



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Livsmedelsproducerande djur – en källa för antibiotikaresistens?

Angelica Jonasson

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:13

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Livsmedelsproducerande djur – en källa för antibiotikaresistens?

Food animals – a source of antimicrobial resistance?

Angelica Jonasson

Handledare:

Jakob Ottosson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:13
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Antibiotikaresistens, bakterier, livsmedelsproducerande djur, människor, ESBL, cefalosporiner, Sverige, global.

Key words: Antimicrobial resistance, bacteria, food animals, human, ESBL, cephalosporines, global, Sweden.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Uppkomst och spridning av resistens.....	3
Spridning mellan sektorer	4
Betalaktamantibiotika.....	6
ESBL resistensmekanism.....	7
Global och nationell förekomst av ESBL	8
Import av kött.....	9
Strategier för att förhindra uppkomst och spridning av resistens.....	11
Diskussion	11
Referenslista	14

SAMMANFATTNING

Antibiotikaresistens är idag ett viktigt globalt folkhälsoproblem. Ifall vi förlorar antibiotika som skydd mot bakteriella infektioner kommer det att påverka både samhälle och individ i form av ökade samhällskostnader och för individen en ökad morbiditet och mortalitet. Den viktigaste orsaken till uppkomst och spridning av resistens är användning, däribland felaktig användning, av antibiotika vilket selekterar för resistensutveckling. En annan faktor som bidrar till en ökad resistensutveckling är att samma typer av antibiotika används inom flera sektorer: inom human- och veterinärmedicin såväl som inom djuruppfödning och jordbruk. Resistens inom en sektor kan spridas vidare till en annan, till exempel kan resistenta bakterier spridas från djur till människa genom direkt eller indirekt kontakt. En spridning via livsmedelkedjan är också möjligt. Livsmedelsproducerande djur kan förvärva resistenta bakterier vid antibiotikabehandling och dessa bakterier kan kontaminera köttet vid slakt och på så sätt nå den mänskliga konsumenten.

”Extended spectrum betalactamases” (ESBL) är en mekanism som medför resistens till tredje generationens cefalosporiner. Tredje och fjärde generationens cefalosporiner klassas tillsammans med kinoloner och makrolider som de mest betydelsefulla antimikrobiella medlen för humanhälsan. ESBL är ett ökande problem både i Sverige och utomlands, inom såväl human- som animaliesektorn, och samma typ av ESBL har påvisats hos både människa och djur. De ESBL producerande bakterierna visar sig dessutom ofta vara multiresistenta. En förlust av tredje generationens cefalosporiner innebär att väldigt få antibiotika finns kvar att tillgå för behandling. En viktig fråga är ifall det är rimligt att använda antibiotika som är mycket viktiga för humanhälsan för behandling av djur.

SUMMARY

Antimicrobial resistance is one of the most important global health issues of today. A loss of the opportunity of using antibiotics would result in a higher morbidity and mortality from diseases we today consider as rather light. For society it would bring higher costs, for example caused by more expensive health care due to prolonged treatments and more severe cases.

The most important reason to the origin of resistance is the use and misuse of antibiotic drugs. It is essential to stop this development and start using antimicrobials in a more prudent way. One factor that contributes to the evolution of resistance is that the same antibiotics are used in several sectors including human and veterinary medicine and additionally within the agriculture and animal raising. Resistance in one sector can be transferred to another, for example resistant bacteria can be carried over from animal to man through contact by direct or indirect means. Another possibility is transfer through the food chain. Food animals can acquire resistant bacteria when treated with antibiotics and these bacteria can contaminate the meat during slaughter and in this way be transferred to human consumers.

The resistance mechanism "Extended spectrum betalactamases" (ESBL) gives resistance against betalactam antibiotics until the third generation of cephalosporines. The third and fourth generations of cephalosporines are together with kinolones and makrolides considered as the most important antimicrobial drugs for human health. ESBL is though, an increasing problem both in Sweden and abroad, in the human medicine as well as in the veterinarian sector. It is the same type of ESBL that has been found in humans as well as in food animals and furthermore ESBL producing bacteria are often multiresistant. A loss of the third generation of cephalosporines means that very few antibiotics are left for treatment. This gives rise to the important question if it is reasonable to use antibiotics of high importance for human health for treatment of animals.

INLEDNING

Antibiotikaresistens klassas av Världshälsoorganisationen, WHO, som ett av dagens viktigaste globala folkhälsoproblem. En ökad utbredning av antibiotikaresistens kan ge allvarliga effekter både för samhället och individen genom ökade sjukvårdskostnader, längre behandlingstider och för individen ökad morbiditet och mortalitet. Sjukdomar som vi idag klassar som relativt ofarliga kan bli dödliga om vi förlorar vårt skydd mot bakterierna (WHO, 2007a).

Samma typer av antibiotika används inom humansjukvården, veterinärmedicinen och jordbruket vilket innebär en risk för spridning av resistens mellan sektorerna. WHO har bedömt antibiotikaklasserna tredje och fjärde generationens cefalosporiner, kinoloner och makrolider som särskilt viktiga för humanshälsan (WHO, 2007b). Resistens mot cefalosporiner medieras framförallt genom produktion av ESBL (extended spectrum betalactamases), en resistensmekanism som ökar inom både den humana och animala sektorn i Sverige och utomlands (Egervärn & Lindmark, 2009).

Det här får mig att ställa mig frågan hur sannolikt det är att det finns en koppling mellan resistensförekomsten hos människor och livsmedelsproducerande djur? Jag vill därför fördjupa mig i ämnet livsmedelsproducerande djur som källa för antibiotikaresistens hos människor samt fokusera på just ESBL-medierad resistens utifrån de här punkterna:

1. Hur kan antibiotikaresistens spridas från livsmedelsproducerande djur till människor?
Hur stor är risken?
2. Hur vanligt är ESBL inom humansjukvård och hos livsmedelsproducerande djur i Sverige och globalt? Kan import av kött innebära en risk för oss i Sverige?
3. Hur kan man motverka uppkomst och spridning av resistens?

MATERIAL OCH METODER

Jag har använt mig av databasen PubMed och av sökorden: ”antimicrobial resistance”, “antimicrobial resistance genes”, “drug resistance” och “antibiotic resistance” i olika kombinationer med sökord som ”food animals” och ”animals and humans”. För att få fram uppgifter om ESBL sökte jag på orden: ”betalactamase antibiotic”, ”ESBL” och ”betalactamases”. Sökningarna gav ofta upphov till översiktsartiklar vars referenslistor gav mig ytterligare tips om användbara artiklar. Dessutom har jag besökt olika organisationers hemsidor som Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) och Smittskyddsinstitutet (SMI), vilka jag vet har antibiotikaresistens som arbetsfält. Där fick jag tillgång till rapporter om bland annat aktuellt resistensläge samt hänvisningar till andra hemsidor och artiklar för vidare information.

LITTERATURÖVERSIKT

Uppkomst och spridning av resistens

Det är idag ett erkänt faktum att antibiotikaanvändning selekterar för resistensutveckling och är en viktig orsak till både uppkomst och spridning av resistens. Även innan antibiotikans

intåg på marknaden förekom dock resistensfaktorer hos vissa bakteriearter. I dessa fall handlade det om en naturlig produktion och den förekom framförallt hos mikroorganismer som också hade en egen produktion av antibiotika. Omfattningen av resistensgener hos bakterier var dock inte alls så utbredd som den är idag, efter decennier av antibiotikaanvändning (Barbosa & Levy, 2000).

Funktionella förändringar hos en bakterie kan uppstå på ett antal olika sätt, vilket också möjliggör olika vägar för resistensutveckling. Miljöfaktorer kan påverka en organisms fenotyp medan andra faktorer, som exempelvis antibiotika, ger effekt på genotypen. Genotypiska variationer kan utgöras av:

1. Mutationer
2. Rekombination (utbyte av DNA mellan bakterier):
 - a. Transduktion: fagmedierad överföring
 - b. Konjugering: i regel plasmidmedierad överföring
 - c. Transformerings: upptag av nakna DNA-segment från lyserade bakterier.
3. Transposition: omfördelning av DNA-segment inom genomet, medieras i regel av mobila element som transposoner. Transposoner kan förflytta sig inom genomet och kallas även för "hoppande gener".
4. Integroner: Genetiska element som utgörs av två enheter, ett integras som känner igen specifika genkassetter och en stark promotor som effektivt uttrycker genkassetterna. Genkassetterna kodar ofta för antibiotikaresistens. Integroner är inte själva mobila men ofta lokaliserade till mobila element som transposoner.

(Quinn et al., 2002)

Antibiotikaresistensgener kodas ofta av plasmider. Ifall dessa plasmider är konjugativa kan de relativt enkelt spridas till andra bakterier (Quinn et al., 2002). Överföring av plasmider eller kromosomalt DNA genom konjugering anses vara den viktigaste mekanismen för spridning av resistens (Levy, 2000). Förutom spridning av resistens genom överföring av resistent gener, så kallad horisontell spridning, kan även de resistent bakterier själva spridas klonalt (Egerwörn & Lindmark, 2009).

Ytterligare en faktor som förvärrar resistensproblemet är att resistens inte försvinner lika snabbt i frånvaro av antibiotika som den uppstår i närvaro av de antimikrobiella medlen. Tvärtom, det kan ta lång tid innan en minskning i antibiotikaresistens kan ses efter dess introduktion (Levy, 1997).

Spridning mellan sektorer

Initialt togs antibiotika fram som behandling mot infektiösa sjukdomar hos människa. Därefter har dess användningsområde utökats till att även omfatta behandling av djur i terapeutiskt och tillväxtfrämjande syfte samt som bland annat ogräsbekämpning inom jordbruket. Då samma klasser av antibiotika används inom de olika sektorerna intensifieras resistensutvecklingen genom möjlighet till spridning av resistensgener mellan dem. Problemet

försvåras ytterligare av att väldigt få nya antibiotika kommer ut på marknaden och av att inga nya bredspektrum antibiotika förväntas lanseras inom någon nära framtid (WHO, 2007a). Även ECDC/EMA (European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency, 2009) påpekar att bristen på framtagning av antibiotika med nya verkningsmekanismer är ett problem. Enligt ECDC/EMA är 15 antibakteriella substanser (för systemiskt bruk) med nya verkningsmekanismer under utveckling. Dessa bedöms kunna vara verksamma mot multiresistenta bakterier men alla befinner sig i ett tidigt skede i utvecklingsprocessen. Majoriteten av dem är dessutom riktade mot bakterier för vilka det redan finns behandlingsalternativ och endast två är riktade mot multiresistenta, gramnegativa bakterier. Multiresistenta, gramnegativa bakterier pekar ECDC/EMA ut som ett särskilt allvarligt hot då förekomsten av dem ökar och förväntas fortsätta öka även i framtiden.

Användning av antibiotika selekterar för resistensutveckling både hos patogena bakterier och hos bakterier som tillhör kroppens normalflora. Resistens hos patogena organismer innebär en direkt risk för en svårbehandlad sjukdom medan en resistensutveckling hos den kommensala bakteriefloran kan utgöra en källa för resistensgener (van den Bogaard & Stobberingh, 2000).

Resistenta bakterier hos djur kan spridas vidare till den humana befolkningen via direkt eller indirekt kontakt med djuren eller genom konsumtion av animaliska livsmedel. I det fall livsmedelsproducerande djur bär på resistenta bakterier kan dessa kontaminera slaktkroppen vid slakt och därmed föras vidare till den humana tarmfloran via livsmedelkedjan. För människan kommer resistenta zoonotiska agens som *Salmonella* och *Campylobacter* att utgöra en omedelbar hälsorisk. Resistenta kommensala bakterier kan kolonisera tarmen hos konsumenten eller föra över sina resistensgener till den humana normalfloran. Från normalfloran kan resistensgenerna därefter spridas vidare till patogena bakterier genom konjugering (van den Bogaard & Stobberingh, 2000; Barza, 2002). Ifall opportunistiska bakterier i normalfloran förvärvar resistensgener innebär det en risk för framförallt immunosupprimerade individer (Levy, 2000).

Normalt avdödas eventuella bakterier vid tillagning vilket förhindrar att resistenta bakterier och gener når människotarmen. Egerwärm och Lindmark (2009) påpekar dock att korskontaminering kan ske vid hantering av livsmedel i köket. Dessutom kan resistenta bakterier från livsmedelsproducerande djur även spridas till människor via vegetabilier och vatten som exponerats för fekalier från gödsling. Ytterligare en risk som nämns är att vissa av bakterierna som finns i djurens mag- och tarmflora är av samma typ som de som även används som probiotika eller processhjälpmedel, till exempel *Lactobacillus* och bifidobakterier. Ifall dessa förvärvar resistens kan det utgöra ytterligare en spridningsväg.

Levy (1997) menar att det inte bara är den totala antibiotikaförbrukningen som påverkar resistensutvecklingen, utan även antibiotikadensiteten. Det vill säga mängden antibiotika, antalet behandlade individer och storleken på den geografiska yta där dessa individer befinner sig. Behandlas fler individer inom ett större område ges de överlevande, resistenta bakterierna ett ännu större område att enkelt sprida sig över jämfört med ifall färre individer behandlas inom ett mindre område. Vid behandling av livsmedelsproducerande djur förekommer

gruppmedicinering, det vill säga att hela flockar behandlas genom tillförsel av antibiotika i foder eller vatten. Det medför alltså ytterligare en ökad selektion för resistens.

WHO (2007b) konstaterar att användning av antimikrobiella medel till boskap ökar risken för uppkomst och spridning av antibiotikaresistens. Animaliska livsmedel anses generellt vara den viktigaste vektorn för spridning av resistensgener från djur till människa. Spridning av resistensgener förekommer även globalt mellan länder, vilket innebär att närvaro av antibiotikaresistens hos livsmedelsproducerande djur i ett land kan ge resistensproblem hos andra länders befolkning. Egerwärd och Lindmark (2009) anser att mer kunskap behövs om ämnet för att kunna bedöma hur stor risken är för spridning av antibiotikaresistens via livsmedel. De säger också att fortsatt arbete framförallt bör beröra ESBL och plasmidburen fluorokinolonresistens då samma typer av dessa resistensmekanismer har påvisats hos både människor och livsmedelsproducerande djur. Det ökar sannolikheten att livsmedel fungerar som spridningsväg för antibiotikaresistens jämfört med exempelvis meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) och vankomycinresistenta enterokocker (VRE) där det ofta är olika typer av bakterier och resistensmekanismer som hittas hos djur och människor.

Betalaktamantibiotika

Till betalaktamantibiotika hör penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer och monobaktamer. Dessa verkar på både gramnegativa och grampositiva bakterier genom att hämma transpeptidas (kallas också penicillinbindande peptidas, PBP) i cytoplasman. Transpeptidas katalyserar normalt korsbindningen av peptidoglykaner i bakteriens cellvägg och en hämning av enzymet förhindrar cellväggssyntesen vilket leder till att bakterien förstörs (Wilke et al., 2005).

Det finns tre typer av resistens mot betalaktamantibiotika: produktion av betalaktamas, utveckling av betalaktam-okänsliga transpeptidaser i cellväggen och aktiv utförsel av betalaktammolekylen genom effluxpumpar (Wilke et al., 2005). Produktion av betalaktamas är den dominerande orsaken till resistens mot betalaktamantibiotika hos gramnegativa bakterier (Poole, 2004).

År 2007 kategoriserade WHO (2007b) antimikrobiella medel efter deras betydelse för humanhälsan med syftet att ta fram riktlinjer för antibiotikaanvändningen inom de icke humana sektorerna. De antimikrobiella medlen delades upp i tre klasser: viktiga, mycket viktiga och kritiskt viktiga. Tredje och fjärde generationens cefalosporiner klassades in i gruppen med högsta prioritet för humanhälsan, som kritiskt viktiga. För att klassas in i denna grupp skulle antibiotikumet uppfylla kriterierna:

1. Enda behandlingsalternativet, eller ett av få, för allvarliga och relativt vanliga humansjukdomar.
2. Används för att behandla zoonotiska sjukdomar eller infektioner orsakade av organismer som kan tänkas förvärva resistensgener från andra källor än människor, exempelvis *Salmonella*, *Escherichia coli* (*E. coli*) och *Campylobacter*.

Tredje och fjärde generationens cefalosporiner är väldigt viktiga som terapi mot akuta bakteriella meningiter och *Salmonella* hos barn samt för behandling av neutropeni-patienter med ihållande feber. De används också som behandling mot bakterier ur familjen *Enterobacteriaceae*, bland annat mot *Salmonella* och *E. coli* infektioner, vilka kan härröra från djur (WHO, 2007b).

I Sverige finns det sex preparat av tredje generationens cefalosporiner godkända för veterinärmedicinskt bruk, varav fem är avsedda för livsmedelsproducerande djur: Ceftiofur N-vet, Ceftiofyl, Excenel, Naxcel (100 mg) och Naxcel (200 mg). Alla har ceftiofur som aktiv substans och indikationerna bakteriella luftvägsinfektioner hos nötkreatur och gris samt klövspaltsinfektioner hos nöt (Läkemedelsverket, 2011). Enligt Jordbruksverkets (2010) statistik såldes 21,8 kg aktiv substans av övriga betalaktamantibiotika (betalaktamantibiotika exklusive penicillin och aminopenicillin) till produktionsdjur under 2009. Det innebar en minskning från föregående år då samma siffra 2008 var 28,2 kg. Totalt minskade försäljningen av antimikrobiella medel till djur under 2009 och det gällde alla substansgrupper förutom aminopenicilliner. Det är dock oklart ifall det beror på att antalet livsmedelsproducerande djur också har minskat i antal.

Christina Greko (SVA, pers. medd., 2011-03-23) uppskattar att en betydande andel av försäljningen av tredje generationens cefalosporiner i Sverige går till häst och resten till nötkreatur. I dagsläget används ingenting till gris. Hos häst är indikationen fölseptikemi i situationer där i inte andra behandlingsalternativ är eller kan väntas vara effektiva.

Internationellt är användningen av cefalosporiner relativt utbredd inom veterinärvården. Tredje och fjärde generationerna nyttjas som behandling för de livsmedelsproducerande djuren; nötkreatur, gris, fjäderfä och häst. Sällskapsdjur tillförs vanligtvis första och andra generationens cefalosporiner (Hunter, 2010).

ESBL resistensmekanism

Förkortningen ESBL står för ”extended spectrum beta-lactamases” och innebär en resistens mot betalaktamantibiotika till tredje generationens cefalosporiner. Resistensen medieras genom produktion av betalaktamas vilket bryter ner betalaktamringen hos betalaktamantibiotika och därmed inaktiverar deras antimikrobiella effekt (Egerwörn & Lindmark, 2009). ESBL hittas framförallt hos gramnegativa bakterier, företrädesvis hos familjen *Enterobacteriaceae* (Poole, 2004).

Betalaktamas förekommer i ett hundratal olika varianter med olika resistensspektrum. Enzymfamiljen brukar delas in i fyra molekylära klasser, A till D, efter likhet i aminosyrasekvens. De vanligaste bredspektrum betalaktamaserna (ESBL) tillhör klass A och familjerna TEM, SHV och CTX-M. ESBL förekommer även i klass D i OXA-familjen (Poole, 2004; Wilke et al., 2005). CTX-M är den enzymfamilj som är den vanligast förekommande ESBL-typen på humansidan i både Sverige och resten av världen idag (Egerwörn & Lindmark, 2009).

Spridning av betalaktamasgener mellan bakterier underlättas av att resistensgenerna ofta är associerade med mobila genetiska element. I regel kodas de av plasmider men det förekommer också att de är kromosomalt belägna, då ofta i anknytning till transposoner eller integroner (Poole, 2004; Wilke et al., 2005). Enligt Egerwörn och Lindmark (2009) ökar lokaliseringen till mobila genetiska element risken att ESBL-gener kan spridas via livsmedel, även om livsmedels betydelse för spridning av ESBL ännu inte är helt fastställd. Gener för ESBL ligger dessutom ofta i anslutning till andra resistensgener vilket innebär en risk för spridning genom co-selektion. Hos familjen *Enterobacteriaceae* förekommer co-resistens mot fluorokinoloner och aminoglykosider och därmed återstår väldigt få behandlingsalternativ (Poole, 2004). Det är vanligt att ESBL-producerande bakterier är multiresistenta. Samtidig resistens mot kinoloner och aminoglykosider är frekvent förekommande och flertalet av dessa bakterier är bara känsliga mot karbapenemer (Hunter, 2010).

Global och nationell förekomst av ESBL

I februari 2007 blev *Enterobacteriaceae* med resistensmekanismen ESBL anmälningspliktig inom humansjukvården i Sverige. 2009 registrerades 3754 fall och en jämförelse mellan de sista sex månaderna av år 2008 och 2009 visade på en ökning med 27%. En majoritet av ESBL fallen, närmare bestämt 82%, återfanns hos *E. coli* och 7% hos *Klebsiella pneumoniae*. Den vanligast förekommande ESBL gruppen var CTX-M-1. I sin rapport påpekar Strama (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) och SMI (2009) att ESBL-problematiken har visat sig större än den för MRSA både i antal fall och i fallens svårighetsgrad samt genom att de flesta isolaten även är multiresistenta. Även internationellt har ESBL eskalerat som problem inom humansjukvården de sista åren.

Bengtsson med flera (2009) konstaterar att resistensläget hos bakterier från djur fortfarande är generellt bra i Sverige i förhållande till övriga världen. Inom veterinärmedicinen är ESBL-produktion inte anmälningspliktig men under perioden 2007-2009 påvisades resistensmekanismen hos 14 *Enterobacteriaceae*-isolat från katt, hund och häst. Isolaten härrörde till grupperna CTX-M-1 och SHV och alla var multiresistenta.

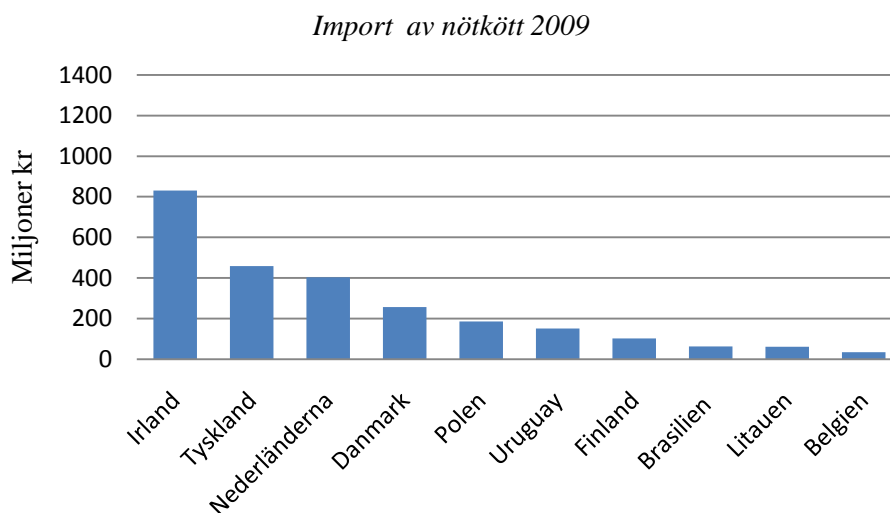
Under 2010 gjorde Aftonbladet en studie på importerade kycklingprodukter och påvisade ESBL-bildande *E. coli*. Under kontrollen för SVARM 2010 har *E. coli* med ESBL även konstaterats i tarmen hos svensk slaktkyckling. SVARM står för ”Svensk Veterinär Antibiotika Resistens Monitorering” och är ett statligt program för övervakning av resistensläget inom veterinärmedicinen i landet (SVA, 2010a).

Internationellt blir ESBL hos livsmedelsproducerande djur allt vanligare inom familjen *Enterobacteriaceae* (WHO, 2007b). Egerwörn och Lindmark (2009) menar att ESBL-resistens fortfarande är ovanligt hos *Salmonella* och *E. coli* i nöt- och griskött i Nordeuropa och Nordamerika, men att en snabb ökning har påvisats i Nederländerna samt i USA och Kanada. Resistensgenerna har företrädesvis hittats i kycklingkött.

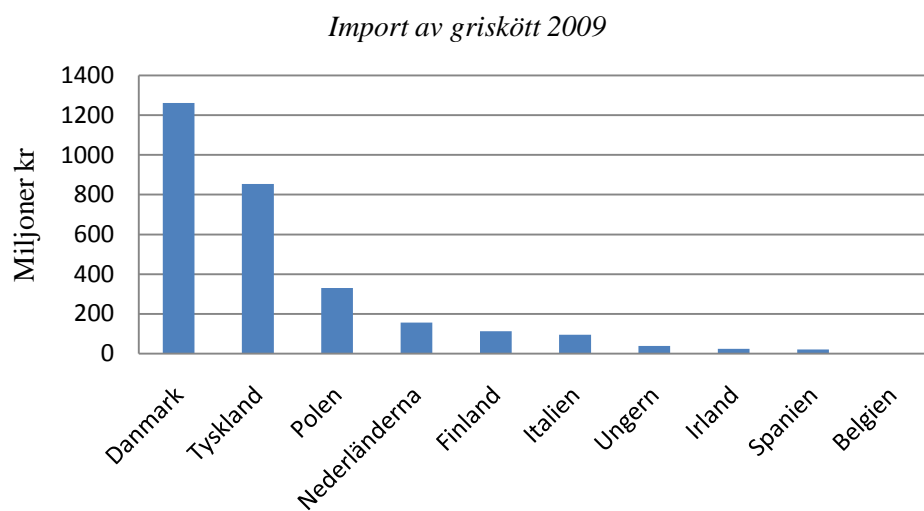
I Sverige förbjöds användande av antibiotika i tillväxtfrämjande syfte 1986 och inom Europeiska unionen (EU) infördes samma förbud 2006 med undantag för jonoforer med anti-koccidios effekt. Dessa är fortfarande tillåtna att blanda i foder för att gynna tillväxt hos fjäderfä och kanin. Jonoforer används inte som humanläkemedel. Utanför EU används fortfarande antibiotika i tillväxtfrämjande syfte till livsmedelsproducerande djur. Dessa administreras i regel i subterapeutiska koncentrationer under längre perioder. McEwen och Fedorka-Cray (2002) berättar att cefalosporiner och penicilliner exempelvis administreras rutinmässigt till köttproducerande nöt och gris i USA.

Import av kött

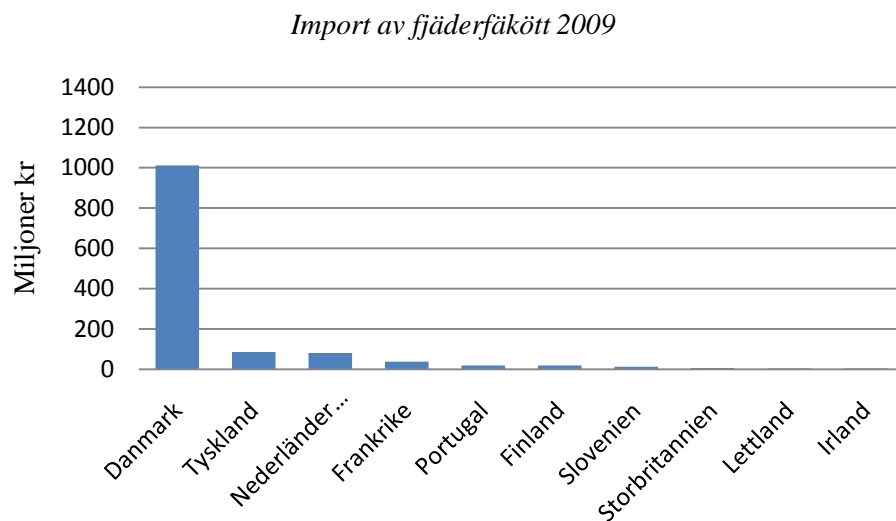
År 2009 stod de fyra länderna Danmark, Tyskland, Irland och Nederländerna för större delen av Sveriges import av nöt-, gris och fjäderfäkött vilket kan ses i figur 1-4. Importen av kött från får, lamm och get var betydligt lägre än den för övriga djurslag och dominerades av Nya Zeeland som exporterande land. Förutom länder tillhörande Europeiska Unionen importerade vi även kött från Sydamerika och Thailand. 2009 var Thailand det land, efter Danmark och Tyskland, som vi importerade mest beredda köttprodukter från. Värt att beakta är att importerade varor från EU redovisas efter avsändningsland, vilket inte behöver innebära ursprungsland. Till exempel kan kött från Sydamerika importeras av Nederländerna och därefter säljas vidare till Sverige och då redovisas som en import från Nederländerna (Enhäll et al., 2010).



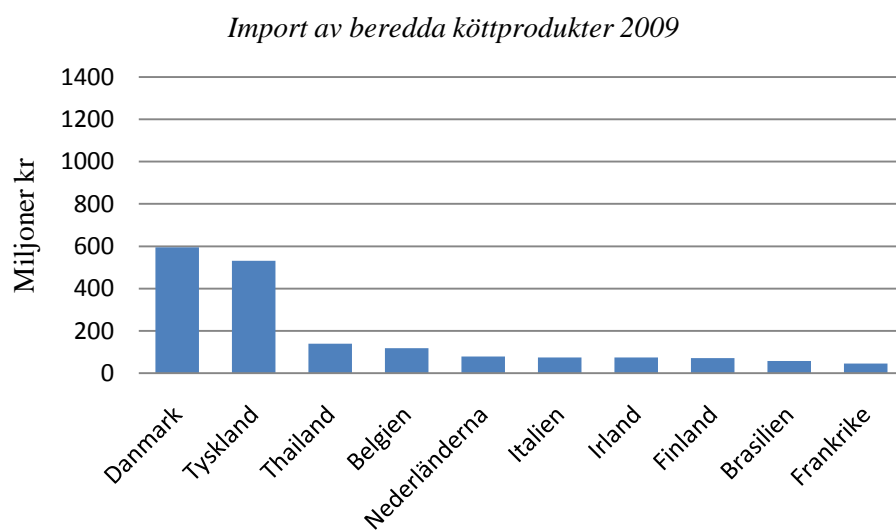
Figur 1. Sveriges viktigaste handelspartners vid import av nötkött 2009.



Figur 2. Sveriges viktigaste handelspartners vid import av griskött 2009.



Figur 3. Sveriges viktigaste handelspartners vid import av fjäderfäkött 2009.



Figur 4. Sveriges viktigaste handelspartners vid import av beredda köttprodukter 2009.

(Enhäll et al., 2010)

Strategier för att förhindra uppkomst och spridning av resistens

van den Bogaard och Stobberingh (2000) tycker att låga nivåer av antibiotikaresistens hos människor bör vara ett folkhälsomål på samma sätt som ett normalt blodtryck och lågt kolesterolvärde. Även om det inte är klarlagt i vilken utsträckning antibiotikaresistens hos livsmedelsproducerande djur bidrar till antibiotikaresistensutvecklingen hos människor bör alla möjliga källor minimeras. Därför bör en låg nivå av resistens hos djur utformas som en säkerhetsfaktor. van den Bogaard och Stobberingh föreslår att man kontinuerligt analyserar bakterier tillhörande djurens normalflora för att få en lämplig resistensindikator. Andra strategier som föreslås är att minska antibiotikaanvändningen till djur genom att minska behovet vilket kan ske genom förbättrad djurhållning, sjukdomsutrotning och vaccinering. I de fall där antibiotika måste användas bör smalspektrumantibiotika användas i första hand.

McEwen och Fedorka-Cray (2002) talar också om vikten av en minskad antibiotikaanvändning inom animaliesektorn och om förbättrade djurhållningsrutiner, striktare antibiotikaföreskrivning med tydliga riktlinjer, en utökad användning av vaccin och introduktion av probiotika. Övervakningsprogram och utbildningskampanjer nämns också i kampen mot resistensutvecklingen.

SVA (2010b) anser att det finns två huvudsakliga strategier för att motverka resistensutveckling: Förhindra uppkomst och förhindra spridning, där förhindra uppkomst kan delas upp i undergrupperna minskad användning och korrekt användning. För att göra det möjligt att minska användningen av antibiotika förespråkas förebyggande åtgärder för att förhindra sjukdom. Exempel som ges är god hygien och skötsel, vaccinering samt avelsarbete för att få friskare djur. Dessutom påpekar SVA att man bör ta bort drivkrafter bakom förskrivning av antibiotika, till exempel bör inte förskrivare också ha antibiotikaförsäljning som inkomstkälla. Att förbjuda antibiotikagrupper för användning till djur eller öronmärka antibiotikatyper för vissa former av behandlingar är andra sätt. Med korrekt användning åsyftas att bara sätta in behandling med antibiotika då det konstaterats att det faktiskt rör sig om en bakteriell infektion eller ifall det är mycket sannolikt. Helst bör provtagning och även resistensbestämning göras före insättandet. Att använda smalspektrum antibiotika istället för bredspektrum infaller också i den här kategorin. Ifall infektionen bedöms kunna läka av sig självt utan antibiotika bör inte antibiotika sättas in. För att förhindra spridning är god hygien viktigt vid både kontakt med djur och livsmedel. För att förhindra spridning inom och mellan djurpopulationer är karantän av vikt vid inköp av nya djur samt att helt enkelt begränsa inköp av nya djur.

DISKUSSION

Användning av antibiotika selekterar för uppkomst och spridning av resistens vilket innebär att ju mer vi använder detta mirakelmedel desto mer ökar risken att vi förlorar det. Att antibiotika är en viktig läkemedelsgrupp med stor betydelse för folkhälsan världen över innebär att vi därmed bör vara försiktiga och återhållsamma i vår användning. Detta för att inte mista vårt skydd mot bakteriella sjukdomar som utan antibiotikatillgång i många fall kan

vara dödliga. En förlust av antibiotika skulle också göra det mycket svårt att utföra avancerad kirurgi, cancerbehandlingar, organtransplantationer med mera (ECDC/EMEA, 2009). Att antibiotika används inom flera sektorer bidrar till resistensutvecklingen och den zoonotiska risken med överföring av resistens från djur till människa medför ett viktigt veterinärt folkhälsoarbete. Livsmedelproducerande djur anses idag kunna fungera som källa för antibiotikaresistens och en överföring via livsmedelkedjan till människa bedöms som möjlig, men det är oklart i vilken utsträckning det kan ske (WHO, 2007b; Egerwörn & Lindmark, 2009).

I Sverige anses resistensläget vara gynnsamt i förhållande till resten av världen vilket sannolikt beror på en lång tradition av restriktiv antibiotikaförskrivning (Bengtsson et al., 2009). Att antibiotikaanvändning i tillväxtfrämjande syfte förbjöds 20 år tidigare än i övriga EU anser jag tyder på en tidig förståelse av problemet. Utanför EU är antibiotika i tillväxtfrämjande syfte fortfarande tillåtet och i många länder är antibiotikatillgången ofta relativt oreglerad. Försäljning av antibiotika över disk (utan recept) är till exempel ett fenomen som förekommer. Även på veterinärsidan ser situationen annorlunda ut då läkemedelsförsäljning i många länder utgör en del av veterinärens inkomst. Det, menar SVA (2010b), medför en ökad risk för en större förskrivning än nödvändigt och därmed ett hinder mot en mer restriktiv inställning. Dagens ökande globalisering, sett till både handel och resande, tror jag kan medföra att Sverige kommer få det svårt att bevara sitt goda resistensläge i framtiden. Därför är det viktigt att vi bidrar till att förbättra förhållandena och medvetandegraden även utomlands. En ökad handel med livsmedel och framförallt import av animaliska produkter från länder med sämre resistensläge än Sverige kan innebära en risk för överföring av resistensgener till den svenska konsumenten. För ifall en konsument i Sverige köper kött från Thailand spelar det ingen roll för konsumentens säkerhet att Sverige ligger i framkant när det kommer till resistensläge och säkra livsmedel. Därför tycker jag att det också är viktigt med tydlig ursprungsmärkning av livsmedel samt information om fördelar med att köpa svenska produkter.

Resistensmekanismen ESBL ökar i förekomst både nationellt och internationellt (Egerwörn & Lindmark, 2009). Det är allvarligt med tanke på att det enbart finns väldigt få behandlingsalternativ kvar vid närvaro av ESBL. Att ESBL producerande bakterier dessutom ofta är multiresistenta innebär ytterligare en ökad risk (Hunter et al., 2010). Multiresistenta bakterier ökar vårt behov av antibiotika med nya verkningsmekanismer och det är ett problem att inga nya antibiotikatyper ser ut att komma ut på marknaden inom den närmaste tiden (WHO, 2007a). En anledning till bristen på nya antibiotikatyper är att det inte är ekonomiskt lönsamt för läkemedelsföretagen att bedriva forskning för att ta fram nya antimikrobiella medel. Med tanke på att nya typer av antibiotika bör användas restriktivt och att det trots en måttfull användning ändå finns en reell risk för resistensutveckling innebär det för industrin att den inte kommer tjäna några stora pengar på att sälja dessa produkter. Behovet av nya sistahandsantibiotika, det vill säga antibiotika att ta till när ingenting annat fungerar, är svårt att tillgodose av samma anledning. För att få fram nya antibiotikatyper krävs det att internationella organisationer som jobbar mot antibiotikaresistensutveckling går samman och försöker knyta någon form av samarbete med läkemedelsindustrin.

Nationellt tycker jag att det är viktigt att vi behåller vår restriktiva användning av antibiotika och regelbundet ser över våra riktlinjer i användningen och överväger möjliga förbättringar. Övervakningsprogrammen bör fortsätta och man bör även utveckla utbildningskampanjer i syfte att utbilda både yrkesmän som läkare och veterinärer samt även allmänheten. Att upplysa allmänheten tror jag är viktigt då det kan bidra till bättre förståelse samt ett minskat krav på antibiotikautskrivning från patienterna. Vi bör också fråga oss i vilken utsträckning det är lämpligt att använda antibiotika som är av stor betydelse inom humansjukvården till våra djur och inom lantbruket. De riktlinjer som WHO (2007b) tagit fram angående vilka antibiotika som är kritiskt viktiga för humanhälsan borde följas upp bättre och implementeras i alla länders antibiotikaanvändning. Man bör överväga att inte använda tredje och fjärde generationens cefalosporiner till djur.

Vilka konsekvenser skulle en ökad restriktivitet i antibiotikaförskrivning då få för djurhälsan? Skulle vi få en ökad ohälsa? Risken finns men enligt min åsikt kan det förhindras genom att framförallt minska behovet av antibiotika genom god djurhållning, hygien och omsorg. En avel mer inriktad på hälsa och mindre på produktion kan också bidra. Möjligheten att vaccinera istället för att behandla bör också övervägas vid de infektionssjukdomar där det är möjligt. I de fall där antibiotika ändå sätts in bör smalspektrade medel användas och sjuka djur bör isoleras för att undvika smittspridning. Man bör också komma ihåg att det faktiskt är av betydelse även för djurens hälsa att bevara antibiotikans effekt av samma orsak som det är viktigt för oss människor. Hästar har till exempel en väldigt känslig tarmflora vilket gör det omöjligt att använda alla typer av antibiotika. Det är därför av vikt att bevara effekten hos de antibiotika som faktiskt kan användas. Faktumet att väldigt få antibiotika är på väg ut på marknaden tror jag även kommer påverka även veterinärmedicinen. De nya antibiotikatyper som eventuellt kommer lanseras kommer med stor sannolikhet inte att bli tillgängliga för veterinärmedicinskt bruk. Det innebär att de antibiotika som finns på marknaden idag är de som vi kommer att ha även i framtiden. Då är det viktigt att vi bevarar deras effekt.

Är det då möjligt att bevara och utveckla en strikt antibiotikapolitik inom veterinärmedicinen i Sverige? Även om vi inser vikten av ett gott resistensläge är det ekonomiskt möjligt för våra producenter att följa Sveriges krav om att hålla en högre standard än övriga världen? Ifall den svenska djuruppfödaren inte har tillgång till samma faciliteter som den utländska innebär det en konkurrensnackdel. Om hon blir tvungen att investera i bättre byggnader, följa ökade hygienkrav och hålla djur som producerar mindre på grund av ett förändrat fokus från produktion till hälsa - förlorar hon då på det ekonomiskt sett? Med tanke på att antibiotika dessutom är relativt billigt utomlands så är risken stor för ett ja. Det kommer göra det svårt att hålla fast vid en striktare antibiotikapolitik än övriga EU och vi behöver därför fortsätta lobba för att resten av EU och övriga världen ska följa i våra spår. Då återstår frågan ifall detta är den linje som Sverige planerar att följa? Det för närvarande pågående försöket med delegerad läkemedelsanvändning till mjölkbönder innebär en friare antibiotikatillgång för landets mjölkproducenter och en minskad möjlighet att styra antibiotikaanvändningen både vad det gäller minskad såväl som korrekt användning. Det känns spontant som ett steg bakåt för Sverige, men kanske är det en nödvändighet. Det hjälper inte att vi har strikta regler här ifall

våra bönder inte klarar att producera på de villkoren. Att tvingas importera kött på grund av en för liten inhemsk produktion är inte ett bättre alternativ.

Hur ser då lösningen ut för att motverka den ökande antibiotikaresistensen? Problemet kan jämföras med klimatfrågan, där vårt vårdslösa utnyttjande av miljön har gett upphov till rådande klimatförändringar och bristande naturresurser. Liksom för klimathotet måste vi först se till orsaken vilket innebär att vår nonchalanta förbrukning av antibiotika måste ersättas med återhållsamhet och eftertanke. Framförallt är det viktigt att alla parter inser konsekvenserna en förlust av antibiotika skulle ge samt erkänner att det är en reell risk. Då problemet är globalt krävs ett internationellt samarbete och ett gemensamt arbete mellan de olika inblandade sektorerna samt forskning för framtagning av antibiotika med nya verkningsmekanismer. På så sätt kanske vi kan lyckas bevara antibiotikan som läkemedel.

REFERENSLISTA

- Barbosa, T. M., Levy, S. B. (2000). The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resistance Updates*, 3, 303-311.
- Barza, M. (2002). Potential Mechanisms of Increased Disease in Humans from Antimicrobial Resistance in Food Animals. *Clinical Infectious Diseases*, 34, Suppl 3, 123-125.
- Bengtsson, B., Ericsson Unnerstad, H., Greko, C., Grönlund Andersson, U., Landén, A. Enheten för djurhälsa och antibiotikafrågor, Statens veterinärmedicinska anstalt, 2010. SVARM 2009, Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Västerås (Edita Västra Aros).
- van den Bogaard, A. E., Stobberingh, E. E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14, 327-335.
- Egervärn, M., Lindmark, H. Livsmedelverket och Strama VL, Statens veterinärmedicinska anstalt, 2009. Livsmedel som spridningsväg för antibiotikaresistens.
- Enhäll, J., Hansson, A., Renström, C. Jordbruksverket, Enheten för handel och marknad, 2010. Rapport 2010:31, Sveriges utrikeshandel med jordbruksvaror och livsmedel 2007-2009.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Medicines Agency (EMA), 2009. ECDC/EMA joint technical report, The bacterial challenge: time to react. Stockholm.
- Hunter, P.A., Dawson, S., French, G.L., Goossens, H., Hawkey, P.M., Kuijper, E.J., Nathwani, D., Taylor, D.J., Teale, C.J., Warren, R.E., Wilcox, M.H. Woodford, N., Wulf, M.W., Piddock, L.J.V. (2010). Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing, practices and policies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, suppl 1, 3-17.

- Jordbruksverket, Enheten för veterinära frågor, 2010. Försäljning av djurläkemedel 2009.
- Levy, S. B. (1997). Antibiotic resistance: an ecological imbalance. *Ciba Foundation Symposium* 1997:207:1-9 p 1-14.
- Läkemedelsverket. Karenstider för veterinärläkemedel. [online] (2011-03-17) Tillgänglig: http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/vet-karenstider/gk_karenstider_20110317.pdf [2011-04-01]
- McEwen, S. A., Fedorka-Cray, P. J. (2002). Antimicrobial Use and Resistance in Animals. *Clinical Infectious Diseases*, 34, Suppl 3, 93-106.
- Poole, K (2004). Resistance to β -lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Science*, 61, 2200–2223.
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Carter, M.E., Donnelly, W.J., Leonard, F.C. (2002). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. Första utgåvan. Oxford, Storbritannien. Blackwell Science Ltd.
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), 2010a. ESBL. [online] (2010-07-16) Tillgänglig: <http://sva.se/sv/navigera/Djurhalsa/Antibiotikaresistens/Anmalningspliktig-resistens/ESBL/> [2011-02-21]
- Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA), 2010b. Strategier mot resistens. [online] (2010-02-11) Tillgänglig: <http://sva.se/sv/navigera/Djurhalsa/Antibiotikaresistens/Strategier-for-minskad-resistens/> [2011-03-11]
- Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens (Strama) och Smittskyddsinstitutet (SMI), 2009. SWEDRES 2009: A Report on Swedish Antimicrobial Utilisation and Resistance in Human Medicine. Västerås (Edita Västra Aros).
- Wilke, M. S., Lovering, A. L., Strynadka, N. C. J. (2005). β -lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Current Opinion in Microbiology*, 8, 525-533.
- World Health Organization, 2007a. The world health report 2007 – A safer future: global public health security in the 21st century. Genève, Schweiz.
- World Health Organization, 2007b. Antimicrobials for human medicine: Categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use. Genève, Schweiz.