

Import av livsmedel med potential att sprida antibiotikaresistens

– underlag för provtagning

Av Åsa Svanström, John Bylund och Maria Egervärn

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	4
Inledning	5
Syfte	5
Globala data om antibiotikabruk och resistens	6
Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos sjuka människor	6
Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos friska människor	8
Antibiotikaanvändning till människor	11
Antibiotikaanvändning inom livsmedelsproduktion	12
Fynd av antibiotika i livsmedel vid gränskontroller och RASFF	16
Fynd av antibiotika i miljön	17
Identifiering av riskområden	20
Metod	20
Utfall	21
Identifiering av risklivsmedel.....	23
Metod	24
Identifiering av risklivsmedel från riskområden.....	26
Metod	26
Utfall	28
Rekommendationer.....	31
Referenser	32

Rapporten har granskats av:

Karin Jacobsson och Roland Lindqvist, Livsmedelsverket

Stefan Börjesson, Statens Veterinärmedicinska Anstalt

Olov Aspevall, Petra Edquist och Karin Sjöström, Folkhälsomyndigheten

ISSN 1104-7089

Förord

Antibiotikaresistenta bakterier är ett ökande problem i samhället och utgör ett hot mot folkhälsan både nationellt och internationellt. Resistenta bakterier förekommer och sprids bland människor, djur och i miljön. Den ökande globaliseringen, till exempel genom resande samt handel med djur, foder och livsmedel, driver på spridningen och påverkar de resistensmönster vi ser i Sverige. Utomlands är förekomsten av resistenta bakterier hos människor, djur, mat och dricksvatten oftast högre än i Sverige och det är därför inte ovanligt att utlandsresenärer kommer hem med resistenta bakterier i sin tarmflora.

Livsmedelsverket, Folkhälsomyndigheten, Totalförsvarets forskningsinstitut och Statens veterinärmedicinska anstalt har under 2016-2017 genomfört ett kunskapsuppbyggande projekt som syftar till att undersöka i vilken utsträckning importerade livs- och fodermedel bidrar till resistensproblematiken i Sverige. I den delstudie som presenteras här har Livsmedelsverket tagit fram ett underlag för att identifiera livsmedel som importeras till Sverige från länder med hög förekomst av antibiotikaresistenta bakterier och som riskerar att bidra till spridningen av antibiotikaresistens. Underlaget kommer att ligga till grund för framtida provtagningar av antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel på den svenska marknaden. Projektet har finansierats av Myndigheten för samhällsskydd och beredskap, anslag 2:4 krisberedskap.

Uppsala, oktober 2017.

Sammanfattning

Syftet med denna rapport är att identifiera livsmedel som importeras/införs till Sverige från länder med hög förekomst av antibiotikaresistenta bakterier och som riskerar att bidra till spridningen av antibiotikaresistens. Detta som underlag för Livsmedelsverket inför framtida provtagningar av antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel. För att identifiera geografiska områden med en väl dokumenterad resistensproblematik gjordes en litteratursammanställning om förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos sjuka och friska människor, den globala användningen av antibiotika samt fynd av antibiotika i miljön. Flera kunskapsluckor identifierades eftersom endast ett fåtal länder kontinuerligt övervakar dessa frågor.

Riskområden identifierades utifrån övervakningsdata och bärarskapsstudier av tarmbakterier med överförbar antibiotikaresistens hos sjuka respektive friska människor. Risklivsmedel identifierades utifrån frånvaro av ett avdödningssteg under produktionen, om antibiotika används i djuruppfödningen och, för vegetabiliska livsmedel, om livsmedlet har en stark koppling till specifika patogener vid livsmedelsburna utbrott. Import av risklivsmedel från riskområden sammanställdes via statistik från Tullverket samt Livsmedelsverkets interna statistik om provtagningar vid gränskontrollen.

Sammantaget rekommenderas provtagning för att undersöka förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier i risklivsmedel som importeras/införs från Indiska halvön, Sydostasien, Kina, Mellanöstern, Nordafrika och sydöstra Europa. Livsmedel som har potential att sprida resistenta bakterier och som i stor omfattning importeras/införs från dessa områden innefattar bladgrönsaker, färska och torkade kryddor, odlad fisk och odlade skaldjur.

I flera geografiska områden var kunskapen om resistensläget mycket svag. Det finns indikationer från enstaka länder i dessa områden på att förekomsten av resistenta bakterier är hög. Eftersom denna rapport syftade till att identifiera områden utifrån befintlig kunskap om resistensproblematik, klassades inte områdena med övervägande brist på data som riskområden. Denna kunskapsbrist innebär således en källa till osäkerhet vid identifiering av riskområden.

Inledning

Data om antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener i livsmedel behövs som underlag för riskvärdering och för att följa resistensläget och se trender. Detta i sin tur ligger till grund för diskussion om relevanta riskhanteringsåtgärder för att minska spridningen av resistenta bakterier via maten.

Kunskapen om antibiotikaresistenta bakterier på inhemskt producerat kött (av nöt, gris och kyckling) samt kött som förs in till Sverige från andra EU-länder är förhållandevis god tack vare den obligatoriska övervakningen av livsmedelsproducerande djur och kött inom EU (Kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU). Kunskapen om förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier i andra livsmedel än kött som producerats inom EU är däremot liten (Egervärn och Ottoson, 2016).

De bakterier som är relevanta för spridning till människor via livsmedel är tarmbakterier, vilka sprids den fekala-oral vägen och för vilka resistensplasmider eller resistensgener i andra mobila genetiska element kan föras över mellan bakterier från livsmedel och människor. Det gäller framförallt bakterier tillhörande *Enterobacteriaceae* (t.ex. *E. coli*) med överförbar antibiotikaresistens såsom produktion av ESBL (ESBL_A, ESBL_M och ESBL_{carba}), liksom kolistinresistens och fluorokinolonresistens. Dessa typer ger resistens mot antibiotika som är särskilt viktiga för folkhälsan: tredje/fjärde generationens cefalosporiner, karbapenemer, polymyxiner (kolistin) respektive fluorokinoloner (Egervärn och Ottoson, 2016). I detta underlag har vi i första hand därför utgått från data om dessa antibiotika samt studier om *Enterobacteriaceae* eller *E. coli* med ESBL.

Syfte

Syftet med denna rapport var att sammanställa relevanta data om antibiotikaanvändning och resistensläget globalt för att skapa underlag för Livsmedelsverket inför framtida provtagningar av antibiotika antibiotikaresistenta bakterier i livsmedel. Detta gjordes genom att:

- Identifiera geografiska områden där resistensproblematiken är väl dokumenterad och där den potentiella risken för livsmedelsburen spridning av antibiotikaresistens är hög
- Identifiera livsmedel som är potentiellt förorenade med antibiotikaresistenta bakterier
- Undersöka vilka av de identifierade risklivsmedlen som införs/importeras från länder inom identifierade riskområden och därmed kan vara intressanta för resistensbestämning

Globala data om antibiotikabruk och resistens

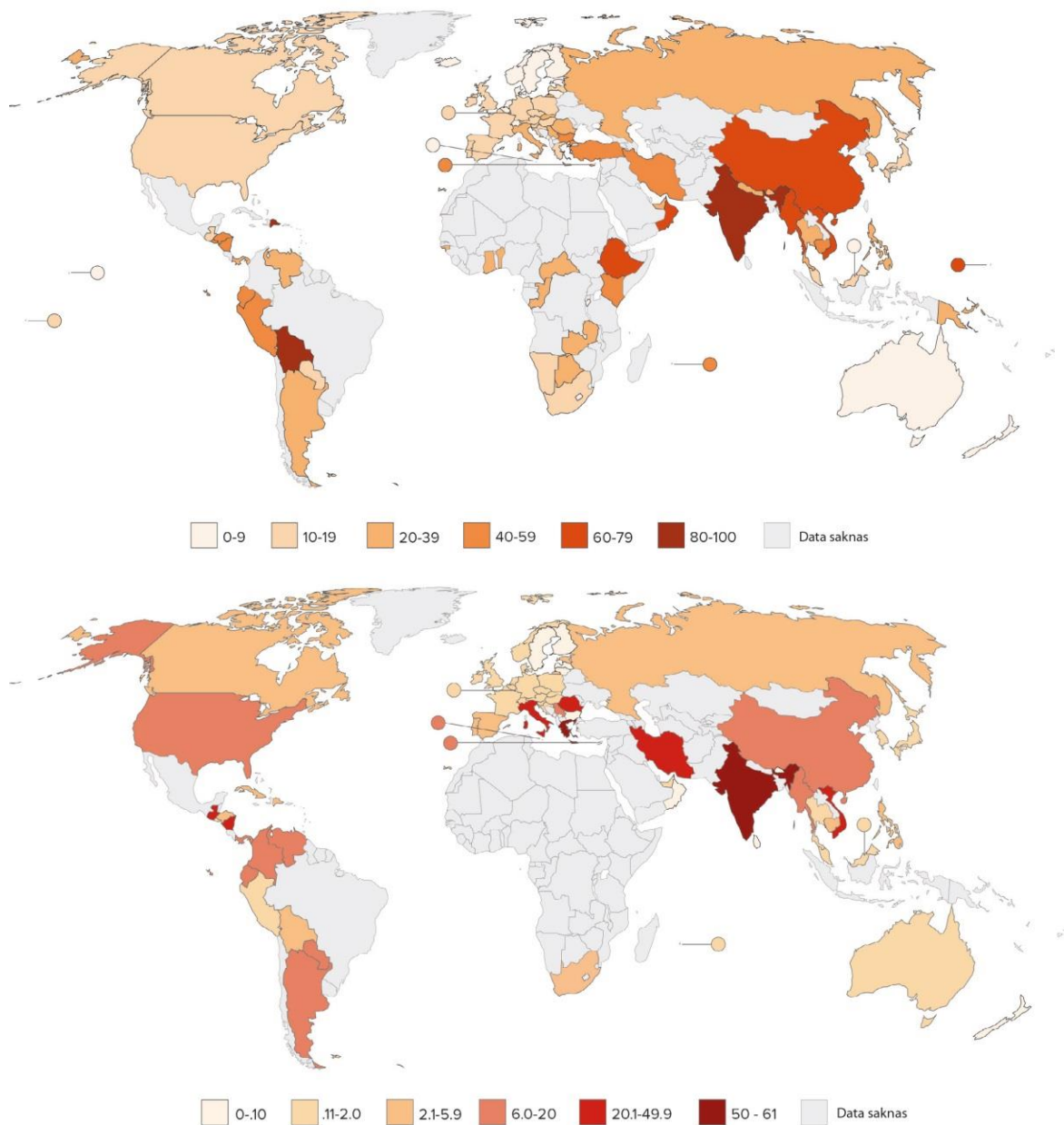
Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos sjuka människor

Förekomsten av olika typer av multiresistenta bakterier, till exempel överförbar resistens hos *Enterobacteriaceae*, ökar hos människor runtom i världen och det finns inga tecken på att trenden ska vända. I WHO:s första rapport om global övervakning av antibiotikaresistens (2014) betonas att övervakningen varken är samordnad eller harmoniserad, vilket innebär att data är bristfälliga för vissa länder och områden. Övervakningen år 2013 av bakterier med resistens mot antibiotika som är särskilt viktiga för folkhälsan visar dock tydligt på höga resistensnivåer hos bakteriesisolat från såväl sjukvårds- som samhällsförvärvade infektioner i samtliga sex WHO-regioner (tabell 1) (WHO, 2014).

På vissa håll är både andelen karbapenemresistenta *Klebsiella pneumoniae* och *Escherichia coli* med resistens mot tredje generationens cefalosporiner (potentiellt ESBL-bildande) större än 20 procent bland isolat från blod och andra odlingar (figur 1) (CDDEP, 2015; WHO, 2014). Det gäller framförallt den Indiska halvön, Sydostasien och sydöstra Europa samt vissa länder i Mellanöstern och Mellanamerika. Även Kina och vissa länder i Sydamerika och mellersta Afrika har rapporterat en hög förekomst av dessa resistenta bakterier. I stora delar av Mellanöstern, Afrika, Mellan- och Sydamerika saknas förekomstdata helt.

Tabell 1. Antal rapporterade länder av 194 st och globala data på antibiotikaresistensnivåer hos *Enterobacteriaceae* som isolerats vid både vårdrelaterade och samhällsförvärvade infektioner hos människor (WHO, 2014).

Bakterie/resistens	Exempel på infektioner	Antalet rapporterade länder	Antalet WHO-regioner med resistensnivåer ≥ 50 procent
<i>E. coli</i> / -cefalosporiner, 3:e gen.	Urinvägsinfektion, blodförgiftning	86	5/6
-fluorokinoloner		92	5/6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> / -cefalosporiner, 3:e gen.	Lunginflammation, blodförgiftning, urinvägsinfektion	87	6/6
-karbapenemer		71	2/6
Salmonella, icke-tyfoidal/ -fluorokinoloner	Livsmedelsburen diarré, blodförgiftning	68	3/6



Figur 1. Andelen *E. coli* resistent mot tredje generationens cefalosporiner (potentiellt ESBL-bildande) (a) samt andelen karbapenemresistent *K. pneumoniae* (b) som isolerats hos sjuka människor per land 2011-2014 (CDDEP, 2015; WHO, 2014). I första hand har resistensdata för invasiva bakterieisolat från t.ex. blodinfektioner och hjärnhinneinflammationer använts. Endast länder som rapporterat data för minst 30 bakterieisolat har inkluderats.

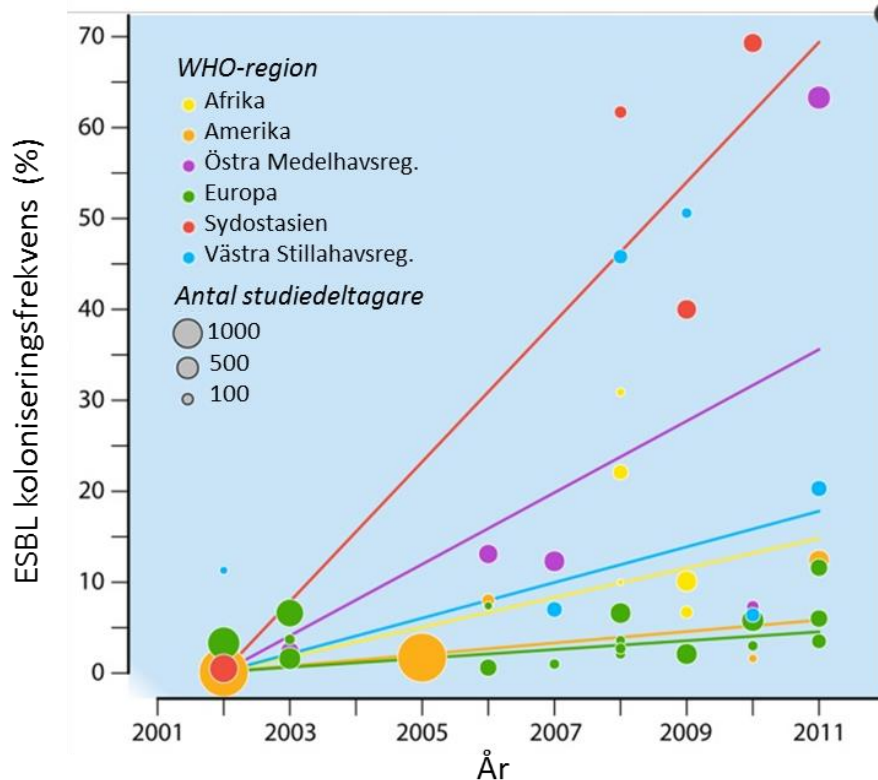
Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos friska människor

I studierna i delavsnittet nedan har *Enterobacteriaceae* eller *E. coli*, om inget annat står angivet, analyserats för innehåll av ESBL-gener tillhörande kategorin ESBL_A. ESBL_A av typen CTX-M är det vanligaste enzymet överlag hos människor i Sverige och i stora delar av världen (Ny et al., 2017; Woerther et al., 2013).

Bärarskapsstudier av normalbefolkningen

Antibiotikaresistenta bakterier såsom tarmbakterier med ESBL kan finnas som en del av normalfloran hos människor. Bärarskap av resistenta bakterier hos normalbefolkningen är en indikator på resistensläget i samhället. Sådana studier kan därför användas för att jämföra hur utbredd resistensproblemet är i olika länder.

Det finns stora geografiska skillnader vad gäller utbredningen av ESBL-bildande tarmbakterier i samhället, även om resistenstypen ökat på samtliga håll i världen sedan 2001 då resistenstypen först rapporterades (Woerther et al., 2013). I en svensk undersökning var förekomsten av ESBL-bildande *E. coli* 4,4 procent (4,7 procent om ESBL_M-kategorin medräknad) hos friska personer (Ny et al., 2017), vilket är lågt i förhållande till många andra länder globalt. Bärarskapsstudier från Nederländerna och Tyskland visar på liknande resultat som den svenska; 4,9 respektive 6,3 procent förekomst (Overdevest et al., 2011; Valenza et al., 2014). I länder som till exempel Thailand, Egypten och Kina har bärarskap kring 60 procent rapporterats (Abdul och El-Sherif, 2011; Sasaki et al., 2010; Sun et al., 2014). En jämförelse av ESBL-bärarskap för olika geografiska områden (definierade enligt WHO) och tidpunkter visar att störst andel bärare av ESBL i samhället år 2011 och med snabbast ökande trend sedan 2002 utgjordes av Sydostasien, regionen kring Västra Stilla havet (främst Kina) samt sydöstra Medelhavsregionen (Mellanöstern och Nordafrika) (Woerther et al., 2013). Även i övriga Afrika, Amerika och Europa (inklusive Ryssland) var ökningen signifikant, dock inte lika påtaglig som i de andra regionerna. Bärarskapsstudier från Indien saknades helt år 2011, då sammanställningen togs fram (figur 2).



Figur 2. ESBL-bärarskap i samhället för olika geografiska områden och tidpunkter enligt jämförande studie av Woerther *et al.* (2013).

En nyare sammanställning och metaanalys av den sammanlagda förekomsten av ESBL-bildande tarmbakterier hos friska bärare i olika geografiska områden (definierade enligt WHO) visar också att Sydostasien samt regionen kring Västra Stilla havet (främst Kina) hade den största ökningen tidsmässigt och högsta förekomsten ESBL-bärare, 43 respektive 46 procent (Karanika *et al.*, 2016). I sydöstra Medelhavsregionen (Mellanöstern och Nordafrika) var förekomsten 15 procent, men andelen ESBL-bärare varierade kraftigt i området, från ett par procent i Libanon 2005 till drygt 60 procent i Egypten 2011. Även i Afrika var andelen bärare hög, 22 procent, men precis som i studien av Woerther *et al.* (2013) grundade sig analysen på ett fåtal studier från totalt fyra länder. Senare års undersökningar av ESBL-bärarskap i Indien resulterade i en sammanvägd förekomst om 12 procent, men varierade från 9 till 19 procent bland annat beroende på vilken metod som använts för att odla fram bakterierna i tarmen. Förekomsten av ESBL-bildande tarmbakterier hos friska personer var relativt sett lägst i Amerika och Europa, 2 respektive 4 procent. Förekomsten i Europa var högst i de södra delarna, motsvarande 6 procent (Karanika *et al.*, 2016).

Resistens hos hemvändande utlandsresenärer

Det är inte ovanligt att turister återvänder hem efter en utlandsresa med resistenta bakterier i sin tarmflora. Sådant bärarskap tyder på att förekomsten av resistenta bakterier hos människor, djur, mat och dricksvatten i besökslandet/länderna i fråga är vanligt förekommande jämfört med i Sverige.

En svensk studie visade att 24 (24 procent) av de 100 deltagarna som rest utanför Nordeuropa hade koloniserats med ESBL-bildande *E. coli* under resan (Tängdén et al., 2010). Resande till Indien löpte högst risk för bärarskap (7/8 resande; $P < 0.001$), följt av resande till Asien (ej Indien), Mellanöstern och Sydeuropa (tabell 2).

Tabell 2. Antal resande till destinationer utanför Nordeuropa och andelen deltagare som koloniserats av ESBL-bildande *E. coli* under resan (Tängdén et al., 2010).

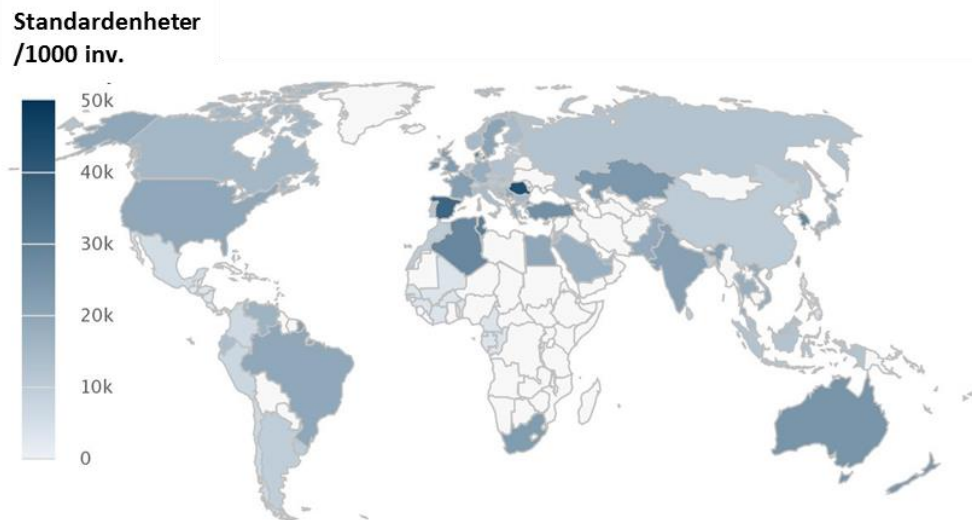
Kontinent el. region	Antal resenärer	Antal och andel (%) av resenärer positiva för ESBL-bildande <i>E. coli</i>
Afrika	25	1 (4)
Asien (ej Indien)	31	10 (32)
Centralamerika	6	0 (0)
Indien	8	7 (88)
Mellanöstern	14	4 (29)
Nordamerika	2	0 (0)
Sydamerika	1	0 (0)
Sydeuropa	16	2 (13)

I en liknande svensk studie av Östholm-Balkhed *et al.* (2013) var 68 (30 procent) av de 226 deltagarna som rest utanför Skandinavien bärare av ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* jämfört med drygt 2 procent av 262 tillfrågade deltagare innan resa. Av de ESBL-bildande bakterier som isolerats var 90 procent *E. coli*. Vilka områden studiedeltagarna besökt var den mest signifikanta riskfaktorn för bärarskap med högst risk för resande till Indien, följt av Asien (ej Indien) och Nordafrika. Andelen deltagare som koloniserats av ESBL-bildande *E. coli* under resa var 71 procent (10/14 resande) för Indien, 45 procent (26/58) för Asien, främst Thailand och 43 procent (13/30) för Nordafrika, främst Egypten (Ostholm-Balkhed *et al.*, 2013).

Nyare, större resenärstudier från andra länder, t.ex. Tyskland (Lubbert *et al.*, 2015), Frankrike (Ruppé *et al.*, 2015) och Schweiz (Kuenzli *et al.*, 2014), visar på liknade resultat som de svenska. I den tyska studien var andelen deltagare som koloniserats med ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* högst vid resa till Indien (11/15 resande motsvarande 73%) följt av Sydostasien (22/46 resande motsvarande 48%). Till Sydostasien räknades Vietnam, Thailand, Kambodja och Laos. Även resor till andra områden såsom mellersta Afrika och Sydeuropa ledde ≥ 25 procent kolonisering hos deltagarna, men här var skillnaden före och efter resa inte statistiskt signifikant. Av de 191 deltagarna som hade negativt provsvar innan resa med avseende på ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* koloniserades 58 (30 procent) med resistent *E. coli* och 5 av dessa koloniserades dessutom med resistent *Klebsiella pneumoniae* efter att ha rest till Indien, Sydostasien eller Sydafrika. Inga karbapenemresistenta *Enterobacteriaceae* hittades hos någon av deltagarna efter resa (Lubbert *et al.*, 2015). I den schweiziska studien av Kuenzli *et al.* (2014) var koloniseringsfrekvensen av ESBL-bildande *Enterobacteriaceae* (samtliga *E. coli*) 69 procent bland de 170 deltagare som återvänt från Indiska halvön (Indien, Nepal, Bhutan och Sri Lanka). Förvärvandet var högst hos indiska resenärer, 87 procent, och en av dessa hade dessutom koloniserats av *E. coli* med karbapenemresistens av typen NDM-1. Miljön och mat tros vara bidragande faktorer till den höga koloniseringsfrekvensen (Kuenzli *et al.*, 2014). Även i den franska studien var koloniseringsfrekvensen hög med 292 (51 procent) av 574 deltagare som blivit bärare av multiresistenta *Enterobacteriaceae* under resa till Asien (142/196 resande motsvarande 72%), mellersta Afrika (93/195 resande motsvarande 48%) eller Latinamerika (57/183 resande motsvarande 31%) (Ruppé *et al.*, 2015).

Antibiotikaanvändning till människor

En sammanställning av försäljningen av antibiotika i 71 länder år 2010 har gjorts av Van Boeckel *et al.* (2014) Utöver den publicerade artikeln presenteras även uppdaterad data över individuella länder från 2014 på: <http://resistancemap.cddep.org/> (figur 3 och tabell 3). I flera delar framförallt Centralasien och Afrika saknas data över försäljningsstatistik.



Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (cddep.org)

Figur 3. Global försäljning av antibiotika för människor 2014. Vitmarkerade nationer har inte rapporterat in uppgifter (Van Boeckel *et al.*, 2014).

Sammanställningen bygger på försäljningsstatistik från det kommersiella företaget IMS Health MIDAS och rådata modelleras utifrån en algoritm som inte presenteras närmare i den publicerade artikeln. Eftersom olika länder har olika bra och detaljerade rapporteringssystem bedöms underrapporteringen för varje land och försäljningsdata korrigeras utifrån den bedömda underrapporteringen. Resultatet presenteras i standardenheter/ 1000 invånare där en standardenhet definieras som en tablett, ampull eller kapsel.

Tabell 3. Användning av olika typer av antibiotika hos människor år 2014 efter <http://resistancemap.cddep.org/Informationen> är hämtad: 2016-12-19. Användningen mäts i standardenheter/1000 invånare.

Nr	Land	Cefalosporiner (1-4:e gen.)	Karbapenemer	Fluorokinoloner	Polymyxiner (bl.a. kolistin)			
		Doser /1000 inv.	Land	doser /1000 inv.	Land	doser /1000 inv.		
1	Sydkorea	9689	Japan	379	Rumänien	4448	Spanien	81
2	Turkiet	8314	Puerto Rico	206	Spanien	3149	Storbritannien	64
3	Vietnam	7822	Tyskland	133	Pakistan	2987	Irland	61
4	Indien	7269	Sverige	117	Indien	2661	Danmark	58
5	Japan	6745	Spanien	112	Brasilien	2441	Egyptien	53
6	Rumänien	6514	Österrike	106	Sydkorea	2413	Slovakien	38
7	Taiwan	6388	Italien	103	Tyskland	2299	Tunisien	35
8	Australien	6118	Sydkorea	103	Puerto Rico	2148	Rumänien	33
9	Serbien	5246	Taiwan	103	Japan	2066	Italien	28
10	Egypten	5057	Portugal	94	Libanon	2013	Frankrike	26

Reglering av antibiotikaförsäljning till människor

En systematisk litteraturgenomgång över studier mellan 1970-2009 som undersökte antibiotikaanvändning till människor visar att andelen av antibiotika som säljs utan recept varierar stort i världen. Eftersom flera studier är väldigt gamla innebär det att försäljningsmönstret troligtvis har förändrats sedan studierna utförts (Morgan et al., 2011). Ett antal studier som undersökte om det var möjligt att köpa receptbelagd antibiotika utan recept identifierades också. Dessa visar att det finns stora variationer i hur regleringar efterföljs mellan olika länder.

Det är idag enkelt att köpa receptbelagd antibiotika över internet. I en tredjedel av undersökta internet-butiker för medicin som inriktar sig mot nordamerikanska konsumenter behövdes inget recept för att beställa antibiotika (Mainous et al., 2009). De flesta internetbutiker som identifierades i studien finns i länder där antibiotika är löst reglerat och postar försändelser till USA. Leveranstiden till USA var ofta över 7 dygn och artikelförfattarna tror därför att majoriteten av de som beställer antibiotika över internet inte är akut sjuka utan sparar medicinen till senare tillfälle.

Antibiotikaanvändning inom livsmedelsproduktion

Djuruppfödning

Det saknas ett globalt system för att övervaka hur mycket antibiotika som används inom jordbruket och det finns inte heller någon global övervakning av antibiotikaresistens hos lantbruksdjur motsvarande WHO:s för humansidan. Av 154 svarande länder uppgav 42 att de hade nationella övervakningssystem över hur mycket antibiotika som används inom

jordbrukssektorn (Rushton et al., 2014). Även bland de länder som har övervakningssystem finns problem med att jämföra data. Inom EU övervakas och sammanställs användningen av antibiotika årligen av Ema (2016). En sammanställning över försäljning av antibiotika för djuruppfödning och den sammanlagda biomassan av livsmedelsproducerande djur år 2012 inom EU, Nordamerika och Oceanien har gjorts av Hillerton *et al.* (2016). Spanien, Cypern och Italien är de länder som i denna jämförelse använder mest antibiotika i förhållande till hur många djur som föds upp (tabell 4).

Tabell 4. Uppskattad totalanvändning av antibiotika för djuruppfödning för ett urval länder år 2014.

Land	Antibiotika försäljning (ton)	Biomassa livsmedelsproducerande djur (10 ³ ton)	Antibiotikaanvändning (mg/kg)	Referens
Spanien	2963,9	7077,1	418,8	Ema (2016)
Cypern	41,7	106,6	391,5	Ema (2016)
Italien	1431,6	3977,4	359,9	Ema (2016)
USA*	14618,4	54909	266,2	Hillerton et al. (2016)
Kanada*	1600	6395	250	Hillerton et al. (2016)
Portugal	190	942,2	201,6	Ema (2016)
Ungern	150,4	779,1	193,1	Ema (2016)
Belgien	265,7	1678	158,3	Ema (2016)
Tyskland	1305,8	8748,6	149,3	Ema (2016)
Kroatien	40,2	273,4	147,2	Ema (2016)

* Uppskattad antibiotikaanvändning år 2012

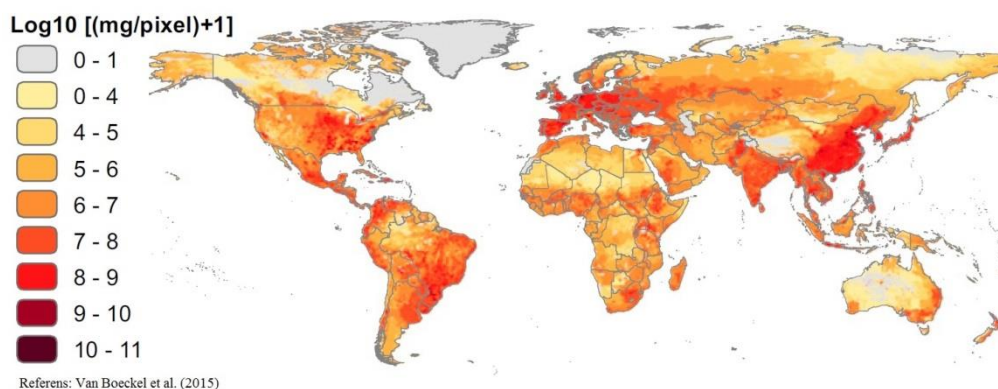
EU har ett övervakningssystem över användningen av antibiotika inom djurproduktion för sina medlemsländer (Ema, 2015). Enligt denna är Spanien, Italien och Portugal de länder inom EU som använder störst andel av de antibiotikatyper som är fokus för detta underlag (tabell 5).

Tabell 5. Försäljning av ett urval av antibiotikatyper för livsmedelsproducerande djur hos i EU 2014. Enheter angivna i mg per kilo levandevikt av livsmedelsproducerande djur (Ema, 2016).

Land	Cefalosporiner		
	3:e- & 4:e gen.	Fluorokinoloner	Polymyxiner
Belgien	0,3	0,7	2,1
Bulgarien	0,1	2,2	0,6
Cypern	0,2	0,2	2,9
Danmark	0,04	0,01	0,9
Estland	0,8	2	4,1
Finland	0,1	0,8	0
Frankrike	0,3	0,6	6,6
Irland	0,3	0,8	0,1
Island	0,1	0,1	0
Italien	0,1	0,9	8,2
Kroatien	0,1	2,5	2,7
Lettland	1	4,3	2,1
Litauen	0,5	8,9	0,3
Luxemburg	1,5	1,7	6
Nederländerna	0,01	0,2	0,7
Norge	0,01	0,2	0
Polen	0,1	6,4	3,6
Portugal	0,2	5,6	8,7
Rumänien	0,1	5,2	2,9
Schweiz	0,4	0,8	1,7
Slovakien	0,7	6,4	2,3
Slovenien	0,4	11,9	0,2
Spanien	0,1	2,4	8,6
Storbritannien	0,3	0,6	0,2
Sverige	0,02	0,3	0,9
Tjeckien	0,5	2,2	1,3
Tyskland	0,3	0,9	8,2
Ungern	0,1	4,7	3,7
Österrike	0,3	0,9	2,9

Eftersom det saknas övervakning av antibiotikaanvändningen i många länder, finns det en risk att länder med hög antibiotikaanvändning inte syns i sammanställningar över försäljningsdata. För att bilda sig en uppfattning om antibiotikaanvändningen i länder som saknar övervakningssystem har en modellering över den globala antibiotikaanvändningen för nötdjur, svin och fjäderfä har gjorts av van Boeckel *et al.* (2015) (Figur 4). Modelleringen baseras på registrerad användning av antibiotika inom jordbruket i OECD-länder (förutom USA) år 2010 och densiteten av nöt, gris och kyckling i respektive området. I modelleringen bedömde man att totalanvändningen var högst i Kina, USA, Brasilien, Tyskland och Indien. Dessutom fanns vissa geografiska områden i dessa länder där användningen av antibiotika bedömdes vara extra hög. I Asien återfanns dessa områden främst i sydöstra Kina, Vietnam, Indiens södra kust samt i flera

indiska städer. På de amerikanska kontinenterna var konsumtionen väldigt hög i södra Brasilien, México City och i södra USA. I Afrika användes lokalt mycket antibiotika i Nordafrika kring Nilen samt i Sydafrika.



Figur 4. Modellerad användning av antibiotika för djuruppfödning efter van Boeckel et al. (2015).

Vattenbruk

Cirka 90 procent av allt vattenbruk som finns i världen finns i Asien (Sapkota et al., 2008). Länder utanför Asien som står för en stor del av världens akvakultur är Norge och Chile.

Det saknas sammanställningar över användningen av antibiotika på global nivå inom akvakultur. Ema inkluderar fisk i kartläggningar över antibiotikaanvändning inom jordbruket inom EU (Ema, 2016). Norge, Chile och Kanada har nationella sammanställningar (tabell 6), men i de flesta asiatiska länder övervakas inte användningen av antibiotika inom akvakultur.

Tabell 6. Medelanvändning av antibiotika inom fiskodling i vissa länder. Efter Rico et al. (2013).

Land	Antibiotikaanvändning (mg per kilo fisk)
Norge (2000-2011)	1,42
Chile (2007-2008)	580
Storbritannien (2007)	11,7
Kanada (2007)	175

En intervjustudie i Asien visade att en stor andel av pangasiusodlare i Vietnam använde antibiotika inom vattenbruket. För övriga länder (Bangladesh, Kina och Thailand) och arter (räkor och tilapia) var användningen lägre och studien antyder även att användningen kan ha sjunkit de senaste åren (Rico et al., 2013).

Växtodling

Antibiotika används i en mycket liten utsträckning till växtodling. I första hand används streptomycin men även oxytetracyclin, kinoloner och gentamicin används i mindre uträkning. Antibiotika används oftast i fruktodlingar på våren för att skydda träd från bakterieburna sjukdomar. 2009 uppskattades att endast 0,1 % av det antibiotika som användes inom jordbruksnäringen i USA användes på växter (Stockwell och Duffy, 2012).

Reglering av antibiotikaanvändning inom livsmedelsproduktionen

De vetenskapliga artiklar som behandlar regleringen av antibiotikaanvändning inom jordbruket är relativt gamla och på senare år kan det ha skett förändringar i lagstiftningen. Enligt Acar *et al.* (2012) är cefalosporiner, kolostiner och fluorokinoloner tillåtna att använda till fjäderfä, nötdjur, får, getter, hästdjur, kaniner och svin i minst en nation i världen. Fluorokinoloner får även användas till fiskar i vissa länder. Kinoloner är godkända för användning i vattenbruk i Kina, Japan, Filippinerna, Indonesien, Bangladesh, Thailand, Chile, Norge, Vietnam och Taiwan (Sapkota *et al.*, 2008). Karbapenemer inte tillåtna att använda i djur avsedda för livsmedelsproduktion varken inom EU, i Nordamerika och Australien. Hur regleringen ser ut i andra länder är oklart (Efsa, 2013a).

Fynd av antibiotika i livsmedel vid gränskontroller och RASFF

Provtagningen av antibiotikarester är utformad för att skydda människor från skadliga läkemedelsrester och inte för att detektera antibiotika som är viktig ur resistenssynpunkt.

En genomgång av myndighetskontroller av fisk- och skaldjur i USA, EU och Japan mellan 2000-2009 visar att majoriteten av de prover där förbjudna resthalter av antibiotika och andra läkemedel detekteras kommer från Asien (vilken kan bero på att majoriteten av uppfödning av fisk också sker där) och att de vanligaste typerna av livsmedel med för höga detekterade resthalter i de olika kontrollsystemen är räkor och malfiskar (t.ex. pangasius). Inom EUs rapportsystem, Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF), detekterades oftast förbjudna resthalter av läkemedel i fisk och skaldjur från följande länder:: Vietnam, Indien, Kina, Thailand, Bangladesh, Indonesien och Taiwan (Love *et al.*, 2011).

En genomgång av RASFF mellan 1 januari 2015 och 4 maj 2016 utfördes på Livsmedelsverket. Under perioden rapporterades 55 st RASFF på grund av otillåtna halter av antibiotika. Hälften (27 st) av samtliga RASFF gällde livsmedel från Vietnam, Indien eller Kina. Bland dessa länder gällde de flesta RASFF kräftdjur (15 st) eller fiskar (8 st). Därutöver har enstaka RASFF även gjorts för andra typer av livsmedel från t.ex. Ukraina, Turkiet och Egypten. De vanligaste substanserna som hittats är nitrofuraner följt av tetracykliner och kloramfenikol.

Det är alltså inte i första hand de nationer som har en hög registrerad användning av antibiotika som fastnar i gränskontrollen och rapporteras till RASFF på grund av otillåtna resthalter av antibiotika. Istället dominerar antalet RASFF av länder där användningen av antibiotika inte övervakas nationellt.

Fynd av antibiotika i miljön

Antibiotika som släpps ut i miljön, t.ex. i jord och vatten, kan bidra till uppkomst av resistent bakterier i och med att substanserna utgör ett selektionstryck. Detta kan ske även vid låga koncentrationer av antibiotika. Miljön kan även fungera som en reservoar där bakterier från olika populationer kan interagera och utbyta resistensgener, vilket t.ex. kan leda till att resistensgener sprids från icke patogena bakterier till sådana som är patogena för människor (Lupo et al., 2012).

Tabell 7 innehåller en sammanställning av de antibiotika som har detekterats i alla FNs regioner. Tabellen innehåller också information om antalet länder och prov i varje region där fynden gjorts och visar att mest forskning på området har skett i världens i-länder medan framförallt Afrika är stark underrepresenterat. På grund av att fokus för dessa studier oftast är industrialiserade länder är det svårt att skapa en bild av hur situationen ser ut globalt (Aus der Beek et al., 2016).

Tabell 7. Antal länder i varje FN-region där antibiotika har rapporterats i grund-, yt- eller dricksvatten. Siffror inom parentes anger antal prov (Aus der Beek et al., 2016).

Substans	Afrika	Asien	Öst-europa	Latin-amerika	Väst-europa / övr. i-länder	Totalt
Sulfamethoxazole	5 (58)	9 (518)	10 (139)	2 (95)	21 (7789)	47 (8599)
Trimethoprim	2 (12)	9 (333)	3 (22)	2 (95)	13 (2598)	29 (3060)
Ciprofloxacin (Fluorokinolon)	1 (6)	5 (206)	1 (22)	2 (95)	11 (343)	20 (672)
Ofloxacin (Fluorokinolon)	1 (6)	4 (206)	1 (11)	1 (86)	9 (451)	16 (760)
Norfloxacin (Fluorokinolon)	1 (6)	4 (238)	1 (15)	2 (95)	7 (274)	15 (628)

Tabell 8 nedan visar de genomsnittliga koncentrationerna som uppmättes i studierna som redovisas i tabell 7. Trots den icke representativa fördelning av studier kan de uppmätta koncentrationerna ge en indikation på hur situationen ser ut i olika världsdelar; i Europa och övriga i-länder samt i Latinamerika uppmäts relativt låga halter, medan halterna som detekteras i studier utförda i Afrika och i synnerhet Asien visar på högre halter (Aus der Beek et al., 2016).

Tabell 8. Medelkoncentration i mikrogram/liter av de vanligast detekterade antibiotikapreparaten i olika världsdelar, baserat på studierna i tabell 7 ovan (Aus der Beek et al., 2016).

Substans	Afrika	Asien	Öst-europa	Latin-amerika	Väst-europa / övr. i-länder	Totalt
Sulfamethoxazole	2,53	0,258	0,033	0,001	0,068	0,095
Trimethoprim	0,985	0,128	0,012	0,005	0,022	0,037
Ciprofloxacin (Fluorokinolon)	0,017	61,94	0,002	0,001	0,008	18,99
Ofloxacin (Fluorokinolon)	0,012	0,617	0,0003	0,335	0,123	0,278
Norfloxacin (Fluorokinolon)	0,076	9,11	0,004	0,0006	0,009	3,457

I en studie från 2014 rankades risken för att antibiotika och andra läkemedelsrester påverkar ekosystemen i 17 olika länder. I studien värderades generella riskfaktorer som till exempel användning av läkemedel, andel urban befolkning, hantering av avlopp och avloppsslam, storlek på djurproduktion och akvakultur samt förekomst av läkemedelsproduktion. Dessa faktorer vägdes sedan samman till låg, medel eller hög risk för negativ påverkan av vattenlevande organismer. Indien och Kina var de enda länderna där risken för påverkan på ekosystemet rankades som hög. För flera andra sydostasiatiska länder (t.ex. Thailand, Vietnam, Indonesien, Bangladesh) liksom för USA, Storbritannien och Argentina rankades risken som medel. Låg risk fann man endast i vissa i-länder, t.ex. Sverige och Australien. Eftersom ett begränsat antal länder undersöktes och exempelvis inga länder i Afrika, Mellanöstern eller Sydeuropafanns med bland de som undersöktes går det dock inte att dra slutsatser på global nivå från denna studie (Kookana et al., 2014).

Industrier som tillverkar antibiotika kan bidra till att mycket höga halter av substanserna släpps ut via avloppsvattnet och kan därigenom förorena ytvatten i närheten. Fynd som kan kopplas till produktion har även gjorts i matriser längre från utsläppspunkten t.ex. grundvatten, dricksvatten och jordbruksmark. I stort saknas dock kunskap om hur utbredd föroreningen från tillverkningsindustrin är, vilket beror på flera faktorer: det är ovanligt med lagstiftade gränsvärden för utsläpp av läkemedelsrester via avloppsvatten, övervakningsdata saknas därför i princip och i den vetenskapliga litteraturen finns det troligen en underrapportering av låga eller obefintliga halter av läkemedelsrester kopplat till industriutsläpp eftersom det är svårt att publicera negativa resultat (Larsson, 2014). Dessutom behöver stor produktion av antibiotika inte generellt innebära markant större utsläpp förutsatt att avloppshanteringen är tillfredsställande (Kookana et al., 2014). Dessa omständigheter gör det svårt att använda antibiotikaproduktion som ett kriterium för att utse riskländer. En sammanställning från 2014 av publicerade studier om läkemedelsrester i miljön kopplade till antibiotikaproduktion visar att Asien och i synnerhet Indien och Kina är överrepresenterade (tabell 9). Av 13 studier handlade 8 om Kina/Indien, som nämnt ovan är det dock svårt att veta hur representativt detta resultat är (Larsson, 2014).

Tabell 9. Sammanställning av publicerade studier om koppling mellan produktion och antibiotikarester i miljön. Anpassad från (Larsson, 2014).

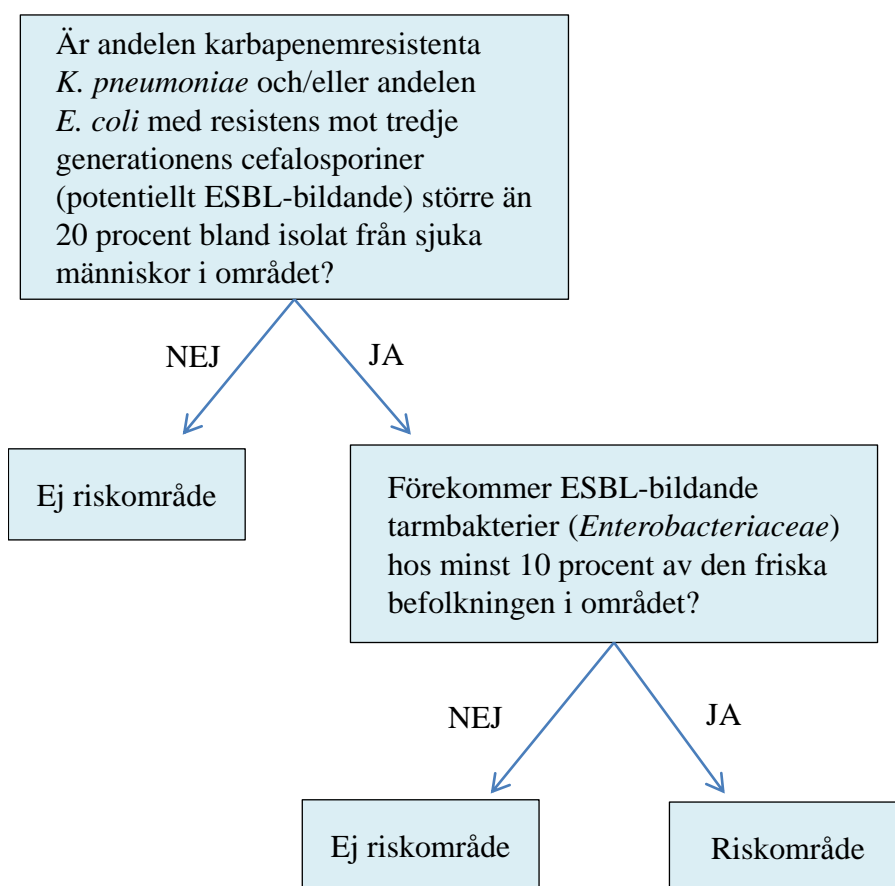
Land	Substans	Matris	Max konc.
Danmark	Sulfonamid	Grundvatten	1,6 mg/l
Indien	Fluorokinoloner	Avloppsvatten*	31 mg/l (ciprofloxacin)
Indien	Fluorokinoloner	Avloppsvatten*	14 mg/l (ciprofloxacin)
		Ytvatten	6,5 mg/l (ciprofloxacin)
Indien	Fluorokinoloner	Flodsediment	914 mg/kg (ciprofloxacin)
Indien	Fluorokinoloner	Grundvatten	770 ng/l (ciprofloxacin)
		Jord	7,2 µg/g (ciprofloxacin)
Kina	Oxytetracyklin	Avloppsvatten*	1065 mg/l
Kina	Oxytetracyklin	Avloppsvatten*	19,5 mg/l
Kina	Penicillin G och metaboliter därav	Avloppsvatten*	44 mg/l (penilloic acid)
		Ytvatten	11,6 mg/l (penilloic acid)
Kina	Sulfonamider	Avloppsvatten*	1,34 mg/l (sulfametoxazole)
/Taiwan			
Korea	Lincomycin	Avloppsvatten*	43,9 mg/l
Kroatien	Sulfonamid	Avloppsvatten*	1,1 mg/l
Norge	Bacitracin	Avloppsvatten*	?
Pakistan	Flera antibiotika	Ytvatten	49 µg/l (sulfamethoxazole)

*Efter behandling i reningsverk

Identifiering av riskområden

Metod

För att identifiera geografiska områden där den potentiella risken för livsmedelsburen spridning av antibiotikaresistens är hög, användes data som finns beskrivna i avsnittet ”Globala data om antibiotikaanvändning och resistens”, vilket resulterade i den arbetsgång som presenteras i figur 5.



Figur 5. Beslutsträd för identifiering av riskområden.

Kriterier för annat än förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos sjuka och friska människor gick inte att sätta upp (figur 5), eftersom vi ansåg att underlaget om global förekomst av resistenta bakterier hos lantbruksdjur, global antibiotikaanvändning till människor och djur/livsmedelsproduktion liksom om antibiotika i miljön inte är tillräckligt för att vara beslutsgrundande. T.ex. är de uppgifter som går att hitta om användningen av antibiotika till människor och djur troligen delvis missvisande, eftersom de länder som har strängast restriktioner också är de som samlar in data om användningen. I många länder där användningen kan antas vara hög (t.ex. på grund av många RASFF-anmärkningar) saknas data

om användningen helt. I detta övriga underlag finns det dock inget som motsäger utfallet av de uppsatta kriterierna.

Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos sjuka människor

Övervakningsdata av antibiotikaresistenta bakterier hos sjuka människor i ett land ger tillsammans med bärarskapsstudier av friska människor en tydlig indikation på resistensläget i den lokala miljön. För att bedöma om andelen multiresistenta tarmbakterier (*Enterobacteriaceae*) är hög inom sjukvården i ett visst geografiskt område har data från den senaste globala övervakningsrapporten från WHO använts (CDDEP, 2015; WHO, 2014). Gränsen för hög förekomst är godtycklig och sattes till större än 20 procent eftersom detta överensstämmer med brytpunkterna i referenslitteraturen. Bristen på förekomstdata är stor inom vissa områden och vissa data är begränsade vad gäller urvalet av bakterieisolat från patienter (t.ex. få insamlade isolat och/eller inte representativa).

Förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier hos friska människor

Även bärarskap av antibiotikaresistenta bakterier hos friska människor, såväl normalbefolkningen som hemvändande turister, är en indikator på resistensläget i samhället. Sådana studier kan därför användas för att jämföra hur utbrett resistensproblemet är i olika länder. Två större jämförande översikter över ESBL_A-bärarskap för olika geografiska områden (definierade enligt WHO) har använts för att bedöma om förekomsten av multiresistenta tarmbakterier (*Enterobacteriaceae*) är hög hos normalbefolkningen i ett visst geografiskt område (Karanika et al., 2016; Woerther et al., 2013).

Utfall

Andelen karbapenemresistenta *K. pneumoniae* och/eller *E. coli* med resistens mot tredje/fjärde generationens cefalosporiner (potentiellt ESBL-bildande) är större än 20 procent bland isolat från blod och andra odlingar framförallt i flera länder på den Indiska halvön, i Sydostasien och sydöstra Europa samt vissa länder i Mellanöstern och Mellanamerika. Även Kina och vissa länder i Sydamerika och mellersta Afrika har rapporterat högre än 20 procents förekomst av någon av dessa typer av resistenta bakterier (figur 1).

Den sammanvägda andelen friska bärare med ESBL är överlag större än 10 procent i Sydostasien, Kina, sydöstra Medelhavsregionen (Mellanöstern och Nordafrika) och Indien (figur 2). Enligt metaanalysen av Karanika *et al.* (2016) uppfyllde även övriga Afrika detta kriterium, men eftersom analysen grundade sig på endast fyra länder inkluderades bara resultatet från Woerther *et al.* (2013) vad gäller övriga Afrika vid identifieringen av riskområden. Sydöstra Europa¹ uppfyllde däremot inte kriteriet om befolkningsförekomst (Karanika et al., 2016; Woerther et al., 2013), se även sid 28.

De områden och nationer som identifierats medföra högst risk avseende livsmedelsburen spridning av antibiotikaresistens enligt figur 5 presenteras i tabell 10.

¹ Albanien, Bosnien-Hercegovina, Bulgarien, Cypern, Grekland, Italien, Kroatien, Kosovo, Makedonien, Montenegro, Rumänien, Serbien, Slovenien och Turkiet.

Tabell 10. Identifierade riskområden.

Område	Länder
Indiska halvön	Indien, Pakistan, Nepal, Bhutan, Bangladesh, Sri Lanka
Sydostasien	Myanmar, Thailand, Laos, Kambodja, Vietnam, Malaysia, Singapore, Brunei, Indonesien, Filippinerna, Östtimor
Kina	Kina
Mellanöstern	Afganistan, Bahrain, Iran, Irak, Israel, Syrien, Jordanien, Kuwait, Libanon
Nordafrika	Egypten, Tunisien, Libyen, Algeriet, Marocko

För vissa länder inom riskområdena såsom Indien, Thailand, Kina och Egypten är problemen med antibiotikaresistens väl dokumenterade. Utifrån detta underlag gjordes bedömningen att i områden där flertal länder har en väldokumenterat hög förekomst av antibiotikaresistens har angränsande länder ofta ett liknande resistensmönster och därför har hela områden bedömts utgöra högriskområden. Det innebär att vissa länder ingår i sammanställningen trots brist på data i det specifika landet.

I stora delar av världen (framförallt Mellan- och Sydamerika samt övriga Afrika) är kunskapsläget svagt, både vad det gäller förekomsten av antibiotikaresistenta bakterier och användningen av antibiotika. Data från enstaka länder i dessa områden antyder att det kan finnas stora problem med antibiotikaresistens även där. Eftersom denna rapport syftade till att identifiera områden utifrån befintlig kunskap om resistensproblematik, klassades inte områdena med övervägande brist på data som riskområden. Denna kunskapsbrist innebär en källa till osäkerhet vid identifiering av riskområden.

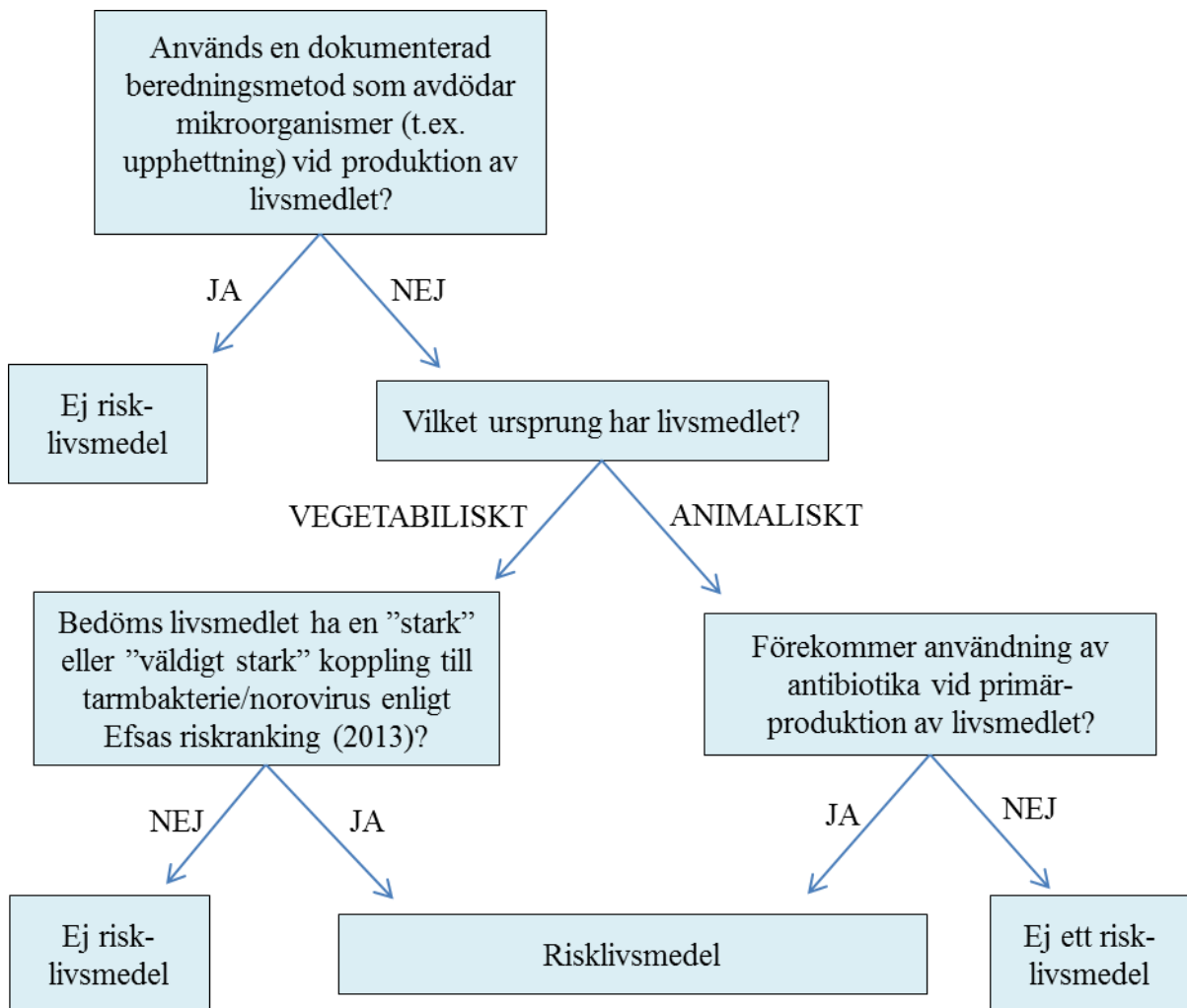
Identifiering av risklivsmedel

Alla typer av livsmedel kan innehålla bakterier och kan därmed utgöra en källa för antibiotikaresistenta patogener och/eller antibiotikaresistensgener. Livsmedel kan förorenas med såväl resistenta som icke-resistenta bakterier huvudsakligen 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 bevattningsvatten – till vegetabiliska livsmedel i samband med odling samt till dricksvatten.
- Bakterier överförs via foder eller den omgivande vattenmiljön till fisk och skaldjur.
- Bakterier överförs från människor till livsmedel, direkt vid hantering i livsmedelskedjan genom bristande hygien eller indirekt via miljön, till exempel via avloppspåverkat vatten.

Metod

För att identifiera de livsmedel som utgör en särskild risk för spridning av antibiotikaresistenta bakterier användes den arbetsgång som presenteras i figur 6.



Figur 6. Beslutsträd för identifiering av risklivsmedel.

Avdödning

Risken för att antibiotikaresistenta bakterier sprids via livsmedel bedöms i första hand vara kopplad till livsmedel som inte har upphettats eller på annat sätt processats vid produktionen så att mikroorganismer dör. Vid hantering av livsmedel finns alltid en risk för kontamination av bakterier och om detta sker efter ett avdödningssteg innebär det att även processade livsmedel kan utgöra en spridningsväg för resistenta bakterier. Eftersom kontamination vid hantering dock kan ske både i processade och oprocessade livsmedel bedömdes att den relativa risken är störst från livsmedel utan avdödningssteg och därför togs endast dessa med i underlaget.

Torkning (t.ex. av kryddor) har inte bedömts vara en tillräcklig åtgärd för att avdöda mikroorganismer på grund av att det finns flera dokumenterade utbrott av bland annat salmonella som spridits via torkade livsmedel (Beuchat et al., 2013; Jernberg et al., 2015). Den avdödning som eventuellt sker genom tillagning i konsumentledet har inte ingått som ett kriterium i riskidentifieringen, eftersom den risk som beaktas här är att resistenta bakterier importerats till eller förs in i Sverige och därigenom medför en risk för spridning av antibiotikaresistens.

Animalier

Animaliska produkter identifierades som risklivsmedel i de fall antibiotika används vid primärproduktionen. Således har fisk och skaldjur som odlas i akvakultur samt kött från livsmedelsproducerande djur tagits med i sammanställningen (tabell 11). Ett undantag har gjorts för kött som förs in till Sverige från andra EU-länder; kunskapen om antibiotikaresistenta bakterier i dessa produkter är som tidigare nämnts förhållandevis god tack vare den obligatoriska övervakningen av livsmedelsproducerande djur och livsmedel (kött i butiksledet) inom EU (Kommissionens genomförandebeslut 2013/652/EU). Dessa livsmedelskategorier prioriterades därför inte i denna sammanställning. Resistensdata om kött som importerats från identifierade riskområden utanför EU saknas däremot i stort, varför dessa livsmedel prioriterades (tabell 11).

Vildfångad fisk och skaldjur bedömdes utgöra en lägre risk med avseende på spridning av antibiotikaresistens på grund av obefintlig antibiotikaanvändning vid produktion av sådana livsmedel.

Vegetabilier

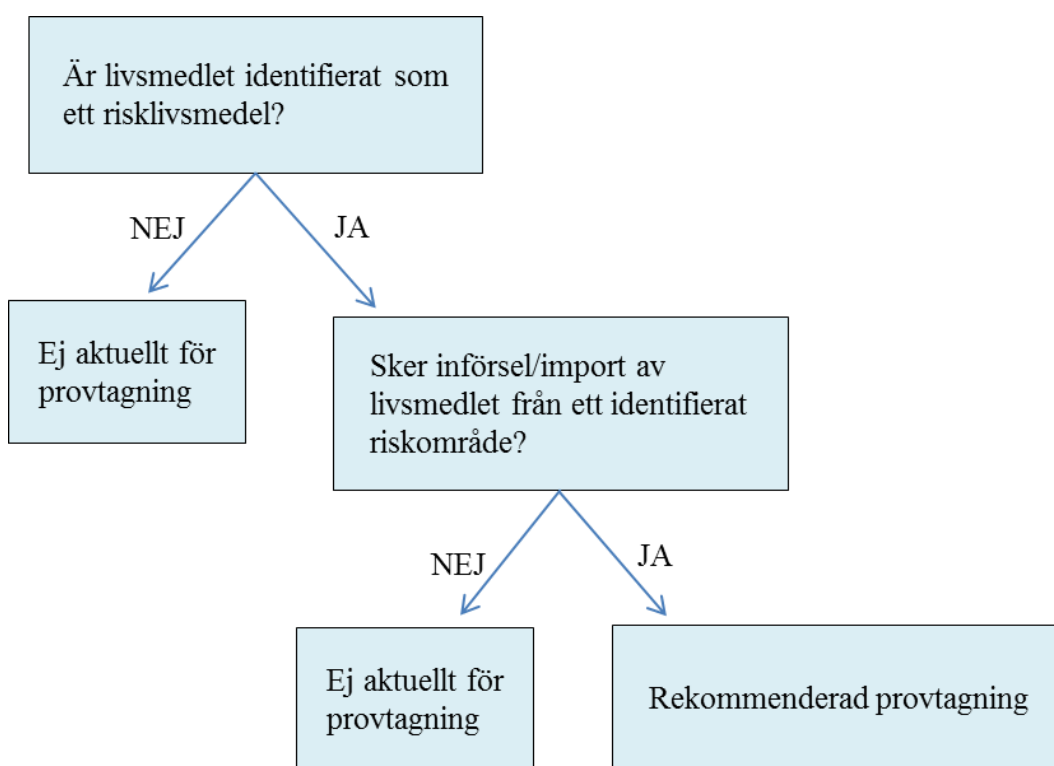
Som utgångspunkt för vilka vegetabilier som är intressanta att undersöka vidare användes en riskrankning från Efsa (2013b). I denna rankas kopplingen mellan specifika vegetabilier och patogener som antingen väldigt stark, stark, måttlig eller svag (4-1). Rankningen baseras på europeisk utbrottsdata, notifikationer via RASFF-systemet samt vetenskaplig litteratur. I denna studie har enbart rankningar som gäller tarmbakterier och norovirus tagits i beaktande eftersom dessa kan tyda på fekal kontamination och/eller bristande hygien, vilket kan ses som en riskfaktor för spridning av antibiotikaresistens. Jordbakterier (t.ex. *Bacillus cereus*) har exkluderats eftersom dessa relativt sett är mindre relevanta med avseende på spridning av antibiotikaresistens via livsmedel.

De kombinationer av färska vegetabiliska livsmedel och tarmbakterier/norovirus som i Efsas riskrankning bedömts ha en ”stark” eller ”mycket stark” koppling har tagits med i sammanställningen. I ett par fall har livsmedelsrelaterade utbrott skett i Sverige efter att Efsas rankning gjordes, t.ex. utbrott med shigella i koriander samt salmonellautbrott orsakat av torkade kryddor i kryddblandningar. Färska och torkade kryddor har därför identifierats som risklivsmedel trots en lägre rankning (”måttlig”) av Efsa (2013b) (tabell 11).

Identifiering av risklivsmedel från riskområden

Metod

I ett sista steg undersöktes vilka av de identifierade risklivsmedel som importeras/förs in från länder som identifierats som ett riskområde, enligt figur 7. Dessa livsmedel kan komma att provtas och analyseras för antibiotikaresistenta bakterier i en framtida kartläggning.



Figur 7. Beslutsträd för sammanvägning av risklivsmedel och riskområden.

Genomgång av importstatistik från Tullverket och Reda

För att besvara frågan "Skjer införsel/import av livsmedlet från ett identifierat riskområde?" i metoden ovan användes Tullverkets importstatistik som finns tillgänglig via Statistiska Centralbyrån. Importstorleken (i ton) för aktuella KN-koder (tullnummer för olika varugrupper) och länder togs fram för åren 2014-2015 (tabell 11).

Statistiken har för syftet med denna rapport vissa svagheter/felkällor:

- En varas ursprungsland framgår inte om den importerats i flera steg mellan olika länder, endast det senaste landet syns då i statistiken.
- Vissa varor förs in och förtullas i ett annat EU-land innan de förs in i Sverige och syns då inte alls i statistiken.
- KN-koderna är i vissa fall inte tillräckligt detaljerade för att utgöra ett bra underlag vid identifieringen av risklivsmedel, exempelvis särredovisas inte kokta och råa skaldjur. Vad gäller kryddor utgörs en viss andel av de produkterna inom varugruppen av andra ospecificerade grönsaker och växtdelar.
- För införsel från EU-länder finns ett så kallat tröskelvärde, om ett företags import understiger detta (per år) behöver företaget inte rapportera uppgifterna till Tullverket. År 2015 höjdes tröskelvärdet till 9 miljoner kronor (från tidigare 4,5 miljoner). Detta leder till en ökad osäkerhet på detaljnivå.

Som komplement till Tullverkets statistik användes Livsmedelsverkets interna fakturerings- och statistikverktyg ”Reda”. I detta system finns information om alla animalier samt de vegetabilier som importerats till Sverige via gränskontrollstationerna (det vill säga de vegetabilier som omfattas av krav på gränskontroll). Till skillnad från Tullverkets statistik registreras i regel ursprungslandet för importerade varor i Reda (inte senaste land som varan tas in från), varför importstorlek och länder i vissa fall skiljer sig åt mellan de båda systemen. I Reda syns även i vilken form livsmedlet importerats, det går t.ex. att skilja på råa, frysta och värmebehandlade sändningar.

En tidigare svensk undersökning om ESBL-bildande *E. coli* i bladgrönsaker (Egervärn et al., 2014) visar att av totalt 630 insamlade prov (från Sverige (n=147), resten av Europa (n=473) och länder utanför Europa (n=10)) var endast två positiva för dessa resistenta bakterier. Dessa båda prover kom från Italien, vilket tyder på att införsel av livsmedel från länder i sydöstra Europa² kan spela en roll för spridningen av resistenta bakterier. Flera länder i sydöstra Europa uppfyllde dessutom det första kriteriet i figur 5 om identifiering av riskområden. Det andra kriteriet uppfylldes inte, men bärarskapet av ESBL-bildande *E. coli* bland friska var högst i Europa i dessa länder, 6 procent mot i snitt 4 procent (Karanika et al., 2016). Mot bakgrund av detta är sydöstra Europa ett område av intresse att provta och därför gjordes genomgången av importstatistik även för länderna i detta område.

² Albanien, Bosnien-Hercegovina, Bulgarien, Cypern, Grekland, Italien, Kroatien, Kosovo, Makedonien, Montenegro, Rumänien, Serbien, Slovenien och Turkiet.

Utfall

De risklivsmedel som importeras från länder inom de identifierade riskområdena samt som förs in från länder i sydöstra Europa finns sammanställda i tabell 11.

Tabell 11. Risklivsmedel från identifierade riskområden. Risklivsmedel är indelade enligt Tullverkets kategorisering (KN-kodning). Riskrankning är Efsas bedömning av kopplingen mellan tarmbakterie/norovirus och vegetabilie (Efsa, 2013b).

Livsmedel	Risk-rankning	Riskländer	Andel (%) av totalimporten från riskländer 2014/15	Totalimport 2014/15 (ton)
Bladgrönt	Väldigt stark		7	140434
Spenat, nyzeeländsk spenat och trädgårdsmålla, färska eller kylda	Väldigt stark	Bangladesh, Italien, Turkiet	48	3142
Vitkål, grönkål och annan "bladkål"	Väldigt stark	Cypern, Italien, Turkiet	2	55945
Sallat (huvud, trädgård, övr.)	Väldigt stark	Italien	9	77848
Cikoriasallat	Väldigt stark	Italien	20	822
Selleri (blad, blek)	Väldigt stark	Italien	2	2322
Mangold	Väldigt stark	Italien, Turkiet	82	355
Färska frön/fröskidor (sockermajs, ärtor, bönor)	Stark	Egypten, Italien, Jordanien, Libanon, Marocko, Thailand, Turkiet	1	10603
Hallon	Väldigt stark	Italien, Bulgarien, Cypern, Kina	3*	10867
Färska kryddor (bl.a. basilika, koriander, dill, persilja, mynta)	Måttlig	Bangladesh, Bulgarien, Egypten, Indien, Italien, Kambodja, Kina, Laos, Pakistan, Thailand, Turkiet, Vietnam	27**	22912
Torkade kryddor	Måttlig		43	22711

Livsmedel	Risk- rankning	Riskländer	Andel (%) av totalimporten från riskländer 2014/15	Totalimport 2014/15 (ton)
Peppar	Måttlig	Bangladesh, Indien, Kina, Malaysia, Sri Lanka, Thailand, Turkiet, Vietnam	77	3912
Capsicum/pimenta (till exempel Paprika, kryddpeppar)	Måttlig	Bangladesh, Förenade arabemiraten, Indien, Iran, Israel Kina, Libanon, Malaysia, Saudiarabien, Syrien, Sri Lanka, Thailand, Turkiet, Vietnam	32	4163
Kanel/ kanelknopp	Måttlig	Indien, Kina, Libanon, Saudiarabien, Thailand, Turkiet, Vietnam	63	1543
Korriander	Måttlig	Indonesien, Libanon, Turkiet, Hongkong, Thailand, Vietnam	63	522
Spiskummin	Måttlig	Bangladesh, Egypten, Indien, Libanon, Saudiarabien, Syrien, Thailand, Turkiet, Vietnam	90	693
Ingefära	Måttlig	Bangladesh, Egypten, Indien, Libanon, Turkiet	19	3252
Gurkmeja	Måttlig	Hongkong, Indien, Kina, Libanon, Thailand, Vietnam	80	385
Nejlikor	Måttlig	Bangladesh, Hongkong, Indien, Kina, Libanon, Saudiarabien	29	243
Muskot	Måttlig	Indien, Libanon, Sri Lanka, Vietnam	9	116
Kardemumma	Måttlig	Indien, Libanon, Vietnam	4	528
Saffran	Måttlig	Iran	18	22
Anis, kummin, fänkål, enbär	Måttlig	Förenade arabemiraten, Indien, Libanon	41	515

Livsmedel	Risk- rankning	Riskländer	Andel (%) av totalimporten från riskländer 2014/15	Totalimport 2014/15 (ton)
Övriga kryddor (ex. timjan, lagerblad)	Måttlig	Bangladesh, Egypten, Indien, Iran, Italien, Jordanien, Kina, Libanon, Pakistan, Saudiarabien Sri Lanka, Syrien, Thailand, Turkiet, Vietnam	50	4141
Odlad fisk	-		64	5560
Tilapia	-	Kina, Thailand, Vietnam	60	1257
Pangasius (havskatt)	-	Kina, Vietnam	77	3539
Karp	-	Myanmar	100	77
Nilaborre	-	Vietnam	24	55
Odlade skaldjur	-		32*	4804
Odlade blötdjur (blåmusslor)	-	Bulgarien	0,2	632
Odlade räkor	-	Bangladesh, Bulgarien, Indien, Indonesien, Kina, Myanmar, Thailand, Vietnam	37*	4172
Fjäderfä	-	Thailand, Kina	ca 0,1	100492

*En viss andel kan vara ångkokta/kokta, dvs ej av intresse i denna sammanställning

**En viss andel utgörs av andra ospecificerade grönsaker/växtdelar

Rekommendationer

För att i en framtida kartläggning fånga upp de livsmedel som utgör störst risk för spridning av antibiotikaresistenta bakterier till människor, och där importen/införseln till Sverige från riskområden är betydande, bör provtagningen omfatta följande livsmedel:

- Bladgrönsaker
- Färska och torkade kryddor
- Odlad fisk och skaldjur

från följande geografiska områden:

- Indiska halvön
- Sydostasien
- Kina
- Mellanöstern
- Nordafrika
- Sydöstra Europa

Referenser

- Abdul, R., & El-Sherif, R. H. (2011). High rates of intestinal colonization with extended-spectrum lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among healthy individuals. *J Invest Med*, 59, 1284-1286.
- Acar, J., Moulin, G., & Page, S. W. (2012). Antimicrobial resistance in animal and public health: introduction and classification of antimicrobial agents. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, 31, 15-21.
- Aus der Beek, T., Weber, F. A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., & Kuster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem*, 35, 823-835.
- Beuchat, L. R., Komitopoulou, E., Beckers, H., Betts, R. P., Bourdichon, F., Fanning, S., Joosten, H. M., & Ter Kuile, B. H. (2013). Low Water Activity Foods: Increased Concern as Vehicles of Foodborne Pathogens. *J Food Protect*, 76, 150-172.
- CDDEP (2015). State of the World's Antibiotics. The center for Disease Dynamics, Economics and Policy, Washington DC And New Dehli. Global Antibiotic resistance partnership.
- Efsa (2013a). Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. *EFSA Journal*, 11, 70.
- Efsa (2013b). Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 1 (outbreak data analysis and risk ranking of food/pathogen combinations). *EFSA Journal*, 11, 3025.
- Egervärn, M., & Ottoson, J. (2016). Riskprofil - Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens. Andra upplagan. Livsmedelsverket. Rapport 6-2016. www.livsmedelsverket.se.
- Egervärn, M., Rosengren Å., Englund S., Börjesson S., Löfmark S., Ny S., & S, B. (2014). ESBL-bildande E.coli i vår omgivning – livsmedel som spridningsväg till människa. Slutrapport för ett myndighetsgemensamt projekt - antibiotikaresistens., Livsmedelsverket, Statens veterinärmedicinska anstalt och Folkhälsomyndigheten.
- Ema (2015). Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. Fifth ESVAC report. European Medicines Agency, London.
- Ema (2016). Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. Sixth ESVAC report. European Medicines Agency, London.
- Hillerton, J. E., Irvine, C. R., Bryan, M. A., Scott, D., & Merchant, S. C. (2016). Use of antimicrobials for animals in New Zealand, and in comparison with other countries. *New Zealand Vet J*, 1-7.

- Jernberg, C., Hjertqvist, M., Sundborger, C., Castro, E., Lofdahl, M., Paajarvi, A., Sundqvist, L., & Lof, E. (2015). Outbreak of *Salmonella* Enteritidis phage type 13a infection in Sweden linked to imported dried-vegetable spice mixes, December 2014 to July 2015. *Euro Surveill*, 20.
- Karanika, S., Karantanos, T., Arvanitis, M., Grigoras, C., & Mylonakis, E. (2016). Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*, 63, 310-318.
- Kookana, R. S., Williams, M., Boxall, A. B. A., Larsson, D. G. J., Gaw, S., Choi, K., Yamamoto, H., Thatikonda, S., Zhu, Y.-G., & Carriquiriborde, P. (2014). Potential ecological footprints of active pharmaceutical ingredients: an examination of risk factors in low-, middle- and high-income countries. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369.
- Kuenzli, E., Jaeger, V. K., Frei, R., Neumayr, A., DeCrom, S., Haller, S., Blum, J., Widmer, A. F., Furrer, H., Battegay, M., Endimiani, A., & Hatz, C. (2014). High colonization rates of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss travellers to South Asia- a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors. *BMC Infect Dis*, 14, 528.
- Larsson, D. G. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369.
- Love, D. C., Rodman, S., Neff, R. A., & Nachman, K. E. (2011). Veterinary Drug Residues in Seafood Inspected by the European Union, United States, Canada, and Japan from 2000 to 2009. *Environ Sci Technol*, 45, 7232-7240.
- Lubbert, C., Straube, L., Stein, C., Makarewicz, O., Schubert, S., Mossner, J., Pletz, M. W., & Rodloff, A. C. (2015). Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol*, 305, 148-156.
- Lupo, A., Coyne, S., & Berendonk, T. (2012). Origin and Evolution of Antibiotic Resistance: The Common Mechanisms of Emergence and Spread in Water Bodies. *Front Microbiol*, 3.
- Mainous, A. G., Everett, C. J., Post, R. E., Diaz, V. A., & Hueston, W. J. (2009). Availability of Antibiotics for Purchase Without a Prescription on the Internet. *The Annals of Family Medicine*, 7, 431-435.
- Morgan, D. J., Okeke, I. N., Laxminarayan, R., Perencevich, E. N., & Weisenberg, S. (2011). Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 11, 692-701.
- Ny, S., Löfmark, S., Börjesson, S., Englund, S., Ringman, M., Bergström, J., Nauclér, P., Giske, C., & Byfors, S. (2017). Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. *J Antimicrob Chemother*, 72, 582-588.

- 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.
- Overdevest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Xu, L., Hawkey, P., Heck, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C., van der Zwaluw, K., Huijsdens, X., & Kluytmans, J. (2011). Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*, *17*, 1216-1222.
- Rico, A., Phu, T. M., Satapornvanit, K., Min, J., Shahabuddin, A. M., Henriksson, P. J. G., Murray, F. J., Little, D. C., Dalsgaard, A., & Van den Brink, P. J. (2013). Use of veterinary medicines, feed additives and probiotics in four major internationally traded aquaculture species farmed in Asia. *Aquaculture*, *412-413*, 231-243.
- Ruppé, E., Armand-Lefevre, L., Estellat, C., Consigny, P. H., El Mniai, A., Boussadia, Y., Goujon, C., Ralaimazava, P., Campa, P., Girard, P. M., Wyplosz, B., Vittecoq, D., Bouchaud, O., Le Loup, G., Pialoux, G., Perrier, M., Wieder, I., Moussa, N., Esposito-Farese, M., Hoffmann, I., Coignard, B., Lucet, J. C., Andremont, A., & Matheron, S. (2015). High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae* After Travel to the Tropics. *Clin Infect Dis*, *61*, 593-600.
- Rushton, J., Stärk, K., & Pinto Ferreira, J. (2014). Antimicrobial Resistance: The Use of Antimicrobials in the Livestock Sector.
- Sapkota, A., Sapkota, A. R., Kucharski, M., Burke, J., McKenzie, S., Walker, P., & Lawrence, R. (2008). Aquaculture practices and potential human health risks: Current knowledge and future priorities. *Environ Internat*, *34*, 1215-1226.
- 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.
- Stockwell, V. O., & Duffy, B. (2012). Use of antibiotics in plant agriculture. *Rev Sci Tech*, *31*, 199-210.
- 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.
- 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.

- Valenza, G., Nickel, S., Pfeifer, Y., Eller, C., Krupa, E., Lehner-Reindl, V., & Holler, C. (2014). Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as intestinal colonizers in the German community. *Antimicrob Agents Chemother*, 58, 1228-1230.
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Nat Acad Sci*, 112, 5649-5654.
- Van Boeckel, T. P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B. T., Levin, S. A., & Laxminarayan, R. (2014). Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*, 14, 742-750.
- 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.



Livsmedelsverket

Uppsala Hamnesplanaden 5, SE-751 26

www.livsmedelsverket.se