



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och hus-  
djursvetenskap

# Hur antibiotikaanvändningen i animaliepro- duktionen kan leda till resistenta bakterier på kött

*How antibiotic use in animal production can lead to resistant  
bacteria on meat*

Emma Nilsson

Självständigt arbete • 15 hp

Agronom-Husdjur

Uppsala 2019

# Hur antibiotikaanvändningen i animalieproduktionen kan leda till resistenta bakterier på kött

*How antibiotic use in animal production leads to resistant bacteria on meat*

Emma Nilsson

**Handledare:** Erik Pelve, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Examinator:** Sofia Boqvist, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** Grundnivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i husdjursvetenskap

**Kursansvarig inst.:** Institutionen för husdjurens utfordring och vård

**Kurskod:** EX0865

**Program/utbildning:** Agronom-Husdjur

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2019

**Elektronisk publicering:** <https://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Antibiotika, resistens, animalieproduktion, kött

**Sveriges lantbruksuniversitet**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

## **Sammanfattning**

Antibiotikaresistensen ökar globalt och är ett stort samhällsproblem redan idag. Animalieproduktionen använder en stor del av världens antibiotika och bidrar på så sätt till en ökad resistensutveckling. Det är stor skillnad på mängden antibiotika som används och hur den används till animalieproduktionen mellan länder både globalt och inom Europa. Likaså är det en markant skillnad i prevalensen av resistenta bakterier mellan länder, där viss del kan förklaras av mängden antibiotika som konsumeras i landet. I denna studie har hög antibiotikaanvändning setts leda till mer antibiotikaresistens. Kycklingkött hade högre andel resistenta bakterier än fläsk- och nötkött. svenskt fläsk- och nötkött sågs även ha en lägre andel resistenta bakterier än länder med högre antibiotikaanvändning. Antibiotikaresistens är dock ett komplext ämne där flera faktorer spelar in och resistens kan förvärfas även om antibiotikaanvändningen är låg i landet, genom till exempel import och resande till andra länder. I den här studien kartläggs antibiotikaanvändningen och resistensläget i ett urval av länder för att hitta samband och spridningsvägar.

## **Abstract**

The antibiotic resistance is increasing globally and is a major societal problem today. Animal production uses a large proportion of the world's antibiotics and thus contributes to the development of resistance. There is a big difference between the amount of antibiotics used and how it is used for animal production between countries both globally but also within Europe. Likewise, there is a marked difference in the prevalence of resistant bacteria between countries, where some can be explained by the amount of antibiotics consumed in the country. High antibiotic use has been seen to lead to more antibiotic resistance in this study. However, antibiotic resistance is a complex subject where several factors play a role and resistance can be acquired even if the use of antibiotics is low in the country, for example through imports and travel to other countries. In this study, the use of antibiotics and the state of resistance in a selection of countries are mapped to find connections and pathways.

## Introduktion

Antimikrobiell resistens är ett samhällsproblem som skördar ca 700 000 människoliv varje år och innebär stora kostnader för samhället och sjukvården (O'Neill, 2016). År 2050 beräknas 10 miljoner människor dö varje år på grund av resistenta mikroorganismer ifall läget inte förbättras. Antibiotikaresistens är en betydande del av den antimikrobiella resistansen som innefattar resistens hos mikroorganismer som svamp, virus, parasiter och bakterier. I det här arbetet avgränsas antibiotikaresistens som en helt eller delvis motståndskraft mot antibiotika hos bakterier. En anledning till att antibiotikaresistens uppkommer är oaktsam användning av antibiotika både inom humanmedicinen men även i animalieproduktionen (O'Neill, 2016). Antibiotika används för att behandla bakterieinfektioner hos både människor och djur men även i tillväxtfrämjande syfte i animalieproduktionen. Animalieproduktionen står för en stor del av antibiotikaanvändningen idag och så tidigt som 1969 konstaterades att antibiotikaanvändningen skulle kunna vara en anledning till att antibiotikaresistens uppstår hos våra produktionsdjur (Swann, 1969). Swann rapporten (1969) rekommenderade redan då att inte använda sig av antibiotika i tillväxtfrämjande syfte om antibiotikan var viktig inom humanmedicinen. Resistenta bakterier påverkar även djurvälståndet genom att behandlingsmöjligheterna minskar. Det innebär att om djuret inte kan behandlas effektivt får antingen infektionen självläka eller så slaktas djuret.

Sverige har ett gott smittskydd, relativt låg användning av antibiotika i förhållande till övriga Europa och låg förekomst av resistenta bakterier tack vare ett långsiktigt förebyggande arbete (Swedres-Svarm, 2018). Trots förebyggande åtgärder förekommer dock antibiotikaresistens i hela livsmedelskedjan. Resistenta bakterier påträffas däremot inte lika mycket hos alla djurslag utan verkar vara mest frekvent hos kyckling (Swedres-Svarm, 2018). I södra Europa är resistens ett allvarligare problem, antagligen på grund av en högre användning av antibiotika (Goossens *et al.*, 2005). Svårigheten med resistens är att det inte håller sig inom landsgränser utan kan spridas obehindrat mellan länder om det inte upptäcks i tid och kan hejdas. Därmed är det ett globalt problem som alla länder måste arbeta med.

Syftet med arbetet är att undersöka om antibiotikaanvändningen i animalieproduktionen leder till antibiotikaresistens, om dessa bakterier sprids vidare i livsmedelskedjan och om människor kan komma i kontakt med bakterierna genom köttprodukter. I arbetet undersöks även om det är någon skillnad på svenskt kött och kött från andra länder i avseende på mängd resistenta bakterier samt om mängden resistenta bakterier mellan olika köttprodukter skiljer sig åt. Ifall största källan till resistens upptäcks kan möjliga åtgärder för att minska mängden och hindra spridning undersökas. Frågeställningen är hur vanligt förekommande är det med resistenta bakterier hos våra produktionsdjur, på slakteriet och på köttet vi konsumerar? Hypoteserna är att hög antibiotikaanvändning inom produktionen leder till mer resistens hos produktionsdjuren, att kycklingkött har en större mängd resistenta bakterier än andra köttprodukter och att kött från länder med högre antibiotikaanvändning har högre förekomst av resistenta bakterier än svenskt. För att begränsa arbetet undersöks sju länder med varierande antibiotikaanvändning och resistensproblem närmare; Island, Sverige, Danmark, Kanada, Spanien, Thailand och USA. Databaser som användas för att hitta informationen var primärt pubmed och google scholar med

sökorden antibiotic, resistance, prevalence, meat och animal kombinerat med de olika länderna. Förutom vetenskapliga artiklar användes även myndighetssidor.

Nyckelord: antibiotika, antimikrobiell, resistens, animalieproduktion, kött, slakteri

## Litteraturgenomgång

### Antibiotikaanvändning i animalieproduktionen

Antibiotika användes som ett tillväxtfrämjande medel i animalieproduktionen i Sverige tills det förbjöds 1986 (Swedres-Svarm, 2018). Sedan dess har åtgärder vidtagits för att minska antibiotikaanvändning och förhindra uppkomsten av resistens (Folkhälsomyndigheten, 2014). SVA ansvarar för övervakningen av antibiotikaanvändningen och resistensen hos djur genom programmet Svensk veterinär antibiotika resistens monitorering (SVARM) (SVA, 2019). Sverige följer principen One Health som innebär att flera perspektiv tas hänsyn till för att förstå komplexa hälsoproblem (Xie *et al.*, 2017). Begreppet One Health expanderar i takt med att fler områden länkas samman med varandra och i artikeln av Xie *et al* (2017) diskuteras hur människans och djurs hälsa är sammankopplade och hur miljön inverkar. Jordbruksverket och folkhälsomyndigheten (2017) har tagit fram en handlingsplan för hur Sverige ska arbeta tvärsektorriellt mot antibiotikaresistens där 25 myndigheter och organisationer medverkar (Folkhälsomyndigheten, 2017). Målen med handlingsplanen är att öka kunskapen kring antibiotikaanvändning och resistens genom stärkt övervakning, fortsatt starka förebyggande åtgärder, en ansvarsfull användning av antibiotika och öka kunskapen om bakterieinfektioners mekanismer för att hitta alternativa behandlingar. Handlingsplanen syftar även till att förbättra allmänhetens kunskap om antibiotikaresistens och motåtgärder, upprätthålla ett välfungerande system och nätverk mot antibiotikaresistens samt vara en förebild för andra länder (Folkhälsomyndigheten, 2017).

I EU har tillväxtfrämjande antibiotika varit förbjudet sedan 2006. European Medicines Agency (EMA) ansvarar för att utvärdera, övervaka och godkänna läkemedel till människor och djur inom EU. EMA samlar även in information och ger rekommendationer om antibiotikaanvändning och resistensläget i EU (European Medicines Agency, 2018a). I Europa har Norge, Island, Sverige och Finland lägst antibiotikaanvändning i animalieproduktionen, 2,9; 4,7; 12,1; respektive 18,6, mätt i milligram per "population correction unit" (PCU) (European Medicines Agency, 2018b). Danmark kommer på en 9e plats med en konsumtion på 40,8 mg/PCU. PCU innebär att siffrorna är justerade efter populationsstorlek. I rapporten från EMA (2018a) beräknas PCU genom att multiplicera antal levande djur (mjölkkor, får, saggor och hästar) och antal slaktade djur (nötkreatur, getter, grisar, får, fjäderfä, kaniner och kalkoner) med den mest trovärdiga vikten vid antibiotikabehandling. Detta blir den genomsnittliga vikten av landets produktionsdjur. Försäljningen av antibiotika i landet till animalieproduktionen divideras sedan med PCU vilket ger mg/PCU. Cypern, Spanien, Italien och Portugal har högst antibiotikaanvändning, 453,4; 362,5; 294,8; respektive 208, mätt i mg/PCU (European Medicines Agency, 2018b). Det genomsnittliga medelvärdet av antibiotikaanvändning i Europa är 124,6 mg/PCU.

Globalt är de fem länderna med störst antibiotikaanvändning i animalieproduktionen Kina, USA, Brasilien, Indien och Tyskland (Van Boeckel *et al.*, 2015). Van Boeckel *et al.* (2015)

estimerar att år 2030 kommer Mexiko gått om Tyskland i rankningen och BRICS länderna; Brasilien, Ryssland, Indien, Kina och Sydafrika, kommer öka sin antibiotikaanvändning med 99%. Van Boeckel *et al.* (2015) uppskattar att globalt kommer antibiotikaanvändningen inom animalieproduktionen öka med 67% till år 2030. I Thailand används 560,08 mg/PCU antibiotika inom animalieproduktionen (Thai Working Group on Health Policy and Systems Research and on Antimicrobial Resistance (HPSR-AMR), 2018). Kanada hade en antibiotikaanvändning på 141 mg/PCU i animalieproduktionen år 2017 och hamnar i mitten av rankingen sett till Europas konsumtion (Public Health Agency of Canada, 2018). USA utmärker sig från resten av undersökta länder då de inte använder sig av PCU. Istället föreslår de en egen enhet; Target Animal Biomass (TAB), det räknas ut på liknade sätt som PCU. Antibiotikaförsäljningen för ett djurslag divideras med antal djur multiplicerat med deras årliga genomsnittlig vikt (FDA, 2017a). När denna studie skrivs finns detta endast som förslag och är ännu inte helt godkänt, föreslagna siffror för 2014 finns dock vilket antas vara riktiga. Antibiotikaanvändningen för nötkreatur var då 1,284 mg/TAB, för gris 1,862 mg/TAB, för kyckling 0,926 mg/TAB och för kalkon 3,054 mg/TAB.

WHO (2017) har klassat antibiotikaklasser efter hur viktiga de är för humanmedicinen. De mest kritiska antibiotikaklasserna listade bör användas med försiktighet eller inte alls inom animalieproduktionen för att förhindra att resistens för antibiotikan utvecklas och sprids. För att klassificeras med högsta prioritet ska antibiotikan uppfylla alla 5 kriterier: vara enda eller en av begränsade tillgängliga antibiotikum för behandling av allvarliga bakterieinfektioner hos människor; används för att behandla infektioner som kan härledas till icke-mänskliga källor; används i stor utsträckning för allvarliga infektioner i humanmedicinen; omfattande konsumtion generellt inom humanmedicinen; används för att behandla infektioner från icke-mänskliga källor. De mest kritiska antibiotikaklasserna enligt kriterierna är; 3:e, 4:e och 5:e generationen cefalosporiner, glykopeptider, makrolider och ketolider, polymixiner och kinoloner (WHO, 2017). De mest använda antibiotikaklasserna inom animalieproduktionen i Europa är tetracyclin och penicillin (European Medicines Agency, 2018b). Av de listade som kritiska av WHO (2017) används makrolider mest och står för 7% av totala antibiotikaanvändningen inom animalieproduktionen i Europa. Sedan kommer polymixiner samt aminoglykopeptider på 5%, 0,4% kinoloner och 0,2% 3:e och 4:e generationens cefalosporiner. Grekland, Ungern, Polen och Portugal är de länder som har högst användning, mätt i mg/PCU, av WHO's (2017) kritiska antibiotikaklasser 3:e och 4:e generationen cefalosporiner, kinoloner och polymixiner (European Medicines Agency, 2018b).

## **Utveckling av resistens**

Bakterier kan utveckla resistens antingen genom en mutation i bakteriens egna DNA eller genom introduktion av nytt genetiskt material utifrån vilket kan ske med konjunktion, transformation eller transduktion (Bennett *et al.*, 2004). Det finns flera typer av resistensmekanismer. Bakterien kan producera enzymer som hydrolyserar antibiotika (Davies, 1994), som till exempel beta-laktam som hydrolyserar beta-ringen på penicillin och inaktiverar det (Abraham and Chain, 1940). Bakterien kan även producera transfarensler som förändrar antibiotikans struktur och omöjliggör bindning till bakterien (Wright, 2005). Andra mekanismer är en minskning av

permeabiliteten i bakteriens cellvägg, förändring eller täckning av antibiotikans inbindningsmål och effluxmekanismer som pumpar ut antibiotikan från bakterien (Varela and Kumar, 2013). Bakterier kan ha flera av dessa mekanismer och vissa fungerar mot flera olika sorters antibiotika. Om bakterien är resistent mot fler än 3 antibiotikum klassas den som multiresistent (Magiorakos *et al.*, 2012).

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) är en resistensmekanism som genom beta-laktam gör bakterien resistent mot alla penicillin samt 1:a, 2:a och 3:e cefalosporiner. Hög användning av antibiotika, speciellt 3:e generationens cefalosporin, har setts leda till utveckling av ESBL hos bakterier (Paterson and Bonomo, 2005). Resistensen sitter vanligen på plasmider vilket möjliggör överföring mellan bakterier.

Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) producerar toxiner och resistensgenen *mecA* sitter ofta på en plasmid. Förutom resistens mot meticillin ger resistensgenen även motståndskraft mot alla betalaktamantibiotika förutom ceftobiprole en 5:e generationens antibiotika. Betalaktamantibiotika innefattar penicilliner, 1:a, 2:a och 3:e cefalosporiner och karbapenemer (Monecke *et al.*, 2011).

Flertalet studier har visat att det finns ett samband mellan antibiotikaanvändning och antibiotikaresistens. En studie gjord i Europa såg att länder i södra Europa med en högre användning av betalaktamantibiotika och makrolider hade en högre förekomst av penicillinresistenta *Streptococcus pneumoniae* hos människor (*S. Pneumoniae*; PNSP) (Bronzwaer *et al.*, 2002). Det har även påvisats att genom att ge tetracyclin i fodret till kyckling så blir bakteriefloran i tarmen nästan helt resistent mot antibiotikan inom två veckor, och bara inom 48 timmar var mer än 60% av tarmbakterierna tetracyclinresistenta (Levy *et al.*, 1976). Samma studie såg även att bakterierna uppvisade resistens mot andra antibiotikum såsom ampicillin, carbenicillin, streptomycin och sulfonamides. Detta indikerar co-selektion och multiresistensen ökade i frekvens ju längre tid som kycklingarna utfodrades med tetracyclin. En studie i Danmark kunde påvisa att utfodringen av 3:e och 4:e generationens cefalosporiner till grisar inom 12 månader innan slakt ökade förekomsten av extended-spectrum cephalosporin-resistant (ESC) *E. coli* (Agersø *et al.*, 2012a). Studien kunde dock inte visa en signifikant skillnad mellan de gårdar som använt cefalosporiner inom 6 månader innan slakt och de gårdar som ej använt cefalosporiner. Agersø *et al.* (2012a) förklarar detta med ett för litet antal prover.

De flesta studier pekar på att det krävs en viss mängd antibiotika under en viss tidsperiod för att resistensläget ska nå en signifikant nivå (Austin *et al.*, 1999; Bronzwaer *et al.*, 2002). Studien av Olesen *et al.* (2018) visade att låga doser av antibiotika, upprepande gånger, hade störst pådrivande effekt på resistensutvecklingen. Att antibiotikaanvändning i tillväxtfrämjande syfte, där en liten mängd antibiotika ges under en längre period, leder till resistensutveckling och även stimulerar multiresistens är väl erkänt (Marshall and Levy, 2011). När resistensen har fått fäste krävs det ofta betydande sänkningar i antibiotikaanvändningen för att en skillnad ska ses (Austin *et al.*, 1999) och då framförallt minska den lågintensiva användningen (Olesen *et al.*, 2018).

## **Spridning av resistent gener i livsmedelskedjan**

Resistensgener som är belägna på en plasmid kan primärt spridas på tre olika sätt till konsumenten. Genom direktkontakt eller att hela bakterien överlever fram till konsumenten, bakterien har då 100% DNA match mot ursprungsbakterien och genotypen. Plasmiden med resistensgenen kan överföras genom en eller flera olika bakterier och hamna hos konsumenten i en ny sorts bakterie men fortfarande med 100% DNA match mot ursprungliga genotypen. Plasmiden är alltså oförändrad under överföringarna. Tredje spridningssättet är att plasmiden tar upp en eller flera olika gener och modifieras fram till konsumenten, endast bakterien är då 100% match mot ursprungliga. Om plasmiden även överförs till en ny sorts bakterie kan endast en låg DNA match mot ursprungliga resistensen hittas (Marshall and Levy, 2011).

I Nederländerna sågs en ökning av kinolonresistenta campylobacter mellan 1982-1989 hos människor i samband med en ökad användning av fluorokinoloner i kycklingproduktionen (Endtz *et al.*, 1991). På grund av en tydlig spridningsväg mellan kyckling och människa drar Endtz *et al.* (1991) slutsatsen att resistensen uppkom i kycklingproduktionen och spreds därifrån till människor genom livsmedelskedjan. Resistenta bakterier kan även spridas genom direktkontakt med människor, i studien av Levy *et al.* (1976) där kycklingar fick tetracyklin i fodret sågs att resistenta bakterier spred sig till lantbrukarna som hanterade djuren.

*E. coli* används ofta som en indikatorbakterie för antibiotikaresistensens utbredning hos gramnegativa bakterier då den har lätt för att förvärva plasmider, är ofta förekommande i faeces hos djur och är relevant för humanmedicinen (EFSA and ECDC, 2019; Krumperman, 1983). Sedan 2014 är det obligatoriskt inom EU att övervaka antibiotikaresistensen hos *E. coli* i animalieproduktionen och animaliska livsmedel. Det kan underlätta upptäckten av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* och kartläggning av spridningen (EFSA and ECDC, 2019).

Flera studier har sett att det är möjligt med överföring av resistens genom både hela bakterier och genom mobila enheter som plasmider. Det finns dock studier som även pekar på att detta inte är möjligt, vilket bland annat beskrivs av Lazaraus *et al.* (2015). Där drogs slutsatsen att extended-spectrum cephalosporinase (ESC) *E. coli* hos människor kan spridas från animalieproduktionen genom livsmedelskedjan, med kyckling som den största källan. Främst genom överföring av mobila enheter men möjligen även genom hela bakterier.

En studie utförd i Nederländerna hittade samma genotyper av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* i både kycklingkött och hos människor (Overdevest *et al.*, 2011). Overdevest *et al.* (2011) utförde en genomisk jämförelse av genotyperna och såg att *E. coli* generna *bla*<sub>CTX-M-1</sub> och *bla*<sub>TEM-52</sub> tillhörde identiska klonala komplex (clonal complex; CC) vilket ytterligare styrker att det finns ett samband mellan bakterierna. En uppföljande studie hittade att 40% av isolat från människor klassificerades som isolat från kyckling genom kombinerad data om sekvens typ, fylogenetik (phylotyping), ESBL gener, plasmidreplikoner, virulensgener, amplified fragment length polymorphism (AFLP) och pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) (Kluytmans *et al.*, 2013). Resultatet från studien tyder på att överföring av både mobila genetiska element och direkt överföring av hela bakterien mellan kycklingkött och människor är möjligt.

En studie utförd i Danmark där förekomsten av ESC *E. coli* undersöktes hittades samma resistensgener hos kycklingkött och fläskkött som hos människor, *bla*<sub>CTX-M-1</sub> och *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (Agersø *et al.*, 2012a). Det indikerar att ESBL-producerande bakterier hos människor kan här-



stamma från köttprodukter. Även studier i Sverige har utförts där man har undersökt om kyckling skulle kunna vara en smittokälla för ESBL-producerande bakterier hos människor (Börjesson *et al.*, 2016; S. Börjesson *et al.*, 2013; Stefan Börjesson *et al.*, 2013). Resultatet är inte lika tydligt som i studierna av Kluytmans *et al.* (2013) och Overdevest *et al.* (2011) där identiska gener tillhörande samma CC hittades. Överföring av plasmider mellan kyckling och kycklingkött och människor kunde dock inte uteslutas då studierna av Börjesson *et al.* (2013b; a, 2016) hittade gener som återfanns hos humanprover.

En studie som gjordes i Storbritannien undersökte samband mellan ESBL-producerande *E. coli* på kycklingkött och hos människor med speciellt fokus på linjen ST131 (Dhanji *et al.*, 2010). Där sågs ingen direktöverföring av ST131 eller plasmidöverföring av CTX-M-15 ESBL som är den vanligaste sjukdomsframkallande genen i Storbritannien. Däremot hittades gener av *bla*<sub>CTX-M-2</sub> vilket har hittats i isolat från människor i andra studier (Mataseje *et al.*, 2010; Overdevest *et al.*, 2011; Yan *et al.*, 2004). Analyser av prover från tidigare studier i USA och Kanada för att undersöka *E. coli* ST131 spridning från animalieproduktionen till människor (Johnson *et al.*, 2012) visade att isolat från djur och köttprodukter var negativt associerade till isolat från människor och hade lågt samband mellan sig. Det tyder på att ST131 hos människor inte har ursprung från animalieproduktionen.

## Resistensläget i Sverige och resten av världen

Som tidigare nämnt har Sverige en låg förekomst av resistent bakterier i livsmedelskedjan. Enligt den senaste rapporten från Swedres | Svarm (2018) står slaktkyckling för den största delen av resistensen i landet, 34% av slaktkycklingarna hade ESBL-producerande *E. coli* liksom 44% av kycklingköttet insamlat från butik. Av nötköttet bar mindre än 1% på ESBL-producerande *E. coli*. Hos gris hittades 4% ESBL-producerande *E. coli* på slakteriet men ingen förekomst på grisköttet. Totalt hade dock 66% av *Campylobacter coli* från gris någon typ av antibiotikaresistens (Swedres-Svarm, 2018). Ingen förekomst av MRSA hittades hos något djurslag.

En studie utförd i USA hittade *campylobacter* på 22,1% av 719 testade köttprodukter från kyckling, kalkon, gris och nöt, där kyckling stod för största delen av med 70,7% (Zhao *et al.*, 2001). I en uppföljande studie av Ge *et al.* (2003) sågs att 94% av funna *campylobacter* på köttprodukter var resistent mot minst en antibiotika, tetracyklin- och doxycyklinresistans var vanligast. 82% och 77% av kycklingköttet hade resistens mot tetracyklin respektive doxycyklin. Resistensen mot erythromycin och ciprofloxacin var 54% respektive 35% hos kycklingköttet (Ge *et al.*, 2003) och är speciellt intressant då det är två sorters antibiotika som ofta används mot allvarliga campylobacterinfektioner hos människor (Kaakoush *et al.*, 2015; Shane *et al.*, 2017). På senare tid används dock ofta azitromycin på grund av utbredd resistens mot erythromycin (Kaakoush *et al.*, 2015). Enligt rapporten 2015 från The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS), som övervakar antibiotikaresistensen i USA, innehöll 69% av kycklingköttet i affärer resistent *E. coli*, varav 31% var multiresistent. På slakteriet var förekomsten av resistens hos funnen *E. coli* 72% hos kyckling. På grisköttet hittades 45% resistent *E. coli*, varav 12% var multiresistent (FDA, 2017b).

Boonyasiri *et al.* (2014) utförde en omfattande studie i Thailand och undersökte förekomsten av ESBL-producerande bakterier hos personal inom livsmedelsproduktionen, lantbrukare, grisar, kycklingar, färskt fläskkött, färskt och tillagad mat från marknader och olika vattenkällor. Hos livsmedelsproduktionens personal bar 75,5% på ESBL-producerande *E. coli* och hos lantbrukarna var den siffran 56,3%. Det fanns skillnader i resistens mellan östra och norra provinsen där norra provinsen hade en högre frekvens av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* hos lantbrukarna än den östra, 77,8% respektive 44,4%. Av 400 svabbprov från grisar på slakterier förekom *Enterobacteriaceae* på 369 prover, varav 65,3% var ESBL-producerande *E. coli*. På färskt fläskkött hittades 13,3% ESBL-producerande *E. coli*. Hos slaktkyckling hittades 38,8% ESBL-producerande *Enterobacteriaceae*, varav 97,0% var *E. coli* bakterier. På färskt kött från kyckling, gris, nöt och fisk hittades 35,7%, 53,3%, 36,4% respektive 35,7% ESBL-producerande *Enterobacteriaceae*. I tillagad mat hittades resistens endast på två olika maträtter med 20% ESBL-producerande *E. coli* i båda, i malet kött och grillat kött. Vissa variationer sågs mellan de olika geografiska områdena vilket författarna antar bero på skillnader i produktionsform och antibiotikaanvändning (Boonyasiri *et al.*, 2014).

I en studie gjord på Island undersöktes förekomsten av resistent *E. coli* på grisar och kycklingar på slakteriet, gris- och kycklingkött, slakteripersonal och hos öppenvården (Thorsteinsdottir *et al.*, 2009). Av prov från blindtarm hos gris hade 54,1% resistens mot minst en antibiotika och 22% av dem var multiresistenta. På fläskköttet hittades 28% resistent bakterier varav 6% var multiresistent. Den vanligaste resistensen var mot tetracyklin både i blindtarmsproverna och köttet. Hos kyckling bar 33,6% på resistent *E. coli* i blindtarmen, varav 14,5% var multiresistenta. På kycklingköttet hittades dock 52% resistens, varav 14,6% var multiresistenta. Det mest frekventa resistensmönstret var mot ampicillin, ciprofloxacin, nalidixid acid, tetracyklin, sulphamethoxazole, trimethoprim och florfenicol både blindtarmsproverna och i kycklingköttet. Resistensmönstret återfanns även hos en av personalen på slakteriet vilket tyder på att det skett en överföring av resistens däremellan. Av slakteripersonalen bar 9% på resistent *E. coli*.

Under perioden 2009 till 2018 utfördes två studier i Spanien där de undersökte förekomsten och utveckling av MRSA på grisar (Abreu *et al.*, 2019; Morcillo *et al.*, 2012). Undersökningen gjordes genom svabbprover av grisarnas näshåla på slakteriet efter koldioxidbedövning. Av 125 undersökta grisar bar 112 (89,6%) på MRSA under den senaste studien (Abreu *et al.*, 2019) vilket var en liten ökning från den första studien då 85,7% bar på MRSA (Morcillo *et al.*, 2012). I studien av Abreu *et al.* (2019) var alla "livestock associated" MRSA (LA-MRSA), har sitt ursprung från djur, av sekvens typen 398 (sequence type; ST398). ST398 har visats vara globalt utbredd och kan överföras och smitta människor genom direktkontakt med djur (Goerge *et al.*, 2017; Monaco *et al.*, 2013; Reynaga *et al.*, 2016; Sahibzada *et al.*, 2017).

En kanadensisk studie undersökte förekomsten av MRSA på kyckling- och kalkonkött genom att mixa köttet med en buffert och sedan odla och analysera resultatet med PCR (Abdallahman *et al.*, 2015). Av 114 analyserade kycklingprover innehöll 42,1% *S. aureus* varav 2 prover, 1,8%, var MRSA. I 64,2% av kalkonproverna hittades *S. aureus* men däremot ingen MRSA. De båda MRSA proverna från kyckling var "community-associated" (CA-MRSA), ursprung från människor, vilket indikerar en oaktasam hantering i livsmedelskedjan. *S. Aureus* bakterierna hade en hög resistens mot ampicillin (94.6%), tetracycline (72%), penicillin (70.8%) och doxycycline (62.5%). Hos kalkon och kyckling var 79% respektive 26% multiresistenta.

I Danmark gjordes en studie på grisar och fläskkött för att undersöka förekomsten av MRSA (Agersø *et al.*, 2012b). Även här gjordes svabbprover i grisarnas näshåla på slakteriet efter koldioxidbedövning. Köttproverna samlades in slumpmässigt från affärer i samtliga danska regioner, både färska och frysta produkter. Av 789 insamlade svabbprover var 101 positiva för MRSA (12,8%) och majoriteten, 94,1%, tillhörde CC398. Av danskt ursprung undersöktes 153 fläskkött, 121 kycklingkött och 143 nötköttsprover, inräknat kött av utländskt ursprung undersöktes totalt 865 köttprover. Kycklingkött hade högst förekomst av MRSA med 18%, alla från Tyskland och Frankrike, danskt kycklingkött hade 0% MRSA. Av danskt ursprung innehöll 2% av nötköttet och 7% av fläskköttet MRSA. I linje med tidigare nämnd studie (Abreu *et al.*, 2019) tillhörde all funnen MRSA på gris CC398.

Samtliga studier om resistensläget i länderna presenteras i Tabell 1 för att ge en mer överskådlig och tydlig bild av resistensläget kopplat till antibiotikaanvändning.

**Tabell 1.** Översikt över resistensläget och antibiotikaanvändningen i undersökta länder. Sorterat på djur och nivå och antibiotikaanvändning

Land	ANTIBIOTIKA- ANVÄNDNING i mg/PCU	Antibiotikaresistens i %	Bakterie/ resistensmekanism	Djur och nivå	Referens
Island	4,7	28	<i>E. coli</i>	Gris - affär	(Thorsteinsdottir <i>et al.</i> , 2009)
Sverige	12,1	0	ESBL	Gris - affär	(Swedres-Svarm, 2018)
Danmark	40,8	7	MRSA	Gris - affär	(Agersø <i>et al.</i> , 2012b)
Thailand	560,08	13,3	ESBL	Gris - affär	(Boonyasiri <i>et al.</i> , 2014)
USA	1862*	45	<i>E. coli</i>	Gris - affär	(FDA, 2017a)
Island	4,7	54,1	<i>E. coli</i>	Gris - slakteri	(Thorsteinsdottir <i>et al.</i> , 2009)
Sverige	12,1	66	<i>Campylobacter</i>	Gris - slakteri	(Swedres-Svarm, 2018)
Sverige	12,1	4	ESBL	Gris - slakteri	(Swedres-Svarm, 2018)
Sverige	12,1	0	MRSA	Gris - slakteri	(Swedres-Svarm, 2018)
Danmark	40,8	12,8	MRSA	Gris - slakteri	(Agersø <i>et al.</i> , 2012b)
Spanien	362,5	89,6	MRSA	Gris - slakteri	(Abreu <i>et al.</i> , 2019)
Thailand	560,08	65,3	ESBL	Gris - slakteri	(Boonyasiri <i>et al.</i> , 2014)
Island	4,7	52	<i>E. coli</i>	Kyckling - affär	(Thorsteinsdottir <i>et al.</i> , 2009)
Sverige	12,1	44	ESBL	Kyckling - affär	(Swedres-Svarm, 2018)
Danmark	40,8	18	MRSA	Kyckling - affär	(Agersø <i>et al.</i> , 2012b)
Kanada	141	1,8	MRSA	Kyckling - affär	(Abdalahman <i>et al.</i> , 2015)
Thailand	560,08	35,7	ESBL	Kyckling - affär	(Boonyasiri <i>et al.</i> , 2014)
USA	926*	82	<i>Campylobacter</i>	Kyckling - affär	(Ge <i>et al.</i> , 2003)
USA	926*	69	<i>E. coli</i>	Kyckling - affär	(FDA, 2017a)
Island	4,7	33,6	<i>E. coli</i>	Kyckling - slakteri	(Thorsteinsdottir <i>et al.</i> , 2009)
Sverige	12,1	34	ESBL	Kyckling - slakteri	(Swedres-Svarm, 2018)
Sverige	12,1	0	MRSA	Kyckling - slakteri	(Swedres-Svarm, 2018)
Thailand	560,08	38,8	ESBL	Kyckling - slakteri	(Boonyasiri <i>et al.</i> , 2014)
USA	926*	72	<i>E. coli</i>	Kyckling - slakteri	(FDA, 2017a)
Sverige	12,1	1	ESBL	Nöt - affär	(Swedres-Svarm, 2018)
Danmark	40,8	2	MRSA	Nöt - affär	(Agersø <i>et al.</i> , 2012b)
Thailand	560,08	36,4	ESBL	Nöt - affär	(Boonyasiri <i>et al.</i> , 2014)
Sverige	12,1	0	ESBL	Nöt - slakteri	(Swedres-Svarm, 2018)

\* 1000 mg/TAB

## Diskussion

Den här litteraturgenomgången har undersökt ett flertal studier från olika delar av världen i ett försök att undersöka kopplingen mellan antibiotikaanvändningen och spridningen av antibiotikaresistens. Länderna som valdes är belägna både inom och utanför Europa och har olika nivåer av antibiotikaanvändning för att kunna hitta kopplingar mellan antibiotikaanvändning och resistensutveckling. Svårigheten med att rättvist jämföra siffrorna är många då länderna använder olika insamlingsmetoder av landets antibiotikaanvändning. I alla länder är det inte obligatoriskt att rapportera in försäljningen, var data kommer ifrån och vilken typ av data kan även variera vilket gör att strikta jämförelser mellan länder försvåras. För att underlätta jämförelse mellan länder räknas antibiotikaanvändning ofta om till mg/PCU. Genom att jämföra antibiotikaanvändningen i PCU så blir resultatet rättvist för de länder som har stor animalieproduktion och därmed också använder antibiotika i högre grad. Ifall endast landets totala antibiotikakonsumtion beaktas utan att ta hänsyn till skalan på animalieproduktion blir det ett ojämförbart resultat då länder kan ha hög antibiotikaanvändning totalt men låg användning per djurenhet. Detta förutsätter dock att det finns statistik över antalet djur i landet. USA är det enda landet med i den här studien som inte använder sig av mg/PCU utan av mg/TAB. Då de räknas ut på liknande sätt ger det en indikation om hur stor eller liten användningen är jämfört med de andra länderna. PCU skrivs per 1000 mg vilket inte TAB gör vilket gör att siffrorna ser ut att vara väldigt små men vid multiplikation av TABs siffror med 1000 blir siffrorna jämförbara och synliggör den höga konsumtionen i USA.

Frekvensen av resistens varierar beroende på bredden på analysen, hur många antibiotikum som testas och vilka analysmetoder som används. En bredare analys som undersöker förekomsten av generell resistens mot många antibiotikum kommer troligen att hitta högre förekomst än en studie som endast analyserar proverna för en viss typ av resistensmekanism. Även hur författarna har presenterat sitt resultat påverkar, ifall det presenteras som procent av totala antal prover, av isolat eller av funna bakterier. Hänsyn togs till detta och omräkning gjordes där det var möjligt till procent av totala antal prover. Vilken tidpunkt på och vilket år som proverna samlades in kan även det påverka hur mycket resistens som hittas då mer och mindre antibiotika kan användas beroende på säsong och vissa år kan vara värre än andra. Eftersom studierna i den här studien är från olika år och även olika säsonger påverkar även det jämförbarheten negativt.

Som tidigare nämnt används *E. coli* ofta som en indikatorbakterie som kan spegla resistensläget bland gram-negativa bakterier i ett land (EFSA and ECDC, 2019; Krumperman, 1983). I den här studien har inte förekomsten av resistent *E. coli* undersökts i alla länder vilket försvårar en jämförelse mellan länderna, vilket kan ses i Tabell 1. Ett förslag för framtida studier är därmed att undersöka förekomsten av *E. coli* som bär på resistens och pröva om det går att hitta någon korrelation till antibiotikaanvändningen i landet.

Resistensläget i Sverige, USA, Thailand, Kanada, Island, Spanien och Danmark undersöktes där resistens hos *Campylobacter*, *S. aureus* och *Enterobacteriaceae* togs med. Dessa bakterier är vanligt förekommande i hela världen och finns i normalfloran hos både djur och människor men kan vid gynnsamma förhållanden framkalla sjukdom. Därav kan en jämförelse mellan länder ske oavsett geografiskt läge. Sett endast till bakterie/resistensmekanism så är det land med

högst antibiotikaresistens inom *Campylobacter*, *E. coli*, MRSA och ESBL ett land med hög antibiotikaanvändning. USA har högst antibiotikaresistens på *Campylobacter* och *E. coli*, Thailand på ESBL och Spanien på MRSA. Detta stärker hypotesen om att hög antibiotikaanvändning leder till mer resistenta bakterier.

Beroende på bakterie och resistensmekanism är olika smittor av varierande allvarlighetsgrad. Att smittas av MRSA eller ESBL-producerande *E. coli* är till exempel mer allvarligt än att smittas av *E. coli* resistent mot en sorts antibiotika, därför togs även bakterie/resistensmekanism med i Tabell 1. Sverige har lägre förekomst av ESBL-producerande *E. coli* än Thailand i samtliga djurslag förutom på kycklingkött och har lägst eller ingen förekomst alls av MRSA av alla länder. Förekomst av MRSA hittades endast på slakteri i Sverige vilket innebär att även köttet kan antas vara fritt från MRSA. Spanien har hög antibiotikaresistens på MRSA på grisar på slakteriet jämfört med Danmark och Sverige. Cirka 9 av 10 grisar bär på MRSA i Spanien jämfört med Danmarks 1 av 10, Sverige har ingen förekomst. Både Spanien och Thailand har en mycket högre antibiotikaanvändning än Sverige och Danmark. Detta indikerar att hög antibiotikaanvändning leder till mer multiresistenta bakterier och att låg antibiotikaanvändning leder till låg förekomst av multiresistens.

I Tabell 1 kan ett samband ses mellan mycket hög antibiotikaanvändning och hög förekomst av antibiotikaresistens. Landet som har högst antibiotikaresistens, oberoende av bakterie/resistensmekanism, är landet med högst antibiotikaanvändning, förutom grisar på slakteri där landet med näst högst antibiotikaanvändning har högst antibiotikaresistens och på nötkött där endast en studie finns med. USA har högst antibiotikaresistens på fläskkött, kycklingkött och kyckling på slakteri och Thailand har högst på nötkött och gris på slakteri. Detta bekräftar hypotesen om att hög antibiotikaanvändning leder till mer resistenta bakterier. Dock är antalet studier i denna litteraturgenomgång för lågt för att några generella slutsatser ska kunna dras och gäller strikt för denna studie. Eftersom endast en studie finns med på nötkreatur på slakteri kan inga slutsatser dras med avseende på djur och nivå. Däremot sett till resistensmekanismen ESBL, då det tydliggör Sveriges låga förekomst av ESBL-producerande bakterier.

Ingen ESBL-producerande *E. coli* hittades i Sverige på fläskköttet och endast 1% på nötköttet, till skillnad mot USA som hade 45% resistenta *E. coli* på fläskköttet och Thailand som hade 36,5% ESBL-producerande *E. coli* på nötköttet. Köttet kan även antas vara fritt från MRSA som tidigare nämnt. Detta styrker hypotesen om att svenskt fläsk- och nötkött har en lägre andel resistenta bakterier än länder med hög antibiotikaanvändning.

Samtliga länder hade högst antibiotikaresistens på kycklingkött (Tabell 1) och den högsta resistensen på köttprodukter hittades även där, USA med 82% campylobacter. Detta bekräftar hypotesen att kyckling har en högre andel resistenta bakterier än andra köttprodukter.

Även Sverige har hög antibiotikaresistens på kyckling, både i slakteriet och i affär, och på *campylobacter* på gris, se Tabell 1. Den höga resistensen hos slaktkyckling trots låg antibiotikaanvändning tros bero på användning av cefalosporiner högre upp i avelspyramiden då resistensen kan överföras vertikalt (Stefan Börjesson *et al.*, 2013; Bortolaia *et al.*, 2010; Persoons *et al.*, 2011). Det har även föreslagits att kors-kontamination vid slakt kan vara en anledning till högre resistens hos kyckling (Collineau *et al.*, 2018). Antibiotikaanvändning i avelspyramiden och kors-kontamination är två förklaringar till varför antibiotikaresistensen hos kyckling var högt i

Sverige men även i andra länder med låg antibiotikaanvändning. *Campylobacterna* som hittades på gris var inte resistent mot antibiotikan som man vanligtvis behandlar campylobacterinfektion med, erythromycin, utan mot streptomycin men är trots det alarmerande då resistensen kan överföras till andra bakterier (Swedres-Svarm, 2018).

Inget tydligt samband kan ses mellan låg antibiotikaanvändning och låg antibiotikaresistens. Island som har lägst antibiotikaanvändning av de länder undersökta i studien har hög antibiotikaresistens och har högre siffror än Thailand, som har avsevärt högre antibiotikaanvändning, både på fläsk- och kycklingkött, se Tabell 1. I studien på Island av Thorsteinsdottir *et al.* (2009) presenteras resultatet som procent av funna bakterieisolat vilket gör att deras resultat kan visa högre siffror än om de hade presenterat det som procent av insamlade prover. Detta eftersom prover innehållande resistens kan använts till två eller fler isolat och på så sätt öka andelen resistens som hittas. Det skulle till viss del kunna förklara varför Island har så pass hög antibiotikaresistens i förhållande till sin låga antibiotikaanvändning. Thorsteinsdottir *et al.* (2009) föreslår fodret som en möjlig källa till resistent *E. coli*.

Flertalet studier visade på att köttprodukter var en möjlig källa till resistent bakterier hos människor (Agersø *et al.*, 2012a; Börjesson *et al.*, 2016; S. Börjesson *et al.*, 2013; Stefan Börjesson *et al.*, 2013; Kluytmans *et al.*, 2013; Lazarus *et al.*, 2015; Overdevest *et al.*, 2011). Samtliga studier i arbetet angående spridning av resistens uppgav kycklingkött som den största källan till smitta, ändock inte den enda. Detta stärks genom att antibiotikaresistensen för ESBL och *E. coli* på kycklingkött och kyckling på slakteri var högt för samtliga länder oavsett antibiotikaanvändning (Tabell 1). Det skulle kunna vara en anledning till varför kycklingkött ses som en riskprodukt. Samtliga studier kom fram till att spridning av resistens genom plasmider var möjligt eller inte kunde uteslutas. Dock var det inte någon konsensus angående möjligheten för hela bakterier att överföras genom livsmedel. Studierna undersökte allihop förekomsten och spridningen av resistent *Enterobacteriaceae*, med största delen *E. coli*. Vilket innebär att ingen slutsats kan dras om spridningen av andra resistentmekanismer som inte överförs med plasmider. Eftersom antibiotikaresistens hittades både på slakteri och kött innebär det en smittorisk både att hantera djur och konsumera köttprodukter. Hur stor den risken är har dock inte undersökts i den här studien utan är ett förslag för framtida forskning. Den bör innehålla en riskanalys och förslagsvis användas sig av riktlinjerna från *Codex Alimentarius* som är riktlinjer för just riskanalyser för livsmedelsburen antibiotikaresistens (CAC/CL, 2011).

För att hindra att resistensen sprids och skapar ännu större problem än det gör idag och för att förhindra eller åtminstone sakta ner utveckling finns det flera åtgärder som bör vidtas. Ett samarbete mellan flera olika myndigheter, både veterinär- och humanmedicinska med ett One Health perspektiv, krävs för att kunna kartlägga och minska spridningen av antibiotikaresistens. I Sverige har vi ett fungerande system med Swedres | Svarm och liknande bör implementeras i alla länder som har ekonomisk möjlighet. Låginkomstländer som inte har ekonomisk eller politisk möjlighet att upprätta sådana samarbeten bör få hjälp från omvärlden då resistens inte begränsas av landsgränser utan kan spridas med import, export av varor och djur och av resande. Antibiotikaresistent bakterier och gener kan även spridas till miljön genom till exempel gödsel och från miljön vidare till människor (Martinez, 2009).

Det är inte endast antibiotikaanvändningen som avgör hur stort resistensproblemet i ett land är utan även djurvårdningen påverkar. Djurvården i Sverige är mycket god sett till resten av Europa och har oftast strängare regler kring djurvårdning än vad EU kräver (EconWelfare, 2010). Island, Kanada, Thailand och USA är inte medlemmar i EU vilket innebär att de inte lyder under EU:s djurskyddslag. Vid införandet av förbud av antibiotika i tillväxtfrämjande syfte i Sverige 1986 sågs först en ökning av antibiotikaanvändningen men som sedan halverades till 1993 genom förbättrade skötselrutiner (Wierup, 2001). Ett friskt djur behöver inte antibiotika. Att förbjuda antibiotikaanvändning i tillväxtfrämjande syfte utan att förbättra djurvården riskerar att öka användningen av antibiotika då fler djur blir sjuka och måste behandlas (Mathew *et al.*, 2007). Utan ett gott smittskydd riskerar även smittan att spridas till fler individer och gårdar vilket kräver ännu mer antibiotikabehandling och selekterar för antibiotikaresistens. Det riskerar att inte bara försämra djurvården utan innebär även en ökad kostnad för lantbrukaren genom höga veterinärkostnader. En försämring i djurvården påverkar även produktionen negativt och djur riskerar att behöva avlivas om behandlingen inte fungerar på grund av resistenta bakterier. Detta innebär att lantbrukaren får en sämre lönsamhet i produktionen och behöver rekrytera mer djur vilket även det innebär en kostnad. Förutom för lantbrukaren innebär resistenta bakterier även en samhällskostnad eftersom resistenta bakterier kan spridas till människor. Resistenta bakterier är mer svårbehandlade och ofta kräver en längre sjukhusvistelse vilket innebär både kostnader för sjukvården och för den enskilda individen genom inkomstbortfall (O'Neill, 2016). Att minska antibiotikaanvändningen och samtidigt förbättra djurvården leder alltså till en mer hållbar animalieproduktion både ur ett ekonomiskt och socialt perspektiv. Konkreta förslag på hur det ska uppnås är genom att ha god kunskap om skötsel av djuren, djuranpassande produktionssätt, ett fungerande smittskydd och avel på hållbara, friska djur.

## **Slutsats**

Resistenta bakterier förekommer på köttet både i slakteriet och i affären. Mängden varierar dock mellan länder och inom olika köttprodukter. Av sammanställda studier ses att länder med hög antibiotikaanvändning har en högre förekomst av antibiotikaresistenta bakterier både på slakteriet och i affären. Kyckling har en högre andel resistenta bakterier än fläsk- och nötkött i samtliga undersökta länder. Svenskt fläsk- och nötkött har lägre andel resistenta bakterier än kött från länder med högre antibiotikaanvändning. Dessa slutsatser stämmer överens med hypoteserna givna i introduktionen dock är antibiotikaresistens är ett komplext ämne där många olika faktorer spelar in vilket försvårar en jämförelse mellan länder. Mer forskning behövs för att ta fram internationella mätmetoder och enheter för att kunna dra allmängiltiga slutsatser.



## Referenser

- Abdalrahman, L.S., Stanley, A., Wells, H., Fakhr, M.K., 2015. Isolation, Virulence, and Antimicrobial Resistance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) Strains from Oklahoma Retail Poultry Meats. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12, 6148–6161. <https://doi.org/10.3390/ijerph120606148>
- Abraham, E.P., Chain, E., 1940. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature* 146, 837. <https://doi.org/10.1038/146837a0>
- Abreu, R., Rodríguez-Álvarez, C., Lecuona, M., Castro, B., González, J.C., Aguirre-Jaime, A., Arias, Á., 2019. Increased Antimicrobial Resistance of MRSA Strains Isolated from Pigs in Spain between 2009 and 2018. *Vet. Sci.* 6, 38. <https://doi.org/10.3390/vetsci6020038>
- Agersø, Y., Aarestrup, F.M., Pedersen, K., Seyfarth, A.M., Struve, T., Hasman, H., 2012a. Prevalence of extended-spectrum cephalosporinase (ESC)-producing *Escherichia coli* in Danish slaughter pigs and retail meat identified by selective enrichment and association with cephalosporin usage. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 582–588. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr507>
- Agersø, Y., Hasman, H., Cavaco, L.M., Pedersen, K., Aarestrup, F.M., 2012b. Study of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Danish pigs at slaughter and in imported retail meat reveals a novel MRSA type in slaughter pigs. *Vet. Microbiol.* 157, 246–250. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.023>
- Austin, D.J., Kristinsson, K.G., Anderson, R.M., 1999. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 1152–1156.
- Bennett, P.M., Livesey, C.T., Nathwani, D., Reeves, D.S., Saunders, J.R., Wise, R., 2004. An assessment of the risks associated with the use of antibiotic resistance genes in genetically modified plants: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 53, 418–431. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh087>
- Boonyasiri, A., Tangkoskul, T., Seenama, C., Saiyarin, J., Tiengrim, S., Thamlikitkul, V., 2014. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in healthy adults, foods, food animals, and the environment in selected areas in Thailand. *Pathog. Glob. Health* 108, 235–245. <https://doi.org/10.1179/2047773214Y.0000000148>
- Börjesson, Stefan, Bengtsson, B., Jernberg, C., Englund, S., 2013. Spread of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates in Swedish broilers mediated by an *incI* plasmid carrying *bla*CTX-M-1. *Acta Vet. Scand.* 55, 3. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-55-3>
- Börjesson, S., Jernberg, C., Brolund, A., Edquist, P., Finn, M., Landén, A., Olsson-Liljequist, B., Wisell, K.T., Bengtsson, B., Englund, S., 2013. Characterization of plasmid-mediated AmpC-producing *E. coli* from Swedish broilers and association with human clinical isolates. *Clin. Microbiol. Infect.* 19, E309–E311. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12192>
- Börjesson, S., Ny, S., Egervärn, M., Bergström, J., Rosengren, Å., Englund, S., Löfmark, S., Byfors, S., 2016. Limited Dissemination of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase- and Plasmid-Encoded AmpC-Producing *Escherichia coli* from Food and Farm Animals, Sweden. *Emerg. Infect. Dis.* 22. <https://doi.org/10.3201/eid2204.151142>
- Bortolaia, V., Bisgaard, M., Bojesen, A.M., 2010. Distribution and possible transmission of ampicillin- and nalidixic acid-resistant *Escherichia coli* within the broiler industry. *Vet. Microbiol.* 142, 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.10.024>
- Bronzwaer, S.L.A.M., Cars, O., Buchholz, U., Mölstad, S., Goetsch, W., Veldhuijzen, I.K., Kool, J.L., Sprenger, M.J.W., Degener, J.E., European Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2002. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 278–282. <https://doi.org/10.3201/eid0803.010192>
- CAC/CL, 2011. GUIDELINES FOR RISK ANALYSIS OF FOODBORNE ANTIMICROBIAL RESISTANCE.

- Collineau, L., Carmo, L.P., Endimiani, A., Magouras, I., Müntener, C., Schüpbach-Regula, G., Stärk, K.D.C., 2018. Risk Ranking of Antimicrobial-Resistant Hazards Found in Meat in Switzerland. *Risk Anal.* 38, 1070–1084. <https://doi.org/10.1111/risa.12901>
- Davies, J., 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264, 375–382.
- Dhanji, H., Murphy, N.M., Doumith, M., Durmus, S., Surman Lee, S., Hope, R., Woodford, N., Livermore, D.M., 2010. Cephalosporin resistance mechanisms in *Escherichia coli* isolated from raw chicken imported into the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 2534–2537. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq376>
- EconWelfare, 2010. Good animal welfare in a socio-economic context: Project to promote insight on the impact for the animal, the production chain and society of upgrading animal welfare standards. Final report (No. 29).
- EFSA, ECDC, 2019. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017 (EFSA Journal 2019;17 (2):5598 No. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5598>), EFSA Journal 2019.
- Endtz, H.P., Ruijs, G.J., van Klingeren, B., Jansen, W.H., van der Reyden, T., Mouton, R.P., 1991. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.* 27, 199–208.
- European Medicines Agency, 2018a. Antimicrobial resistance in veterinary medicine [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance-veterinary-medicine> (accessed 4.28.19).
- European Medicines Agency, 2018b. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016 (No. EMA/275982/2018). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption.
- FDA, 2017a. FDA's Proposed Method for Adjusting Data on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals, Using a Biomass Denominator.
- FDA, 2017b. 2015 NARMS Integrated Report.
- Folkhälsomyndigheten, 2017. Reviderad tvärssektoriell handlingsplan mot antibiotikaresistens 2018–2020, Artikelnummer 18002. Solna.
- Folkhälsomyndigheten, 2014. Svenskt arbete mot antibiotikaresistens (No. ISBN 978-91-7603-129-2). Stockholm.
- Ge, B., White, D.G., McDermott, P.F., Girard, W., Zhao, S., Hubert, S., Meng, J., 2003. Antimicrobial-Resistant *Campylobacter* Species from Retail Raw Meats. *Appl. Environ. Microbiol.* 69, 3005–3007. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.5.3005-3007.2003>
- Goerge, T., Lorenz, M.B., van Alen, S., Hübner, N.-O., Becker, K., Köck, R., 2017. MRSA colonization and infection among persons with occupational livestock exposure in Europe: Prevalence, preventive options and evidence. *Vet. Microbiol., SI: Antimicrobial Resistance* 200, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.10.027>
- Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., A, A., I, F., D, B., J, V., DL, M., AA, N., L, R., Huovinen, P., P, P., Philippe, C., Guillemot, D., Kern, W., Schröder, H., Giamarellou, H., Antoniadou, A., Davey, P., 2005. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: A Cross-National Database Study. *The Lancet* 365, 579–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0)
- Johnson, J.R., Nicolas-Chanoine, M.-H., DebRoy, C., Castanheira, M., Robicsek, A., Hansen, G., Weissman, S., Urban, C., Platell, J., Trott, D., Zhanel, G., Clabots, C., Johnston, B.D., Kuskowski, M.A., 2012. Comparison of *Escherichia coli* ST131 Pulsotypes, by Epidemiologic Traits, 1967–2009. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 598–607. <https://doi.org/10.3201/eid1804.111627>
- Kaakoush, N.O., Castaño-Rodríguez, N., Mitchell, H.M., Man, S.M., 2015. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 687–720. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>
- Kluytmans, J.A.J.W., Overdeest, I.T.M.A., Willemsen, I., Kluytmans-van den Bergh, M.F.Q., van der

- Zwaluw, K., Heck, M., Rijnsburger, M., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., Savelkoul, P.H.M., Johnston, B.D., Gordon, D., Johnson, J.R., 2013. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* From Retail Chicken Meat and Humans: Comparison of Strains, Plasmids, Resistance Genes, and Virulence Factors. *Clin. Infect. Dis.* 56, 478–487. <https://doi.org/10.1093/cid/cis929>
- Krumperman, P.H., 1983. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. *Appl. Environ. Microbiol.* 46, 165–170.
- Lazarus, B., Paterson, D.L., Mollinger, J.L., Rogers, B.A., 2015. Do Human Extraintestinal *Escherichia coli* Infections Resistant to Expanded-Spectrum Cephalosporins Originate From Food-Producing Animals? A Systematic Review. *Clin. Infect. Dis.* 60, 439–452. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu785>
- Levy, S.B., FitzGerald, G.B., Macone, A.B., 1976. Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *N. Engl. J. Med.* 295, 583–588. <https://doi.org/10.1056/NEJM197609092951103>
- Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske, C.G., Harbarth, S., Hindler, J.F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D.L., Rice, L.B., Stelling, J., Struelens, M.J., Vatopoulos, A., Weber, J.T., Monnet, D.L., 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18, 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Marshall, B.M., Levy, S.B., 2011. Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clin. Microbiol. Rev.* 24, 718–733. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-11>
- Martinez, J.L., 2009. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ. Pollut.* 157, 2893–2902. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>
- Mataseje, L.F., Baudry, P.J., Zhanel, G.G., Morck, D.W., Read, R.R., Louie, M., Mulvey, M.R., 2010. Comparison of CMY-2 plasmids isolated from human, animal, and environmental *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. from Canada. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 67, 387–391. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.027>
- Mathew, A.G., Cissell, R.L., Liamthong, S., 2007. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. *Foodborne Pathog. Dis.* 4, 115–133. <https://doi.org/10.1089/fpd.2006.0066>
- Monaco, M., Pedroni, P., Sanchini, A., Bonomini, A., Indelicato, A., Pantosti, A., 2013. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* responsible for human colonization and infection in an area of Italy with high density of pig farming. *BMC Infect. Dis.* 13, 258. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-258>
- Monecke, S., Coombs, G., Shore, A.C., Coleman, D.C., Akpaka, P., Borg, M., Chow, H., Ip, M., Jatzwauk, L., Jonas, D., Kadlec, K., Kearns, A., Laurent, F., O'Brien, F.G., Pearson, J., Ruppelt, A., Schwarz, S., Scicluna, E., Slickers, P., Tan, H.-L., Weber, S., Ehrlich, R., 2011. A Field Guide to Pandemic, Epidemic and Sporadic Clones of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *PLOS ONE* 6, e17936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017936>
- Morcillo, A., Castro, B., Rodríguez-Álvarez, C., González, J.C., Sierra, A., Montesinos, M.I., Abreu, R., Arias, Á., 2012. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and pig workers in Tenerife, Spain. *Foodborne Pathog. Dis.* 9, 207–210. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.0982>
- O'Neill, J., 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations (Review). Review on antimicrobial resistance, London, United States.
- Olesen, S.W., Barnett, M.L., MacFadden, D.R., Brownstein, J.S., Hernández-Díaz, S., Lipsitch, M., Grad, Y.H., 2018. The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. *eLife* 7. <https://doi.org/10.7554/eLife.39435>
- Overdeest, I., Willemsen, I., Rijnsburger, M., Eustace, A., Xu, L., Hawkey, P., Heck, M., Savelkoul, P., Vandenbroucke-Grauls, C., van der Zwaluw, K., Huijsdens, X., Kluytmans, J., 2011. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands. *Emerg.*

- Infect. Dis. 17, 1216–1222. <https://doi.org/10.3201/eid1707.110209>
- Paterson, D.L., Bonomo, R.A., 2005. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases: a Clinical Update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18, 657–686. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>
- Persoons, D., Haesebrouck, F., Smet, A., Herman, L., Heyndrickx, M., Martel, A., Catry, B., Berge, A.C., Butaye, P., Dewulf, J., 2011. Risk factors for ceftiofur resistance in *Escherichia coli* from Belgian broilers. *Epidemiol. Infect.* 139, 765–771. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001524>
- Public Health Agency of Canada, 2018. CANADIAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM UPDATE 2018.
- Reynaga, E., Navarro, M., Vilamala, A., Roure, P., Quintana, M., Garcia-Nuñez, M., Figueras, R., Torres, C., Lucchetti, G., Sabrià, M., 2016. Prevalence of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs and pig farm workers in an area of Catalonia, Spain. *BMC Infect. Dis.* 16. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2050-9>
- Sahibzada, S., Abraham, S., Coombs, G.W., Pang, S., Hernández-Jover, M., Jordan, D., Heller, J., 2017. Transmission of highly virulent community-associated MRSA ST93 and livestock-associated MRSA ST398 between humans and pigs in Australia. *Sci. Rep.* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04789-0>
- Shane, A.L., Mody, R.K., Crump, J.A., Tarr, P.I., Steiner, T.S., Kotloff, K., Langley, J.M., Wanke, C., Warren, C.A., Cheng, A.C., Cantey, J., Pickering, L.K., 2017. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 65, e45–e80. <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>
- SVA, 2019. Övervakning - Antibiotika [WWW Document]. SVA. URL <https://www.sva.se/antibiotika/overvakning> (accessed 4.28.19).
- Swann, M., 1969. Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Her Majesty's Stationery Office, London, United States.
- Swedres-Svarm, 2018. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden (No. ISSN 1650-6332). Solna/Uppsala.
- Thai Working Group on Health Policy and Systems Research, on Antimicrobial Resistance (HPSR-AMR), 2018. Consumption of antimicrobial agents in Thailand in 2017. Nonthaburi.
- Thorsteinsdottir, T., Haraldsson, G., Fridriksdottir, V., Kristinsson, K., Gunnarsson, E., 2009. Prevalence and Genetic Relatedness of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* Isolated From Animals, Foods and Humans in Iceland. *Zoonoses Public Health* 57, 189–96. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01256.x>
- Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A., Laxminarayan, R., 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Varela, M., Kumar, S., 2013. Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. pp. 522–534.
- WHO, 2017. Critically important antimicrobials for human medicine, 5th revision [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/> (accessed 4.24.19).
- Wierup, M., 2001. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microb. Drug Resist. Larchmt.* N 7, 183–190. <https://doi.org/10.1089/10766290152045066>
- Wright, G.D., 2005. Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Mechanisms of Antimicrobial Resistance: Opportunities for New Targeted Therapies 57, 1451–1470. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.002>
- Xie, T., Liu, W., Anderson, B.D., Liu, X., Gray, G.C., 2017. A system dynamics approach to understanding the One Health concept. *PLOS ONE* 12, e0184430. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184430>
- Yan, J.-J., Hong, C.-Y., Ko, W.-C., Chen, Y.-J., Tsai, S.-H., Chuang, C.-L., Wu, J.-J., 2004. Dissemina-

tion of blaCMY-2 among *Escherichia coli* Isolates from Food Animals, Retail Ground Meats, and Humans in Southern Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 1353–1356. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.4.1353-1356.2004>

Yang, W., Moore, I.F., Koteva, K.P., Bareich, D.C., Hughes, D.W., Wright, G.D., 2004. TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics. *J. Biol. Chem.* 279, 52346–52352. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409573200>

Zhao, C., Ge, B., De Villena, J., Sudler, R., Yeh, E., Zhao, S., White, D.G., Wagner, D., Meng, J., 2001. Prevalence of *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, and *Salmonella* Serovars in Retail Chicken, Turkey, Pork, and Beef from the Greater Washington, D.C., Area. *Appl. Environ. Microbiol.* 67, 5431–5436. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.12.5431-5436.2001>