

# Riskprofil

## Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens

av Maria Egervärn och Hans Lindmark



## Förord

Antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener av olika slag kan förekomma i alla typer av livsmedel, och därigenom kan resistens spridas mellan t.ex. djur och människa, och mellan länder. Det är dock idag med några undantag oklart i vilken omfattning så sker. Särskilt begränsad är kunskapen om i vilken omfattning resistensgener på detta sätt cirkulerar mellan olika populationer.

Inom humanmedicinen arbetar Strama i nationella och regionala strategigrupper för att motverka antibiotikaresistens. Vid Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) har Strama VL (Veterinärmedicin-Livsmedel) bildats i motsvarande syfte. Strama VL är ett kunskapscentrum och kontaktpunkt för ett brett nätverk av intressenter.

För att belysa problemen med livsmedelsburen antibiotikaresistens ur ett svenskt perspektiv har en riskprofil avseende livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens tagits fram i samarbete mellan Strama VL och Livsmedelsverket. En riskprofil har som uppgift att sammanställa tillgänglig kunskap om ett problem och att sätta in denna kunskap i sitt sammanhang. Syftet är att identifiera och bedöma aspekter av relevans för prioritering och hantering av problemet. Riskprofilen utgör således ett underlag för fortsatta åtgärder. Exempel på åtgärder kan vara ingen åtgärd, utformning av regler och tillsynsstrategier, kunskapsuppbyggande arbete eller genomförandet av en riskvärdering. Ansvar för att utforma en riskprofil vilar på riskhanterare (framför allt de som arbetar med tillsyn och regler) men utformas i samverkan med riskvärderare.

Arbetet med riskprofilen har finansierats gemensamt av Livsmedelsverket och Strama VL, SVA.

Riskprofilen har gjorts av:

Maria Egervärn, Livsmedelsverket

Hans Lindmark, Livsmedelsverket

Referensgruppen har bestått av:

Christina Greko, Strama VL, SVA

Roland Lindqvist, Livsmedelsverket

Lars Plym Forsell, Livsmedelsverket

Johan Struwe, Strama och Smittskyddsinstitutet.



## Innehåll

<b>1. Sammanfattning</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Inledning</b> .....	<b>9</b>
2.1. Problemet.....	9
2.2. Orsaken.....	10
2.3. Livsmedels roll .....	10
2.4. Definitioner.....	10
<b>3. Syfte</b> .....	<b>12</b>
<b>4. Avgränsningar</b> .....	<b>13</b>
<b>5. Faroidentifiering</b> .....	<b>14</b>
5.1. Definition av fara.....	14
5.2. Överföring av livsmedelsburen antibiotikaresistens .....	14
5.3. Möjliga spridningsvägar för livsmedelsburen antibiotikaresistens .....	16
<b>6. Utvalda faror</b> .....	<b>18</b>
6.1. Cefalosporinresistens (3:e generationen).....	18
6.1.1. Faroidentifiering .....	18
6.1.2. Förekomst i livsmedel.....	18
6.1.3. Farokarakterisering .....	20
6.2. Meticillinresistens (mecA).....	21
6.2.1. Faroidentifiering .....	21
6.2.2. Förekomst i livsmedel.....	22
6.2.3. Farokarakterisering .....	23
6.3. Fluorokinolonresistens.....	24
6.3.1. Faroidentifiering .....	24
6.3.2. Förekomst i livsmedel.....	25
6.3.3. Farokarakterisering .....	27
6.4. Makrolidresistens.....	28
6.4.1. Faroidentifiering .....	28
6.4.2. Förekomst i livsmedel.....	28
6.4.3. Farokarakterisering .....	29
6.5. Glykopeptidresistens.....	30
6.5.1. Faroidentifiering .....	30
6.5.2. Förekomst i livsmedel.....	31
6.5.3. Farokarakterisering .....	32
<b>7. Överföring och spridning av resistensgener</b> .....	<b>33</b>
<b>8. Koppling mellan biocider och antibiotikaresistens</b> .....	<b>34</b>
<b>9. Riskhanteringsåtgärder</b> .....	<b>35</b>
<b>10. Kunskapsluckor</b> .....	<b>36</b>
<b>11. Slutsatser</b> .....	<b>39</b>
<b>12. Rekommendationer</b> .....	<b>41</b>
<b>13. Referenser</b> .....	<b>42</b>
 <b>Bilaga 1. Tabell 2A-2D. Prevalensdata från nationella övervakningsprogram (Cipars, Danmark, Maran, Narms, Remost) och EFSA.</b> .....	<b>54</b>



## 1. Sammanfattning

Antibiotikaresistens uppmärksammas allt mer och WHO bedömer numera antibiotikaresistens som ett av de största globala folkhälsoproblemen. En viktig orsak till uppkomst och spridning av resistens är över- och felanvändning av antibiotika inom humanmedicin, veterinärmedicin, jordbruk och vattenbruk. Antibiotikaresistens inom ett område kan medföra problem även inom ett annat område eftersom det ofta är samma klasser av antibiotika som används inom de olika områdena. Uppgifter finns om att hälften av världens antibiotika förbrukas av den veterinära sektorn och att antibiotikaresistenta mikroorganismer är vanligt förekommande hos djur. Animaliska livsmedel innehåller ofta bakterier från livsmedelproducerande djur och livsmedel kan således utgöra en spridningsväg resistenta bakterier från djur till människor. Syftet med riskprofilen är att få ett bättre beslutsunderlag för hantering av riskerna med antibiotikaresistensgener förekommande i livsmedelsburna mikroorganismer.

Riskprofilen omfattar tredje/fjärde generationens cefalosporiner, kinoloner och makrolider. Enligt WHO är dessa de högst prioriterade antibiotikaklasserna och de benämns som ”extremt viktiga”. Även meticillinresistens (MRSA) och glykopeptidresistens har inkluderats i riskprofilen.

En typ av resistens mot nyare generationers cefalosporiner benämns ESBL och kan i vissa former vara lätt överförbar mellan bakterier. Förekomsten av ESBL har ökat dramatiskt de senaste åren och i dag har sjukvården stora problem. ESBL har inte påvisats hos svenska livsmedelsproducerande djur men är inte ovanligt förekommande i kycklingkött från Nederländerna och Nordamerika. *Staphylococcus aureus* är bl.a. en vanlig orsak till sårinfektioner. I genomsnitt fördubblas både mortalitet och sjukvårdskostnader i de fall bakterien är resistent mot meticillin (MRSA). MRSA från patienter är ofta någon av fem pandemiska kloner medan de MRSA som återfinns hos livsmedel eller livsmedelsproducerande djur ofta är av en annan typ. Livsmedel är ingen väsentlig spridningsväg för MRSA, men då det förekommer är det troligast att bakterien ursprungligen kommer från en person som hanterat livsmedlet och inte från ett djur. Fluorokinoloner är en viktig antibiotikaklass för behandling av allvarliga fall av t.ex. campylobacterios, shigellos och salmonellos (vuxna). Resistens uppstår genom punktmutationer på vissa kromosomala gener men ökad tålighet erhålls också genom förvärvandet av de överförbara qnr-generna, vilka uppmärksammas under senare år. Fluorokinolonresistens är vanligt bland campylobacter från livsmedel och nästan hälften av patientisolaten är resistent i Sverige. I de fall behandling mot campylobacter behövs används makrolider som förstahandsval i bl. a. Sverige. Makrolider används också mot bakterier som normalt inte överförs via livsmedel. Överförbara resistensgener mot makrolider är vanligt förekommande men resistens hos campylobacter beror främst på mutationer i 23S rRNA genen. Inom EUs medlemsstater varierar andelen makrolidresistenta campylobacter från kycklingkött mellan någon enstaka procent upp till ca 10 %. Glykopeptiden vankomycin är ”sista linjens” antibiotika mot infektioner orsakade av MRSA. Vankomycinresistenta enterokocker (VRE) är ett allvarligt problem inom sjukvården. Med selektiv odling påvisas också resistent enterokocker relativt ofta i både svenskt och utländskt kycklingkött. Genetisk jämförelse av både bakterier och resistensmekanism indikerar att VRE från svenska patienter inte härrör från livsmedel.

Ökad kunskap om förekomst av antibiotikaresistenta mikroorganismer i livsmedel, framförallt i importerade och införda livsmedel behövs för att bättre bedöma livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistensgener. Det är också viktigt att förutom

resistensbestämning även karakterisera mikroorganismerna/resistensmekanismerna och jämföra med vad som återfinns hos patienter. Detta för att få en bättre uppfattning om de resistensgener som återfinns i livsmedelsburna mikroorganismer verkligen kan orsaka problem hos människor. Framförallt bör fortsatt arbete omfatta ESBL och plasmidburen fluorokinolonresistens.

## 2. Inledning

### 2.1. Problemet

Bakterier som förvärvat resistens mot antibiotika är enligt Världshälsoorganisationen, WHO ett av de största globala folkhälsoproblemen (172). Förutom att infektionssjukdomar som inte är behandlingsbara med antibiotika får allvarliga medicinska följder för den enskilde patienten så ökar också vårdkostnaderna kraftigt för samhället. Verksamma antibiotika är dessutom en förutsättning för att förebygga och behandla infektioner vid organtransplantationer, cellgiftsbehandlingar eller i samband med protesoperationer och andra avancerade kirurgiska ingrepp (23). I en amerikansk studie var den infektionsrelaterade dödligheten 42 % hos intensivvårdspatienter som behandlades med antibiotika som på grund av antibiotikaresistens var ineffektiv och 18 % hos dem där antibiotikabehandlingen hade avsedd effekt (95). Data från utvecklingsländer visar att cirka 70 % av sjukhusförvärvade blodinfektioner hos spädbarn inte kan behandlas effektivt med antibiotika på grund av resistens mot de av WHO rekommenderade förstahandspreparaten (180). I Tanzania var mortaliteten drygt dubbelt så hög i blodinfektioner orsakade av antibiotikaresistenta gramnegativa bakterier (44 %) än i malaria (20 %) visar en studie på drygt 1800 barn med tecken på systemisk infektion (15).

Enligt den Europeiska smittskyddsmyndigheten, ECDC är bakterier som blir resistenta mot antibiotika ett av de största hoten mot folkhälsan i Europa (40). I Storbritannien ökade exempelvis antalet dödsfall orsakade av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) från mindre än 50 till mer än 1600 mellan åren 1993 och 2006 (16). Förekomsten i blododlingar av *Klebsiella pneumoniae* som producerar "extended spectrum betalactamases" (ESBLs) är nästan 50 % i vissa länder i centrala och sydöstra Europa (39). I Sverige är resistensläget bättre än i de flesta andra länder, men även här har en oroande utveckling skett under de senaste åren. Ett flertal svenska sjukhus har haft större utbrott med MRSA, vankomycinresistenta enterokocker (VRE) eller ESBL-producerande bakterier (156-158). Ett utbrott mellan 2005 och 2007 på Akademiska sjukhuset i Uppsala med drygt 270 fall av multiresistenta ESBL-producerande *K. pneumoniae* och *E. coli* beräknas ha kostat ca 30 miljoner kronor årligen till följd av ombyggnationer, behov av flera vårdplatser, extra odlingar, städning, dyrare alternativa behandlingar, m.m. (114). På grund av den ökade förekomsten av ESBL-producerande bakterier infördes anmälningsplikt enligt smittskyddslagen i februari år 2007. Under 2007 anmäldes 2100 fall av ESBL och under 2008 var antalet fall 2957. Antalet rapporterade fall av MRSA under 2008 var 1307, vilket var en ökning med 16 % från föregående år. För VRE rapporterades 618 fall vilket var mer än tio gånger mer än föregående år. Den dramatiska ökningen kan delvis förklaras av ett utbrott i Stockholm som drabbade 418 människor (147, 158).

WHO har nyligen rankat de olika antibiotikaklasserna som "extremt viktiga", "mycket viktiga" eller "viktiga" för folkhälsan (173). Klassificering grundar sig på (i) ett stort antal människor drabbas av sjukdomar där antibiotikumet är det enda eller ett av få behandlingsalternativ, (ii) den generella användningen av antibiotikumet inom humanmedicin är stort, (iii) antibiotikumet används för behandling av sjukdom där bakterien eller dess resistensgener i hög grad antas komma från en icke-human källa (*E. coli*, campylobacter, salmonella). De antibiotikaklasser med högst prioritet och som således kräver både omfattande och snabba riskhanteringsåtgärder för att deras effekt inte ska gå förlorad är tredje/fjärde generationens cefalosporiner, kinoloner och makrolider (173).

## 2.2. Orsaken

Förekomst av antibiotikaresistens påverkas av över- och felanvändning av antibiotika inom humanmedicin, veterinärmedicin, djurhållning, jordbruk och vattenbruk (159). Samma antibiotikaklasser används inom de olika områdena och resistenta bakterier kan selekteras, förökas och spridas från en källa till en annan, till exempel från livsmedelsproducerande djur till människa via livsmedel (103). Uppgifter finns om att globalt förbrukar den veterinära sektorn ungefär lika mycket antibiotika som humansjukvården (174). En stor del av den antibiotika som används till djur går till livsmedelsproducerande djur och utanför EU används också antibiotika i tillväxtfrämjande syfte. Sverige förbjöd användandet av antibiotika som tillväxtfrämjande tillsats i djurfoder 1 januari 1986 (SFS 1985:295). Samma förbud infördes inom EU år 2006 (EG 1831/2003) men i t.ex. USA och många utvecklingsländer används fortfarande antibiotika i tillväxtfrämjande syfte (175). Hygienin inom vården, djurhållningen och övriga samhället har också en stor påverkan på spridningen av resistenta bakterier och resistensgener. Den geografiska spridningen av antibiotikaresistens underlättas dessutom av ökat resande och ökad import/export av livsmedel världen över (21, 172). Mikroorganismer med förvärvad resistens förekommer i både animaliska och vegetabiliska livsmedel. Resistenta bakterier inkluderar både zoonotiska bakterier som t.ex. salmonella och *Campylobacter* och bakterier tillhörande normalfloran hos människor och djur, t.ex. enterokocker, *E. coli*, mjölksyrabakterier och bifidobakterier. Resistensgener kan också förekomma i bakterier som används som probiotika eller processhjälpmedel vid tillverkning av livsmedel.

## 2.3. Livsmedels roll

Livsmedel, främst animaliska, innehåller ofta bakterier från livsmedelproducerande djur och livsmedel kan således utgöra en spridningsväg för resistenta bakterier från djur till människor. Förekomst av antibiotikaresistens och resistensgener hos bakterier från livsmedelsproducerande djur är väldokumenterad. Övervakningsprogram för antibiotikaresistens hos bakterier isolerade från djur och livsmedel finns bland annat i Danmark (Danmap), Nederländerna (Maran), USA (Narms) och Kanada (Cipars). Sverige (SVA och SMI) monitorerar årligen antibiotikaresistens hos bakterier från djur (Svarm) och människor (Swedres). Monitorering av resistenta bakterier i livsmedel har dock hittills bara skett sporadiskt, men löpande övervakning startar år 2009 som en del i Svarm. Vår kunskap om förekomsten av resistenta bakterier i svenska och importerade livsmedel är därför knapphändig liksom risken förknippad med livsmedelsburen antibiotikaresistens.

## 2.4. Definitioner

Det finns två skilda definitioner av antibiotikaresistens: **klinisk** och **mikrobiologisk resistens**. Bakterier som inte hämmas genom normal dosering av antibiotika under behandling definieras som **kliniskt resistent**. Gränsen för överksamma antibiotikakoncentrationer (**kliniska brytpunkter**) bestäms utifrån farmakokinetiska, kliniska och mikrobiologiska tester (51). **Mikrobiologisk resistens** definieras utifrån **mikrobiologiska brytpunkter** (så kallade "epidemiological cut-offs") som baseras på en bakteriearts känslighet och används för att särskilja resistenta bakterier från den övriga mer antibiotikakänsliga populationen (51). **Nedärvd resistens** är till skillnad mot **förvärvad resistens** specifik för en bakterieart och kan till exempel bero på att cellväggen har dålig genomsläpplighet för vissa typer av antibiotika eller att bindningsstället för ett antibiotikum saknas hos en bakterieart. Bakterier som förvärvat resistensmekanismer genom kromosomal mutation eller upptag av en resistensgen kan tillväxa vid en högre antibiotikakoncentration än normalt och definieras som mikrobiologiskt resistent. **Korsresistens** är då resistens mot ett antibiotikum också ger

resistens mot andra preparat med samma verkningsätt. Korsresistens kan också inträffa mot preparat av olika antibiotikaklasser, till exempel om preparatens bindningsställen på bakteriens målmolekyl överlappar. **Co-resistens** är då två eller flera resistensgener ligger fysiskt nära varandra, till exempel på en plasmid. Exponering för ett antibiotikum som gynnar någon av dessa resistensgener medför indirekt en selektion för övriga fysiskt närbelägna resistensgener.

### 3. Syfte

Riskprofilens syfte är att med tillgängliga data:

- beskriva förekomsten i livsmedel av resistensgener kopplade till bakterier resistent mot fem särskilt viktiga antibiotika och vilka tänkbara konsekvenser detta kan ha vid antibiotikabehandling av människor.
- öka medvetandet om antibiotikas betydelse och vilka konsekvenser antibiotikaresistens får för samhället
- identifiera kunskapsluckor som särskilt försvårar riskvärdering av livsmedelsburen antibiotikaresistens

## 4. Avgränsningar

Riskprofilen beskriver förekomsten av bakteriell antibiotikaresistens längs livsmedelskedjan. Riskprofilen är begränsad till resistens mot tredje generationens cefalosporiner, meticillin (MRSA), fluorokinoloner, makrolider och glykopeptider (Tabell 1). Kopplingen mellan resistens mot antibiotika och biocider (till exempel desinfektionsmedel) diskuteras kortfattat. Riskprofilen omfattar inte resistensmarkörer i genmodifierade organismer och resistensfrågor kring antibiotika godkända som konserveringsmedel, dvs nisin och natamycin. Enligt en tidigare utredning från SLV utgör dagens användning av nisin och natamycin en mycket liten risk för folk- och djurhälsa till följd av resistensutveckling (144). Epidemiologin och känslighet mot antibiotika har de senaste åren förändrats för *Clostridium difficile* men riskprofilen tar inte upp denna problematik eftersom det kräver en relativt omfattande beskrivning och görs därför lämpligast i ett separat arbete.

Riskprofilen utgår från resistensgener och inte resistenta bakterier, vilket t.ex. EFSA har gjort i sin riskprofil (45). Om resistenta bakterier utgör utgångspunkten så kan mycket fokus hamna på själva bakterien, i det här fallet salmonella och i viss mån campylobacter. Riskprofilen behandlar varje antibiotikaklass för sig men det är inte ovanligt att patogena mikroorganismer är multiresistenta och vilka konsekvenser detta får behandlas kortfattat.

Tabell 1. Antibiotikaklasser, och exempel på substanser som används på human- respektive djursidan och exempel på bakterier med förvärvad resistens och resistensgener.

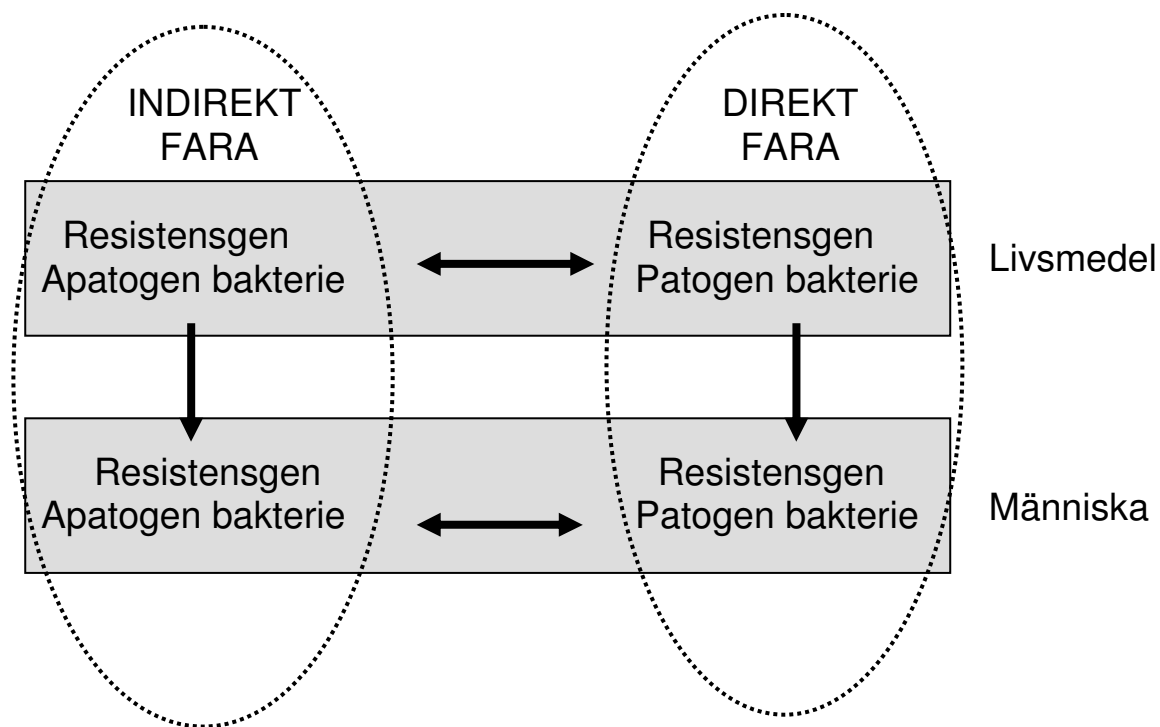
Antibiotikaklass	Human- medicin	Veterinär- medicin /djurhållning	Bakterier där förvärvad resistens är ett kliniskt problem	Viktiga resistensgener
Cefalosporiner, tredje generationen	Cefotaxim, Ceftazidim, Cefpodoxim, Ceftriaxone	Ceftiofur	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> , klebsiella, salmonella)	<i>bla</i> (CTX-M, TEM, SHV, OXA, CMY, AAC)
Betalaktamasresistent penicillin	Kloxacillin	Kloxacillin <sup>1</sup>	MRSA	<i>mecA</i>
Fluorokinoloner	Dikloxacillin Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Noxifloxacin, Levofloxacin	Enrofloxacin Danofloxacin	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> , shigella, klebsiella, salmonella), campylobacter, stafylokokker (inklusive MRSA), <i>E. faecalis</i>	<i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> <i>parC</i> , <i>parE</i> , <i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> , <i>qnrS</i>
Makrolider	Erytromycin, Azitromycin, Telitromycin (ketolid)	Tylosin	enterokocker, stafylokokker, streptokocker, mjölksyrabakterier, campylobacter	<i>ermB</i> , <i>mef</i>
Glykopeptider	Vankomycin, Teikoplanin	Avoparcin (förbjudet inom EU)	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , stafylokokker	<i>vanA</i> , <i>vanB</i>

<sup>1</sup> endast för lokalbehandling

## 5. Faroidentifiering

### 5.1. Definition av fara

Antibiotikaresistenta sjukdomsframkallande (patogena) bakterier som sprids via livsmedel till människor definieras som en direkt fara eftersom bakterierna kan ge upphov till en infektion som inte är behandlingsbar med antibiotika. Antibiotikaresistensgener som förekommer hos apatogena bakterier i livsmedelskedjan definieras som en indirekt fara. Risken är att resistens överförs till patogena bakterier som infekterar människor och därmed försvåras eventuell antibiotikabehandling (Fig. 1).



**Figur 1. Flöde av resistensgener mellan bakterier i livsmedel och människa.** En resistensgen i en apatogen bakterie utgör en indirekt fara medan förekomst i en patogen bakterie utgör en direkt fara. De horisontella pilarna pekar på de överföringar av resistensgener som kan ske både i livsmedel och människa. De vertikala pilarna visar flödet av bakterier i livsmedelskedjan.

### 5.2. Överföring av livsmedelsburen antibiotikaresistens

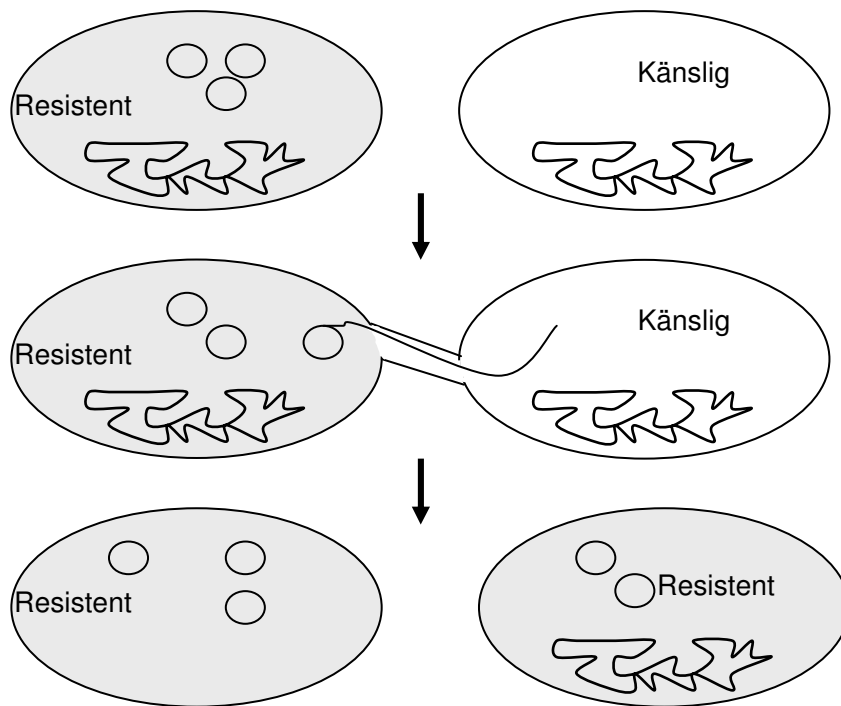
Förvärvad antibiotikaresistens förekommer hos olika grupper av bakterier i livsmedelskedjan:

- Patogena bakterier t.ex. salmonella, campylobacter, vibrio, shigella, listeria
- Bakterier i mag- och tarmfloran hos livsmedelproducerande djur t.ex. *E. coli* och enterokocker
- Bakterier i mag- och tarmfloran som dessutom används som processhjälpmedel och probiotika t.ex. lactobaciller och bifidobakterier

Antibiotikaresistenta sjukdomsframkallande bakterier kan spridas via livsmedel och infektera människor (direkt fara). Detta innebär att infektionen inte kan behandlas med de antibiotika

mot vilka bakterien är resistent. Resistensgener från denna typ av bakterier kan också överföras till andra patogena bakterier. Antibiotikaresistenta bakterier i normalfloran och bakterier som används som processhjälpmedel och probiotika är normalt ofarliga i den bemärkelsen att de sällan orsakar livsmedelsburna infektioner (170). Risk föreligger dock att dessa bakterier fungerar som en reservoar av resistensgener (indirekt fara), vilka kan överföras till patogena bakterier. Inom foderområdet har EU utformat ett regelverk som baseras på försiktighetsprincipen och som innebär att mikroorganismer som bär förvärvade, överförbara antibiotikaresistensgener inte får användas i foder (41). Inom livsmedelsområdet pågår ett arbete som syftar till att skapa ett bedömningsunderlag för mikroorganismer som används i beredningsprocesser och som probiotika (43).

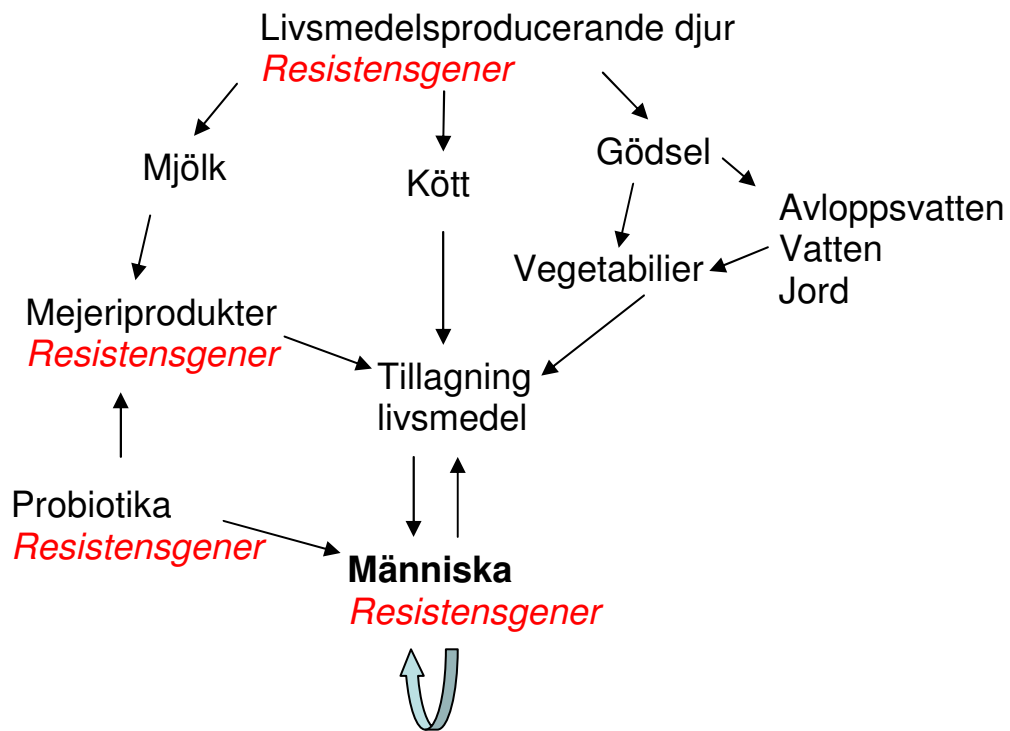
Resistens kan förvärfvas antingen genom spontana mutationer eller genom upptag av DNA, så kallad **horisontell överföring**. Utbyte av genetiskt material kan ske mellan bakterier i livsmedel, såväl som i mag-tarmkanalen. Upptaget DNA kan komma från bakterier av den egna arten, men också från andra arter och släkten. Den vanligaste horisontella överföringsmekanismen är **konjugation** vilket innebär att DNA överförs från en bakterie till en annan via en proteintunnel som temporärt kopplar ihop bakterierna (63, 104) (Fig. 2). Både kromosomalt och plasmid DNA kan överföras på detta sätt. Transposoner, "hoppande gener", kan inte replikera sig själva men har förmågan att förflytta sig inom genomet, till exempel från plasmid till plasmid eller från kromosom till plasmid (135). Integroner finns i plasmider och på kromosomer. De kan inte förflytta sig själva, men har mekanismer både för att fånga, uttrycka och förflytta nya gener inom och från integronet i så kallade genkassetter (113). Plasmider, transposoner och integroner innehåller ofta mer än en resistensgen, vilket gör mottagarbakterien multiresistent. Horisontell överföring kan också ske genom **transformation**, som innebär att fritt DNA från en bakterie tas upp av en annan, och **transduktion**, som innebär att en bakteriofag tar upp en resistensgen från en bakterie och överför den till en annan (104). Vid närvaro av aktuellt antibiotikum får bakterier som förvärvat resistens en stor konkurrensfördel jämfört med övriga bakterier. Då antibiotikakänsliga bakterier slutar att tillväxa eller dör så får resistenta bakterier möjligheter att snabbt föröka sig. Förutom horisontell spridning av själva resistensgenen kan också en stam (klon) med en eller flera specifika resistensegenskaper spridas både i samhället och i sjukhusmiljöer, såväl lokalt och nationellt som internationellt, så kallad **klonal spridning**. Med vilken frekvens gener förflyttas mellan bakterier beror bl.a. på vilka bakterier det är, vilket DNA som överförs och på vilket sätt DNA:t överförs. En annan viktig aspekt är att det överförda DNA:t måste vara stabilt hos mottagarbakterien för att förvärvandet av en resistensgen ska kunna få konsekvenser.



**Figur 2. Horisontell överföring av antibiotikaresistensgener mellan bakterier genom konjugation.**

### **5.3. Möjliga spridningsvägar för livsmedelsburen antibiotikaresistens**

Alla typer av livsmedel som innehåller bakterier kan utgöra en reservoar för antibiotikaresistensgener. Då den selektiva fördelen av förvärvad antibiotikaresistens främst visar sig vid närvaro av aktuellt antibiotikum så kan det antas att djur och människor som behandlats med antibiotika i större utsträckning än obehandlade individer bidrar till spridning av antibiotikaresistenta bakterier. Bakterier hos livsmedelsproducerande djur hamnar via slakt i animaliska livsmedel. Resistenta bakterier från djur och människor kan överföras till vegetabiliska livsmedel direkt via fekalier eller via fekalier/vatten. Människor som bär på resistenta bakterier kan varje gång de kommer i kontakt med ett livsmedel föra över bakterier. Vid fermentering av livsmedel, t.ex. vid tillverkning av korv och ost tillsätts en starterkultur av bakterier. Om dessa bakterier bär på resistensgener så kommer generna också att finnas i det färdiga livsmedlet. Bakterier används också som probiotika, som tillsats i ett livsmedel eller i tablettform. Också här kommer en eventuell resistensgen i den probiotiska bakterien att finnas i livsmedlet eller i tabletten. Normal tillagning av rått kött medför att bakterierna dör. Generna kan dock finnas kvar men risken att de förs över till bakterier i mag-tarmkanalen har kraftigt reducerats jämfört med överföring från intakta bakterier. I köket kan korskontaminering med antibiotikaresistenta bakterier till andra livsmedel, t.ex. vegetabilier, eller återkontamination efter tillagning via människa eller orena köksredskap leda till att resistenta bakterier konsumeras (Fig. 3).



**Fig. 3. Möjliga spridningsvägar för livsmedelsburen antibiotikaresistens.** Beteckningen "Resistensgener" syftar på att aktuella källor kan vara grundreservoarer för antibiotikaresistenta bakterier. Mejeriprodukter och probiotika i de fall då starterkulturer respektive probiotika är bärare av antibiotikaresistensgener.

## 6. Utvalda faror

### 6.1. Cefalosporinresistens (3:e generationen)

#### 6.1.1. Faroidentifiering

Cefalosporingruppen omfattar ett stort antal olika substanser och indelas ofta i ”generationer” baserade på deras antimikrobiella egenskaper. Tredje och fjärde generationens cefalosporiner bryts inte ned lika lätt av bakterier som tidigare generationers preparat och är så kallade bredspektrumantibiotika, det vill säga de verkar på ett stort antal olika bakterier (48). Tredje generationens cefalosporiner används i stor omfattning inom humanmedicin för behandling av till exempel sjukhusförvärvade infektioner som blodförgiftning och lunginflammation, svår salmonellos hos barn, otit och sinusit som sviktat på penicillinbehandling, svåra urinvägsinfektioner och bakteriell meningit orsakad av pneumokocker, meningokocker eller *H. influenzae* (124).

Tredje generationens cefalosporiner hör till klassen betalaktam-antibiotika, som blockerar cellväggsyntesen hos vissa bakterier genom att binda till så kallade penicillinbindande proteiner (PBP). Resistens mot dessa nyare cefalosporiner förekommer hos *Enterobacteriaceae* (till exempel *E. coli* och salmonella) och orsakas vanligen av produktion av plasmidburna betalaktamaser (hydrolyserande enzym), som kodas av så kallade *bla* gener. Denna grupp av betalaktamaser kallas ESBL, vilket är förkortningen för ”extended-spectrum betalactamases”. Nya varianter av dessa enzymer utvecklas konstant genom stegvisa mutationer och idag har flera hundra varianter beskrivits, vilka är klassificerade enligt olika scheman (20). Den numera vanligaste ESBL-klassen på humansidan i Sverige och övriga världen är enzymer av CTX-M typ (*bla*<sub>CTX-M</sub>), men muterade varianter av TEM- (*bla*<sub>TEM</sub>), SHV- (*bla*<sub>SHV</sub>) och OXA- (*bla*<sub>OXA</sub>) enzymer förekommer också (108).

En annan vanlig orsak till resistens mot denna typ av antibiotika är högproduktion på grund av mutationer i promotorregionen av kromosomalt kodade AmpC-betalaktamaser. Dessa gener förekommer hos vissa Gram-negativa bakterier (61, 125). På senare år har plasmidburna gener som kodar för AmpC-betalaktamaser, till exempel *bla*<sub>CMY</sub> och *bla*<sub>AAC</sub> blivit allt vanligare och dessa sprids nu horisontellt mellan olika bakterier inom familjen *Enterobacteriaceae* (61). Nedärvd resistens mot cefalosporiner förekommer hos enterokocker, mykoplasma, *Listeria monocytogenes* och *Clostridium difficile*.

#### 6.1.2. Förekomst i livsmedel<sup>1</sup>

##### Summering av tillgängliga data

Gener kodande för ESBL-enzymen påvisas i ökande omfattning över hela världen hos *E. coli* och salmonella isolerade från animaliska livsmedel, framförallt kycklingkött. Ett flertal plasmidburna gener som kodar för ESBL, bland annat av typen CTX-M, har detekterats under de senaste åren. I USA är det numera vanligt med plasmidburna AmpC-betalaktamaser

---

<sup>1</sup> Bakterieisolaten är framtagna utan tillsats av aktuellt antibiotika, om inte annat angivits. Vid odling utan antibiotika erhålls både känsliga och resistenta bakterier av aktuell art medan endast resistenta bakterier fås då antibiotika använts. I ett livsmedel kan ibland bara en mindre del av populationen av den art som studeras vara resistent mot det aktuella antibiotikumet. Då vanligtvis endast ett isolat per prov analyseras för antibiotikakänslighet så erhålls en högre frekvens resistenta bakterier i studier där antibiotika inkluderats i detektionsmetoden.

(pAmpC) hos *E. coli* och salmonella från kyckling-, kalkon och nötkött. I Europa är förekomsten av pAmpC ännu begränsad. Resistens mot tredje generationens cefalosporiner har också påvisats i grönsaker och kryddor runt om i världen. I Sverige har inga bakterier med ESBL-gener hittills påvisats från djur eller livsmedel, men få isolat från livsmedel har analyserats.

#### *Animaliska livsmedel*

Ingen ESBL-produktion påvisades hos ca 100 *E. coli*-isolat från Livsmedelsverkets baslinjestudie på slaktkroppar av nöt från år 2006-2007 (105). Ceftiofur är en 3:e generationens cefalosporin som bl.a. används för behandling av luftvägsinfektioner hos grisar och klövdjur. Ceftiofur används också ofta vid screening för ESBL. I en studie från 2001 där 32 isolat av salmonella från kött och kryddor resistentstades påvisades ceftiofurresistens i ett multiresistent *Salmonella* Java isolat från kycklingkött av okänt ursprung (183). Den genetiska orsaken till resistens har dock inte utretts. I det svenska övervakningsprogrammet (Svarm) har hittills ingen ESBL påvisats hos bakterier från djur (154).

Resistens mot tredje generationens cefalosporiner är ännu ovanligt i *E. coli* och salmonella från nöt- och griskött enligt de nationella övervakningsprogrammen i Nordeuropa och Nordamerika (Appendix, Tabell 2A). Resistens är ovanligt även i danskt och österrikiskt kycklingkött, men Nederländerna har rapporterat en snabb ökning till ca 10 % cefotaximresistenta *E. coli* och salmonella isolat från kycklingkött. Ökningen beror troligtvis på co-selektion via andra antibiotika, eftersom cefalosporiner inte används till kycklingar i Nederländerna (110). I EU:s baslinjestudie för campylobacter och salmonella i kycklingkött år 2008 har Belgien haft problem med *E. coli* i analysen av campylobacter. I anrikningsmediet används cefoperazon, en cefalosporin med syftet att hålla undan växt av *Enterobacteriaceae*. Således verkar det som om resistens mot tredje generationens cefalosporiner förekommer även på belgiskt kycklingkött (17). Även i USA och Kanada är situationen alarmerande med ca 10-20 % ceftiofurresistens hos *E. coli* och salmonella från kycklingkött (Appendix, Tabell 2A). I Québec användes ceftiofur tidigare i kläckningsägg eller till nyfödda kycklingar för att förebygga *E. coli*-infektioner (78). Förbud mot detta från år 2005 resulterade i en kraftig minskning av resistens jämfört med tidigare år då nästan hälften av isolaten var ceftiofurresistenta (Appendix, Tabell 2A).

Samtliga 319 multiresistenta salmonella-isolat från tyska livsmedel var negativa med avseende på ceftiofurresistens i en studie från år 2001. Av de analyserade livsmedlen var 69 % nöt- eller griskött, 25 % från kött eller ägg från fjäderfä och 6 % från sötsaker eller grönsaker (115). Ingen cefotaximresistens påvisades heller i 264 multiresistenta salmonella isolerade år 2002 från spanska livsmedel, främst ägg, kycklingkött och skaldjur (161). Cefotaxim är en 3:e generationens cefalosporin som har ett brett användningsområde för behandling av allvarliga infektioner inom humanmedicin, bl.a. är det förstahandsval vid hjärnhinneinflammation.

Gener som kodar för ESBL-enzym har nyligen detekterats i ett flertal isolat av salmonella och *E. coli* från kyckling. CTX-M-producerande *S. enterica* serotyp Virchow har isolerats från kycklingkött i Belgien (*bla*<sub>CTX-M2</sub>), Turkiet (*bla*<sub>CTX-M3</sub>), Frankrike (*bla*<sub>CTX-M9</sub>) och Grekland (*bla*<sub>CTX-M32</sub>) åren 2000-2005 (6, 13, 128, 169). Fem *S. Blockley* innehöll ESBL-genen *bla*<sub>TEM-52</sub> och ett isolat av *S. Typhimurium* var även positivt för *bla*<sub>SHV-12</sub> i en studie från 2001-2002 omfattande 34 salmonella-isolat från holländskt kycklingkött (68). CTX-M-15-producerande *E. coli* påvisades nyligen i amerikanskt kycklingkött (38). En brittisk studie fann att 2 % (1/62) av fluorokinolonresistenta *E. coli* från brittiskt kycklingkött och

33 % (9/27) av denna typ av *E. coli* från importerat kycklingkött också var resistenta mot cefpodoxim. *E. coli* från inhemskt kött producerade enzymet CTX-M-1 medan sju prov från Brasilien och två prov från Nederländerna innehöll CTX-M-2. Dessutom hittades *bla*<sub>CTX-M1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-8</sub> och *bla*<sub>CTX-M-14</sub> i 7 av 40 *E. coli* från kycklingkött av okänt ursprung (167). Animaliska livsmedel från Tunisien, varav huvuddelen var från nöt- eller kycklingkött, undersöktes med avseende på förekomst av ESBL-producerande *E. coli*. Cefotaximresistens förekom hos 26 % (10/38) av isolaten och *bla*<sub>CTX-M1</sub> påvisades i fem prov från nötkött och ett prov från kalkon. De fyra isolaten från kycklingkött var positiva för *bla*<sub>CTX-M-8</sub>, *bla*<sub>CTX-M-14</sub> eller *bla*<sub>SHV-5</sub> (86). ESBL-generna var plasmidburna i samtliga fall.

Plasmidburna gener som kodar för AmpC-betalaktamaser (CMY) har under de senaste tio åren detekterats i USA i olika salmonella-serotyper isolerade från animaliska livsmedel (26, 171, 181). Ceftiofur- och ceftriaxonresistens påvisades i 17 % av salmonella-isolaten, varav två *S. Typhimurium* från kycklingkött och fem *S. Agona* från kalkon- och nötkött, positiva för *bla*<sub>CMY-2</sub>. Inget av 6 salmonella-isolat från fläskkött var positivt för ESBL (171). CMY-produktion påvisades också i 9 % av 5075 *S. Heidelberg*-isolat från kycklingkött (181) och i 13 % av 89 salmonella-isolat, varav nio *S. Typhimurium* och *S. Infantis* från kycklingkött och tre *S. Agona* från kalkonkött (26). Gener för CMY-2 och CMY-4 har även påvisats i *E. coli* från kyckling- och nötkött (182). Samtliga CMY-gener var plasmidburna och många av isolaten var multiresistenta. I Europa är plasmidburen AmpC-betalaktamasproduktion ännu mindre vanligt hos bakterier isolerade från djur och livsmedel (48). Importerat hästkött var dock troligtvis smittkällan i ett utbrott av multiresistenta CMY-producerande *S. Newport* i Frankrike år 2003 (50).

#### *Vegetabiliska livsmedel*

Cefalosporinresistenta bakterier, varav huvuddelen tillhörde släktena *Pseudomonas* och *Pantoea*, isolerades från vegetabiliska livsmedel i Storbritannien. Cefotaximresistens påvisades hos en tredjedel (11/33) av bakterieisolaten från morötter och hos drygt hälften (21/40) av isolaten från andra salladsgrönsaker (66). Andelen ceftazidimresistenta, aeroba bakterier (98 % gramnegativa) var minst 4 % (>6/140) i romansallad, savoyspenat och alfalfagroddar från Kanada (14). Brown *et al.* (19) rapporterade om ceftriaxonresistens hos fem isolat från senapsfrön, varav fyra *Staphylococcus* spp. och ett *Bacillus cereus*, i en studie om totalt 52 isolat från amerikanska kryddor. Cefotaximresistens påvisades i 10 av 35 salmonella, varav drygt hälften av serotypen Saintpaul, isolerade från koriander, mint, rädisa och morötter i Indien (140). Tre av fem mintisolat var dessutom resistenta mot imipenem, som tillhör fjärde generationens cefalosporiner. Genetisk karakterisering av iakttagen resistens har i dessa studier inte genomförts, men det kan antas att resistensen för vissa av dessa bakterieart-substanskombinationer är nedärvd.

#### **6.1.3. Farokarakterisering**

Tredje generationens cefalosporiner är viktiga för behandling av svåra och invasiva infektioner och är av stor betydelse för folkhälsan. Blodförgiftning, lunginflammation och svåra urinvägsinfektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa bakterier, till exempel ESBL-producerande klebsiella, *E. coli* och *Pseudomonas*, är ett växande problem inom sjukvården runtom i världen (59, 107). En meta-analys av Schwaber *et al.* (138) visade att mortaliteten var upp till två gånger högre hos patienter med blodförgiftning orsakade av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* jämfört med patienter infekterade med motsvarande bakterier men som var känsliga för tredje generationens cefalosporiner.

Sedan år 2000 har förekomsten av ESBL-positiva *E. coli* och salmonella också ökat bland infektioner förvärvade utanför sjukvården, framförallt för urinvägsinfektioner (126). CTX-M är numera det vanligaste ESBL-enzymet och som pAmpC och övriga betalaktamaser så sprids de via konjugativa plasmider/transposoner och integroner (22, 107). ESBL-generna ligger ofta fysiskt nära andra resistensgener på genetiskt mobila element, vilket innebär att co-selektion via andra antibiotika har betydelse för spridning av ESBL (22, 169). CTX-M-15 förekommer frekvent inom *Enterobacteriaceae* på humansidan världen över, förutom i Sydamerika och Spanien där CTX-M-2 respektive CTX-M-9 dominerar (108, 167). Dessa tre ESBL-typer har även påvisats i bakterier från livsmedel (38, 167, 169). Förekomsten av livsmedelsburna CTX-M-producerande *E. coli* och salmonella tyder på att livsmedel är en potentiell spridningsväg för ESBL-producerande bakterier i samhället (107).

Mängden 3:e generationens cefalosporiner som används till djur i Sverige är ca 25 kg (89). Detta är mycket lite i förhållande till vad som används inom sjukvården och det finns således inga starka skäl till att misstänka att den användningen skulle bidra till att resistens sprids bland livsmedelproducerande djur i Sverige. I andra länder rapporteras ESBL och pAmpC i ökande omfattning hos djur och livsmedel. Förekomst och spridning påverkas sannolikt inte bara av cefalosporiner utan också av användning av flera olika antibiotikaklasser genom co-selektion.

Tredje generationens cefalosporiner och fluorokinoloner används för behandling av svåra salmonella-infektioner hos barn respektive vuxna. ESBL-producerande bakterier är ofta resistenta mot fluorokinoloner och trimetoprim/sulfa (59). Detta innebär att samtliga tre antibiotikaklasser kan selektera fram multiresistenta bakterier. Flera studier har påvisat förekomst av fluorokinolonresistenta ESBL-producerande *E. coli* och salmonella från livsmedel, framförallt kycklingkött (6, 86, 167). Livsmedelsburna multiresistenta salmonella kan således orsaka terapivikt vid salmonellos.

## **6.2. Meticillinresistens (*mecA*)**

### **6.2.1. Faroidentifiering**

Meticillin är ett gammalt smalspektrum betalaktam-antibiotika som har ersatts av molekylärt liknande antibiotika som flukloxacillin, dikloxacillin och kloxacillin. Inom humanmedicinen är dessa antibiotika de mest användbara vid behandling av *Staphylococcus aureus* infektioner i Sverige, som både är vanliga och ofta behandlas med antibiotika. Resistens mot denna grupp av antibiotika benämns fortfarande som meticillinresistens och cefoxitin (inom humanmedicin) eller oxacillin används vid screening för meticillinresistens. Vid misstänkt resistens bekräftas resultatet genom påvisning av *mecA*-genen med PCR. Resistensgenen *mecA* kodar för ett alternativt penicillinbindande protein (PBP2a) med mycket låg affinitet för betalaktammolekyler, vilket gör att cellväggssyntesen inte påverkas (67). Förvärvandet av *mecA* medför resistens mot alla idag i Sverige registrerade betalaktamantibiotika, inklusive cefalosporiner och karbapenemer (52). *MecA* är kromosomalt bunden och en del av ”Staphylococcal Cassette Chromosome” (SCCmec), som kan överföras horisontellt mellan olika stafylokocker (91). Hitills har sex typer av SCCmec identifierats och de skiljer sig mycket i storlek. Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) har troligtvis förvärvat SSCmec-elementet från koagulasnegativa stafylokocker (36). Den första MRSA-stammen isolerades 1961, två år efter introduktionen av meticillin (81). Populationen av *S. aureus*

förändras kontinuerligt över tid. Genom förändringar av selektionstrycket kan snabba omkastningar av prevalens för specifika kloner ske. Användandet av antibiotika är ett exempel på selektionstryck men kan även omfatta användandet av t.ex. katetrar och desinfektionsmedel (160). Just nu verkar det finnas ca 10 huvudgrupper av *S. aureus* som är vanliga hos människor och som kan orsaka infektioner. De olika grupperna av *S. aureus* särskiljs främst genom multilocus sequence typing (MLST). Med MLST sekvensbestäms en bit av sju "housekeeping" gener och identifieringen av alleler leder fram till isolatets "sequence type" (ST). Flera närbesläktade ST kan bilda ett "clonal complex" (CC). SSCmec har hittats i sex av de dominerande humana grupperna (CC1, CC5, CC8, CC22, CC30 och CC45). De olika grupperna av MRSA går också under beteckningar som t.ex. den brasilianska, ungerska, iberiska och New York/japanska klonen (112). I Sverige typas MRSA främst genom spa-typning men då denna typning korrelerar bra med MLST så kan resultatet från spa-typning i princip direkt översättas till MLST typ.

Djur bär främst på andra men närbesläktade grupper av *S. aureus*. Det finns en icke-human linje av *S. aureus* (CC398) som plockat upp SSCmec och således blivit en MRSA. Den helt dominerande klonen inom CC398 är ST398 och den har bara under några år spritt sig bland europeiska livsmedelsproducerande djur, främst bland grisar men även bland nötboskap, kyckling och häst. ST398 orsakar också infektioner hos människor och förra året rapporterades ett tio-tal fall i Sverige (123). Dessa patienter tros dock ha blivit smittade utomlands, främst i sydostasien.

### 6.2.2. Förekomst i livsmedel<sup>1</sup>

#### *Summering av tillgängliga data*

MRSA har i ett mindre antal studier påvisats i olika slags kött- och mjölkprodukter från olika länder och animaliska livsmedel är således en potentiell smittkälla. MRSA från livsmedelsproducerande djur och livsmedel är ofta av en specifik klon, ST398, som påträffats runtom i Europa under de senaste åren. ST398 eller någon annan MRSA har hittills inte påvisats i svenska livsmedel eller livsmedelsproducerande djur, men antalet studier med särskilt känslig metodik är begränsade.

#### *Animaliska livsmedel*

Meticillinresistens påvisades inte i något av de 100 *S. aureus*-isolat som analyserats från vardera av de tre baslinjestudier på slaktroppar av kyckling, nöt och gris som Livsmedelsverket genomfört mellan 2002 och 2007 (142, 143, 145). Prover från 100 svenska gårdar med slaktsvin som undersöktes med avseende på MRSA var negativa i en studie från SVA år 2006 (153). Under 2008 undersöktes ytterligare 208 gårdar och samtliga var negativa. Vid tre tillfällen (2003, 2005 och 2008) har *S. aureus* från juverinflammationer från nötkreatur undersökts och samtliga var negativa. I en studie av 300 svenska hästar under 2007 påvisades dock en symptomlös bärare av MRSA av typen ST398 samma klon orsakade också ett utbrott av MRSA hos häst under sommaren 2008 (155).

I en nyligen genomförd nederländsk studie undersöktes förekomsten av MRSA i olika typer av europeiskt kött. Undersökningen gjordes med MRSA selektiv odling och prevalensen var för kalkon 31 %, kyckling 27 %, kalv 17 %, gris 10 %, nöt 10 % och lamm 6 % (177). MRSA förekom i snitt i 11 % av totalt ca 1300 undersökta prover, men halten av MRSA var låg (<10 CFU/g) i samtliga positiva prover. Flertalet *mecA*-positiva isolat (84 %) var av klontypen ST398, som troligtvis utvecklats i livsmedelsproducerande djur och därefter spritts till människor. Samma klon har påträffats i bland annat Belgien, Danmark, Nederländerna,

Tyskland och Österrike, och den har isolerats från både produktionsdjur och människor som arbetar nära djuren (64, 164, 176). I Sverige har klonen endast påträffats hos häst.

En japansk studie fann att förekomsten av MRSA i inhemskt kycklingkött var mindre än 1 % (2/444) (92). Båda MRSA-stammarna var av humant ursprung, vilket tyder på att kontamination skett vid hantering av köttet. MRSA påvisades i 1 % (2/190) av inhemskt kycklingkött men inte i nöt- eller griskött från en liknande koreansk studie. (98). Att förekomsten av MRSA var högre i den nederländska studien jämfört med övriga kan bero på att identifiering av *mecA* föregicks av anrikning i MRSA-selektivt medium (177) eller på skillnader i förekomst av den djurassocierade klonen CC398.

Identiska MRSA-stammar har isolerats från ungerska mjölkkor med subkliniska mastiter och från en person som arbetade med djuren (87). Således kan kor med MRSA-mastit utgöra en möjlig spridningsväg antingen till människor direkt, genom korskontaminering under livsmedelsprocessen eller via andra livsmedel som produceras från opastöriserad mjölk. I en italiensk studie var förekomsten av MRSA 4 % (6/160) bland *S. aureus* isolat från animaliska livsmedel (122). Fyra av isolaten kom från komjolk och två från ostar (mozzarella och pekorino). Förekomsten var mindre än 1 % i en koreansk studie i vilken ett stort antal prover (>9000) av komjolk undersöktes med avseende på MRSA (99).

#### *Vegetabiliska livsmedel*

Data om förekomst av MRSA i vegetabiliska livsmedel saknas.

### **6.2.3. Farokaraktärisering**

MRSA är ett stort folkhälsoproblem i stora delar av världen och antalet infektioner ökar både på sjukhusen och ute i samhället (18). I USA beräknas 94 000 infektioner per år orsakas av MRSA och av dessa avlider 18 000. Antalet rapporterade fall har stadigt ökat i Sverige från 315 år 2000 till 1306 år 2008. Sverige klassar MRSA som en av totalt 24 allmänfarliga sjukdomar vilket bl.a. betyder att den både är anmälningspliktig och smittspåringspliktig. MRSA påvisas numera hos både husdjur, grisbönder, livsmedelsproducerande djur och animaliska livsmedel (35, 100, 177). MRSA orsakar liksom meticillinkänsliga *S. aureus* (MSSA) sårinfektioner, t.ex. efter operation eller infektion av främmande material inne i kroppen (hjärtklaffar, skruvar, m.m.). MRSA och MSSA kan också orsaka blodförgiftning, lunginflammation, hjärnhinneinflammation och infektion i skelett och leder. Eftersom MRSA är resistent mot alla betalaktamantibiotika är MRSA-infektioner betydligt mer svårbehandlade än MSSA-infektioner. Som en konsekvens har MRSA blivit en börda för den enskilde patienten och för samhället med längre sjukhusvistelser och en ökad dödlighet. En meta-analys av Cosgrove *et al.* (31) visar att MRSA-orsakad blodförgiftning är förknippad med upp till två gånger högre mortalitet än motsvarande infektion med MSSA. En annan amerikansk studie visar att kostnaderna för patienter med MRSA-infektioner i samband med kirurgiska ingrepp var nästan dubbelt så hög (92 000 mot 53 000 USD) som för patienter med infektioner orsakade av MSSA, som i sin tur var nästan dubbelt så hög som för patienter utan infektion (29 000 USD) (49).

Kontaminering med MRSA kan ske under olika steg i livsmedelshanteringen, antingen genom den omgivande miljön eller via personer som kommer i kontakt med livsmedlen. Det första av hittills två rapporterade livsmedelsburna MRSA-utbrott orsakades troligtvis av en person som tillagade maten på en sjukhusavdelning i Nederländerna (94). Utbrottsstammen spreds via

livsmedel till en patient som fick MRSA-blodförgiftning och därefter till 26 andra patienter med öppna sår och nedsatt immunförsvar. Tre av dessa patienter dog som en direkt följd av MRSA-infektion. Det andra rapporterade MRSA-utbrottet direkt kopplat till livsmedel (kålsallad) var ett klassiskt utbrott orsakat av enterotoxiner producerat av MRSA-stammen (85). Således var det aldrig aktuellt med någon antibiotikabehandling. Sällskapsdjur kan vara bärare av MRSA och ofta överensstämmar typerna med de som återfinns hos människa men smittvägen tros oftast vara från människa till djur och inte tvärtom. MRSA hos livsmedelsproducerande djur är däremot ofta av andra CC typer och dessa tros ha uppstått hos djuren. Under senare år har MRSA ST398 hittats allt oftare hos djur, framförallt hos gris men även hos nötboskap, kyckling och häst. En studie i Nederländerna fann att 40 % av svinen och 80 % av svingårdarna var positiva för MRSA ST398 (35). Sista halvåret av 2006 befanns 20 % av MRSA-isolaten från människa vara ST398 i Nederländerna medan ingen ST398 hittades hos människa före år 2003. En fall-kontroll studie för MRSA ST398 i Nederländerna fann att kontakt med svin och nötboskap var klara riskfaktorer (164). Detta samband stöds också av att den humana incidensen av MRSA ST398 korrelerade med svintätheten i området. Slutsatsen av en preliminär riskbedömning i Nederländerna var att livsmedel inte utgör en väsentlig spridningsväg av ST398-klonen (178). Detta överensstämmer med att Nederländerna har en i internationell jämförelse låg incidens av MRSA infektioner trots den höga prevalensen i nederländskt kött. Denna bedömning gör också den Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten EFSA (46).

Förutom ST398 så skiljer sig de kloner som främst påträffas i livsmedelsproducerande djur och livsmedel från de klonerna som vanligast påträffas hos infekterade människor. Vid tillagning kan troligen bärare av MRSA föra över bakterier till den ätfärdiga maten. Hos människa återfinns MRSA precis som övriga *S. aureus* främst i näsan men också på olika delar av huden. En skillnad mellan bakterier som orsakar gastroenterit och MRSA är att konsumtion av smittat livsmedel inte direkt transporterar MRSA till dess naturliga koloniseringsområde.

### **6.3. Fluorokinolonresistens**

#### **6.3.1. Faroidentifiering**

Fluorokinoloner är fluoriderade kinolonantibiotika, som framförallt är aktiva mot Gram-negativa bakterier. De nyaste preparaten i gruppen, levofloxacin och moxifloxacin, har även bra effekt mot Gram-positiva bakterier, undantaget stafylokocker. Fluorokinoloner används framförallt vid svåra urinvägsinfektioner, infektioner orsakade av pseudomonas och vid svår campylobacterios, shigellos och salmonellos (vuxna patienter). Fluorokinoloner är helsyntetiska och bryts ned mycket långsamt vilket leder till en ökad ackumulering i miljön.

Fluorokinoloner verkar genom att blockera två bakteriella enzymer, DNA-gyras och topoisomeras IV, vilka är essentiella för DNA-replikation och transkription av gener. Resistens mot fluorokinoloner är huvudsakligen kromosomalt medierad och uppkommer framförallt genom spontana punktmutationer i gener som kodar för de subenheter som utgör DNA-gyras (*gyrA*, *gyrB*) och DNA-topoisomeras (*parC*, *parE*). Andra orsaker till resistens är mutationer i de regulatoriska generna för permeabilitet och effluxaktivitet. Förekomst av flera mutationer i samma gen och/eller förekomst av flera olika resistensgener ger en varierande grad av resistens hos *Enterobacteriaceae*. Till skillnad mot fluorokinoloner krävs endast en mutation för total resistens mot nalidixinsyra. Detta antibiotikum används därför som

indikator för minskad känslighet för fluorokinoloner, men kan inte användas för att påvisa plasmidburen fluorokinolonresistens. För campylobacter är en enda punktmutation i *gyrA* tillräcklig för att få hög resistens mot samtliga kinoloner (47).

Plasmidburna fluorokinolonresistensgener (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*) kodar för peptider som förhindrar fluorkinoloner att binda till DNA-gyras och topoisomeras IV. Qnr-peptiderna gör bakterien tåligare mot kinoloner, dock inte vid terapeutiska koncentrationer av fluorkinoloner. En effekt av den ökade tåligheten mot kinoloner är att den mutantskyddande koncentrationen (MPC) av kinoloner ökar. MPC är den kinolon-koncentration som behövs för att förhindra att resistent mutant ska uppstå från en celltäthet av ca  $10^{10}$  bakterier per ml. Försök med *E. coli* har visat att MPC koncentrationen ökar ca 10 gånger efter introduktion av en *qnrA* kodande plasmid (80). Således medför förekomst av qnr-gener en ökad risk för att bakterien ska bli kinolonresistent genom punktmutationer. Plasmidburen fluorkinolonresistens har identifierats hos olika arter av *Enterobacteriaceae*, bland annat *E. coli*, *Klebsiella* spp. och *Shigella* spp. (132).

Nyligen har också en variant av ett aminoglykosid acetyltransferas (AAC(6<sup>+</sup>)-Ib-cr) hittats i *E. coli* (133). Detta protein ger normalt resistens mot aminoglykosider som t.ex. kanamycin men just den här varianten gav också upphov till högre MIC-värden för vissa fluorokinoloner, bl.a. ciprofloxacin – troligen en av världens mest föreskrivna fluorokinoloner.

### **6.3.2. Förekomst i livsmedel<sup>1</sup>**

#### *Summering av tillgängliga data*

Fluorkinolonresistenta bakterier, framförallt campylobacter är vanligt förekommande i kycklingkött från många länder. Plasmidburen fluorokinolonresistens orsakad av *qnr*-gener har påvisats hos *Salmonella* Virchow från kycklingkött. Resistens mot ciprofloxacin förekommer även hos *E. coli* och salmonella från nöt- och griskött, om än inte i lika stor utsträckning. Kinolonresistens har också påvisats hos bakterier från grönsaker och kryddor runt om i världen.

#### *Animaliska livsmedel och vatten*

Hos de isolerade campylobacter-isolaten från Riksprojekt 2000 "Campylobacter i kött och vatten" påvisades nalidixinsyreresistens i 11 % (8/74) av isolaten från kött, varav sju var från kyckling (152). Sex isolat (8 %), varav fem *C. jejuni* och ett *C. coli*, var resistent mot både enrofloxacin och nalidixinsyra, vilket orsakades av en punktmutation i *gyrA*-genen. Fem av dessa isolat var från svenskt kycklingkött. Ett av nitton isolat från färskvatten var resistent mot nalidixinsyra. Däremot kunde ingen enrofloxacinresistens påvisas hos campylobacter isolerade från vatten. I en annan SLV-studie från år 2001 påvisades enrofloxacinresistens i 3 av 32 salmonella-isolat från importerat kyckling-, vaktel- och kebabskött (183).

Ciprofloxacinresistens påvisades hos 39-58 % av campylobacter-isolaten från kycklingkött från Nederländerna, Belgien och Österrike enligt de senaste resultaten från respektive lands övervakningsprogram och EFSA's zoonosrapport (Appendix, Tabell 2B). Enligt Danmarks övervakningsprogram var fluorkinolonresistens hos *C. jejuni* från inhemskt producerat kycklingkött 5 %. Övervakningsprogrammen i USA och Kanada fann att kinolonresistens hos campylobacter från kycklingkött var 19 respektive 6 %. En studie från Québec med prover insamlade 2000-2003 fann att andelen ciprofloxacinresistenta *C. jejuni* från både kycklingkött

(n = 56) och flodvatten (n = 41) var 2 % (102). Ingen flurokinolonresistens påvisades bland 33 isolat från råmjölk.

En brittisk studie om resistensförekomst hos campylobacter från rött kött visade att 12 (6/49), 14 (13/90) och 24 % (16/68) av isolaten från nö-, gris- respektive lammkött var ciprofloxacinresistenta. Resistens mot ciprofloxacin och nalidixinsyra var mer frekvent hos isolat av *C. coli* jämfört med *C. jejuni*, detta gällde för samtliga köttslag (106).

Ciprofloxacinresistens påvisades hos 25 % av campylobacter-isolaten från brittiskt kycklingkött medan förekomsten av resistens var 35 och 57 % hos campylobacter från tyskt respektive ungerskt kycklingkött (44). I en koreansk studie från 2001-2006 var förekomst av fluorokinolonresistens hos campylobacter från kyckling-, nö- och griskött mycket hög.

Resistens mot ciprofloxacin var 96 %, nalidixinsyra 95 % och enrofloxacin 84 %.

Fluorokinolonresistens var lika vanligt hos *C. jejuni* som *C. coli*. Ca 80 % av de 317 campylobacter-isolaten var från kyckling. En mutation i *gyrA*-genen orsakade resistens mot ciprofloxacin (74).

Ciprofloxacinresistens hos *E. coli* från nö- och griskött och hos salmonella från kyckling-, nö- och griskött är förutom i Nederländerna fortfarande ovanligt enligt de nationella övervakningsrapporterna och EFSA's zoonosrapport (Appendix, Tabell 2B). Hos *E. coli* från lokalproducerat kycklingkött var förekomsten av resistens hög i vissa länder, ca 30 % i Nederländerna och Österrike. Danska och nederländska data visar också på en mycket hög prevalens av resistenta *E. coli* och salmonella från importerat kycklingkött (okänt ursprung) (Appendix, Tabell 2B). Tyskland, Estland, Lettland och Italien rapporterade att andelen ciprofloxacinresistenta salmonella från kyckling- och griskött var under 1 % (44). I samma zoonosrapport rapporterade Storbritannien och Rumänien att andelen ciprofloxacinresistenta salmonella från kycklingkött var 10 respektive 48 %. I en annan brittisk övervakningsstudie om resistensförekomst hos salmonella från rött kött var 2 % (2/83) av isolaten resistenta mot ciprofloxacin och 8 % (7/83) mot nalidixinsyra. De resistenta isolaten var från gris- och lammkött och var alla av serotypen *S. Typhimurium* (106). Valdezate *et al.* (161) rapporterade att nalidixinsyreresistens förekom hos 24 % (63/264) av salmonella-isolaten isolerade år 2002 från spanska livsmedel, främst ägg, kycklingkött och skaldjur. Hög andel resistens fanns hos *S. Enteritidis* (41 %) från ägg, kyckling och tårter.

Resistens mot nalidixinsyra och ciprofloxacin hos *S. enterica* serotyp Virchow isolerade från belgiskt kycklingkött år 2000-2003 och från *S. Typhimurium* isolerade från danskt griskött år 1998 orsakades i båda fallen av en mutation i kromosomala *gyrA*-genen (13, 116).

Nalidixinsyreresistens förekom hos 15 % (48/319) av de multiresistenta salmonella-isolaten från tyska livsmedel från 2001, varav två tredjedelar var från fjäderfäkött och ägg. Även här orsakades kinolonresistensen av en mutation i *gyrA*-genen (115). Nalidixinsyra och ciprofloxacinresistens har också påvisats i nio *S. Virchow*-isolat isolerade från kycklingkött och köttfärs i Turkiet. Samtliga isolat hade en muterad *gyrA*-gen och tre hade dessutom en plasmid innehållande *qnrS*-gener (6). Plasmidburna *qnrS*-gener orsakade också resistens mot nalidixinsyra och en nedsatt känslighet mot ciprofloxacin hos två *S. Virchow*-isolat från kycklingkött importerat från Thailand till Storbritannien (75).

#### *Vegetabiliska livsmedel*

Norge fann att fyra procent (2/52) av *E. coli*-isolaten från isbergssallat importerad från Spanien var ciprofloxacinresistenta (88). Ciprofloxacinresistens påvisades hos 41 % (16/39) av *E. faecium* och *E. faecalis* från spanska frukter och grönsaker (1) och hos 20 % (49/247) av *E. faecium* och *E. faecalis* isolerade i USA och Mexiko år 2002-2003 från främst

candaloupemelon, sareptasenap, persilja, koriander, kål och broccoli. Ciprofloxacinresistens förekommer mer frekvent hos *E. faecium* än *E. faecalis* (83, 84). Andelen nalidixinsyreresistenta, aeroba bakterier (98 % gramnegativa) var 4 % (6/140) i romansallad, savoyspenat och alfalfagroddar från Kanada (14). Brown *et al.* (2008) (19) rapporterade om nalidixinsyreresistens hos 19 % av de totalt 52 isolaten (främst *Bacillus* spp. från kryddor, såsom vitlök, rosmarin, senapsfrön och gurkmeja). Nalidixinsyreresistens påvisades också i 29 av 35 salmonella-isolat från koriander, mint, rädisa och morötter i Indien (140).

### 6.3.3. Farokarakterisering

Fluorokinoloner är förstahandspreparat vid svåra infektioner orsakade av shigella, campylobacter (även makrolider används), pseudomonas och salmonella (vuxna). Resistens mot denna typ av antibiotika kan därför få svåra medicinska konsekvenser. Salmonella och campylobacter är de vanligaste orsakerna till livsmedelsburen bakteriell infektion hos människa. Vid svåra infektioner hos äldre och patienter med nedsatt immunförsvar kan en effektiv antibiotikabehandling vara livräddande, vilket försvåras om bakterierna är resistenta. Som exempel kan nämnas att dödligheten är drygt tre gånger högre vid infektion med en kinolonresistent *S. Typhimurium* jämfört med infektion orsakad av en icke resistent *S. Typhimurium* (70). En undersökning vid Sahlgrenska sjukhuset visade att andelen fluorokinolonresistenta campylobacter från patienter infekterade i Sverige ökade från 7 % år 1996 till 30 % år 2005 (134). Enligt SVARM var 0 – 5 % av *C. jejuni* från kyckling fluorokinolonresistenta i olika undersökningar 2001-2008. Flera utländska studier uppskattar att kyckling är smittkällan i ca hälften av fallen med campylobacterios. Här av följer att det bör finnas en viktig inhemsk smittkälla där andelen fluorokinolonresistenta campylobacter är högre än 50%. En studie i Kanada visade att 9 % av fallen med inhemsk förvärd campylobacterios år 1999 - 2001 bar på ett fluorokinolonresistent isolat (55).

I Sverige används ungefär 200 kg fluorokinoloner varje år inom veterinärmedicin, vilket motsvarar ca 15 % av det totala användandet. Huvuddelen av detta ges i form av tabletter (hundar) eller injektioner (nöt och gris). Förbrukningen av fluorokinoloner inom svensk kycklingproduktion är alltså mycket liten (155).

De horisontellt överförbara *qnr*-generna har sedan upptäckten 1998 påvisats i en ökande omfattning hos både människor, livsmedelsproducerande djur och numera även i livsmedel (111, 132). *Qnr*-gener har hittats på plasmider som också bär på gener kodande för ESBLs eller AmpC-betalaktamaser. Detta innebär att exponering för nyare cefalosporiner eller fluorokinoloner ger ett selektionstryck för båda resistenstyperna (co-selektion) (132). Användandet av fluorokinoloner inom sjukvården har identifierats som en riskfaktor för spridning av CTX-M (10). Cefalosporin- och/eller fluorokinolonresistenta salmonella från livsmedel är dessutom ofta resistenta mot aminoglykosider, tetracykliner och sulfonamider (13, 68, 128). Dessa antibiotikaklasser är vanliga inom veterinärmedicinen och användandet av dem kan således medföra co-selektion av samtliga resistenstyper hos en multiresistent bakterie (132).

## 6.4. Makrolidresistens

### 6.4.1. Faroidentifiering

Makrolider är aktiva mot Gram-positiva bakterier men även mot vissa Gram-negativa patogener som till exempel *Campylobacter* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* och *Helicobacter pylori*. Makrolider binder till den större (50S) ribosomala subenheten och därmed inhiberas proteinsyntesen. Den vanligaste resistensmekanismen är en sekvensspecifik metylering av 23S rRNA, som är en del av den större ribosomala subenheten. Metyleringen som görs av ett metylas kodat av plasmidburna eller kromosomala *erm*-gener medför att makrolider inte längre kan binda till ribosomen. Metyleringen medför korsresistens mot linkosamider, streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) och ketolider genom att även deras bindningsställe på ribosomen blockeras (127). En annan resistensmekanism som återfinns hos bl.a. *campylobacter* är en punktmutation (i position 2074 eller 2075) i en del av 23S rRNA genen. Dessa mutationer medför också resistens mot linkosamider men inte mot streptogramin. En tredje resistensmekanism orsakas av effluxproteiner (*mef*) som aktivt transporterar ut makrolider ur bakteriecellen. Denna resistensmekanism medför inte korsresistens till linkosamider, streptogramin B och ketolider.

### 6.4.2. Förekomst i livsmedel<sup>1</sup>

#### Summering av tillgängliga data

Makrolidresistenta bakterier är vanligt förekommande i både animaliska och vegetabiliska livsmedel världen över. Högst förekomst har påvisats hos enterokocker från kycklingkött med till exempel 10-20 och 30-40 % resistenta isolat i Danmark respektive Nederländerna under de senaste åren. Andelen makrolidresistenta *campylobacter* från kycklingkött ligger mellan någon och upp till ca 10 % inom EU. Makrolidresistenta mjölksyrabakterier har isolerats från enstaka kött- och mjölkprodukter. Makrolidresistens har också påvisats i svenskt kött, men förekomsten är än så länge låg enligt de få studier som gjorts.

#### Animaliska livsmedel och vatten

I de tre baslinjestudierna om svenska slaktkroppar av kyckling, gris och nöt som genomförts mellan 2002 och 2007 samlades 100 *S. aureus* isolat per studie. Resistenstypning visade att 3-6% var erytromycinresistenta (11, 29, 119). Ett erytromycinresistent *C. coli*-isolat från svenskt griskött hittades bland 93 *campylobacter*-isolat från kycklingkött (n=63), kalkonkött (n=4), griskött (n=4), lammkött (n=2), ankkött (n=1) och färskvatten (n=19) i en studie från SLV år 2000 (152). Den låga förekomsten i Sverige beror troligtvis delvis på att tylosin förbjöds som tillväxtfrämjande tillsats i djurfoder i Sverige redan 1986 (37) och delvis på en kontrollerad användning som veterinärläkemedel (155).

Från de nationella övervakningsprogrammen rapporteras att *E. faecalis* och *E. faecium* från kycklingkött ofta är erytromycinresistenta: 11 respektive 21 % (Danmark), 42 respektive 34 %, (Nederländerna), 40 respektive 50 % (Kanada, Ontario) och 23 % (USA, enterokocker) (Appendix, Tabell 2C). Andelen resistenta isolat var lägre hos *campylobacter* från kycklingkött och hos enterokocker från nöt- och griskött, dock även här med något högre prevalens i Nederländerna och Kanada (Appendix, Tabell 2C). Erytromycinresistens hos bakterier i kött är således vanligt i Europa, trots att användning av tylosin förbjöds som tillväxtfrämjande tillsats i djurfoder inom EU sedan 1999 (37). Detta beror sannolikt på att makrolider fortfarande används terapeutiskt inom djuruppfödning, främst till grisar. Noterbart är att Kanada rapporterade en ännu högre andel erytromycinresistenta enterokocker från

kyckling och att de fortfarande använder tylosin i tillväxtfrämjande syfte till kycklingar. En jämförelse mellan Danmark och USA visade att andelen makrolidresistenta *C. jejuni* från kyckling och nötboskap var låg i båda länderna och att en hög andel av *C. coli* från gris och kyckling var resistent. Den mest påtagliga skillnaden mellan länderna var att andelen makrolidresistenta *C. coli* från gris har sjunkit under senare år i Danmark, antagligen pga att makrolider inte längre används i Danmark som tillväxtbefrämjare (9). I Sverige har andelen makrolidresistens hos *Campylobacter* spp. från grisar vid slakt varierat mellan 0 – 1 % i undersökningar mellan 1999 – 2008 (155). Erytromycinresistens i ca 10 % av *E. faecium* (13 av 139 isolat) och *E. faecalis* (8 av 80 isolat) påvisades nyligen i brasilianska livsmedel, främst ost, men också mjölk och köttprodukter (60).

Erytromycinresistens påvisades hos 16 % (9/56) av campylobacter-isolaten från kycklingkött analyserade år 2000-2003 i Québec, Kanada. Resistensen var orsakad genom en förvärvad *erm*-gen. Ingen erytromycinresistens påvisades bland isolaten från råmjölk eller flodvatten (102). En annan studie påvisade erytromycinresistens hos 2 (1/49), 7 (6/90) och 24 % (16/68) av campylobacter-isolaten från brittiskt nöt, gris- respektive lammkött (106). Resistens mot erytromycin var vanligare hos *C. coli* än *C. jejuni* från samtliga köttslag. Erytromycinresistens påvisades hos 8 % av campylobacter-isolaten från brittiskt kycklingkött medan förekomsten var 12 och 2 % hos campylobacter från tyskt respektive ungerskt kycklingkött (44). Ingen erytromycinresistens påvisades däremot hos campylobacter från norskt kycklingkött (42).

*ErmB*-positiva mjölksyrabakterier har isolerats från enstaka livsmedel, till exempel *Lactobacillus plantarum* i belgisk fermenterad korv (56), turkisk ost och yoghurt (24), *L. acidophilus* i turkisk ost (24), *Pediococcus acidilactici* i ost (33), *Streptococcus thermophilus* från italiensk och amerikansk ost och råmjölk (12, 165). Även hos probiotiska stammar förekommer *ermB*, till exempel i *L. salivarius* (76) och *L. crispatus* (93). Multiresistenta mjölksyrabakterier har identifierats i ostar gjorda på opastöriserad mjölk, bland annat hos *L. fermentum* och *L. curvatus*, som förutom *erm*-genen bar på ytterligare två respektive fem resistensgener (32, 57).

#### *Vegetabiliska livsmedel*

En studie av spanska livsmedel visade att ca 70 (15/22) och 29 % (5/17) av *E. faecium* respektive *E. faecalis* från frukt och grönsaker var resistent mot erytromycin (1). Erytromycinresistens förekom i 10 (10/97) och 3 % (1/38) av *E. faecium* respektive *E. faecalis* isolerade i USA år 2002 från främst candaloupemelon, sareptasenap och persilja (83). I en liknande studie om antibiotikaresistens i amerikanska och mexikanska vegetabilier var prevalensen något högre. Erytromycinresistens förekom i 23 (15/65) och 9 % (4/47) av *E. faecium* och *E. faecalis* från koriander, kål, broccoli och persilja (84).

#### **6.4.3. Farokarakterisering**

Förutom campylobacter används makrolider främst mot bakterier som normalt inte smittar via livsmedel. Makrolider är tillsammans med fluorokinoloner förstahandspreparat vid svåra campylobacter-infektioner hos människor. Campylobacterios orsakas i ungefär 90 % av fallen av *C. jejuni* och dessa isolat är sällan makrolidresistenta (9). I motsats är det i Sverige och andra länder ganska vanligt att *C. jejuni* från humaninfektioner är fluorokinolonresistenta (73, 130, 136, 141, 146). Campylobacter resistent mot både makrolider och fluorokinoloner har påvisats i olika livsmedel (74, 106). Betydelsen för folkhälsan av makrolidresistenta campylobacter har hittills rapporterats i en enda studie (71). Den visar att patienter infekterade

med makrolidresistent *Campylobacter* löper mer än fem gånger ökad risk att dö eller drabbas av invasiv sjukdom jämfört med patienter som smittats av icke resistent stammar. Fler studier behövs dock för att bekräfta dessa resultat (9). I en amerikansk riskvärdering gjord av Hurd *et al.* (2004) studerades folkhälsokonsekvenserna av användandet av makrolider till livsmedelsproducerande djur. Här definierades faran som (i) sjukdom orsakad av livsmedelsburen bakterie med förvärvad resistens mot makrolider, (ii) att bakterien överförs från en köttprodukt och (iii) att patienten blivit behandlad med en makrolid. De bakterier som inkluderades var *Campylobacter* spp. och *E. faecium*. Riskvärderingen visade att användandet av makroliderna tylosin och tilmicosin till livsmedelsproducerande djur gav upphov till en makrolidresistent *Campylobacter*-infektion per 10 miljoner invånare och år. För *E. faecium* infektioner var motsvarande siffra 1 på 3 miljarder. Denna riskvärdering har blivit kritiserad för att använda låga värden, dvs risken har blivit underskattad och med andra värden fås att risken för en *Campylobacter*-infektion som inte är behandlingsbar med makrolider är 6 fall per 1 miljon invånare och år (28). För USA med 300 miljoner invånare följer att 1800 människor drabbas varje år av en *Campylobacter*-infektion där behandling med makrolider misslyckas p.g.a. att makrolider har använts till kycklingar.

Bland livsmedelsproducerande djur i Norden används makrolider framförallt till slaktsvin. År 2004 användes det 13 ton makrolider till livsmedelsproducerande djur i Danmark och endast 50 kg användes till nötboskap och 15 kg till fjäderfä (34). I genomsnitt fick varje danskt slaktsvin 0,5 g makrolider. Nyligen publicerades en dansk riskvärdering om folkhälsokonsekvenserna av makrolidresistent *Campylobacter* genererade genom användning av makrolider vid dansk grisproduktion (2). Modellen uppskattade att 26 *Campylobacter*-fall orsakade av makrolidresistent *Campylobacter* härrörde från danskt gris- och kycklingkött per år medan motsvarande siffra för importerat gris och kycklingkött var 157 fall. I Sverige används 1,1 ton makrolider för gruppbehandling av djur och gissningsvis används den stora huvuddelen till slaktsvin. Då Sveriges prevalens av makrolidresistent *Campylobacter* i gris och kycklingkött antagligen är lägre än i Danmark så bör antalet fall med makrolidresistent *Campylobacter* kopplade till svenskt kött vara i paritet med det som beräknats i Danmark.

Genen *ermB* förekommer inte bara hos enterokocker, utan också hos andra Gram-positiva och Gram-negativa bakterier som t.ex. *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus* spp. och *E. coli*. Genen är ofta lätt överförbar, och förekomst av *ermB* hos bakterier som förorenar livsmedel utgör därför en indirekt fara genom att de kan fungera som reservoar för resistensgener (150).

## **6.5. Glykopeptidresistens**

### **6.5.1. Faroidentifiering**

Glykopeptidantibiotika (vankomycin och teikoplanin) har fått ökad betydelse inom intensivvården under senare år. Det viktigaste användningsområdet är mot MRSA för vilka vankomycin är ett av få antibiotikum som kan användas. Glykopeptider används också mot höggradigt penicillinresistent pneumokocker, enterokocker och *Clostridium difficile*. Under 1990-talet blev resistens mot glykopeptidantibiotika allt vanligare, framförallt hos *E. faecium* och *E. faecalis*, så kallade vankomycin (och teikoplanin-) resistent enterokocker (VRE).

Glykopeptidantibiotika hämmar grampositiva bakteriers cellväggssyntes på ett tidigare stadium än betalaktamantibiotika. Vankomycinresistens orsakas framförallt av två olika grupper av gener, benämnda *vanA* och *vanB*. Dessa kodar för enzymer som gör att glykopeptidens bindningsställe i cellväggen modifieras. *VanA*-positiva isolat är dessutom resistenta mot teikoplanin. *E. faecium* med *VanB* är den klart vanligaste typen av VRE hos svenska patienter. VRE har påvisats hos kliniska såväl som livsmedels- och djur isolat (7, 8, 168).

### 6.5.2. Förekomst i livsmedel<sup>1</sup>

#### *Summering av tillgängliga data*

Enligt övervakningsprogrammen i Danmark, Nederländerna, Kanada och USA så är andelen glykopeptidresistenta *E. faecalis* från nöt-, gris- och kycklingkött inte högre än någon procent. Betydligt högre andel VRE erhålls då vankomycin tillsätts till odlingsmediet vid analys av livsmedel. En sådan studie fann att 36 % av importerade och 14 % av svenska frysta kycklingfileér var positiva för VRE. Ingen VRE har hittills påvisats i frukt och grönsaker.

#### *Animaliska livsmedel*

Vid vankomycinselektiv analys av frysta kycklingfileér från butik påvisades VRE i 14 % av de svenska filéerna och i 36 % av filéerna producerade i annat land (62). En stor andel av de positiva utländska proverna kom från samma anläggning varför skillnaden mellan svensk och utländsk kycklingfilé ska tolkas med försiktighet. I övervakningsprogrammet Svarm har under 2000-talet endast enstaka VRE påträffats i svensk slaktkyckling och ingen från gris eller nöt. I övervakningsprogrammen sker isolering av isolaten utan selektion mot glykopeptider. I Sverige görs också en parallell analys med vankomycin tillsatt i odlingsmediumet och då var 90 (27 %) av 339 prov från kyckling positiva för vankomycinresistenta enterokocker (Svarm 2007). Samtliga 90 vankomycinresistenta isolat var *E. faecium* och av 19 undersökta isolat var alla positiva för resistensgenen *vanA*. Denna andel VRE är i paritet med tidigare års undersökningar med selektiv odling.

Vankomycinresistens har påvisats i upp till 1 respektive 3 % av enterokockisolaten från danskt nötkött- och kycklingkött under senare år i det danska övervakningsprogrammet (Appendix, Tabell 2D). VRE påvisades inte i griskött under samma tid. Innan avoparcin slutades användas 1995 var andelen vankomycinresistenta *E. faecium* 70 % i dansk slaktkyckling. Mycket låg prevalens av VRE från kött rapporteras också i de nationella övervakningsprogrammen från Nederländerna, Kanada och USA (Appendix, Tabell 2D). Tre *E. faecium*-isolat från brasilianska kött- och mejeriprodukter var vankomycinresistenta, men inga *vanA*- eller *vanB*-gener kunde påvisas (60). Utöver Sverige är det endast Norge som i övervakningen redovisar resultat från undersökningar med selektiv odling och år 2002 var 91 % av proven från norsk slaktkyckling VRE-positiva (121).

#### *Vegetabiliska livsmedel*

Ingen vankomycin- eller teikoplaninresistens påvisades i en studie som omfattade 39 enterokockisolat från frukt och grönsaker i Spanien (1). Ingen resistens mot vankomycin påvisades heller hos 247 *E. faecium*- och *E. faecalis* isolerade i USA och Mexiko år 2002-2003 från främst candaloupmelon, sareptasenap, koriander, kål, broccoli och persilja (83, 84).

### 6.5.3. Farokaraktärisering

Enterokocker är vanligt förekommande tarmbakterier och utgör en vanlig orsak till vårdrelaterade infektioner. De orsakar bland annat urinvägsinfektioner, blodförgiftning, endokardit och bukabscesser. Enterokockerna är naturligt resistenta mot flertalet antibiotika vilket gör dem extra svårbehandlade och vankomycin är ett av få behandlingsalternativ. Den ökande användningen av vankomycin har medfört en selektion och sedan det första rapporterade fallet med vankomycinresistenta enterokocker (VRE) 1988 så har resistensen spridit sig snabbt. I dag är VRE ett stort problem hos äldre och patienter med nedsatt immunförsvar. I USA har andelen VRE på några år ökat från mindre än 1% till på vissa håll 20–30% (148). VRE utgör ett växande problem även i Europa med 2-5% av normalbefolkningen som bärare av VRE i magtarmkanalen (149). I Sverige blev VRE anmälningspliktig år 2000 och smittspårning blev obligatoriskt år 2004. Under 2008 rapporterades drygt 600 inhemska fall av VRE vilket är en mångdubbling jämfört med tidigare år. Orsaken till ökningen är vårdrelaterad smittspridning vid specifika sjukhus i Stockholm, Halland och Västmanland. Från majoriteten av rapporterade VRE-fall i Sverige under 2000-talet har *E. faecium* med *vanB* isolerats medan VRE från kyckling uteslutande varit positiva för *vanA*. Ett antal undersökningar med molekylärgenetiska metoder visar att de *E. faecium* som infekterar människa inte är identiska med de som isoleras från djur. Sammantaget indikerar detta att patienter i Sverige med VRE-infektion inte i första hand blivit smittade via kyckling eller att glykopeptidresistensgenerna har överförts mellan de två grupperna av VRE. Den minskade förekomsten av VRE hos djur och livsmedel antas främst bero på att glykopeptiden avoparcin inte längre får användas i tillväxtfrämjande syfte till livsmedelsproducerande djur. En dansk studie har dock visat att även fem år efter att användandet av avoparcin upphört så hade gårdar där avoparcin använts betydligt högre prevalens av VRE jämfört med gårdar där avoparcin inte använts (72).

Vankomycin är ett ”sista linjens” antibiotikum som används för behandling av människor med infektioner orsakade av stafylokocker och enterokocker i situationer där andra antibiotika, pga resistensutveckling inte längre är verksamma. Ett sådant exempel är MRSA där vankomycin är ett av få antibiotikum som fungerar. Således skulle utbredning av vankomycinresistenta MRSA få extremt allvarliga medicinska konsekvenser. Kliniska MRSA-isolat med vankomycinresistens förvärvat från enterokocker har påvisats bland ett fåtal isolat i USA och Japan, men dessa har hittills aldrig fått någon spridning, sannolikt pga att de har nedsatt tillväxthastighet (fitness) (25).

## 7. Överföring och spridning av resistensgener

Enligt en studie av Corpet *et al.* (1988) (30) skulle de flesta *Enterobacteriaceae* i vår magtarmkanal härröra från kontaminerade livsmedel. Vid passage genom tarmkanalen kan dessa bakterier överföra resistensgener till humanpatogener. Exempelvis har horisontell överföring av en resistensplasmid från *E. coli* från djur till *E. coli* i tarmen hos frivilliga försökspersoner påvisats (3). Även överföring av *vanA* från *E. faecium* isolerade från kyckling till enterokocker i tarmen hos människa har påvisats på liknande sätt (101). Överföring av resistensgener från *E. coli* till salmonella har bland annat påvisats i tarmkanalen hos kalkon (129). Studier av Su (151) och Yan (179) tyder på att *E. coli* och salmonella kan förvärva plasmidburna betalaktamasgener i tarmkanalen hos människa. Även överföring från mjölksyrabakterier till en patogen kan ske i mag- tarmkanalen. Exempelvis har överföring till *E. faecalis* av *erm(B)*-plasmider från två *L. plantarum*-stammar isolerade från fermenterad korv respektive opastöriserad ost nyligen påvisats i gnotobiotiska råttor (54, 79). Utbyte av resistensgener mellan bakterier från olika källor har även påvisats i vatten, på kökshanddukar, skärbrädor och i olika livsmedel som mjölk och nötkött (96, 162). Resistensgener kan både i tarmen och i olika livsmedel överföras från en mängd olika bakterier till patogena bakterier. I vilken omfattning livsmedel utgör spridningsväg för antibiotikaresistens är dock svårt att uppskatta.

I många fall behöver inte de patogena bakterierna ta upp någon resistensgen utan den finns i bakterien redan när bakterien hamnar i livsmedlet. De flesta salmonella-infektioner hos människa beror på livsmedelsburen smitta. Flera utbrott av cefalosporinresistent salmonella (ESBL och AmpC) har förknippats med konsumtion av animaliska livsmedel, framförallt kycklingkött (13, 50, 169). En CTX-M-2-producerande *S. Virchow*-klon återfanns genom hela livsmedelskedjan och isolerades förutom från belgiskt kycklingkött även från slaktkycklingar och patienter som insjuknat i gastroenterit (13). I en amerikansk fallkontrollstudie, hade patienter infekterade med multiresistent AmpC-betalaktamasproducerande *S. Newport* sannolikt konsumerat otillräckligt tillagade nötkött- eller äggprodukter i större utsträckning än kontrollgruppen (166). Importerat kycklingkött och danska ägg var viktiga smittkällor för infektioner orsakade av kinolonresistent salmonella i en dansk studie med syfte att koppla ihop salmonellos med livsmedel (65). Även campylobacterios orsakas framförallt av livsmedelsburen smitta. Korskontaminering med antibiotikaresistent bakterier vid tillagning har tidigare rapporterats (97, 117). En korskontamineringsmodell för privata kök fann att campylobacter oftare förs över från kycklingkött till en sallad jämfört med salmonella (97). Att kycklingkött är en viktig smittkälla för fluorokinolonresistent campylobacter har påvisats i en rad epidemiologiska fall-kontrollstudier (5, 90, 146). Exponering för fluorokinolonresistent campylobacter och cefalosporin- och/eller kinolonresistent salmonella via livsmedel har således betydelse för kliniska infektioner orsakade av campylobacter och salmonella med dessa resistensmönster.

## 8. Koppling mellan biocider och antibiotikaresistens

Desinfektionsmedel (t.ex. klorhexidin, kvartära ammoniumföreningar och triklosan) används i stor utsträckning inom livsmedelsindustrin och i hemmet för ytrensning och desinfektion. Även andra antimikrobiella medel (t.ex. silverjoner) återfinns på senare tid i förpackningar, kylskåp, diskborstar m.m. Den ökande användningen kan medföra resistens eller förhöjd motståndskraft mot dessa så kallade biocider. Resistensmekanismen kan vara en effluxpump, som inte bara transporterar ut biociden från bakteriecellen utan även andra ämnen, t.ex. antibiotika, så kallad korsresistens. Resistensplasmider kan också innehålla gener som är involverade i ökad tålighet mot biocider (139). Ett exempel är ESBL-utbrottet vid Uppsala Akademiska sjukhus där de orsakande bakterierna (klebsiella och *E. coli*) bar på en stor plasmid som förutom flera resistensgener också hade gener kodande för ökad tålighet mot kvartära ammoniumföreningar (den aktiva substansen i många desinfektionsmedel) (137). Detta innebär att exponering för biocider, särskilt vid låga halter, ger ett selektionstryck för biocidresistens och därmed också en möjlighet till ökad tålighet mot vissa antibiotika, så kallad co-resistens. Användandet av biocider kan indirekt selektera för antibiotikaresistens genom att selektera för mindre känsliga isolat. Det här kallat "clonal drift" har observerats tidigare och kan ha påverkat t.ex. spridandet av den multiresistenta *S. Typhimurium* DT104 vars förekomst ökade i många länder under 1990-talet (69). Mer data behövs för att kartlägga kopplingen mellan resistens mot biocider och antibiotika av klinisk relevans (58, 120, 163).

## 9. Riskhanteringsåtgärder

Som framgått tidigare så är det stora värden både ekonomiskt och i mänskligt lidande som påverkas när sjukdomsframkallande bakterier blir antibiotikaresistenta. För mer än tio år sedan beräknades kostnaden för behandling av infektioner orsakade av resistenta mikroorganismer i USA uppgå till mellan 4 – 7 miljarder dollar per år (82).

Folkhälsokonsekvenserna av antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel har internationellt studerats i formen av riskvärderingar (4, 53, 77). Epidemiologin är mycket komplex och stor osäkerhet råder kring flera viktiga steg i kedjan från djur till människa. Till exempel finns inget direkt linjärt samband mellan användning av olika antibiotika till djur och förekomst av antibiotikaresistens i olika typer av livsmedel. Information om hur ofta olika typer av resistensgener överförs från sådana bakterier till sjukdomsframkallande bakterier saknas också. Därför finns det en stor variation och osäkerhet i hur omfattande risken är för folkhälsan. Då dataunderlag och riskvärderingsmodeller blir allt bättre så kommer vi framledes att få säkrare uppskattningar som kan ligga till grund för rikshanteringsåtgärder. Riskhanteringsåtgärder som syftar till minskad överföring av antibiotikaresistensgener via livsmedel bör grunda sig på orsaken till antibiotikaresistens och på hur livsmedel blir kontaminerade av antibiotikaresistenta bakterier. De två väsentligaste faktorerna som påverkar förekomst är användandet av antibiotika och spridning av resistenta bakterier och resistensgener. Utöver eliminering av onödig och felaktig användning av antibiotika till livsmedelsproducerande djur visar bl.a. svenska erfarenheter att behovet av antibiotika kan minskas kraftigt genom gott smittskydd, god skötsel och program för kontroll av annars vanligt förekommande infektionssjukdomar. Dessa åtgärder har som positiv sideeffekt att spridningen av resistenta bakterier också minskas. Begränsningar av rent veterinärmedicinsk användning av antibiotika, dvs användning för att behandla sjukdomar hos djur, kan i avsaknad av alternativ och förebyggande åtgärder leda till ökad sjuklighet och dödlighet och alltså påverka djurskydd och ekonomi negativt.

Då antibiotikasresistensgener är oskiljaktigt kopplade till mikroorganismer, både patogena och apatogena, så är god hygien längs hela livsmedelskedjan av största betydelse. Genom att vidta åtgärder som minskar problemen med zoonotiska bakterier som t.ex. campylobacter, salmonella, VTEC och yersinia så minskar samtidigt problemen med antibiotikaresistens. Färre människor blir sjuka och därmed minskar också behovet av antibiotikabehandling. Vid bedömning av åtgärd syftande till att minska antalet fall av en livsmedelsburen smitta bör således också konsekvensen för antibiotikaresistens vägas in. Traditionellt har Sverige i detta sammanhang främst arbetat med att få de livsmedelsproducerande djuren fria från zoonotiska bakterier. I andra länder, där USA kanske är det tydligaste exemplet, fokuseras det mer på själva slaktprocessen – att få köttet fritt från levande zoonotiska bakterier. En sådan åtgärd är dekontaminering och tidigare har kemisk dekontaminering dominerat men under senare år har intresset för metoder som bygger på t.ex. elektricitet, ånga, UV-ljus och ultraljud ökat. Ett annat exempel är användandet av fager och nyligen har FDA (amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten) godkänt användandet av fager mot listeria i lax och fager mot VTEC i nötkött. Antibiotikaresistenta mikroorganismer kan längs hela livsmedelskedjan bli direkt eller indirekt överförda från människor till livsmedel. Således är bra hygien av stor vikt.

En speciell riskhanteringsfråga är om särskilda rekommendationer bör införas för bärare av MRSA som bereder mat till patienter med ökad risk för MRSA-infektion.

## 10. Kunskapsluckor

Det råder stor enighet om att ökningen av antibiotikaresistens som skett de senaste decennierna beror på användning av antibiotika till både människor och djur och på brister i hygien. Enighet råder också kring att huvuddelen av resistensproblematiken inom humansjukvården är kopplad till användning av antibiotika till människor och spridning av infektioner mellan människor. Mindre enighet råder däremot om hur mycket av resistensproblematiken inom humansjukvården som beror livsmedelsburna antibiotikaresistens.

För att värdera livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens krävs kunskap om förekomst av resistensgener hos livsmedelburna bakterier. För svenska animaliska livsmedel har vi mest kunskap om MRSA, VRE och makrolid- och fluorokinolonresistenta campylobacter. Mindre kunskap har vi om fluorokinolonresistenta och/eller ES- och AmpC-betalaktamasproducerande *E. coli* och salmonella i svenska livsmedel. Kunskapen om förekomst av antibiotikaresistens hos svenska djur är dock god genom övervakningsprogrammet SVARM. Endast avseende VRE, och i begränsad omfattning salmonella har svenska studier gjorts på importerade eller införda livsmedel. Både i Sverige och internationellt är kunskapen om förekomst av antibiotikaresistensgener i bakterier från vegetabilier och dricksvatten nästan obefintlig.

Om framtida studier finner en mycket låg prevalens av antibiotikaresistenta bakterier i både svenska och utländska livsmedel så tyder det på att livsmedel bidrar mycket lite till resistensproblematiken på humansidan. Skulle däremot prevalensen för någon typ av antibiotikaresistens vara betydande i livsmedel betyder detta inte nödvändigtvis att de orsakar problem hos människor. Många studier beskriver förekomst av antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel utan att resistensgenerna blivit karakteriserade. Genom att karakterisera resistensgenerna och de överförbara genetiska elementen som de ofta sitter på och jämföra dessa med motsvarande från patientisolat så kan livsmedlets betydelse för antibiotikaresistensproblem inom sjukvården bli bättre.

Uppstår situationen att prevalensen av resistens i livsmedel är betydande och att resistensmekanismen är identisk med vad som påträffas hos sjuka människor så kan en riskvärdering göras för att uppskatta vilka konsekvenser antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel har för sjukvården eller mer specifikt; i vilken omfattning orsakar de via livsmedel till människa överförda antibiotikaresistenta bakterier problem vid antibiotikabehandling.

Riskvärdering är ett vetenskapligt verktyg som svarar på en av riskhanterare definierad riskfråga. Denna fråga specificerar den mikrobiologiska faran som ska värderas och också konsekvenserna, t.ex. vad blir följderna för terapivikt p.g.a. makrolidresistenta campylobacter. Det första steget i en riskvärdering är att definiera faran (Hazard identification). För antibiotikaresistens kan detta t.ex. vara vankomycinresistenta *E. faecium*, kinolonresistenta campylobacter, multiresistenta salmonella, andra alternativ är förekomst av en resistensgen t.ex. *bla*<sub>CMY-2</sub> (cefalosporinresistens).

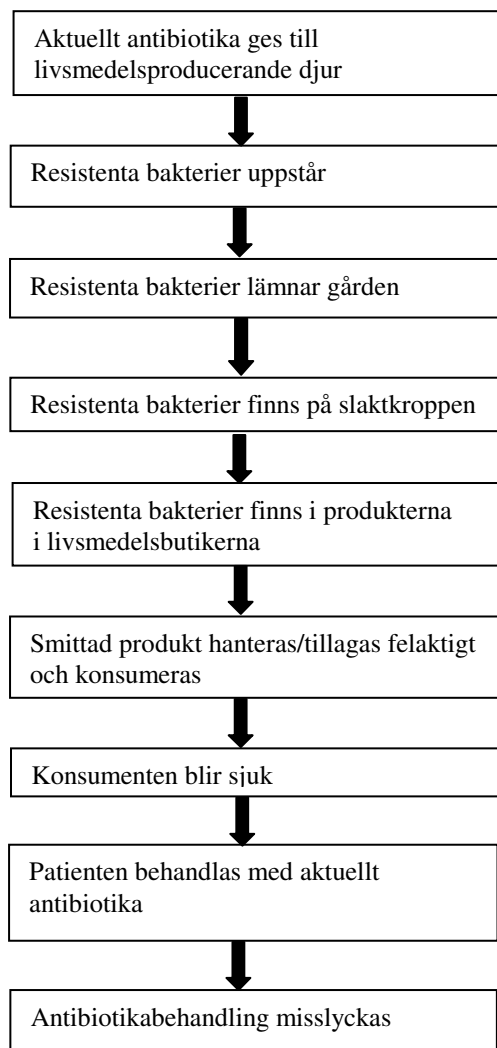
Nästa steg i riskvärderingen är exponeringsuppskattning. Enklast beräknas bara förekomsten av faran steget innan konsumtion men då förlorar man möjligheterna till att modellera konsekvenserna av en riskhanteringsåtgärd någonstans längs jord-till bord kedjan. I en riskvärdering som studerade folkhälsokonsekvenserna av användandet av makrolider till

livsmedelsproducerande djur användes exponeringsmodellen i Fig. 4 (77). Prevalens och halter från föregående modul (box) är ingångsvärdena till nästa modul i kedjan.

Konsekvenserna av att förtära den definierade faran beskrivs i farokarakteriseringen. Konsekvens kan handla om både gradering av sjukdom (severeness) och varaktighet. Detta påverkas i stor utsträckning av dos-respons sambandet där man försöker förutspå konsekvenserna vid olika doser av faran.

Det sista steget i riskvärderingen är riskkarakteriseringen där exponeringsuppskattning och farokarakterisering integreras för att få en samlad värdering av risken. Riskvärderingen kan vara kvalitativ eller kvantitativ men båda följer samma process. En kvalitativ riskvärdering bedömer risken i termer av ord såsom låg, medium och hög i stället för numeriska värden.

Vilken kunskap som behövs för riskvärdering är beroende på hur riskanalysfrågan formuleras. Om riskvärderingen fokuserar på själva resistensgenen istället för på en resistent bakterie så behövs data om i vilken omfattning resistensgenen överförs mellan mikroorganismer i mag-tarm kanalen. Data om detta är i dagsläget mycket begränsad vilket ökar osäkerheten. För riskvärdering av en antibiotikaresistent mikroorganism så kan redan gjorda riskvärderingar användas genom att byta ut förekomst av den aktuella mikroorganismen mot antibiotikaresistent dito. Detta medför dock generaliseringen att båda bakterietyperna beter sig på samma sätt längs livsmedelskedjan. För att bedöma effekten av förändrad förbrukning av antibiotika i primärproduktionen krävs nya modeller för sambandet mellan antibiotikaförbrukning och utveckling av resistens. Inte minst behövs bättre kunskap om co-selektion, dvs när en typ av antibiotika gynnar förekomsts också av resistens mot andra antibiotika.



**Figur 4.** Exempel på en händelsekedja som leder till att en patient inte svarar på antibiotikabehandling p.g.a. att samma typ av antibiotika också använts till livsmedelsproducerande djur.

## 11. Slutsatser

- Bakterier med förvärvad antibiotikaresistens är ett stort globalt folhälsoproblem, som förutom ett ökat mänskligt lidande orsakar stora ekonomiska kostnader för sjukvården och samhället.
- Problemet med antibiotikaresistens är dynamiskt och påverkas av hur förbrukningen av olika antibiotika förändras med tiden och av alla faktorer som gynnar spridning av bakterier mellan djur och i livsmedelskedjan. En ökande globalisering medför en snabbare spridning av bakterier med nya resistensegenskaper.
- Livsmedel utgör en spridningsväg för antibiotikaresistenta patogena och apatogena bakterier. Överföring av resistensgener mellan olika typer av bakterier kan förutom i mag-tarm kanalen hos djur och människor också ske i t.ex. livsmedel.
- I dag har vi inte tillräcklig kunskap för att säkert bedöma risken förknippad med olika typer av livsmedelsburen antibiotikaresistens.
- De få svenska studier som har gjorts pekar mot att förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier i svenskproducerade livsmedel är betydligt lägre jämfört med livsmedel producerade i många andra länder.
- Kunskap om förekomsten av resistenta bakterier mot i riskprofilen behandlade antibiotika är ganska ojämn. Kunskapen om förekomst av antibiotikaresistens hos svenska djur är god. Avseende svenska animaliska livsmedel har vi mest kunskap om förekomst av MRSA, VRE och makrolid- och fluorokinolonresistenta *Campylobacter* spp.. Mindre kunskap har vi om fluorokinolonresistenta och/eller ES- och AmpC-betalaktamasproducerande *E. coli* och *Salmonella* spp. i svenska livsmedel. I vilken omfattning bakterier från importerade eller införda livsmedel, särskilt vegetabilier, innehåller antibiotikaresistenta bakterier har vi mycket lite kunskap om.
- Tredje generationens cefalosporiner är en mycket viktig antibiotikaklass. Resistens mot cefalosporiner orsakade av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* inom sjukvården är ett växande problem och förra året rapporterades knappt 3000 fall i Sverige.
- I livsmedel förekommer cefalosporinresistenta (ESBL) *Enterobacteriaceae* främst i kycklingkött producerat både i och utanför EU. I Sverige har ännu inget ESBL-isolat påträffats hos svenska djur och livsmedel.
- Det är oklart vilken betydelse livsmedel har som spridningsväg för ESBL-producerande bakterier. Att ESBL-generna oftast sitter på lätt överförbara genetiska element ökar risken att livsmedel utgör en viktig smittväg.
- Anatalet MRSA bärande personer har ökat i Sverige under de senaste åren och numera rapporteras en majoritet av fallen från miljöer utanför sjukvården.
- MRSA har internationellt påvisats i kött och mjölkprodukter men livsmedel anses inte vara en väsentlig spridningsväg för MRSA utan direktkontakt mellan människor är den vanligaste smittvägen.

- En icke-human typ av *S. aureus* (CC398) har förvärvat meticillinresistens och är numera mycket vanlig bland livsmedelsproducerande djur och i kött på kontinenten. Direktkontakt med smittade djur anses vara den viktigaste smittvägen för CC398.
- Fluorokinoloner är ett viktigt antibiotikum mot livsmedelsburna infektioner som t.ex. campylobacterios, salmonellos och shigellos.
- Andelen fluorokinolonresistenta campylobacter från svenska livsmedel (kyckling) är några procent medan andelen resistenta salmonella är mycket låg.
- För humansjukvården är makrolider en viktig antibiotikagrupp. Andelen makrolidresistenta campylobacter från både patienter och livsmedelsproducerande djur har varit stabil under flera år och ligger på någon procent i Sverige.
- VRE är ett allvarligt problem inom sjukvården
- Förbudet mot glykopeptiden avoparcin har kraftigt reducerat förekomsten av VRE inom EU men resistensegenskapen finns i lågt antal hos bl.a. slaktkyckling i Sverige och i andra länder.
- Möjligheten finns att livsmedelsproducerande djur och livsmedel utgör en mycket liten källa för både de *van*-gener och de enterokocker som orsakar problem hos människa.
- Antibiotikaresistens hos vegetabiliska livsmedel har påvisats och resistensmönstret är inte olikt det hos animaliska livsmedel. Kunskapen om prevalens av antibiotikaresistens i svenska, införda och importerade vegetabilier är liksom i vatten bristfällig.

## 12. Rekommendationer

Trots begränsningen till resistens mot fem antibiotikaklasser så är riskprofilen att betrakta som en översikt av området och därför bör verkställandet av några av nedanstående rekommendationer föregås av en fördjupad litteraturstudie.

- I svenska övervakningsprogrammet för livsmedelsburen antibiotikaresistens bör följande resistenstyper och bakterier lyftas upp, i prioritetsordning (nya data kan dock leda till behov av en omprioritering):
  - ES- och AmpC-betalaktamasproduktion hos *E. coli* och salmonella
  - Plasmidburen fluorokinolonresistens hos *E. coli* och salmonella
  - Makrolid- och fluorokinolonresistens hos campylobacter
  - Vankomycinresistens hos enterokocker (VRE)
- Monitorering av antibiotikaresistens i livsmedel bör inte begränsas till inhemskt producerade livsmedel.
- Till skillnad från de flesta animaliska livsmedel så konsumeras vegetabiliska livsmedel ofta utan föregående upphettning. Detta medför att en högre andel av bakterierna i vegetabiliska livsmedel hamnar intakta i mag-tarm kanalen. Av detta skäl rekommenderas att monitorering av antibiotikaresistens i livsmedel även inkluderar frukt och grönsaker.
- För ökad kunskap om livsmedels roll som spridningsväg av resistensgener till bakterier hos människor bör resistensgener hos livsmedelsburna mikroorganismer karakteriseras och jämföras med resistensgener hos bakterier isolerade från patienter.
- Samarbete mellan berörda myndigheter (SLV, SVA, Strama VL, SMI, Strama, Socialstyrelsen, Naturvårdsverket) bör initieras för att bättre belysa och uppmärksamma problematiken kring livsmedelsburen antibiotikaresistens.
- Ett arbete som syftar till att sätta gränser för vilken prevalens av olika typer av antibiotikaresistens i våra livsmedel som är acceptabel, dvs då inga vidare riskhanteringsåtgärder behöver vidtas, bör påbörjas.

### 13. Referenser

1. **Abriouel, H., N. B. Omar, A. C. Molinos, R. L. Lopez, M. J. Grande, P. Martinez-Viedma, E. Ortega, M. M. Canamero, and A. Galvez.** 2008. Comparative analysis of genetic diversity and incidence of virulence factors and antibiotic resistance among enterococcal populations from raw fruit and vegetable foods, water and soil, and clinical samples. *Int J Food Microbiol* **123**:38-49.
2. **Alban, L., E. O. Nielsen, and J. Dahl.** 2008. A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated with the use of macrolides in Danish pig production. *Prev Vet Med* **83**:115-129.
3. **Anderson, E. S.** 1975. Viability of, and transfer of a plasmid from, *E. coli* K12 in human intestine. *Nature* **255**:502-504.
4. **Anderson, S. A., R. W. Yeaton Woo, and L. M. Crawford.** 2001. Risk assessment of the impact on human health of resistant *Campylobacter jejuni* from fluoroquinolone use in beef cattle. *Food Control* **12**:13-25.
5. **Anon.** 2002. *Campylobacter* Sentinel Surveillance Scheme Collaborators. Ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni*: case-case analysis as a tool for elucidating risks at home and abroad. *J Antimicrob Chemother* **50**:561-568.
6. **Avsaroglu, M. D., R. Helmuth, E. Junker, S. Hertwig, A. Schroeter, M. Akcelik, F. Bozoglu, and B. Guerra.** 2007. Plasmid-mediated quinolone resistance conferred by qnrS1 in *Salmonella enterica* serovar Virchow isolated from Turkish food of avian origin. *J Antimicrob Chemother* **60**:1146-1150.
7. **Bates, J.** 1997. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* **37**:89-101.
8. **Bates, J., J. Z. Jordens, and D. T. Griffiths.** 1994. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *J Antimicrob Chemother* **34**:507-514.
9. **Belanger, A. E., and T. R. Shryock.** 2007. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the matter. *J Antimicrob Chemother* **60**:715-723.
10. **Ben-Ami, R., M. J. Schwaber, S. Navon-Venezia, D. Schwartz, M. Giladi, I. Chmelnitsky, A. Leavitt, and Y. Carmeli.** 2006. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis* **42**:925-934.
11. **Bergenstr hle, K.** 2008. Characterization of coagulase positive staphylococci from beef carcasses from Swedish slaughterhouses. Examensarbete, Livsmedelsverket.
12. **Berruti, G., L. Tosi, and L. Morelli.** 2005. Phenotypic and molecular characterisation of erythromycin resistant strains of *Streptococcus thermophilus*. Poster Lab8 conference: Symposium on lactic acid bacteria: Genetics, metabolism and applications, Egmond aan Zee, 2005.
13. **Bertrand, S., F. X. Weill, A. Cloeckert, M. Vrints, E. Mairiaux, K. Praud, K. Dierick, C. Wildemaue, C. Godard, P. Butaye, H. Imberechts, P. A. Grimont, and J. M. Collard.** 2006. Clonal emergence of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). *J Clin Microbiol* **44**:2897-2903.
14. **Bezanson, G. S., R. Macinnis, G. Potter, and T. Hughes.** 2008. Presence and potential for horizontal transfer of antibiotic resistance in oxidase-positive bacteria populating raw salad vegetables. *Int J Food Microbiol* **127**:37-42.
15. **Blomberg, B., K. P. Manji, W. K. Urassa, B. S. Tamim, D. S. Mwakagile, R. Jureen, V. Msangi, M. G. Tellevik, M. Holberg-Petersen, S. Harthug, S. Y.**

- Maselle, and N. Langeland.** 2007. Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* **7**:43.
16. **BMJ.** 2008. ;337:a1438. Meeting the challenge of antibiotic resistance.
  17. **Botteldorn, N.** 2008. Personlig kommunikation.
  18. **Boyce, J. M., B. Cookson, K. Christiansen, S. Hori, J. Vuopio-Varkila, S. Kocagoz, A. Y. Oztop, C. M. Vandembroucke-Grauls, S. Harbarth, and D. Pittet.** 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* **5**:653-663.
  19. **Brown, J. C., and X. Jiang.** 2008. Prevalence of antibiotic-resistant bacteria in herbal products. *J Food Prot* **71**:1486-1490.
  20. **Bush, K., G. A. Jacoby, and A. A. Medeiros.** 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* **39**:1211-1233.
  21. **Butaye, P., G. B. Michael, S. Schwarz, T. J. Barrett, A. Brisabois, and D. G. White.** 2006. The clonal spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes. *Microbes Infect* **8**:1891-1897.
  22. **Canton, R., and T. M. Coque.** 2006. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* **9**:466-475.
  23. **Cars, O., L. D. Hogberg, M. Murray, O. Nordberg, S. Sivaraman, C. S. Lundborg, A. D. So, and G. Tomson.** 2008. Meeting the challenge of antibiotic resistance. *Bmj* **337**:a1438.
  24. **Cataloluk, O., and B. Gogebakan.** 2004. Presence of drug resistance in intestinal lactobacilli of dairy and human origin in Turkey. *FEMS Microbiol Lett* **236**:7-12.
  25. **CDC.** 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **51**:565-567.
  26. **Chen, S., S. Zhao, D. G. White, C. M. Schroeder, R. Lu, H. Yang, P. F. McDermott, S. Ayers, and J. Meng.** 2004. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats. *Appl Environ Microbiol* **70**:1-7.
  27. **Cipars.** Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance.
  28. **Collignon, P.** 2004. "Public health consequences of macrolide use in food animals: a deterministic risk assessment," a comment on: *J. Food Prot.* 67(5):980-992 (2004). *J Food Prot* **67**:2369-2370; author reply 2370-2374.
  29. **Collin, E.** 2004. Chicken meat as a source of human pathogenic and antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*. Examensarbete, Livsmedelsverket.
  30. **Corpet, D. E.** 1988. Antibiotic resistance from food. *N Engl J Med* **318**:1206-1207.
  31. **Cosgrove, S. E., G. Sakoulas, E. N. Perencevich, M. J. Schwaber, A. W. Karchmer, and Y. Carmeli.** 2003. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **36**:53-59.
  32. **Danielsen, M., H. L. Madsen, K. Hammer, and A. Wind.** 2005. Investigation of Danish and Italian cheeses made from raw milk and pasteurized milk for the presence of antibiotic resistant lactic acid bacteria and the genetic characterisation of these bacteria. Poster Lab8 conference: Symposium on lactic acid bacteria: Genetics, metabolism and applications, Egmond aan Zee, 2005.
  33. **Danielsen, M., P. J. Simpson, E. B. O'Connor, R. P. Ross, and C. Stanton.** 2007. Susceptibility of *Pediococcus* spp. to antimicrobial agents. *J Appl Microbiol* **102**:384-389.

34. **Danmap.** Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark
35. **de Neeling, A. J., M. J. van den Broek, E. C. Spalburg, M. G. van Santen-Verheuevel, W. D. Dam-Deisz, H. C. Boshuizen, A. W. van de Giessen, E. van Duijkeren, and X. W. Huijsdens.** 2007. High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol* **122**:366-372.
36. **Deurenberg, R. H., C. Vink, S. Kalenic, A. W. Friedrich, C. A. Bruggeman, and E. E. Stobberingh.** 2007. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* **13**:222-235.
37. **Dibner, J. J., and J. D. Richards.** 2005. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poult Sci* **84**:634-643.
38. **Doi, Y., J. Adams, A. O'Keefe, Z. Quereshi, L. Ewan, and D. L. Paterson.** 2007. Community-acquired extended-spectrum beta-lactamase producers, United States. *Emerg Infect Dis* **13**:1121-1123.
39. **EARSS.** 2007. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. <http://www.rivm.nl/earss/>.
40. **ECDC.** 2007. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2005. [http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC\\_epi\\_report\\_2007.pdf](http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC_epi_report_2007.pdf).
41. **EFSA.** 2005. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in animal Feed on the updating of the criteria used in the assessment of bacteria for resistance to antibiotics of human and veterinary importance. *The EFSA Journal* **223**:1-12.
42. **EFSA.** 2006. The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2005. *The EFSA Journal* 2006 **94**:1-288.
43. **EFSA.** 2007. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *The EFSA Journal* **187**:1-16.
44. **EFSA.** 2007b. The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2006. *The EFSA Journal* 2007 **130**:1-352.
45. **EFSA.** 2008. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. *The EFSA journal* **765**:1-87.
46. **EFSA.** 2009. Assessment of Public Health significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and food. <http://www.efsa.europa.eu>. *The EFSA Journal* **993**:1-73.
47. **EMEA.** 2006. Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. Committee for Medicinal products for Veterinary Use (CVMP). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/srwp/18465105en.pdf>.
48. **EMEA.** 2008. Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. Committee for Medicinal products for Veterinary Use (CVMP). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/sagam/8173006en.pdf>.

49. **Engemann, J. J., Y. Carmeli, S. E. Cosgrove, V. G. Fowler, M. Z. Bronstein, S. L. Trivette, J. P. Briggs, D. J. Sexton, and K. S. Kaye.** 2003. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* **36**:592-598.
50. **Espie, E., H. De Valk, V. Vaillant, N. Quelquejeu, F. Le Querrec, and F. X. Weill.** 2005. An outbreak of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections linked to the consumption of imported horse meat in France. *Epidemiol Infect* **133**:373-376.
51. **EUCAST.** 2000. Terminology relating to methods for the determination of the susceptibility of bacteria to antimicrobial agents (EUCAST definitive document E.Def 12). *Clin Microbiol Inf* **6**:503-508.
52. **FASS.** 2009. <http://www.fass.se>.
53. **FDA-CVM.** 2000. Risk assessment of the public health impact of streptogramin resistance in *Enterococcus faecium* attributable to the use of streptogramin in animals; request for comments and for scientific data and information. *Federal register* **65**:20992-20995.
54. **Feld, L., S. Schjorring, K. Hammer, T. R. Licht, M. Danielsen, K. Krogfelt, and A. Wilcks.** 2008. Selective pressure affects transfer and establishment of a *Lactobacillus plantarum* resistance plasmid in the gastrointestinal environment. *J Antimicrob Chemother* **61**:845-852.
55. **Gaudreau, C., and H. Gilbert.** 2003. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* strains isolated from humans in 1998 to 2001 in Montreal, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* **47**:2027-2029.
56. **Gevers, D., M. Danielsen, G. Huys, and J. Swings.** 2003. Molecular characterization of tet(M) genes in *Lactobacillus* isolates from different types of fermented dry sausage. *Appl Environ Microbiol* **69**:1270-1275.
57. **Gfeller, K. Y., M. Roth, L. Meile, and M. Teuber.** 2003. Sequence and genetic organization of the 19.3-kb erythromycin- and dalfopristin-resistance plasmid pLME300 from *Lactobacillus fermentum* ROT1. *Plasmid* **50**:190-201.
58. **Gilbert, P., and A. J. McBain.** 2003. Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev* **16**:189-208.
59. **Giske, C. G., D. L. Monnet, O. Cars, and Y. Carmeli.** 2008. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* **52**:813-821.
60. **Gomes, B. C., C. T. Esteves, I. C. Palazzo, A. L. Darini, G. E. Felis, L. A. Sechi, B. D. Franco, and E. C. De Martinis.** 2008. Prevalence and characterization of *Enterococcus* spp. isolated from Brazilian foods. *Food Microbiol* **25**:668-675.
61. **Gootz, T. D.** 2004. Global dissemination of beta-lactamases mediating resistance to cephalosporins and carbapenems. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2**:317-327.
62. **Greko, C., and B. Bengtsson.** 2005. Vankomycinresistent enterokocker (VRE) hos slaktkyckling i konsumtionsledet. Slutrapport/SLF 118/04 proj nr 0043001.
63. **Grohmann, E., G. Muth, and M. Espinosa.** 2003. Conjugative plasmid transfer in gram-positive bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* **67**:277-301.
64. **Guardabassi, L., M. Stegger, and R. Skov.** 2007. Retrospective detection of methicillin resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 in Danish slaughter pigs. *Vet Microbiol* **122**:384-386.

65. **Hald, T., D. M. Lo Fo Wong, and F. M. Aarestrup.** 2007. The attribution of human infections with antimicrobial resistant *Salmonella* bacteria in Denmark to sources of animal origin. *Foodborne Pathog Dis* **4**:313-326.
66. **Hamilton-Miller, J. M., and S. Shah.** 2001. Identity and antibiotic susceptibility of enterobacterial flora of salad vegetables. *Int J Antimicrob Agents* **18**:81-83.
67. **Hartman, B. J., and A. Tomasz.** 1984. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* **158**:513-516.
68. **Hasman, H., D. Mevius, K. Veldman, I. Olesen, and F. M. Aarestrup.** 2005. beta-Lactamases among extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* **56**:115-121.
69. **Helms, M., S. Ethelberg, and K. Molbak.** 2005. International *Salmonella* Typhimurium DT104 infections, 1992-2001. *Emerg Infect Dis* **11**:859-867.
70. **Helms, M., J. Simonsen, and K. Molbak.** 2004. Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype Typhimurium. *J Infect Dis* **190**:1652-1654.
71. **Helms, M., J. Simonsen, K. E. Olsen, and K. Molbak.** 2005. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. *J Infect Dis* **191**:1050-1055.
72. **Heuer, O. E., K. Pedersen, J. S. Andersen, and M. Madsen.** 2002. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler flocks 5 years after the avoparcin ban. *Microb Drug Resist* **8**:133-8.
73. **Hoge, C. W., J. M. Gambel, A. Srijan, C. Pitarangsi, and P. Echeverria.** 1998. Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clin Infect Dis* **26**:341-345.
74. **Hong, J., J. M. Kim, W. K. Jung, S. H. Kim, W. Bae, H. C. Koo, J. Gil, M. Kim, J. Ser, and Y. H. Park.** 2007. Prevalence and antibiotic resistance of *Campylobacter* spp. isolated from chicken meat, pork, and beef in Korea, from 2001 to 2006. *J Food Prot* **70**:860-866.
75. **Hopkins, K. L., L. Wootton, M. R. Day, and E. J. Threlfall.** 2007. Plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrS1 found in *Salmonella enterica* strains isolated in the UK. *J Antimicrob Chemother* **59**:1071-1075.
76. **Hummel, A. S., C. Hertel, W. H. Holzapfel, and C. M. Franz.** 2007. Antibiotic resistances of starter and probiotic strains of lactic acid bacteria. *Appl Environ Microbiol* **73**:730-739.
77. **Hurd, H. S., S. Doores, D. Hayes, A. Mathew, J. Maurer, P. Silley, R. S. Singer, and R. N. Jones.** 2004. Public health consequences of macrolide use in food animals: a deterministic risk assessment. *J Food Prot* **67**:980-92.
78. **Irwin, R., L. Dutil, K. Dore, R. Finley, L. Ng, and B. Avery.** 2008. *Salmonella* Heidelberg: Ceftiofur-related resistance in human and retail chicken isolates in Canada. Poster ASM conference: Antimicrobial resistance in zoonotic bacteria and foodborne pathogens, Copenhagen, 2008.
79. **Jacobsen, L., A. Wilcks, K. Hammer, G. Huys, D. Gevers, and S. R. Andersen.** 2007. Horizontal transfer of *tet*(M) and *erm*(B) resistance plasmids from food strains of *Lactobacillus plantarum* to *Enterococcus faecalis* JH2-2 in the gastrointestinal tract of gnotobiotic rats. *FEMS Microbiol Ecol* **59**:158-166.

80. **Jacoby, G. A.** 2005. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* **41 Suppl 2**:S120-126.
81. **Jevons, M. P.** 1961. Celbenin-resistant staphylococci. *BMJ* **1**:124-125.
82. **John, J. F., Jr., and N. O. Fishman.** 1997. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* **24**:471-485.
83. **Johnston, L. M., and L. A. Jaykus.** 2004. Antimicrobial resistance of *Enterococcus* species isolated from produce. *Appl Environ Microbiol* **70**:3133-3137.
84. **Johnston, L. M., L. A. Jaykus, D. Moll, J. Anciso, B. Mora, and C. L. Moe.** 2006. A field study of the microbiological quality of fresh produce of domestic and Mexican origin. *Int J Food Microbiol* **112**:83-95.
85. **Jones, T. F., M. E. Kellum, S. S. Porter, M. Bell, and W. Schaffner.** 2002. An outbreak of community-acquired foodborne illness caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* **8**:82-84.
86. **Jouini, A., L. Vinue, K. B. Slama, Y. Saenz, N. Klibi, S. Hammami, A. Boudabous, and C. Torres.** 2007. Characterization of CTX-M and SHV extended-spectrum beta-lactamases and associated resistance genes in *Escherichia coli* strains of food samples in Tunisia. *J Antimicrob Chemother* **60**:1137-1141.
87. **Juhasz-Kaszanyitzky, E., S. Janosi, P. Somogyi, A. Dan, L. van der Graaf-van Bloois, E. van Duijkeren, and J. A. Wagenaar.** 2007. MRSA transmission between cows and humans. *Emerg Infect Dis* **13**:630-632.
88. **Kapperud, G., L. M. Rorvik, V. Hasseltvedt, E. A. Hoiby, B. G. Iversen, K. Staveland, G. Johnsen, J. Leitao, H. Herikstad, Y. Andersson, and et al.** 1995. Outbreak of *Shigella sonnei* infection traced to imported iceberg lettuce. *J Clin Microbiol* **33**:609-614.
89. **Karlsson, T.** 2009. Personlig kommunikation.
90. **Kassenborg, H. D., K. E. Smith, D. J. Vugia, T. Rabatsky-Ehr, M. R. Bates, M. A. Carter, N. B. Dumas, M. P. Cassidy, N. Marano, R. V. Tauxe, and F. J. Angulo.** 2004. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* infections: eating poultry outside of the home and foreign travel are risk factors. *Clin Infect Dis* **38 Suppl 3**:S279-284.
91. **Katayama, Y., T. Ito, and K. Hiramatsu.** 2000. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **44**:1549-1555.
92. **Kitai, S., A. Shimizu, J. Kawano, E. Sato, C. Nakano, T. Uji, and H. Kitagawa.** 2005. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw chicken meat in Japan. *J Vet Med Sci* **67**:107-110.
93. **Klare, I., C. Konstabel, G. Werner, G. Huys, V. Vankerckhoven, G. Kahlmeter, B. Hildebrandt, S. Muller-Bertling, W. Witte, and H. Goossens.** 2007. Antimicrobial susceptibilities of *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Lactococcus* human isolates and cultures intended for probiotic or nutritional use. *J Antimicrob Chemother* **59**:900-912.
94. **Kluytmans, J., W. van Leeuwen, W. Goossens, R. Hollis, S. Messer, L. Herwaldt, H. Bruining, M. Heck, J. Rost, N. van Leeuwen, and et al.** 1995. Food-initiated outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by pheno- and genotyping. *J Clin Microbiol* **33**:1121-1128.
95. **Kollef, M. H., G. Sherman, S. Ward, and V. J. Fraser.** 1999. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* **115**:462-474.

96. **Kruse, H., and H. Sorum.** 1994. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Appl Environ Microbiol* **60**:4015-4021.
97. **Kusumaningrum, H. D., E. D. van Asselt, R. R. Beumer, and M. H. Zwietering.** 2004. A quantitative analysis of cross-contamination of *Salmonella* and *Campylobacter* spp. via domestic kitchen surfaces. *J Food Prot* **67**:1892-1903.
98. **Kwon, N. H., K. T. Park, W. K. Jung, H. Y. Youn, Y. Lee, S. H. Kim, W. Bae, J. Y. Lim, J. Y. Kim, J. M. Kim, S. K. Hong, and Y. H. Park.** 2006. Characteristics of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from chicken meat and hospitalized dogs in Korea and their epidemiological relatedness. *Vet Microbiol* **117**:304-312.
99. **Kwon, N. H., K. T. Park, J. S. Moon, W. K. Jung, S. H. Kim, J. M. Kim, S. K. Hong, H. C. Koo, Y. S. Joo, and Y. H. Park.** 2005. Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) characterization and molecular analysis for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and novel SCCmec subtype IVg isolated from bovine milk in Korea. *J Antimicrob Chemother* **56**:624-632.
100. **Leonard, F. C., and B. K. Markey.** 2008. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *Vet J* **175**:27-36.
101. **Lester, C. H., N. Frimodt-Moller, T. L. Sorensen, D. L. Monnet, and A. M. Hammerum.** 2006. In vivo transfer of the vanA resistance gene from an *Enterococcus faecium* isolate of animal origin to an *E. faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* **50**:596-599.
102. **Levesque, S., E. Frost, and S. Michaud.** 2007. Comparison of antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from humans, chickens, raw milk, and environmental water in Quebec. *J Food Prot* **70**:729-735.
103. **Levy, S. B.** 1997. Antibiotic resistance: an ecological imbalance. In: Chadwick DJ, Goode J, eds. *Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread*. Chichester, John Wiley and Sons.
104. **Licht, T. R., and A. Wilcks.** 2006. Conjugative gene transfer in the gastrointestinal environment. *Adv Appl Microbiol* **58**:77-95.
105. **Lindblad, M.** 2008. Personlig kommunikation.
106. **Little, C. L., J. F. Richardson, R. J. Owen, E. de Pinna, and E. J. Threlfall.** 2008. *Campylobacter* and *Salmonella* in raw red meats in the United Kingdom: prevalence, characterization and antimicrobial resistance pattern, 2003-2005. *Food Microbiol* **25**:538-543.
107. **Livermore, D. M., R. Canton, M. Gniadkowski, P. Nordmann, G. M. Rossolini, G. Arlet, J. Ayala, T. M. Coque, I. Kern-Zdanowicz, F. Luzzaro, L. Poirel, and N. Woodford.** 2007. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* **59**:165-174.
108. **Lytsy, B., L. Sandegren, E. Tano, E. Torell, D. I. Andersson, and A. Melhus.** 2008. The first major extended-spectrum beta-lactamase outbreak in Scandinavia was caused by clonal spread of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-15. *Apmis* **116**:302-308.
109. **Maran.** Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in the Netherlands
110. **Maran.** 2005. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in the Netherlands in 2005.
111. **Martinez-Martinez, L., A. Pascual, and G. A. Jacoby.** 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* **351**:797-799.

112. **Martins, A., and L. Cunha Mde.** 2007. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiol Immunol* **51**:787-795.
113. **Mazel, D.** 2006. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol* **4**:608-620.
114. **Melhus, Å.** 2008. Personlig kommunikation.
115. **Miko, A., K. Pries, A. Schroeter, and R. Helmuth.** 2005. Molecular mechanisms of resistance in multidrug-resistant serovars of *Salmonella enterica* isolated from foods in Germany. *J Antimicrob Chemother* **56**:1025-1033.
116. **Molbak, K., D. L. Baggesen, F. M. Aarestrup, J. M. Ebbesen, J. Engberg, K. Frydendahl, P. Gerner-Smidt, A. M. Petersen, and H. C. Wegener.** 1999. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med* **341**:1420-1425.
117. **Mylius, S. D., M. J. Nauta, and A. H. Havelaar.** 2007. Cross-contamination during food preparation: a mechanistic model applied to chicken-borne *Campylobacter*. *Risk Anal* **27**:803-813.
118. **Narms.** National Antimicrobial Resistance Monitoring System. USA.
119. **Neskovic, A.** 2008. Characterization of coagulase positive staphylococci from pig carcasses from Swedish slaughterhouses. Examensarbete, Livsmedelsverket.
120. **Norberg, P., S. Lindgren, and K. Svensson.** 2000. Antimikrobiella medel: Förekomst, användning och effekter av antimikrobiella medel i livsmedelshanteringen ur konsumentperspektiv. SLV-rapport nr 16.
121. **NORM/NORMVET.** 2002. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway.
122. **Normanno, G., M. Corrente, G. La Salandra, A. Dambrosio, N. C. Quaglia, A. Parisi, G. Greco, A. L. Bellacicco, S. Virgilio, and G. V. Celano.** 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. *Int J Food Microbiol* **117**:219-222.
123. **Olsson Liljeqvist, B. S.** 2009. Personlig kommunikation.
124. **Paterson, D. L., and R. A. Bonomo.** 2005. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* **18**:657-686.
125. **Pfaller, M. A., and J. Segreti.** 2006. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* **42 Suppl 4**:S153-163.
126. **Pitout, J. D., P. Nordmann, K. B. Laupland, and L. Poirel.** 2005. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* **56**:52-59.
127. **Poehlsgaard, J., and S. Douthwaite.** 2005. The bacterial ribosome as a target for antibiotics. *Nat Rev Microbiol* **3**:870-881.
128. **Politi, L., P. T. Tassios, M. Lambiri, A. Kansouzidou, M. Pasiotou, A. C. Vatopoulos, K. Mellou, N. J. Legakis, and L. S. Tzouveleakis.** 2005. Repeated occurrence of diverse extended-spectrum beta-lactamases in minor serotypes of food-borne *Salmonella enterica* subsp. *enterica*. *J Clin Microbiol* **43**:3453-3456.
129. **Poppe, C., L. C. Martin, C. L. Gyles, R. Reid-Smith, P. Boerlin, S. A. McEwen, J. F. Prescott, and K. R. Forward.** 2005. Acquisition of resistance to extended-spectrum cephalosporins by *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Newport and *Escherichia coli* in the turkey poult intestinal tract. *Appl Environ Microbiol* **71**:1184-1192.

130. **Rautelin, H., O. V. Renkonen, and T. U. Kosunen.** 1991. Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in subjects from Finland. *Antimicrob Agents Chemother* **35**:2065-2069.
131. **Remost.** Resistenzmonitoring Steiermark. Eine flächendeckende Erhebung zum Resistenzverhalten von ausgewählten Zoonoseerregern, Indikatorbakterien und euterpathogenen Keimen in der steirischen Nutztierpopulation. Fachabteilung 8C-Veterinärwesen amt der Steiermärkischen Landesregierung. Austria 2003.
132. **Robicsek, A., G. A. Jacoby, and D. C. Hooper.** 2006. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* **6**:629-640.
133. **Robicsek, A., J. Strahilevitz, G. A. Jacoby, M. Macielag, D. Abbanat, C. H. Park, K. Bush, and D. C. Hooper.** 2006. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* **12**:83-88.
134. **Rönner, A.-C.** 2006. Characterization of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from Swedish patients and chickens - antibiotic resistance, genomic diversity and detection. Ph.D. thesis. Göteborg University.
135. **Salyers, A. A., N. B. Shoemaker, A. M. Stevens, and L. Y. Li.** 1995. Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements. *Microbiol Rev* **59**:579-590.
136. **Sanchez, R., V. Fernandez-Baca, M. D. Diaz, P. Munoz, M. Rodriguez-Creixems, and E. Bouza.** 1994. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* **38**:1879-1882.
137. **Sandegren, L.** 2009. Personlig kommunikation.
138. **Schwaber, M. J., and Y. Carmeli.** 2007. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* **60**:913-920.
139. **Sidhu, M. S., E. Heir, T. Leegaard, K. Wiger, and A. Holck.** 2002. Frequency of disinfectant resistance genes and genetic linkage with beta-lactamase transposon Tn552 among clinical staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* **46**:2797-803.
140. **Singh, B. R., P. Singh, S. Agrawal, U. Teotia, A. Verma, S. Sharma, M. Chandra, N. Babu, and R. Kant Agarwal.** 2007. Prevalence of multidrug resistant *Salmonella* in Coriander, mint, carrot, and radish in Bareilly and Kanpur, northern India. *Foodborne Pathog Dis* **4**:233-240.
141. **Sjogren, E., G. B. Lindblom, and B. Kaijser.** 1997. Norfloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates from Swedish patients. *J Antimicrob Chemother* **40**:257-261.
142. **SLV.** 2003. Mikroprofil Kyckling: Kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar.
143. **SLV.** 2006. Mikroprofil Gris: Kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar.
144. **SLV.** 2007. Antibiotikasubstanser som konserveringsmedel i livsmedel en risk för folk- och djurhälsan till följd av resistensutveckling? SLV-rapport med diarienummer 4367/07.
145. **SLV.** 2008. Mikroprofil Nötkreatur: Kartläggning av mikroorganismer på slaktkroppar.
146. **Smith, K. E., J. M. Besser, C. W. Hedberg, F. T. Leano, J. B. Bender, J. H. Wicklund, B. P. Johnson, K. A. Moore, and M. T. Osterholm.** 1999. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team. *N Engl J Med* **340**:1525-1532.
147. **Smittskyddsinstitutet.** 2009. <http://www.smi.se>.

148. **Smittskyddsinstitutet.** 2009. <http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/vancomycinresistententerokocker>.
149. **Socialstyrelsen.** 2009. <http://www.sos.se/fulltext/0000-044/0000-044.htm>.
150. **SOU\_1997:132.** 1997. Antimicrobial feed additives. Report from the Commission on Antimicrobial Feed Additives, Stockholm, Sweden.
151. **Su, L. H., C. H. Chiu, C. Chu, M. H. Wang, J. H. Chia, and T. L. Wu.** 2003. In vivo acquisition of ceftriaxone resistance in *Salmonella enterica* serotype anatum. *Antimicrob Agents Chemother* **47**:563-567.
152. **Svarm.** 2001. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden. <http://www.sva.se>.
153. **Svarm.** 2006. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden. <http://www.sva.se>.
154. **Svarm.** 2007. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden. <http://www.sva.se>.
155. **Svarm.** 2008. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. The National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Sweden. <http://www.sva.se>.
156. **Swedres.** 2005. A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine. Smittskyddsinstitutet, Sverige.
157. **Swedres.** 2006. A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine. Smittskyddsinstitutet, Sverige.
158. **Swedres.** 2007. A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine. Smittskyddsinstitutet, Sverige.
159. **Tenover, F. C., and J. M. Hughes.** 1996. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *Jama* **275**:300-304.
160. **Thamdrup Rosdahl, V.** 1999. Epidemiology. In F. Espersen, S. Hedström, and C. O. Solberg (ed.), *The ever present pathogens*.
161. **Valdezate, S., M. Arroyo, R. Gonzalez-Sanz, R. Ramiro, S. Herrera-Leon, M. A. Usera, M. De la Fuente, and A. Echeita.** 2007. Antimicrobial resistance and phage and molecular typing of *Salmonella* strains isolated from food for human consumption in Spain. *J Food Prot* **70**:2741-2748.
162. **Walsh, C., G. Duffy, P. Nally, R. O'Mahony, D. A. McDowell, and S. Fanning.** 2008. Transfer of ampicillin resistance from *Salmonella* Typhimurium DT104 to *Escherichia coli* K12 in food. *Lett Appl Microbiol* **46**:210-215.
163. **Walsh, C., and S. Fanning.** 2008. Antimicrobial resistance in foodborne pathogens--a cause for concern? *Curr Drug Targets* **9**:808-815.
164. **van Loo, I., X. Huijsdens, E. Tiemersma, A. de Neeling, N. van de Sande-Bruinsma, D. Beaujean, A. Voss, and J. Kluytmans.** 2007. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis* **13**:1834-1839.
165. **Wang, H. H., M. Manuzon, M. Lehman, K. Wan, H. Luo, T. E. Wittum, A. Yousef, and L. O. Bakaletz.** 2006. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett* **254**:226-231.
166. **Varma, J. K., R. Marcus, S. A. Stenzel, S. S. Hanna, S. Gettner, B. J. Anderson, T. Hayes, B. Shiferaw, T. L. Crume, K. Joyce, K. E. Fullerton, A. C. Voetsch, and F. J. Angulo.** 2006. Highly resistant *Salmonella* Newport-MDRampC transmitted

- through the domestic US food supply: a FoodNet case-control study of sporadic *Salmonella* Newport infections, 2002-2003. *J Infect Dis* **194**:222-230.
167. **Warren, R. E., V. M. Ensor, P. O'Neill, V. Butler, J. Taylor, K. Nye, M. Harvey, D. M. Livermore, N. Woodford, and P. M. Hawkey.** 2008. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* **61**:504-508.
  168. **Wegener, H. C., M. Madsen, N. Nielsen, and F. M. Aarestrup.** 1997. Isolation of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* from food. *Int J Food Microbiol* **35**:57-66.
  169. **Weill, F. X., R. Lailier, K. Praud, A. Kerouanton, L. Fabre, A. Brisabois, P. A. Grimont, and A. Cloeckaert.** 2004. Emergence of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *J Clin Microbiol* **42**:5767-5773.
  170. **Wessels, S., L. Axelsson, E. B. Hansen, L. De Vuyst, S. Lauland, L. Lähteenmäki, S. Lindgren, B. Mollet, S. Salminen, and A. von Wright.** 2004. The lactic acid bacteria, the food chain, and their regulation. *Trends Food Sci Tech* **15**:498-505.
  171. **White, D. G., S. Zhao, R. Sudler, S. Ayers, S. Friedman, S. Chen, P. F. McDermott, S. McDermott, D. D. Wagner, and J. Meng.** 2001. The isolation of antibiotic-resistant *Salmonella* from retail ground meats. *N Engl J Med* **345**:1147-1154.
  172. **WHO.** 2007. The world health report 2007 - A safer future: global public health security in the 21st century. <http://www.who.int/whr/2007/en/>.
  173. **WHO.** 2007b. Antimicrobials for human medicine: Categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use. [http://www.who.int/foodborne\\_disease/resistance/antimicrobials\\_human.pdf](http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf).
  174. **Wise, R., T. Hart, O. Cars, M. Streulens, R. Helmuth, P. Huovinen, and M. Sprenger.** 1998. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *Bmj* **317**:609-10.
  175. **Vishwanathan, R.** 2006. Current anti-biogram of *Salmonella* species isolated from blood. *J Assoc Physicians India* **54**:666-667.
  176. **Witte, W., B. Strommenger, C. Stanek, and C. Cuny.** 2007. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis* **13**:255-258.
  177. **VWA.** 2008. Dutch Food and Consumer Product Safety Authority. Prevalence of MRSA in meat, 2007. Fact sheet. [http://www.vwa.nl/portal/page?\\_pageid=119,1639827&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&p\\_file\\_id=25742](http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1639827&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_file_id=25742).
  178. **VWA.** 2008b. Recommendations of the Director of the Office of Risk Assessment on MRSA on foodstuffs of animal origin. [http://www.vwa.nl/portal/page?\\_pageid=119,1639827&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL&p\\_file\\_id=25743](http://www.vwa.nl/portal/page?_pageid=119,1639827&_dad=portal&_schema=PORTAL&p_file_id=25743).
  179. **Yan, J. J., C. S. Chiou, T. L. Lauderdale, S. H. Tsai, and J. J. Wu.** 2005. Cephalosporin and ciprofloxacin resistance in *Salmonella*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* **11**:947-950.
  180. **Zaidi, A. K., W. C. Huskins, D. Thaver, Z. A. Bhutta, Z. Abbas, and D. A. Goldmann.** 2005. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* **365**:1175-1188.

181. **Zhao, S., D. G. White, S. L. Friedman, A. Glenn, K. Blickenstaff, S. L. Ayers, J. W. Abbott, E. Hall-Robinson, and P. F. McDermott.** 2008. Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from retail meats, including poultry, from 2002 to 2006. *Appl Environ Microbiol* **74**:6656-6662.
182. **Zhao, S., D. G. White, P. F. McDermott, S. Friedman, L. English, S. Ayers, J. Meng, J. J. Maurer, R. Holland, and R. D. Walker.** 2001. Identification and expression of cephamycinase bla(CMY) genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and ground meat. *Antimicrob Agents Chemother* **45**:3647-3650.
183. **Örtenberg, E.** 2008. Personlig kommunikation

**APPENDIX Tabell 2A-2D. Prevalensdata från nationella övervakningsprogram (27, 34, 109, 118, 131) och EFSA (42, 44)**

**Appendix Tabell 2A. Cefalosporin, 3e generationens. Exempel: Cefotiofur (Cefotaxime för Nederländerna)**

Land	År	KYCKLINGKÖTT				NÖTKÖTT				GRISKÖTT			
		<i>E. coli</i>		salmonella		<i>E. coli</i>		salmonella		<i>E. coli</i>		salmonella	
		lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)
Danmark	2003	1 (153)	0 (22)	-	0 (35)	0 (161)	0 (31)	-	-	0 (123)	-	0 (51)	0 (42)
	2004	0 (216)	0 (93)	-	0 (59)	0 (196)	3 (39)	-	-	0 (178)	0 (10)	0 (13)	0 (64)
	2005	-	-	-	0 (25)	-	-	-	0 (8)	-	-	0 (94)	0 (52)
	2006	<1 (534)	8 (550)	-	0 (25)	-	-	-	-	-	-	0 (64)	0 (37)
Nederländerna	2003	4 (361)	-	2 (143)	-	0 (153)	-	0 (13)	-	0 (29)	-	0 (15)	-
	2004	2 (1441)	-	11 (112)	-	2 (166)	-	0 (4)	-	0 (24)	-	0 (7)	-
	2005	11 (115)	4 (110)	12 (25)	-	3 (34)	-	0 (3)	-	0 (13)	-	0 (5)	-
Österrike	2003	0 (34)	-	0 (24)	-	0 (40)	-	-	-	0 (56)	-	-	-
Kanada ON+QC	2003	21+43 (136+112)	-	12+50 (26+28)	-	3+1 (100+84)	-	-	-	2+2 (91+61)	-	-	-
	2004	25+40 (150+158)	-	46+40 (55+52)	-	1+2 (190+137)	-	-	-	2+4 (198+108)	-	-	-
	2005	21+30 (145+142)	-	15+15 (26+26)	-	0+1 (184+126)	-	-	-	2+3 (179+78)	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	26+18 (157+128)	-	11+9 (172+113)	-	0+1 (187+147)	-	-	-	1+0 (172+64)	-	-	-
USA	2003	10 (369)	-	25 (83)	-	<1 (311)	-	40 (10)	-	1 (218)	-	20 (5)	-
	2004	7 (400)	-	25 (157)	-	2 (338)	-	14 (14)	-	<1 (232)	-	0 (11)	-
	2005	11 (393)	-	21 (153)	-	3 (316)	-	0 (8)	-	2 (205)	-	0 (9)	-

Använda brytpunkter: >1 µg/ml (*E. coli*), >2 µg/ml (*Salmonella*). Cefotaxime >0.25 µg/ml (*E. coli*), >0.5 µg/ml (*salmonella*) Nederländerna 2005; >1 µg/ml (*E. coli* och *salmonella*) Nederländerna 2004, 2003. Lokalt, lokalt producerat kött; import, importerat kött; %R, andelen resistenta isolat; N, totalantal isolat; -, inte testat eller inte tillgängliga data; ON, Ontario; QC, Québec. *Salmonella* Enteritidis kycklingkött Danmark, Österrike; *S. Typhimurium* nöt- och griskött Danmark, *S. Java* Nederländerna, *Salmonella* spp. Kanada och USA. Preliminära data för Kanada 2007.

Appendix Tabell 2B. Fluorokinolon. Exempel: Ciprofloxacin

Land	År	KYCKLINGKÖTT						NÖTKÖTT				GRISKÖTT			
		<i>E. coli</i>		salmonella		<i>Campylobacter coli</i> <i>Campylobacter jejuni</i>		<i>E. coli</i>		salmonella		<i>E. coli</i>		salmonella	
		lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)
Danmark	2003	10 (175)	-	-	-	-	-	<1 (192)	-	-	-	2 (123)	-	6 (51)	-
	2004	6 (216)	26 (93)	-	58 (59)	3 (77)	8 (12)	0 (196)	3 (39)	-	-	4 (178)	0 (10)	0 (13)	8 (64)
	2005	-	-	-	40 (25)	22 (9)	65 (52)	-	-	-	0 (8)	-	-	1 (94)	2 (52)
	2006	8 (534)	28 (550)	-	24 (25)	3 (103)	48 (101)	-	-	-	-	-	-	2 (64)	5 (37)
						40 (5)	58 (24)								
						5 (76)	41 (86)								
Nederlän derna	2003	3 (361)	-	0 (143)	-	-	-	0 (153)	-	0 (13)	-	0 (29)	-	0 (15)	-
	2004	4 (144)	-	0 (112)	-	-	-	0 (166)	-	0 (4)	-	0 (24)	-	0 (7)	-
	2005	30 (115)	68 (110)	24 (25)	-	40 (104)	-	9 (34)	-	0 (3)	-	0 (13)	-	0 (5)	-
						57 (37)	47 (30)								
						47 (70)	39 (30)								
Belgien	2005 2006	3 (148)	-	0 (>10)	-	42 (91)	-	1 (238)	-	-	-	1 (86)	-	0 (>10)	-
Österrike	2003	38 (34)	-	4 (24)	-	25 (57)	-	3 (40)	-	-	-	7 (56)	-	-	-
						53 (68)	-								
Kanada	2003	2+2 (136+112)	-	0+0 (26+28)	-	4+3 (78+94)	-	0+1 (100+84)	-	-	-	0+0 (91+61)	-	-	-
ON+QC	2004	1+5 (150+158)	-	0+0 (55+52)	-	0+0 (140+58)	-	1+1 (190+137)	-	-	-	0+2 (198+108)	-	-	-
	2005	1+2 (145+142)	-	0+0 (26+26)	-	0+0 (13+14)	-	0+0 (184+126)	-	-	-	0+1 (179+78)	-	-	-
	2006	-	-	-	-	0+0 (100+86)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	3+3 (157+128)	-	0+0 (172+113)	-	6+43 (17+14)	-	1+0 (187+147)	-	-	-	1+0 (172+64)	-	-	-
						0+5 (97+44)	-								
USA	2003	4 (396)	-	1 (83)	-	14 (467)	-	1 (311)	-	0 (10)	-	<1 (218)	-	0 (5)	-
	2004	8 (400)	-	0 (157)	-	15 (706)	-	2 (338)	-	0 (14)	-	1 (232)	-	0 (11)	-
	2005	11 (393)	-	1 (153)	-	19 (554)	-	6 (316)	-	0 (8)	-	5 (205)	-	0 (9)	-

Använda brytpunkter: >0.03 µg/ml (*E. coli*) (>0.06 µg/ml Nederländerna 2005), >0.06 µg/ml (salmonella), >1 µg/ml (campylobacter); >2 µg/ml (*E. coli*, salmonella och campylobacter) Nederländerna 2003, 2004. Lokalt, lokalt producerat kött; import, importerat kött; %R, andelen resistent isolat; N, totalantal isolat; -, inte testat eller inte tillgängliga data; ON, Ontario; QC, Québec. *Campylobacter* spp. Kanada 2004, Belgien och USA. *Salmonella* Enteritidis kycklingkött Danmark, Österrike; *S. Typhimurium* nöt- och griskött Danmark, *S. Java* Nederländerna, *Salmonella* spp. Belgien, Kanada och USA. Preliminära data för Kanada 2007.

**Appendix Tabell 2C. Makrolid. Exempel: Erytromycin**

Land	År	KYCKLINGKÖTT				NÖTKÖTT		GRISKÖTT	
		<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>		<i>Campylobacter coli</i> <i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>		<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	
		lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)
Danmark	2003	28 (40)	-	-	-	6 (95)	-	5 (78)	-
		20 (70)	23 (22)	0 (77)	0 (12)	3 (62)	-	7 (45)	-
	2004	34 (74)	33 (40)	33 (9)	12 (52)	4 (120)	0 (28)	9 (160)	8 (12)
		24 (173)	39 (69)	0 (103)	4 (101)	5 (83)	26 (19)	21 (52)	- (4)
	2005	-	-	0 (5)	17 (24)	-	-	-	-
-		-	1 (76)	2 (86)	-	-	-	-	
2006	11 (180)	36	-	-	-	-	-	-	
	21 (306)	(317)	-	-	-	-	-	-	
			40						
			(351)						
Nederländ erna	2003	33 (197)	-	-	-	12 (130)	-	11 (54)	-
		35 (116)	-	-	-	9 (102)	-	30 (30)	-
	2004	42 (24)	-	0 (104)	-	13 (130)	-	2 (61)	-
		57 (42)	-	7 (55)	-	11 (46)	-	18 (17)	-
	2005	42 (173)	-	8 (37)	20 (30)	9 (77)	-	12 (42)	-
34 (53)		-	3 (70)	19 (30)	7 (30)	-	18 (11)	-	
Österrike	2003	75 (36)	-	28 (57)	-	3 (31)	-	10 (79)	-
		67 (21)	-	12 (68)	-	11 (19)	-	5 (37)	-
Kanada ON+QC	2003	-	-	9+22 (78+94)	-	-	-	-	-
	2004	40+46 (158+162)	-	7+16 (140+158)	-	-	-	-	-
	2005	44+42 (138+137)	-	31+7 (13+14)	-	-	-	-	-
		67+64 (6+11)	-	1+14 (100+86)	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	40+48 (154+126)	-	0+29 (17+14)	-	-	-	-	-	
	50+20 (4+5)	-	2+5 (97+44)	-	-	-	-	-	
USA	2003	31 (466)	-	2 (469)	-	8 (432)	-	7 (426)	-
	2004	17 (466)	-	3 (706)	-	7 (448)	-	9 (404)	-
	2005	23 (457)	-	3 (554)	-	7 (447)	-	7 (409)	-

Använda brytpunkter: >4 µg/ml (*Enterococcus* spp., *C. jejuni*), >16 µg/ml *Campylobacter* spp. och *C. coli*; >16 µg/ml *C. jejuni* Nederländerna 2004, 2003. Lokalt, lokalt producerat kött; import, importerat kött; %R, andelen resistent isolat; N, totalantal isolat; -, inte testat eller inte tillgängliga data; ON, Ontario; QC, Québec. *Enterococcus* spp. och *Campylobacter* spp. Kanada 2004 och USA. Preliminära data för Kanada 2007.

**Appendix Tabell 2D. Glykopeptid. Exempel: Vankomycin**

Land	År	KYCKLINGKÖTT		NÖTKÖTT		GRISKÖTT	
		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	
		<i>Enterococcus faecium</i>		<i>Enterococcus faecium</i>		<i>Enterococcus faecium</i>	
		lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)	lokalt %R (n)	import %R (n)
Danmark	2003	0 (40)	-	0 (95)	-	0 (78)	-
		3 (70)	0 (22)	0 (62)	-	0 (45)	-
	2004	0 (74)	0 (40)	0 (120)	0 (28)	0 (160)	0 (12)
		1 (173)	0 (69)	1 (83)	0 (19)	0 (52)	- (4)
	2005	-	-	-	-	-	-
2006	1 (180)	0 (317)	-	-	-	-	
	2 (306)	1 (351)	-	-	-	-	
Nederländerna	2003	1 (197)	-	0 (130)	-	0 (54)	-
		0 (116)	-	0 (102)	-	0 (30)	-
	2004	0 (24)	-	1 (130)	-	0 (61)	-
		0 (42)	-	0 (46)	-	0 (17)	-
	2005	1 (173)	-	0 (77)	-	0 (42)	-
6 (53)		-	0 (30)	-	0 (11)	-	
Österrike	2003	3 (36)	-	7 (31)	-	1 (79)	-
		10 (21)	-	26 (19)	-	5 (37)	-
Kanada ON+QC	2003	-	-	-	-	-	-
	2004	0+0 (158+162)	-	-	-	-	-
	2005	0+0 (138+137)	-	-	-	-	-
		0+0 (6+11)	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-
2007	0+0 (154+126)	-	-	-	-	-	
	0+0 (4+5)	-	-	-	-	-	
USA	2003	0 (466)	-	1 (432)	-	0 (426)	-
	2004	0 (466)	-	1 (448)	-	<1 (404)	-
	2005	0 (457)	-	0 (447)	-	<1 (409)	-

Använda brytpunkter: >4 µg/ml; >16 µg/ml Nederländerna 2004, 2003. Lokalt, lokalt producerat kött; import, importerat kött; %R, andelen resistent isolat; N, totalantal isolat; -, inte testat eller inte tillgängliga data; ON, Ontario; QC, Québec. *Enterococcus* spp. Kanada 2004 och USA. Preliminära data för Kanada 2007.

