Solveig Sølverød Mo, Live Nesse, Madelaine Norström, Camilla Sekse, Jannice Schau Slettemeås, Marianne Sunde

Redaktør

Anne Margrete Urdahl

ISSN 1890-3290

© Veterinærinstituttet 2020

Forslag til sitering:

Urdahl *et al.* Antimikrobiell resistens hos dyr og i mat - status i Norge i 2020.
Veterinærinstituttets rapportserie 20-2020

Kvalitetssikret av:

Merete Hofshagen, avdelingsdirektør dyrehelse, dyrevelferd og mattrygghet

Design omslag: Reine Linjer

Foto forside: Colourbox

Forord

I 2014 utga Folkehelseinstituttet rapporten «Antibiotikaresistens - kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak» (1). Rapporten var utarbeidet av en tverrsektoriell ekspertgruppe og ble benyttet i utarbeidelsen av den nasjonale strategien mot antibiotikaresistens som har virkeperiode ut 2020. En ny tverrsektoriell ekspertgruppe har i 2020 arbeidet med oppdatering av 2014-rapporten. Arbeidet er gjort på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD), Landbruks- og matdepartementet (LMD), Nærings- og fiskeridepartementet (NFD) og Klima og miljødepartementet (KLD), og ble overlevert oppdragsgiverne i desember 2020.

Siden 2014-rapporten har både overvåking, risikovurderinger og flere forskningsprosjekter belyst den norske antibiotikaresistens-situasjonen hos dyr og i mat. Særlig har det vært fokus på resistensformer/resistente bakterier regnet som viktige i et Én helse - perspektiv. Dette er bakterier som ofte er multiresistente (MDR) og/eller som er resistente mot antibiotika som er sistevalget i behandlingen av livstruende infeksjoner hos mennesker. Det er, etter føre-var prinsippet, ønskelig å holde forekomsten av disse så lav som mulig hos dyr, slik at dyr ikke skal kunne utgjøre en vesentlig kilde for overføring til mennesker eller til miljøet/naturen (og igjen videre til drikkevann, planter, folk, etc.).

Som utgangspunkt for arbeidet med ny ekspertgrupperapport, har Veterinærinstituttet utarbeidet et kunnskapsgrunnlag som oppsummerer resultater fra tilgjengelige rapporter og forskningsartikler etter 2014. Informasjon fra tidligere år er bare unntaksvis tatt med der det har betydning for helhetsbildet.

Antimikrobiell resistens (AMR) er en samlebetegnelse for mikrobers, dvs. bakterier, sopp, virus og parasitters, evne til å motstå effekten av legemidler. Ofte benyttes imidlertid begrepet AMR når det egentlig er snakk om antibakteriell resistens, slik også i denne oppsummeringen.

Utvidet sammendrag

Siden forrige tverrsektorielle ekspertgrupperapport ble utgitt i 2014 har både overvåkning, risikovurderinger og flere forskningsprosjekter belyst den norske antibiotikaresistens-situasjonen i bakterier fra mat og hos dyr. Det har særlig vært fokus på resistensformer og resistente bakterier som regnes som viktige i et én helse-perspektiv. Dette kunnskapsgrunnlaget er utarbeidet som et utgangspunkt for en oppdatert/ny ekspertgrupperapport.

Antimikrobiell resistens (AMR) er en samlebetegnelse for mikrobers evne til å motstå effekten av legemidler. Begrepet AMR benyttes ofte når det egentlig er snakk om antibakteriell resistens, og brukes slik i denne oppsummeringen.

Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) ga i 2015 ut en vurdering av AMR i matkjeden i Norge og en vurdering av overføring av AMR mellom kjæledyr og mennesker. Her ble det trukket fram enkelte resistensformer/bakterier som ble regnet som «emerging». Disse inkluderte meticillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), ekstendert spektrum cefalosporin (ESC) resistente *Enterobacteriaceae*, kinolonresistente *Escherichia coli* (QREC) og *Campylobacter*, samt vankomycinresistente *Enterococcus* spp. (VRE) og karbapenemresistente (CR) *Enterobacteriaceae* som er viktige i et én helse-perspektiv. Kjæledyr-rapporten konkluderte med at det var en ikke-neglisjerbar sannsynlighet for direkte og indirekte overføring av AMR fra hund, og trakk særlig fram AMR hos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius* og *Enterobacteriaceae*. Rapportene pekte på manglende kunnskap om reservoar av AMR hos mennesker, dyr og miljø, og mangel på forståelse av effekten av de viktigste driverne for utvikling og spredning og de mest effektive veiene for overføring av AMR.

Overvåkning/kartlegging

AMR hos mikrober fra fôr, dyr og næringsmidler overvåkes i regi av [NORM-VET](#). Prøvetakingen følger bestemmelsene i EUs regelverk, men det inkluderes også prøver fra andre dyrearter/produksjoner og matvarer for å kartlegge forekomst av AMR. Resistenstesting av *E. coli* og *Enterococcus* spp. fra friske dyr brukes som indikator på forekomst av AMR i populasjonene. Det er lav forekomst av AMR hos dyr i Norge sammenliknet med andre land, noe som dokumenteres gjennom de årlige [NORM/NORM-VET rapportene](#). Selv om det er lav forekomst, er det en viss forskjell mellom dyrearter. Det har de siste årene vært en positiv trend med mindre resistens hos *E. coli* fra gris, mens det hos de andre artene ikke sees en tilsvarende nedadgående trend. Undersøkelser indikerer svært lav forekomst av AMR hos sau og geit, og en lav forekomst hos hund og hest. Hunder som importeres eller har vært på reise med eierne sine har en høyere forekomst av AMR (inkludert «emerging» AMR) enn andre norske hunder. Det er ukjent i hvor stor grad slik introduksjon medfører at bakteriene etableres og spres i den norske kjæledyr- og hestepopulasjonen, men det må antas at situasjonen påvirkes noe og at videre overføring til mennesker vil kunne forekomme.

Selektive metoder benyttes for å lete etter spesifikke resistente bakterier og resistensformer, spesielt de som regnes som «emerging», f.eks. QREC, ESC-resistente *E. coli* og CR *Enterobacteriaceae*. CR *Enterobacteriaceae* er foreløpig ikke påvist i prøver fra norske dyr eller norskproduserte matvarer. I [NORM-VET 2014](#) ble det vist at en drøy tredjedel av prøvene fra slaktekyllingflokker og i underkant av 30 % av prøvene av kyllingkjøtt var positive for ESC-resistente *E. coli* (AmpC fenotype forårsaket av genet *bla_{CMY-2}*). Fjorfenæringen satte da inn tiltak for å redusere forekomsten av ESC-resistente *E. coli*. Dette har ført til at forekomsten av ESC-resistente *E. coli* hos kylling har gått drastisk ned, og i [NORM-VET 2018](#) ble det vist at < 1 % av flokkene og av kyllingkjøttet var positive for ESC-resistente *E. coli*. I de siste årene har det også blitt påvist ESC-resistente *E. coli* med en ESBL fenotype hos kylling. Disse er også påvist fra kalkun, storfe og gris. Selv om det er lave forekomster hos de enkelte dyreartene, er det noe påfallende at det er særlig de siste årene disse er påvist. Hvordan de har kommet inn i norsk dyrepopulasjon, hvor utbredt de er innad i besetninger og deres evne til etablering, opprettholdelse og videre spredning er ukjent.

Plasmidlokalisert kolistinresistens hos *Enterobacteriaceae* er regnet som en «emerging» AMR og som det er fokus på i overvåkningssammenheng. I Norge har det ikke blitt påvist plasmidlokalisert kolistinresistens fra produksjonsdyr, og heller ikke fra norskproduserte matvarer. Imidlertid ble plasmidlokalisert kolistinresistens påvist fra importerte varer i [NORM-VET 2017](#), hhv. fra rått hundefôr og scampi.

Det er også fokus på plasmidbåren linezolidresistens hos *Enterococcus* spp. i overvåkningssammenheng. I Norge er det fra mat og dyr ikke påvist *Enterococcus* spp. som har nedsatt følsomhet for linezolid over epidemiologisk cut-off, men genet kan være tilstede uten at resistens påvises. Genetisk karakterisering er nødvendig for å undersøke dette nærmere.

AMR hos *Campylobacter* spp. har vært overvåket i mange år både hos mennesker og fra fjørfe og gris. Det er særlig fokus på forekomst av kinolonresistens, som i Norge generelt er lav sammenliknet med andre land, selv om det også i Norge har vært en økende trend de siste 10 årene. Det er uklart hva som er årsaken til dette til tross for et svært lavt forbruk av kinoloner. Hvilke genetiske mekanismer som ligger bak AMR, hos *Campylobacter* spp. fra dyr og mat i Norge, er ukjent.

Norge har implementert et [nasjonalt overvåkningsprogram for MRSA hos gris](#). Formålet er å identifisere MRSA-positive besetninger med tanke på utbruddsopklaring og sanering av svinebesetninger hvor husdyrassosiert MRSA påvises. I regi av NORM-VET har også andre dyrearter blitt undersøkt for MRSA. Forekomsten hos storfe, sau og hest var < 1 %, mens det hittil ikke har blitt påvist MRSA fra geit, fjørfe avlsdyr, mink og hund. En slik populasjonsovervåkning som gjennomføres for svin med påfølgende utbruddsopklaring og sanering ved positive funn, er både kostbar og ressurskrevende. Imidlertid har strategien basert på smittevern i kombinasjon med overvåkning og kontroll ved sanering fungert. Forekomsten holdes på et svært lavt nivå og etablering og videre spredning forhindres.

Det er fortsatt lite data på forekomst av AMR i andre animalske varer enn kjøtt, og det er svært lite data på forekomst av AMR i forskjellige planteprodukter i Norge. Det er også lite kunnskap om AMR hos andre Gram-negative bakterier enn *E. coli*. Det er viktig å få mer kunnskap innen dette området samt økt forståelse for betydningen av andre bakteriearter som potensielt AMR reservoar.

Forskning

Studier har vist at import av avlsdyr til slaktekyllingproduksjonen i Norge introduserte ESC-resistente *E. coli* med AmpC fenotype forårsaket av genet *bla_{CMY-2}*, og at bakteriene ble spredt nedover i avlspyramiden, og også har kontaminert kyllingkjøtt. Høy biosikkerhet med gode vaske-/desinfeksjonsrutiner er vist å være viktig for å hindre overføring av ESC-resistente *E. coli* mellom flokker. I de siste årene har det hos kylling blitt påvist ESC-resistente *E. coli* som har en ESBL fenotype forårsaket av genet *bla_{CTX-M-1}*. Det er resultater som kan tyde på at også disse bakteriene importeres med avlsdyr. Genet *bla_{CMY-2}* er vanligvis lokalisert på et IncK eller IncI plasmid. Resultater fra en norsk studie indikerer at disse plasmidene kan overføres mellom bakterier hos fjørfe og mennesker. En nylig norsk studie av ESC-resistente *E. coli* isolert fra kyllingkjøtt konkluderte imidlertid med at disse bakteriene hadde lavt potensiale for å forårsake urinveisinfeksjon hos mennesker. Flere studier har vist at svært like/identiske isolater, ESC gener og plasmider kan påvises fra dyr og fra infeksjoner hos mennesker, men betydningen av ESC-resistente *E. coli* hos dyr med tanke på overføring til og utvikling av sykdom hos mennesker er fortsatt uklar.

Forekomsten av QREC varierer mellom dyrearter med høyest forekomst i prøver fra kylling, etterfulgt av svin. Kinolonresistens kan være forårsaket av mutasjoner i kromosomale gener eller være plasmidlokalisert (PMQR). Undersøkelser av QREC fra kylling, gris, ville fugler og rødrev viste at mutasjoner i de kromosomale genene *gyrA* og *parC* var årsak til kinolonresistens hos de fleste isolatene, mens PMQR ble identifisert i ca. 20% av isolatene. Dette stemmer overens med resultatene fra undersøkelser av QREC fra kalkunkjøtt der mutasjoner i kromosomale gener var hovedårsaken til kinolonresistens hos disse bakteriene. Fra kylling er det få QREC-isolater med PMQR-gener, noe som tyder på at PMQR ikke er særlig utbredt i norsk kyllingproduksjon. Dette er i samsvar med resultater fra de andre nordiske landene. Det er noe mer PMQR blant QREC-isolater fra gris, og flere like gener indikerer at disse spres innad i grisepopulasjonen. Fylogenetiske analyser av QREC-isolater fra kylling, gris, ville fugler,

rødrev, samt kalkunkjøtt viser at det er stor diversitet blant isolatene og at noen er svært like hverandre på tvers av dyrearter. Dette kan forklares med en viss spredning av QREC mellom husdyr og miljø. Det er også indikasjoner på at noen QREC spres innad eller nedover i de respektive produksjonspyramidene både hos kylling og gris, men det er ikke klart hvor i produksjonspyramidene mutasjonene, som gir kinolonresistens, har oppstått. QREC vil kunne forbli i svinebesetninger i flere år etter behandling med kinoloner. Undersøkelser har vist at QREC fra norsk kyllingproduksjon er svært gode til å danne biofilm. I produksjonsmiljøer kan biofilmer være potensielle reservoarer som kan bidra til å opprettholde og spre resistens. Resultatene bekrefter viktigheten av regelmessig og grundig rengjøring for å hindre oppbygging av biofilm.

Klebsiella pneumoniae regnes som en sentral mikrobe i den globale spredningen av AMR hos mennesker, men det er uklart hvilken rolle *K. pneumoniae* hos dyr har for spredning av AMR og smitte til mennesker. I Norge finnes det foreløpig lite data, men en forskningsstudie (KLEB-GAP) har startet opp som skal se nærmere på dette. En mindre studie på kylling og kalkun indikerer at det er lav forekomst av AMR hos *K. pneumoniae* fra disse dyreartene.

To studier har, ved hjelp av data fra utbruddsoppløsing og helgenomanalyser, vist at MRSA introduseres til grisepopulasjonen i Norge via mennesker og så spres videre mellom besetninger (da særlig via salg av dyr). Spredning fra gris til andre dyrearter og til mennesker er også vist. Det er særlig MRSA CC398 som internasjonalt har vært regnet som husdyrassosiert MRSA hos gris, men data fra den norske overvåkingen viser at andre MRSA også kan påvises fra gris. I en av studiene vises det at MRSA CC1, *spa*-type t177 har et klart potensiale for å spres mellom dyr, og dermed bør regnes som en husdyrassosiert MRSA.

Sammenhengen mellom ionoforer og VRE er nylig belyst i to norske artikler. I den ene av disse vises det at alle VRE isolater fra slaktekylling i perioden 2006-2014 også er narasinresistente. Narasin ble faset ut som koksidiostatika tilsatt fôret i norsk kyllingproduksjon i 2016, men brukes fortsatt noe til behandling av enkeltflokker. I prøvene fra slaktekylling undersøkt i [NORM-VET 2018](#), ble det ikke påvist VRE og det var også en signifikant nedgang i antall *E. faecium* med narasinresistens. I samme tidsperiode som utfasingen av narasin har det også vært et økt fokus på vask og desinfeksjon mellom flokkene, noe som kan ha hatt betydning for de observerte nedgangene. Forskningsstudien viste imidlertid at slaktekylling som får fôr uten narasin har en lavere forekomst av narasinresistente *E. faecium*. Studien konkluderte videre med at utfasingen av narasin sannsynligvis har vært en medvirkende årsak til den observerte nedgangen i VRE hos slaktekylling de siste årene. Hypotesen støttes av den andre studien som viste at genene som fører til narasinresistens og *vanA* genet som fører til vankomycinresistens ofte sitter på de samme mobile plasmidene. I tillegg til nedsatt følsomhet for narasin gir disse genene også redusert følsomhet overfor ionoforene salinomycin og maduramicin, men ikke overfor monensin som benyttes til kalkun.

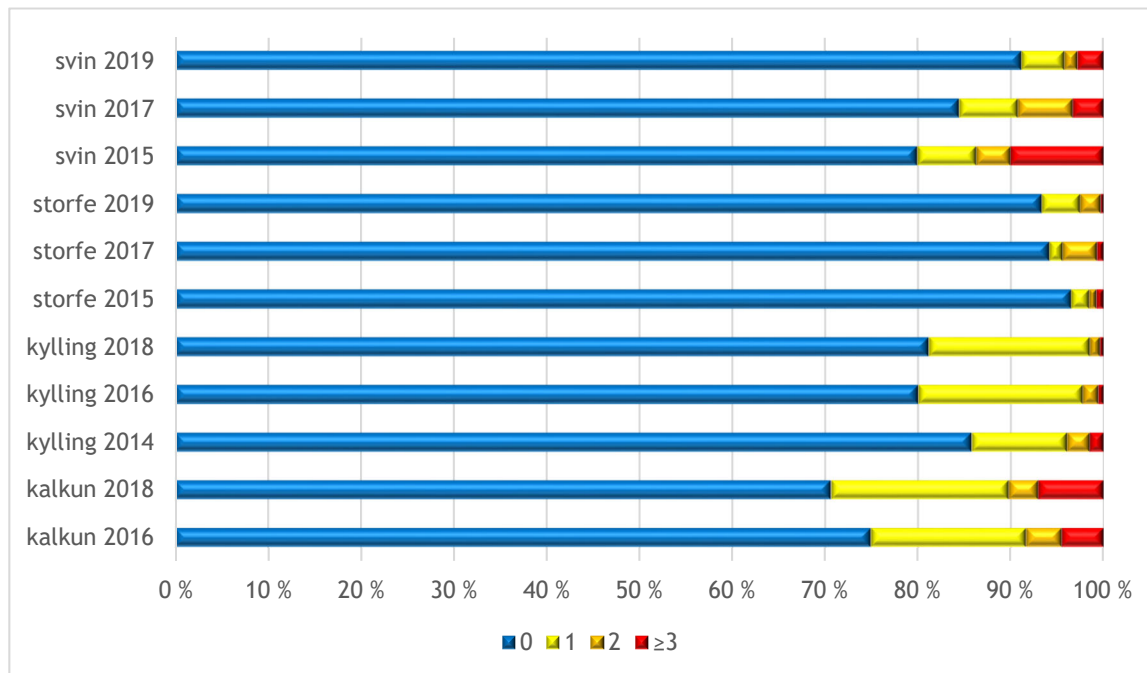
Ordliste og begrepsforklaring

AMR	Antimikrobiell resistens (AMR) er en samlebetegnelse for mikrobers, dvs. bakterier, sopp, virus og parasitter, evne til å motstå effekten av legemidler. Ofte benyttes begrepet AMR når det egentlig er snakk om antibakteriell resistens, slik også i denne oppsummeringen.
Resistens	Resistens kan defineres på flere måter. I denne rapporten defineres en bakterie som resistent mot et antibakterielt middel når den viser nedsatt følsomhet for et stoff over en viss konsentrasjon målt i mg/L, ofte angitt som MIC.
MIC	Minimum inhibitory concentration, oppgitt i mg/L. Et mål på hvilken konsentrasjon av et gitt antibakterielt middel som må til for å hemme/drepe bakterien.
ECOFF	Epidemiological cut-off value, epidemiologisk brytningspunkt. Brukes i overvåking av antibiotikaresistens for å kategorisere en bakterie som følsom eller resistent mot et gitt antimikrobielt middel.

MDR	Multi drug resistance, multiresistens. Bakterier resistente mot tre eller flere antimikrobielle klasser.
NORM	Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos sykdomsfremkallende mikrober fra mennesker
NORM-VET	Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens i mikrober fra fôr, dyr og næringsmidler
VKM	Vitenskapskomiteen for mat og miljø
Biofilm	Organiserte bakteriesamfunn hvor bakteriene er svært godt beskyttet og kan overleve i ulike miljøer i lang tid.
Plasmid	Plasmider er små ringformede DNA molekyler som bakteriene har i tillegg til sitt kromosomale arvemateriale. Plasmider kan overføres mellom bakterier. AMR-gener som er på plasmider, kan slik spres til andre bakterier.
Inc	Inkompatibilitet (eng. incompatibility), plasmider kan grupperes i inkompatibilitetsgrupper. Plasmider som har samme inc-gruppe kan ikke være i samme bakteriecelle samtidig.
<i>Resistenstyper</i>	
ESC	Ekstendert (utvidet) spektrum cefalosporiner
AmpC fenotype	ESC som kjennetegnes ved resistens mot cefotaxime og/eller ceftazidime (MIC > 1 mg/L), følsom mot meropenem, resistens mot ceftazidime (MIC > 8 mg/L) og ingen synergi cefotaxime/klavulansyre eller ceftazidime/klavulansyre
ESBL fenotype	ESC som kjennetegnes ved resistens mot cefotaxime og/eller ceftazidime (MIC > 1 mg/L), følsom mot meropenem, følsom mot ceftazidime (MIC ≤ 8 mg/L) og synergi cefotaxime/klavulansyre eller ceftazidime/klavulansyre
CR	Karbapenemresistente
PMQR	Plasmidlokalisert kinolonresistens
QREC	Kinolonresistente <i>Escherichia coli</i>
MRSA	Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i>
Husdyrassosiert MRSA	Varianter av MRSA som kan etablere seg og spres hos dyr
MRSP	Meticillinresistente <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
LRE	Linezolidresistente <i>Enterococcus</i> spp.
VRE	Vankomycinresistente <i>Enterococcus</i> spp.

AMR hos matproduserende landdyr, i kjøtt og andre animalske produkter

Sensitivitetstesting av *Escherichia coli* og *Enterococcus* spp. fra tarmens normale mikrobiotasammensetning brukes som indikatorer på forekomst av AMR hos dyr. I Norge er det generelt lav forekomst av AMR hos dyr sammenliknet med dyr i andre land. Dette dokumenteres gjennom de årlige [NORM/NORM-VET rapportene](#). Selv om det er lav forekomst, er det en viss forskjell avhengig av dyreart, som vist i Figur 1. Hos gris har det de siste årene vært en positiv trend med minkende resistens hos *E. coli*, inkludert færre multiresistente bakterier, mens det hos de andre artene ikke sees en tilsvarende nedadgående trend (2, 3).



Figur 1. Antibiotikaresistens hos *E. coli* fra avføringsprøver fra hhv. svin og storfe under ett år, samt flokker av kalkun og slaktekylling i årene 2014 - 2019. Figuren viser prosent av bakteriene som er fullt følsomme mot de antibakterielle klassene de er undersøkt for (blå farge), samt om de er resistente mot hhv. 1, 2, 3 eller flere antibakterielle klasser (Kilde NORM-VET 2014 - 2019 (2, 4-8)).

Prøvetakingen i NORM-VET alternerer annethvert år mellom gris og storfe under 1 år, og slaktekylling og kalkun (inkludert kjøtt fra disse dyreartene), og følger slik bestemmelsene satt i EU-kommisjonens gjennomføringsbeslutninger ([2013/652/EU](#) fra 2014 til 2020 og [2020/1729/EU](#) fra 2021). De siste årene har NORM-VET, i tillegg til prøver fra de dyrearter og matvarer som skal undersøkes på basis av EU-regelverket, inkludert prøver fra andre dyrearter/produksjoner og matvarer for slik å kartlegge og skaffe mer kunnskap om forekomst av AMR (Tabell 1). Dette er tiltak som også var påpekt i den nasjonale AMR strategien (9) og i LMDs påfølgende AMR handlingsplan (10). AMR-rapporten fra 2014 pekte også på at det var begrenset kunnskap om forekomst av AMR i matvarer som omsettes i Norge (1). De utførte kartleggingene gir et bilde av situasjonen i den perioden de er utført, men må gjentas med jevne mellomrom for å kunne si noe om eventuelle trender. Små studier med få prøver inkludert av hver undersøkte kategori og til dels også stor diversitet innad i hver kategori (eks. pasteurisert/ikke-pasteurisert, importert/norskprodusert), gir ikke et godt grunnlag for å trekke konklusjoner. Flere av de gjennomførte undersøkelsene av matvarer, med unntak av kjøtt, har dessverre vært nettopp slike små studier. Derved er det fortsatt lite data på forekomst av AMR i andre matvarer enn kjøtt. Generelt er forekomst av AMR i norskprodusert kjøtt lav, noe som også er dokumentert via NORM-VET (2, 3). AMR i kjøttvarer reflekterer til en viss grad hva som påvises i tilhørende dyrepopulasjon, men grad av kontaminering avhenger av slakteprosess/slaktehygiene mm.

Fra kjøtt er det lite kunnskap om AMR hos andre Gram negative bakterier enn *E. coli*. En nylig publisert studie undersøkte *Pseudomonas* spp. fra norskprodusert kyllingkjøtt (11). Artsbestemmelse av bakteriene viste at de fleste isolatene tilhørte *P. fluorescens* gruppen. Karakterisering av bakteriene avdekket at det var noe resistens mot enkelte antibakterielle midler. Spesifikke gener ansvarlig for resistens og potensielt overførbar antibiotikaresistens var lite utbredt. Resistens er trolig vesentlig forårsaket av iboende mekanismer hos bakteriene og relatert til enkelte bakteriearter. Det er viktig med videre undersøkelser for å få mere kunnskap innen dette området samt økt forståelse for betydningen andre bakteriearter som potensielt AMR reservoar.

AMR-resultater for fjørfe avlsdyr undersøkt i NORM-VET 2017 stemte godt med hva som er å finne videre nedover i produksjonskjeden for slaktekylling (8). Slaktekylling som slaktes etter 50 dagers alder inkluderer såkalt saktevoksende kylling, økologisk kyllingproduksjon og utegående kyllingproduksjon. Med unntak av narasinresistens hos *Enterococcus faecium*, hvor det ble påvist mindre resistens, var det ikke forskjell i AMR hos denne gruppen og tradisjonelt oppdrettet slaktekylling som slaktes ved ca. 30 dg alder (2, 3, 11).

Hos sau og geit ble det påvist svært lite AMR (2, 3). For hund og hest se eget kapittel om disse dyreartene senere i rapporten.

Tabell 1. Dyrearter/produksjonskategorier undersøkt i NORM-VET 2015-2019 utover hva som inkluderes for å oppfylle kravene i EU-regelverket.

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

Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) utga i 2015 en vurdering av antibakteriell resistens i matkjeden i Norge (12). VKM konkluderte på et overordnet nivå med at sannsynligheten var neglisjerbar for at mennesker ble eksponert for AMR fra storfe og storfekjøtt, melk og melkeprodukter, fisk, fiskeprodukter og sjømat, grønnsaker, frukt og bær, samt fra drikkevann produsert i Norge. Imidlertid ble enkelte resistensformer/bakterier regnet som “emerging antimicrobial resistant bacteria”, trukket frem:

- Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hos gris; hvor de konkluderte at sannsynligheten for overføring av husdyrassosiert MRSA fra levende griser til mennesker var ikke-neglisjerbar, mens overføring via svinekjøtt var neglisjerbar.
- Ekstendert spektrum cefalosporin (ESC)-resistente *Enterobacteriaceae* og kinolonresistente *E. coli* (QREC), hos fjørfe og fjørfeprodukter; hvor de konkluderte med at sannsynligheten for overføring av disse til mennesker var ikke-neglisjerbar.

«Emerging antimicrobial resistant bacteria» er et begrep som ikke er lett å oversette direkte til norsk. Begrepet inkluderer resistente bakterier som øker i forekomst eller som nylig er oppdaget i et reservoar. Begrepet er ofte knyttet til **En helse** perspektivet og om den resistente bakterien har gitt en økt forekomst av sykdom hos mennesker (og særlig hvis det er alvorlige infeksjoner), selv om det er forekomst hos dyr som beskrives. Dette er ofte bakterier som er multiresistente (resistente mot tre eller flere antibakterielle

Rapporten pekte på at det var mangel på kunnskap om reservoaret av AMR både hos mennesker, dyr og i miljøet. Videre at det var en mangel på forståelse av effekten av de viktigste driverne for utvikling og spredning av AMR, samt data om de mest effektive veiene/rutene for overføring av AMR (12). I tillegg til MRSA, ESC-resistente *Enterobacteriaceae* og QREC, omtaler rapporten også andre resistensformer/ bakterier regnet som “emerging antimicrobial resistant bacteria” som vankomycin-resistente *Enterococcus* spp. (VRE), kinolonresistente *Campylobacter*, og karbapenemresistente (CR) bakterier.

E. coli resistente mot 3. og 4. generasjons cefalosporiner (ESC-resistente *E. coli*)

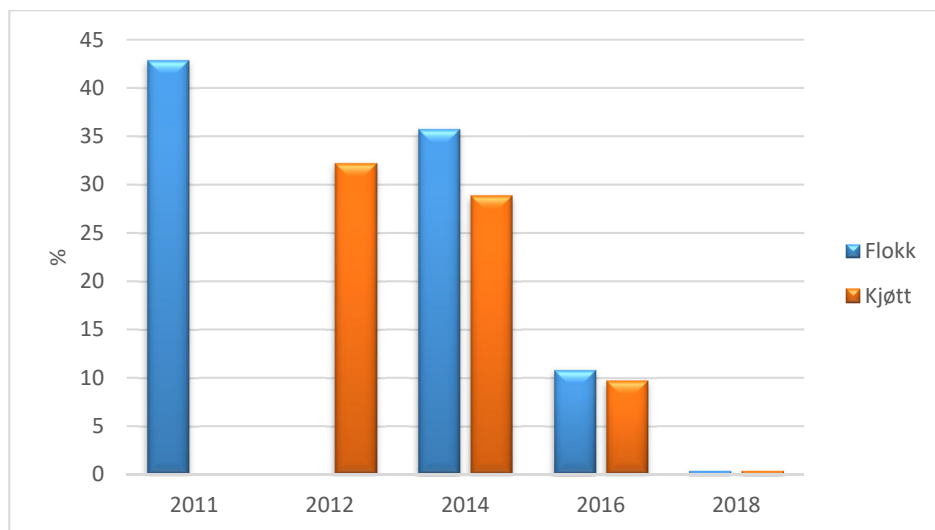


E. coli bakterie. Foto: Shutterstock

Det er fokus på forekomst og spredning av ESC-resistente *E. coli* hos dyr og videre til mennesker via mat, både i Norge og i andre land. For slaktekylling viste det seg på midten av 2000-tallet at ESC-resistente *E. coli* var spredd ved salg av avlsdyr til mange land, både i Europa og ellers i verden. Dette viste seg også å gjelde for Norge, og støttes av at isolater som likner hverandre kan påvises fra de nordiske landene som har et felles importsystem for slaktekyllingproduksjonen (13).

Overvåkingsdata fra NORM-VET i 2014 viste at hele 35,7 % av prøvene fra slaktekyllingflokker, og 28,9 % av prøver av kyllingkjøtt var positive for ESC-resistente *E. coli*. Studier viste at import av avlsdyr introduserte ESC-resistente *E. coli* også til Norge, og at bakteriene så ble spredd videre nedover i avlspyramiden til slaktekyllingproduksjonen, inkludert kontaminering av kyllingkjøtt (14). Videre studier pekte på at det er viktig med høy biosikkerhet med gode vaske-/desinfeksjonsrutiner for å hindre overføring av ESC-resistente *E. coli* mellom flokkene (15, 16). Fjørffenæringen i Norge satte inn tiltak for å redusere forekomsten av ESC-resistente *E. coli*, noe som fra 2014 ble formalisert i «Fjørffenæringas handlingsplan mot resistente bakterier» (17). Hos de utenlandske selskapene som produserte avlsdyr ble det også satt inn tiltak, og bruken av cefalosporiner ble avsluttet. At forekomsten av ESC-resistente *E. coli* skulle reduseres til et minimum ble også påpekt som et mål i den nasjonale AMR strategien (9). Tiltakene som ble igangsatt av fjørffenæringen var rettet mot å begrense forekomsten av ESC-resistente *E. coli* i de importerte avlsdyrene, samt økt fokus på smittevern og begrenning av vertikal smitte mellom flokker. Fjørffenæringen innførte et eget overvåkings- og kartleggingsprosjekt som del av tiltakene. Tiltakene er nærmere beskrevet i selve handlingsplanen (17).

NORM-VET har i årene siden 2014 vist at forekomsten av ESC-resistente *E. coli* hos kylling har gått drastisk ned, og i 2018 var det kun 0,4 % av flokkene og av kyllingkjøttet som var positive for ESC-resistente *E. coli* (Figur 2) (2).



Figur 2. Forekomst i % av ESC-resistente *E. coli* i prøver fra slaktekyllingflokker og kyllingkjøtt i perioden 2011-2018 (Kilde NORM-VET 2018 (2)). Det ble ikke tatt prøver av kjøtt i 2011, og ikke av flokker i 2012.

De ESC-resistente *E. coli* isolatene fra slaktekylling i Norge er vist hovedsakelig å ha en AmpC fenotype forårsaket av genet *bla_{CMY-2}*, vanligvis lokalisert på et IncK eller på et IncI plasmid. De aller fleste av disse plasmidene kan overføres horisontalt mellom bakterier ved såkalt konjugasjon, i tillegg til at de nedarves fra generasjon til generasjon (2, 14, 18). En studie som sammenliknet genomene til ESC-resistente *E. coli* fra kyllingkjøtt i Norge med ESC-resistente *E. coli* fra urinveisinfeksjon hos mennesker påviste svært like bakterier fra kyllingkjøtt og mennesker (19). Dette er også vist i internasjonale studier (20). Den norske studien viste at plasmidene funnet hos slaktekylling (IncK/*bla_{CMY-2}*) også er tilstede hos noen ESC-resistente *E. coli* fra mennesker, som ikke er så like isolatene fra slaktekylling. Dette indikerer at disse plasmidene kan overføres mellom bakterier hos fjørfe og mennesker (19). Det er dessuten vist eksperimentelt at IncK/*bla_{CMY-2}* plasmidet kan overføres mellom forskjellige bakterier (21). I en nylig studie gjort på alle ESC-resistente *E. coli* isolert fra kyllingkjøtt i NORM-VET i 2012, 2014 og 2016, ble isolatene helgenomsekvansert og karakterisert med tanke på tilstedeværelse av virulensgener, spesielt virulensgener assosiert med urinveisinfeksjon. Et utvalg ble også inkludert i fenotypiske tester som kunne si noe om hvilke virulensegenskaper disse isolatene uttrykte. Konklusjonen var at ESC-resistente *E. coli* fra kyllingkjøtt hadde lavt potensiale for å forårsake urinveisinfeksjon hos mennesker (22).

De siste årene er det også blitt påvist noen ESC-resistente *E. coli* hos slaktekylling, som ikke er forårsaket av genet *bla_{CMY-2}*. I en undersøkelse som omfattet alle slaktekyllingflokker slaktet i Norge i perioden mai - oktober i 2016, ble det påvist ESC-resistente *E. coli* med ESBL fenotype (også omtalt som "klassisk" ESBL) forårsaket av genet *bla_{CTX-M-1}* (16). I samme studie ble det påvist en *Klebsiella pneumoniae* med ESBL fenotype forårsaket av *bla_{CTX-M-15}* og *bla_{SHV-12}*, samt en *K. pneumoniae* med *bla_{CMY}* (se avsnitt om *Klebsiella*). Fra andre dyrearter som kalkun, storfe og gris er et fåtalls ESC-resistente *E. coli* med ESBL fenotype også påvist de siste årene. Disse er forårsaket av gener som *bla_{SHV-12}* (kalkun), *bla_{CTX-M-15}* (gris) og *bla_{CTX-M-55}* (storfe) (2, 3, 7, 8). Også fra hund og hest er det påvist ESC-resistente *E. coli*, se kapittelet for hund og hest under. Hvordan disse ESC-resistente *E. coli* isolatene har kommet inn i norsk dyrepopulasjon og deres evne til spredning er ukjent. For slaktekylling det imidlertid klare indikasjoner på at både *E. coli* med ESBL fenotype forårsaket av genet *bla_{CTX-M-1}* og selve IncI-ly plasmidet med *bla_{CTX-M-1}* er introdusert til slaktekyllingproduksjonen gjentatte ganger og så spredd videre. Dette kan tyde på at disse har kommet inn med avlsdyr slik som tidligere vist for ESC-resistente *E. coli* med AmpC fenotype forårsaket av genet *bla_{CMY-2}* (23). Selv om det er lav forekomst hos de enkelte dyrearter, er det noe påfallende at det særlig er de siste årene disse er påvist. Det er ukjent hva som er årsak til denne spredningen, hvor utbredt de er innad i besetningene og hvor stor evne de har til etablering, opprettholdelse og videre spredning i disse dyrepopulasjonene.

Med tanke på overføring til mennesker og også utvikling av sykdom hos mennesker, er betydningen av ESC-resistente *E. coli* hos dyr fortsatt uklar (24). Dette til tross for at flere studier har vist at svært like/identiske isolater, ESC resistensgener og plasmider kan påvises fra dyr og fra infeksjoner hos menneske (19, 20, 24-26). Direkte overføring av ESC-resistente *E. coli* mellom gris og grisebønder, og mellom kylling og kyllingbønder, er vist i internasjonale studier, mens det har vært vanskeligere å vise overføring fra dyr og mennesker via mat (26, 27). Studier fra Nederland og Storbritannia indikerer at andelen ESC-resistente *E. coli* hos mennesker som kan ha dyr og kjøtt som kilde er liten, da det er en stor andel ESC-resistente *E. coli* hos menneske som ikke er påvist hos dyr (28, 29). Det er også studier som viser at det ikke er forskjell i forekomst av ESC-resistente *E. coli* hos vegetarianere og de som spiser kjøtt (30, 31). Slike studier er øyeblikksbilder, og konklusjonene vil kunne avhenge av faktorer som prevalens hos dyrene, endringer i bakteriegenomene, slakteprosess og kjøkkenhygiene. Ved en økning i forekomst hos dyr kan situasjonen m.a.o. endres og andelen av ESC-resistente *E. coli* hos mennesker der dyr er mulig opprinnelig kilde, kan da øke.

Karbapenemresistente (CR) gram-negative bakterier

WHO har utarbeidet en liste over hvilke antibiotikaresistente bakterier som bør prioriteres med hensyn til forskning for å utvikle nye antibiotika. Listen toppes av Karbapenemresistente (CR) *Enterobacteriaceae* (f.eks. *E. coli* og *Klebsiella* spp.) som også er resistente mot 3. og 4. generasjons cefalosporiner, samt CR *Acinetobacter baumannii* og *Pseudomonas aeruginosa*. Det har vært lite kunnskap om CR bakterier hos dyr og i matvarer, og om disse kan utgjøre en kilde for smitte til mennesker. Ettersom infeksjoner med multiresistente og CR *Enterobacteriaceae* og da særlig *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* og *Enterobacter* spp. har blitt et økende problem hos mennesker, også i Norge (3), har det også blitt fokus på CR *Enterobacteriaceae* i AMR overvåkingen av dyr og i matvarer. I regi av NORM-VET har det de siste årene blitt inkludert undersøkelser for forekomst av CR *Enterobacteriaceae* i alle undersøkte prøver fra både dyr og matvarer. CR *Enterobacteriaceae* er hittil ikke påvist fra norske dyr eller norskproduserte matvarer (2, 3). Det har kun vært noen få funn av CR *Enterobacteriaceae* hos dyr i overvåkingen i Europa, samt at funn fra diagnostikk og forskningsprosjekter har vært uvanlig, noe som indikerer at disse sjeldent er tilstede (32).

ESC- og karbapenemresistente (CR) *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae er regnet som en sentral mikrobe i den globale spredningen av AMR hos mennesker, og WHO har også klassifisert den som en kritisk viktig bakterie som bør prioriteres for ytterligere forskning. Det er uklart hvilken rolle *K. pneumoniae* hos dyr har for spredning av AMR og smitte til mennesker. Det er foreløpig lite kunnskap om forekomst av AMR hos *K. pneumoniae* fra dyr i Norge, men en forskningsstudie har startet opp som skal se nærmere på dette (33). En lav forekomst av resistens hos *K. pneumoniae* fra slaktekylling og kalkun ble påvist i en masteroppgave ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU) (34). Den samme studien viste at noen sekvenstyper som er vanlige ved infeksjon hos mennesker, også forekommer hos fjørfe, og at noen isolater hadde virulensgener som er viktige for utvikling av infeksjon forårsaket av *K. pneumoniae*. I et helse - perspektiv er det særlig ESC- og CR *K. pneumoniae* som er i fokus. Plasmidlokalisert ESC- og CR kan utveksles mellom forskjellige *Enterobacteriaceae*, og slik kan *K. pneumoniae* også ha en betydning for forekomst av disse resistensformene i en populasjon. *K. pneumoniae* med ESBL fenotype forårsaket av *bla*_{CTX-M-15} og *bla*_{SHV-12}, samt *K. pneumoniae* med *bla*_{CMY} er påvist fra slaktekylling i Norge, men kun i enkelttilfeller (16).

Kinolonresistente *E. coli* (QREC)

Sammenfattede historiske data fra NORM-VET fra årene 2006-2016 viser at selv om det er en overordnet generell lav forekomst av kinolonresistente *E. coli* (QREC) hos produksjonsdyr i Norge, varierer forekomsten mellom dyreartene, med høyest - og økende - forekomst hos slaktekylling (3,6 % av testede *E. coli*). Hos gris og storfe er under 0,5 % av testede *E. coli* kinolonresistente. Siden kinoloner ikke benyttes til slaktekylling i Norge, indikerer dette at andre årsaker må ligge bak denne observerte økningen (35). Prøvene fra slaktekylling som undersøkes i NORM-VET er samleprøver fra flere dyr, mens det fra gris og drøvtyggere de siste årene har vært undersøkt prøver fra enkelt dyr. I regi av NORM-VET har det vært

benyttet to forskjellige metoder for påvisning av QREC de siste årene, én hvor tilfeldig plukkede *E. coli* testes for følsomhet overfor kinoloner, og én hvor man leter selektivt etter QREC. Ved begge disse metodene er det prøvene fra slaktekylling som viser høyest forekomst (ca. 90 % av prøvene ved selektiv metodikk). Imidlertid viser resultatene fra den selektive metoden at QREC også kan påvises fra mange av prøvene fra gris (ca. 55 %), mens det påvises langt færre QREC i prøvene fra drøvtyggere, hest og hund (<10 %) (2, 3, 6, 8).

Undersøkelser av det genetiske materialet (helgenomdata) til QREC fra kylling, gris, ville fugler og rødvrev viser at mutasjoner i de kromosomale genene *gyrA* og *parC* er årsak til kinolonresistensen hos de aller fleste QREC-isolatene (36). Plasmidlokalisert kinolonresistens (PMQR) var årsak til kinolonresistensen i 21,1 % av QREC-isolatene. At majoriteten av kinolonresistens er forårsaket av mutasjoner i de kromosomale genene stemmer også med funnene i en studie som undersøker QREC-isolater fra kalkunkjøtt (37). Fra slaktekylling er det relativt få QREC-isolater med PMQR gener (36). Dette er også i samsvar med funn fra andre nordiske land, og kan tyde på at PMQR ikke er særlig utbredt i slaktekyllingproduksjonen i Norden (13). Det er noe mer PMQR blant QREC-isolater fra gris, og flere like PMQR-gener indikerer at disse spres innad i grisepopulasjonen (36). Den genetiske årsaken til kinolonresistens hos *E. coli* er mer heterogen enn sett for ESC-resistente *E. coli* fra fjørfe (38). Det er flere gen-determinanter involvert og flere plasmider med ulike inkompatibilitets (Inc) grupper.

Fylogenetiske analyser av QREC-isolater fra slaktekylling, gris, ville fugler og rødvrev viser at det er stor diversitet av QREC hos disse, og også hos QREC isolert fra kalkunkjøtt (36, 37). Noen QREC fra gris, slaktekylling, ville fugler og rødvrev er svært like hverandre. En sannsynlig forklaring er at det er en viss spredning av QREC mellom husdyr og miljø (ville dyr). Imidlertid er det også indikasjoner på at noen QREC spres innad eller nedover i de respektive produksjonspyramidene både hos slaktekylling og hos gris (36, 39). Spredning av QREC fra avlsdyr og nedover i produksjonspyramiden hos slaktekylling er også vist for *E. coli* resistente mot 3. generasjons cefalosporiner. Imidlertid er det for QREC ikke klart om mutasjonene i kromosomet som forårsaker kinolonresistens kan spores helt tilbake til oldeforeldre-generasjonen av avlsdyr slik man kan for ESC-resistente *E. coli*, eller om mutasjonene kan ha oppstått lenger ned i produksjonspyramiden. Dette ble adressert i en studie som med helgenomanalyser sammenlikner kinolonsensitive *E. coli* isolater fra det normale bakteriesamfunnet hos slaktekylling med QREC fra samme besetning. Dette ble gjort for å undersøke om utviklingen av QREC kan ha oppstått lokalt i besetningene. Det ble kun sporadisk gjort påvisninger som indikerer at QREC utvikles fra *E. coli* i det normale bakteriesamfunnet (39).

Undersøkelser viste at QREC fra norsk slaktekyllingproduksjon var meget gode til å danne biofilm, dvs. organiserte bakteriesamfunn hvor de er svært godt beskyttet og kan overleve i ulike miljøer i lang tid. Biofilm ble dannet på både faste og organiske overflater (40). I produksjonsmiljøer kan slike biofilmer være potensielle reservoarer som kan bidra til å opprettholde og spre resistens. Med tanke på effektiv fjerning av mulige QREC biofilm-reservoarer, ble effekten av tre ulike desinfeksjonsmidler som brukes i slaktekylling-produksjonen undersøkt (41). Bare to av midlene hadde tilfredsstillende effekt på unge biofilmer, og ingen hadde god nok effekt på eldre biofilmer. Resultatene bekrefter viktigheten av regelmessig rengjøring for å hindre oppbygging av biofilm. De viser også at det bør utvikles og tas i bruk standardtester for undersøkelse av desinfeksjonsmidlers effekt på bakterier i biofilm, for dermed å kunne gi råd om hvilke desinfeksjonsmidler som er mest effektive mot slike reservoarer.

Actinobacillus pleuropneumoniae (APP) kan forårsake utbrudd av luftveissykdom hos gris. For å redusere risikoen for flere utbrudd og hindre videre smittespredning, har det forsøksvis vært utført medisinsk sanering med kinoloner av et mindre antall grisebesetninger i Norge. Etter initiativ fra grisenæringen, har en kasus-kontrollstudie sett på hvilken effekt dette har hatt for forekomsten av QREC i grisebesetninger som har vært medisinsk sanert ved bruk av kinoloner og i kontrollbesetninger hvor kinoloner ikke har vært benyttet. Resultatene viser at selv om det er lite QREC til stede både i kasus- og kontrollbesetningene, er det noe høyere forekomst av QREC i besetningene som er sanert ved bruk av kinoloner, selv flere år etter behandling. Resultatene støtter næringens valg om ikke å anbefale slik medisinsk sanering for kontroll av APP (42).

Enterobacteriaceae med plasmidlokalisert (overførbar) kolistinresistens (*mcr*)

Kolistin har verden over vært mye benyttet til dyr for behandling og forebygging av infeksjonssykdommer, særlig til gris og fjørfe. I Norge har kolistin ikke vært brukt til dyr (43). Til mennesker har kolistin hatt begrenset bruk siden det har mange uønskede bivirkninger. Grunnet utvikling av omfattende MDR hos enkelte bakterier som kan gi infeksjon hos mennesker, har imidlertid kolistin i økende grad blitt et viktig sistehåndspræparat i behandlingen av flere livstruende bakteriesykdommer. Økende forekomst av resistens mot dette antibiotikumet er derfor svært uønsket. Kromosomale mutasjoner som har medført endringer i cellevegg/-membran har vært den antatt vanligste årsaken til kolistinresistens. Imidlertid ble det i november 2015 i *The Lancet* beskrevet det første plasmidlokaliserte genet som medfører at bakterier får nedsatt følsomhet for kolistin (43). Plasmidlokalisering av det aktuelle resistensgenet, *mcr-1*, medfører at egenskapen kan være overførbar til andre bakterier. I etterkant av funnet av *mcr-1* er det gjort en rekke undersøkelser verden over som har vist at *mcr* gener er globalt distribuert og forekommer i bakterier hos både dyr (særlig fjørfe og gris) og mennesker (44-46). Det er antatt at det er høyt forbruk av kolistin til matproduserende dyr som har bidratt til spredning og opprettholdelse av *mcr* genet hos bakterier. Plasmidlokalisert kolistinresistens er ikke påvist fra produksjonsdyr i Norge, og heller ikke fra norskproduserte matvarer (2, 3, 43). Imidlertid ble plasmidlokalisert kolistinresistens i 2017 påvist fra varer importert til Norge, hhv. fra rått hundefôr og fra scampi (43). Plasmidlokalisert kolistinresistens er av EFSA regnet som en «emerging antimicrobial resistance» (47), som det er fokus på i overvåkingssammenheng.

Vankomycinresistente *Enterococcus* spp. (VRE) og ionoforer



Kyllinger. Foto: Colourbox

Ionoforer benyttes forebyggende til kontroll av parasittsykdommen koksidiøse hos fjørfe, men har også en antibakteriell effekt. En VKM-rapport fra 2015 oppsummerte med at kunnskapen om konsekvenser av menneskers eksponering for bakterier med narasinresistens var mangelfull. Imidlertid mente de at det kunne være en risiko knyttet til en mulig sammenheng mellom koksidiostatika og antibakteriell resistens for viktige midler som benyttes til behandling av mennesker (48). Vankomycin brukes til behandling av mennesker, og siden det var observert en statistisk sammenheng mellom narasinresistens og vankomycinresistens hos enterokokker, ble det vist til at det burde forskes mer for å bekrefte eller avkrefte en eventuell sammenheng.

Vankomycinresistens hos *E. faecium* fra norsk fjørfe er forårsaket av *vanA* genet som sitter på mobile plasmider. Sammenhengen mellom ionoforer og VRE er nylig belyst i to norske artikler. I den ene av disse vises det at alle VRE isolater fra slaktekylling i perioden 2006-2014 også er narasinresistente (49). Narasin ble faset ut som koksidiostatika tilsatt fôret i norsk kyllingproduksjon i 2016, men det brukes fortsatt noe til behandling av enkeltflokker. I prøvene fra slaktekylling undersøkt i NORM-VET 2018, ble det ikke påvist VRE og det var også en signifikant nedgang i antall *E. faecium* med narasinresistens (2). I samme tidsperiode som utfasingen av narasin har det også vært et økt fokus på vask og desinfeksjon mellom

flokkene, noe som også kan ha hatt betydning for den observerte nedgangen. Imidlertid viser forskningsstudien at slaktekylling som får fôr uten narasin har en lavere forekomst av narasinresistente *E. faecium* (49). Studien konkluderer med at utfasingen av narasin sannsynligvis har vært en medvirkende årsak til den observerte nedgangen i VRE hos slaktekylling de siste årene. Hypotesen støttes av den andre norske studien som viser at genene som fører til narasinresistens og *vanA* genet som fører til vankomycinresistens ofte sitter på de samme mobile plasmidene (50). I tillegg til nedsatt følsomhet for narasin gir disse genene også redusert følsomhet overfor ionoforene salinomycin og maduramicin, men ikke overfor monensin som benyttes til kalkun. Mekanisme(n)e som forårsaker nedsatt følsomhet overfor monensin er ukjent, og likeså hvorvidt monensin kan ha tilsvarende effekt på forekomst av VRE som narasin.

I den tidligere omtalte VKM-rapporten konkluderte de også med at håndtering av gjødsel fra fjørfe gitt fôr tilsatt koksidiostatika, uten tilstrekkelige risikoreduserende tiltak, innebar en høy sannsynlighet for eksponering for både resistente bakterier og for koksidiostatika (48). Videre konkluderte de med at sannsynligheten for eksponering for resistente bakterier var middels høy for arbeidere som tilnærmet daglig håndterer slakt og rått kjøtt uten risikoreduserende tiltak. For forbrukerne, ble det vurdert at sannsynligheten for eksponering for koksidiostatika var neglisjerbar. Sannsynligheten for eksponering for resistente bakterier ble vurdert som ubetydelig i varmebehandlet mat, men lav til middels høy hvis man håndterte rått kjøtt uten tilstrekkelige hygieniske rutiner (48). Siden narasin er faset ut av norsk kyllingproduksjon etter at disse vurderingene ble gjort, og forekomsten av ESC-resistente bakterier også har gått ned, er ikke disse vurderingene for slaktekyllingproduksjonen så aktuelle lenger under norske forhold. For kalkunproduksjonen, hvor monensin fortsatt er i bruk, vil vurderingene rundt koksidiostatika fortsatt være aktuelle.

Linezolidresistente *Enterococcus* spp. (LRE)

Linezolid anses å være sistehåndspreparat i behandling av infeksjoner hos mennesker med MDR enterokokker, inkludert VRE. Med bakgrunn i dette er det også fokus på linezolidresistens i overvåking av enterokokker hos dyr og i mat. Plasmidlokalisert linezolidresistens hos enterokokker (*optrA* genet) ble først beskrevet fra både mennesker og dyr i Kina i 2015 (51). Andre årsaker til linezolidresistens hos enterokokker er punktmutasjoner i 23S rDNA eller ribosomale proteingener. De siste årene er *optrA* genet påvist i enterokokker fra matproduserende dyr eller kjøtt (gris, fjørfe, storfe) verden over, eksempelvis i Korea (52), Brasil (53), Colombia (54), USA (55), Tunisia (56) og Danmark (57). Det er ukjent om *optrA* genet finnes hos dyr eller fra mat i Norge. Det er ikke påvist enterokokker fra dyr og mat som har nedsatt følsomhet for linezolid over ECOFF. Genet kan likevel være tilstede uten at resistens påvises, og da må det en genetisk karakterisering til for å påvise det.

Linezolidresistente enterokokker (*E. faecium* og *E. faecalis*) er meldepliktig ved funn i dyr. Meldeplikten ble innført i 2019.

Fluorokinolonresistente *Campylobacter* spp.



Campylobacter. Foto: Shutterstock

Campylobacter spp. er en vanlig årsak til mat- og vannbårne infeksjoner hos menneske. I tillegg til at utbrudd av *Campylobacter*-infeksjoner har vært økende verden over, har det også vært en økning i resistens mot viktige antibiotika som benyttes til behandling av disse. Med bakgrunn i dette har fluorokinolonresistente *Campylobacter* spp. endt opp under Priority 2: «High» på WHO's liste over antibiotikaresistente bakterier som bør prioriteres med hensyn til forskning for å utvikle nye antibiotika.

Det har i mange år vært fokus på overvåking av AMR hos *Campylobacter* spp. hos både mennesker og dyr, da særlig fra fjørfe og gris. I Europa er forekomsten hos *Campylobacter coli* fra gris og *Campylobacter jejuni* fra fjørfe svært varierende. Noen land har svært høye forekomster av fluorokinolonresistens (opp mot 100 %), mens andre land har mye lavere forekomst (32). I Norge har forekomsten generelt ligget lavt sammenliknet med mange andre land. Imidlertid har det også i Norge de siste 10 årene vært en økende trend i forekomst av fluorokinolonresistens hos *Campylobacter* spp. fra produksjonsdyr; fra ca. 5 % til ca. 16 % hos *C. coli* fra gris, og fra ca. 1 % til ca. 7 % hos *C. jejuni* hos slaktekylling (2, 3). Årsaken til kinolonresistens hos *Campylobacter* spp. ligger ofte i mutasjoner i det kromosomale gyrase genen, *gyrA* (58). Det kan også være forårsaket av endringer i efflux pumpen CmeABC som kan gi nedsatt følsomhet for flere antimikrobielle midler, inkludert fluorokinoloner (59). Det er uklart hva som er årsakene til den registrerte økningen i fluorokinolonresistens hos *Campylobacter* spp. fra produksjonsdyr i Norge, en økning som kommer til tross for et svært lavt forbruk av kinoloner. Tilsvarende økning av fluorokinolonresistens hos *Campylobacter* spp. uten at fluorokinoloner er benyttet er også sett hos slaktekylling i Australia (60). Dette kan indikere at fluorokinolonresistente *Campylobacter* spp. introduseres til dyrene fra andre kilder, eks. fra ville dyr og mennesker (via miljø/drikkevann), eller at resistensutviklingen drives av noe annet enn bruk av kinoloner. Dessverre har vi ikke data fra storfe i Norge som kan si noe om det har vært endring i fluorokinolonresistens hos storfe i samme periode, da prøver fra storfe kun har vært undersøkt i overvåkingssammenheng én gang (61). Det er viktig også å få data fra storfe, da storfe er implisert som en viktig kilde for smitte til mennesker (da også via upasteurisert melk og ost), og fra 2021 inkluderes derfor også *Campylobacter* spp. fra storfe i den felles EU/EØS-overvåkingen (62).

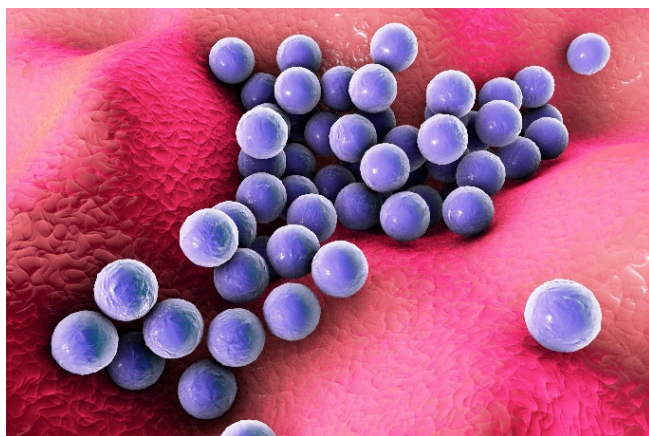
En økning i fluorokinolonresistens sees også hos *C. jejuni* fra innenlandssmittede mennesker i Norge de siste 10 årene, fra under 10 % til ca. 20 %. Hos utenlandssmittede er forekomst av fluorokinolonresistente *Campylobacter* spp. mye høyere, >70 % (8). Det er uklart om det er en felles drivende faktor for denne utviklingen, og om det er en sammenheng mellom forekomsten hos dyr og mennesker i Norge. Produksjonsdyr, og da særlig fjørfe, er internasjonalt ansett å være en hovedkilde for *Campylobacter*-infeksjoner hos menneske, men også ville dyr, kjæledyr og drikkevann er mulige kilder for smitte. Jo eldre kyllingen blir, jo større sannsynlighet er det for at den er smittet av *Campylobacter* spp. (63). Det er imidlertid ingen signifikant forskjell i forekomst av AMR hos *C. jejuni* fra vanlig slaktekylling og slaktekylling som slaktes etter 50 dagers alder (2). I Norge har «Handlingsplanen mot *Campylobacter* hos

slaktekylling» aktivt redusert eksponering av mennesker for *Campylobacter* spp. fra slaktekylling ved å stoppe *Campylobacter* positive flokker fra å gå direkte ut på markedet (64).

Hvilke genetiske mekanismer som ligger bak AMR, og eventuelt den observerte økningen i fluorokinolonresistens, hos *Campylobacter* spp. fra dyr og mat i Norge, er ukjent selv om en nok kan støtte seg noe til internasjonal litteratur. Norge skiller seg imidlertid fra mange andre land, ikke bare i forekomst av AMR hos *Campylobacter* spp., men også med tanke på dyrepopulasjon, matproduksjon, drikkevann, geografi, topografi, klima, etc. Alt dette vil kunne påvirke hvordan *Campylobacter* spp. spres og hvilke genetiske mekanismer som spres mellom de forskjellige dyrearter og mennesker. Hvilken betydning de forskjellige kildene for *Campylobacter* spp. har med tanke på AMR og smitte til mennesker er uklart, selv om kyllingkjøtt, grilling, drikkevann, bo på gård med husdyr og kontakt med hund tidligere er vist å være risikofaktorer for smitte til mennesker i Norge (65). Ved å benytte nyere metodikk, slik som analyse av helgenomdata, vil en kunne få bedre kunnskap om epidemiologien hos *Campylobacter* spp., inkludert spredning og utvikling av AMR, og hvilken betydning de forskjellige kildene har for sykdom hos mennesker.

Makrolider (erytromycin og azitromycin), er viktige antibiotika for behandling av *Campylobacter* spp. som er resistente mot kinoloner. Tradisjonelt har resistens mot makrolider vært forårsaket av kromosomale mutasjoner, men de siste årene har det også blitt påvist overførbart makrolideresistens *ermB* som sitter på en såkalt "MDR gene island" (MDRGI). Dette ble først beskrevet påvist fra matproduserende dyr i Kina i 2014 (66-68), men er senere også påvist fra fjørfe i Spania (69, 70) og Belgia (71). EFSA har trukket fram overførbart resistens for erytromycin hos *Campylobacter* spp. som en «emerging antimicrobial resistant bacteria» (47). Resistens mot makrolider er ikke vanlig å påvise ved de generelle sensitivitetsundersøkelser av *Campylobacter* spp. som benyttes i NORM-VET. Dette indikerer en svært lav forekomst. Det betyr også at det eventuelt må benyttes selektive metoder for påvisning av makrolide-resistente *Campylobacter* spp. fra dyr og mat for å kunne vurdere om *ermB* genet er tilstede.

Meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)



Staphylococcus aureus. Foto: Shutterstock

Norge har implementert et nasjonalt overvåkingsprogram for å begrense utbredelsen av MRSA hos gris (72). Overordnet mål er å holde norsk grisepopulasjon fri for husdyrassosiert MRSA slik at gris ikke skal utgjøre et reservoar for smitte til mennesker, et mål som også står spesifisert i den nasjonale AMR-strategien (9). Programmets formål er å identifisere MRSA-positive besetninger med tanke på utbruddsoppløsing og sanering av svinebesetninger hvor husdyrassosiert MRSA påvises. Husdyrassosiert MRSA hos gris i Europa har hovedsakelig vært knyttet til klonalkompleks (CC) 398, selv om MRSA tilhørende andre CC også kan etablere seg og spres hos husdyr og slik kunne defineres som husdyrassosiert MRSA.

Overvåkingen har vist at andre MRSA enn CC398, også kan påvises fra gris i Norge. Ett av disse funnene, en MRSA CC1, *spa*-type t177, var ved påvisningstidspunktet allerede etablert og spredd til flere grisebesetninger, samt til sau, og ble dermed vurdert å være en husdyrassosiert MRSA (73). Ved hjelp av

helgenomdata ble det også vist at smitten sannsynligvis hadde kommet inn med en gårdsarbeider som var bærer av bakterien. MRSA er vist oftest å være assosiert med *mecA* genet, men sporadiske tilfeller av *mecC* genet er også påvist (Tabell 2). Disse genene er lokalisert på et mobilt genetisk element kalt staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*). MRSA er vist å introduseres til grisepopulasjonen i Norge hovedsakelig via mennesker, og så spres videre mellom besetninger særlig via salg av dyr (72, 73). I tillegg til smitte fra folk, vil forekomst hos gris også kunne påvirkes av smittepress fra andre dyrearter. I regi av NORM-VET har andre dyrearter som storfe, sau, geit, fjørfe avlsdyr, mink, hest og hund blitt undersøkt for å kartlegge MRSA-status. Hos storfe, sau og hest ble det påvist MRSA-forekomst < 1% , mens det fra geit, fjørfe avlsdyr, mink og hund ikke ble påvist MRSA (2, 3, 6-8).

Sanering for husdyrassosierte MRSA i grisebesetninger er basert på fullstendig tømning av besetninger, etterfulgt av omfattende vask og desinfeksjon, pålagt tomtid og inspeksjon i kombinasjon med prøvetaking før innsett fra MRSA negative leverandørbesetninger. Dette er ressurskrevende og kostbart, og kostnadsnivået gjenspeiles i omfanget av implementerte tiltak. Beregninger utført i 2016, konkluderte imidlertid med at strategien var samfunnsøkonomisk lønnsom (74). Tiltakene som har vært implementert har variert i hvor omfattende de har vært. Det gjennomføres for tiden en evaluering av saneringstiltakene med mål om å utarbeide retningslinjer på tiltak som er tilstrekkelige for å effektivt sanere svinebesetninger for MRSA, samtidig som kostnadene holdes nede.

Tabell 2 oppsummerer de funn som er gjort av MRSA hos gris i Norge siden 2013 (3). Det har siden overvåkingsprogrammet ble innført i 2014 vært omfattende prøvetaking, der en stor andel av grisepopulasjonen undersøkes hvert år. Slik populasjonsovervåking, med påfølgende utbruddsoppløring og sanering ved positive funn er både kostbart og ressurskrevende. Imidlertid har strategien basert på smittevern for å forebygge introduksjon av MRSA med mennesker til svinebesetninger, i kombinasjon med overvåking og kontroll ved sanering fungert. Forekomsten holdes på et svært lavt nivå og etablering og videre spredning forhindres.

Husdyrassosiert MRSA er trukket fram av EFSA som en «emerging antimicrobial resistant bacteria» da de utgjør en risiko for smitte til spesielle grupper av befolkningen som er i nær kontakt med produksjonsdyr (47).

Tabell 2. Funn av MRSA hos gris i perioden 2013 - 2019. Tabellen viser antall MRSA-positive besetninger per år, antall besetninger påvist i MRSA overvåkingsprogrammet, samt resultat fra MRSA-typing.

År	Antall besetninger med påvist MRSA (antall påvist i overvåkingsprogrammet)	MRSA typing*
2013	22 (-)	CC398 t034 (22)
2014	5 (1)	CC398 t034 (2), CC398 t011 (3)
2015	34 (4)	CC398 t034 (25), CC1 t177 (9)
2016	8 (1)	CC398 t034 (8)
2017	6 (2)	CC7 t091 (2), CC8 t024 (2), CC130 t843 (1), CC425 t6292 (1)
2019	9 (1)	CC398 t034 (3), CC398 t011 (5), CC130 t843 (1)
Totalt	84 (9)	CC398 t034 (60), CC398 t011 (8), CC1 t177 (9), CC7 t091 (2), CC8 t024 (2), CC130 t843 (2), CC425 t6292 (1)

* *mecC*-genet påvist for CC130 t843, CC425 t6292 og CC130 t843, mens de resterende hadde *mecA*-genet

AMR hos hund og hest

Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) utga i 2015 en rapport som vurderte overføring av AMR mellom kjæledyr og mennesker (75). I tillegg til forbruk av antibiotika, trakk rapporten fram at stadig flere hundeeiere mater hunden sin med rått hundefôr. Det medfører at hunder eksponeres for reservoaret av AMR fra produksjonsdyr. Ved bruk av rått hundefôr eller ingredienser til dette fra andre land, vil det også kunne inkludere AMR reservoaret fra andre lands produksjonsdyr. I tillegg er det mange hunder som tas med på ferie til andre land eller importeres fra andre land, gjerne land som generelt har en høy forekomst av AMR både hos dyr og mennesker. Slik reiseaktivitet/import må anses som en risikofaktor for at hundene blir smittet med AMR bakterier. Som også AMR kunnskapshullrapporten fra 2014 påpekte, er det begrenset kunnskap om AMR hos hund, og enda mindre hos katt. Man vet også for lite om hvilke risikofaktorer som er av betydning for overføring til mennesker. VKM-rapporten konkluderte likevel med at det var en ikke-neglisjerbar sannsynlighet for direkte og indirekte overføring av AMR fra hund, og trakk særlig fram AMR hos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius*, og *Enterobacteriaceae* (75).

Det finnes ikke noen harmonisert overvåking av AMR hos kjæledyr eller hos hest slik som det gjør for produksjonsdyr etter kravene satt i EU-regelverket (2013/652/EU). Siden 2014 har det imidlertid vært utført kartlegginger av AMR hos både hund og hest, som belyser den norske situasjonen. Dette er også et av tiltakene i LMDs handlingsplan (10). I tillegg er det sett noe på AMR hos importerte hunder. Under følger en oppsummering/statusoppdatering av de resultater som er tilgjengelige.



Hund. Foto: Colourbox

Siste kartlegging av hund i regi av NORM-VET 2019 indikerer en generell forekomst av AMR tilsvarende som for hest og gris (86,8 % av *E. coli* var fullt følsomme) (3). Fra to hunder ble det påvist plasmidlokalisert ESC-resistente *E. coli* med ESBL fenotype (0,9 %). Det ene isolatet hadde genene *bla*_{CTX-M-1} og *bla*_{OXA-1}, mens det andre isolatet hadde *bla*_{CTX-M-55}. QREC ble påvist fra 8,2 % av hundene, ingen CR *Enterobacteriaceae* ble påvist. For første gang ble det fra friske hunder inkludert sensitivitetstesting av *S. pseudintermedius* for å kunne si noe om AMR i den generelle populasjonen av *S. pseudintermedius*. Resultatene viser at resistens mot tetrasyklin (21,1 %) og fusidinsyre (28,9 %) er relativt vanlig å påvise hos *S. pseudintermedius*. MRSA og MRSP ble ikke påvist fra noen av hundene (3). En studie publisert i 2015 rapporterte imidlertid funn av MRSP hos 2,5 % av 189 friske hunder prøvetatt ved 10 forskjellige dyreklinikker (76).

Rått hundefôr er vist å kunne være kontaminert med bl.a. ESC-resistente *E. coli* (både AmpC fenotype forårsaket av genet *bla*_{CMY-2} og ESBL fenotyper), MDR QREC, og plasmidlokalisert kolistinresistens (3, 43), og kan slik være en kilde for spredning til hunder.

To mindre studier har sett på AMR hos importerte hunder, 142 hunder totalt (3). ESC-resistente *E. coli* ble påvist fra 9,2 % av disse hundene. Både AmpC fenotype forårsaket av genet *bla*_{CMY-2} og ESBL fenotyper forårsaket av *bla*_{SHV-12}, *bla*_{CTX-M-15}, og *bla*_{CTX-M-27} ble påvist. QREC ble påvist fra 21,1 % av hundene. Kolistinresistente *E. coli* og karbapenemresistente *Enterobacteriaceae* ble ikke påvist fra noen av hundene.

Resultatene fra kartleggingen av AMR hos hest i regi av NORM-VET 2017 indikerer at den generelle forekomsten av AMR er tilsvarende som for hund og gris (85 % av *E. coli* var fullt følsomme) (8, 77). ESC-resistente *E. coli* med ESBL fenotype (*bla*_{CTX-M-1}) ble kun påvist fra én hest (0,4 %), QREC ble påvist fra 2,4 % av hestene, mens karbapenemresistente *Enterobacteriaceae* ikke ble påvist. MRSA ble påvist fra én hest (0,4 %), og tilhørte CC398, *spa*-type t011. Denne MRSA-typen har vært påvist fra hester (og andre dyr) i mange land, inkludert Norge hvor den har vært isolert fra kliniske tilfeller (8, 77). ESC-resistente *E. coli* er beskrevet som «emerging» hos hest i flere europeiske land (78-83). I Sverige har de også beskrevet ESC-resistente *E. coli* som i tillegg er bærere av *mcr* genet (84). En mulig co-seleksjon av ESC-resistente *E. coli* ved bruk av frukto-oligosakkarider (FOS) som prebiotika til hest er indikert da noen plasmider har både *bla*_{CTX-M-1/2} og operonet *fos* som er involvert i metabolismen av FOS (80).

Som et av tiltakene for å redusere risiko for spredning av AMR, trakk VKM-rapporten fram utarbeidelse av retningslinjer og opplæring om overføring av AMR fra kjæledyr. Retningslinjer for funn av AMR hos kjæledyr og hest, er under utarbeidelse i et samarbeid mellom Den Norske Veterinærforening, Mattilsynet og Veterinærinstituttet. Dette er et arbeid som kom i gang i forbindelse med innføring av AMR meldeplikten i 2019.

For å oppsummere indikerer data på hund og hest at det er lav forekomst av AMR. Imidlertid innføres det «emerging» antibiotikaresistente bakterier ved import av dyr, og ved import av rått fôr. Det er ukjent i hvor stor grad slik introduksjon fører til at bakteriene etableres og spres i den norske populasjonen av kjæledyr og hest, men det må antas at situasjonen innenlands påvirkes noe. Videre overføring til mennesker vil også kunne skje.

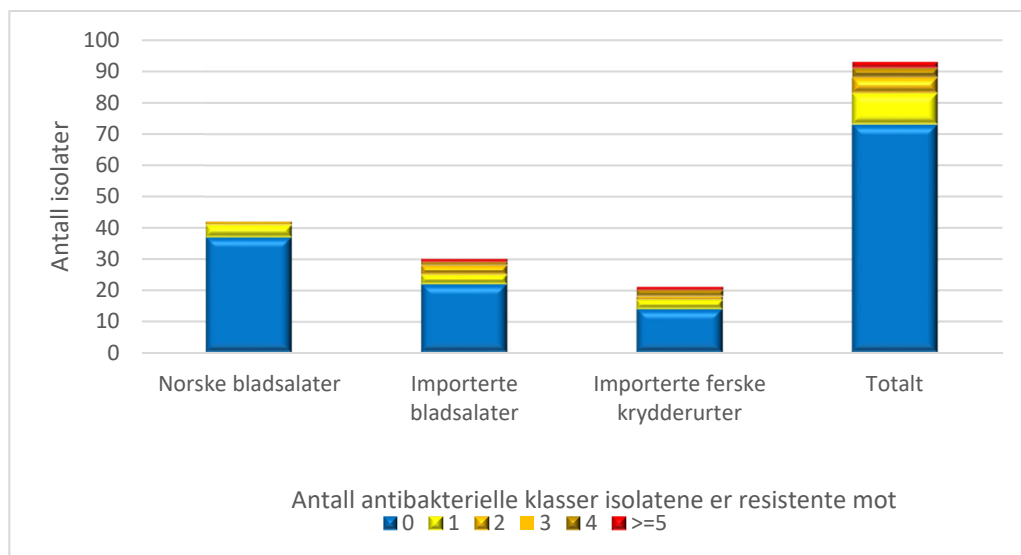


Hester. Foto: Colourbox

AMR i planter

Mat innen kategorien planteproduksjon er en svært stor og mangfoldig kategori som bl.a. omfatter korn, urter, salat, rotgrønnsaker, bær og frukt. Mange av produktene spises rå eller mindre varmebehandlet og vil kunne være risikoprodukter med tanke på overføring av AMR til mennesker, men også med tanke på overføring/spredning til dyr via fôr. En generelt lav forekomst av AMR hos dyr og mennesker i Norge, tilsier at kontaminering av de forskjellige plantene vil være tilsvarende lav. Imidlertid er dette en type produksjon som vil kunne påvirkes også av forekomst av AMR i vanningsvann, ville fugler og dyr, jord og gjødsel etc.

Det er svært lite data på forekomst av AMR i prøver fra forskjellige planteprodukter i Norge. Dette ble også påpekt i AMR kunnskapshullrapporten fra 2014 (1), samt i VKM-rapporten fra 2015 (12). VKM konkluderte likevel i sin rapport at sannsynligheten var neglisjerbar for at mennesker blir eksponert for AMR fra en rekke matvarer, inkludert grønnsaker, frukt og bær som er produsert i Norge (12). Generelt vil produkter importert fra land med en høyere forekomst av AMR enn Norge, ha en høyere forekomst av AMR enn norskproduserte produkter. Dette støttes også av data framskaffet i regi av NORM-VET i årene 2017-2019 og som vist i Figur 3 (3).



Figur 3. AMR profil hos 93 *E. coli* isolater fra norskprodusert salat, samt importert salat og urter i 2017-2019. NB: den blå andelen av søylene er isolater uten resistens (fullt følsomme). De øvrige fargene angir isolater som er resistente mot hhv. en, to, tre, fire og fem eller flere antibakterielle klasser. Kilde: NORM-VET 2019

I tillegg til resultatene vist i Figur 3, ble det påvist ESC-resistente *E. coli* med ESBL fenotype fra prøvene av importert salat og urter, hhv. i 0,8 % og 2 % av prøvene (3). Genene som ble påvist i disse isolatene, noen isolater med flere varianter, var *bla*_{CTX-M-14}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-55}, *bla*_{CTX-M-65} og *bla*_{SHV-12}. Ett isolat var i tillegg bærer av plasmidlokalisert *mcr-1* (2).

FAO/WHO utga i 2019 en rapport fra et ekspertmøte med OIE om matbåren AMR og avlinger av planteproduksjon. Der ble det bl.a. pekt på viktigheten av «best management practices» ved bruk av gjødsel og vanningsvann, biosikkerhet og forebygging av infeksjoner, riktig bruk av biocider og antibakterielle midler (85). Rapporten påpeker også at det er sparsomt med relevante data om forekomst og spredning av AMR i vegetabler som spises uten varmebehandling. Det anbefales videre at planteprodukter og deres produksjonsmiljø bør integreres i AMR overvåkning for å kunne gi nødvendig kunnskap til bruk i risikovurderinger og risikohåndtering.

Referanser

1. Anonymous. Antibiotikaresistens - kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Rapport fra tverrsektoriell ekspertgruppe Oslo, Norway. ISBN 978-82--8082--640--4; 2014.
2. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2018. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. ISSN:1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic); 2019.
3. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2019. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic); 2020.
4. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2013. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. ISSN:1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic); 2014.
5. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2014. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. ISSN:1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic); 2015.
6. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2015. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. ISSN:1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic); 2016.
7. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2016. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. ISSN:1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic); 2017.
8. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2017. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo. ISSN:1502-2307 (print)/1890-9965 (electronic); 2018.
9. Regjeringen. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens 2015-2020. Oslo, Norway; 2015. Report No.: I-1164 B.
10. LMD. Handlingsplan mot antibiotikaresistens innenfor Landbruks- og matdepartementets sektoransvar Oslo, Norway; 2015.
11. Heir E, Moen B, Asli AW, Sunde M, Langsrud S. Antibiotic resistance and phylogeny of *Pseudomonas* spp. isolated over three decades from chicken meat in the Norwegian food chain. *Microorganisms*. 2021;9(2).
12. VKM. Assessment of antimicrobial resistance in the food chains in Norway. Scientific Opinion of the Panel on microbiological hazards for the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Oslo, Norway, ISBN: 978-82-8259-184-3; 2015.
13. Myrenäs M, Slettemeås JS, Thorsteinsdóttir TR, Bengtsson B, Börjesson S, Nilsson O, et al. Clonal spread of *Escherichia coli* resistant to cephalosporins and quinolones in the Nordic broiler production. *Vet Microbiol*. 2018;213:123-8.
14. Mo SS, Norström M, Slettemeås JS, Løvland A, Urdahl AM, Sunde M. Emergence of AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production chain in a country with a low antimicrobial usage profile. *Vet Microbiol*. 2014;171(3-4):315-20.
15. Mo SS, Kristoffersen AB, Sunde M, Nødtvedt A, Norström M. Risk factors for occurrence of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* in Norwegian broiler flocks. *Prev Vet Med*. 2016;130:112-8.
16. Mo SS, Urdahl AM, Nesse LL, Slettemeås JS, Ramstad SN, Torp M, et al. Occurrence of and risk factors for extended-spectrum cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* determined by sampling of all Norwegian broiler flocks during a six month period. *PLoS One*. 2019;14(9):e0223074.
17. Animalia. Fjorfenæringas handlingsplan mot resistente bakterier Oslo: Animalia; 2014 [Available from: <https://www.animalia.no/no/Dyr/antibiotikaresistens/fjorfenaringas-handlingsplan-mot-resistente-bakterier/>].
18. Mo SS, Slettemeås JS, Berg ES, Norström M, Sunde M. Plasmid and host strain characteristics of *Escherichia coli* resistant to extended-spectrum cephalosporins in the Norwegian broiler production. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154019.
19. Berg ES, Wester AL, Ahrenfeldt J, Mo SS, Slettemeås JS, Steinbakk M, et al. Norwegian patients and retail chicken meat share cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and IncK/*bla*_{CMY-2} resistance plasmids. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):407 e9- e15.
20. Voets GM, Fluit AC, Scharringa J, Schapendonk C, van den Munckhof T, Leverstein-van Hall MA, et al. Identical plasmid AmpC beta-lactamase genes and plasmid types in *E. coli* isolates from patients and poultry meat in the Netherlands. *Int J Food Microbiol*. 2013;167(3):359-62.
21. Mo SS, Sunde M, Ilag HK, Langsrud S, Heir E. Transfer potential of plasmids conferring extended-spectrum-cephalosporin resistance in *Escherichia coli* from poultry. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(12).
22. Buberg ML, Mo SS, Sekse C, Sunde M, Wasteson Y, Witsø IL. Population structure and uropathogenic potential of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from retail chicken meat. *BMC Microbiol*. 2021;21.
23. Mo SS, Telke AA, Osei KO, Sekse C, Slettemeås JS, Urdahl AM, et al. *bla*_{CTX-M-1}/Inc11-Igama plasmids circulating in *Escherichia coli* from Norwegian broiler production are related, but distinguishable. *Front Microbiol*. 2020;11:333.
24. Lazarus B, Paterson DL, Mollinger JL, Rogers BA. Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):439-52.
25. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(6):873-80.
26. de Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, et al. Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS Genet*. 2014;10(12):e1004776.
27. Dierikx C, van der Goot J, Fabri T, van Essen-Zandbergen A, Smith H, Mevius D. Extended-spectrum-beta-lactamase- and AmpC-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):60-7.

28. Dorado-Garcia A, Smid JH, van Pelt W, Bonten MJM, Fluit AC, van den Bunt G, et al. Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis. J Antimicrob Chemother. 2018;73(2):339-47.
29. Day MJ, Hopkins KL, Wareham DW, Toleman MA, Elviss N, Randall L, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in human-derived and foodchain-derived samples from England, Wales, and Scotland: an epidemiological surveillance and typing study. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):1325-35.
30. Koniger D, Gastmeier P, Kola A, Schwab F, Meyer E. Vegetarians are not less colonized with extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria than meat eaters. J Antimicrob Chemother. 2014;69(1):281-2.
31. Meijls AP, Gijsbers EF, Hengeveld PD, Veenman C, van Roon AM, van Hoek A, et al. Do vegetarians less frequently carry ESBL/pAmpC-producing *Escherichia coli*/Klebsiella pneumoniae compared with non-vegetarians? J Antimicrob Chemother. 2020;75(3):550-8.
32. EFSA, ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. EFSA Journal 2020;18(3):166.
33. Veterinærinstituttet. KLEB-GAP - *Klebsiella pneumoniae* 2019 [Available from: <https://www.vetinst.no/forskning-innovasjon/pagaende-forskningsprosjekter/kleb-gap-klebsiella-pneumoniae-en-sentral-aktor-i-den-globale-spredningen-av-antibiotikaresistens-og-malbakterie-for-nyskapende-diagnostikk-overvakning-og-alternativ-behandling>].
34. Franklin F. Antimicrobial resistance, virulence genes and biofilm forming abilities of *Klebsiella* spp. isolated from healthy domestic animals in Norway [Master]. Ås: Norwegian University of Life Science; 2019.
35. Kaspersen H, Urdahl AM, Simm R, Slettemeas JS, Lagesen K, Norstrom M. Occurrence of quinolone resistant *E. coli* originating from different animal species in Norway. Vet Microbiol. 2018;217:25-31.
36. Kaspersen H, Sekse C, Zeyl Fiskebeck E, Slettemeas JS, Simm R, Norstrom M, et al. Dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the Norwegian broiler and pig production chains and possible persistence in the broiler production environment. Appl Environ Microbiol. 2020;86(7).
37. Slettemeas JS, Sunde M, Ulstad CR, Norstrom M, Wester AL, Urdahl AM. Occurrence and characterization of quinolone resistant *Escherichia coli* from Norwegian turkey meat and complete sequence of an IncX1 plasmid encoding *qnrS1*. PLoS One. 2019;14(3):e0212936.
38. Kaspersen H, Haverkamp THA, Ilag HK, Oines O, Sekse C, Slettemeas JS. Complete genome sequences of 12 quinolone-resistant *Escherichia coli* strains containing *qnrS1* based on hybrid assemblies. Microbiol Resour Announc. 2021;10(4).
39. Kaspersen H, Fiskebeck EZ, Sekse C, Slettemeas JS, Urdahl AM, Norstrom M, et al. Comparative genome analyses of wild type- and quinolone resistant *Escherichia coli* indicate dissemination of QREC in the Norwegian broiler breeding pyramid. Front Microbiol. 2020;11:938.
40. Nesse LL, Osland AM, Mo SS, Sekse C, Slettemeas JS, Bruvoll AEE, et al. Biofilm forming properties of quinolone resistant *Escherichia coli* from the broiler production chain and their dynamics in mixed biofilms. BMC Microbiol. 2020;20(1):46.
41. Osland AM, Vestby LK, Nesse LL. The effect of disinfectants on quinolone resistant *E. coli* (QREC) in Biofilm. Microorganisms. 2020;8(11).
42. Kaspersen H, Urdahl AM, Grøntvedt CA, Gulliksen SM, Tesfamichael B, Slettemeas JS, et al. *Actinobacillus pleuropneumoniae* eradication with enrofloxacin may lead to dissemination and long-term persistence of quinolone resistant *Escherichia coli* in pig herds. Antibiotics (Basel). 2020;9.
43. Slettemeas JS, Urdahl AM, Mo SS, Johannessen GS, Grave K, Norstrom M, et al. Imported food and feed as contributors to the introduction of plasmid-mediated colistin-resistant *Enterobacteriaceae* to a 'low prevalence' country. J Antimicrob Chemother. 2017;72(9):2675-7.
44. Al-Tawfiq JA, Laxminarayan R, Mendelson M. How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? Int J Infect Dis. 2017;54:77-84.
45. Gelbicova T, Kolackova I, Krutova M, Karpiskova R. The emergence of *mcr-1*-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in domestic and imported turkey meat in the Czech Republic 2017-2018. Folia Microbiol (Praha). 2020;65(1):211-6.
46. Hassen B, Abbassi MS, Ruiz-Ripa L, Mama OM, Hassen A, Torres C, et al. High prevalence of *mcr-1* encoding colistin resistance and first identification of *bla_{CTX-M-55}* in ESBL/CMY-2-producing *Escherichia coli* isolated from chicken faeces and retail meat in Tunisia. Int J Food Microbiol. 2020;318:108478.
47. EFSA, Aerts M, Battisti A, Hendriksen R, Kempf I, Teale C, et al. Scientific report on the technical specifications on harmonised monitoring of antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from food-producing animals and food. EFSA Journal. 2019;17(5709):122.
48. VKM. The risk of development of antimicrobial resistance with the use of coccidiostats in poultry diets. Opinion of the the Panel on Animal Feed of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Oslo, Norway, ISBN: 978-82-8259-185-0; 2015.
49. Simm R, Slettemeas JS, Norstrom M, Dean KR, Kaldhusdal M, Urdahl AM. Significant reduction of vancomycin resistant *E. faecium* in the Norwegian broiler population coincided with measures taken by the broiler industry to reduce antimicrobial resistant bacteria. PLoS One. 2019;14(12):e0226101.
50. Naemi AO, Dey H, Kiran N, Sandvik ST, Slettemeas JS, Nesse LL, et al. NarAB is an ABC-type transporter that confers resistance to the polyether ionophores narasin, salinomycin, and maduramicin, but not monensin. Front Microbiol. 2020;11:104.
51. Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. J Antimicrob Chemother. 2015;70(8):2182-90.

52. Tamang MD, Moon DC, Kim SR, Kang HY, Lee K, Nam HM, et al. Detection of novel oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in enterococcal isolates from food animals and animal carcasses. *Vet Microbiol.* 2017;201:252-6.
53. Almeida LM, Lebreton F, Gaca A, Bispo PM, Saavedra JT, Calumby RN, et al. Transferable resistance gene *optrA* in *Enterococcus faecalis* from swine in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020.
54. Cavaco LM, Bernal JF, Zankari E, Leon M, Hendriksen RS, Perez-Gutierrez E, et al. Detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in *Enterococcus faecalis* from poultry meat from the American continent (Colombia). *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):678-83.
55. Tyson GH, Sabo JL, Hoffmann M, Hsu CH, Mukherjee S, Hernandez J, et al. Novel linezolid resistance plasmids in *Enterococcus* from food animals in the USA. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3254-8.
56. Elghaieb H, Freitas AR, Abbassi MS, Novais C, Zouari M, Hassen A, et al. Dispersal of linezolid-resistant enterococci carrying *poxTA* or *optrA* in retail meat and food-producing animals from Tunisia. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(10):2865-9.
57. Cavaco LM, Korsgaard H, Kaas RS, Seyfarth AM, Leekitcharoenphon P, Hendriksen RS. First detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in enterococci isolated from food products in Denmark. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;9:128-9.
58. Leekitcharoenphon P, Garcia-Graells C, Botteldoorn N, Dierick K, Kempf I, Olkkola S, et al. Comparative genomics of quinolone-resistant and susceptible *Campylobacter jejuni* of poultry origin from major poultry producing European countries (GENCAMP) EFSA Supporting Publications. 2018;15(5).
59. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, et al. Emergence of a potent multidrug efflux pump variant that enhances *Campylobacter* resistance to multiple antibiotics. *mBio.* 2016;7(5).
60. Abraham S, Sahibzada S, Hewson K, Laird T, Abraham R, Pavic A, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* among Australian chickens in the absence of fluoroquinolone use. *Appl Environ Microbiol.* 2020;86(8).
61. NORM/NORM-VET. NORM/NORM-VET 2010. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo ISSN:1502-2307; 2011.
62. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2020/1729 of 17 November 2020 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria. Implementing Decision 2013/652/EU (2020).
63. Torp M, Bergsjø B. The occurrence of *Campylobacter* spp. in Norwegian broiler flocks older than 50 days of age at slaughter - a pilot study. Oslo, Norway. ISSN 1894-5678: Norwegian Veterinary Institute; 2019.
64. Veterinærinstituttet. *Campylobacter* hos fjørfe - overvåking. Rapporter fra overvåkingsprogrammet. [Available from: <https://www.vetinst.no/overvaking/campylobacter-fjorfe>.
65. MacDonald E, White R, Mexia R, Bruun T, Kapperud G, Lange H, et al. Risk factors for sporadic domestically acquired *Campylobacter* infections in Norway 2010-2011: A national prospective case-control study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139636.
66. Liu D, Deng F, Gao Y, Yao H, Shen Z, Wu C, et al. Dissemination of *erm(B)* and its associated multidrug-resistance genomic islands in *Campylobacter* from 2013 to 2015. *Vet Microbiol.* 2017;204:20-4.
67. Liu D, Liu W, Lv Z, Xia J, Li X, Hao Y, et al. Emerging *erm(B)*-mediated macrolide resistance associated with novel multidrug resistance genomic islands in *Campylobacter*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7).
68. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, et al. Report of ribosomal RNA methylase gene *erm(B)* in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):964-8.
69. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Meric G, Quesada A, Porrero MC, Pascoe B, et al. Genome comparison of erythromycin resistant *Campylobacter* from turkeys identifies hosts and pathways for horizontal spread of *erm(B)* genes. *Front Microbiol.* 2017;8:2240.
70. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Dominguez L, Porrero MC. Description of an *erm(B)*-carrying *Campylobacter coli* isolate in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):841-3.
71. Elhadidy M, Miller WG, Arguello H, Alvarez-Ordóñez A, Dierick K, Botteldoorn N. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance mechanisms of *Campylobacter coli* from diarrhoeal patients and broiler carcasses in Belgium. *Transbound Emerg Dis.* 2019;66(1):463-75.
72. Grøntvedt CA, Elstrom P, Stegger M, Skov RL, Skytt Andersen P, Larssen KW, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in Humans and Pigs in Norway: A "One Health" perspective on introduction and transmission. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1431-8.
73. Elstrom P, Grøntvedt CA, Gabrielsen C, Stegger M, Angen O, Amdal S, et al. Livestock-associated MRSA CC1 in Norway; Introduction to pig farms, zoonotic transmission, and eradication. *Front Microbiol.* 2019;10:139.
74. Anonymous. Samfunnsøkonomisk analyse av aktuelle tiltak for å forebygge spredning av MRSA i norsk svinehold. Oslo, Norway: Mattilsynet; 2016.
75. VKM. Assessment of the transfer of antimicrobial resistance between pets and humans in Norway. Opinion of the Panel on biological hazards of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Oslo, Norway, ISBN: 978-82-8259-183-6; 2015.
76. Kjellman EE, Sletteameas JS, Small H, Sunde M. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from healthy dogs in Norway - occurrence, genotypes and comparison to clinical MRSP. *Microbiologyopen.* 2015;4(6):857-66.
77. Urdahl AM, Sletteameas JS, Norstrom M, Mejdell CM. Lav forekomst av antibiotikaresistente bakterier hos norske hester. *Norsk veterinærtidsskrift.* 2019(4):2.
78. Boyen F, Smet A, Hermans K, Butaye P, Martens A, Martel A, et al. Methicillin resistant staphylococci and broad-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in horses. *Vet Microbiol.* 2013;167(1-2):67-77.
79. Damborg P, Marskar P, Baptiste KE, Guardabassi L. Faecal shedding of CTX-M-producing *Escherichia coli* in horses receiving broad-spectrum antimicrobial prophylaxis after hospital admission. *Vet Microbiol.* 2012;154(3-4):298-304.

80. de Lagarde M, Larrieu C, Praud K, Lallier N, Trotereau A, Salle G, et al. Spread of multidrug-resistant IncHI1 plasmids carrying ESBL gene *bla*_{CTX-M-1} and metabolism operon of prebiotic oligosaccharides in commensal *Escherichia coli* from healthy horses, France. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105936.
81. de Lagarde M, Larrieu C, Praud K, Schouler C, Doublet B, Salle G, et al. Prevalence, risk factors, and characterization of multidrug resistant and extended spectrum beta-lactamase/AmpC beta-lactamase producing *Escherichia coli* in healthy horses in France in 2015. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):902-11.
82. Lupo A, Haenni M, Saras E, Gradin J, Madec JY, Borjesson S. Is *bla*_{CTX-M-1} Riding the Same Plasmid Among Horses in Sweden and France? *Microb Drug Resist*. 2018.
83. Smet A, Boyen F, Flahou B, Doublet B, Praud K, Martens A, et al. Emergence of CTX-M-2-producing *Escherichia coli* in diseased horses: evidence of genetic exchanges of *bla*_{CTX-M-2} linked to ISCR1. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1289-91.
84. Borjesson S, Greko C, Myrenas M, Landen A, Nilsson O, Pedersen K. A link between the newly described colistin resistance gene *mcr-9* and clinical Enterobacteriaceae isolates carrying *bla*_{SHV-12} from horses in Sweden. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;20:285-9.
85. FAO, WHO. Joint FAO/WHO Expert Meeting in collaboration with OIE on Foodborne Antimicrobial Resistance: Role of the Environment, Crops and Biocides - Meeting report. Microbiological Risk Assessment Series no. 34. Rome, Italy; 2019.

Frisk fisk



Sunne dyr



Trygg mat



Faglig ambisiøs, fremtidsrettet og samspillende - for én helse!



Veterinærinstituttet
Norwegian Veterinary Institute

Oslo

Trondheim

Sandnes

Bergen

Harstad

Tromsø

postmottak@vetinst.no
www.vetinst.no