

Bilag 1. Tidslinje fra Statens Serum Institut

	Videnskabelig sammenhæng	Myndigheder, herunder sundhedsvæsenet	Internationale organisationer, andre lande
2006	Fremlæggelse på videnskabelig kongres af hollandske forskere. Det var ikke muligt her at sige noget om, hvorvidt det var et hollandsk eller mere internationalt problem.		
2007	Den første (hollandske) rapport om azol resistent <i>A. fumigatus</i> i patienter, der aldrig havde været behandlet med azol-lægemidler (publiceret i New England Journal og Medicine). I artiklen nævnes muligheden for link til agricultural azoles. Rapporten var en opfølgning på kongresindlægget året forinden. SSI iværksætter indsamling af <i>A. fumigatus</i> isolater og resistensbestemmelse af miljø og kliniske prøver.	Resistensbestemmelse af <i>Aspergillus</i> har været mulig på SSI siden 2005. I 2007 påbegynder SSI arbejdet med udvikling af diagnostik, der kan undersøge den underliggende resistensmekanisme. Fra 2008-9 har denne undersøgelse også været mulig på SSI.	Efter de første hollandske fund påbegynder en vedvarende offentlig debat om emnet i landet.
2010-11	På baggrund af den iværksatte indsamling af isolater publicerer forskere fra SSI en påvisning af "miljø resistens" i jord isolater" i DK. Publikation: Mortensen KL, Mellado E, Lass-Flörl C, Rodriguez-Tudela JL, Johansen HK, Arendrup MC. Environmental study of azole-resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> and other aspergilli in Austria, Denmark, and Spain. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4545-9. doi:10.1128/AAC.00692-10 og i patienter: Klaus Leth Mortensen, Rasmus Hare Jensen, Helle Krogh Johansen, Marianne Skov, Tacjana Pressler, Susan Julie Howard, Howard Leatherbarrow, Emilia Mellado, and Maiken Cavling Arendrup. <i>Aspergillus</i> species and other moulds in respiratory samples from cystic fibrosis patients: A laboratory-based study with focus on azole resistance in <i>Aspergillus fumigatus</i> . J Clin Microbiol. 49 (6): 2243-2251. 2011.	Siden 2010 har azol resistens aspergillus været pensum i de undervisningssammenhænge som SSI professor har deltaget i (bl.a. speciallægeuddannelserne for klinisk mikrobiologer og infektionsmedicinere; nordisk postgraduate uddannelsesprogram for intensiv læger samt på efteruddannelseskurser for samme lægegrupper samt hæmatologer og børnelæger.) Problemstillingen har desuden løbende været rejst/præsenteret i Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi.	
2012-13	SSI forskere finder første danske patienter med azol resistens (af miljøtypen), der ikke er blevet behandlet med azollægemidler (azol naive). Tidligere fund (2007-2012) har været i fx Cystisk Fibrose patienter, der formodes at have været i medicinsk behandling (kroniske syge). Der rapporteres om lignende tilfælde/cases i stort set alle EU	SSI kontakter Århus Universitet (der har aftale om forskningsbaseret myndighedsbetjening med Miljøstyrelsen) omkring problemstillingen. Der udarbejdes en fælles publikation: ". Stensvold CR, Jørgensen LN, Arendrup MC Azole-resistant invasive aspergillosis: relationship to agriculture. Curr Fungal	Opstart af arbejdet med fælles europæisk risikovurdering, der udkommer i 2013: ECDC rapport: "Risk assessment on the impact of environmental usage of triazoles on the development and spread of resistance to medical triazoles in <i>Aspergillus</i> species".

	lande, ligesom der løbende udarbejdes videnskabelige artikler om emnet.	Infect Rep.2012; 6(3), 178-191	SSI medarbejder er medforfatter på rapporten. Rapporten sendes til EFSA. Rapporten fastslår overordnet, at der skal mere viden til for at fastslå en "miljøsammenhæng", men en række observationer indikerer samtidig, at der er en sådan sammenhæng.
2014	Nærmere undersøgelse af fire DK patienter med azolresistens, hvoraf to er azol naive. Astvad K, Hare RK, Hassan TM, Mathiasen EG, Thomsen GM, Pedersen UG, Christensen M, Hilberg O, Arendrup MC First detection of TR46/Y121F/T289A and of TR34/L98H alterations in <i>Aspergillus fumigatus</i> in azole naïve patients in Denmark despite negative findings in the environment. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2014; 58(9), 5096-5101.	I samarbejde med øvrige internationale eksperter på området deltager SSI i arbejdet med udarbejdelse af behandlingsguidelines, der udkommer i 2014.	
2015		Antibiotikarådet nedsættes i 2010. SSI har nævnt problemstillingen omkring azolresistens i svampe ifbm. rådets drøftelser af resistensproblemstillinger. Emnet har ikke været rejst direkte eller har været substansdrøftet, da problemstillingen omkring resistente bakterier har været førsteprioritet. I rådet deltager både fødevarer, veterinær- og humansiden.	WHO udgiver "Global Action Plan on Antimicrobial Resistance". Handleplanen indeholder ikke specifikke initiativer vedr. svampemidler, men det nævnes, at mange af anbefalingerne også vedrører svampemidler.
2016		SSI udvikler molekylærbiologisk test, der er en hurtig test til påvisning og skelnen mellem de forskellige <i>Aspergillus</i> arter og til samtidig påvisning af de to dominerende "miljø" resistensmekanismer. Metoden er sensitiv og kan fortælle, om patienten er inficeret med en af de to kendte resistente <i>A. fumigatus</i> typer påvist i Danmark.	
2017		EU High Level Meeting on AMR den 23. november 2017, hvor også azolresistens var på dagsordenen. SSI deltog på vegne af sundhedsministeren og sendte efterfølgende et referat af mødet til Sundheds- og Ældreministeriet. EU Kommissionen og ECDC udgiver to vurderinger/anbefalinger: 1) A European One Health Action Plan against Antimikrobiel Resistance" og 2) "EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health". Begge udgivelser indeholder ikke specifikke initiativer vedr. svampemidler, men det nævnes, at mange af anbefalingerne også vedrører bl.a. svampemidler, og der lægges op til bl.a. at styrke overvågningen af resistens i miljøet.	