

Riskprofil

Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens

ANDRA UPPLAGAN

av Maria Egervärn och Jakob Ottoson



Innehåll

Sammanfattning	3
Längre sammanfattning.....	4
Summary	8
Ordlista.....	9
Inledning	12
Syfte	14
Avgränsningar	15
Metod	15
Disposition	16
Beskrivning av faror.....	18
Fara och risk.....	18
Faror förknippade med livsmedel	18
Möjliga spridningsvägar för livsmedelsburen antibiotikaresistens.....	20
Utvalda faror	21
Cefalosporinresistens, ESBL.....	22
Faroidentifiering.....	22
Farokarakterisering	23
Förekomst i livsmedel.....	24
Spridning av cefalosporinresistens (ESBL) via livsmedel.....	27
Karbapenemresistens, ESBL _{carba}	30
Faroidentifiering.....	30
Farokarakterisering	30
Förekomst i livsmedel.....	31
Spridning av karbapenemresistens (ESBL _{carba}) via livsmedel	32
Meticillinresistens – MRSA.....	33
Faroidentifiering.....	33
Farokarakterisering	35
Förekomst i livsmedel.....	35
Spridning av meticillinresistens via livsmedel.....	37
Fluorokinolonresistens	39
Faroidentifiering.....	39
Farokarakterisering	39
Förekomst i livsmedel.....	40
Spridning av fluorokinolonresistens via livsmedel.....	42
Makrolidresistens	43
Faroidentifiering.....	43
Farokarakterisering	44
Förekomst i livsmedel.....	44
Spridning av makrolidresistens via livsmedel	46
Glykopeptidresistens	47
Faroidentifiering.....	47

Farokarakterisering	48
Förekomst i livsmedel	49
Spridning av glykopeptidresistens via livsmedel	50
Nyttillkomna faror	51
Polymyxinresistens	51
Riskvärdering	54
Metodik för riskvärdering av livsmedelsburen antibiotikaresistens	54
Exempel på riskvärderingar	56
Dataunderlag	59
Slutsatser om riskvärdering	60
Riskhanteringsåtgärder	62
Slutsatser	64
Rekommendationer	66
Referenser	67

Rapporten har granskats av:

Eva Fredberg, Karin Jacobsson, Sara Johansson, Mats Lindblad, Roland Lindqvist
och Åsa Rosengren, Livsmedelsverket

Stefan Börjesson och Oskar Nilsson, Statens Veterinärmedicinska Anstalt

Inger Andersson von Rosen och Olov Aspevall, Folkhälsomyndigheten

Christina Thörn, Jordbruksverket

Sammanfattning

Antibiotika som används till livsmedelsproducerande djur har betydelse för uppkomsten och spridningen av antibiotikaresistens. Andelen resistenta bakterier och resistensgener ökar, och de kan föras över till människor via livsmedelskedjan. Till stor del går det att förebygga förekomsten och spridningen av resistenta bakterier och resistensgener i respektive via livsmedel genom det arbete som bedrivs före slakt i form av sjukdomsförebyggande åtgärder och klok antibiotikaanvändning samt genom god hygien längs hela livsmedelskedjan.

Denna riskprofil beskriver kunskapsläget om livsmedel som spridningsväg för resistensgener och resistenta bakterier till människor. Underlaget omfattar sju typer av faror som är kopplade till resistens mot särskilt viktiga antibiotika: tredje/fjärde generationens cefalosporiner (ESBL-bildande tarmbakterier), karbapenemer (ESBL_{carba}-bildande tarmbakterier), penicillinasstabila penicilliner (MRSA), fluorokinoloner, makrolider, glykopeptider (VRE) och polymyxiner. Riskprofilen ger ett underlag för fortsatt agerande för att förebygga spridning av livsmedelsburen antibiotikaresistens och för att minska risken att smittas av resistenta bakterier via maten.

ESBL-bildande tarmbakterier, fluorokinolonresistenta tarmbakterier och VRE som förekommer på livsmedel, framför allt kycklingkött, verkar idag ha en begränsad betydelse för förekomsten av dessa resistenta bakterier hos sjuka människor i Sverige. Det är känt att plasmider med resistensgener tillhörande dessa bakterier kan överföras mellan bakterier från livsmedel och människor, men omfattningen är oklar. Tarmbakterier kan även utgöra en reservoar för överförbar makrolidresistens. Däremot är förekomsten av makrolidresistenta patogena bakterier relativt låg, och det ger också en låg sannolikhet för exponering av dessa resistenta bakterier via maten. Framväxande faror såsom tarmbakterier med ESBL_{carba} och överförbar kolistinresistens har påvisats i enstaka livsmedel. Det finns i dagsläget inga direkta bevis för att dessa resistenstyper sprids till människor via livsmedel, men det är en potentiell risk. MRSA, som också förekommer på kött, sprids inte den fekala-orala vägen och det finns i dagsläget inte stöd för att konsumtion av MRSA-förorenat kött leder till en högre förekomst av MRSA hos människor.

Idag finns relativt god kunskap om hur stor andel av köttet av nöt, gris och kyckling som är förorenat med resistenta bakterier, men motsvarande data om vegetabilier, fisk och skaldjur saknas överlag, liksom haltdata i olika livsmedel. Sektorsövergripande undersökningar som jämför bakterier från livsmedel, djur, människor och miljön behövs för att uppskatta livsmedel och andra källors betydelse för resistensproblematiken.

Längre sammanfattning

Antibiotikaresistenta bakterier är ett av vår tids största globala folkhälsoproblem. Infektioner som inte går att behandla med antibiotika får allvarliga medicinska följder för den enskilde patienten och ökar vårdkostnaderna kraftigt för samhället. Antibiotika som används till livsmedelsproducerande djur har betydelse för uppkomsten och spridningen av antibiotikaresistens eftersom andelen resistenta bakterier och resistensgener ökar och sprids i vår omgivning. Samma typer av resistenta bakterier och resistensgener förekommer hos och cirkulerar bland människor, djur och i miljön, inklusive livsmedel. Den ökande globaliseringen påverkar också, till exempel genom resande och genom handel med djur, foder och livsmedel, eftersom resistenta bakterier sprids världen över och påverkar de resistensmönster som vi ser i Sverige. Många andra länder har en högre förekomst av resistenta bakterier hos människor och djur samt i mat och dricksvatten, och det är därför inte ovanligt att utlandsresenärer kommer hem till Sverige med resistenta bakterier i sin tarmflora, med risk för vidare spridning.

Livsmedel kan förorenas med resistenta bakterier i alla led av livsmedelskedjan och utgör följaktligen en av spridningsvägarna för antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener från djur till människor. För det första kan resistenta sjukdomsframkallande (patogena) bakterier spridas via livsmedel (direkt fara), och för det andra kan resistensgener hos bakterier i den normala tarmfloran överföras till andra bakterier, både patogena och icke-patogena (indirekt fara). I båda fallen kan bakterierna ge upphov till infektioner som blir svårare att behandla med antibiotika. Kunskapen är idag ofullständig om hur mycket av resistensproblematiken inom sjukvården och i samhället i Sverige som beror på spridning av antibiotikaresistens via livsmedel.

Till stor del går det att förebygga förekomsten och spridningen av antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener i respektive via livsmedel genom det arbete som bedrivs före slakt i form av sjukdomsförebyggande åtgärder och klok antibiotikaanvändning samt god hygien längs hela livsmedelskedjan. Åtgärderna innebär att verka för god djurskötsel och god djurmiljö, att kontrollera och bekämpa annars vanligt förekommande infektionssjukdomar och att minimera risken för introduktion av allvarliga smittor inom primärproduktionen.

Denna riskprofil beskriver kunskapsläget om livsmedel som spridningsväg för resistensgener och resistenta bakterier till människor. Underlaget omfattar sju typer av faror som är kopplade till resistens mot särskilt viktiga antibiotika: 1. tredje/fjärde generationens cefalosporiner, 2. karbapenemer, 3. meticillin (penicillinasstabila penicilliner), 4. fluorokinoloner, 5. makrolider, 6. glykopeptider och 7. polymyxiner. Riskprofilen ger ett underlag för fortsatt agerande för att förebygga spridning av livsmedelsburen antibiotikaresistens och för att minska risken att smittas av resistenta bakterier via maten. Nedan finns

bedömningar om sannolikheten för exponering, baserad på förekomsten av de direkta farorna i olika livsmedel och på konsumtionen av dessa livsmedel. Om konsumenten verkligen exponeras eller inte beror i praktiken på hur livsmedlet tillagas och hanteras. Därför är det viktigt att ha en god hygien i köket så att inte bakterier sprids till andra livsmedel som inte upphettas, och det är särskilt viktigt att genomsteka kyckling och köttfärs.

1. Så kallade ESBL-bildande tarmbakterier är resistenta mot tredje/fjärde generationens cefalosporiner, och förekomsten hos människor är ett snabbt växande folkhälsoproblem i Sverige. Internationellt har ESBL-bildande salmonellabakterier påvisats i låg omfattning på kött av kyckling, nöt och gris. ESBL-bildande *E. coli* förekommer också på kött och är vanligt förekommande på kycklingkött av både svenskt och utländskt ursprung. Det gör att vi sannolikt kan exponeras för tarmbakterier med ESBL via animaliska och vegetabiliska livsmedel, framförallt kycklingkött. *E. coli* med ESBL som förekommer på livsmedel verkar dock idag ha en begränsad betydelse för förekomsten av dessa resistenta bakterier hos sjuka människor i Sverige. I andra länder är förekomsten av resistenta bakterier generellt högre, och där verkar förekomsten av ESBL-bildande *E. coli* hos livsmedelsproducerande djur resultera i en högre andel infektioner hos människor. Det är känt att plasmider med ESBL-gener kan överföras mellan bakterier från livsmedel och människor, men det är oklart i vilken omfattning det sker.
2. ESBL_{carba} är en typ av ESBL-enzym som förutom penicilliner och cefalosporiner dessutom kan bryta ned karbapenemer, som är ett av de sista behandlingsalternativen vid vissa svåra infektioner. Sjukdomsfall är ännu relativt ovanliga i Sverige, men antalet ökar stadigt för varje år. Enstaka fynd av tarmbakterier med ESBL_{carba} har gjorts hos djur och i livsmedel, såsom kycklingkött och färska kryddor, både inom och utanför EU. Dessa resistenta bakterier har inte påvisats i livsmedel på den svenska marknaden eller hos livsmedelsproducerande djur i Sverige. Det finns i dagsläget inga direkta bevis för att ESBL_{carba}-bildande bakterier och/eller tillhörande resistensgener sprids till människor via förorenade livsmedel, men det är en potentiell risk.
3. Antalet fall i Sverige av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) ökar för varje år, men det är fortfarande relativt ovanligt att de orsakas av lantbruksdjurstypen MRSA CC398. MRSA har inte påvisats i svenskproducerade livsmedel och förekomsten hos svenska livsmedelsproducerande djur är fortfarande mycket låg. Bakterien förekommer överlag i relativt låga halter på kött av framförallt fågel, gris och nöt från olika länder i och utanför EU, och i de flesta fall gäller det typen MRSA CC398. MRSA sprids dock inte den fekala-oral väg utan genom direktkontakt hud mot hud och indirekt via förorenade ytor eller objekt.

Det finns i dagsläget inte stöd för att konsumtion av MRSA-förorenat kött leder till en högre förekomst av MRSA hos människor.

4. Andelen fluorokinolonresistenta campylobacter isolerade från sjuka människor i Sverige är hög. Likaså är kliniska isolat av ESBL-bildande tarmbakterier i hög grad även resistenta mot fluorokinoloner. Dessa resistenta tarmbakterier förekommer i varierande grad på kött av kyckling, nöt och gris. Fluorokinolonresistens hos campylobacter och *E. coli* är särskilt vanlig på kycklingkött oavsett ursprung samt resistens hos salmonella på kycklingkött inom EU. Det gör att vi sannolikt kan exponeras för fluorokinolonresistenta tarmbakterier och/eller tillhörande resistensgener via animaliska livsmedel, framförallt kycklingkött. Konsumtion av vegetabilier är också en möjlig exponeringsväg. Idag verkar dock livsmedel ha en begränsad roll som spridningsväg till människor.
5. Andelen makrolidresistenta campylobacter isolerade från sjuka människor är fortfarande relativt låg i Sverige. Andelen är också låg på kött av både svenskt och utländskt ursprung, medan sådan resistens vanligen påvisas hos enterokocker, främst *E. faecalis* från gris- och kycklingkött. Den relativt låga förekomsten av makrolidresistenta patogena bakterier ger också en låg sannolikhet för exponering av dessa resistenta bakterier via maten. Icke-humana stammar av enterokocker, mjölksyrabakterier och andra vanligen harmlösa bakterier utgör dock en reservoar för överförbar makrolidresistens.
6. Flera sjukhus i Sverige har under de senaste åren haft utbrott av enterokocker som är resistenta mot glykopeptiden vankomycin (VRE). VRE förekommer framförallt på kycklingkött av både svenskt och utländskt ursprung, vilket gör att konsumtion av kycklingkött är en sannolik exponeringsväg för VRE till människor. De VRE som hittats på svenskt kycklingkött är dock som regel inte av samma slag som de som gör oss sjuka. Även internationellt bedöms förekomsten av VRE i livsmedel ha begränsad klinisk betydelse. Däremot kan man inte utesluta risken för att glykopeptidresistensgener överförs från kycklingkött till människor.
7. Tarmbakterier med överförbar resistens mot polymyxin, t.ex. kolistin, är den senaste faran inom resistensområdet. Resistensstypen har påvisats i låg omfattning hos bakterier från människor och djur världen över, men den har förutsättning att snabbt spridas vidare. Nyligen påvisades *E. coli* med överförbar kolistinresistens för första gången hos människor i Sverige. Vad gäller livsmedel har *E. coli* och salmonella med sådan kolistinresistens hittats i ett fåtal prov, både inom och utanför EU. Fynden utgör inte någon omedelbar risk för folkhälsan, men det är oroväckande på lång sikt.

Det finns ett antal riskvärderingar för att undersöka folkhälsokonsekvenserna av antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel. De flesta har fokuserat på direkta faror, framför allt kinolon- och/eller makrolidresistenta campylobacter följt av kinolon- och/eller multiresistenta salmonella. Det finns dock flera osäkerheter som begränsar möjligheterna att utföra sådana kvantitativa riskvärderingar av antibiotikaresistens, främst

- bristen på haltdata i olika livsmedel
- de olika möjligheterna för indirekt spridning av resistensgener
- överföringsfrekvensen av resistensgener i djurets och människans tarm
- tiden mellan exponeringstillfälle och infektion, som kan vara lång.

I stället kan man använda molekylärbiologisk karaktärisering för att jämföra bakterieisolat från olika livsmedel med kliniska isolat. Det är ett alternativt sätt att uppskatta betydelsen av respektive källa.

Kunskapen om förekomsten av resistenta bakterier i livsmedel är relativt ojämn. Idag finns relativt god kunskap om hur stor andel av köttet av nöt, gris och kyckling som är förorenat med resistenta bakterier, men motsvarande data om vegetabilier, fisk och skaldjur saknas överlag. Kunskapen är också förhållandevis god i dagsläget om ESBL-bildande *E. coli* på kött och i bladgrönsaker på den svenska marknaden. Resistensproblemet är dock dynamiskt och läget kan snabbt ändras, vilket inte minst märks av de nya framväxande farorna såsom ESBL_{carba} och överförbar kolistinresistens. Därför är det viktigt att göra uppföljande undersökningar och att fortlöpande identifiera och prioritera vilka resistensdata om förekomst, halter och bakterieisolat som behövs från olika länder och olika livsmedel. Det är också viktigt att se över vilka sektorsövergripande undersökningar som bäst ger de jämförbara resistensdata som behövs för att fortsatt kunna värdera livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens.

Summary

The use of antibiotics in food-producing animals favours the selection and spread of antibiotic resistance, because the proportion of antibiotic-resistant bacteria and resistance genes increases and these can be transferred to humans via the food chain. The occurrence and spread of resistant bacteria and resistance genes via food is preventable largely at primary production level, through disease prevention measures, prudent use of antibiotics and good hygiene practices along the food chain.

This risk profile describes the state of knowledge about food as a dissemination route for antibiotic resistance in humans. The report includes seven types of hazards linked to resistance to particularly important clinical antibiotics: third/fourth-generation cephalosporins (ESBL/pAmpC-producing bacteria), carbapenems (carbapenamase-producing bacteria), penicillinase-stable penicillins (MRSA), fluoroquinolones, macrolides, glycopeptides (VRE) and polymyxins. The results presented provide a basis for further action to prevent the spread of food-borne antibiotic resistance and to reduce the risk of being infected by resistant bacteria via food.

The occurrence of ESBL/pAmpC-producing bacteria, fluoroquinolone-resistant bacteria and VRE in food, especially chicken, now seems to have a limited impact on the prevalence of these resistant bacteria within the healthcare sector in Sweden. Resistance plasmids belonging to these bacteria can be transferred between bacteria isolated from foods and humans, but the extent is unclear. Intestinal bacteria may also constitute a reservoir of transferable macrolide resistance. However, the relatively low occurrence of macrolide-resistant pathogenic bacteria implies that the probability of exposure to these resistant bacteria via food is low. Emerging hazards such as intestinal bacteria producing carbapenemases or harbouring transferable resistance to colistin have been found in a few samples from various foods. There is no direct evidence today that these types of resistance are spread to humans via food, but there is a potential risk. MRSA bacteria, also occurring on meat, are not spread by faecal-oral exposure and there is currently insufficient evidence that consumption of meat contaminated with MRSA leads to higher incidence of MRSA in humans.

Knowledge is currently mainly available on the occurrence of resistant bacteria in beef, pork and chicken, while data on vegetables, fish and seafood and on the numbers of bacteria in various foods are lacking overall. Sectoral studies comparing bacteria from food, animals, humans and the environment are needed to assess the impact of antibiotic resistance in food and other sources on public health.

Ordlista

Betalaktamantibiotika	Kliniskt viktig grupp av antibiotika där penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer ingår.
Bärarskap	En person kan bära på bakterier i tarmen, slemhinnor eller på huden utan att själv vara sjuk men kan däremot smitta andra som riskerar att insjukna.
CFU	Colony forming unit eller kolonibildande enhet. Ett mått på antalet levande bakterier inom bakteriologi.
Co-resistens	En typ av antibiotika gynnar förekomsten av resistens mot flera antibiotika och andra ämnen på grund av att respektive resistensgener är fysiskt närbelägna.
Co-selektion	En typ av antibiotika ger selektion för resistens mot flera antibiotika och andra ämnen på grund av att respektive resistensgener är fysiskt närbelägna.
Ecdc	Europeiska smittskyddsmyndigheten.
Efsa	Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet.
Ema	Europeiska läkemedelsmyndigheten.
Endogen infektion	Infektion som uppkommer inom den egna kroppen utan synbar eller känd yttre orsak. Vanligtvis avses överförande av ett smittämne från ett ställe i kroppen till ett annat ställe.
ESBL	Betalaktamaser med utvidgat spektrum; resistensmekanism som förstör antibiotika i betalaktamgruppen.
Eucast	Organisation som anger standardiserade metoder för resistensbestämning och definierar mikrobiologiska brytpunkter för resistens. Dessa brytpunkter används genomgående i dokumentet för att definiera andelen resistenta bakterier, om inget annat står angivet.
Horisontell överföring av resistens	Resistensen på plasmid eller kromosom som förs över mellan bakterier, även olika arter, oberoende av celledelning. Se också vertikal överföring av resistens.

Icke-selektiv odling	Odling av bakterier utan antibiotika eller andra tillsatser i odlingsmediet som gynnar vissa arter eller stammar. Se också Faktaruta.
Importerade livsmedel	Livsmedel som importerats till Sverige från tredje land, det vill säga land utanför EU.
Införda livsmedel	Livsmedel som förts in till Sverige från annat EU-land.
Klonalt komplex	Clonal complex (CC). Grupp av bakterier av samma art i vilket en av flera närbesläktade ST (se MLST) ingår.
Kolonisering	Bakterier får fäste i till exempel tarmen, förökar sig och finns kvar hos personen kortare eller längre tid.
Korsresistens	En resistensmekanism ger resistens mot två eller flera olika antibiotika, till exempel om preparaten har överlappande bindningsställen i bakterien.
Kromosomalt lokaliserad resistens	Resistensgen som är belägen i arvsmassan.
MLST	Multilocus sequence typing. En molekylärbiologisk typningsmetod som används för att m.h.a. sekvenstyper (ST) påvisa släktskap mellan bakterier av samma art.
MRSA	Meticillinresistent <i>Staphylococcus aureus</i> .
Off label-användning	Användning utanför ett läkemedels produktgodkännande.
PFGE	Pulsfältselektrofores. En molekylärbiologisk typningsmetod som används för att m.h.a. pulsfältmönster påvisa släktskap mellan bakterier av samma art.
Plasmid	Ringformat DNA utanför bakteriekromosomen som är överförbart mellan bakterier.
Plasmidburen resistens	Resistensgen som är belägen på plasmid (se ovan). Har potential att spridas snabbare mellan bakterier än mutationer i kromosomen.
Raf	Referensgruppen för antibiotikafrågor.
Samhällsassocierad MRSA	MRSA-stammar med vissa egenskaper som rapporterats ofta förekomma utanför sjukvård, vård och omsorg.

Samhällsförvärd MRSA	En epidemiologisk definition avseende smittplats. MRSA som förvärvats utanför sjukvården.
Selektiv odling	Odling av bakterier under förhållanden som gynnar vissa arter eller stammar, till exempel med tillsats av antibiotika i odlingsmediet. Se också Faktaruta.
Sjukvårdsassocierad MRSA	MRSA-stammar med vissa egenskaper som rapporterats ofta förekomma inom sjukvård, vård och omsorg.
Sjukvårdsförvärd MRSA	En epidemiologisk definition avseende smittplats. MRSA som förvärvats inom sjukvården.
SSCmec	Staphylococcal Cassette Chromosome mec. Mobilt genetiskt element innehållande gen för meticillinresistens (<i>mec</i>), och som kan överföras horisontellt mellan olika stafylokocker.
Svarm	Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring.
Swedres	Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine.
Vertikal överföring av resistens	En resistensegenskap följer med när bakterien delar sig, så kallad nedärvd resistens. Se även horisontell överföring av resistens.
VRE	Vankomycinresistenta enterokocker.

Inledning

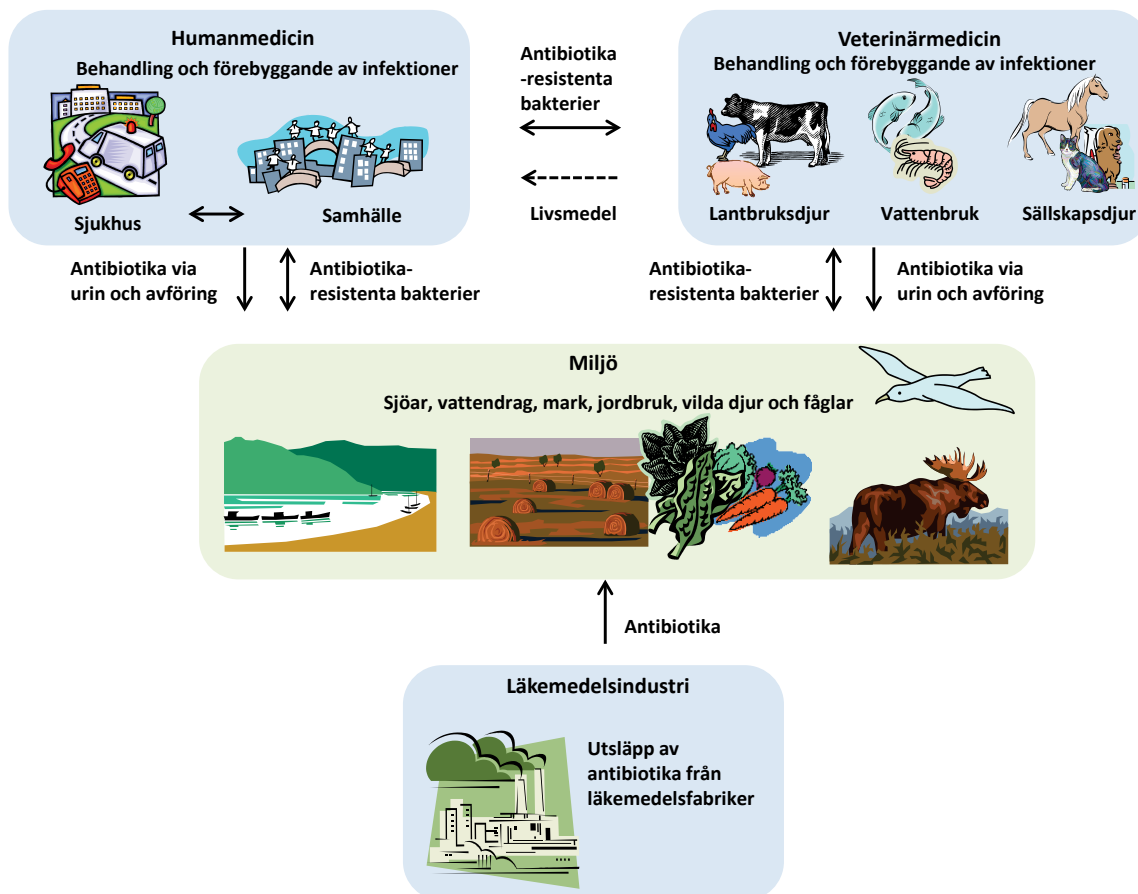
Antibiotikaresistenta bakterier är ett av vår tids största globala folkhälsoproblem (Ecdc, 2015a; Who, 2014). Bara i Europa dör minst 25 000 människor varje år som en direkt följd av bakterieinfektioner som inte är behandlingsbara med antibiotika (Ecdc och Emea, 2009). Verksamma antibiotika är en förutsättning för att förebygga och behandla infektioner vid organtransplantationer, cellgiftsbehandlingar, neonatalvård och i samband med protesoperationer och andra kirurgiska ingrepp (Who, 2014). Antibiotikaresistens får därför allvarliga medicinska följder för den enskilda patienten och ökar dessutom vårdkostnaderna kraftigt för samhället. Det har uppskattats att antibiotikaresistens kostar sjukvården inom EU 1.5 miljarder euro per år (Ecdc och Emea, 2009).

I Sverige är resistensläget bättre än i de flesta andra länder både hos människor och djur, men även här har en oroande utveckling skett under de senaste åren. Förekomsten av olika typer av multiresistenta bakterier, framför allt ESBL-bildande tarmbakterier och MRSA, ökar alltså hos människor inom såväl vård och omsorg som ute i samhället och det finns inga tecken på att trenden ska vända. Flera svenska sjukhus har haft större utbrott med olika typer av multiresistenta bakterier. Nya resistensmekanismer såsom ESBL_{carba} och överförbar kolistinresistens som ger resistens mot de sista behandlingsalternativen vid vissa svåra infektioner rapporteras allt oftare internationellt (Efsa, 2013a; Skov och Monnet, 2016). Det påverkar tids nog även de resistensmönster vi ser i Sverige, eftersom vi inte kan isolera oss från omvärldens påverkan. Till exempel har humana fall som smittats i Sverige av tarmbakterier med ESBL_{carba} rapporterats och där smittkällorna är okända (Swedres-Svarm, 2014). Nyligen påvisades *E. coli*-bakterier med överförbar kolistinresistens i Sverige, hos två friska personer som rest i Asien (Folkhälsomyndigheten, 2016a). Infektioner med antibiotikaresistenta bakterier har uppskattats kosta det svenska samhället drygt 160 miljoner kronor per år i ökade sjukvårds- och antibiotikakostnader (Folkhälsomyndigheten, 2013).

WHO (2011) har rankat olika antibiotika som ”särskilt viktiga”, ”mycket viktiga” eller ”viktiga” för folkhälsan. 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 och (iii) antibiotikumet används för behandling av sjukdom där bakterien eller dess resistensgener antas komma från en icke-human källa (*E. coli*, salmonella, campylobacter, enterokocker). De antibiotika som uppfyller alla tre kriterier har högst prioritet och kräver både omfattande och snabba riskhanteringsåtgärder för att deras effekt inte ska gå förlorad. Dessa antibiotika är tredje/fjärde generationens cefalosporiner, fluorokinoloner, makrolider och glykopeptider (Who, 2011).

Antibiotikaanvändningen till människor och djur i Sverige är bland de lägsta i Europa (Ecdc, 2014; Ema, 2015). Vi har effektiva strategier för att främja rationell antibiotikaanvändning och begränsa spridningen av resistenta bakterier. Cirka 15 procent av den totala användningen i Sverige är till djur (Swedres-Svarm, 2014), vilket är lågt sett ur ett globalt perspektiv (Cddep, 2015). I många länder utanför EU används även antibiotika i tillväxtfrämjande syfte, för att friska djur som hålls för livsmedelsproduktion ska växa snabbare. Antibiotika som tillväxtfrämjande tillsats i djurfoder förbjöds i Sverige 1986 (SFS 1985:295) och inom övriga EU 2006 (Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1831/2003).

Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier påverkas av över- och felanvändning av antibiotika inom olika sektorer, inklusive humanmedicin, veterinärmedicin, djurhållning, jordbruk och vattenbruk (Tenover och Hughes, 1996). Samma antibiotikaklasser används inom de olika sektorerna och resistenta bakterier kan selekteras, uppförökas och spridas från en källa till en annan (Levy, 1997; Figur 1). Bristande hygien- och smittskyddsrutiner inom de olika sektorerna bidrar till spridningen. Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier inom humansjukvården bedöms främst bero på antibiotikaanvändning till människor och spridning av resistenta bakterier mellan människor (van de Sande-Bruinsma et al., 2008). Antibiotika som används till livsmedelsproducerande djur är också av betydelse för uppkomsten och spridningen då det medför att andelen resistenta bakterier ökar och att dessa kan föras över till människor via livsmedelskedjan. Livsmedel utgör följaktligen en av spridningsvägarna för resistenta bakterier och resistensgener från djur till människor (Figur 1). Detta har till exempel observerats i Nederländerna där förekomsten är låg hos människor men hög i livsmedel och hos livsmedelsproducerande djur (Efsa, 2009). Kunskapen är dock ofullständig om hur mycket av resistensproblematiken inom sjukvården och i samhället i Sverige som beror på antibiotikaresistenta bakterier i olika livsmedel.



Figur 1. Möjliga spridningsvägar för antibiotikaresistenta bakterier och tillhörande resistensgener (Egervärn et al., 2014).

Syfte

Riskprofilen innebär en genomgång av relevant litteratur för att sammanfatta kunskapsläget om livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens. Den senaste sammanställningen på området ur ett svenskt perspektiv gjordes 2009 (Egervärn och Lindmark, 2009). Syftet är att:

- beskriva förekomsten i livsmedel av gener i bakterier som ger resistens mot sju särskilt viktiga antibiotika:
 - cefalosporiner, tredje/fjärde generationens
 - karbapenemer
 - meticillin och andra penicillinastabila penicilliner
 - fluorokinoloner
 - makrolider
 - glykopeptider
 - polymyxiner
- beskriva vilket stöd som finns för livsmedelsburen spridning av antibiotikaresistens

- identifiera kunskapsluckor som särskilt försvårar riskvärdering och hanteringen av livsmedelsburen antibiotikaresistens
- ge underlag till fortsatt agerande för att förebygga spridning av livsmedelsburen antibiotikaresistens och att minska risken att smittas av resistent bakterier via maten

Avgränsningar

Riskprofilen beskriver kunskapsläget för livsmedelsburen antibiotikaresistens, det vill säga spridning av resistensgener och resistent bakterier till människor via hantering eller förtäring av förorenade livsmedel, inklusive dricksvatten. Möjlig spridning av MRSA via hud och slemhinnor vid yrkesmässig hantering av MRSA-förorenade livsmedel är en arbetsmiljöfråga och ingår inte i underlaget. Direkt spridning av antibiotikaresistens mellan människor och mellan djur och människor, liksom spridning i miljön utöver livsmedelsburen spridning beskrivs kortfattat, när det är relevant.

Kopplingen mellan biocidanvändning och antibiotikaresistens beskrevs nyligen av Livsmedelsverket (Bylund och Ottoson, 2015) och tas inte upp här. Riskprofilen omfattar inte heller frågor om antibiotikarester i livsmedel från djur som behandlats med antibiotika, resistensmarkörer i genmodifierade organismer eller antibiotika godkända som konserveringsmedel i maten, till exempel nisin och natamycin.

Förekomsten och spridningen av resistent bakterier och resistensgener i/via livsmedel förebyggs till stor del genom det arbete som bedrivs inom primärproduktionen. De riskhanteringsåtgärder som rör det arbetet ligger dock under Jordbruksverkets (livsmedelsproducerande djur) och Länsstyrelsernas (grödor) ansvarsområden och beskrivs endast kortfattat här.

Metod

Vetenskaplig litteratur sedan 2005 och fram till idag har eftersökts i litteratordatabasen PubMed. Artiklar har också tagits fram via referenslistor eller vid tidigare omvärldsbevakning. Vissa artiklar togs fram när den senaste sammanställningen på området gjordes (Egervärn och Lindmark, 2009). Sökningar har gjorts under perioden november 2015 till mars 2016. De kombinationer av söksträngar/sökord som har använts är:

- (antibiotic resistan* OR antimicrobial resistan*)
- (food* OR meat OR beef OR pork OR fresh produce OR vegetable* OR fruit* OR leafy green* OR probiotic*)
- (ESBL OR pAmpC OR cephalosporin* OR carbapenem*)
- (MRSA OR methicillin resistan* OR mecA OR mecC)

- (fluoroquinolone resistan* OR quinolone resistan* OR ciprofloxacin resistan* OR qnr)
- (VRE OR vancomycin resistan* OR vanA OR vanB)
- (macrolide OR erythromycin resistan* OR erm)
- (risk assessment OR exposure OR QMRA OR source attribution)
- bacteri*, Enterobacteriaceae, E. coli, salmonella, campylobacter, enterococc*, staphylococc*, lactic acid bacteri* eller lactobacill*

Underlaget baseras också på:

- rapporter från svenska övervakningsprogrammen för antibiotikaresistens hos bakterier från djur/livsmedel och människor i Sverige, Svarm respektive Swedres
- rapporter från andra nationella övervakningsprogram för antibiotikaresistens hos bakterier från djur/livsmedel inom EU, Norm/Norm-vet (Norge), Danmark (Danmap), Nederländerna (Maran) samt USA (Narms) och Kanada (Cipars)
- rapporter och information från webplatser från nationella och internationella myndigheter, till exempel Livsmedelsverket, Folkhälsomyndigheten, Efsa och Ecdc

Disposition

Underlaget utgörs i huvudsak av en farobeskrivning, i vilken olika typer av antibiotikaresistens i livsmedel och möjliga spridningsvägar beskrivs. Avsnitten som beskriver respektive fara inleds med en *Faroidentifiering*, under vilket antibiotikaklassens användningsområde och verkningsätt beskrivs liksom resistensmekanismer och de sätt resistensen kan förvärfas och spridas vidare. Antal fall i Sverige av bärarskap eller infektion med bakterier som förvärvat faran beskrivs också. Därefter följer *Farokarakterisering* som beskriver samhälls- och ekonomiska konsekvenser av respektive fara, eventuella riskgrupper hos människa samt resistensmönster i Sverige och globalt. Delen om *Förekomst i livsmedel* beskriver förekomsten och eventuella halter av faran i livsmedel på den svenska marknaden och svenska livsmedelsproducerande djur, följt av förekomsten i livsmedel och eventuellt djur i Europa och andra delar av världen. De förekomst-data som presenteras baseras på icke-selektiv odling av bakterier, om inget annat står angivet, se Faktaruta. Därefter följer en del om *vilket stöd som finns för spridning* av faran, direkt och/eller indirekt, till människor via livsmedel. Varje del avslutas med en grov uppskattning av exponeringen av respektive fara via konsumtion av livsmedlen med högst förekomst/halter samt vilken betydelse det kan ha för förekomsten hos människor.

Det efterföljande avsnittet ger exempel på riskvärderingar och beskriver metodik för och identifierar kunskapsluckor kopplat till riskvärdering av livsmedelsburen antibiotikaresistens. Avsnittet om riskhantering tar upp nuvarande och möjliga

hanteringsåtgärder sett ur ett svenskt perspektiv. I slutet av rapporten ges slutsatser och rekommendationer baserade på underlaget.

Selektiv och icke-selektiv odling avseende antibiotikaresistens

De förekomstdata som presenteras i underlaget baseras på icke-selektiv odling av bakterier, om inget annat står angivet. **Icke-selektiv odling** innebär att bakterieisolaten är framodlade utan tillsats av aktuellt antibiotika. Vid odling utan antibiotika isoleras både känsliga och resistenta bakterier medan endast resistenta bakterier isoleras då antibiotika använts, så kallad **selektiv odling**.

I ett livsmedel är ibland bara en mindre del av populationen av den art som undersöks resistent mot det aktuella antibiotikumet. Då vanligtvis endast ett isolat per prov resistensbestäms, så erhålls en högre frekvens resistenta bakterier i studier där antibiotika inkluderats i detektionsmetoden. Data baserade på de olika odlingsmetoderna är därför inte direkt jämförbara.

Beskrivning av faror

Fara och risk

Antibiotikaresistenta sjukdomsframkallande (patogena) bakterier som sprids via livsmedelskedjan till människor definieras som en **direkt fara**, eftersom **risken** är att bakterierna kan ge upphov till en infektion som blir svårare att behandla med antibiotika. I livsmedelskedjan finns också antibiotikaresistenta bakterier som normalt inte orsakar sjukdom. **Risken** är att resistensgener hos dessa bakterier överförs till patogena bakterier som senare kan ge upphov till mer svårbehandlade infektioner hos människor. Resistensgenerna definieras i det fallet som en **indirekt fara** (Efsa, 2008).

Faror förknippade med livsmedel

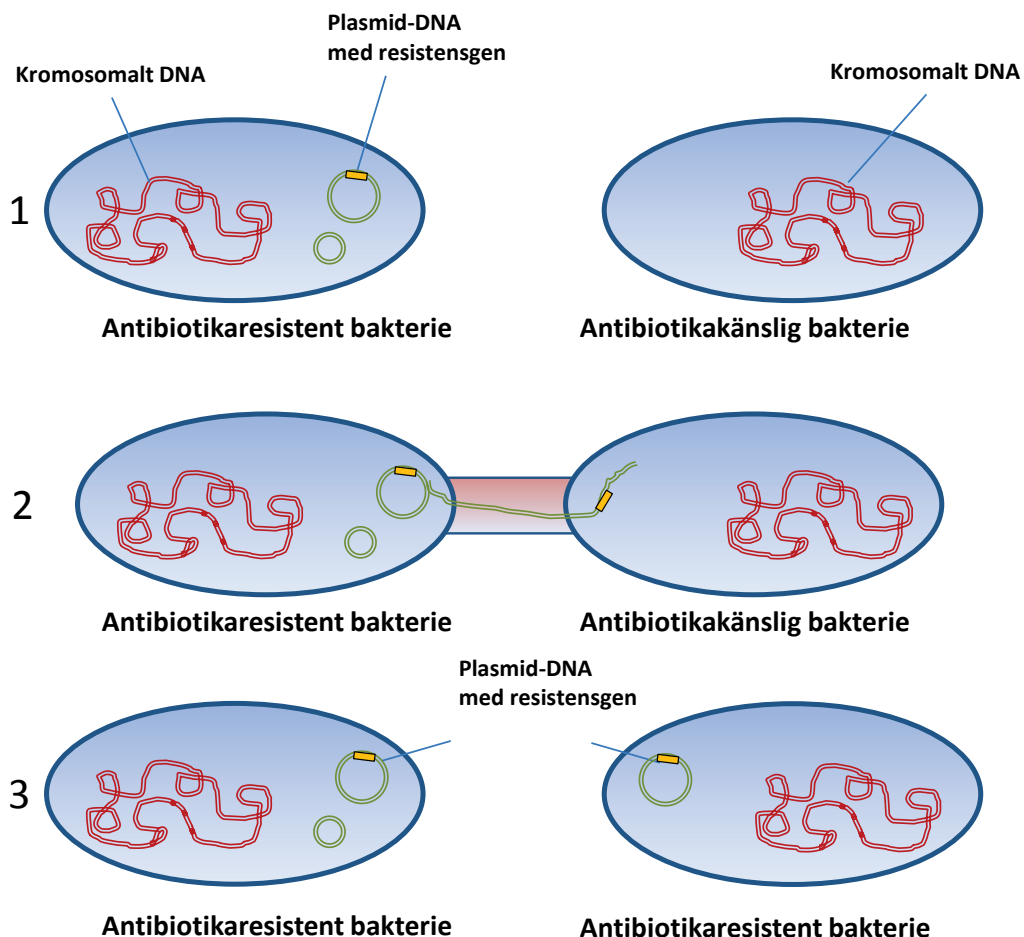
Överförbar antibiotikaresistens förekommer hos olika grupper av bakterier i livsmedelskedjan:

- patogena bakterier, till exempel salmonella, campylobacter, vibrio, shigella, listeria, shigatoxinproducerande *E. coli* och andra patogena *E. coli*
- bakterier i mag- och tarmfloran hos friska människor och lantbruksdjur, till exempel *E. coli* och enterokocker
- bakterier i mag- och tarmfloran som dessutom används som processhjälpmedel och probiotika, till exempel laktobaciller och bifidobakterier

Antibiotikaresistenta patogena bakterier, till exempel ESBL-bildande salmonella, kan spridas via livsmedel och infektera människor (direkt fara). I maten kan det också finnas antibiotikaresistenta bakterier som ingår i den normala tarmfloran hos friska människor och djur, till exempel ESBL-bildande *E. coli*. Dessa bakterier är vanligen harmlösa, men orsakar ibland infektioner (direkt fara). Dessutom kan resistensgener från denna typ av bakterier överföras till andra bakterier, både patogena och icke-patogena (indirekt fara). Det är till exempel visat att resistensgener både i tarmen och i köksmiljön kan överföras från olika bakterier till andra, patogena bakterier (sammanfattat av Egervärn och Lindmark, 2009). Den troligtvis vanligaste mekanismen för överföring av resistensgener är konjugation (Licht och Wilcks, 2006), det vill säga att kromosomalt eller vanligen plasmidburet DNA förs över från en bakterie till en annan via en proteintunnel som temporärt kopplar ihop bakterierna (Figur 2). Det innebär att resistens-egenskapen inte bara kan spridas vertikalt när bakterien förökar sig, utan även kan överföras horisontellt mellan bakterier av samma art, men även mellan olika arter och släkten.

I samtliga ovanstående fall resulterar det i att en eventuell bakterieinfektion inte kan behandlas med de antibiotika mot vilka bakterien är resistent.

Antibiotikaresistenta bakterier som används som processhjälpmedel och probiotika är normalt ofarliga i den bemärkelsen att de sällan orsakar livsmedelsburna infektioner (Wessels et al., 2004). Risken finns dock att dessa bakterier fungerar som en reservoar av resistensgener (indirekt fara), vilka kan överföras till patogena bakterier. Inom livsmedelsområdet har Efsa (2013b) tagit fram ett bedömningsunderlag, ”Qualified Presumption of Safety” (QPS), för mikroorganismer som används som probiotika till människor och i beredningsprocesser, till exempel i fermenterade livsmedel. Det används för att avgöra om det är säkert att använda olika arter/stammar av mikroorganismer i livsmedel, utan att en riskvärdering först behöver göras för varje enskild organism. För att en bakterie ska erhålla QPS-status krävs bland annat att den inte innehåller överförbara resistensgener (Efsa, 2013b). Inom foderområdet har Efsa (2012) utformat en vägledning som innebär att mikroorganismer som bär överförbar antibiotikaresistens inte får användas i foder.



Figur 2. Horisontell överföring mellan bakterier av plasmider med antibiotikaresistensgener genom konjugation (Egervärn et al., 2014).

Möjliga spridningsvägar för livsmedelsburen antibiotikaresistens

Användningen av antibiotika till människor och djur leder till att andelen antibiotikaresistenta bakterier ökar och sprids i vår omgivning på bekostnad av känsliga bakterier. Samma typer av antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener förekommer hos och cirkulerar bland människor, djur och i miljön, inklusive livsmedel (Figur 1). Den ökande globaliseringen, till exempel genom resande och sjukvård utomlands samt handel med djur, foder och livsmedel, leder till spridning av resistenta bakterier mellan länder och kontinenter och påverkar de resistensmönster som vi ser i Sverige. Många länder har en högre förekomst än Sverige av antibiotikaresistenta bakterier hos människor, djur, mat och dricksvatten. Det är därför inte ovanligt att turister återvänder hem efter utlandsresa med resistenta bakterier i sin tarmflora (Ostholm-Balkhed et al., 2013; Tängdén et al., 2010), med risk för vidare spridning.

En stor andel av det kött vi konsumerar är av utländskt ursprung. Importen av griskött minskade dock både 2014 och 2015, medan importen av nötkött ökade åter 2015 efter att ha minskat 2014 (Jordbruksverket, 2016a). Uppskattningsvis cirka 54 procent av allt nötkött, cirka 39 procent av allt griskött och cirka 43 procent av allt fjäderfäkött som konsumerades i Sverige 2014 hade producerats i andra länder (Jordbruksverket, 2016b). De tre viktigaste import-/införselländerna med avseende på totalt värde för nöt-, gris- och fjäderfäkött tillsammans är Nederländerna, Danmark och Tyskland samt Irland när det gäller enbart nötkött (Jordbruksverket, 2015).

Alla typer av livsmedel som innehåller bakterier kan utgöra en källa för antibiotikaresistensgener. Livsmedel kan förorenas med såväl resistenta som icke-resistenta bakterier genom att:

- bakterier från djur som hålls för livsmedelsproduktion överförs till slaktkroppen och animaliska livsmedel i samband med slakt eller mjölkning.
- bakterier från djur som hålls för livsmedelsproduktion överförs – via gödsel, avloppspåverkat- eller gödselpåverkat vatten – till vegetabiliska livsmedel i samband med odling och bevattning samt till dricksvatten.
- bakterier överförs från människor till livsmedel, direkt vid hantering i alla led av livsmedelskedjan eller indirekt via miljön, till exempel avloppspåverkat vatten.
- bakterier överförs från ett livsmedel till ett annat vid hantering eller tillagning (så kallad korskontamination), exempelvis från rått kött till vegetabilier.
- bakterier sätts avsiktligt till probiotiska produkter eller livsmedel som ska fermenteras.

Utvalda faror

Riskprofilen beskriver resistens mot de särskilt viktiga antibiotika inom humanmedicinen och som har högst prioritet enligt WHO: tredje/fjärde generationens cefalosporiner, fluorokinoloner, makrolider och glykopeptider (2011; Tabell 1). Fall av enterokocker med resistens mot glykopeptiden vankomycin (VRE) hos människor är dessutom anmälningspliktigt enligt smittskyddslagen (2004:168). Detsamma gäller *Enterobacteriaceae* som bildar betalaktamaser med utvidgat spektrum (ESBL) och därmed är resistenta mot tredje/fjärde generationens cefalosporiner.

Därutöver omfattar riskprofilen resistens mot karbapenemer och meticillin (Tabell 1). Även dessa antibiotika rankar WHO (2011) som särskilt viktiga för folkhälsan, men de har dock inte högst prioritet i dagsläget. Något som ytterligare understryker vikten av att inkludera dessa två resistenstyper är att antalet rapporterade fall av karbapenemresistenta, ESBL_{carba}-bildande tarmbakterier och meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) har ökat i Sverige under de senaste åren och utgör ett växande antibiotikaresistensproblem (Swedres-Svarm, 2014; Figur 3). Vidare är bärarskap av och infektion med ESBL_{carba}-bildande tarmbakterier och MRSA anmälningspliktigt både hos människor och djur, och MRSA klassas dessutom som allmänfarlig smitta hos människor enligt smittskyddslagen (2004:168; Tabell 1).

Överförbar resistens mot polymyxinantibiotikumet kolistin, som helt nyligen identifierades hos *Enterobacteriaceae* från livsmedel, djur, miljö och människor runtom i världen, beskrivs under Nyttillkomna faror. Även detta antibiotikum finns med på WHO:s lista över särskilt viktiga antibiotika inom humanmedicinen (Who, 2011).

Tabell 1. De viktigaste farorna med avseende på livsmedelsburen antibiotikaresistens och som beskrivs i underlaget.

Utvalda faror (indirekt fara)	Exempel på antibiotikaresistenta patogener (direkt fara)
Cefalosporinresistens, tredje/fjärde generationens	ESBL-bildande salmonella eller patogen <i>E. coli</i>
Karbapenemresistens	ESBL _{carba} -bildande salmonella eller patogen <i>E. coli</i>
Meticillinresistens	Meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
Fluorokinolonresistens	Fluorokinolonresistenta campylobacter
Makrolidresistens	Makrolidresistenta campylobacter
Glykopeptidresistens	Vankomycinresistenta enterokocker (VRE)
Polymyxinresistens	Kolistinresistenta salmonella eller patogen <i>E. coli</i>

Cefalosporinresistens, ESBL

Faroidentifiering

Cefalosporiner utgör tillsammans med penicilliner och karbapenemer gruppen betalaktamantibiotika. Dessa antibiotika dödar bakterier genom att binda till så kallade penicillinbindande proteiner och därigenom blockera cellväggssyntesen. Cefalosporingruppen omfattar ett stort antal olika antibiotika och indelas ofta i ”generationer” baserade på deras antibakteriella 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 är verksamma mot många olika bakteriearter (Efsa, 2011a). Cefalosporiner med brett spektrum används i stor omfattning inom humanmedicin för behandling av infektioner orsakade av främst *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* och andra *Enterobacteriaceae*, till exempel vid svåra urinvägsinfektioner, blodförgiftning, lunginflammation, infektioner efter kirurgiska ingrepp och svår salmonellos hos barn (Raf, 2015).

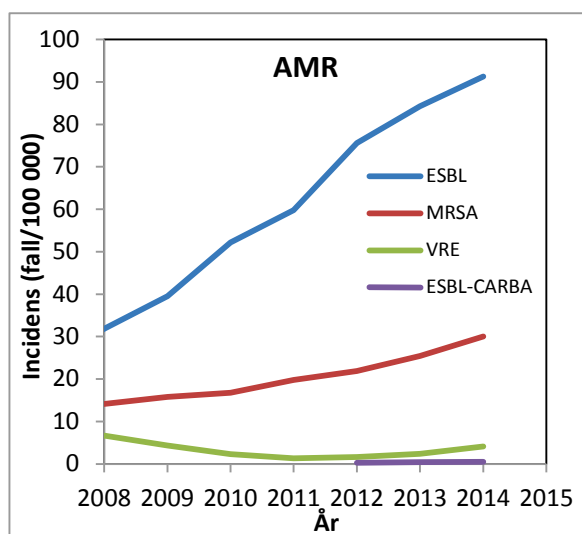
”Extended-spectrum betalactamases” (ESBL) är en grupp enzymer som bryter ned betalaktamringen, den reaktiva delen av betalaktamantibiotika. Bakterier som bildar ESBL kan därför inte behandlas med dessa för både human- och veterinärmedicin viktiga läkemedel. Dessa är främst arter inom familjen *Enterobacteriaceae* såsom *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* och *Salmonella* spp., men även arter tillhörande *Pseudomonas* och *Acinetobacter*. Nya varianter av ESBL tillkommer i snabb takt genom stegvisa mutationer och idag finns flera hundra varianter beskrivna, med varierande förmåga att bryta ned olika betalaktamantibiotika (Efsa, 2011a). Inom humansjukvården i Norden delas ESBL-typerna in i tre kategorier (Giske et al., 2009; Tabell 2), varav ESBL_A och ESBL_M beskrivs i detta avsnitt och ESBL_{carba} under Karbapenemresistens.

Bakterier kan förvärva resistens mot tredje/fjärde generationens cefalosporiner på flera sätt. Vanligast är horisontell överföring mellan bakterier av olika typer av plasmider med gener för ESBL-produktion, så kallade betalaktamasgener (*bla*), genom konjugation (Figur 2). Förutom ESBL-gener, kan plasmiderna även innehålla gener för annan antibiotikaresistens, vilket betyder att ESBL-bildande bakterier ofta är multiresistenta (Efsa, 2011a).

Under 2014 rapporterades 8902 fall av ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* i Sverige (Swedres-Svarm, 2014). Sedan anmälningsplikten infördes 2007 har antalet anmälda fall ökat med mellan 9 och 33 procent per år (Figur 3). *E. coli* stod för 89 procent av alla anmälda fall 2014 följt av *Klebsiella pneumoniae* med 7 procent. *Salmonella* spp. och *Shigella* spp. med ESBL rapporterades i 16 (0,2 procent) respektive 23 (0,3 procent) av fallen (Swedres-Svarm, 2014).

Tabell 2. Indelning av ESBL-kategorier i Norden.

ESBL-kategori (utanför Norden)	Exempel på enzymer	Resistens mot antibiotika
ESBL _A (ESBL)	CTX-M (grupp 1, 2, 8, 9 och 25); TEM; SHV	Penicilliner, tredje och fjärde generationens cefalosporiner, men inte karbapenemer eller cefamyciner.
ESBL _M (pAmpC)	CMY; AAC	Penicilliner, tredje generationens cefalosporiner och cefamyciner, men inte fjärde generationens cefalosporiner eller karbapenemer.
ESBL _{CARBA} (karbapenemas)	KPC; VIM; NDM; IMP; OXA	Penicilliner, cefalosporiner (ej OXA) och karbapenemer.



Figur 3. Incidensen, antalet fall per 100 000 invånare per år i Sverige, av *Enterobacteriaceae* med ESBL eller ESBL_{carba}, MRSA och VRE. (Folkhälsomyndigheten, 2016b).

Farokarakterisering

ESBL-bildande tarmbakterier kan finnas som en del av normalfloran hos människor. En bärare har inga symtom, men kan senare insjukna i till exempel en urinvägsinfektion. Bärare och infekterade kan smitta personer i sin närmaste omgivning. Det är också tänkbart att bakterierna i tarmen kan utgöra en reservoar av resistensgener som med tiden skulle kunna överföras till sjukdomsframkallande bakterier med svårbehandlade infektioner som följd. En undersökning i Sverige visade nyligen att cirka 5 procent av friska individer bär på ESBL-bildande *E. coli* i tarmen (Ny et al., 2016). I andra länder, till exempel Thailand och Kina, kan bärarskapet uppgå till 60 procent (Sasaki et al., 2010; Sun et al., 2014).

ESBL-bildande tarmbakterier är ofta resistenta mot flera typer av antibiotika, vilket gör infektioner med dessa bakterier särskilt svårbehandlade

(Folkhälsomyndigheten, 2014). En tidigare studie (metaanalys) visade att dödligheten var upp till två gånger högre hos patienter med blodförgiftning orsakade av ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* jämfört med patienter infekterade med bakterier som var känsliga för tredje generationens cefalosporiner (Schwaber och Carmeli, 2007). Inom EU var år 2007 nästan 3000 extra dödsfall och drygt 120 000 extra vård dagar kopplade till infektioner i blodet orsakade av *E. coli* med resistens mot tredje generationens cefalosporiner (de Kraker et al., 2011). Även vid mindre allvarliga infektioner leder infektioner med ESBL-bildande bakterier till förlängda vårdtider och ökade vårdkostnader (Giske et al., 2008).

Tidigare har bakterier med ESBL främst varit kopplade till vårdrelaterad smitta och orsakat utbrott inom sjukvården, men resistenstypen sprids i ökande omfattning även i samhället, både i Sverige och internationellt (Folkhälsomyndigheten, 2014; Woerther et al., 2013). ESBL_A av typen CTX-M är den vanligaste enzymfamiljen överlag hos människor i Sverige (Folkhälsomyndigheten, 2014) och stora delar av världen (Woerther et al., 2013). Särskilt enzymvarianten CTX-M-15 tillhörande CTX-M grupp 1 förekommer frekvent inom *Enterobacteriaceae* hos människor (Brolund et al., 2013), vilket till stor del beror på spridning av den patogena *E. coli*-klonen O25b:H4-ST131 som kan innehålla ESBL-genen *bla*_{CTX-M-15} eller andra ESBL-gener (Naseer och Sundsfjord, 2011). Förekomsten av ESBL_M har tidigare främst beskrivits i studier från USA, men fynd av typen CMY-2 rapporteras även inom EU (Efsa, 2011a), inklusive Sverige (Folkhälsomyndigheten, 2014).

Förekomst i livsmedel

Animaliska livsmedel och livsmedelsproducerande djur

ESBL-bildande *E. coli* har inte påvisats på svenskproducerat kött från gris och nöt (Swedres-Svarm, 2013). Däremot innehöll hälften av proven från svenskt kycklingkött dessa bakterier vid det senaste övervakningstillfället med selektiv odling inom Svarm (2013). Förekomsten på kött speglar resistensläget hos svenska livsmedelsproducerande djur, med en överlag låg förekomst om mindre än 2 procent. Undantaget är slaktkyckling och värphöns där en stor andel av djuren bär på ESBL-bildande *E. coli*, 36 respektive 13 procent (selektiv odling; Swedres-Svarm, 2012; 2014). ESBL_M-genen *bla*_{CMY-2} dominerar hos *E. coli* som isolerats från båda typer av fjäderfä liksom kycklingköttet (Figur 4). Salmonella med ESBL har däremot inte rapporterats vare sig hos djur eller livsmedel i Sverige (Egervärn et al., 2011; Swedres-Svarm, 2014).

Förekomsten av ESBL-bildande *E. coli* hos slaktkyckling har minskat från 54 procent 2011 (selektiv odling) till 36 procent 2014, jämförbart med hur det såg ut 2010 då problemet först uppmärksammades. I Sverige används inte cefalosporiner inom uppfödningen av slaktkyckling och övrig antibiotika-användning är mycket begränsad. Under 2014 behandlades 4 (0,13 procent) av totalt 3 138 slaktkycklingflockar i Sverige (Swedres-Svarm, 2014). Ett tidigare smittspårningsarbete har visat att ESBL-bildande *E. coli* förekommer hos

avelsdjur som förts in från Storbritannien och att den höga förekomsten bland svenska slaktkycklingar och värphöns till stor del kan bero på spridning av resistenta bakterier från avelsdjuren (Nilsson et al., 2014; läs vidare under Riskhantering). Indikationer på sådan spridning har också rapporterats från andra EU-länder med motsvarande eller högre förekomst hos slaktkyckling än i Sverige (Danmap, 2014; Dierikx et al., 2013; Efsa, 2011a).

ESBL-bildande *E. coli* har senaste åren påvisats i ökande omfattning även hos livsmedelsproducerande djur och kött i Europa (Efsa, 2011a). Sedan 2015 ingår selektiv odling av ESBL-bildande *E. coli* och salmonella i den obligatoriska övervakningen av livsmedelsproducerande djur och livsmedel inom EU (Kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU), men resultaten från första rapporteringstillfället har ännu inte redovisats. Enstaka undersökningar med selektiv odling visar att precis som i Sverige är ESBL-bildande *E. coli* vanligt förekommande hos slaktkyckling och på kycklingkött, med varierande hög förekomst på kött från länder som Norge (29 procent; Norm/Norm-Vet, 2014), Tyskland (44 procent; Kola et al., 2012), Nederländerna (67 procent; Maran, 2015) och Spanien (93 procent; Egea et al., 2012). I Danmark minskade dock förekomsten av ESBL-bildande *E. coli* på inhemskt producerat och infört/importerat kycklingkött från 25 respektive 52 procent 2013 till 9 respektive 25 procent 2014, vilket antas bero på minskad användning av cefalosporiner till avelsdjuren (Danmap, 2014). En kartläggning av selektivt odlade ESBL-bildande *E. coli* på kött som införts/importerats till Sverige visar i likhet med ovan nämnda studier på hög förekomst i prov från kycklingkött från EU-länder utanför Skandinavien (61 procent) och från Sydamerika (95 procent) (Egervärn et al., 2011). Fynd gjordes också i prov från europeiskt kött av nöt och gris, men i mycket lägre omfattning än på kycklingkött. I *E. coli* från europeiskt kycklingkött dominerade ESBL_{A/M}-generna *bla*_{CTX-M-1} och *bla*_{CMY-2} (Egervärn et al., 2011; Figur 4).

Vid 2013 års övervakning av kycklingkött inom EU varierade andelen salmonella som är resistenta mot tredje generationens cefalosporiner (cefotaxim) mellan 0 och 53 procent, med klart störst andel positiva isolat från nederländsk kyckling (Efsa och Ecdc, 2015a). Cefotaximresistenta salmonella påvisades också på nöt- och griskött, mindre än 1 procent i de totala länder som rapporterade data 2013. Andelen cefotaximresistenta salmonella på kött var generellt något lägre än andelen cefalosporinresistenta *E. coli* (Efsa och Ecdc, 2015a). Inom EU är *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-14} och *bla*_{CMY-2} de tre vanligaste ESBL_{A/M}-generna överlag hos *E. coli* och salmonella från livsmedelsproducerande djur och livsmedel (Efsa, 2011a).

Resistensmönstret hos bakterier från nordamerikanskt kött liknar det inom EU, med klart högre förekomst på kycklingkött jämfört med nöt- och griskött. I Kanada och USA påvisades 21 till 28 procents resistens mot ceftiofur (cefalosporin som används till djur) hos salmonella från kycklingkött (Cipars, 2015; Narms, 2014). På kycklingkött från Québec, Kanada var andelen

ceftiofurresistenta salmonella och *E. coli* 30 respektive 24 procent år 2013, att jämföra med 5 respektive 6 procent år 2006 (brytpunkter enligt Clinical and Laboratory Standards Institute). Användningen av ceftifur i kläckningsägg och nyfödda kycklingar i syfte att förebygga *E. coli*-infektioner förbjöds tillfälligt mellan 2005 och 2007, vilket ledde till en kraftig minskning av resistens jämfört med tidigare och efterföljande år (Cipars, 2015).

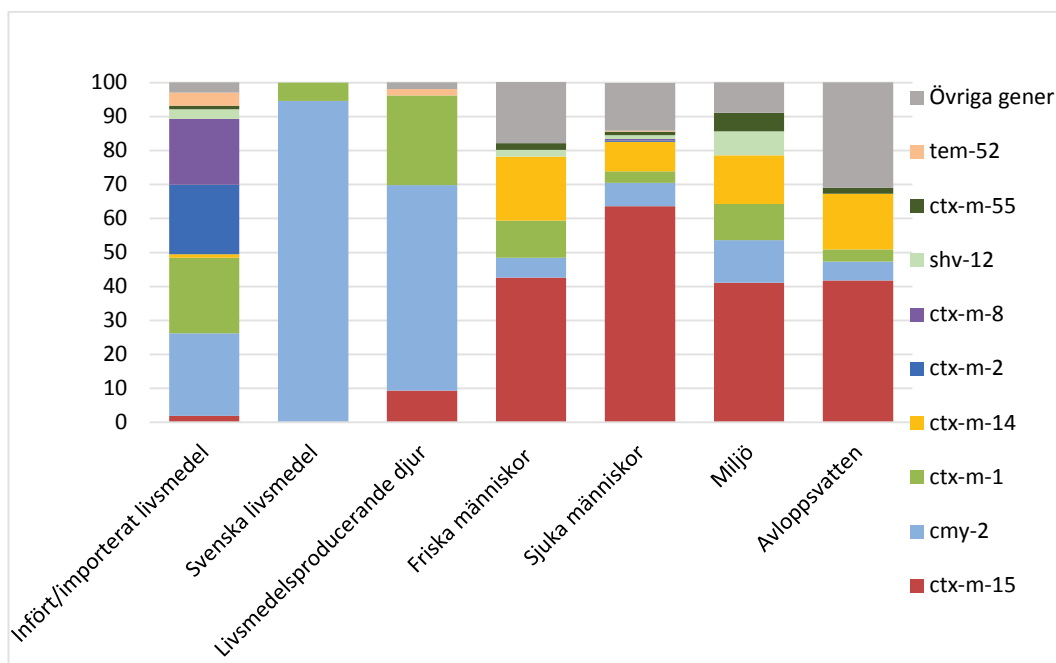
Det saknas data över förekomsten av ESBL-bildande tarmbakterier i fisk och skaldjur (Efsa, 2011a). I en mindre svensk undersökning med selektiv odling av 29 prov från importerad fisk och skaldjur påvisades *E. coli* med ESBL_A (*bla*_{CTX-M-55}) i ett av proven, fryst pangasiusfilé från Vietnam (Figur 4; Egervärn et al., 2014).

Det saknas även data över halten av ESBL-bildande tarmbakterier i olika livsmedel. I en nederländsk undersökning av slaktkroppar av kyckling var halten ESBL-bildande *E. coli* efter kylning mellan 10² och 10⁵ kolonibildande enheter (CFU) per slaktkropp (Pacholewicz et al., 2015). Vid kvantifiering av 58 prov av norskt kycklingkött som innehöll ESBL_M-bildande *E. coli* (*bla*_{CMY-2}) var halten av dessa bakterier 0.2 CFU per gram kött i 51 av de positiva proven, 1 CFU per gram i 4 prov, 10 CFU per gram i 2 prov och 100 CFU i det resterande provet, vilket är generellt låga halter enligt författarna (Norm/Norm-Vet, 2014).

Vegetabiliska livsmedel

I en svensk undersökning av selektivt odlade ESBL-bildande *E. coli* i bladgrönsaker på den svenska marknaden gjordes inga fynd i 147 prov från inhemskt producerade grönsaker. I två (0,4 procent) av 483 prov av utländskt ursprung hittades *E. coli* med ESBL_A (*bla*_{CTX-M-1}). Båda fynden gjordes i sallatmixar från Italien (Figur 4; Egervärn et al., 2014).

De internationella studier av vegetabilier som gjorts visar på låg förekomst (Egea et al., 2011; Hassan et al., 2011; Skockova et al., 2013), men oftast har inte selektiva odlingsmetoder använts. I en nederländsk undersökning påvisades selektivt odlade *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. och *Citrobacter* spp. med ESBL_A, främst av typen CTX-M-1, -14 eller -15, i 7 (6 procent) av 119 prov från 15 typer av inhemskt producerade grönsaker. De flesta fynden gjordes i böngroddar (Reuland et al., 2014). I en annan liknande nederländsk undersökning innehöll knappt 4 procent av 1216 prov från inhemska, införda och importerade grönsaker ESBL-bildande *Enterobacteriaceae*. Av dessa innehöll knappt 1 procent fekala *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter* spp.), framför allt prov av lök och rotgrönsaker (van Hoek et al., 2015). Däremot påvisade Veldman et al. (2014) 21 selektivt odlade isolat av *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* och *Enterobacter* spp. med *bla*_{CTX-M} (-9, -14 eller -15) eller *bla*_{SHV-12}-gener i 50 prov från sammanlagt tio partier av färska kryddor som importerats från Sydostasien. ESBL_A-generna var som regel belägna på samma plasmid som fluorokinolonresistensgenerna *qnr* och *aac*(6')-1b-cr.



Figur 4. Fördelning av olika ESBL-gener (procent) inom och mellan respektive provkategori enligt en svensk undersökning av ESBL-bildande *E. coli* i livsmedel på den svenska marknaden och andra provtyper. Kategorin infört/importerat livsmedel omfattade prov från bladgrönsaker, fisk och skaldjur samt kött av nöt, gris och kyckling. Kategorin svenska livsmedel omfattade prov från bladgrönsaker och kycklingkött (Egervärn et al., 2014).

Spridning av cefalosporinresistens (ESBL) via livsmedel

ESBL-bildande tarmbakterier sprids den fekala-oral väg. Det kan ske via direkt eller indirekt kontakt mellan människor, men också mellan djur och människor och vice versa. Även livsmedel kan utgöra en del i spridningsvägen för ESBL-bildande tarmbakterier från djur till människor (Efsa, 2011a; Egervärn och Lindmark, 2009). De flesta salmonellainfektioner hos människa beror på livsmedelsburen smitta (Efsa och Ecdc, 2015b). Flera utbrott utanför Sverige av ESBL-bildande salmonella har kopplats ihop med konsumtion av framför allt kycklingkött. Resistent salmonella med ESBL_A eller ESBL_M har isolerats från såväl kycklingkött och slaktkycklingar som från personer som insjuknat i gastroenterit (Bertrand et al., 2006; Doublet et al., 2014; Dutil et al., 2010). Livsmedelsburen smitta av ESBL_A-bildande *Klebsiella pneumoniae* på sjukhus finns också beskriven (Calbo et al., 2011). Därutöver finns det rapporter om andra typer av ESBL-bildande tarmbakterier som har orsakat sjukdomsutbrott, men där bakterierna inte har kunnat påvisas i något livsmedelsprov. Till exempel var det en shigatoxinproducerande *E. coli* (STEC) med ESBL som orsakade det stora utbrottet i norra Europa där groddar pekades ut som smittkälla (Efsa, 2011b). I Sverige inträffade nyligen ett shigellautbrott kopplat till färsk koriander i vilket den orsakande bakterien bildade ESBL (Livsmedelsverket, 2015). Infektioner med tarmbakterier är besvärliga att drabbas av men läker ofta ut av sig själva. Infektion

med STEC behandlas som regel inte med antibiotika (Anonymous, 2014). Undantaget är shigella-infektioner som ofta behandlas med antibiotika, vilket försvåras om bakterien är ESBL-bildande.

Svenska undersökningar har nyligen visat att ESBL-bildande *E. coli* förekommer i livsmedel i Sverige, framför allt kycklingkött (Egervärn et al., 2011; 2014). Ett fåtal av de ESBL-bildande bakterier som hittades i livsmedel var av samma slag - samma *E. coli*-typ med samma ESBL-gen på samma plasmidtyp - som de vilka fanns hos sjuka och friska människor. Slutsatsen var därför att livsmedel på den svenska marknaden i dagsläget utgör en begränsad källa till den ESBL-problematik som finns inom sjukvården i Sverige. I undersökningen ingick dock inte hur och i vilken riktning resistensen sprids. Att olika typer av *E. coli* men med samma ESBL-gener (Figur 4) och plasmidtyper ändå förekom i låg omfattning i livsmedel och hos människor talar för att resistenstypen kan spridas mellan bakterier från livsmedel och människor (Egervärn et al., 2014).

Även i danska och tyska undersökningar var överlappet litet mellan de ESBL-bildande *E. coli* som hittades på kött, inklusive kycklingkött respektive hos patienter (Belmar Campos et al., 2014; Carmo et al., 2014). Det var inga skillnader i andelen bärare av ESBL-bildande *E. coli* bland vegetarianer och veganer jämfört med köttätare enligt en annan tysk studie (Koniger et al., 2014). Däremot visar nederländska undersökningar att upp till 40 procent av ESBL-bildande *E. coli*-bakterier från patienter kan ha sitt ursprung från slaktkyckling och kycklingkött (Kluytmans et al., 2013; Leverstein-van Hall et al., 2011). En uppföljande undersökning med helgenomsekvensering av 32 av *E. coli*-isolaten visade att 9 (53 procent) av 17 humanisolat innehöll ESBL-plasmider som också återfanns hos isolaten från slaktkyckling och kycklingkött. Däremot var inga av de undersökta human- och kycklingisolaten, som tidigare konstaterats lika med MLST-metod, nära besläktade med varandra. Författarna drog därför slutsatsen att spridning av ESBL i livsmedelskedjan i huvudsak orsakats av plasmidöverföring och att klonal spridning av *E. coli* med ESBL har mindre betydelse (de Been et al., 2014). Enligt en ny systematisk litteraturgenomgång av Lazarus et al. (2015) verkar både horisontell genöverföring och klonal spridning ha betydelse. Vidare bekräftar genomgången av internationella undersökningar att förekomsten av ESBL-bildande *E. coli* hos livsmedelsproducerande djur, främst slaktkyckling, resulterar i en högre andel infektioner inom humansjukvården, men att den kvantitativa och geografiska omfattningen är oklar.

I en tysk fallkontrollstudie identifierades konsumtion av griskött fler än tre gånger per vecka som en riskfaktor för samhällsförvärvade infektioner med ESBL-bildande *E. coli* (Leistner et al., 2013). En fallkontrollstudie från Norge har visat att konsumtion av kött inte är en riskfaktor för att få urinvägsinfektion med ESBL-bildande *E. coli* eller klebsiella, medan däremot resande till Asien eller Afrika ökar risken för infektion (Soraas et al., 2013). Svenska studier har visat att det finns en ökad risk för bärarskap efter utlandsresor till områden där ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* är mer vanligt förekommande hos

normalbefolkningen liksom i mat och dricksvatten (Ny et al., 2016; Ostholm-Balkhed et al., 2013; Tängdén et al., 2010). Förtäring av livsmedel kan därför mycket väl vara en av exponeringsvägarna.

Slutsatser om cefalosporinresistens, ESBL:

- Blodförgiftning och svåra urinvägsinfektioner som orsakas av ESBL-bildande tarmbakterier är ofta svårbehandlade och leder till förlängda vårdtider och ökade vårdkostnader. Förekomsten hos människor i Sverige av dessa resistenta bakterier är ett snabbt växande folkhälsoproblem.
- ESBL-bildande tarmbakterier sprids den fekala-oral väggen, det vill säga livsmedel kan utgöra en av spridningsvägarna.
- Förekomsten av ESBL-bildande *E. coli* är hög på kycklingkött av både svenskt och utländskt ursprung och förekommer i lägre omfattning på infört/importerat nöt- och griskött.
- Haltdata för livsmedel saknas överlag. På norskt kycklingkött (jämförbart med svenskt kycklingkött) är halten ESBL-bildande *E. coli* generellt låg.
- Internationellt har ESBL-bildande salmonella också påvisats på kött av kyckling, nöt och gris. Dock är förekomsten av salmonellabakterier på kött lägre jämfört med förekomsten av *E. coli*.
- Kyckling och annat kött upphettas innan förtäring, vilket minskar exponeringen. Köttkonsumtionen är hög i Sverige överlag. Det gör att vi sannolikt kan exponeras för tarmbakterier med ESBL via konsumtion av kött, framför allt kycklingkött. Korskontamination av andra livsmedel är också en möjlig exponeringsväg.
- De *E. coli* med ESBL (möjlig direkt fara) som hittats i livsmedel på den svenska marknaden är som regel inte av samma slag - samma *E. coli*-typ med samma ESBL-gen på samma plasmidtyp - som de vilka orsakar infektioner hos människa.
- *E. coli* av olika typ men med samma ESBL-gener och plasmidtyper (indirekt fara) förekommer i låg omfattning i livsmedel respektive hos människor i Sverige, vilket talar för att resistenstypen kan spridas mellan bakterier från livsmedel och människor.
- I till exempel Nederländerna, där överlappet är större mellan de ESBL-bildande *E. coli* som hittats på kycklingkött respektive hos människor, konstateras att ESBL-problematiken inom sjukvården delvis beror på förekomsten hos livsmedelsproducerande djur samt att spridningen främst orsakats av plasmidöverföring.
- Internationellt har identiska ESBL-bildande salmonella (direkt fara) påvisats på kycklingkött och hos personer som insjuknat i salmonellos.
- Utanför Sverige har *E. coli* och klebsiella med ESBL-gener påvisats i låg omfattning i färska kryddor och andra vegetabilier. Eftersom dessa produkter förtärs i hög grad utan upphettning, kan överföring (indirekt fara) till andra, sjukdomsframkallande bakterier via livsmedel inte uteslutas.

Karbapenemresistens, ESBL_{carba}

Faroidentifiering

Karbapenemer som erta-, imi- och meropenem är betalaktamantibiotika som används för behandling av livshotande infektioner med ESBL-bildande *Enterobacteriaceae*. Karbapenemer är även förstahandsval vid infektioner med multiresistenta pseudomonas och acinetobacter (Tängdén, 2008). Det gör att karbapenemer är särskilt viktiga antibiotika inom humansjukvården.

ESBL_{carba} är en typ av ESBL-enzym som förutom penicilliner och cefalosporiner dessutom kan bryta ned karbapenemer. Bakterier som har förvärvat ESBL_{carba} är därför resistenta mot alla betalaktamantibiotika (OXA-enzym undantaget, se Tabell 2). Det finns flera enzymfamiljer av ESBL_{carba} beskrivna, varav karbapenemaser, metallobetalaktamaser och oxacillinaser har störst klinisk betydelse (Tabell 2). Precis som för vanlig ESBL sitter ESBL_{carba}-generna oftast på plasmider, vilket innebär att resistensegenskapen kan överföras horisontellt mellan olika bakterier och därigenom få snabb spridning (Figur 2). Förutom själva ESBL_{carba}-genen innehåller plasmiderna ofta gener för till exempel ciprofloxacin-resistens och aminoglykosidresistens, vilket gör att det i de flesta fall bara finns få eller inga behandlingsalternativ vid infektion med ESBL_{carba}-bildande bakterier (Efsa, 2013a).

Förekomsten av *Enterobacteriaceae* med ESBL_{carba} är fortfarande låg hos människor i Sverige, men ökar för varje år. Totalt rapporterades 46 fall under 2014, jämfört med 39 fall under 2013 och 141 fall totalt sedan 2007 då första fallet blev känt i Sverige (Figur 3). Två tredjedelar av fallen 2014 hade koppling till resa eller sjukhusvistelse utomlands såsom till Indien, Spanien och Egypten (Swedres-Svarm, 2014).

Farokarakterisering

Eftersom *Enterobacteriaceae* som bildar ESBL_{carba} ofta är resistenta mot de flesta ”förstavaletantibiotika”, är behandlingsmöjligheterna för infektioner med dessa bakterier ännu mer begränsade än för infektioner orsakade av bakterier med vanlig ESBL (Folkhälsomyndigheten, 2014). De antibiotika som måste användas istället vid behandling, till exempel kolistin, tigecyklin och fosfomicin, är ofta mindre effektiva, vilket gör att allvarliga infektioner med ESBL_{carba}-bildande bakterier har en hög dödlighet. Vissa av de alternativa preparaten, till exempel kolistin, kan dessutom ge svåra biverkningar. Dessa alternativa behandlingsmetoder kostar också mer för samhället i form av dyrare läkemedel och längre vårdtider (Folkhälsomyndigheten, 2013; 2014).

WHO liksom både de Europeiska och Amerikanska smittskyddsmyndigheterna, ECDC respektive CDC, pekar ut ESBL_{carba}-bildande bakterier som ett akut hot mot folkhälsan (Cdc, 2013; Ecdc, 2013; Who, 2014). Av uppskattningsvis 140 000 fall med sjukhusförvärd *Enterobacteriaceae* per år i USA orsakas cirka

9 300 av *Klebsiella* spp. och *E. coli* med ESBL_{carba} och av dessa är drygt 600 dödsfall (Cdc, 2013). Fall orsakade av bakterier med ESBL_{carba} är ännu relativt ovanligt i Sverige, men i Europa, framför allt i de södra delarna, ökar förekomsten av bakterier med ESBL_{carba} snabbt (Canton et al., 2012).

Förekomst i livsmedel

Animaliska livsmedel och livsmedelsproducerande djur

Av de undersökningar som hittills gjorts har tarmbakterier med ESBL_{carba} inte påvisats i livsmedel på den svenska marknaden eller hos livsmedelsproducerande djur i Sverige (Egervärn et al., 2014; Swedres-Svarm, 2014). Sedan 2015 ingår även selektiv odling av ESBL_{carba}-bildande *E. coli* och salmonella i den obligatoriska övervakningen av livsmedelsproducerande djur och livsmedel inom EU (kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU), men resultaten från första rapporteringstillfället har ännu inte redovisats. Det har dock gjorts enstaka fynd i livsmedelskedjan av ESBL_{carba}-gener och bakterier med minskad känslighet för karbapenemer i de fåtal undersökningar som gjorts (Efsa, 2013a), vilket indikerar att fler rapporter är att vänta på grund av den utökade övervakningen. I de studier som redovisas nedan har bakterierna odlats selektivt, antingen med tillsats av karbapenem i odlingsmediet eller med tillsats av cefalosporin. Det senare innebär dock att vissa karbapenemresistenta *E. coli* med *bla*_{OXA} inte kan växa till (Efsa, 2013a; Tabell 2) och därmed underskattas eventuellt andelen ESBL_{carba}-positiva prov.

Nyligen påvisades ESBL_{carba} (*bla*_{NDM}) hos 12 (11 procent) *Klebsiella* spp. av totalt 106 klebsiella och andra *Enterobacteriaceae* isolerade från kycklingkött i Egypten. Om den stora andelen positiva prov beror på att bakterierna fanns hos slaktkycklingar eller hos de som hanterat köttet framgick inte av studien (odling med cefalosporin; Abdallah et al., 2015). I Tyskland har *E. coli* och salmonella med ESBL_{carba} påvisats hos gris och slaktkyckling (odling med cefalosporin; Fischer et al., 2012; 2013). I en retrospektiv undersökning med karbapenem-selektiv analys av 52 avelsgrisbesättningar i Tyskland hittades ESBL_{carba}-bildande *E. coli* i 4 (cirka 2 procent) av 238 bakteriekulturer från poolade faeces- och svabbprover tagna 2011-2013. Samtliga fynd gjordes i en av besättningarna och i två *E. coli* påvisades *bla*_{VIM-1}-genen (Roschanski et al., 2015). Även karbapenem-resistenta *Acinetobacter* spp. (*bla*_{OXA-23} eller *bla*_{NDM-1}) eller *Pseudomonas* spp. (*bla*_{VIM-2}) har under de senaste åren påvisats hos livsmedelsproducerande djur i både Europa (Poirel et al., 2012) och Asien (Al Bayssari et al., 2015; Wang et al., 2012; Zhang et al., 2013). Samtliga av dessa isolat framodlades med tillsats av karbapenem.

Karbapenemresistens har också påvisats hos andra typer av bakterier än tarmbakterier från skaldjur från Sydostasien (odling med karbapenem; Morrison och Rubin, 2015; Rubin et al., 2014). I en kanadensisk undersökning hittades *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* och *Myroides* spp. med ESBL_{carba} (*bla*_{OXA-48})

i 4 (3 procent) av 121 prov från bläckfisk och musslor som importerats från Kina och Sydkorea (Morrison och Rubin, 2015).

Vegetabiliska livsmedel

Vegetabilier är inte sällan mikrobiellt förorenade och äts ofta råa. Generellt saknas det data över förekomsten av ESBL_{carba}-bildande bakterier i vegetabilier (Efsa, 2013a). Inga fynd av ESBL_{carba} gjordes i den svenska undersökningen av selektivt odlade (cefotaxim) ESBL-bildande *E. coli* som omfattade 630 prov från svenska och utländska bladgrönsaker (Egervärn et al., 2014). I en schweizisk undersökning med karbapenemselektiv odling hittades däremot ESBL_{carba}-bildande *Klebsiella variicola* (*bla*_{OXA-181}) i ett prov från färsk koriander som importerats från Thailand eller Vietnam (Zurfluh et al., 2015).

Spridning av karbapenemresistens (ESBL_{carba}) via livsmedel

Precis som vanlig ESBL sprids tarmbakterier med ESBL_{carba} den fekala-oral väg. Samma typer av ESBL_{carba}-bildande bakterier har påvisats hos människor, djur och i miljön, inklusive livsmedel, och gener för karbapenemresistens är belägna på genetiska element som lätt kan överföras inom och mellan olika bakteriearter. Även om det i dagsläget inte finns direkta bevis för att ESBL_{carba}-bildande bakterier och/eller tillhörande resistensgener sprids till människor via hantering eller förtäring av förorenade livsmedel, är det en potentiell risk (Roschanski et al., 2015). Vid det senaste övervakningstillfället inom Swedres hade ett av de 46 rapp-orterade humanfallen av ESBL_{carba}-bildande Enterobacteriaceae troligen smittats under resa till Egypten till följd av konsumtion av förorenade livsmedel/vatten (Swedres-Svarm, 2014; Sonja Lövmärk, Folkhälsomyndigheten, personlig kommunikation).

Trots att karbapenemer inte används till livsmedelsproducerande djur inom EU, har ESBL_{carba}-bildande bakterier påvisats vid enstaka tillfällen hos djur (Efsa, 2013a). Eftersom dessa bakterier ofta är multiresistenta, kan även användning av andra antibiotika inom både human- och veterinärmedicin selektera för och sprida ESBL_{carba} (Efsa, 2013a). Alltfler humanfall av ESBL_{carba}-bildande bakterier rapporteras världen över, med ökad risk för spridning från sjukhusmiljöer till djurpopulationer, antingen direkt eller indirekt via miljön, till exempel via avloppsvatten (Efsa, 2013a; Woodford et al., 2014). ESBL_{carba}-genen *bla*_{NDM-1} har bland annat påvisats i *E. coli* av typen O25b:H4-ST131, en vanlig orsak till infektion hos människa och med potential att spridas via miljön, inklusive livsmedel och tillbaka till människa (Nordmann et al., 2011). På Indiska halvön, där förekomsten av bakterier med NDM-1 är särskilt hög hos människor, har resistenstypen påvisats i såväl miljön som dricksvatten (Walsh et al., 2011).

Slutsatser om karbapenemresistens, ESBL_{carba}:

- Allvarliga infektioner med ESBL_{carba}-bildande bakterier har en hög dödlighet och är mer svårbehandlade än infektioner orsakade av bakterier med vanlig ESBL. Sjukdomsfall är ännu relativt ovanliga i Sverige, men antalet ökar för varje år.
- ESBL_{carba}-bildande tarmbakterier sprids liksom bakterier med ESBL och icke-resistenta tarmbakterier den fekala-orala vägen, det vill säga livsmedel är en möjlig spridningsväg.
- Tarmbakterier med ESBL_{carba} har hittills inte påvisats i livsmedel på den svenska marknaden eller hos livsmedelsproducerande djur i Sverige.
- ESBL_{carba}-bildande *E. coli* och salmonella har påvisats vid enstaka tillfällen hos lantbruksdjur inom och utanför EU.
- Enstaka fynd av ESBL_{carba} har gjort bland bakterier, däribland klebsiella, från livsmedel, såsom kycklingkött, färska kryddor, dricksvatten och skaldjur av utomeuropeiskt ursprung.
- Den låga förekomsten av ESBL_{carba}-bildande bakterier i livsmedel innebär att sannolikheten för exponering av ESBL_{carba}-resistens via förtäring av livsmedel hittills är låg sett ur ett svenskt perspektiv.
- Olika typer av ESBL_{carba}-bildande bakterier (möjlig indirekt fara) har påvisats hos både människor och livsmedel, och gener för karbapenemresistens (indirekt fara) är belägna på genetiska element som lätt kan överföras mellan bakterier.

Meticillinresistens – MRSA

Faroidentifiering

Staphylococcus aureus kan finnas på huden, i näsan och andra slemhinnor hos friska människor och djur, men är också en vanlig orsak till hud- och mjukdelsinfektioner hos människor. Meticillin är ett gammalt betalaktam-antibiotikum med smalt antibakteriellt spektrum. Det är stabilt mot vissa av de betalaktamaser, penicillinaser, som produceras av många stafylokocker och användes tidigare vid behandling av infektioner orsakade av *S. aureus*. Idag används istället isoxazolylicin som flukloxacillin och kloxacillin som förstahandsval vid antibiotikabehandling av stafylockock-infektioner (Raf, 2015). Resistens mot dessa så kallade penicillinastabila penicilliner benämns fortfarande meticillinresistens och orsakas av så kallade *mec*-gener, *mecA* och *mecC*, vilka förekommer hos flera olika stafylockockarter (Becker et al., 2014). *Mec*-generna kodar för alternativa penicillinbindande proteiner (PBP2a) med mycket låg affinitet för betalaktamantibiotika, vilket gör att cellväggssyntesen inte påverkas. Meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) är därför resistenta mot alla penicilliner,

cefalosporiner och karbapenemer (Raf, 2015). Cefoxitin och oxacillin används vid screening för meticillinresistens och misstänkt resistens bekräftas genom påvisning av *mecA* eller *mecC* med PCR.

S. aureus med den klassiska *mecA*-genen isolerades från människor första gången 1961, två år efter introduktionen av meticillin, och *S. aureus* med *mecC* upptäcktes för första gången 2011 hos nötkreatur och människor. Generna är homologa med 69 procents likhet på DNA-nivå (Garcia-Alvarez et al., 2011). Både *mecA* och *mecC* är kromosomalt bundna och är en del av olika mobila genetiska element, ”Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*” (SSC*mec*), som kan över-föras horisontellt mellan olika stafylokocker (Katayama et al., 2000). Hittills har 11 typer av SSC*mec* identifierats hos *S. aureus* och de skiljer sig mycket i storlek. SSC*mec*-elementen kan även ofta innehålla andra resistensgener utöver själva *mec*-genen, vilket innebär att MRSA i många fall är resistent mot ytterligare antibiotikagrupper som till exempel makrolider och tetracykliner (Becker et al., 2014).

På grund av *S. aureus*-bakteriens förmåga att snabbt anpassa sig till förändringar av selektionstrycket i dess omgivning, förändras populationen av *S. aureus* kontinuerligt över tid. Fram till 2000-talet, när MRSA var ett utpräglat vårdrelaterat problem, dominerade fem grupper, s.k. klonala komplex (CC), av MRSA: CC5, CC8, CC22, CC30 och CC45 (Skov och Jensen, 2009). Under de senaste åren har MRSA spridits i allt större omfattning även i samhället världen över. Dessa samhällsassocierade MRSA skiljer sig genetiskt från sjukhus-associerade MRSA och tillhör ofta ytterligare grupper utöver de ovan nämnda (Mediavilla et al., 2012). Under 2014 rapporterades 2 921 fall av MRSA hos människor i Sverige, en ökning med 19 procent sedan 2013 (Figur 3). Av dessa konstaterades 13 fall av *mecC*-positiva MRSA. Hälften av alla fallen hade smittats i Sverige, och 76 procent av dessa fall var samhällsförvärvade (Swedres-Svarm, 2014).

S. aureus är framför allt en bakterie som kan kolonisera och orsaka infektioner hos människa. Det finns stammar som anpassat sig till att kolonisera djur och de tillhör främst andra men närbesläktade grupper av *S. aureus* än de stammar som koloniserar människor (Verkade och Kluytmans, 2014). Bland lantbruksdjur dominerar MRSA tillhörande CC398. Denna typ påvisades för första gången 2004 och har sedan dess spridits snabbt i många länder, framför allt bland grisar men också andra lantbruksdjur som nötkreatur och kyckling (Verkade och Kluytmans, 2014). MRSA CC398 kan på samma sätt som andra MRSA orsaka infektioner hos människor. Under 2014 rapporterades 21 fall i Sverige (Swedres-Svarm, 2014), vilket kan jämföras med 1277 fall, motsvarande 43 procent av alla nya MRSA-fall, i Danmark (Danmap, 2014; läs vidare under Farokarakterisering).

Farokarakterisering

MRSA orsakar liksom meticillinkänsliga *S. aureus* (MSSA) sårinfektioner eller bölder. I sjukhusmiljö kan bakterien orsaka infektioner i operationsår eller inne i kroppen på till exempel hjärtklaffar och proteser. *S. aureus* med och utan meticillinresistens 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 en ökad dödlighet, längre vårdtider och ökade kostnader (Folkhälsomyndigheten, 2012). En studie som genomfördes 2007 i 75 länder, däribland Sverige, visar att dödligheten var 50 procent högre för intensivvårdspatienter med MRSA-infektion jämfört med patienter som fått behandling för en infektion orsakad av MSSA (Hanberger et al., 2011). I en annan studie från 2007 var inom EU uppskattningsvis 5 500 extra dödsfall och drygt 250 000 extra vård dagar kopplade till infektioner i blodet orsakade av MRSA (de Kraker et al., 2011).

I till exempel Danmark har personer som arbetar inom grisuppfödning identifierats som en riskgrupp för bärarskap av MRSA CC398, den MRSA-grupp som är vanligast hos danska grisar. Mellan 2012 och 2014 avled fem äldre, redan svårt sjuka personer i Danmark av infektioner orsakade av MRSA CC398. De avlidna patienterna ifråga hade dock inte haft någon direkt kontakt med grisar, men bodde i lantbruksintensiva områden och tros ha smittats indirekt den vägen (Danmap, 2014; Ssi, 2014a; Ssi, 2014b). Även nederländska studier har visat att risken för bärarskap av MRSA CC398 hos människor i olika delar av Nederländerna är förhöjd i djurtäta områden (Feingold et al., 2012; van Loo et al., 2007).

Förekomst i livsmedel

Animaliska livsmedel och livsmedelsproducerande djur

MRSA i livsmedel övervakas inte systematiskt i Sverige, utan enstaka undersökningar har gjorts på slaktkroppar från svenska djur och ostar gjorda på opastöriserad mjölk. I dessa undersökningar har *S. aureus* med *mecA*-genen inte påvisats (Rosengren, 2012; Swedres-Svarm, 2010). Förekomsten av MRSA hos livsmedelsproducerande djur i Sverige är fortfarande mycket låg jämfört med andra länder (Swedres-Svarm, 2014). Det första och enda fyndet av MRSA (*mecA*, CC398) hos gris gjordes 2010 inom ramen för Svarm. Under 2011 och 2014 provtogs samtliga avelsgrisbesättningar i Sverige och MRSA hittades inte, trots MRSA-selektiv analys. MRSA har isolerats sporadiskt från mjölk från kor med juverinflammation i de undersökningar som gjorts årligen mellan 2010 och 2014. Totalt har tre *S. aureus*-isolat med *mecA* och fem isolat med *mecC* hittats bland dessa drygt 1200 undersökta isolat. MRSA har inte påvisats hos fjäderfä i Sverige (Swedres-Svarm, 2014).

Det införda/importerade grisköttet i Sverige kommer framför allt från Danmark och Tyskland (Jordbruksverket, 2015), länder i vilka MRSA och i synnerhet klonen MRSA CC398 är vida spridd hos grisar (Danmap, 2014; Köck et al., 2009). Enligt en dansk studie var förekomsten av MRSA, samtliga med *mecA* och av typen CC398, cirka 5 procent på inhemskt producerat griskött och ca 2 procent på griskött infört från Tyskland (selektiv odling; Agerso et al., 2012). I en mycket liten provtagning som gjordes nyligen bland svenska köttdiskar påvisades selektivt odlade MRSA i 4 av 20 prov från danskt griskött och 1 av 20 prov från tyskt griskött (Sva, 2014a). MRSA med *mecA* har också påvisats i samma storleksordning på danskt och tyskt nötkött, drygt 1 procent (Agerso et al., 2012) respektive 5 procent (Efsa och Ecdc, 2015a). MRSA har däremot inte påvisats på danskt kycklingkött, medan bakterien är desto vanligare på tyskt kött från fjäderfä; 24 procent på kyckling och 43 procent på kalkon (selektiv odling) vid de senaste rapporteringstillfällena inom EU (Agerso et al., 2012; Efsa och Ecdc, 2015a; 2016).

En omfattande undersökning av europeiskt, främst nederländskt, kött visade att MRSA var vanligt förekommande på kött av samtliga undersökta djurslag (de Boer et al., 2009). Selektivt odlade MRSA med *mecA* isolerades från 264 (12 procent) av 2217 prov, med högst andel positiva prov hos kalkon och kyckling, 35 respektive 25 procent, följt av nötkött och griskött, båda 10 procent. De flesta MRSA-isolat, 85 procent, var av typen CC398, medan resterande del tillhörde grupper som är vanligare hos människor. Halten MRSA var mindre än 10 CFU per gram kött i samtliga positiva prov (de Boer et al., 2009).

MRSA har även påvisats i varierande grad på olika typer av kött i Asien, Afrika och Amerika (till exempel Boost et al., 2013; Costa et al., 2015; O'Brien et al., 2012; Sallam et al., 2015). Resultaten i dessa olika studier är dock svåra att jämföra, eftersom olika anrikningsmetoder använts och *mec*-genen inte alltid verifierats hos misstänkt positiva MRSA-isolat, framför allt vad gäller *mecC*-genen. I en kanadensisk undersökning med selektiv odling innehöll 36 (drygt 5 procent) av 678 prov MRSA, varav 10 procent av proven från griskött, 6 procent från nötkött och 1 procent från kycklingkött (Weese et al., 2010). Halten MRSA var mindre än 10 CFU per gram kött i 12 av de positiva proven, 10-99 CFU per gram i 19 prov, 100-999 CFU per gram i 4 prov och större än 1 000 CFU per gram i det resterande provet (Weese et al., 2010).

Livsmedel som producerats från opastöriserad komjölk kan också innehålla MRSA. Selektivt odlade MRSA påvisades till exempel i 5 (cirka 2 procent) av 322 prov från mjuka eller halvmjuka ostar gjorda på opastöriserad eller lågvärmebehandlad komjölk från Tyskland (Efsa och Ecdc, 2013). I en nyligen genomförd italiensk undersökning av inhemskt producerade livsmedel hittades inga MRSA bland de totalt 239 *S. aureus*-isolaten från opastöriserad mjölk av olika djurslag samt ostar gjorda på komjölk (Traversa et al., 2015). Tidigare har enstaka fynd av *S. aureus* med *mecA* rapporterats i prov från mozzarella- och pekorinostar från Italien (Normanno et al., 2007).

MRSA har också påvisats i rå fisk och färdiglagade fiskprodukter i till exempel Grekland, Brasilien, Japan och Malaysia (Atyah et al., 2010; Costa et al., 2015; Hammad et al., 2012; Sergelidis et al., 2014). Även här är resultaten svåra att jämföra på grund av olika metoder avseende anrikning och verifiering av misstänkta MRSA-isolat. Inget av MRSA-fynden i den grekiska eller japanska studien tillhörde de typer som är vanligast hos människa i Sverige (Swedres-Svarm, 2014).

Vegetabiliska livsmedel

Data om förekomst av MRSA i vegetabiliska livsmedel saknas.

Spridning av meticillinresistens via livsmedel

MRSA kan smitta mellan människor, mellan djur samt mellan djur och människor och vice versa. Smitta sprids framför allt genom direktkontakt hud mot hud, men även indirekt via förorenade ytor eller objekt. Smittspridning via djur som är bärare av MRSA CC398 och andra MRSA-grupper utgör därför ett arbetsmiljöproblem för personer som arbetar i djurstallar i nära kontakt med djuren.

Även om MRSA förekommer på kött från olika djurslag, har Efsa (2009) bedömt att det inte finns stöd för att kontakt med eller förtäring av förorenat kött och andra animaliska livsmedel ökar risken för bärarskap eller infektion med MRSA. Inte heller yrkesmässig hantering av kött, till exempel på ett slakteri, medför en förhöjd risk enligt Efsa (2009). Slutsatserna i Efsas utlåtande baseras bland annat på att de halter av MRSA som påvisats på kött är låga. En skillnad mellan bakterier som smittar den fekal-oral vägen och MRSA är att förtäring av förorenat livsmedel inte direkt transporterar MRSA till dess naturliga koloniseringsområde, det vill säga huden, i näsan och andra slemhinnor (Efsa, 2009). Det finns inga rapporter om livsmedelsburna utbrott av infektion med MRSA. Det finns inte heller rapporter om att konsumtion av MRSA-förorenad mat leder till ökad kolonisering i näs- eller halsslemhinnor (Efsa, 2009).

I en nederländsk undersökning påvisades låga halter av MRSA i 5 (14 procent) av 35 köttprov, men inte hos 92 personer som arbetar på slakteri eller i sjukhuskök och därmed frekvent exponeras för MRSA-förorenat kött. Slutsatsen var att risken för MRSA-kolonisering hos dessa personer var låg i jämförelse med personer som arbetar med djurbesättningar och att exponeringen för rått kött och därmed risken att koloniseras därmed torde vara ännu lägre för övriga befolkningen (de Jonge et al., 2010). Det går dock inte att utesluta att den låga risken för kolonisering hos de som yrkesmässigt hanterar kött beror på att de i högre utsträckning använder handskar och annan skyddsutrustning. I de flesta undersökningar av MRSA i livsmedel har bakterien inte haltbestämts. I en kanadensisk undersökning med 5 procents MRSA-förekomst på kött drogs slutsatsen att halten MRSA i proven var så låg att risken för kolonisering sannolikt är mycket liten (Weese et al., 2010). De högsta halterna på kött, högre än 100 CFU per gram kött i 14 procent

av proven, kan jämföras med förekomsten av MRSA på intakt hud som i en studie var $10^{4.5}$ CFU per cm^2 (Kedzierska et al., 2008).

Även i en senare omfattande litteraturgenomgång av tyska författare bedöms livsmedel i dagsläget inte utgöra en väsentlig smittkälla för MRSA (Wendlandt et al., 2013). Samma slutsats drogs i Danmark 2014 i samband med de uppmärksammade enstaka dödsfallen orsakade av MRSA CC398 (se under Farokarakterisering), eftersom epidemiologiska undersökningar inte har kunnat påvisa exponering för griskött som en riskfaktor och det är hittills väldigt få fall av MRSA CC398 i danska storstäder (Ssi, 2014b). År 2011 hade 21 av 62 fall med infektioner orsakade av MRSA CC398 i Danmark inte exponerats för lantbruksdjur. I 19 av dessa fall bodde de smittade på landet och levde nära personer som har tät djurkontakt, medan två av de smittade utan djurkontakt bodde i storstadsregioner (Larsen et al., 2015). En fallkontrollstudie från Nederländerna har dock visat att konsumtion av kycklingkött är en riskfaktor för bärarskap eller infektion med samhällsförvärd MRSA CC398 hos sjukhuspatienter som inte tillhör en riskgrupp (van Rijen et al., 2013). Fler liknande studier behövs för att bekräfta dessa resultat.

Slutsatser om meticillinresistens - MRSA:

- Allvarliga infektioner med MRSA är svårbehandlade med ökad dödlighet och längre vårdtider som följd. Antalet fall med MRSA ökar för varje år i Sverige, framför allt samhällsförvärd MRSA. Bland dessa är fall orsakade av lantbruksdjurstypen MRSA CC398 fortfarande relativt ovanliga.
- MRSA sprids liksom alla stafylokocker genom direktkontakt hud mot hud och indirekt via förorenade ytor eller objekt. Magtarmkanalen är inte det naturliga koloniseringsstället för MRSA-bakterier.
- I länder som Danmark och Nederländerna, där förekomsten av MRSA CC398 är utbredd inom djuruppfödningen, är risken för bärarskap av MRSA CC398 hos människor förhöjd i djurtäta områden.
- MRSA har inte påvisats i svenskproducerade livsmedel och förekomsten hos svenska livsmedelsproducerande djur är fortfarande mycket låg.
- MRSA förekommer i överlag relativt låga halter på kött av framför allt fågel, gris och nöt från olika länder i och utanför EU.
- Utifrån internationella epidemiologiska och mikrobiologiska data finns det i dagsläget inte stöd för att konsumtion av MRSA-förorenat kött leder till en högre förekomst av MRSA hos människor.

Fluorokinolonresistens

Faroidentifiering

Fluorokinoloner är fluorerade kinolonantibiotika, som framför allt är verksamma mot gramnegativa bakterier. Ciprofloxacin är den fluorokinolon som har bäst aktivitet mot gramnegativa bakterier, medan levofloxacin och i synnerhet moxifloxacin även har effekt mot grampositiva bakterier. Fluorokinoloner används bland annat vid svåra urinvägsinfektioner, svåra luftvägsinfektioner orsakade av legionella och andra gramnegativa bakterier. Ciprofloxacin används också vid svåra infektioner orsakade av till exempel släktena pseudomonas, salmonella (vuxna patienter) och shigella.

Fluorokinoloner dödar bakterier genom att blockera två bakteriella enzymer, DNA-gyras och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriers DNA-replikation och transkription av gener. Gener för fluorokinolonresistens finns huvudsakligen på kromosomen. Resistens uppkommer genom punktmutationer, främst i de gener som kodar för DNA-gyras (*gyrA*, *gyrB*) eller DNA-topoisomeras (*parC*, *parE*), men även i de regulatoriska generna för permeabilitet och/eller effluxpumpar (Raf, 2015). Förekomst av flera mutationer i samma gen och/eller flera olika resistensgener ger en varierande grad av resistens. För till exempel campylobacter är en enda punktmutation i genen *gyrA* tillräcklig för att medföra höggradig resistens mot samtliga kinoloner (Ema, 2006).

Fluorokinolonresistens kan också vara plasmidburen, men kodas då av helt andra gener. Resistensgenerna kallas för *qnr* och kodar för peptider som förhindrar fluorokinoloner att binda till DNA-gyras och topoisomeras IV hos bakterien. Andra typer av plasmidburen resistens som beskrivits är acetylering av fluorokinoloner genom genen *aac(6')-Ib-cr* och ökad efflux av fluorokinoloner genom *qep*-gener. Plasmidburen resistens ger vanligtvis låg resistens mot fluorokinoloner. Plasmiderna innehåller dock ofta ytterligare gener, med resistens mot andra antibiotika än fluorokinoloner (Aldred et al., 2014).

Farokarakterisering

På grund av ökande resistens bör fluorokinoloner användas restriktivt. I Sverige är till exempel ciprofloxacin inte längre förstahandsval vid svåra tarminfektioner orsakade av campylobacter. Okomplicerade urinvägsinfektioner hos kvinnor ska inte heller behandlas med kinoloner enligt Referensgruppen för antibiotikafrågor (2015).

Campylobacter och salmonella är de vanligaste orsakerna till livsmedelsburen bakteriell infektion hos människa. Vanligtvis behandlas inte sådana infektioner med antibiotika, men vid svåra infektioner hos äldre och patienter med nedsatt immunförsvar kan en effektiv antibiotikabehandling vara livräddande. Resistens mot fluorokinoloner kan därför få svåra medicinska konsekvenser. Till exempel visade en tidigare undersökning av danska patienter att dödligheten vid invasiv

sjukdom var drygt tre gånger högre vid infektion med en kinolonresistent *Salmonella* Typhimurium jämfört med infektion orsakad av en icke-resistent *S. Typhimurium* (Helms et al., 2004).

Svenska data om antibiotikaresistens hos campylobacter och salmonella från humaninfektioner saknas i stort (Swedres-Svarm, 2014). En äldre undersökning visade att andelen fluorokinolonresistenta campylobacter från patienter infekterade i Sverige ökade från 7 till 30 procent mellan 1996 och 2005 (Rönner, 2006). Även utanför Sverige är andelen ciprofloxacinresistenta campylobacter från människor hög. År 2014 rapporterades i medeltal 60 procents ciprofloxacinresistens hos humana *Campylobacter jejuni* inom EU, från 30 procent i Norge till 98 procent i Portugal (Efsa och Ecdc, 2016). Hos salmonella som isolerats från människor inom EU påvisades 9 procents ciprofloxacinresistens, men även här är skillnad-erna mellan medlemsländerna stora (Efsa och Ecdc, 2016).

Kliniska isolat av ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* är i hög grad även resistenta mot ciprofloxacin, vilket begränsar dess nytta. Av de 390 ESBL_A-bildande *E. coli* som isolerats från urinprov från den nationella samlingen av humanisolat i Sverige 2011 var drygt 60 procent även ciprofloxacinresistenta (Folkhälsomyndigheten, 2014). Gener för fluorokinolonresistens (*qnr*) har hittats på plasmider som också innehåller ESBL-gener, så kallad co-resistens (Robicsek et al., 2006). Vidare förekommer kromosomt medierad fluorokinolonresistens hos till exempel den globalt spridna patogena *E. coli*-klonen O25b:H4-ST131. Klonen kan dessutom förvärva plasmidburna genen *bla*_{CTX-M-15} eller andra ESBL-gener (Johnson et al., 2010; Yokota et al., 2012). Det innebär att exponering för de kliniskt viktiga antibiotika fluorokinoloner eller tredje/fjärde generationens cefalosporiner selekterar för båda resistenstyperna. Användandet av fluorokinoloner inom sjukvården har identifierats som en riskfaktor för spridning av tarmbakterier med ESBL-enzymet CTX-M (Zahar et al., 2009). Konsekvensen av infektioner med den typen av multiresistenta bakterier är ökad sjuklighet och dödlighet liksom ökade vårdtider och kostnader (Efsa, 2011a).

Förekomst i livsmedel

Animaliska livsmedel och livsmedelsproducerande djur

Campylobacter

År 2013 var 20 procent av *Campylobacter jejuni* på svenskproducerat kycklingkött ciprofloxacinresistenta (Swedres-Svarm, 2013). Andelen resistenta *C. jejuni* på köttet speglar resistensandelen hos slaktkyckling, vilken oförklarligt ökade 2010 till 21 procent. Sedan dess har resistensandelen hos slaktkyckling minskat kraftigt till tidigare års nivåer och var 4 procent 2014 (Swedres-Svarm, 2014). Detta kan sättas i relation till andelen campylobacter-positiva slaktkycklingsflockor som var 11,5 procent 2014 (Sva, 2014b). Även hos andra lantbruksdjur har en ökande trend av ciprofloxacinresistens hos campylobacter observerats de senaste åren, framför allt hos unga djur. Senaste övervakningsdata visar att 21 procent av *C. jejuni* från nötkreatur och 37 procent av *C. coli* från

slaktgrisar var ciprofloxacinresistenta. I Sverige används fluorokinoloner sällan inom kycklingproduktionen och till nötkreatur och grisar är användningen begränsad. Ett användningsområde är behandling av mastit hos mjölkkor (Swedres-Svarm, 2011; 2013).

Inom EU var 2013 den genomsnittliga ciprofloxacinresistensen hos *C. jejuni* från kycklingkött 53 procent. I de för Sverige viktigaste import-/införselländerna för kycklingkött, Danmark, Nederländerna och Tyskland, var andelen 20, 57 respektive 61 procent (Efsa och Ecdc, 2015a). I USA och Kanada rapporterades 16 respektive 5 procent fluorokinolonresistens hos *C. jejuni* på kycklingkött (Cipars, 2015; Narms, 2014). Andelen resistenta *C. jejuni* bland isolat från nötkreatur och andelen resistenta *C. coli* bland isolat från slaktgris i europeiska länder var drygt 30 procent i båda fall, men bara ett fåtal länder hade rapporterat in data (Efsa och Ecdc, 2015a).

E. coli

Andelen ciprofloxacinresistenta *E. coli* var 4 och 10 procent bland *E. coli*-isolat från svenskt kyckling- respektive griskött vid det senaste övervakningstillfället, men antalet *E. coli*-positiva prov från gris var få (Swedres-Svarm, 2011; 2014). De två *E. coli* från griskött var känsliga mot kinolonen nalidixinsyra och hade låggradig ciprofloxacinresistens, vilket tyder på resistens av *qnr*-typ (Swedres-Svarm, 2011). Andelen *E. coli* med ciprofloxacinresistens var 11 procent i slaktkyckling och upp till 5 procent i övriga undersökta djurslag (Swedres-Svarm, 2014). Andelen resistenta *E. coli* från lantbruksdjur och kött i Sverige är tillsammans med Danmark bland de lägsta sett ur ett europeiskt perspektiv. Till exempel rapporterade Danmark 5 procent ciprofloxacinresistenta *E. coli* från kycklingkött, medan Nederländerna (2010/2011) och Tyskland rapporterade 48 respektive 45 procent (Efsa och Ecdc, 2015a; Maran, 2012). I en svensk undersökning av kycklingkött från andra EU-länder och Sydamerika var 45 (60 procent) av de 75 ESBL-bildande *E. coli* som isolerats från prov av kycklingkött även ciprofloxacinresistenta. Ciprofloxacinresistens påvisades också hos 4 av de 16 *E. coli* med ESBL som isolerats från europeiskt nöt- och griskött (Egervärn et al., 2011).

Salmonella

Salmonella hittas sällan i prov från svenska lantbruksdjur. Ciprofloxacinresistenta salmonella påvisades i 5 (knappt 2 procent) av de 305 *S. typhimurium* som isolerats från lantbruksdjur i Sverige 2000-2014. Tre av de fem fynden gjordes 2013 och 2014 och var multiresistenta salmonella isolerade från nötkreatur (Swedres-Svarm, 2014). I undersökningen av Egervärn et al. (2011) som gjordes på infört och importerat kött hittades salmonella i fem (drygt en procent) av 430 prov, varav två var ciprofloxacinresistenta salmonella från tyskt kycklingkött. År 2013 var andelen ciprofloxacinresistenta salmonella 68 procent på kycklingkött och 4 procent på griskött inom EU. I de två vanligaste import-/införselländerna av griskött, Danmark och Tyskland, var andelen 0 respektive 3 procent. Inga fynd rapporterades i prov från nötkött, men bara fem länder bidrog

med data (Efsa och Ecdc, 2015a). I prov från nordamerikanskt kycklingkött rapporterades inte heller några fynd av salmonella med ciprofloxacinresistens vid senaste övervaknings-tillfället (Cipars, 2015; Narms, 2014). Plasmidburen fluorokinolonresistens (*qnr*) har tidigare påvisats hos salmonella isolerade från till exempel turkiskt och thailändskt kycklingkött (Avsaroglu et al., 2007; Hopkins et al., 2007).

Vegetabiliska livsmedel

I en undersökning av bladgrönsaker på den svenska marknaden var en av de två påvisade ESBL-bildande *E. coli* även ciprofloxacinresistent. Fyndet gjordes i rucola från Italien. (Egervärn et al., 2014). Vid senaste övervakningstillfället i Nederländerna påvisades ciprofloxacinresistens hos 12 (12 procent) av 98 *E. coli*-isolat från inhemskt producerade vegetabilier, varav de flesta fynd gjordes i färska örter (Maran, 2012). I en annan nederländsk undersökning av färska kryddor som importerats från Sydostasien påvisades hög frekvens av *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* och *Enterobacter* spp. med överförbar fluorokinolonresistens som orsakades av *qnr*- eller *aac(6³)-1b-cr*-gener. Bakterierna innehöll i de flesta fall dessutom *bla_{CTX-M}*- eller *bla_{SHV}*-gener på samma plasmid (Veldman et al., 2014). Fluorokinolonresistens påvisades däremot inte i 96 isolat av *Enterobacter* spp. och *Klebsiella* spp. från 160 grönsaksprov från Valencia, Spanien (Falomir et al., 2013).

Spridning av fluorokinolonresistens via livsmedel

Precis som ESBL-bildande tarmbakterier sprids fluorokinolonresistenta tarmbakterier såsom salmonella och campylobacter den fekala-oral väg. Både salmonellos och campylobacterios orsakas framför allt av livsmedelsburen smitta. Flera sjukdomsutbrott av salmonella som både är ESBL-bildande och fluorokinolonresistenta har kopplats ihop med konsumtion av förorenat kycklingkött (Bertrand et al., 2006; Doublet et al., 2014). Även i shigellautbrottet som inträffade nyligen i Sverige var den orsakande bakterien både ESBL-bildande och ciprofloxacinresistent. Dock påvisades aldrig shigella i prov från livsmedel, men genom epidemiologisk undersökning identifierades koriander som trolig smittkälla (Livsmedelsverket, 2015). Livsmedelsburna utbrott med campylobacter med eller utan fluorokinolonresistens är inte särskilt vanliga och i Sverige rapporteras mest sporadiska fall (Folkhälsomyndigheten, 2016b). Enligt Swedres-Svarm (2014) är svenskproducerat kött inte en trolig källa för fluorokinolon-resistenta campylobacter och salmonella som orsakar invasiva infektioner hos människor i Sverige. Till exempel har de bakterier som isolerats från slaktkyckling och kycklingkött ett annat resistensmönster än humanisolat, vilka i högre grad varit resistenta mot såväl fluorokinoloner som andra antibiotika (Swedres-Svarm, 2014). Från USA finns rapporterat ett utbrott av fluorokinolonresistenta campylobacter med otillräckligt tillagad kycklingleverpaté som misstänkt smittkälla (Forbes et al., 2009). Att konsumtion av kycklingkött är en riskfaktor för infektioner med fluorokinolonresistenta campylobacter har tidigare visats

i epidemiologiska fallkontroll-studier av sporadiska fall, till exempel från USA (Kassenborg et al., 2004).

Slutsatser om fluorokinolonresistens:

- Den höga andelen fluorokinolonresistenta bakterier hos människor i och utanför Sverige kan få svåra medicinska konsekvenser. Användandet av fluorokinoloner har dessutom identifierats som en riskfaktor för spridning av ESBL.
- Fluorokinolonresistenta tarmbakterier sprids den fekala-oral vägen, det vill säga livsmedel kan utgöra en av spridningsvägarna.
- Fluorokinolonresistenta tarmbakterier förekommer i varierande grad på kött av kyckling, nöt och gris. Resistens hos campylobacter och *E. coli* är särskilt vanlig på kycklingkött oavsett ursprung samt hos salmonella på kycklingkött inom EU.
- ESBL-bildande *E. coli* från infört/importerat kycklingkött är ofta även fluorokinolonresistenta.
- Fluorokinolonresistens är i huvudsak kromosomalt medierad och sprids i huvudsak klonalt (direkt fara), men plasmidburen resistens (*qnr*) har bland annat påvisats hos salmonella från kycklingkött av utländskt ursprung. Dock är förekomsten av salmonellabakterier på kött lägre jämfört med förekomsten av *E. coli*.
- Kyckling och annat kött upphettas innan förtäring, vilket minskar exponeringen. Köttkonsumtionen är hög i Sverige överlag. Det gör att vi sannolikt kan exponeras för fluorokinolonresistenta tarmbakterier via konsumtion av kött, framför allt kycklingkött. Korskontamination av andra livsmedel är också en möjlig exponeringsväg.
- Överförbar resistens (*qnr*, *aac*) har påvisats i en enstaka studie hos *E. coli* och *Klebsiella* spp. från importerade färska kryddor. Eftersom kryddor förtärs i hög grad utan upphettning, exponeras vi för dessa resistenta bakterier. Därför kan överföring (indirekt fara) till andra, sjukdomsframkallande bakterier inte uteslutas.

Makrolidresistens

Faroidentifiering

Makrolider är verksamma mot grampositiva bakterier som stafylokokker och streptokocker, men även vissa gramnegativa patogener. Till exempel är erytromycin ett förstahandsmedel vid kikhosta och ett alternativt förstahandsmedel vid lunginflammation orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*

pneumophila och *Chlamydia* spp. (Raf, 2015). Andra kliniskt viktiga antibiotika i gruppen är klaritromycin och roxitromycin samt den kemiskt nära besläktade azaliden azitromycin liksom ketoliden telitromycin (Raf, 2015). Azitromycin används bland annat för behandling av svåra campylobacterinfektioner och är ett alternativt förstahandsmedel vid shigellos och septisk salmonellos (Raf, 2015; Strama, 2013). Makrolider binder till den större subenheten av ribosomen, 50S, vilket hämmar bakteriens proteinsyntes och därmed kan inte bakterien föröka sig. Telitromycin till och med dödar streptokocker och *S. aureus* och används därför vid behandling av infektioner orsakade av makrolidresistenta *Streptococcus pneumoniae* (Raf, 2015).

Den vanligaste resistensmekanismen, som återfinns både hos grampositiva och gramnegativa bakterier, är en sekvensspecifik metylering av 23S rRNA, som är en del av den större ribosomala subenheten. Metyleringen orsakas av ett enzym, som kodas av plasmidburna eller kromosomala *erm*-gener, till exempel *ermB*, vilket leder till minskad bindning av makrolider till ribosomen. Det medför också korsresistens mellan makrolider och antibiotikaklasserna linkosamider, streptogramin B (MLS_B) och ketolider genom att även deras bindningsställe på ribosomen blockeras (Raf, 2015). En annan resistensmekanism som återfinns hos bland annat campylobacter är en punktmutation 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 makrolider ut ur bakteriecellen. Denna resistensmekanism ger inte korsresistens av typen MLS_B (Raf, 2015).

Farokaraktärisering

Makrolider används främst mot bakterier som normalt inte återfinns i livsmedel. Livsmedelsburna bakteriella infektioner orsakade av campylobacter och salmonella behöver ofta inte antibiotikabehandlas, undantaget svårt sjuka personer samt barn till vilka fluorokinoloner inte bör användas. På grund av ökande fluorokinolonresistens hos campylobacter är makrolider/azalider numera ett av få effektiva behandlingsalternativ (Who, 2011).

Svenska data om antibiotikaresistens hos campylobacter från humaninfektioner saknas överlag. Erytromycinresistens påvisades hos ett blodisolat av totalt 29 inrapporterade fall av campylobacter vid senaste rapporteringstillfället 2014 (Swedres-Svarm, 2014). År 2014 rapporterades 1,5 procents erytromycinresistens hos *C. jejuni* från infektioner hos människor inom EU, från 0 procent i Estland, Rumänien och Österrike till 28 procent i Malta (Efsa och Ecdc, 2016).

Förekomst i livsmedel

Animaliska livsmedel och livsmedelsproducerande djur

Campylobacter

Vid senaste övervakningstillfället av inhemskt producerat kycklingkött påvisades erytromycinresistenta *C. jejuni* i 2 (2 procent) av 111 prov (Swedres-Svarm,

2013). Däremot har erytromycinresistens inte påvisats hos campylobacter från slaktkyckling sedan övervakningen började (Swedres-Svarm, 2014). Erytromycinresistens påvisades inte heller hos *C. jejuni* från nötkreatur eller *C. coli* hos slaktgris vid övervakning av dessa djurslag (Swedres-Svarm, 2011; 2013).

År 2013 var i snitt knappt 1 procent av *C. jejuni* från kycklingkött erytromycinresistent bland de åtta EU-länder som rapporterat data. Andelen var högst på nederländskt kycklingkött, 4 procent. (Efsa och Ecdc, 2015a). Från USA och Kanada var andelen 0 respektive 3 procent (Cipars, 2015; Narms, 2014). Enstaka fynd av erytromycinresistent *C. jejuni* gjordes i nötkreatur i ett fåtal länder inom EU, medan erytromycinresistens i varierande grad - i snitt 21 procent - påvisades hos *C. coli* från slaktgris (Efsa och Ecdc, 2015a).

Wang et al. (2014) rapporterade nyligen om överförbar makrolidresistens (*ermB*) hos campylobacter från livsmedelsproducerande djur i Kina. Fynden gjordes i tarminnehåll från bland annat gris och kyckling och vad gäller kyckling även på slaktkroppar. Isolaten, som var från 2011-2012, var även resistent mot fluorokinoloner och andra antibiotika (Wang et al., 2014).

Enterokocker

Vidare påvisades inte erytromycinresistent enterokocker från griskött eller *Enterococcus faecium* från kycklingkött vid senaste rapporteringen av dessa provtyper inom Svarm, men antalet enterokockisolat var få (Swedres-Svarm, 2011; 2012). Erytromycinresistens hos enterokocker förekommer i tarmprov från gris och slaktkyckling samt på kycklingkött (*E. faecalis*), med resistensnivåer ungefär som tidigare år (Swedres-Svarm, 2011; 2014). Högst är andelen erytromycinresistent *E. faecalis* hos slaktgris, kring 30 procent (Swedres-Svarm, 2011). Enstaka fynd av resistent enterokocker har gjorts hos nötkreatur (Swedres-Svarm, 2013). Makrolider används sällan inom kycklingproduktionen i Sverige. Makroliden tylosin används för gruppbehandling av tarm- eller luftvägsinfektioner hos slaktgrisar (Swedres-Svarm, 2014).

Övervakningsrapporteringen till Efsa var bristfällig 2013 vad gäller enterokocker från kött och lantbruksdjur (Efsa och Ecdc, 2015a) och ingick inte alls i de senaste rapporterna från EU eller Nordamerika (Cipars, 2015; Efsa och Ecdc, 2016; Narms, 2014). I de länder som rapporterat data inom EU 2013 var resistensnivåerna i enterokocker från djur ofta långt högre än 30 procent. Från Danmark och Nederländerna, Sveriges två viktigaste import-/införselländer för fjäderfäkött, rapporterades 8 respektive 44 procents erytromycinresistens hos *E. faecium* från kycklingkött och 23 respektive 52 procents resistens hos *E. faecalis*. Inga erytromycinresistent *E. faecium* påvisades på danskt nöt- eller griskött, medan resistent *E. faecalis* förekom i 5 respektive 13 procent av proven. Andelen erytromycinresistent isolat var överlag något större för *E. faecalis* än *E. faecium* (Efsa och Ecdc, 2015a).

Mjölksyrabakterier

Laktobaciller och andra mjölksyrabakterier innehållande erytromycinresistensgener såsom *erm*(B) och *erm*(C) har isolerats från probiotika och olika fermenterade livsmedel. Dessa bakterier är ofta multiresistenta, men resistensen mot olika antibiotika är till skillnad mot resistensen mot erytromycin ofta inte horisontellt överförbara (Devirgiliis et al., 2013; Fraqueza, 2015; Nawaz et al., 2011; Sanders et al., 2010).

Vegetabiliska livsmedel

Erytromycinresistens påvisades hos 21 (21 procent) av 100 *E. faecalis* som isolerats från 1001 prov av inhemskt producerade frukt och grönsaker i Tyskland (Schwaiger et al., 2011). Inom övervakningsprogrammet i Nederländerna påvisades erytromycinresistens hos 19 (25 procent) av 77 *E. faecium* respektive 7 (6 procent) av 121 *E. faecalis* isolerade från inhemskt producerade färska örter, frukt och grönsaker (Maran, 2012).

Spridning av makrolidresistens via livsmedel

Campylobacterios, som i vissa fall (se ovan) behandlas med makrolider/azalider, är den vanligast rapporterade zoonossjukdomen hos människor inom EU (Efsa och Ecdc, 2015b). Kycklingkött är en viktig smittkälla och flera internationella studier visar att användningen av makrolider i kycklingproduktionen selekterar för makrolidresistenta campylobacter, som kan orsaka infektioner hos människor (Belanger och Shryock, 2007; Luangtongkum et al., 2009). På motsvarande sätt har användningen av makrolider till slaktsvin visats medföra en ökning av makrolidresistens hos *C. coli* som isolerats från tarminnehåll hos svinen (Quintana-Hayashi och Thakur, 2012; Tadesse et al., 2011). En ny systematisk litteraturgenomgång av McCrackin et al. (2015) bekräftar att användningen av antibiotika såsom makrolider, fluorokinoloner och tetracykliner ökar förekomsten av resistenta campylobacter i djuruppfödningen, men att det i dagsläget dock inte finns stöd för ett samband mellan antibiotikaanvändning till livsmedelsproducerande djur och fler infektioner med antibiotikaresistenta livsmedelsburna campylobacter.

Campylobacter isolerade från personer som smittats i Sverige är i högre grad resistenta mot makrolider och andra antibiotika än campylobacter från svenska djur och inhemskt producerat kött (Swedres-Svarm, 2014). Denna skillnad i resistensmönster tyder på att svenskt kött inte är en trolig källa för makrolidresistenta campylobacter som orsakar invasiva infektioner hos människor i Sverige (Swedres-Svarm, 2014).

Överförbara *ermB*-gener hos campylobacter, som nyligen rapporterades hos gris och kyckling i Kina, ökar risken för att makrolidresistens ska spridas snabbare bland dessa patogena bakterier (Wang et al., 2014). Förekomsten i livsmedel av *erm*-gener hos enterokocker, mjölksyrabakterier och andra vanligen harmlösa bakterier utgör en indirekt fara med avseende på makrolidresistens. Till exempel

har överföring av *ermB*-plasmider från *Lactobacillus plantarum* från fermenterade livsmedel till en *E. faecalis* påvisats i rått-tarm (Feld et al., 2008; Jacobsen et al., 2007).

Slutsatser om makrolidresistens

- På grund av ökande fluorokinolonresistens hos campylobacter har verksamma makrolider/azalider blivit allt viktigare som behandlingsalternativ vid svår campylobacterios. Förekomsten av makrolidresistens hos campylobacter från människor är fortfarande relativt låg i Sverige.
- Makrolidresistenta tarmbakterier sprids den fekala-oral väggen, det vill säga livsmedel kan utgöra en av spridningsvägarna.
- Förekomsten av makrolidresistenta campylobacter är låg på kött av både svenskt och utländskt ursprung, medan makrolidresistens vanligen påvisas hos enterokocker, främst *E. faecalis* från gris- och kycklingkött.
- Kyckling och annat kött upphettas innan förtäring, vilket minskar exponeringen. Köttkonsumtionen är hög i Sverige överlag. Den relativt låga förekomsten av makrolidresistenta patogena bakterier (direkt fara) medför att sannolikheten för exponering av dessa bakterier via maten är låg. Överförbar makrolidresistens hos campylobacter kan dock göra att andelen makrolidresistenta campylobacter i livsmedelskedjan ökar.
- Icke-humana stammar av enterokocker, mjölksyrabakterier och andra vanligen harmlösa bakterier utgör en reservoar för överförbar makrolidresistens (indirekt fara).

Glykopeptidresistens

Faroidentifiering

Glykopeptider hämmar grampositiva bakteriers cellväggssyntes på ett tidigare stadium än betalaktamantibiotika genom att förhindra uppbyggnaden av peptidoglykanet i cellväggen. Till glykopeptider hör vankomycin och teikoplanin, som är mycket viktiga antibiotika inom intensivvården. Glykopeptider används vid infektioner orsakade av MRSA, enterokocker, höggradigt penicillinresistenta pneumokocker och *Clostridium difficile* (Raf, 2015).

Under 1990-talet blev resistens mot glykopeptidantibiotika allt vanligare, framför allt hos *Enterococcus faecium* och *E. faecalis*, så kallade vankomycin resistent enterokocker (VRE). Överförbar resistens mot vankomycin orsakas framför allt av två olika grupper av gener, benämnda *vanA* och *vanB* (Hollenbeck och Rice, 2012). Generna kodar för enzymer som gör att vankomycins bindningsställe i

cellväggen förändras. *VanA*-positiva enterokocker är dessutom resistenta mot teikoplanin. Exponering för teikoplanin kan ge ett selektionstryck för teikoplanin-resistens även hos *vanB*-positiva enterokocker. Båda gengrupperna utgör del av olika transposoner som ofta är belägna på plasmider och därmed kan föras över horisontellt mellan olika enterokocker och andra närbesläktade arter (Hollenbeck och Rice, 2012).

Under 2014 rapporterades 402 nya fall av VRE hos människor i Sverige, en 77-procentig ökning jämfört med 2013 (Figur 3). Den dramatiska ökningen kan till största del förklaras av ett sjukvårdsrelaterat utbrott av *E. faecium* med *vanB* i Gävleborgs län. Totalt 311 (77 procent) av alla nya fall 2014 hade smittats inom sjukvården i Sverige. År 2014 rapporterades 281 fall av *E. faecium* med *vanB*, följt av 110 fall av *E. faecium* med *vanA*. Enstaka fall av *E. faecalis* med *vanA* respektive *vanB* rapporterades (Swedres-Svarm, 2014).

Farokarakterisering

Enterokocker tillhör normalfloran i tarmen, men är också en vanlig orsak till vårdrelaterade infektioner. De orsakar vanligtvis sår- och urinvägsinfektioner, men kan även orsaka infektioner i blod och hjärtklaffar. Eftersom enterokocker är naturligt resistenta mot flera antibiotika är vankomycin ett av få behandlingsalternativ.

Den ökande användningen av vankomycin har medfört en selektion för vankomycinresistenta bakterier och sedan det första rapporterade fallet med VRE 1988 så har resistensen spridit sig snabbt. I dag är VRE ett problem hos patienter med nedsatt immunförsvar och flera sjukhus i Sverige har haft utbrott av *E. faecium* med *vanA* eller *vanB* under de senaste åren. I Danmark har förekomsten av kliniska VRE ökat sedan 2012 på grund av utbrott med och spridning av flera *vanA*-positiva *E. faecium*-kloner på olika sjukhus (Pinholt et al., 2015). Även i övriga Europa ses en signifikant ökande trend av vankomycin-resistens hos invasiva *E. faecium*, från sex till åtta procent mellan 2011 och 2014 i 24 rapporterade länder (Ecdc, 2015b). I utbrottsituationer sprids VRE klonalt, men i ett större perspektiv är överföring av *van*-gener mellan enterokocker också en viktig del i epidemiologin (Werner et al., 2008).

Vankomycin är ett ”sista linjens” antibiotikum som bland annat används för behandling av infektioner orsakade av stafylokocker och enterokocker i situationer där andra antibiotika, på grund av resistensutveckling inte längre är verksamma. Ett sådant exempel är MRSA-infektioner där vankomycin är ett av få antibiotikum som är verksamt. Därför skulle utbredning av vankomycinresistenta MRSA (VRSA) få allvarliga medicinska konsekvenser. Kliniska *vanA*-positiva MRSA, med hög-gradig vankomycinresistens, har sedan första fyndet 2002 påvisats i ytterligare ett tiotal fall i främst USA (Walters et al., 2015), men även Europa (Portugal; Melo-Cristino et al., 2013). VRSA har dock hittills aldrig fått någon spridning, sannolikt på grund av att *vanA*-resistensen innebär en kostnad

och därmed en nedsatt tillväxthastighet (fitness) för bakterien (Foucault et al., 2009).

Förekomst i livsmedel

Animaliska livsmedel och livsmedelsproducerande djur

Enterokocker med vankomycinresistens har hittills inte påvisats i griskött eller hos grisar eller nötkreatur i Sverige (Swedres-Svarm, 2011; 2013). Nötkött har inte undersökts inom Svarm. Sedan 2000 har enstaka fynd av *E. faecium* med vankomycinresistens gjorts i prov från slaktkyckling (Swedres-Svarm, 2010; 2014).

Enstaka *E. faecium* och *E. faecalis* med vankomycinresistens påvisades i prov från nötkreatur, gris och kyckling eller kött från dessa djur i de fåtal länder som rapporterade 2013 års övervakningsdata till Efsa (2015a). Vid den senaste norska rapporteringen av övervakningsdata påvisades ingen vankomycinresistens hos enterokocker som isolerats från slaktkyckling (Norm/Norm-Vet, 2014). Inte heller i Danmark påvisades bakterier med denna resistens i prov från gris och kyckling eller från inhemskt eller infört/importerat kött av nöt, gris och kyckling (Danmap, 2014). År 1995, innan vankomycinanalogen avoparcin slutades användas till friska livsmedelsproducerande djur för att de skulle växa bättre, var andelen vankomycinresistenta *E. faecium* 70 procent i dansk slaktkyckling. Från USA rapporterades inte heller några fynd i nöt-, gris- eller kycklingkött inom ramen för deras övervakningsprogram (Narms, 2014).

Vid vankomycinsektiv analys av kycklingkött och slaktkyckling inom Svarm har VRE däremot påvisats i 2 (2 procent) av 100 prov respektive 46 (23 procent) av 200 prov. Samtliga positiva prov innehöll *E. faecium* med resistensgenen *vanA* (Swedres-Svarm, 2010). Den stora andelen positiva prov är i paritet med tidigare års undersökningar och har framför allt orsakats av en klon (ST310) av *vanA*-positiv *E. faecium* som fått fäste bland slaktkycklingarna (Nilsson et al., 2009; Swedres-Svarm, 2010). Utöver Sverige är det bara Danmark och Norge som även redovisar resultat från analyser med selektiv odling av VRE. Vid senaste respektive övervakningstillfälle avseende selektivt odlade VRE innehöll 47 (47 procent) av 100 prov från dansk slaktkyckling och 14 (7 procent) av 210 prov från norsk slaktkyckling dessa bakterier, samtliga *E. faecium* med *vanA* (Danmap, 2010; Norm/Norm-Vet, 2014).

Vegetabiliska livsmedel

Data om förekomst av *van*-positiva *E. faecium* eller *E. faecalis* i vegetabiliska livsmedel saknas överlag. Inga glykopeptidresistenta enterokocker påvisades i 1 001 prov från inhemskt producerade frukt och grönsaker i Tyskland (Schwaiger et al., 2011). Inom nederländska övervakningsprogrammet påvisades vankomycinresistens hos 1 (1 procent) av 96 *E. faecalis* från frukt och grönsaker, medan inga fynd gjordes i *E. faecium* (Maran, 2012).

Spridning av glykopeptidresistens via livsmedel

I Sverige har VRE från slaktkyckling och kycklingkött uteslutande varit *E. faecium* positiva för *vanA*, som också förekommer hos svenska patienter. Jämförelse av bakterier med en molekylär typningsmetod (pulsfältgelelektrofores, PFGE) visar dock att VRE från djur och kött respektive människor har olika pulsfältsmönster och är alltså inte av samma slag (Swedres-Svarm, 2014). Den VRE-klon som är vanligast förekommande hos kyckling (ST310) har inte heller påvisats bland de hittills 240 svenska humanisolat av VRE som undersökts med helgenomsekvensering (Petra Edquist, Folkhälsomyndigheten, personlig kommunikation). Det tyder på att patienter i Sverige med VRE-infektion i första hand inte har blivit smittade via kyckling och att förekomsten av VRE hos svensk slaktkyckling har begränsad betydelse för problematiken med VRE i sjukvården i Sverige (Swedres-Svarm, 2014).

Den höga förekomsten av *vanA*-positiva *E. faecium* som upptäcktes i mitten av 1990-talet hos gris och slaktkyckling i andra EU-länder kunde så småningom kopplas samman med omfattande användning av vankomycinanalogen avoparcin som tillväxtfrämjare. EU-förbudet 1997 mot avoparcin i foder ledde till en kraftig minskning av förekomsten av VRE hos livsmedelsproducerande djur, således en åtgärd med effekt på djurreservoaren (Werner et al., 2008). I senare PFGE-jämförelser av bakterier har dock VRE med liknande pulsfältsmönster påvisats hos djur, livsmedel och människor (Agerso et al., 2008; Biavasco et al., 2007). I till exempel en dansk undersökning påvisades *vanA*-positiv *E. faecalis* med samma resistensprofil och MLST-typ samt liknande PFGE-mönster både hos två patienter och i infört kalkonkött (Agerso et al., 2008). Precis som i Sverige bedöms dock förekomsten hos djur och livsmedel hittills ha begränsad klinisk betydelse, eftersom de VRE som orsakar humaninfektioner sällan påvisas hos djur (Werner et al., 2008). Däremot utgör slaktkyckling och grisar en möjlig reservoar för enterokocker med glykopeptidresistensgenen *vanA*, som via livsmedel kan spridas till enterokocker hos människor. Liknande resistensplasmider och samma transposontyp (Tn1546) har påvisats i *vanA*-positiva *E. faecium* från både kött och människor från Italien (Biavasco et al., 2007). Det är också visat att *vanA*-plasmider från *E. faecium* som isolerats från kyckling kan överföras till *E. faecium* i tarmen hos människor (Biavasco et al., 2007; Lester et al., 2006).

Slutsatser om glykopeptidresistens:

- VRE är ett problem hos patienter med nedsatt immunförsvar och flera sjukhus har haft utbrott av *E. faecium* med *vanA* eller *vanB* under de senaste åren.
- VRE sprids den fekala-oral väg, det vill säga livsmedel kan utgöra en av spridningsvägarna.
- VRE förekommer framför allt på kycklingkött av både svenskt och utländskt ursprung.
- Kyckling upphettas innan förtäring, vilket minskar exponeringen. Konsumtionen av kycklingkött är hög i Sverige överlag. Det gör att vi sannolikt kan exponeras för VRE via konsumtion av kycklingkött. Korskontamination av andra livsmedel är också en möjlig exponeringsväg.
- De VRE (direkt fara) som hittats på svenskt kycklingkött är som regel inte av samma slag som de som gör oss sjuka. Även internationellt har förekomsten av VRE hos djur och i livsmedel bedömts ha begränsad klinisk betydelse, eftersom de VRE som orsakar humaninfektioner sällan påvisas hos djur. Däremot utgör slaktkyckling en reservoar för enterokocker med glykopeptidresistensgenen *vanA* (indirekt fara).

Nyttillkomna faror

Polymyxinresistens

Polymyxin B och kolistin (polymyxin E) tillhör antibiotikaklassen polymyxiner, så kallade polypeptider med en hydrofil och en hydrofob del. Polymyxiner lyserar gramnegativa bakterier genom att binda till det yttre membranet i bakteriecellen och har därför ett brett antibakteriellt spektrum. Inom humansjukvården används kolistin som ”sista linjens” antibiotika för behandling av svåra infektioner orsakade av bakterier som är resistenta mot alla eller flertalet andra antibiotika, såsom ESBL_{carba}-bildande bakterier (Raf, 2015). Polymyxiner är med på WHO:s lista över kritiskt viktiga antibiotika till människor (Who, 2011).

I Sverige är kolistin också godkänt för behandling av diarré i samband med avvänjning av griskultingar (Sva, 2016). I andra länder används kolistin även till kycklingar och kalvar. År 2013 stod polymyxiner för 6 procent av totala antibiotikaförsäljningen¹ till livsmedelsproducerande djur inom EU och var

¹ Uttryckt som mg aktiv substans per populationskorrektionsenhet (PCU), där PCU motsvarar ungefär den sammanlagda levandevikten av djur i ett land i kg

därmed den femte mest använda antibiotikaklassen efter tetracykliner, penicilliner, sulfonamider och makrolider. Användningen var bland den lägsta i Sverige och högst i Italien, följt av Spanien och Portugal (Ema, 2015). Dessutom är användningen av kolistin utbredd inom djuruppfödningen i Kina och andra länder i Sydostasien enligt Liu et al. (2015). Den Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, har tidigare bedömt att användningen av kolistin till djur till följd av resistensutveckling utgör en liten risk för folkhälsan. Bedömningen baserades på att förekomsten av kolistinresistenta bakterier var låg överlag och att överförbar kolistinresistens inte hade rapporterats (Ema, 2013).

Polymyxiner har länge varit den sista antibiotikaklassen som bakterier inte förvärvat resistens mot via horisontell genöverföring. Sedan tidigare är det känt att polymyxinresistens kan orsakas av kromosomala mutationer (Raf, 2015). Nyligen rapporterades dock om samma typ av plasmidburen resistens mot polymyxiner hos bakterier från såväl slaktgrisar, kött som patienter i södra Kina (Liu et al., 2015). Senare års snabba ökning av kolistinresistens hos *E. coli* från livsmedelsproducerade djur i Kina gjorde att författarna till studien misstänkte att resistensen var plasmidburen och därmed överförbar. En senare studie av samma forskargrupp har visat att de första *E. coli* med denna resistenstyp isolerades från slaktkyckling i Kina redan på 80-talet, när kolistin först började användas till livsmedelsproducerande djur i Kina. Det är dock först efter 2008 som andelen *E. coli* med överförbar kolistinresistens ökat från nära noll 0 till 30 procent (Shen et al., 2016). Sådan resistens mot kolistin och andra polymyxiner orsakas av resistensgenen *mcr-1*. Dessa gener kodar för en grupp enzymer som gör att lipid A i det yttre cellmembranet hos bakterien modifieras. Det i sin tur leder till minskad affinitet för polymyxiner, vilket gör att cellmembranet inte påverkas (Liu et al., 2015).

I den kinesiska studien påvisades *E. coli* med *mcr-1* i 35 (12 procent) av 297 prov från kycklingkött, 43 (19 procent) av 226 prov från griskött och 166 (21 procent) av 804 tarmprov från slaktgris som samlats in 2011-2014 (Liu et al., 2015). Vidare påvisades *mcr-1*-positiva *E. coli* och *Klebsiella* spp. i 16 (1 procent) av 1322 prov från urin och andra kroppsvätskor från patienter. Resistensplasmiden kunde föras över *in vitro* såväl till spridningsbenägna *E. coli* av typen ST131 som till potentiellt patogena bakteriearter som klebsiella. Dessutom var plasmiden kvar i *E. coli*-bakterien även utan selektionstryck, det vill säga utan närvaro av kolistin. Sammantaget visar resultaten att resistenstypen har samma förutsättning som ESBL_{carba} (*bla*_{NDM-1}) att spridas snabbare globalt bland bakterier hos människor, djur och i miljön, inklusive livsmedel än vad man tidigare känt till (Liu et al., 2015). Det innebär alltså att risken ökar att kolistin bortfaller som ett behandlingsalternativ vid infektioner orsakade av ESBL_{carba}-bildande bakterier.

Sedan överförbar kolistinresistens hos *Enterobacteriaceae* uppmärksammades i Kina har ytterligare fynd gjorts i generellt låg omfattning i ett tjugotal länder världen över vid genomgång av DNA-sekvensdatabaser och sparad DNA från olika bakterier som isolerats från livsmedel, djur, miljön samt friska och sjuka

människor. Genen *mcr-1* har hittats på olika typer av plasmider och några enstaka positiva isolat från sjuka människor och slaktkyckling har även innehållit ESBL_{carba}-gener (sammanfattat av Skov och Monnet, 2016). Det *mcr-1*-positiva isolat som samlats in tidigast (hittills) i Europa är ett *E. coli*-isolat från kalv i Frankrike daterat 2005 (Haenni et al., 2016). Vad gäller animaliska livsmedel har man i Danmark, Frankrike, Nederländerna och Storbritannien hittat *mcr-1*-genen hos *E. coli* och salmonella, till exempel *S. paratyphi* B variant Java, i ett fåtal prov från bland annat inhemskt producerat eller infört kycklingkött och kalkonkött (Anonymous, 2015; Hasman et al., 2015; Kluytmans-van den Bergh et al., 2016; Phe, 2015; Webb et al., 2016). I Kanada har *mcr-1* påvisats hos enstaka *E. coli* i prov från inhemskt producerat nötkött (Mulvey et al., 2016). Fynd har också gjorts i *E. coli* från basilika och en ärtväxt från Sydostasien, i en schweizisk undersökning av ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* i importerade vegetabilier (Zurfluh et al., 2016).

Helt nyligen rapporterade Folkhälsomyndigheten (2016a) om att *mcr-1*-positiva *E. coli* isolerats för första gången i Sverige, i avföringsprov från friska personer som rest i Asien. Inga fynd av överförbar kolistinresistens gjordes i bakterier från svenska djur och inhemskt producerat kött vid en genomgång av mer än 2500 undersökningar från relevanta bakterisamlingar 2011 till 2015 (Sva, 2016). Det är dock sannolikt bara en tidsfråga (skrivet i mars 2016) innan fynd av den här typen även görs i livsmedel på den svenska marknaden och hos ytterligare människor i Sverige, och där livsmedel kan utgöra en av spridningsvägarna till människa. Livsmedelsverket och andra svenska myndigheter inom livsmedelskedjan bedömer att fynden av bakterier med överförbar polymyxinresistens inte utgör någon omedelbar risk för folkhälsan i nuläget, men är oroväckande på lång sikt. Efter rapporterna om resistens mot överförbar kolistin kommer EMA att uppdatera de nuvarande rekommendationerna om kolistin användning till djur (Ema, 2016).

Riskvärdering

Metodik för riskvärdering av livsmedelsburen antibiotikaresistens

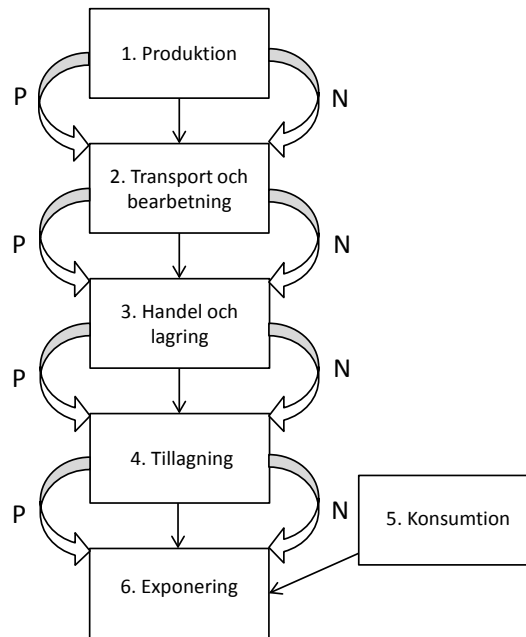
År 2011 antog Codex en vägledning för riskanalys av livsmedelsburen antibiotikaresistens (Codex, 2011). Det är ett vetenskapligt baserat och strukturerat tillvägagångssätt för att värdera risken för folkhälsan av antibiotikaresistenta bakterier (direkt fara) och/eller resistensgener (indirekt fara) i livsmedel. I riskanalysen ingår också att bestämma lämpliga riskhanteringsåtgärder för att förebygga eller minimera risken. Vägledningen bygger på motsvarande vägledningar för mikrobiologisk riskvärdering (Codex, 1999) och mikrobiologisk riskhantering (Codex, 2007). Därutöver måste riskvärdering av antibiotikaresistens ta hänsyn till faktorer kopplade till resistensegenskapen hos bakterien i fråga liksom följderna för antibiotikabehandling av infektionssjukdom hos människor ifall bakterien är resistent.

Riskvärderingen besvarar en av riskhanterare definierad riskfråga, som specificerar det aktuella livsmedlet och den mikrobiologiska fara som ska värderas. Frågeställningen inkluderar dels hur stor sannolikheten är att insjukna när man äter livsmedlet och dels vad följderna blir på grund av att infektionen orsakats av resistenta bakterier i maten. Riskfrågan är i regel ställd på populationsnivå, det vill säga ”I vilken omfattning orsakar resistenta bakterier som sprids till människor via maten problem vid antibiotikabehandling och vad är konsekvenserna för folkhälsan?” Ibland kan intresset gälla en särskild, ofta känsligare, subpopulation, till exempel barn. Vidare kan riskvärderingen vara kvalitativ eller kvantitativ men båda följer samma process. En kvalitativ riskvärdering bedömer risken i termer av ord såsom låg, medium och hög, medan en kvantitativ riskvärdering baseras på numeriska värden (fördelningar) och matematisk modellering. Oavsett typ utförs riskvärderingen i fyra steg:

- Det första steget i en riskvärdering är att identifiera faran (faroidentifiering). Vid riskvärdering av livsmedelsburen antibiotikaresistens kan faran vara en resistent bakterie (direkt fara) eller en resistensgen (indirekt fara). I vissa situationer beaktas att bakterien också är resistent mot flera antibiotika.
- I det andra steget, farokarakteriseringen, beskrivs konsekvenserna av att exponeras för faran. Denna påverkas i stor utsträckning av dos-respons-sambandet, det vill säga sannolikheten för en negativ hälsoeffekt vid en viss exponering för faran. Förutom själva symptomen av infektionssjukdomen beaktas vid riskvärdering av antibiotikaresistens även den

ökade bördan sjukdom orsakad av resistenta bakterier medför, såsom terapivikt, med längre sjukdomsperiod och större lidande som följd.

- I det tredje steget, exponeringsuppskattningen, identifieras möjliga exponeringsvägar och man beräknar hur ofta och i vilken mängd som människor exponeras för faran vid förtäring av livsmedlet. Exponeringen blir en funktion av halten i livsmedlet och konsumtionen av detsamma. Enklast beräknas halten av faran i steget innan konsumtion, det vill säga baserat på förekomstdata i själva livsmedlet, men då förlorar man möjligheten att studera effekten av en riskhanteringsåtgärd tidigare längs jord-till-bord-kedjan (Figur 5). Det är av särskild betydelse i de fall slutpunkten för riskvärderingen är sannolikheten för exponering (se till exempel Depoorter et al., 2012). För exponering av resistenta bakterier i livsmedel kan mikrobiologiska riskvärderingar användas genom att byta ut förekomsten och halter av den aktuella bakterien mot en antibiotika-resistent dito. Det innebär dock ett antagande att båda typer av bakterier beter sig på samma sätt längs livsmedelskedjan. Om faran är en resistensgen, så ska genöverföring till patogena bakterier inkluderas som möjlig exponeringsväg. Konjugation är troligtvis den vanligaste mekanismen för överföring av resistensgener i tarmen (Licht och Wilcks, 2006), vilket kan ske innan infektion, men även efter kolonisering av en antibiotikakänslig bakterie i tarmen.
- Det sista steget i riskvärderingen är riskkaraktäriseringen. I den vägs resultaten av de tidigare stegen samman för att få en samlad värdering av risken. Vid en kvantitativ ansats innebär det att man multiplicerar exponeringen (från uppskattningen) med konsekvenserna av denna exponering (från farokaraktäriseringen). De antaganden som gjorts under utarbetandet liksom osäkerheter och variation i data beskrivs för att riskhanterarna ska förstå hur pass väl risken har kunnat värderas. Den naturliga variationen till exempel i förekomsten av antibiotikaresistens mellan olika platser, populationer eller över tid kan inte elimineras. Osäkerheten å andra sidan är avvikelser från faktiskt värde på grund av kunskapsluckor som ofta kan reduceras genom ytterligare undersökningar. Genom att identifiera osäkerheter av betydelse i sin riskvärdering ges ett underlag för kunskapsluckor som behöver fyllas. Något som försvårar riskvärdering av antibiotikaresistens är bland annat de olika möjligheter för indirekt spridning av resistensgener som finns, överföringsfrekvensen av resistensgener mellan bakterier i djurets och människans tarm och den långa tid som det kan gå mellan exponeringstillfälle och infektion (Rivm, 2010).



Figur 5. Exponeringsmodell för att beskriva jord-till-bord-kedjan, där P är förändring i förekomsten och N är förändring av halten resistenta bakterier i ett livsmedel (efter Snary et al., 2004).

Exempel på riskvärderingar

Folkhälsokonsekvenserna av antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel har undersökts internationellt i form av riskvärderingar. De riskvärderingar av livsmedelsburen antibiotikaresistens som gjorts har fokuserat på direkta faror, framför allt kinolon- och/eller makrolidresistenta campylobacter följt av kinolon- och/eller multiresistenta salmonella (sammanfattat av Rivm, 2010). Mycket av de data, till exempel riskgrupper och sjukdomsburda, som finns att tillgå i riskvärderingar av antibiotikaresistenta campylobacter är data som i första hand gäller för antibiotikakänsliga dito (Rivm, 2010).

På grund av de osäkerheter (se ovan) som tillkommer vid riskvärderingar av antibiotikaresistens har fler olika angreppssätt använts beroende på frågeställning och dataunderlag. Eftersom det är svårt att karaktärisera risken från livsmedelsburen exponering blir sannolikheten att exponeras (Figur 5) ofta den slutpunkt som presenteras. En norsk värdering av olika typer av antibiotika-resistens i livsmedelskedjan visade nyligen att exponeringen var låg via konsumtion av inhemskt producerade livsmedel. Införda/importerade livsmedel ingick inte i undersökningen (Vkm, 2015). Även Depoorter et al. (2012) konstaterade i en belgisk exponeringsuppskattning av cefalosporinresistenta *E. coli* vid konsumtion av belgiskt kycklingkött att konsekvenserna av exponeringen inte gick att värdera, utan stannade vid att presentera sannolikheten för exponering. Detta eftersom

kunskap saknades vad gäller genöverföring i magtarmkanalen och sjukdoms-
bördan. Även om dessa (och andra) riskvärderingar inte ger något hanterings-
underlag för att minska konsekvenserna, så kan man minska risken genom
hanteringsåtgärder inriktade på att sänka exponeringen.

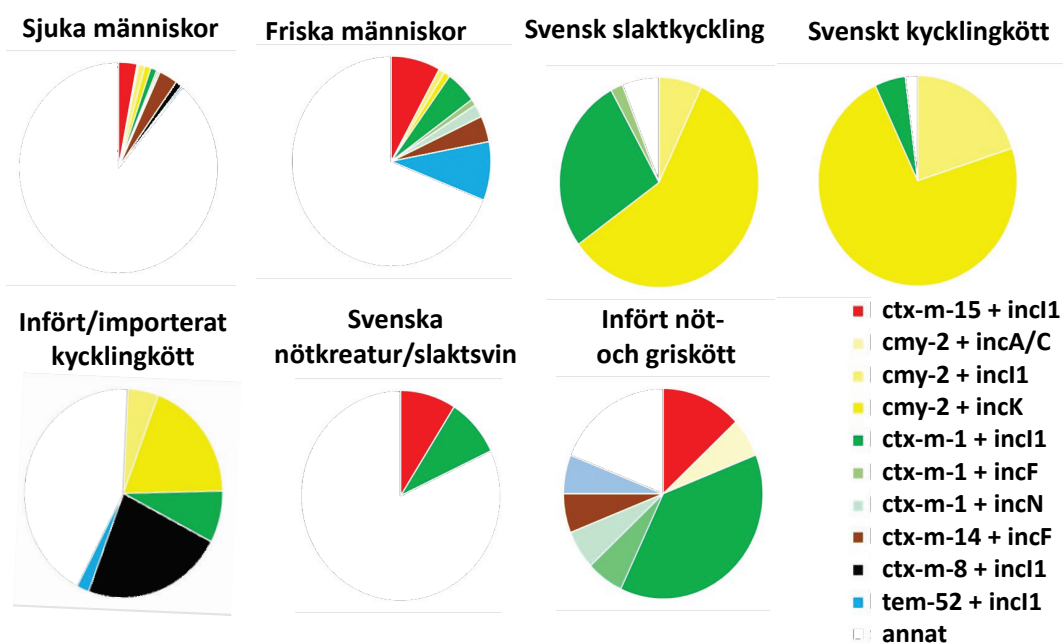
Presi et al. (2009) tog riskvärderingen ett steg längre då de med en semikvantitativ
metod använde sig av befintliga övervaknings- och konsumtionsdata från Schweiz
samt experter för att bedöma exponeringens konsekvenser (hög, medium, låg) för
ett antal köttprodukter med avseende på utvalda resistenser. Syftet med detta var
att optimera övervakningen av antibiotikaresistens i landet. I hög riskklass var
färsk och frusen kyckling samt färskt fläskkött och torkade fläskprodukter mest
förekommande medan nöt- och kalvkött hade mindre betydelse. Enligt författarna
bör utformningen av ett övervakningsprogram avspegla detta.

Cox och Popken (2006) publicerade en risk- och nyttovärdering för användningen
av enrofloxacin och makrolider i kycklingproduktionen. De kom fram till att
nyttan med antibiotikaanvändningen vida översteg kostnaden för resistens-
utvecklingen. Denna studie har dock kritiserats på flera punkter vilka var och en
för sig tenderade att öka nyttoaspekterna av antibiotikaanvändningen. En omstridd
ingångsparameter var en icke-bekräftad siffra på den ökade andelen kyckling-
flockor som skulle vara positiva utan förebyggande antibiotikabehandling vilket
därmed skulle leda till en ökning av totala antalet campylobacterfall (Claycamp,
2006). Vidare studerades endast nyttan och risken med avseende på campylo-
bacterios (som i regel sällan behandlas med antibiotika) och tog inte hänsyn till
eller diskuterade co-selektion (författarnas anmärkning).

Andra metoder, till exempel fallkontrollstudier eller andra källattributionsmetoder
kan genomföras som alternativ eller komplement till riskvärdering, för att under-
söka i vilken omfattning olika livsmedel relativt sett bidrar till förekomsten av
humaninfektioner orsakade av resistent bakterier (Snary et al., 2004). Fler studier
där man kvantitativt har försökt bestämma folkhälsoeffekten för antibiotika-
resistens baserat på veterinärmedicinsk och tillväxtbefrämjande användning
sammanställdes av McEwen (2012). De flesta modellerna byggde på attribuering,
det vill säga att en viss andel av de resistent infektionerna härleddes till
antibiotikaanvändning till djur. Risken i olika studier uppskattades från enstaka
fall till flera tusentals per miljon infektioner orsakade av resistent bakterier.
McEwen (2012) drog slutsatsen att det finns en potential att med hjälp av
kvantitativ riskvärdering analysera och syntetisera vetenskapliga data, men att det
krävs metodutveckling. Publicerade kvantitativa riskvärderingar har inte varit
heltäckande utan viktiga aspekter såsom flera exponeringsvägar, påverkan på fler
bakteriearter, co-selek-tion och kumulativa effekter av antibiotikaanvändning i
flera djurslag i olika länder inte har kunnat adresseras på ett heltäckande sätt.

Med den snabba utvecklingen inom molekylärbiologin har dock möjligheterna till
källattribuering ökat. Ett bra exempel är den svenska undersökningen om ESBL-
bildande *E. coli*, där en del av projektet innebar att jämföra *E. coli* -isolat från

livsmedel med patientisolat (se under Cefalosporinresistens). På isolatnivå (gen, plasmid, bakterie) kunde potentiellt ett av 212 patientisolat ha kommit från livsmedel (Egervärn et al., 2014). Det visade sig dock vid vidare typning av plasmiden att detta isolat inte kom från livsmedel (Börjesson et al., 2016). Lågt räknat innebär det att färre än en halv procent av de undersökta fallen (direkt fara, samma gen, plasmidtyp och sekvenstyp) kunde härledas till livsmedel. Det går dock inte att förbise sannolikheten att plasmiden kan överföras med relativt hög frekvens i tarmen vilket ger ett större potentiellt överlapp (n = 11), varav den största andelen i så fall skulle komma från införda/importerade livsmedel (Börjesson et al., 2016; Egervärn et al., 2014). Att plasmiderna i alla dessa patientisolat skulle komma från exponering för djur- och livsmedel är dock inte troligt i och med att kombinationen av gen-plasmidtyper ser annorlunda ut i livsmedel och djur jämfört med människor (Figur 6). Liknande studier har även utförts av andra med jämförbara resultat, det vill säga att överlapp finns på gennivå, där den vanligaste varianten på livsmedel (*bla*_{CMY-2}) även påvisas hos människor, men i mycket lägre frekvens. Går man ner på bakterietyp är dock likheterna mellan *E. coli*-isolat från livsmedel och människor begränsade och den viktigaste spridningen av cefalosporinresistens sker mest troligt via specifika plasmider (de Been et al., 2014). Börjesson et al. (2016) pekar på att gen-plasmidkombinationerna *bla*_{CMY-2}- *incK*, *bla*_{CMY-2}- *incI1*, *bla*_{CTX-M-1}- *incI1* och *bla*_{CTX-M-8}- *incI1* har en reservoar framför allt i kyckling (Figur 6).



Figur 6. Fördelningen (%) av gen-plasmidkombinationer i ESBL-bildande *E. coli* från sjuka människor (blodinfektioner), friska människor, svensk slaktkyckling, svenskt kycklingkött, infört/importerat kycklingkött, svenska nötkreatur/slaktsvin och infört nöt- och griskött (Börjesson et al., 2016).

Snarare än att kunna svara på en specifik riskfråga kan fall-kontrollstudier utförda som epidemiologiska fältundersökningar vara nyttiga för att generera hypoteser eller utvärdera kontrollstrategier och på så sätt bidra till riskvärderarens dataunderlag (Snary et al., 2004). I Tyskland utfördes en fall-kontrollstudie med syfte att värdera riskfaktorer för samhällsförvärd ESBL-bildande *E. coli* som visade att frekvent konsumtion av fläskprodukter (mer än tre gånger per vecka) var en signifikant riskfaktor (OR = 3,5; $p < 0,001$) som behöver studeras vidare (Leistner et al., 2013).

Dataunderlag

För att värdera livsmedel som spridningsväg för olika typer av antibiotikaresistens krävs kunskap om förekomst och halter hos bakterier i livsmedel. Tack vare resistensövervakningen inom ramen för Svarm finns förekomstdata om svenska livsmedelsproducerande djur och till viss del svenskproducerat kött. Kunskapen om ESBL-bildande tarmbakterier i bladgrönsaker och på infört/importerat kött är i Sverige också förhållandevis god i dagsläget. Data om vegetabilier, fisk och skaldjur liksom dricksvatten utomlands saknas i stort. Haltdata saknas överlag liksom jämförbara förekomstdata mellan länder. Olika detektions- och isoleringsmetoder används i undersökningar från olika länder. Till exempel odlas bakterier ibland bara icke-selektivt, utan tillsats av antibiotika i odlingsmediet, vilket är en mindre känslig metod. Inom EU är det ofta bara ett fåtal av medlemsländerna som rapporterar övervakningsdata till Efsa (Efsa och Ecdc, 2015a). Detta trots att det sedan 2004 varit obligatoriskt att övervaka och rapportera resistens hos lantbruksdjur och inhemskt producerat kött från campylobacter och salmonella (Europaparlamentets och rådets direktiv 2003/99/EG). Från och med 2015, det vill säga 2017 års Efsa-rapport om resistensövervakningsdata, är det obligatoriskt att med harmoniserade metoder även följa resistensläget avseende ESBL-bildande, inklusive ESBL_{carba}-bildande *E. coli* och salmonella (Kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU). Detta kommer att ge mer jämförbara data och förhoppningsvis också leda till att fler länder rapporterar livsmedelsdata för flera resistenstyper och bakterier. Det senare förbättrar även möjligheten till att se trender i resistensdata.

I regel föredrar riskvärderare underlag i form av empiriska data, till exempel från övervakningsprogram eller utbrottstatistik. Saknas kvantitativa data, eller om den kan vara svår att ta fram med hjälp av undersökningar vilket ofta är fallet med antibiotikaresistens, är expertpaneler en metod som har använts för att kunna utföra riskvärderingar. Boone et al. (2009) lät elva experter skatta nödvändiga ingångsparametrar för att kunna bedöma risken för human salmonellos kopplat till konsumtion av fläskfärs. I flera rapporter som behandlar riskrankning av livsmedel bygger underlaget på en kombination av källor såsom utbrottsdata och expertbedömningar (Batz et al., 2012; Davidson et al., 2011). Presi et al. (2009) har som nämndes ovan använt sig av expertbedömningar för att ge underlag för ett kontrollprogram för antibiotikaresistens.

Ökad molekylärbiologisk och epidemiologisk kunskap gör det möjligt att bättre förstå hur antibiotikaresistens sprids. Epidemiologin är dock mycket komplex, i synnerhet för resistenstyper där även gen- och plasmidspridning kan ha stor betydelse, till exempel ESBL (Egervärn et al., 2014; Rivm, 2010). I riskvärderingen av Norges Vetenskapliga Kommitté (2015) konstateras att stor osäkerhet råder kring den relativa betydelsen av olika spridningsvägar för resistenta bakterier och resistensgener från djur och livsmedel till människa och vice versa. Om riskvärderingen fokuserar på resistensgenen eller om en källattributionstudie ska göras, behöver resistensgenerna och de mobila genetiska elementen i bakterier från olika provtyper karaktäriseras. Sådana svenska data finns för ESBL-bildande *E. coli* i dagsläget, men saknas i övrigt. Det behövs därför en plan för sektorsövergripande undersökningar för att med harmoniserade metoder erhålla jämförbara resistensdata från livsmedel, djur, människor och eventuellt miljön. Metoder som helgenomsekvensering gör det möjligt att snabbare jämföra bakterieisolat från olika provtyper. Det ger dock inte information om hur och i vilken riktning resistensen sprids. För att molekylärbiologiskt kunna attribuera bidraget från en eller flera källor är det dock viktigt med en väl utarbetad provtagningsplan. Detta eftersom en skev fördelning i antalet prov från respektive källa kommer att avspeglats i resultatet (Barco et al., 2013).

När det gäller data för att kunna utföra kvantitativa riskvärderingar för resistens begränsas möjligheterna av flera faktorer. Som tidigare nämnts finns information om hur stor andel av framför allt kött av nöt, gris och kyckling som är förorenat med resistenta bakterier. Däremot vet vi mindre om vilka halter det handlar om. Ofta, som med ESBL, finns resistensen på en tarmbakterie som i regel inte orsakar sjukdom, men i vissa fall kan ge endogena infektioner som urinvägsinfektion eller blodförgiftning. Detta kan ske en lång tid efter det att man exponerades för faran (Tängden et al., 2010). I och med att resistensegenskapen ofta sitter på en plasmid behövs också bättre kunskap om i vilken omfattning olika typer av resistensgener från bakterier i livsmedel överförs till bakterier i magtarmkanalen. Vidare behövs bättre kunskap om betydelsen av co-resistens för risken. Detta är särskilt viktigt vid risk- och nyttovärderingar av antibiotikaanvändningen inom jordbrukssektorn. En strategi för bredare resistensövervakning än den som görs idag skulle förbättra riskvärderarens möjligheter. Ett konkret förslag är att utvidga övervakningen avseende campylobacter från människor så att fler isolat resistensbestäms och karakteriseras.

Slutsatser om riskvärdering

- Avsaknaden av data om halter av resistenta bakterier i livsmedel och överföringsfrekvenser av resistensgener begränsar möjligheten att göra kvantitativa riskvärderingar av antibiotikaresistens.
- Tiden mellan exponering för den resistenta bakterien eller resistensgenen till infektion kan vara lång och omfatta flera möjligheter för spridning, vilket gör det svårt att skatta konsekvensen av exponeringen.

- Förbättrade metoder för att utföra källattribution möjliggör en uppskattning av den relativa betydelsen för livsmedel som källa och spridningsväg för en specifik resistenstyp.
- Källattribution tillsammans med den ökade bördan för sjukdom orsakad av resistent bakterie jämfört med känslig dito är ett alternativt sätt att karakterisera risken för livsmedelsburen antibiotikaresistens utan att begränsas av de två översta punkterna.
- Sannolikheten för exponering kan sedan modelleras för faror av betydelse som ett underlag för riskhanteraren att effektivt kunna minska exponeringen och därmed risken för dessa.
- I brist på kvantitativa data över resistent bakterier från jord till bord kan underlag från exponeringsuppskattningar av icke-resistent salmonella och/eller campylobacter med fördel användas.

Riskhanteringsåtgärder

Åtgärder som syftar till minskad spridning av resistenta bakterier och resistensgener via förtäring av livsmedel bör grunda sig på orsaken till antibiotikaresistens och på hur livsmedel blir förorenade av antibiotikaresistenta bakterier. En faktor som väsentligt påverkar förekomsten av resistenta bakterier i livsmedel är användning av antibiotika till livsmedelsproducerande djur. Därför ska antibiotika användas klokt, alltså enbart när det veterinärmedicinskt bedöms nödvändigt för att effektivt behandla sjukdomar hos djur. Den andra faktorn som påverkar förekomsten i ett livsmedel är spridning av resistenta bakterier och resistensgener i alla led av livsmedelskedjan fram till konsumtion. Den svenska strategin inom området har varit och är att hålla djuren friska och därmed minska behovet av antibiotika till djur. Detta görs genom olika sjukdomsförebyggande åtgärder inom primärproduktionen, vilket har som positiv sidoeffekt att spridningen av resistenta bakterier också minskas. Åtgärderna innebär att verka för god djurskötsel och god djurmiljö samt för kontroll och bekämpning av annars vanligt förekommande infektionssjukdomar, till exempel salmonella. Andra viktiga åtgärder är att på olika sätt minimera risken för introduktion av allvarliga smittor inom primärproduktionen (ökad biosäkerhet på gårdar), vilket bland annat innefattar smittsäker handel med levande djur, goda smittskyddsrutiner vid till exempel djurflyttningar samt användning av säkert foder och rent vatten till djuren.

God hygien längs hela livsmedelskedjan är av största betydelse för att minska förekomsten av resistenta som icke-resistenta bakterier i livsmedel. Särskilt viktigt är att upprätthålla en god slakthygien, till exempel vid avhudningen av slaktkroppar och uttag av magtarpaket. I en del länder tillämpas metoder för att dekontaminera slaktkroppar, det vill säga att få köttet fritt från bakterier. Efterbehandling av slaktkroppar med återvunnet varmvatten eller mjölksyra är två metoder som är godkända att använda i dagsläget inom EU. Dessa metoder ska dock under inga omständigheter enligt Kommissionens förordningar (EU) 2015/1474 samt (EU) nr 101/2013 anses kunna ersätta god hygienpraxis och rutiner i samband med slakt. Bristande hygien kan göra att antibiotikaresistenta bakterier blir direkt eller indirekt överförda till livsmedel från människor inom livsmedelskedjan, alltifrån personal och besökare på gårdar, slakteripersonal, grönsaksodlare, kökspersonal till den egna konsumenten. Att förebygga smittspridning genom god hygien är ett av de viktigaste budskapen i den kommunikationsstrategi som nyligen togs fram av nationella myndigheter i Sverige. Strategin utgör ett stöd för hur myndigheter och andra aktörer ska kommunicera om antibiotikaresistens till olika målgrupper (Socialstyrelsen och Jordbruksverket, 2014a).

Antibiotikaresistens är ett globalt problem och Sverige påverkas av resistensläget i andra länder. En viktig del i arbetet är därför att samverka internationellt inom området. Som ett led i arbetet mot antibiotikaresistens har Efsa (Efsa, 2011a;

2013a) på uppdrag från EU-kommissionen identifierat riskhanteringsåtgärder för att minska risken för folkhälsan med avseende på förekomsten av tarmbakterier med ESBL och/eller ESBL_{carba} i livsmedelskedjan:

Åtgärder för att minska förekomsten av tarmbakterier med ESBL

- Förbjuda användning av tredje/fjärde generationens cefalosporiner till djur eller använda dessa antibiotika mycket mer restriktivt, inklusive totalt förbud mot all så kallad ”off label användning” av cefalosporiner.
- Minska den totala användningen av antibiotika till lantbruksdjur inom EU.
- Förebygga spridning, till exempel genom ökad biosäkerhet på gårdar, kontroll av ESBL vid handel med djur och god hygien längs livsmedelskedjan.
- Specifikt inom kycklingproduktionspyramiden minska antibiotiketrycket samt förebygga vertikal spridning av ESBL genom avelskedjan liksom cirkulation av ESBL i produktionsmiljön (Efsa, 2011a).

Åtgärder för att minska förekomsten av tarmbakterier med ESBL_{carba}

Utöver de riskhanteringsåtgärder som identifierats för att minska förekomsten av ESBL-bildande tarmbakterier har följande åtgärder identifierats:

- Förbjuda användning av karbapenemer till livsmedelsproducerande djur inom EU.
- En plan för hanteringsåtgärder som införs för att förhindra introduktion och spridning av ESBL_{carba} bland lantbruksdjur bör tas fram i samverkan mellan human- och veterinärsidan (Efsa, 2013a).

Inom ramen för den handlingsplan mot antibiotikaresistens som EU-kommissionen tagit fram (2011) har det bland annat lagstiftats om stärkt harmoniserad resistensövervakning av bakterier hos djur och livsmedel (Kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU) samt tagits fram en vägledning om återhållsam användning av antibiotika till djur (Europeiska kommissionen, 2015). Arbete pågår med att ta fram en ny förordning om veterinärläkemedel och en förordning om läkemedel i foder, i vilka Sverige strävar efter att få in ytterligare skrivningar om klok användning av antibiotika. Dessutom har en ny förordning om djurhälsoregler nyligen fastställts där den bärande tanken är att man så långt möjligt ska förhindra sjukdomar (”prevention is better than cure”) genom bland annat god djurmiljö och åtgärder för ökad biosäkerhet.

Sedan problemet med ESBL uppmärksammades 2010 inom den svenska kycklingproduktionen arbetar svenska myndigheter och branschen för att begränsa förekomsten av ESBL-bildande tarmbakterier hos kyckling (Swedres-Svarm, 2014). Det finns nationell lagstiftning som gör gällande att karbapenemer inte får användas till djur (SJVFS 2013:42) och misstänkta fall av ESBL_{carba} ska anmälas till Länsstyrelsen och Jordbruksverket (SJVFS 2013:23). Ett förslag till en sektorsövergripande strategi för hantering av ESBL_{carba} tas fram under 2016, vilket också beskrivs i myndigheternas handlingsplan för det fortsatta arbetet mot antibiotikaresistens (Socialstyrelsen och Jordbruksverket, 2014b).

Slutsatser

- Antibiotika som används till livsmedelsproducerande djur har liksom antibiotikaanvändningen till människa betydelse för uppkomsten och spridningen av antibiotikaresistens då det medför att andelen resistent bakterier och resistensgener ökar och att dessa kan föras över till människor via livsmedelskedjan. Kunskapen är idag ofullständig om hur mycket av resistensproblematiken inom sjukvården och i samhället i Sverige som beror på spridning av antibiotikaresistens via livsmedel.
- Samma typer av antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener förekommer hos och cirkulerar bland människor, djur och i miljön, inklusive livsmedel. Den ökande globaliseringen, till exempel genom resande samt handel med djur, foder och livsmedel, driver på spridningen av resistent bakterier och påverkar de resistensmönster som vi ser i Sverige. Utomlands är förekomsten av resistent bakterier hos människor, djur, mat och dricksvatten oftast högre än i Sverige och det är därför inte ovanligt att utlandsresenärer kommer hem med resistent bakterier i sin tarmflora.
- Internationellt har ESBL-bildande salmonella påvisats i låg omfattning på kött av kyckling, nöt och gris. ESBL-bildande *E. coli* förekommer också på kött och är vanligt förekommande på kycklingkött av både svenskt och utländskt ursprung. Det gör att vi sannolikt kan exponeras för tarmbakterier med ESBL via animaliska och vegetabiliska livsmedel, framför allt kycklingkött. De *E. coli* med ESBL som förekommer på kycklingkött och andra livsmedel verkar dock idag ha en begränsad betydelse för förekomsten hos sjuka människor i Sverige. Plasmider med ESBL-gener kan överföras mellan bakterier från livsmedel och människor, men den kvantitativa omfattningen är oklar.
- Enstaka fynd av tarmbakterier med ESBL_{carba} har gjorts hos djur och i livsmedel, såsom kycklingkött och färska kryddor, inom och utanför EU. Dessa resistent bakterier har inte påvisats i livsmedel på den svenska marknaden eller hos livsmedelsproducerande djur i Sverige. Det finns i dagsläget inga direkta bevis för att ESBL_{carba}-bildande bakterier och/eller tillhörande resistensgener sprids till människor via förtäring av förorenade livsmedel, men det är en potentiell risk.
- MRSA har inte påvisats i svenskproducerade livsmedel och förekomsten hos svenska livsmedelsproducerande djur är fortfarande mycket låg. Bakterien förekommer i överlag relativt låga halter på kött av framför allt fågel, gris och nöt från olika länder i och utanför EU. MRSA sprids dock

inte den fekala-oral väg utan genom direktkontakt hud mot hud och indirekt via förorenade ytor eller objekt. Det finns i dagsläget inte stöd för att konsumtion av MRSA-förorenat kött leder till en högre förekomst av MRSA hos människor.

- Fluorokinolonresistenta tarmbakterier förekommer i varierande grad på kött av kyckling, nöt och gris. Resistens hos campylobacter och *E. coli* är särskilt vanlig på kycklingkött oavsett ursprung samt hos salmonella på kycklingkött inom EU. Det gör att vi sannolikt kan exponeras för fluorokinolonresistenta tarmbakterier och/eller tillhörande resistensgener via animaliska livsmedel, framför allt kycklingkött. Konsumtion av vegetabilier är också en möjlig exponeringsväg. Idag verkar dock livsmedel ha en begränsad roll som spridningsväg till människor.
- Andelen makrolidresistenta campylobacter är låg på kött av både svenskt och utländskt ursprung, medan sådan resistens vanligen påvisas hos enterokocker, främst *E. faecalis* från gris- och kycklingkött. Den relativt låga förekomsten av makrolidresistenta patogena bakterier medför att sannolikheten för exponering av dessa resistenta bakterier via maten är låg. Icke-humana stammar av enterokocker, mjölksyrabakterier och andra vanligen harmlösa bakterier utgör en reservoar för överförbar makrolidresistens.
- VRE förekommer framför allt på kycklingkött av både svenskt och utländskt ursprung, vilket gör att konsumtion av kycklingkött är en sannolik exponeringsväg för VRE till människor. De VRE som hittats på svenskt kycklingkött är dock som regel inte av samma slag som de som gör oss sjuka. Även internationellt har förekomsten av VRE i livsmedel bedömts ha begränsad klinisk betydelse. Däremot kan risken för överföring av glykopeptidresistensgener från kycklingkött till människot inte uteslutas.
- Tarmbakterier med överförbar resistens mot polymyxin, till exempel kolistin, är den senaste i raden av nyuppkomna faror inom resistensområdet. Resistensstypen har påvisats i generellt låg omfattning hos bakterier från människor och djur världen över, men har förutsättning att spridas snabbt. *E. coli* och salmonella med överförbar kolistinresistens har också hittats i ett fåtal prov från livsmedel inom och utanför EU. Fyndet utgör inte någon omedelbar risk för folkhälsan, men är oroväckande på lång sikt.
- Flera osäkerheter som är svåra att överkomma begränsar möjligheterna att utföra kvantitativ riskvärdering av antibiotikaresistens. Dessa är främst kopplade till bristen på haltdata i olika livsmedel, de olika möjligheter för indirekt spridning av resistensgener som finns, överföringsfrekvensen av resistensgener mellan bakterier i djurets och människans tarm och den

långa tid som det kan gå mellan exponeringstillfälle och infektion. Att använda sig av molekylärbiologisk karaktärisering för att jämföra bakterieisolat från olika livsmedel med kliniska isolat är en alternativ väg för att uppskatta betydelsen av respektive källa.

- Kunskapen om förekomsten av resistenta bakterier i livsmedel är relativt ojämn. Framför allt finns kunskap om hur stor andel av kött av nöt, gris och kyckling som är förorenat med resistenta bakterier, medan data om vegetabilier, fisk och skaldjur saknas överlag. Kunskapen är förhållandevis god i dagsläget om ESBL-bildande *E. coli* på kött och i bladgrönsaker på den svenska marknaden.
- Förekomsten och spridningen av antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener i/via livsmedel förebyggs till stor del genom det arbete som bedrivs före slakt i form av sjukdomsförebyggande åtgärder, klok antibiotikaanvändning och god hygien längs hela livsmedelskedjan. Åtgärderna innebär att verka för god djurskötsel och god djurmiljö, kontrollera och bekämpa annars vanligt förekommande infektionssjukdomar samt minimera risken för introduktion av allvarliga smittor inom primärproduktionen.

Rekommendationer

- Att identifiera och prioritera vilka resistensdata som behövs från olika länder och olika livsmedel avseende förekomst, halter och bakterieisolat samt ta fram en plan för hur dessa data ska samlas in. I det arbetet ingår också att se över vilka undersökningar som bäst genomförs i sektorsövergripande form, för att erhålla de jämförbara resistensdata från livsmedel, djur, människor och miljön som behövs och därmed fortsatt kunna värdera livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens.

Referenser

- Abdallah, H. M., Reuland, E. A., Wintermans, B. B., Al Naiemi, N., Koek, A., Abdelwahab, A. M., Ammar, A. M., Mohamed, A. A., & Vandembroucke-Grauls, C. M. (2015). Extended-Spectrum beta-Lactamases and/or Carbapenemases-Producing *Enterobacteriaceae* Isolated from Retail Chicken Meat in Zagazig, Egypt. *PLoS One*, *10*, e0136052.
- Agerso, Y., Hasman, H., Cavaco, L. M., Pedersen, K., & Aarestrup, F. M. (2012). Study of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Danish pigs at slaughter and in imported retail meat reveals a novel MRSA type in slaughter pigs. *Vet Microbiol*, *157*, 246-250.
- Agerso, Y., Lester, C. H., Porsbo, L. J., Orsted, I., Emborg, H. D., Olsen, K. E., Jensen, L. B., Heuer, O. E., Frimodt-Moller, N., Aarestrup, F. M., & Hammerum, A. M. (2008). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* isolates from a Danish patient and two healthy human volunteers are possibly related to isolates from imported turkey meat. *J Antimicrob Chemother*, *62*, 844-845.
- Al Bayssari, C., Dabboussi, F., Hamze, M., & Rolain, J. M. (2015). Emergence of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in livestock animals in Lebanon. *J Antimicrob Chemother*, *70*, 950-951.
- Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochem*, *53*, 1565-1574.
- Anonymous (2014). "Infektion med EHEC/VTEC - Ett nationellt strategidokument". Jordbruksverket, Livsmedelsverket, Folkhälsomyndigheten, Socialstyrelsen och Statens Veterinärmedicinska Anstalt. Dec-14.
- Anonymous (2015). Wageningen UR Central Veterinary Institute. www.wageningenur.nl/en/Expertise-Services/Research-Institutes/Central-Veterinary-Institute/show/New-type-of-colistin-resistance-also-found-in-the-Netherlands.htm.
- Atyah, M. A., Zamri-Saad, M., & Siti-Zahrah, A. (2010). First report of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from cage-cultured tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Vet Microbiol*, *144*, 502-504.
- Avsaroglu, M. D., Helmuth, R., Junker, E., Hertwig, S., Schroeter, A., Akcelik, M., Bozoglu, F., & Guerra, B. (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.
- Barco, L., Barrucci, F., Olsen, J. E., & Ricci, A. (2013). Salmonella source attribution based on microbial subtyping. *Int J Food Microbiol*, *163*, 193-203.
- Batz, M. B., Hoffmann, S., & Morris, J. G., Jr. (2012). Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the United States using attribution data from outbreak investigations and expert elicitation. *J Food Prot*, *75*, 1278-1291.

- Becker, K., Ballhausen, B., Kock, R., & Kriegeskorte, A. (2014). Methicillin resistance in *Staphylococcus* isolates: the "mec alphabet" with specific consideration of *mecC*, a mec homolog associated with zoonotic *S. aureus* lineages. *Int J Med Microbiol*, *304*, 794-804.
- Belanger, A. E., & Shryock, T. R. (2007). Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the matter. *J Antimicrob Chemother*, *60*, 715-723.
- Belmar Campos, C., Fenner, I., Wiese, N., Lensing, C., Christner, M., Rohde, H., Aepfelbacher, M., Fenner, T., & Hentschke, M. (2014). Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* isolated from human stool and chicken meat in Hamburg, Germany. *Int J of Med Microbiol*, *304*, 678-684.
- Bertrand, S., Weill, F. X., Cloeckaert, A., Vrints, M., Mairiaux, E., Praud, K., Dierick, K., Wildemaue, C., Godard, C., Butaye, P., Imberechts, H., Grimont, P. A., & Collard, J. M. (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.
- Biavasco, F., Foglia, G., Paoletti, C., Zandri, G., Magi, G., Guaglianone, E., Sundsfjord, A., Pruzzo, C., Donelli, G., & Facinelli, B. (2007). *VanA*-type enterococci from humans, animals, and food: species distribution, population structure, Tn1546 typing and location, and virulence determinants. *Appl Environ Microbiol*, *73*, 3307-3319.
- Boone, I., Van der Stede, Y., Bollaerts, K., Messens, W., Vose, D., Daube, G., Aerts, M., & Mintiens, K. (2009). Expert judgement in a risk assessment model for *Salmonella* spp. in pork: the performance of different weighting schemes. *Prev Vet Med*, *92*, 224-234.
- Boost, M. V., Wong, A., Ho, J., & O'Donoghue, M. (2013). Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from retail meats in Hong Kong. *Foodborne Pathog Dis*, *10*, 705-710.
- Brolund, A., Franzen, O., Melefors, O., Tegmark-Wisell, K., & Sandegren, L. (2013). Plasmidome-analysis of ESBL-producing *Escherichia coli* using conventional typing and high-throughput sequencing. *PLoS One*, *8*, e65793.
- Bylund, J., & Ottoson, J. (2015). Biocidanvändning och antibiotikaresistens. Livsmedelsverket SLV-rapport 13. www.slv.se.
- Börjesson, S., Ny, S., Egervärn, M., Bergström, J., Rosengren, Å., Englund, S., Löfmark, S., & Byfors, S. (2016). Limited dissemination of extended-spectrum β -lactamase- and plasmid-encoded AmpC-producing *Escherichia coli* from food and farm animals, Sweden. *Emerg Infect Dis*, *22*.
- Calbo, E., Freixas, N., Xercavins, M., Riera, M., Nicolas, C., Monistrol, O., Sole Mdel, M., Sala, M. R., Vila, J., & Garau, J. (2011). Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis*, *52*, 743-749.
- Canton, R., Akova, M., Carmeli, Y., Giske, C. G., Glupczynski, Y., Gniadkowski, M., Livermore, D. M., Miriagou, V., Naas, T., Rossolini, G. M., Samuelsen, O., Seifert, H., Woodford, N., & Nordmann, P. (2012). Rapid evolution and

- spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect*, 18 (2012), 413-431.
- Carmo, L. P., Nielsen, L. R., da Costa, P. M., & Alban, L. (2014). Exposure assessment of extended-spectrum beta-lactamases/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in meat in Denmark. *Infect Ecol Epidemiol*, 4.
- Cdc (2013). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.
- Cddep (2015). Center for Disease Dynamics, Economics and Policy. The State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C.
- Cipars (2015). Government of Canada. Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) 2013 Annual Report – Chapter 2. Antimicrobial Resistance 2013. Public Health Agency of Canada, Guelph, Ontario.
- Claycamp, H. G. (2006). Rapid benefit-risk assessments: no escape from expert judgments in risk management. *Risk Anal*, 26, 147-156; discussion 157-161.
- Codex (1999). Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment. Codex Alimentarius CAC/GL 30-1999.
- Codex (2007). Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Management. Codex Alimentarius CAC/GL 63-2007.
- Codex (2011). Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. Codex Alimentarius CAC/GL 77-2011.
- Costa, W. L., Ferreira Jdos, S., Carvalho, J. S., Cerqueira, E. S., Oliveira, L. C., & Almeida, R. C. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw meats and prepared foods in public hospitals in salvador, Bahia, Brazil. *J Food Sci*, 80, M147-150.
- Cox, L. A., Jr., & Popken, D. A. (2006). Quantifying potential human health impacts of animal antibiotic use: enrofloxacin and macrolides in chickens. *Risk Anal*, 26, 135-146.
- Danmap (2010). Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark in 2010. Statens serum institut and DTU National Food Institute and DTU National Veterinary Institute. www.danmap.org.
- Danmap (2014). Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark in 2014. Statens serum institut and DTU National Food Institute and DTU National Veterinary Institute. www.danmap.org.
- Davidson, V. J., Ravel, A., Nguyen, T. N., Fazil, A., & Ruzante, J. M. (2011). Food-specific attribution of selected gastrointestinal illnesses: estimates from a Canadian expert elicitation survey. *Foodborne Pathog Dis*, 8, 983-995.
- de Been, M., Lanza, V. F., de Toro, M., Scharringa, J., Dohmen, W., Du, Y., Hu, J., Lei, Y., Li, N., Tooming-Klunderud, A., Heederik, D. J., Fluit, A. C., Bonten, M. J., Willems, R. J., de la Cruz, F., & van Schaik, W. (2014). Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS Genet*, 10, e1004776.

- de Boer, E., Zwartkruis-Nahuis, J. T., Wit, B., Huijsdens, X. W., de Neeling, A. J., Bosch, T., van Oosterom, R. A., Vila, A., & Heuvelink, A. E. (2009). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol*, *134*, 52-56.
- de Jonge, R., Verdier, J. E., & Havelaar, A. H. (2010). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* amongst professional meat handlers in the Netherlands, March-July 2008. *Euro Surveill*, *15*.
- de Kraker, M. E., Davey, P. G., & Grundmann, H. (2011). Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Medicine*, *8*, e1001104.
- Depoorter, P., Persoons, D., Uyttendaele, M., Butaye, P., De Zutter, L., Dierick, K., Herman, L., Imberechts, H., Van Huffel, X., & Dewulf, J. (2012). Assessment of human exposure to 3rd generation cephalosporin resistant *E. coli* (CREC) through consumption of broiler meat in Belgium. *Int J Food Microbiol*, *159*, 30-38.
- Devirgiliis, C., Zinno, P., & Perozzi, G. (2013). Update on antibiotic resistance in foodborne *Lactobacillus* and *Lactococcus* species. *Front Microbiol*, *4*, 301.
- Dierick, C. M., van der Goot, J. A., Smith, H. E., Kant, A., & Mevius, D. J. (2013). Presence of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production pyramid: a descriptive study. *PLoS One*, *8*, e79005.
- Doublet, B., Praud, K., Nguyen-Ho-Bao, T., Argudin, M. A., Bertrand, S., Butaye, P., & Cloeckaert, A. (2014). Extended-spectrum beta-lactamase- and AmpC beta-lactamase-producing D-tartrate-positive *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B from broilers and human patients in Belgium, 2008-10. *J Antimicrob Chemother*, *69*, 1257-1264.
- Dutil, L., Irwin, R., Finley, R., Ng, L. K., Avery, B., Boerlin, P., Bourgault, A. M., Cole, L., Daignault, D., Desruisseau, A., Demczuk, W., Hoang, L., Horsman, G. B., Ismail, J., Jamieson, F., Maki, A., Pacagnella, A., & Pillai, D. R. (2010). Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis*, *16*, 48-54.
- Ecdc (2013). European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) project. Technical report. Stockholm, Sweden.
- Ecdc (2014). European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Surveillance report. Stockholm, Sweden.
- Ecdc (2015a). European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm, Sweden.
- Ecdc (2015b). European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm, Sweden.

- Ecdc, & Emea (2009). The bacterial challenge: time to react. European Centre for Disease Prevention and Control and European Medicines Agency. Joint Technical Report.
- Efsa (2008). Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. from food and animals. *The EFSA Journal*, 141, 1-44.
- Efsa (2009). Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from the European Commission on assessment of the public health significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods. *The EFSA Journal*, 993, 1-73.
- Efsa (2011a). Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum betalactamases and/or AmpC betalactamases in food and food-producing animals. EFSA Panel on Biological hazards. *The EFSA Journal*, 9, 2322.
- Efsa (2011b). Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 outbreaks in Europe: Taking Stock. Scientific report of European Food Safety Authority. *The Efsa Journal*, 9(10):2390, 1-22.
- Efsa (2012). Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *The Efsa Journal*, 10(6):2740, 1-10.
- Efsa (2013a). Scientific opinion on carbapenem resistance in food animal ecosystems. EFSA Panel on Biological Hazards. *The EFSA Journal*, 11, 3501.
- Efsa (2013b). Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). EFSA Panel on Biological Hazards. *The Efsa Journal*, 1, 3449.
- Efsa, & Ecdc (2013). The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. Scientific report of European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. *The EFSA Journal*, 11(5):3196, 1-359.
- Efsa, & Ecdc (2015a). EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013. Scientific report of European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. *The Efsa Journal*, 13(2):4036, 1-178.
- Efsa, & Ecdc (2015b). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2014. Scientific report of European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. *The Efsa Journal*, 13(12):4329, 1-191.
- Efsa, & Ecdc (2016). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014. Scientific report of European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. *The EFSA Journal*, 14, 4380.

- Egea, P., Lopez-Cerero, L., Navarro, M. D., Rodriguez-Bano, J., & Pascual, A. (2011). Assessment of the presence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in eggshells and ready-to-eat products. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30, 1045-1047.
- Egea, P., Lopez-Cerero, L., Torres, E., Gomez-Sanchez Mdel, C., Serrano, L., Navarro Sanchez-Ortiz, M. D., Rodriguez-Bano, J., & Pascual, A. (2012). Increased raw poultry meat colonization by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the south of Spain. *Int J Food Microbiol*, 159, 69-73.
- Egervärn, M., Englund, S., Börjesson, S., & Lindblad, M. (2011). Kartläggning av ESBL-bildande *E. coli* och salmonella på kött på den svenska marknaden. Livsmedelsverket, SVA och Smittskyddsinstitutet. www.slv.se.
- Egervärn, M., & Lindmark, H. (2009). Riskprofil - Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens. Livsmedelsverket och Statens Veterinärmedicinska Anstalt. www.slv.se.
- Egervärn, M., Rosengren, Å., Englund, S., Börjesson, S., Löfmark, S., Ny, S., & Byfors, S. (2014). ESBL-bildande *E. coli* i vår omgivning – livsmedel som spridningsväg till människa. Slutrapport från ett myndighetsgemensamt projekt - Antibiotikaresistens. Livsmedelsverket, Statens Veterinärmedicinska Anstalt och Folkhälsomyndigheten. www.slv.se.
- Ema (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).
- Ema (2013). Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. European Medicines Agency, London.
- Ema (2015). Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. Fifth ESVAC report. European Medicines Agency, London.
- Ema (2016). European Medicines Agency. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/01/news_detail_002455.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
- Europeiska kommissionen (2011). Meddelande från Kommissionen till Europaparlamentet och Rådet. Handlingsplan mot antimikrobiell resistens. KOM (2011) 748.
- Europeiska kommissionen (2015). Meddelande från Kommissionen. Riktlinjer för återhållsam användning av antimikrobiella medel inom veterinärmedicin. (2015/C 299/04).
- Falomir, M. P., Rico, H., & Gozalbo, D. (2013). *Enterobacter* and *Klebsiella* species isolated from fresh vegetables marketed in Valencia (Spain) and their clinically relevant resistances to chemotherapeutic agents. *Foodborne Pathog Dis*, 10, 1002-1007.
- Feingold, B. J., Silbergeld, E. K., Curriero, F. C., van Cleef, B. A., Heck, M. E., & Kluytmans, J. A. (2012). Livestock density as risk factor for livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 18, 1841-1849.

- Feld, L., Schjorring, S., Hammer, K., Licht, T. R., Danielsen, M., Krogfelt, K., & Wilcks, A. (2008). Selective pressure affects transfer and establishment of a *Lactobacillus plantarum* resistance plasmid in the gastrointestinal environment. *J Antimicrob Chemother*, *61*, 845-852.
- Fischer, J., Rodriguez, I., Schmoger, S., Friese, A., Roesler, U., Helmuth, R., & Guerra, B. (2012). *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J Antimicrob Chemother*, *67*, 1793-1795.
- Fischer, J., Rodriguez, I., Schmoger, S., Friese, A., Roesler, U., Helmuth, R., & Guerra, B. (2013). *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J Antimicrob Chemother*, *68*, 478-480.
- Folkhälsomyndigheten (2012). MRSA i samhället. Rapport från dåvarande Smittskyddsinstitutet. www.folkhalsomyndigheten.se.
- Folkhälsomyndigheten (2013). Samhällsekonomiska konsekvenser av antibiotikaresistens. Modelleringsstudie av anmälningspliktig resistens i Sverige - slutrapport av regeringsuppdrag till Folkhälsomyndigheten 2013. www.folkhalsomyndigheten.se.
- Folkhälsomyndigheten (2014). ESBL-producerande tarmbakterier - Kunskapsunderlag med förslag till handläggning för att begränsa spridningen av *Enterobacteriaceae* med ESBL. www.folkhalsomyndigheten.se.
- Folkhälsomyndigheten (2016a). www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2016/februari/bakterie-resistent-mot-sista-behandlingsalternativet-funnen.
- Folkhälsomyndigheten (2016b). www.folkhalsomyndigheten.se.
- Forbes, K. J., Gormley, F. J., Dallas, J. F., Labovitiadi, O., MacRae, M., Owen, R. J., Richardson, J., Strachan, N. J., Cowden, J. M., Ogden, I. D., & McGuigan, C. C. (2009). Campylobacter immunity and coinfection following a large outbreak in a farming community. *J Clin Microbiol*, *47*, 111-116.
- Foucault, M. L., Courvalin, P., & Grillot-Courvalin, C. (2009). Fitness cost of VanA-type vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, *53*, 2354-2359.
- Fraqueza, M. J. (2015). Antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from dry-fermented sausages. *Int J Food Microbiol*, *212*, 76-88.
- Garcia-Alvarez, L., Holden, M. T., Lindsay, H., Webb, C. R., Brown, D. F., Curran, M. D., Walpole, E., Brooks, K., Pickard, D. J., Teale, C., Parkhill, J., Bentley, S. D., Edwards, G. F., Girvan, E. K., Kearns, A. M., Pichon, B., Hill, R. L., Larsen, A. R., Skov, R. L., Peacock, S. J., Maskell, D. J., & Holmes, M. A. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, *11*, 595-603.
- Giske, C. G., Monnet, D. L., Cars, O., & Carmeli, Y. (2008). Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*, *52*, 813-821.
- Giske, C. G., Sundsfjord, A. S., Kahlmeter, G., Woodford, N., Nordmann, P., Paterson, D. L., Canton, R., & Walsh, T. R. (2009). Redefining extended-

- spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother*, 63, 1-4.
- Haenni, M., Poirel, L., Kieffer, N., Chatre, P., Saras, E., Metayer, V., Dumoulin, R., Nordmann, P., & Madec, J. Y. (2016). Co-occurrence of extended spectrum beta lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. *Lancet Infect Dis*.
- Hammad, A. M., Watanabe, W., Fujii, T., & Shimamoto, T. (2012). Occurrence and characteristics of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from Japanese retail ready-to-eat raw fish. *Int J Food Microbiol*, 156, 286-289.
- Hanberger, H., Walther, S., Leone, M., Barie, P. S., Rello, J., Lipman, J., Marshall, J. C., Anzueto, A., Sakr, Y., Pickkers, P., Felleiter, P., Engoren, M., & Vincent, J. L. (2011). Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents*, 38, 331-335.
- Hasman, H., Hammerum, A. M., Hansen, F., Hendriksen, R. S., Olesen, B., Agero, Y., Zankari, E., Leekitcharoenphon, P., Stegger, M., Kaas, R. S., Cavaco, L. M., Hansen, D. S., Aarestrup, F. M., & Skov, R. L. (2015). Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill*, 20.
- Hassan, S. A., Altalhi, A. D., Gherbawy, Y. A., & El-Deeb, B. A. (2011). Bacterial load of fresh vegetables and their resistance to the currently used antibiotics in Saudi Arabia. *Foodborne Pathogen Dis*, 8, 1011-1018.
- Helms, M., Simonsen, J., & Molbak, K. (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.
- Hollenbeck, B. L., & Rice, L. B. (2012). Intrinsic and acquired resistance mechanisms in *Enterococcus*. *Virulence*, 3, 421-433.
- Hopkins, K. L., Wootton, L., Day, M. R., & Threlfall, E. J. (2007). Plasmid-mediated quinolone resistance determinant *qnrS1* found in *Salmonella enterica* strains isolated in the UK. *J Antimicrob Chemother*, 59, 1071-1075.
- Jacobsen, L., Wilcks, A., Hammer, K., Huys, G., Gevers, D., & Andersen, S. R. (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.
- Johnson, J. R., Johnston, B., Clabots, C., Kuskowski, M. A., & Castanheira, M. (2010). *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis*, 51, 286-294.
- Jordbruksverket (2015). Sveriges utrikeshandel med jordbruksvaror och livsmedel 2012-2014. Jordbruksverket. Rapport 2015:21. www.jordbruksverket.se.
- Jordbruksverket (2016a). Köttförbrukningen oförändrad 2015. www.jordbruksverket.se/pressochmedia/nyheter/nyheter2016/kottforbrukningenoforandrad2015.5.4055bab415337373d095c880.html.

- Jordbruksverket (2016b). Marknadsbalanser kött, mjölk och ägg.
www.jordbruksverket.se/amnesomraden/handel/kottmjolkochagg/marknadsbalanser/kottmjolkochagg.4.298d9b5152ce44f1843e7b7.html.
- Kassenborg, H. D., Smith, K. E., Vugia, D. J., Rabatsky-Ehr, T., Bates, M. R., Carter, M. A., Dumas, N. B., Cassidy, M. P., Marano, N., Tauxe, R. V., & Angulo, F. J. (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.
- Katayama, Y., Ito, T., & Hiramatsu, K. (2000). A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 44, 1549-1555.
- Kedzierska, A., Kapinska-Mrowiecka, M., Czubak-Macugowska, M., Wojcik, K., & Kedzierska, J. (2008). Susceptibility testing and resistance phenotype detection in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br J Dermatol*, 159, 1290-1299.
- Kluytmans-van den Bergh, M. F., Huizinga, P., Bonten, M., Bos, M., De Bruyne, K., Friedrich, A. W., Rossen, J. W., Savelkoul, P. H., & Kluytmans, J. A. (2016). Presence of *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Eurosurv*, 21.
- Kluytmans, J. A., Overdeest, I. T., Willemsen, I., Kluytmans-van den Bergh, M. F., van der Zwaluw, K., Heck, M., Rijnsburger, M., Vandenbroucke-Grauls, C. M., Savelkoul, P. H., Johnston, B. D., Gordon, D., & Johnson, J. R. (2013). Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis*, 56, 478-487.
- Kola, A., Kohler, C., Pfeifer, Y., Schwab, F., Kuhn, K., Schulz, K., Balau, V., Breitbart, K., Bast, A., Witte, W., Gastmeier, P., & Steinmetz, I. (2012). High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother*, 67, 2631-2634.
- Koniger, D., Gastmeier, P., Kola, A., Schwab, F., & Meyer, E. (2014). Vegetarians are not less colonized with extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria than meat eaters. *J Antimicrob Chemother*, 69, 281-282.
- Köck, R., Harlizius, J., Bressan, N., Laerberg, R., Wieler, L. H., Witte, W., Deurenberg, R. H., Voss, A., Becker, K., & Friedrich, A. W. (2009). Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28, 1375-1382.
- Larsen, J., Petersen, A., Sorum, M., Stegger, M., van Alphen, L., Valentiner-Branth, P., Knudsen, L. K., Larsen, L. S., Feingold, B., Price, L. B., Andersen, P. S., Larsen, A. R., & Skov, R. L. (2015). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 is an increasing cause of disease in people with no livestock contact in Denmark, 1999 to 2011. *Euro Surveill*, 20.

- Lazarus, B., Paterson, D. L., Mollinger, J. L., & Rogers, B. A. (2015). Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clin Infect Dis*, *60*, 439-452.
- Leistner, R., Meyer, E., Gastmeier, P., Pfeifer, Y., Eller, C., Dem, P., & Schwab, F. (2013). Risk factors associated with the community-acquired colonization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Escherichia coli*. an exploratory case-control study. *PLoS One*, *8*, e74323.
- Lester, C. H., Frimodt-Moller, N., Sorensen, T. L., Monnet, D. L., & Hammerum, A. M. (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.
- Leverstein-van Hall, M. A., Dierikx, C. M., Cohen Stuart, J., Voets, G. M., van den Munckhof, M. P., van Essen-Zandbergen, A., Platteel, T., Fluit, A. C., van de Sande-Bruinsma, N., Scharinga, J., Bonten, M. J., & Mevius, D. J. (2011). Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect*, *17*, 873-880.
- 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.
- Licht, T. R., & Wilcks, A. (2006). Conjugative gene transfer in the gastrointestinal environment. *Adv Appl Microbiol*, *58*, 77-95.
- Liu, Y. Y., Wang, Y., Walsh, T. R., Yi, L. X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L. F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J. H., & Shen, J. (2015). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*, *16*, 161-168.
- Livsmiddelsverket (2015). www.livsmiddelsverket.se/om-oss/press/nyheter/pressmeddelanden/forsk-importerad-koriander-trolig-orsak-till-utbrott-av-shigellainfektion.
- Luangtongkum, T., Jeon, B., Han, J., Plummer, P., Logue, C. M., & Zhang, Q. (2009). Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol*, *4*, 189-200.
- Maran (2012). Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2010/2011. www.swab.nl.
- Maran (2015). Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2014. www.swab.nl.
- McCrackin, M. A., Helke, K. L., Galloway, A. M., Poole, A. Z., Salgado, C. D., & Marriott, B. P. (2015). Effect of Antimicrobial Use in Agricultural Animals on Drug-resistant Foodborne Campylobacteriosis in Humans: A Systematic Literature Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, Nov 18:10. [Epub ahead of print].
- McEwen, S. A. (2012). Quantitative human health risk assessments of antimicrobial use in animals and selection of resistance: a review of publicly available reports. *Rev Sci Tech*, *31*, 261-276.

- Mediavilla, J. R., Chen, L., Mathema, B., & Kreiswirth, B. N. (2012). Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol*, *15*, 588-595.
- Melo-Cristino, J., Resina, C., Manuel, V., Lito, L., & Ramirez, M. (2013). First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet*, *382*, 205.
- Morrison, B. J., & Rubin, J. E. (2015). Carbapenemase producing bacteria in the food supply escaping detection. *PLoS One*, *10*, e0126717.
- Mulvey, M. R., Mataseje, L. F., Robertson, J., Nash, J. H. E., Boerlin, P., Toye, B., Irwin, R., & Melano, R. G. (2016). Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, *16*, 289-290.
- Narms (2014). National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) retail meat report 2012. U.S. Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine (FDA/CVM).
- Naseer, U., & Sundsfjord, A. (2011). The CTX-M conundrum: dissemination of plasmids and *Escherichia coli* clones. *Microb Drug Res*, *17*, 83-97.
- Nawaz, M., Wang, J., Zhou, A., Ma, C., Wu, X., Moore, J. E., Millar, B. C., & Xu, J. (2011). Characterization and transfer of antibiotic resistance in lactic acid bacteria from fermented food products. *Curr Microbiol*, *62*, 1081-1089.
- Nilsson, O., Börjesson, S., Landen, A., & Bengtsson, B. (2014). Vertical transmission of *Escherichia coli* carrying plasmid-mediated AmpC (pAmpC) through the broiler production pyramid. *J Antimicrob Chemother*, *69*, 1497-1500.
- Nilsson, O., Greko, C., Top, J., Franklin, A., & Bengtsson, B. (2009). Spread without known selective pressure of a vancomycin-resistant clone of *Enterococcus faecium* among broilers. *J Antimicrob Chemother*, *63*, 868-872.
- Nordmann, P., Naas, T., & Poirel, L. (2011). Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*, *17*, 1791-1798.
- Norm/Norm-Vet (2014). NORM/NORM-VET 2014. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø / Oslo 2015.
- Normanno, G., Corrente, M., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N. C., Parisi, A., Greco, G., Bellacicco, A. L., Virgilio, S., & Celano, G. V. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. *Int J Food Microbiol*, *117*, 219-222.
- Ny, S., Löfmark, S., Börjesson, S., Englund, S., Ringman, M., Bergström, J., Naucclér, P., Giske, C., & Byfors, S. (2016). Community carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low invasivity potential: a Swedish nationwide study. *Manuscript submitted*.
- O'Brien, A. M., Hanson, B. M., Farina, S. A., Wu, J. Y., Simmering, J. E., Wardyn, S. E., Forshey, B. M., Kulick, M. E., Wallinga, D. B., & Smith, T. C. (2012). MRSA in conventional and alternative retail pork products. *PLoS One*, *7*, e30092.

- Ostholm-Balkhed, A., Tarnberg, M., Nilsson, M., Nilsson, L. E., Hanberger, H., & Hallgren, A. (2013). Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: incidence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*, *68*, 2144-2153.
- Pacholewicz, E., Liakopoulos, A., Swart, A., Gortemaker, B., Dierikx, C., Havelaar, A., & Schmitt, H. (2015). Reduction of extended-spectrum-beta-lactamase- and AmpC-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* through processing in two broiler chicken slaughterhouses. *Int J Food Microbiol*, *215*, 57-63.
- Phe (2015). Public Health England. First detection of plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene) in food and human isolates in England and Wales. PHE briefing note. Serial number 2015/090. 7 Dec 2015.
- Pinholt, M., Lerner-Svensson, H., Littauer, P., Moser, C. E., Pedersen, M., Lemming, L. E., Ejlersen, T., Sondergaard, T. S., Holzknecht, B. J., Justesen, U. S., Dzajic, E., Olsen, S. S., Nielsen, J. B., Worning, P., Hammerum, A. M., Westh, H., & Jakobsen, L. (2015). Multiple hospital outbreaks of *vanA* *Enterococcus faecium* in Denmark, 2012-13, investigated by WGS, MLST and PFGE. *J Antimicrob Chemother*, *70*, 2474-2482.
- Poirel, L., Bercot, B., Millemann, Y., Bonnin, R. A., Pannaux, G., & Nordmann, P. (2012). Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France. *Emerg Infect Dis*, *18*, 523-525.
- Presi, P., Stark, K. D., Stephan, R., Breidenbach, E., Frey, J., & Regula, G. (2009). Risk scoring for setting priorities in a monitoring of antimicrobial resistance in meat and meat products. *Int J Food Microbiol*, *130*, 94-100.
- Quintana-Hayashi, M. P., & Thakur, S. (2012). Longitudinal study of the persistence of antimicrobial-resistant campylobacter strains in distinct swine production systems on farms, at slaughter, and in the environment. *Appl Environ Microbiol*, *78*, 2698-2705.
- Raf (2015). Referensgruppen för antibiotikafrågor. Bedömning av antibiotika. <http://www.sls.se/RAF/Lakemedel>.
- Reuland, E. A., Al Naiemi, N., Raadsen, S. A., Savelkoul, P. H., Kluytmans, J. A., & Vandenbroucke-Grauls, C. M. (2014). Prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in raw vegetables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, *33*, 1843-1846.
- Rivm (2010). Risk profile on antimicrobial resistance transmissible from food animals to humans. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Report 330334001/2010, nov 2010.
- Robicsek, A., Strahilevitz, J., Jacoby, G. A., Macielag, M., Abbanat, D., Park, C. H., Bush, K., & Hooper, D. C. (2006). Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med*, *12*, 83-88.

- Roschanski, N., Friese, A., von Salviati-Claudius, C., Hering, J., Kaesbohrer, A., Kreienbrock, L., & Roesler, U. (2015). Prevalence of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* isolated from German pig-fattening farms during the years 2011-2013. *Vet Microbiol*, Nov 25. pii: S0378-1135(0315)30099-30097. doi: 30010.31016/j.vetmic.32015.30011.30030. [Epub ahead of print].
- Rosengren, Å. (2012). Microbiological food safety of cheese produced in Swedish small-scale dairies. Licentiate thesis. Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala.
- Rubin, J. E., Ekanayake, S., & Fernando, C. (2014). Carbapenemase-producing organism in food, 2014. *Emerg Infect Dis*, 20, 1264-1265.
- 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.
- Sallam, K. I., Abd-Elghany, S. M., Elhadidy, M., & Tamura, T. (2015). Molecular Characterization and Antimicrobial Resistance Profile of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Retail Chicken. *J Food Prot*, 78, 1879-1884.
- Sanders, M. E., Akkermans, L. M., Haller, D., Hammerman, C., Heimbach, J., Hormannspurger, G., Huys, G., Levy, D. D., Lutgendorff, F., Mack, D., Phothirath, P., Solano-Aguilar, G., & Vaughan, E. (2010). Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microb*, 1, 164-185.
- Sasaki, T., Hirai, I., Niki, M., Nakamura, T., Komalamisra, C., Maipanich, W., Kusolsuk, T., Sa-Nguankiat, S., Pubampen, S., & Yamamoto, Y. (2010). High prevalence of CTX-M beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand. *J antimicrob chemother*, 65, 666-668.
- Schwaber, M. J., & Carmeli, Y. (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.
- Schwaiger, K., Helmke, K., Holzel, C. S., & Bauer, J. (2011). Antibiotic resistance in bacteria isolated from vegetables with regards to the marketing stage (farm vs. supermarket). *Int J Food Microbiol*, 148, 191-196.
- Sergelidis, D., Abraham, A., Papadopoulos, T., Soultos, N., Martziou, E., Koulourida, V., Govaris, A., Pexara, A., Zdragas, A., & Papa, A. (2014). Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. from ready-to-eat fish products. *Lett Appl Microbiol*, 59, 500-506.
- Shen, Z., Wang, Y., Shen, Y., Shen, J., & Wu, C. (2016). Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. *Lancet Infect Dis*, 16, 293.
- Skockova, A., Karpiskova, R., Kolackova, I., & Cupakova, S. (2013). Characteristics of *Escherichia coli* from raw vegetables at a retail market in the Czech Republic. *Int J Food Microbiol*, 167, 196-201.
- Skov, R. L., & Jensen, K. S. (2009). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*, 73, 364-370.

- Skov, R. L., & Monnet, D. L. (2016). Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Eurosurv*, 21.
- Snary, E. L., Kelly, L. A., Davison, H. C., Teale, C. J., & Wooldridge, M. (2004). Antimicrobial resistance: a microbial risk assessment perspective. *J Antimicrob Chemother*, 53, 906-917.
- Socialstyrelsen, & Jordbruksverket (2014a). Kommunikationsstrategi för antibiotikaresistens och vårdrelaterade infektioner. .
- Socialstyrelsen, & Jordbruksverket (2014b). Handlingsplan mot antibiotikaresistens och vårdrelaterade infektioner. Underlag för myndigheternas fortsatta arbete.
- Soraas, A., Sundsfjord, A., Sandven, I., Brunborg, C., & Jenum, P. A. (2013). Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* - a case-control study in a low prevalence country. *PLoS One*, 8, e69581.
- Ssi (2014a). Statens Serum Institut (SSI), Danmark. Fakta om MRSA og MRSA 398. www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2014/2014_05_Fakta%20om%20MRSA%20og%20MRSA%20398.aspx.
- Ssi (2014b). Statens Serum Institut (SSI). EPI-nyt uge 24a-2014. MRSA CC398-epidemiologi i Danmark. www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2014/Uge%2024a%20-%202014.aspx.
- Strama (2013). Akuta tarminfektioner. Antibiotikaanvändning i slutenvård och särskilda boendeformer. Strama Stockholm. Uppdaterad 2013-08-28. www.janusinfo.se.
- Sun, Q., Tarnberg, M., Zhao, L., Stalsby Lundborg, C., Song, Y., Grape, M., Nilsson, M., Tomson, G., & Nilsson, L. E. (2014). Varying high levels of faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in rural villages in Shandong, China: implications for global health. *PLoS One*, 9, e113121.
- Sva (2014a). Undersökning av förekomsten av MRSA i griskött utförd av Dagens nyheter tillsammans med SVA. Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA). www.dn.se/ekonomi/smittat-flaskkott-i-svenska-butiker.
- Sva (2014b). Surveillance of infectious diseases in animals and humans in Sweden 2014. Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA), Jordbruksverket, Folkhälsomyndigheten och Livsmedelsverket. SVAs rapportserie 31.
- Sva (2016). Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA). www.sva.se/antibiotika/overvakning/inga-fynd-av-overforbar-kolistinresistens-hos-svenska-djur.
- Swedres-Svarm (2010). A Report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine/ Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Folkhälsomyndigheten, Solna, Sverige www.folkhalsomyndigheten.se, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), Uppsala, Sverige www.sva.se.
- Swedres-Svarm (2011). Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine/ Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Folkhälsomyndigheten, Solna, Sverige www.folkhalsomyndigheten.se, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), Uppsala, Sverige www.sva.se.

- Swedres-Svarm (2012). Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine/ Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Folkhälsomyndigheten, Solna, Sverige www.folkhalsomyndigheten.se, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), Uppsala, Sverige www.sva.se.
- Swedres-Svarm (2013). Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden. Folkhälsomyndigheten, Solna, Sverige www.folkhalsomyndigheten.se, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), Uppsala, Sverige www.sva.se.
- Swedres-Svarm (2014). Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Folkhälsomyndigheten, Solna, Sverige www.folkhalsomyndigheten.se, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), Uppsala, Sverige www.sva.se.
- Tadesse, D. A., Bahnson, P. B., Funk, J. A., Thakur, S., Morrow, W. E., Wittum, T., DeGraves, F., Rajala-Schultz, P., & Gebreyes, W. A. (2011). Prevalence and antimicrobial resistance profile of *Campylobacter* spp. isolated from conventional and antimicrobial-free swine production systems from different U.S. regions. *Foodborne Pathog Dis*, 8, 367-374.
- Tenover, F. C., & Hughes, J. M. (1996). The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *Jama*, 275, 300-304.
- Traversa, A., Gariano, G. R., Gallina, S., Bianchi, D. M., Orusa, R., Domenis, L., Cavallerio, P., Fossati, L., Serra, R., & Decastelli, L. (2015). Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from food and wild animal carcasses in Italy. *Food Microbiol*, 52, 154-158.
- Tängdén, T. (2008). Om karbapenemresistens. Rapport av ST-projekt. Sammanställt för Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF). www.sls.se/RAF.
- Tängdén, T., Cars, O., Melhus, A., & Löwdin, E. (2010). Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 3564-3658.
- van de Sande-Bruinsma, N., Grundmann, H., Verloo, D., Tiemersma, E., Monen, J., Goossens, H., & Ferech, M. (2008). Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*, 14, 1722-1730.
- van Hoek, A. H., Veenman, C., van Overbeek, W. M., Lynch, G., de Roda Husman, A. M., & Blaak, H. (2015). Prevalence and characterization of ESBL- and AmpC-producing *Enterobacteriaceae* on retail vegetables. *Int J Food Microbiol*, 204, 1-8.
- van Loo, I., Huijsdens, X., Tiemersma, E., de Neeling, A., van de Sande-Bruinsma, N., Beaujean, D., Voss, A., & Kluytmans, J. (2007). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis*, 13, 1834-1839.

- van Rijen, M. M., Kluytmans-van den Bergh, M. F., Verkade, E. J., Ten Ham, P. B., Feingold, B. J., & Kluytmans, J. A. (2013). Lifestyle-Associated Risk Factors for Community-Acquired Methicillin-Resistant Carriage in the Netherlands: An Exploratory Hospital-Based Case-Control Study. *PLoS One*, *8*, e65594.
- Veldman, K., Kant, A., Dierikx, C., van Essen-Zandbergen, A., Wit, B., & Mevius, D. (2014). *Enterobacteriaceae* resistant to third-generation cephalosporins and quinolones in fresh culinary herbs imported from Southeast Asia. *Int J Food Microbiol*, *177*, 72-77.
- Verkade, E., & Kluytmans, J. (2014). Livestock-associated *Staphylococcus aureus* CC398: animal reservoirs and human infections. *Infect Genet Evol*, *21*, 523-530.
- Vkm (2015). Assessment of antimicrobial resistance in the food chains in Norway. Report from the Norwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM) 2015:29.
- Walsh, T. R., Weeks, J., Livermore, D. M., & Toleman, M. A. (2011). Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*, *11*, 355-362.
- Walters, M. S., Eggers, P., Albrecht, V., Travis, T., Lonsway, D., Hovan, G., Taylor, D., Rasheed, K., Limbago, B., & Kallen, A. (2015). Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* - Delaware, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *64*, 1056.
- Wang, Y., Wu, C., Zhang, Q., Qi, J., Liu, H., He, T., Ma, L., Lai, J., Shen, Z., Liu, Y., & Shen, J. (2012). Identification of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 in *Acinetobacter lwoffii* of food animal origin. *PLoS One*, *7*, e37152.
- Wang, Y., Zhang, M., Deng, F., Shen, Z., Wu, C., Zhang, J., Zhang, Q., & Shen, J. (2014). Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. *Antimicrob Agents Chemother*, *58*, 5405-5412.
- Webb, H. E., Granier, S. A., Marault, M., Millemann, Y., den Bakker, H. C., Nightingale, K. K., Bugarel, M., Ison, S. A., Scott, H. M., & Loneragan, G. H. (2016). Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*, *16*, 144-145.
- Weese, J. S., Avery, B. P., & Reid-Smith, R. J. (2010). Detection and quantification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones in retail meat products. *Lett Appl Microbiol*, *51*, 338-342.
- Wendlandt, S., Schwarz, S., & Silley, P. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a food-borne pathogen? *Annu Rev Food Sci Technol*, *4*, 117-139.
- Werner, G., Coque, T. M., Hammerum, A. M., Hope, R., Hryniewicz, W., Johnson, A., Klare, I., Kristinsson, K. G., Leclercq, R., Lester, C. H., Lillie, M., Novais, C., Olsson-Liljequist, B., Peixe, L. V., Sadowy, E., Simonsen, G. S., Top, J., Vuopio-Varkila, J., Willems, R. J., Witte, W., & Woodford, N. (2008). Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill*, *13*.

- Wessels, S., Axelsson, L., Hansen, E. B., De Vuyst, L., Lauland, S., Lähteenmäki, L., Lindgren, S., Mollet, B., Salminen, S., & von Wright, A. (2004). The lactic acid bacteria, the food chain, and their regulation. *Trends Food Sci Tech*, *15*, 498-505.
- Who (2011). Critically important antimicrobials for human medicine - third revision. World Health Organization (WHO) Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), Geneva, Switzerland.
- Who (2014). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland.
- Woerther, P. L., Burdet, C., Chachaty, E., & Andremont, A. (2013). Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*, *26*, 744-758.
- Woodford, N., Wareham, D. W., Guerra, B., & Teale, C. (2014). Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-*Enterobacteriaceae* from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? *J Antimicrob Chemother*, *69*, 287-291.
- Yokota, S., Sato, T., Okubo, T., Ohkoshi, Y., Okabayashi, T., Kuwahara, O., Tamura, Y., & Fujii, N. (2012). Prevalence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* O25:H4-ST131 (CTX-M-15-nonproducing) strains isolated in Japan. *Chemother*, *58*, 52-59.
- Zahar, J. R., Lortholary, O., Martin, C., Potel, G., Plesiat, P., & Nordmann, P. (2009). Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs*, *10*, 172-180.
- Zhang, W. J., Lu, Z., Schwarz, S., Zhang, R. M., Wang, X. M., Si, W., Yu, S., Chen, L., & Liu, S. (2013). Complete sequence of the bla(NDM-1)-carrying plasmid pNDM-AB from *Acinetobacter baumannii* of food animal origin. *J Antimicrob Chemother*, *68*, 1681-1682.
- Zurfluh, K., Poirel, L., Nordmann, P., Klumpp, J., & Stephan, R. (2015). First detection of *Klebsiella variicola* producing OXA-181 carbapenemase in fresh vegetable imported from Asia to Switzerland. *Antimicrob Resist Infect Control*, *4*, 38.
- Zurfluh, K., Poirel, L., Nordmann, P., Nüesch-Inderbinen, M., Hächler, H., & Stephan, R. (2016). Occurrence of the plasmid-borne *mcr-1* colistin resistance gene in ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in river water and imported vegetable samples in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother*, Feb 16. pii: AAC.00066-00016. [Epub ahead of print].

1. Spannmål, fröer och nötter -Metaller i livsmedel, fyra decenniers analyser av L Jorhem, C Åstrand, B Sundström, J Engman och B Kollander.
2. Konsumenters förståelse av livsmedelsinformation av J Grausne, C Gössner och H Enghardt Barbieri.
3. Slutrapport för regeringsuppdraget att inrätta ett nationellt kompetenscentrum för måltider i vård, skola och omsorg av E Sundberg, L Forsman, K Lilja, A-K Quetel och I Stevén.
4. Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2013 av A Jansson, P Fohgelberg och A Widenfalk.
5. Råd om bra matvanor - risk- och nyttohanteringsrapport av Å Brugård Konde, R Bjerselius, L Haglund, A Jansson, M Pearson, J Sanner Färnstrand och A-K Johansson.
6. Närings- och hälsopåståenden i märkning av livsmedel – en undersökning av efterlevnaden av reglerna av P Bergkvist, A Laser-Reuterswärd, A Göransdotter Nilsson och L Nyholm.
7. Serveras fet fisk från Östersjön på förskolor och skolor, som omfattas av dioxinundantaget av P Elvingsson.
8. The Risk Thermometer – A tool for risk comparison by S Sand, R Bjerselius, L Busk, H Eneroth, J Sanner Färnstrand and R Lindqvist.
9. Revision av Sveriges livsmedelskontroll 2014 - resultat av länsstyrelsernas och Livsmedelsverkets revisioner av kontrollmyndigheter av A Rydin, G Engström och Å Eneroth.
10. Kommuners och Livsmedelsverkets rapportering av livsmedelskontrollen 2014 av L Eskilsson och M Eberhardson.
11. Bra livsmedelsval för barn 2-17 år – baserat på nordiska näringsrekommendationer av H Eneroth och L Björck.
12. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel. Resultat 2014 av I Nordlander, B Aspenström-Fagerlund, A Glynn, A Törnkvist, T Cantillana, K Neil Persson, Livsmedelsverket och K Girma, Jordbruksverket.
13. Biocidanvändning och antibiotikaresistens av J Bylund och J Ottoson.
14. Symtomprofiler – ett verktyg för smittspårning vid magsjukesutbrott av J Bylund, J Toljander och M Simonsson.
15. Samordnade kontrollprojekt 2015. Dricksvatten - distributionsanläggningar av A Tollin.
16. Oorganisk arsenik i ris och risprodukter på den svenska marknaden 2015 - kartläggning, riskvärdering och hantering av B Kollander.
17. Undeclared milk, peanut, hazelnut or egg – guide on how to assess the risk of allergic reaction in the population by Y Sjögren Bolin.
18. Kontroll av främmande ämnen i livsmedel 2012-2013 av P Fohgelberg och S Wretling.
19. Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2014 av A Jansson, P Fohgelberg och A Widenfalk.
20. Drycker – analys av näringsämnen av V Öhrvik, J Engman, R Grönholm, A Staffas, H S Strandler och A von Malmborg.
21. Barnens miljöhälsoenkät. Konsumtion av fisk bland barn i Sverige 2011 och förändringar sedan 2003 av A Glynn, Avdelningen för risk- och nyttovärdering, Livsmedelsverket och T Lind, Miljömedicinsk epidemiologi, Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm.
22. Associations between food intake and biomarkers of contaminants in adults by E Ax, E Warensjö Lemming, L Abramsson-Zetterberg, P O Darnerud and N Kotova.

1. Samordnade kontrollprojekt 2015. Polycykliska aromatiska kolväten (PAH) – kontroll av PAH i traditionellt direktrökta livsmedel av S Wretling.
2. Miljöpåverkan från ekologiskt och konventionellt producerade livsmedel – litteraturstudie med fokus på studier där livscykelanalysmetodik använts av B Landquist, M Nordborg och S Hornborg.
3. Grönsaker, svamp och frukt – analys av näringsämnen av V Öhrvik, J Engman, R Grönholm, A Staffas, H S Strandler och A von Malmberg.
4. Kontrollprojekt – Djurslagsverifiering av köttvaror av U Fäger, M Sandberg och L Lundberg.
5. Evaluation of the Nordic Nutrition Recommendations 2012 – Results from an external evaluation of the Nordic Nutrition Recommendations 2012 project and suggested improvements on the structure and process for a future revision by J Ahlin.
6. Riskprofil – Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens av M Egervärn och J Ottoson.