



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap (BVF)

Antibiotikaresistens hos *Campylobacter jejuni*

Skillnader mellan djurslag och länder

Sofia Daresjö

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:13

Antibiotikaresistens hos *Campylobacter jejuni*

Skillnader mellan djurslag och länder

Antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni*

Differences between species and countries

Sofia Daresjö

Handledare: *Ingrid Hansson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF), enheten för bakteriologi och livsmedelssäkerhet*

Examinator: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF), enheten för parasitologi*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:13

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Campylobacter jejuni, antibiotikaresistens, djurarter, länder*

Key words: *Campylobacter jejuni, antimicrobial resistance, species, countries*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Allmänt om antibiotikaanvändning inom animalisk livsmedelsproduktion	4
Allmänt om <i>C. jejuni</i> och behandling	4
Sverige.....	4
Antibiotikaanvändning	4
Campylobacter spp. i Sverige.....	5
Resistensförekomst.....	5
USA	7
Antibiotikaanvändning	7
Campylobacter spp. i USA	7
Resistensförekomst.....	7
Tyskland.....	8
Antibiotikaanvändning	8
Campylobacter spp. i Tyskland	9
Resistensförekomst.....	9
Sydkorea.....	10
Antibiotikaanvändning	10
Campylobacter spp. i Sydkorea.....	10
Resistensförekomst.....	11
DISKUSSION.....	11
Hur skiljer sig resistensnivåerna mellan länderna hos de fyra djurslagen?.....	11
Nötkreatur	11
Fjäderfä	11
Svin	12
Människa.....	12
Vad kan skillnaderna bero på?	12
LITTERATURFÖRTECKNING.....	15

SAMMANFATTNING

Antibiotikaresistens är i dagens samhälle ett av de största hoten inom den moderna sjukvården. Felaktig och överdriven användning av antibiotika leder till selektion av resistent bakterier, då de icke resistent avdödas av antimikrobiella substanser. Antibiotika används över hela världen på human- och djursidan. I och med att det ständigt är nära kontakt mellan människor och djur, både när det kommer till livsmedel och sällskap, sprids resistent bakterier lätt mellan grupperna. Det är därför viktigt att kontrollera antibiotikaförbrukningen i alla led. I dagens samhälle reser människor mycket och livsmedel transporteras över hela världen, vilket leder till att länder påverkas av varandras antibiotikaförbrukning. Det krävs därför att länder samarbetar när det kommer till antibiotikafrågan för att tillsammans kunna minska resistensutvecklingen.

Campylobacter spp. är en bakteriegrupp som är vanligt förekommande över hela världen. Den kan kolonisera alla däggdjur och även fåglar. Människa blir, till skillnad från många andra däggdjur, ofta sjuk vid infektion av *Campylobacter* spp. Den vanligaste smittvägen till människa är via livsmedel exempelvis otillräckligt upphettat kycklingkött som innehåller *Campylobacter*-bakterier. Bakterien orsakar gastroenterit hos människa. Vid majoriteten av fallen går infektionen över av sig själv och någon extensiv behandling krävs inte, men vid mer komplicerade infektioner kan antibiotika vara nödvändigt. *Campylobacter jejuni* är den species som är vanligast vid campylobacterios hos människa. Antibiotikaresistens hos *Campylobacter* spp. är något som uppmärksammas mer de senaste 20 åren. En ökning i resistens hos bakterien har observerats, vilket är oroväckande då allvarigare fall av campylobacterios kan kräva antibiotika.

I denna litteraturstudie studeras hur förekomsten av resistens mot antibiotika ser ut hos *C. jejuni*-isolat från olika djurslag och hur resistensnivåerna skiljer sig mellan några olika länder. Djurslagen som undersöks är nötkreatur, kyckling, svin och människa. Länderna som jämförts är Sverige, Tyskland, USA och Sydkorea.

Av de länder som studerades var Sydkorea det land vars antibiotikaresistensnivå var högst, med en resistens nära 100 % mot ett flertal antibiotika (nalidixinsyra, ciprofloxacin, tetracyclin). Orsaken till detta, utifrån mina egna slutsatser, är en oförsiktig och hög förbrukning av antibiotika på både human- och djursidan. I globala studier på antibiotikaresistens ses stora skillnader mellan användningen av antibiotika i Sydkorea jämfört med USA, Tyskland och Sverige. I Tyskland observerades högre antibiotikaresistensnivåer jämfört med Sverige, vilket vid första anblick är förvånande då båda länderna lyder under samma EU-lagstiftning. På humansidan är förbrukningen ungefär den samma, enligt utförda undersökningar, men på lantbrukssidan förskrivs större mängder antibiotika i Tyskland än i Sverige, i förhållande till mängd producerad produkt. USA utmärkte sig med höga resistensnivåer mot tetracyclin. En orsak till detta skulle kunna vara att tetracyclin har använts frekvent hos lantbrukare i USA för att både behandla infektioner, men även profylaktiskt för att förhindra infektioner och främja tillväxt. I USA observerades även höga nivåer av ciprofloxacinresistens hos människa. Orsaken till detta är inte fastställt.

SUMMARY

Antimicrobial resistance is one of the biggest threats against modern medicine. Misuse and exaggerated use of antibiotics leads to the selection of resistant bacteria because the non-resistant strains are killed. Antibiotics are used daily all over the world, both in human and veterinary medicine. Since there is perpetual contact between humans and animals, bacteria are easily transferred between them. As a result, it is important to control the consumption of antimicrobials in all parts of society. The new global economy and globalization have created a world in which antibiotic consumption and resistance development run parallel from country to country; this stems from the widespread and diverse transportation of food across the world, as well as accessible international travel. It is therefore important that all countries work together on the antimicrobial resistance issue.

Campylobacter spp. is a group of bacteria that appear all over the world and can colonize mammals and birds. Unlike most other mammals, humans get sick when infected by *Campylobacter* spp. The most common way for a human to get infected is through food consumption, for example undercooked, contaminated poultry meat. The bacteria cause gastroenteritis in humans, which in most cases does not need to be treated, but more complicated infections may require antibiotics. *Campylobacter jejuni* is the species that causes most cases of campylobacteriosis in humans. In the last couple of years, a rise in antimicrobial resistant strains of *Campylobacter* spp. has been observed, which is cause for worry.

In this study the occurrence of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* has been compared among different countries and species. *C. jejuni* from cattle, poultry, swine and humans from Sweden, Germany, USA and South Korea have been studied.

Of the four studied countries, South Korea is the nation with highest resistance levels, close to 100 % against several antibiotics (nalidixic acid, ciprofloxacin, tetracycline). The reason for this, as demonstrated by this study, is an imprudent use of antibiotics, both in human and veterinary medicine. In global studies about the antimicrobial resistance, there are big differences in usage of antibiotics in South Korea compared to the USA, Germany and Sweden. In Germany resistance occurrence in *C. jejuni* is higher than in Sweden. Since both countries are a part of the European Union and are therefore subject to the same laws, this proves that more factors than the legislation concerning antibiotic usage play a role in the emergence of antibiotic resistant bacterial strains. In human medicine the consumption of antibiotics is similar in both countries, but in the husbandry sector more antimicrobial substances are used in Germany compared to Sweden. The USA differed from the other countries when it came to the resistance against tetracycline. A possible reason could be the fact that tetracycline has been frequently used in American husbandry to treat infections, but also prophylactically to prevent infections and to enhance growth. In the USA high resistance levels were seen against ciprofloxacin in isolates from humans. The cause for this remains unclear.

INLEDNING

Campylobacter spp. är en av de fyra vanligaste orsakerna till diarrésjukdomar världen över. Campylobacterios kan orsakas av olika *Campylobacter*-species, men de species som oftast ger upphov till sjukdom är *Campylobacter jejuni* och *Campylobacter coli*. I de flesta fall av campylobacterios krävs ingen behandling utöver vätskeersättning och elektrolyttillskott. Eftersom sjukdomen orsakas av en bakterie är antibiotikabehandling ett alternativ, men sådan behandling rekommenderas, av World Health Organization (WHO), endast vid invasiva sjukdomsfall när bakterien invaderar tarmmucosan och orsakar vävnadsskada (WHO, 2016b).

Runtom i världen utvecklas och sprids antibiotikaresistens hos bakterier till följd av överanvändning och annan felaktig användning av antimikrobiella substanser. Resistensen är ett hot mot vår kunskap att kunna bota vanliga infektioner såsom pneumoni, tuberkulos och sepsis (WHO, 2016a).

Campylobacter jejuni är en vanligt förekommande bakterie över hela världen och har ett brett spektrum av värddjur. I detta arbete studeras förekomsten av antibiotikaresistens hos bakterien och hur resistensnivåerna skiljer sig mellan olika länder och djurslag. Studien begränsas till livsmedelsproducerande djur, då campylobacterios ofta sprids till människor genom just livsmedel (SVA, 2017b). De djurslag som undersöks är kyckling, nötkreatur och svin tillsammans med förekomsten hos människa. För att undersöka hur det skiljer sig runtom i världen och för att begränsa litteraturstudien utgår den från Sverige för att jämföra med Tyskland, USA och Sydkorea.

MATERIAL OCH METODER

Databaserna Web of Science, Pubmed och Google Scholar användes för att finna litteratur till studien. Sökord som användes var bland annat "campylobacter jejuni" AND "antibiotic resistance", "campylobacter jejuni" AND germany, "campylobacter jejuni" AND korea, "campylobacter jejuni" AND USA, "campylobacter jejuni" AND antibiotic treatment.

Utöver artiklar från ovan nämnda databaser har information om *Campylobacter*-förekomst och antibiotikahantering i olika länder funnits officiella hemsidor såsom Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt (www.sva.se), United States Food and Drug Administration (www.FDA.gov) och German Federal Ministry of Food and Agriculture (www.bmel.de).

LITTERATURÖVERSIKT

Allmänt om antibiotikaanvändning inom animalisk livsmedelsproduktion

Antibiotika används inom animalieproduktion världen över. Det finns flera anledningar till användningen, varav behandling av bakteriella infektioner är den mest frekventa. I många länder används antibiotikan som profylax för att förhindra sjukdom och tillförs då i vattnet eller fodret. Förhindrandet av sjukdom genom profylaktisk antibiotikatillförsel leder till ökad tillväxt av djuren, vilket är ekonomiskt fördelaktigt för lantbrukare. För att förhindra att antibiotika överförs till konsumenterna genom livsmedel har gränsvärden fastställts på mängden antibiotikarester som får finnas kvar i produkten. Utifrån gränsvärdena har tidskarantäner för olika behandlingar och livsmedel räknats ut (Gustafson & Bowen, 1997). WHO påpekar att felaktig och onödig användning av antibiotika, till exempel för att öka tillväxten hos livsmedelsproducerande djur, leder till ökad antibiotikaresistens hos bakterier. Resistenta bakterier kan sedan spridas bland människor och djur. Vid bakteriella infektioner där antibiotika vanligtvis används finns en risk att behandlingsalternativ saknas om resistens utvecklats. En normalt ofarlig infektion som enkelt kan behandlas med antibiotika kan på grund av resistens bli livshotande (WHO, 2016a).

Allmänt om *C. jejuni* och behandling

Campylobacter jejuni är en gramnegativ bakterie som kan orsaka bland annat enterit, abort och hepatit hos sina värddjur. *C. jejuni* är en zoonotisk bakterie som orsakar matförgiftning hos människa (VetBact, 2017). Bakterien kan kolonisera många olika djur, främst fåglar. Hos värddjuren ingår bakterien oftast i normalfloran, men kan orsaka sjukdom framförallt hos yngre individer. Djur är reservoarer för bakterien och det är främst genom djur som människor smittas. Smittan kan överföras både genom direkt och indirekt kontakt. Vanligt är att smitta sker genom livsmedel, såsom mjölk och kycklingkött, och kontaminerat vatten (Skirrow, 1991).

Trots att campylobacterios är en bakteriell sjukdom och ger upphov till besvärande sjukdomstillstånd hos människa, ska infektionen inte generellt behandlas med en antimikrobiell substans. De flesta patienterna behöver inte antibiotika för att tillfriskna utan det räcker oftast med underhåll av vätska och elektrolyter. Däremot kan allvarigare fall av campylobacterios kräva antibiotika för att patienten ska tillfriskna. Riskpatienter är till exempel gravida, HIV-infekterade eller patienter med annan orsak till immunosupprimering. Idag används vanligtvis makrolider, såsom erytromycin, vid behandling av *C. jejuni*-infektion. Även fluorokinoloner, till exempel ciprofloxacin, används men makrolider föredras då ökad resistens observerats mot fluorokinoloner hos *C. jejuni* (Allos, 2001).

Sverige

Antibiotikaanvändning

I Sverige är antibiotikaanvändningen strikt reglerad inom lantbruket. Till skillnad från många andra länder krävs det någon form av veterinär tillsyn för behandling med antibiotika i Sverige. Sverige har ett utvecklat regelverk vars mål är att förhindra läkemedelsrester i livsmedelsprodukter. Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (SVS) har utvecklat noggranna riktlinjer

rörande antibiotikaanvändning hos olika djurslag. Riktlinjerna beskriver hur infektioner ska hanteras och vilken antibiotika som ska användas ifall det behövs (SVS, 2015).

I Sverige har en strategi för arbetet mot antibiotikaresistens utarbetats och den utgår från ett antal mål. Det första målet är att uppnå en ökad kunskap med hjälp av stärkt övervakning av till exempel försäljning och förbrukning av antibiotika. Med ökad övervakning kan resistenstrender uppmärksammas i ett tidigt stadie och eventuellt kunna förhindras. Det andra målet är att se till att starka förebyggande åtgärder finns och tillämpas. Tack vare preventiva åtgärder minskar både spridning och utveckling av resistens. Det tredje målet är en ansvarsfull användning av antibiotika. Utveckling av behandlingsrekommendationer kan vara ett sätt att nå dit. Ytterligare ett mål, det fjärde, är att öka kunskapen om både bakteriella infektioner i allmänhet och hur de kan behandlas. Det är viktigt att sprida informationen om behandlingsmetoder mot bakteriella infektioner utöver antibiotika. Det femte målet är att sprida kunskapen om antibiotikaresistens och hur det bör motverkas i samhället. En medvetenhet hos allmänheten krävs för att förhindra resistensutvecklingen. Nästa mål, det sjätte, är att utveckla stödande strukturer och system. Målet är att arbetet mot antibiotikaresistensen ska vara enigt från olika aktörer. Det sista och sjunde målet är att Sverige ska fortsätta visa ledarskap i arbetet mot resistens-utvecklingen inom EU och utveckla internationella samarbeten i frågan (Socialdepartementet, 2016).

***Campylobacter* spp. i Sverige**

Campylobacter spp. förekommer i tarmen hos många djurslag, bland annat fjäderfä. Hos kyckling orsakar bakterien sällan sjukdom, men kycklingkött kan bli kontaminerat i samband med slakt vilket innebär en risk för människa (SVA, 2017a). Förtäring av otillräckligt upphettat kycklingkött är en vanlig smittväg till människa. I Sverige rapporterades cirka 11.000 fall 2016 (Folkhälsomyndigheten, 2017). Eftersom bakterien är så pass vanligt förekommande hos kyckling och orsakar ett stort antal sjukdomsfall initierade branschorganisationen Svensk Fågel ett övervakningsprogram för *Campylobacter* hos kyckling. Prover tas från kycklingens blindtarm vid slakt och skickas sedan till SVA och analyseras avseende *Campylobacter* spp. Övervakningsprogrammet initierades 1991, en del förändringar har gjorts inom såväl kycklingproduktionen och *campylobacter*programmet, med målsättning att minska andelen kycklingar med *Campylobacter*, mellan 2002 och 2013 sågs en minskning i förekomst från 20 % till 9 % (Hansson, I., 2017, personlig kommunikation).

Resistensförekomst

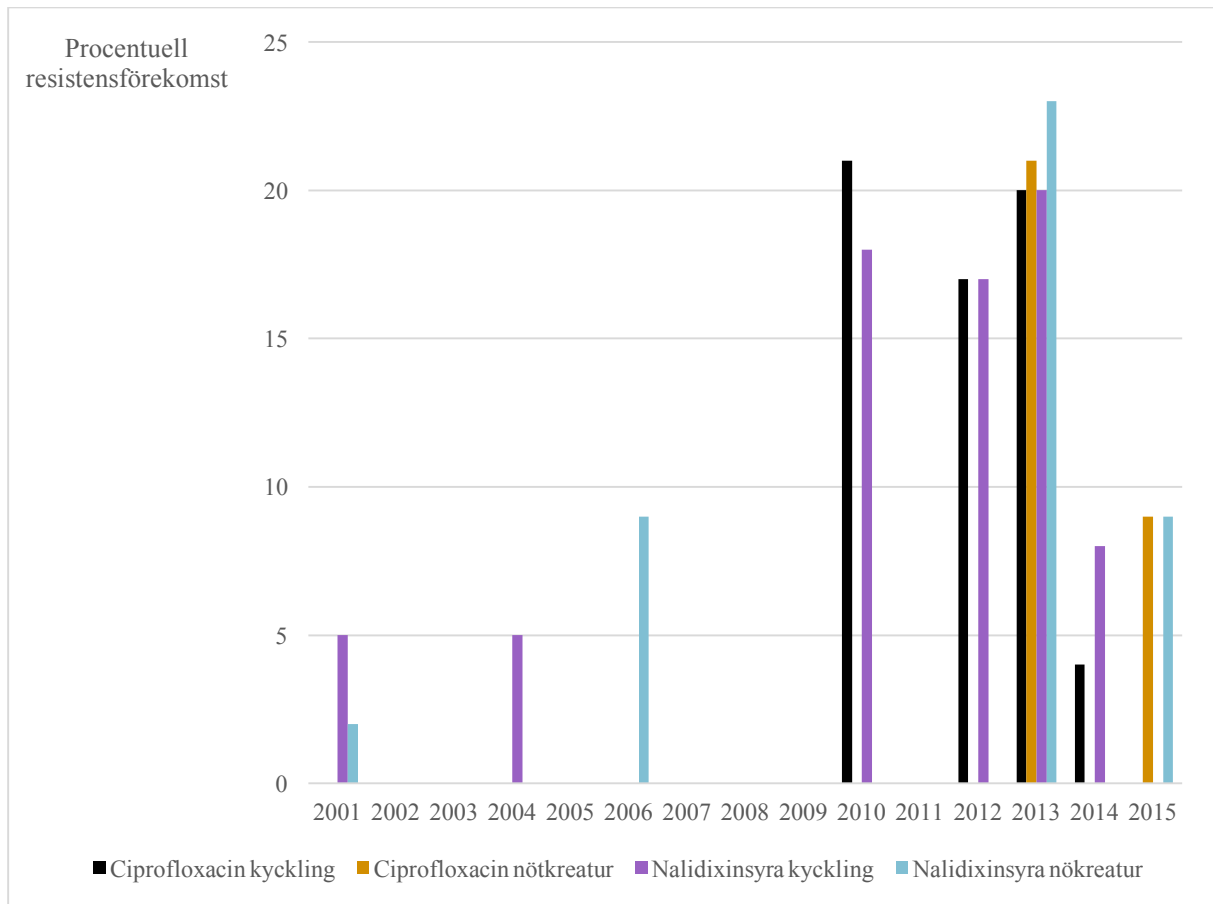
I Sverige sammanställs varje år en publikation om antibiotikaresistens av Svensk veterinär antibiotika-resistensmonitorering (SVARM). Från och med 2001 började antibiotikaresistens hos *Campylobacter* spp. ingå i SVARM-rapporten.

Nötkreatur

Från SWEDRES/SVARM-rapporterna från 2001 till 2015 har under vissa år resistensundersökning utförts på *Campylobacter*-isolat från faeces från nötkreatur. Under den här perioden har några *C. jejuni*-isolat varit resistenta mot nalidixinsyra och ciprofloxacin (Figur 1).

Fjäderfä

Precis som hos nötkreatur har *C. jejuni*-isolat från kyckling från vissa år resistensundersökts mellan 2001 och 2015 och presenterats i SWEDRES/SVARM-rapporterna. Främst påträffades resistens mot nalidixinsyra och ciprofloxacin. Isolaten isolerades antingen från blindtarmsinnehåll eller från kloaksvabbar. Under åren har ca 100 isolat resistensbestämts/tillfälle och resistensnivåerna har varierat mellan åren (Figur 1).



Figur 1. Sammanställning av resultat från SWEDRES/SVARM-rapporter (2001-2015) vid resistensundersökning mot ciprofloxacin respektive nalidixinsyra hos *C. jejuni* från kyckling och nötkreatur i Sverige. Undersökning har inte skett varje år för varje djurslag och olika typer av antibiotika.

Svin

Tarminnehåll från svin isolerade under 2001, 2005, 2011 och 2015 har resistensundersökts och presenterats i SWEDRES/SVARM-rapporter från respektive år. *Campylobacter* spp. isolerades från en stor del av proverna, men majoriteten av isolaten typades till *C. coli*. De år *C. jejuni*-isolat och resistens förekom var det främst mot kinoloner, men i och med att det handlade om så pass få prover är den procentuella förekomsten inte representativ.

Människa

Under 2014 och 2015 undersöktes *Campylobacter*-isolat från blod hos människa och resultaten presenterades i respektive års SWEDRES/SVARM-rapporter. Under 2014 analyserades 29 isolat, varav 4 var resistenta mot ciprofloxacin och 1 var resistent mot erytromycin, 2015 undersöktes 36 isolat varav 12 var resistenta mot ciprofloxacin.

USA

Antibiotikaanvändning

I USA används antibiotika ofta som tillsats i djurens foder eller vatten i preventivt syfte för att de inte ska drabbas av infektioner och därmed växa snabbare samt kräva mindre foder. Amerikanska Food and Drug Administration (FDA) har sedan 2010 gått ut med en strategi för att fasa ut sådan antibiotikaanvändning då den bidrar till antibiotikaresistens-utveckling. Antibiotika har varit en så kallad over-the-counter-produkt (OTC) i USA, vilket innebär att lantbrukare utan någon som helst veterinär tillsyn kan köpa antibiotika över disk på apotek till sin verksamhet (FDA, 2013). Den 3 januari 2017 infördes en ny policy i USA att antibiotika som är viktiga inom humanmedicinen, men som även används inom lantbruket i vattnet och fodret kräver veterinär tillsyn för att förskrivas till en lantbrukare. Policyn innebär även att det förbjuds att använda dessa antibiotika för produktionssyfte, till exempel som tillväxtfrämjande. Målet är en minskning av användning av antimikrobiella ämnen inom lantbruket och på så sätt en minskad resistensutveckling (FDA, 2017).

***Campylobacter* spp. i USA**

Campylobacter jejuni är tillsammans med *Salmonella* spp. den främsta orsaken till bakteriell diarré i USA. Amerikanska FDA misstänker att antalet fall per år i USA överstiger antalet fall av salmonellos som uppskattas vara 2-4 miljoner varje år (FDA, 2014a). I USA såväl som Europa förekommer *Campylobacter* ofta i kycklingkött. I en rapport från 2014 har en frekvens på 33 % observerats i kycklingkött i butiksled. Trots att *Campylobacter*-förekomsten är hög har den minskat från 2003 då prevalensen var 52 % (FDA, 2014b). FDA påpekar att antalet inte är förvånande med tanke på att en stor del av de friska kycklingarna bär på bakterien i tarmen. Även opastöriserad mjölk och kontaminerat vatten kan orsaka campylobacterios. För att förhindra infektion bör kyckling upphettas ordentligt för att döda bakterierna, mjölk pastöriseras och vatten kloreras (FDA, 2014a).

Resistensförekomst

Nötkreatur

I en amerikansk studie som genomfördes i 21 stater analyserades 1435 faecesprov från 96 gårdar som producerade mjölk. Hos 98 % av gårdarna kunde *Campylobacter* spp. isoleras från faeces från minst ett djur. I drygt hälften av proven kunde *Campylobacter* spp. påvisas. Resistensundersökning utfördes, varav 473 var *C. jejuni*-isolat. Resistens mot minst en typ av antibiotika kunde påvisas i 51 % av *C. jejuni*-proverna. Den mest förekommande resistensen var mot tetracykliner (47 %). Resistens sågs bland annat även mot nalidixinsyra och ciprofloxacin men förekomsten var betydligt lägre, 4 respektive 3 % (Englen *et al.*, 2007).

I en annan amerikansk studie undersöktes förekomsten av *Campylobacter* och resistens mot antibiotika hos köttproducerande djur i USA. Faecalprover från inhägnaderna togs från 73 produktioner som hade minst 1000 djur i 11 olika stater under 1999-2000. I studien påvisades 448 isolat varav 381 var *C. jejuni*. Hos dessa *C. jejuni*-isolat var 49 % resistenta mot tetracyklin, 10 % mot nalidixin, 8 % mot trimetoprim/sulfametoxazol och 2 % mot ciprofloxacin (Englen *et al.*, 2005).

Fjäderfä

I USA finns ”The National Antimicrobial Resistance Monitoring System” (NARMS), som skriver rapporter angående resistensförekomst hos bland annat *Campylobacter*. I den senaste rapporten från 2014 rapporterades en ökning i fluorokinolonresistens (ciprofloxacin) hos *Campylobacter*-isolat från fjäderfä, främst kyckling, observerats. En resistensnivå på 15 % hos *C. jejuni*-isolat konstaterades 2014, vilket var en ökning jämfört med 2013 då nivån låg på 11 %. I undersökningen hade även resistens mot makrolider observerats, men nivån har varit under 4 % sedan 2001 (FDA, 2014b).

Svin

Enligt FDA:s NARMS-rapport 2014 påträffades främst *C. coli*-isolat. Av denna anledning saknas resultat på resistens hos *C. jejuni*-isolat hos svin (FDA, 2014b).

Människa

FDA rapporterade i NARMS-rapporten från 2014 att ciprofloxacinresistensen hos *C. jejuni* hos människor var 27 %, vilket är det högsta värdet sedan mätningarnas början 1998. Hos människa har makrolidresistens observerats, men denna har inte överstigit fyra procent från att mätningarna påbörjades 1997 (FDA, 2014b).

Tyskland

Antibiotikaanvändning

Tyskland har precis som många andra länder målsättningen att minska antibiotikaanvändningen då en ökning i antibiotikaresistens hos bakterier har observerats. För att skydda både djurs och människors hälsa krävs verksam antibiotika som används korrekt vid rätt tillfällen. Det är inte endast felaktig användning av antibiotika som leder till ökad resistens, utan även bristande hygien, handel och turism. 2008 utvecklade tyska staten ”German Antimicrobial Resistance Strategy” (DART), vilket är en strategi för att minska och förhindra utvecklingen av antibiotikaresistens. Efter att DART infördes har mycket ändras till det positiva i Tyskland. Initiativet 2008 har medfört lagförändringar, ökad medvetenhet hos både politiker, yrkesaktiva inom hälsa och sjukvård och allmänheten. Trots att förbättringarna har inneburit många positiva förändringar behövdes DART utvecklas ytterligare. En ny variant av DART, så kallad DART 2020 presenterades därför 2015. Ytterligare en positiv aspekt med DART 2020, utöver att Tyskland utvecklar sina strategier, är att landet även möter WHO:s internationella antibiotikaresistensstrategier (The Federal Government of Germany, 2015).

Jämfört med övriga europeiska länder har Tyskland en medelmåttig till låg antibiotikaanvändning i ”outpatient”-sektorn. Med outpatients menas patienter som besökt läkare och gått hem samma dag utan att läggas in på sjukhus. Däremot förskrivs bredspektrumantibiotika i högre mängd till outpatients i Tyskland än i andra europeiska länder. Inom den veterinära sektorn har Tyskland den fjärde högsta konsumtionen av antibiotika per population correction unit (PCU). PCU är ett sätt att räkna om en population och ta hänsyn till antal djur såväl levande som slaktade, ålder, vikt med mera för att få ett jämförelsetal att använda för förbrukning av antibiotika. Förskrivningen av bredspektrumantibiotika, såsom tredje och fjärde

generationens cefalosporiner och fluorokinoloner, är dock endast en låg andel inom sektorn (The Federal Government of Germany, 2015).

I DART finns ett flertal målsättningar vilket bland annat innebär att den tyska staten ser antibiotikaförbrukning ur "One health"-perspektivet såväl nationellt som internationellt. Interaktionen mellan djur och människor sker ständigt och en antibiotikaresistensutveckling hos den ena parten påverkar både direkt och indirekt den andra. De inser också vikten av att övervaka resistensutvecklingen för att kunna upptäcka den i ett tidigt stadie. En bevakning av utvecklingen innebär att det är lättare att förhindra en riskabel användning och utveckla och förbättra andra behandlingsalternativ. Ett annat mål är att tidigt bryta smittvägarna för att undvika att en infektion uppkommer. Att öka medvetenheten om problematiken och förbättra kunskapen om hur antibiotika ska hanteras är ytterligare ett av målen. Ett ständigt arbete forskning kring utvecklingen är viktigt då kunskap krävs för att kunna förhindra resistensökningen (The Federal Government of Germany, 2015).

***Campylobacter* spp. i Tyskland**

Precis som i många andra länder i Europa och världen är *Campylobacter* spp. den vanligaste rapporterade orsaken till bakteriell gastrointestinell sjukdom. I en studie av campylobacterios i Tyskland mellan 2001 och 2010 rapporterades medeltalet *Campylobacter*-fall på 72 sjuka på 100.000 invånare. *C. jejuni* var den species som var mest förekommande. Enligt data från 2010 var *Campylobacter*-förekomsten högre i Tyskland än det europeiska medelvärdet (80/100.000 jämfört med 49/100.000). I Tyskland precis som Sverige och USA anses kyckling vara den vanligaste orsaken till campylobacterios. Enligt ett tyskt övervakningsprogram för livsmedelsburna zoonoser var *Campylobacter*-prevalensen i kycklingkött mellan 14-34 %. I nötkött och fläskkött var dock inte prevalensen alls lika hög (Schielke, Rosner & Stark, 2014).

Resistensförekomst

Nötkreatur

På grund av avsaknad av studie på resistensförekomst hos *C. jejuni* från nötkreatur i Tyskland, kan resultat från Tyskland inte diskuteras.

Fjäderfä

I en tysk resistensundersökning från 2001 studerades lite drygt 100 *C. jejuni*-isolat från kyckling. En hög andel isolat var resistent mot trimetoprim-sulfametoxazol (55 %), ciprofloxacin (42 %), tetracyklin (19 %) och ampicillin (20 %) (Luber *et al.*, 2003).

Svin

I en studie från Niedersachsen i Tyskland undersöktes förekomsten av *Campylobacter* på 1500 grislevar. Av 147 isolat var majoriteten *C. coli* (76 %), näst mest förekommande var *C. jejuni* (21 %). Resistensundersökningen gjordes på 30 isolat, varav 10 var *C. jejuni*. Den högsta andelen resistens (50 %) var mot tetracykliner och trimetoprim-sulfametoxazol. Hög resistens sågs även mot erytromycin samt ciprofloxacin, på 30 respektive 20 % (Von Altröck *et al.*, 2013).

Människa

I studien av Luber *et al.* (2003) undersöktes resistensen hos 65 *C. jejuni*-isolat från människa. Störst andel resistens sågs mot trimetoprim-sulfametoxazol (48 %), ciprofloxacin (46 %), tetracyklin (39 %) och ampicillin (23 %). I en annan tysk studie undersöktes prevalensen av antibiotikaresistens hos *Campylobacter*-isolat från det tyska universitetssjukhuset i Würzburg, av 113 isolat var 105 *C. jejuni*. Majoriteten av patienterna hade blivit smittade i Tyskland (70 %) och resten hade drabbats av infektionen utomlands. Hos *C. jejuni*-isolaten påvisades en resistens på 52 % mot ciprofloxacin, 39 % mot doxycyklin och 30 % mot båda. Inga isolat var resistent mot erytromycin. Ingen skillnad observerades i resistens mellan isolaten från Tyskland och de där infektionen kom från ett annat land (Valenza, Frosch & Abele-Horn, 2010).

Sydkorea

Antibiotikaanvändning

I Sydkorea är resistensnivån hög mot antibiotika. Det förskrivs mycket antibiotika, speciellt när det kommer till outpatient-sektorn. För att minska antibiotikaanvändningen och utvecklingen av resistens har staten infört ett antal policyer. I juli 2000 infördes en policy som ledde till att endast läkare får förskriva läkemedel och endast apotekare får sälja läkemedel. Detta genomfördes för att försöka förhindra vinsten i förskrivning och försäljning av läkemedel till patienter. Staten har även infört kvalitetsbedömningar på sjukhus för att folk själv ska kunna välja sjukhus med hög standard. Detta uppmuntrar sjukhus att ha bättre sjukvård, där inkluderat korrekt användning av mediciner, såsom antibiotika. Sedan de nya policyerna infördes har trender i minskad antibiotikaanvändning observerats inom sjukvården, vilket är ett önskat resultat (Kim, Kim & Oh, 2016).

Sydkorea införde i juli 2010 ett förbud mot antibiotikatillsatser i djurfoder. Detta gjordes för att stärka säkerheten bland inhemska livsmedel från animalieproduktionen. Åtta sorters antibiotika förbjöds som fodertillsatser. Även detta är ett steg mot lägre antibiotikaanvändning och minskad resistensutveckling (Johnson, 2011). Det har varit svårt att finna information angående den veterinära förbrukningen av antibiotika i Sydkorea, vilket är synd då det är en relevant faktor till antibiotikaresistensutveckling.

Campylobacter spp. i Sydkorea

I en studie från 2007 undersöktes *Campylobacter*-förekomsten i kycklingkött i Seoul i Sydkorea. Av de 265 kycklingprodukterna påvisades *Campylobacter* spp. i 68 % av proven, varav 38 % typades till *C. jejuni*. Studien utfördes eftersom prevalensen av *Campylobacter* är oklar, då främst *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* och *Vibrio* spp. rapporteras som matförgiftningsbakterier. Trots att studien visade att *Campylobacter*-förekomsten är hög i kycklingkött i Sydkorea finns det få rapporterade humana fall. Författarna påpekar att det förmodligen beror på att de flesta *Campylobacter*-infektioner inte kräver vård, samt att infektionerna oftast är sporadiska. *Campylobacterios* får för tillfället inte så stor uppmärksamhet i Sydkorea (Han *et al.*, 2007).

Resistensförekomst

Nötkreatur

I en studie som publicerades 2007 undersöktes *Campylobacter*-förekomsten i kött från butiker i Sydkorea och antibiotikaresistens mellan 2001 och 2006. 250 prov togs från nötkött och *Campylobacter* spp. isolerades endast från 1 % (3 prover), varav alla typades till *C. jejuni*. Samtliga isolat som undersöktes var resistenta mot minst en typ av antibiotika. För *C. jejuni* var det vanligast med resistens mot ciprofloxacin (96-100 %), nalidixinsyra (96-100 %), tetracyklin (94-100 %) och doxycyklin (98-100 %). Hög resistens sågs även mot enrofloxacin (50-91 %). Låg resistens observerades mot erytromycin (0-6 %) (Hong *et al.*, 2007).

Fjäderfä

I studien av Han *et al.* (2007) studerades även resistensförekomsten hos *C. jejuni*-isolaten. Hög andel av resistens hos *C. jejuni* observerades mot tetracyklin (99 %), ciprofloxacin (92 %) och nalidixinsyra (92 %). Relativt hög resistensnivå påvisades mot ampicillin (43 %), men ingen erytromycinresistens upptäcktes. I en annan undersökning från 2017 där både resistens hos *C. jejuni*-isolat från kyckling och människa undersöktes, påvisades hög resistens mot främst nalidixinsyra (90 %), tetracyklin (87 %) och ciprofloxacin (84 %) hos isolaten från kyckling (Oh *et al.*, 2017).

Svin

I artikeln av Hong *et al.* (2007) har förekomsten av *Campylobacter* i fläskkött undersökts mellan 2001 och 2006. Under åren togs 250 prov, men *Campylobacter* spp. påträffades endast i 2 % av fallen (4 stycken). Av dessa tillhörde alla *C. coli*.

Människa

I studien av Oh *et al.* (2017) studerades även antibiotikaresistensförekomsten hos 39 *C. jejuni*-isolat som samlats in från ett sydkoreanskt universitetssjukhus mellan 2007 och 2010. I undersökningen observerades en hög andel resistens mot nalidixinsyra (100 %), ciprofloxacin (100 %) och tetracykliner (82 %), men ingen resistens alls mot övriga testade antibiotika.

DISKUSSION

Hur skiljer sig resistensnivåerna mellan länderna hos de fyra djurslagen?

Nötkreatur

Hos nötkreatur påvisades låga resistensnivåer hos *C. jejuni* i Sverige. I USA däremot var en hög andel *Campylobacter* resistenta mot tetracykliner i studier som utförts på både mjölkkor och köttdjur. I studien från Sydkorea (Hong *et al.*, 2007) var majoriteten av *Campylobacter*-isolaten från nötkött resistenta mot ett stort antal antibiotika, såsom ciprofloxacin, nalidixinsyra och tetracyklin. Det är dock viktigt att komma ihåg att det i samma studie påvisades *Campylobacter* spp. i anmärkningsvärt få prov. Orsaken till detta är oklar och det är svårt att uttala sig om analysmetoden som användes i studien är jämförbar med övriga studier.

Fjäderfä

I början av 2000-talet var nivån av resistenta *C. jejuni*-isolat från kycklingkött i Sverige relativt låg, under 2012-2014 sågs en ökning av andelen resistenta stammar främst mot ciprofloxacin

och nalidixinsyra. Jämfört med andra länder är dock andelen resistent *C. jejuni*-isolat i Sverige relativt låg (10-20 %), men ökningen 2012-2014 är ett observandum då en sådan trend är något som bör motverkas. I USA observeras, precis som i Sverige, ciprofloxacinresistens hos *C. jejuni* hos kyckling, nivån motsvarar den svenska på runt 15 %. Även i Tyskland ses ciprofloxacinresistens hos *C. jejuni*-isolat från kyckling. I studien av Luber *et al.* (2003) observeras däremot en betydligt högre resistensnivå i Tyskland, upp mot 42 %. I studien påvisas även en hög resistens mot trimetoprim-sulfametoxazol (55 %), tetracyklin (20 %) och ampicillin (20 %). I Sydkorea skiljer sig resistensnivåerna kraftigt från de övriga tre länderna. I studierna av Han *et al.* (2007) och Oh *et al.* (2017) sågs häpnadsväckande hög resistens mot ett antal antibiotika hos *C. jejuni*-isolat från kyckling. Resistensförekomsten var speciellt hög mot tetracyklin, ciprofloxacin och nalidixinsyra, variationen var 84 % till 99 %. I studien av Han *et al.* (2007) sågs även hög resistens mot ampicillin (43 %).

Svin

Generellt sett är det få resistensundersökningar utförda på *C. jejuni* som isolerats från svin, detta var väntat då *C. coli* är den species som oftast påvisas hos svin. De få gånger resistensundersökning har utförts på *C. jejuni*-isolat från svin har resistens påvisats mot nalidixinsyra eller enrofloxacin. I den tyska studien utförd av Von Altröck *et al.* (2013) testades en större mängd *C. jejuni*-isolat från svin, än vid de svenska studierna. Resistensundersökningen, som var mer omfattande, påvisade en hög resistens (50 %) mot såväl tetracyklin som trimetoprim-sulfametoxazol. Relativt hög resistens mot erytromycin (30 %) och ciprofloxacin (20 %) sågs också. I varken USA eller Sydkorea har större studier på resistensförekomst hos *C. jejuni* från svin utförts.

Människa

I de två senaste SWEDRES-SWARM-rapporterna från 2014 och 2015 inkluderades mindre studier på resistensförekomst hos humana *Campylobacter*-isolat (ospecificerade). I de två studierna sågs främst resistens mot ciprofloxacin, men även mot erytromycin. I USA är resistens hos humana isolat av *C. jejuni* något som undersöks årligen sedan 1997. Främst påvisas resistens mot ciprofloxacin, så högt som 27 % 2014. Resistens har även påvisats mot erytromycin, men aldrig över 4 %. I de två tyska studierna av Luber *et al.* (2003) och Valenza *et al.* (2010) påvisades en resistens på 30-40 %, mot ciprofloxacin, tetracykliner och trimetoprim-sulfametoxazol. Trots att resistensnivåerna i Tyskland utmärker sig från de svenska och amerikanska resultaten då de är högre är de ändå i skuggan av Sydkoreas anmärkningsvärda resistensnivåer. I en studie av Oh *et al.* (2017) sågs hundra procentig resistens mot nalidixinsyra och ciprofloxacin och en resistens mot tetracyklin på 82 % hos de testade humana *C. jejuni*-isolaten.

Vad kan skillnaderna bero på?

Den mest utmärkande antibiotikaresistensnivån, bland de fyra länder jag studerat, var isolat från Sydkorea. En så hög resistensnivå är förmodligen ingen slump och kan med stor sannolikhet kopplas till en oaxtsam och hög antibiotikaanvändning. I en studie undersöktes antibiotikaförbrukningen i 71 olika länder från 2000 till 2010 med hjälp av den farmaceutiska försäljningen i respektive land. Studien visade att antibiotikaanvändningen hos människor i

Sydkorea låg på 55-75 standardenheter (såsom en kapsel eller ett piller) per person och år. Detta värde är enligt studien såväl högre än USA (20-28 standardenheter per person och år), Tyskland (8-13 standardenheter per person och år) och Sverige (8-13 standardenheter per person och år) (Van Boeckel *et al.*, 2014). Med en så hög antibiotikaförbrukning är det inte förvånande att resistensnivåerna ligger så pass högt som de gör i Sydkorea. Det hade varit intressant att veta mer om den veterinära förbrukningen av antibiotika i Sydkorea, då detta är en möjlig faktor till den vanligt förekommande antibiotikaresistensen hos *C. jejuni*.

Hos människa i Sverige observerades ett fåtal erytromycinresistent *C. jejuni*-isolat. I SWEDRES-SVARM-rapporten från 2014 påpekas att det är ovanligt med *Campylobacter*-isolat från djur som är resistent mot erytromycin i Sverige. I rapporten skriver de att det därför är osannolikt att erytromycinresistent stammar av *Campylobacter* hos människa överförts från svenska djur. Orsaken till erytromycinresistensen hos *C. jejuni*-isolat från människa i Sverige skulle kunna vara konsumtion av importerat kött eller att resistensen förvärvats vid resa utomlands.

Trots att Tyskland och Sverige lyder under samma EU-lagstiftning var resistensförekomsten betydligt högre i Tyskland än i Sverige. Enligt studien utförd av Van Boeckel *et al.* (2014) hade både Sverige och Tyskland en jämförbar antibiotikaförbrukning per person och år. Min misstanke är därför att antibiotikaanvändningen inom lantbruket orsakar de höga antibiotikaresistensnivåerna. European Medicines Agency (EMA) publicerar årligen en rapport över försäljningen av antimikrobiella medel i EU:s 28 medlemsländer och Schweiz. Projektet rapporten är en del av kallas European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). I rapporten mäts antibiotikaförbrukningen per PCU. I den senaste rapporten från 2014 ses att försäljningen av antimikrobiella substanser som är specialiserade för veterinärt bruk låg på 149,3 mg/PCU i Tyskland, medan det i Sverige låg på 11,5 mg/PCU (EMA, 2016). Skillnaden är markant och visar att antibiotikaförsäljningen och förmodligen förbrukningen nästan är 13 gånger så hög i Tyskland jämfört med Sverige. Den höga antibiotikaresistensnivån i Tyskland jämfört med Sverige skulle kunna bero på den markant högre förbrukningen av antimikrobiella substanser inom animalieproduktionen.

Förutom att ha en generellt högre antibiotikaresistensnivå jämfört med Sverige hade Tyskland en anmärkningsvärd hög resistens mot trimetoprim-sulfametoxazol. 1981 publicerades en artikel där mottagligheten hos *C. jejuni* undersöktes för olika sorters antibiotika. I studien sågs att alla 56 isolat som testades mot trimetoprim var resistent mot den sortens antibiotika (Karmali *et al.*, 1981). Numera är det välkänt att trimetoprim inte är ett lämpligt alternativ vid behandling då bakterien har en naturlig resistens mot den här sortens antibiotika. I de svenska studierna har inte resistensen mot trimetoprim undersökts.

Resultaten från USA visar en uppseendeväckande hög resistensnivå mot tetracyclin i isolat från nötkreatur. Enligt en rapport från FDA var 62 % av försäljningen av antimikrobiella substanser i USA 2015 så kallade medicinskt viktiga substanser, enligt amerikansk klassning. Tetracycliner är en sådan substans och inom den gruppen stod de för 71 % av försäljningen. Tetracycliner tillförs till stor del profylaktiskt i fodret, men används även vid sjukdomsfall

(FDA, 2016). Med en så pass hög tetracyklinförbrukning i USA är det inte förvånande med hög resistens mot den sortens antibiotika.

I USA påvisades relativt hög förekomst av resistens mot ciprofloxacin, framförallt hos isolat från människa. Ciprofloxacin är en flurokinolon vilken används vid eventuell behandling av campylobacterios hos människa (FDA, 2014b). Orsaken till den höga resistensnivån i USA skulle kunna bero på en överanvändning av antibiotika vid campylobacteriosfall hos människa.

Ett observandum är att komma ihåg är att den här jämförelsen endast baserats på ett fåtal studier som kommer från olika år och vars omfattning skiljer sig. Trots detta kan trender observeras. Nya studier och forskning behövs inom området då många studier baserats på resultat från 2010 och bakåt. Många nya strategier och regler har införts och införs för att minska resistensutvecklingen och det är viktigt att följa upp dem med studier för att kunna förbättra dem. Utveckling av antibiotikaresistens måste tas på allvar och ett samarbete mellan länder i hela världen krävs för att få bukt på det problem som hotar en viktig del av den moderna medicinen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Allos, B.M. (2001) *Campylobacter jejuni* Infections: Update on Emerging Issues and Trends. *Clinical Infectious Diseases*, 32(8): 1201-1206.
- Englen, M.D., Hill, A.E., Dargatz, D.A., Ladely, S.R. & Fedorka-Cray, P.J. (2007) Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* in US dairy cattle. *Journal of Applied Microbiology*, 102: 1570-1577
- Englen, M.D., Fedorka-Cray, P.J., Ladely, S.R. & Dargatz, D.A. (2005) Antimicrobial resistance patterns of *Campylobacter* from feedlot cattle. *Journal of Applied Microbiology*, 99: 285-291
- EMA (2016) *Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries 2014 – Trends from 2011 to 2014. Sixth ESVAC report*. London: European Union (EMA/61769/2016)
- FDA (2013-12-11) *Phasing Out Certain Antibiotic Use in Farm Animals*
<https://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm378100.htm> [2017-02-23]
- FDA (2014-07-10a) *BBB – Campylobacter jejuni*
<https://www.fda.gov/food/foodborneillnesscontaminants/causesofillnessbadbugbook/ucm070024.htm> [2017-02-23]
- FDA (2014b) *NARMS Integrated Report: 2014 – The National Antimicrobial Resistance Monitoring System: Enteric bacteria*
<https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM528861.pdf> [2017-03-06]
- FDA (2016) *2015 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals*. Department of Health and Human Services. USA.
- FDA (2017) *FDA Announces Implementation of GFI #213, Outlines Continuing Efforts to Address Antimicrobial Resistance*
<https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm535154.htm> [2017-03-31]
- Folkhälsomyndigheten (2017-02-09) *Sjukdomsinformation om campylobacterinfektion*
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/campylobacterinfektion/> [2017-03-14]
- Gustafson, R.H. & Bowen, R.E. (1997) Antibiotic use in animal agriculture. *Journal of Applied Microbiology*, 83: 531-541.
- Han, K., Jang, S.S., Choo, E., Heu, S. & Ryu, S. (2007) Prevalence, genetic diversity, and antibiotic resistance patterns of *Campylobacter jejuni* from retail raw chickens in Korea. *International Journal of Food Microbiology*, 114: 50-59.
- Hong, J., Kim, J.M., Jung, W.K., Kim, S.H., Bae, W., Koo, H.C., Gil, J., Kim, M., Ser, J. & Park, Y.H. (2007) Prevalence and Antibiotic Resistance of *Campylobacter* spp. Isolated from Chicken Meat, Pork, and Beef in Korea, from 2001 to 2006. *Journal of Food Protection*, 70(4): 860-866.
- Johnson, R. (2011) Potential Trade Implications of Restrictions on Antimicrobial Use in Animal Production. *Congressional Research Service* 7-5700, R41047.
- Karmali, M.A., De Grandis, S. & Fleming, P.C. (1981) Antimicrobial Susceptibility of *Campylobacter jejuni* with Special Reference to Resistance Patterns of Canadian Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 19(4): 593-597.
- Kim, B.N., Kim, H.B. & Oh, M.D. (2016) Antibiotic Control Policies in South Korea, 2000-2013. *Infection & Chemotherapy*, 48(3): 151-159.

- Luber, P., Wagner, J., Hahn, H. & Bartelt, E. (2003) Antimicrobial Resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Strains Isolated in 1991 and 2001-2002 from Poultry and Humans in Berlin, Germany. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(12): 3825-3830.
- Oh, J.Y., Kwon, Y.K., Wei, B., Jang, H.K., Lim, S.K., Kim, C.H., Jung, S.C. & Kang, M.S. (2017) Epidemiological relationships of *Campylobacter jejuni* strains isolated from humans and chickens in South Korea. *Journal of Microbiology*, 55(1): 13-20.
- Schielke, A., Rosner, B.M. & Stark, K. (2014) Epidemiology of campylobacteriosis in Germany – insights from 10 years of surveillance. *BMC Infectious Diseases*, 14:30.
- Skirrow, M.B. (1991) Epidemiology of *Campylobacter* enteritis. *International Journal of Food Microbiology*, 12: 9-16.
- Socialdepartementet (2016) *Strategi för arbetet mot antibiotikaresistens*. Stockholm: Regeringen, (S2016/02971/FS).
- SVA (2017-02-17a) *Bakteriesjukdomar hos fjäderfä*
<http://www.sva.se/djurhalsa/fjaderfa/bakteriesjukdomar-hos-fjaderfa> [2017-02-22]
- SVA (2017-02-08b) *Campylobacterinfektion som zoonos*
<http://www.sva.se/djurhalsa/zoonoser/campylobacterios-zoonos> [2017-02-21]
- SVS (2015) *Riktlinjer för användning av antibiotika till nötkreatur och gris*. Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap: Husdjurssektionen.
- SVARM 2001 (2002) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2002 (2003) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2003 (2004) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2004 (2005) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2005 (2006) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2006 (2007) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2007 (2008) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2008 (2009) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2009 (2010) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2010 (2011) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*, Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332
- SVARM 2011 (2012) *Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala. ISSN 1650-6332

- SWEDRES-SVARM 2012 (2013) *Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Solna/Uppsala ISSN 1650-6332
- SWEDRES-SVARM 2013 (2014) *Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Solna/Uppsala ISSN 1650-6332
- SWEDRES-SVARM 2014 (2015) *Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Solna/Uppsala ISSN 1650-6332
- SWEDRES-SVARM 2015 (2016) *Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden*. Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Solna/Uppsala ISSN 1650-6332
- The Federal Government of Germany (2015) *DART 2020 – Fighting antibiotic resistance for the good of both humans and animals*.
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Bericht_en.pdf [2017-02-27]
- Valenza, G., Frosch, M. & Abele-Horn, M. (2010) Antimicrobial susceptibility of clinical *Campylobacter* isolates collected at a German university hospital during the period 2006-2008. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42:1, 57-60, DOI:10.3109/00365540903283723.
- VetBact (2017-02-09) *Campylobacter jejuni subsp. jejuni*
<http://www.vetbact.org/vetbact/index.php?artid=89&vbsearchstring=campylobacter%20jejuni>
[2017-02-21]
- Von Altrock, A., Hamedy, A., Merle, R. & Waldmann, K.H. (2013) *Campylobacter* spp. – Prevalence on pig livers and antimicrobial susceptibility. *Preventive Veterinary Medicine*, 109: 152-157.
- 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. *THE LANCET Infectious Diseases*, 14(8): 742-750.
- WHO (2016-12a) *Antibiotic resistance*
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/> [2017-02-21]
- WHO (2016-12b) *Campylobacter*
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/en/> [2017-02-21]