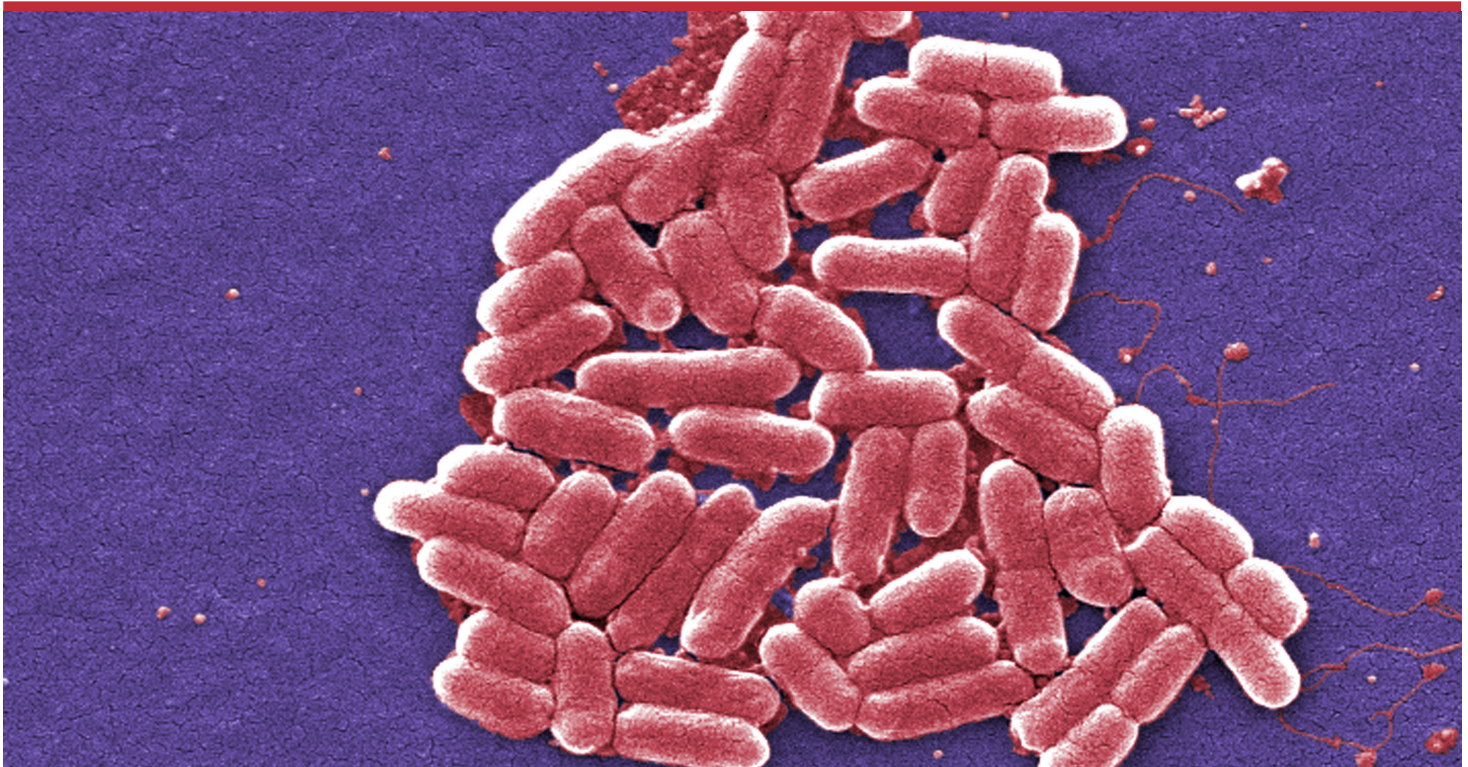


Human risiko for infektioner med *E. coli* ESBL og CPE fra fødevarer



**Human risiko for infektioner med *E. coli*
ESBL og CPE fra fødevarer**

1. udgave, januar 2016

Copyright: DTU Fødevareinstituttet

Foto/Illustration: Janice Haney Carr

ISBN: 978-87-93109-69-8

Rapporten findes i elektronisk form på adressen:

www.food.dtu.dk

Fødevareinstituttet

Danmarks Tekniske Universitet

Mørkhøj Bygade 19

2860 Søborg

Tlf.: +45 35 88 70 00

Fax +45 35 88 70 01

Human risiko for infektioner med *E. coli* ESBL og CPE fra fødevarer

DTU Fødevareinstituttet

Helle Korsgaard, Hanne Rosenquist og Yvonne Agersø

Forord

DTU Fødevareinstituttet har på anmodning fra Fødevarestyrelsen udarbejdet en rapport om *Human risiko for infektioner med ESBL E. coli og CPE fra fødevarer*. Rapporten er udarbejdet i perioden januar-november 2014. Rapporten sammenfatter primært eksisterende viden fra Danmark suppleret med relevante udenlandske undersøgelser.

Opdrag

Fødevarestyrelsen ønsker en overordnet vurdering af, om ESBL *E. coli* og CPE i kød udgør et fødevarerisikomæssigt problem. I den forbindelse er det væsentligt at få belyst sammenhængen mellem human sygdom forårsaget af forskellige typer ESBL *E. coli* /CPE og forekomsten af disse typer i forskellige typer af produktionsdyr og kød med henblik på at udrede evidensen for og omfanget af et zoonotisk link.

Indeværende rapport indeholder følgende:

- En beskrivelse af forekomsten af ESBL *E. coli* samt ESBL gener i produktionsdyr, kød og humane infektioner.
- En udredning af evidensen for og omfanget af et zoonotisk link for ESBL *E. coli* baseret på en beregning af antal måltider tilberedt med dansk og importeret kød, som i fersk tilstand indeholdt ESBL *E. coli* samt resultater fra udenlandske studier.
- En beskrivelse af forekomsten og den humane risiko for carbapenemase producerende enterobakterier (CPE) hos produktionsdyr, kød og humane infektioner.

Indeværende rapport er blevet opdateret med ny viden i november 2015 efter den er fremsendt til Fødevarestyrelsen i december 2014. Det drejer sig om vigtig ny viden baseret på fuld-genomsekventering (de Been et al. 2015) og data fra DANMAP 2014.

Forfatterne ønsker at takke Afdeling for Ernæring, DTU Fødevareinstituttet, for data om forbrug af kød og måltidsstørrelser og Statens Serum Institut for opgørelser af humane ESBL *E. coli* isolater for 2009 og 2011.

Helle Korsgaard, Specialkonsulent
Hanne Rosenquist, Centerleder, Seniorforsker
Yvonne Agersø, Seniorforsker

December 2014/November 2015

Sammendrag

ESBL

Det kan ikke afvises, at ESBL *E. coli* udgør et fødevarerikkerhedsmæssigt problem, men for nuværende må det antages, at fersk kød tilgængeligt i de danske butikker kun kan være en mindre kilde til de humane infektioner erhvervet i Danmark.

Der er fundet sammenfald mellem ESBL og AmpC gener i dyr, fødevarer og mennesker i danske og udenlandske studier. Det er især typerne CTX-M-1, -14 og -15 og CMY-2. Til denne rapport har DTU Fødevarerinstitutionen beregnet, at en voksen dansker i 2011 gennemsnitligt indtog 23 hovedmåltider med kød, der i fersk tilstand indeholdt ESBL *E. coli*. Beregningerne viser, at på trods af, at over halvdelen af de i alt 311 humane infektioner i 2011 var med typen CTX-M-15, var kun 0,1 % af måltiderne tilberedt med kød positivt for ESBL *E. coli* CTX-M-15. Til sammenligning påvistes CMY-2 og CTX-M-1 sammenlagt i under 10 % af de humane infektioner, men anslås at være til stede i 88 % af måltiderne tilberedt med kød positivt for ESBL *E. coli*. Forekomsten af CMY-2 i kyllingekød er i perioden 2011-2014 reduceret markant.

Det vurderes, at ESBL gener fra *E. coli* i nogle tilfælde kan overføres fra fødevarer til mennesker. Det sker sandsynligvis primært ved overførsel af specifikke ESBL plasmider fra de fødevarerborne bakterier til human patogener i fordøjelsessystemet - patogener som efterfølgende kan medføre infektioner. Omfanget kan ikke kvantificeres nærmere, før overførselsraterne af disse ESBL og AmpC bærende plasmider undersøges nærmere. Det udelukker ikke, at ESBL *E. coli* bakterier (altså hele bakterien og ikke kun plasmidet) kan overføres fra fødevarer til mennesker. Igen kendes omfanget ikke, men forventes at være lavere end risikoen for overførsel af ESBL plasmiderne alene.

Selektionen for ESBL producerende *E. coli* kan reduceres ved at stoppe/begrænse brugen af 3. og 4. generations cefalosporiner samt brugen af antibiotika generelt både i husdyrproduktionen og til mennesker. Spredning af bakterierne kan begrænses ved streng hygiejne i husdyrproduktionen og under slagtning samt på hospitaler, i plejesektoren og i køkkener generelt.

CPE

CPE vurderes på nuværende tidspunkt ikke at udgøre et fødevarerikkerhedsmæssigt problem i Danmark. Til dato har vi ingen fund af CPE i den danske overvågning af dyr og kød. Der er fund i patienter, men de er hovedsageligt smittede i udlandet eller via person til person smitte. I udlandet er der sporadiske fund i husdyr, kæledyr og vilde fugle.

Hvis forekomsten af CPE ikke holdes nede, kan disse bakterier hurtigt spredes og udvikle sig til en verdensomspændende trussel. Derfor er det vigtigt globalt at forhindre spredning både mellem mennesker og fra mennesker til dyr. Der er endnu ikke dokumenteret overførsel af human CPE til dyr, men da den humane forekomst af CPE stiger, forøges risikoen for overførsel til dyrereservoiret tilsvarende.

Det kunne være relevant at udarbejde en strategi for, hvordan et evt. dansk fund af CPE bakterier i dyr eller fødevarer skal håndteres, herunder tiltag til forebyggelse af smitte fra mennesker til produktionsdyr. Det kan overvejes om carbapenem (meropenem) skal tilføjes til listen af kritisk resistens for *Salmonella* i svin, kvæg fjerkræ. På globalt plan bør forbrug af cefalosporiner og carbapenemer til både dyr og mennesker fortsat begrænses, og det totale forbrug af antibiotika holdes nede.

Indhold

Forord	1
Sammendrag.....	2
1. Baggrund.....	4
ESBL	4
Hvad er ESBL?	4
Risikofaktorer for udvikling af ESBL.....	4
Spredning i husdyrproduktionen og kontaminering af kød	6
Mulige smitteveje til mennesker	6
ESBL <i>E. coli</i> og human sygdom	8
CPE.....	9
Hvad er CPE?.....	9
CPE og human sygdom	9
2. ESBL <i>E. coli</i>	10
Forekomst af ESBL <i>E. coli</i> i produktionsdyr, kød og humane infektioner	10
Kvalitativ forekomst i produktionsdyr og fersk kød	10
Kvantitativ forekomst i dansk og importeret kyllingekød	11
Forekomst i humane infektioner	12
Forekomst af ESBL gener i <i>E. coli</i> isolater fra produktionsdyr, kød og humane infektioner	14
Antal måltider tilberedt med kød, som i fersk tilstand indeholdt ESBL <i>E. coli</i>	17
Datagrundlag	17
Resultater	17
Diskussion	19
Evidens for zoonotisk link.....	21
3. CPE	23
Forekomst af CPE isolater fra produktionsdyr, kød og humane infektioner.....	23
Forekomst af CPE i produktionsdyr og kød	23
Forekomst i humane infektioner	23
Evidens for zoonotisk link.....	25
4. Forebyggende tiltag.....	26
ESBL	26
CPE.....	26
5. Opsamling/konklusion/anbefalinger	27
ESBL	27
CPE.....	28
6. Referencer	29
Bilag 1. CDC beskrivelse af antibiotic treats	36
Bilag 2. Antal måltider med kød som hovedret.....	39
Bilag 3. Antal måltider tilberedt med kød indeholdende ESBL <i>E. coli</i>	40
Bilag 4. Antal måltider tilberedt med kød indeholdende ESBL og AmpC gener.....	41

1. Baggrund

ESBL

Hvad er ESBL?

ESBL (extended-spectrum beta-lactamaser) og AmpC (AmpC beta-lactamaser) producerende bakterier (herefter samlet benævnt ESBL producerende bakterier) anses for et alvorligt og stigende resistensproblem ikke kun i Danmark, men også i EU, USA og globalt (CDC 2013; EFSA 2011; EFSA 2014). ESBL er enzymer, som kan nedbryde en lang række beta-laktam-antibiotika, herunder penicilliner (ampicillin og amoxicillin) samt cefalosporiner (cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim og ceftriaxon). ESBL producerende bakterier er således resistente overfor helt almindelige penicilliner samt de fleste 3. og 4. generations cefalosporiner, som er kritisk vigtige til behandling af svære infektioner hos mennesker (WHO 2007). Desuden kan ESBL og AmpC enzymer i kombination med andre mekanismer, som reducerer cellemembranernes permeabilitet, medføre nedsat følsomhed for carbapenemer (EFSA 2013). Cefalosporiner er stadig det normale første valg af behandling ved alvorlige *E. coli* infektioner. Men som forekomsten af med ESBL infektioner stiger, bliver risikoen for behandlingssvigt uacceptabel og lægerne vil i stigende grad vælge carbapenemer som første valg; og dermed øge selektionspresset for udvikling af carbapenem resistens.

ESBL forekommer indenfor *Enterobacteriaceae* i arter som *Salmonella* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp. samt i *Pseudomonas* spp. Der findes flere hundrede forskellige varianter af ESBL, men de hyppigst forekommende ESBL gener i colibakterier fra mennesker og dyr er af typerne CTX-M, TEM, and SHV, mens AmpC gener ofte er af typen CMY (Liebana et al., 2013). Gener, der koder for ESBL og AmpC, er ofte placeret på plasmider, og egenskaben kan derfor overføres mellem bakterier og derved let spredes. Flere danske undersøgelser har dokumenteret overførsel af plasmidbårne ESBL og AmpC gener i isolater fra svin og kyllinger (Hammerum et al., 2012; Hammerum et al., 2014; Agersø et al., 2014).

ESBL *E. coli* fra danske høns og kyllinger har for det meste ikke andre resistens gener, mens ESBL *E. coli* fra svin og mennesker ofte er resistent over for en række non-beta-laktam antibiotika så som sulfamethoxazole og trimethoprim (Agersø et al., 2014; Hammerum et al., 2012, Hansen et al., 2014).

Risikofaktorer for udvikling af ESBL

Udvikling af ESBL resistens hænger sammen med brug af cefalosporiner og andre beta-laktamer så som penicillin, dels lægernes stigende forbrug af 3. og 4. generations cefalosporiner (Tabel 1) til behandling af mennesker, dels forbruget i husdyrproduktionen. Forbruget af 3. generations cefalosporiner på de danske hospitaler er steget siden sidst i 90-erne med den højeste behandlings intensitet i 2007-2011 (DANMAP 2013).

Både i Danmark og i udlandet er der påvist en sammenhæng mellem brug af cefalosporiner i husdyrproduktionen og forekomst af ESBL bakterier. For eksempel har en dansk undersøgelse vist en langt højere forekomst af ESBL *E. coli* i svinebesætninger, hvor der var et højt forbrug af 3. generations cefalosporiner (79 % af de testede svin var positive), sammenlignet med svinebesætninger, som ikke havde et forbrug af disse antibiotika (20 % af testede svin var positive) (Hammerum et al., 2014). Et andet studie viser, at der er en klar reduktion i forekomsten af ESBL *E. coli* ved at ophøre med at anvende cefalosporiner i svineproduktionen. Dette er også vist gennem den nationale resistensovervågning. Efter et frivilligt stop i

brugen af cefalosporiner i juli 2010 faldt forekomsten af ESBL *E. coli* i svin på slagtetidspunktet fra 11,8 % i 2010 til 3,6 % i 2011 og i svinebesætninger fra 11 % i 2010 til <1,3 % i 2011 (Agersø & Aarestrup, 2013).

Forekomsten af ESBL *E. coli* i dansk og importeret kyllingekød reduceredes signifikant efter producenterne af bedsteforældredyr ophørte med at benytte 3. generations cefalosporiner (DANMAP 2014). Studier fra Canada har også vist en direkte sammenhæng mellem systematisk brug af cefalosporiner i klækkerier, forekomst af ESBL bakterier i kyllinger og humane infektioner med cefalosporinase producerende *Salmonella* Heidelberg (Dutil et al., 2010).

Tabel 1. Oversigt over 3. og 4. generations cefalosporiner som markedsføres i Danmark, 2014

3. generations cefalosporiner		4. generations cefalosporiner	
Mennesker	Dyr	Human	Dyr
cefotaxim	cefoperazone	cefepime	cefquinome
ceftazidime	ceftiofur		
ceftriaxon	cefovecin		
cefpodoxime			

Kilde: DANMAP 2013

I Holland og Tyskland har man undersøgt forekomsten af ESBL *E. coli* i konventionelt og økologisk kyllingekød. Hypotesen var, at forekomsten ville være lavere i den økologiske produktion pga. et lavere antibiotikaforbrug i denne produktionsform. I ingen af de to undersøgelser var der dog væsentlig forskel på forekomsten af ESBL *E. coli* i prøverne (Kola et al., 2012; Stuart et al., 2012). Det kan skyldes andre faktorer end antibiotikaforbrug, især vertikal smitte fra forældredyr behandlet med 3. generations cefalosporiner.

Danske tal viser, at også brug af aminopenicillin (primært amoxicillin) i fjerkræproduktionen har betydning for forekomsten af ESBL *E. coli*, idet kyllingeflokke, hvor dette stof er anvendt, har en højere forekomst af ESBL *E. coli* (Agersø et al., 2014). Antibiotika forbruget til danske høns og kyllinger er generelt lavt. Brugen af amoxicillin er dog steget markant i perioden 2008 til 2011, som erstatning for brugen af fluorokinoloner til behandling af høns og slagtekyllinger (DANMAP 2012). På en given dag i 2012 blev gennemsnitligt 2 ud af 1000 slagtekyllingerne behandlet med amoxicillin (DANMAP 2012). Der er ikke et tilsvarende estimat for forbruget i 2013 og 2014.

Udover at der har været et frivilligt stop af brug af cefalosporiner i den danske svineproduktion siden 2010, og i kvæg produktionen siden 2014, har der ikke været rapporteret brug af cefalosporiner i den danske fjerkræproduktion i mere end 10 år. Tredje og fjerde generations cefalosporiner anvendtes indtil midt i 2014 stadig til systemisk og intramammær behandling af kvæg (DANMAP 2013). I EU er systemisk brug af 3. og 4. generations cefalosporiner forsøgt begrænset til behandlinger dyrearter, hvor præparaterne er godkendte, og hvor andre antibiotika ikke vil være virksomme. Siden 2012, har brugen af cefalosporiner til kvæg, svin, kyllinger og kalkuner også været begrænset i USA (FDA 2012).

Spredning i husdyrproduktionen og kontaminering af kød

I Danmark har vi til trods for, at der ikke har været anvendt cefalosporiner i den danske fjerkræproduktion i mere end 10 år, set en kraftig stigning af ESBL *E. coli* i danske kyllingekød fra 2009 (3,4 %) til 2011 (43,9 %) (DANMAP 2013). Det skyldes, at den danske fjerkræbranche har importeret ESBL *E. coli* positive forældredyr via Sverige, som igen har importeret bedsteforældredyr fra Skotland, hvor der indtil 2012 har været anvendt cefalosporiner i produktionen. ESBL *E. coli* spredte sig herefter til stort set samtlige slagtekyllinger i Danmark i 2011 og herfra til det danske kyllingekød (Agersø et al., 2014). Forekomsten af ESBL *E. coli* i dansk kyllingekød har imidlertid været faldende i både 2012 (36,4 %), 2013 (24,7 %) og 2014 (9 %), (DANMAP 2014), efter at de skotske producenter af bedsteforældredyr frivilligt har stoppet proceduren med generelt at anvende cefalosporiner i produktionen (Agersø et al., 2014).

Det var primært ESBL producerende *E. coli* med AmpC genet CMY-2 som blev spredt i den danske slagtekyllingeproduktion som følge af spredning i produktionspyramiden (vertikal spredning). Det samme er set i Sverige (Nilsson et al., 2014), Holland (Dieriks et al., 2013b) og det meste af Europa (EFSA 2011). ESBL *E. coli* kan således introduceres til husdyrproduktionen via handel med dyr, og når bakterierne først er inde i produktionen, kan de spredes fra en flok til den næste, hvis staldmiljøet efter rengøring stadig huser *E. coli*, eller de kan introduceres via det omkringliggende miljø (Liebana et al., 2013).

Når husdyrene har ESBL *E. coli* i tarmen, er der risiko for, at kødet kontamineres under slagtning som følge af fækal forurening. Baseret på danske overvågningstal for *Campylobacter* ved vi, at det er på fjerkræslagterierne, at der er den højeste kontamination med fækalier under slagteprocessen. Spredning af ESBL *E. coli* på slagtelinjen i et kyllingeslagteri blev i 2012 undersøgt i et CKL projekt (CKL rapport 2013a). Flokke med ingen eller relativt få ESBL *E. coli* positive kyllinger (0-20 % af dyrene) fik påvist ESBL *E. coli* i langt færre kødprøver (0 - 8.5 %) end flokke med en højere forekomst i dyrene (55 % - 95 %). Dette indikerer at graden af krydskontamination mellem positive og negative flokke er relativ lav, men forekommer. Et andet dansk CKL projekt har set på den generelle spredning af *E. coli* under forskellige processer på tre kyllingeslagterier (CKL rapport 2014). Resultaterne viser, at der på alle undersøgte slagterier sker forurening af slagtekroppene med *E. coli* primært under fjerplukning og tarmudtag i niveauer op til 4-6 log₁₀ cfu/g, men uanset forureningsgrad under slagteprocessen har slagtekroppene et ensartet niveau af *E. coli* efter køl (2,5-3 log₁₀ cfu/g). Der vil altså med stor sandsynlighed være *E. coli* på kyllingekød efter slagtning. Hvis flokken er smittet med ESBL *E. coli*, vil der derfor også være ESBL *E. coli* på kødet.

Opbevaring på køl medfører ofte at antallet af *E. coli* på slagtekroppe og kød reduceres primært pga. af udtørring af overfladen (McDowell et al., 2009; Gill et al., 2000). Frysning i 5-30 dage ved -20° C reducerer forekomsten af *E. coli* på kød med omkring 1 log-enhed (Black et al., 2010).

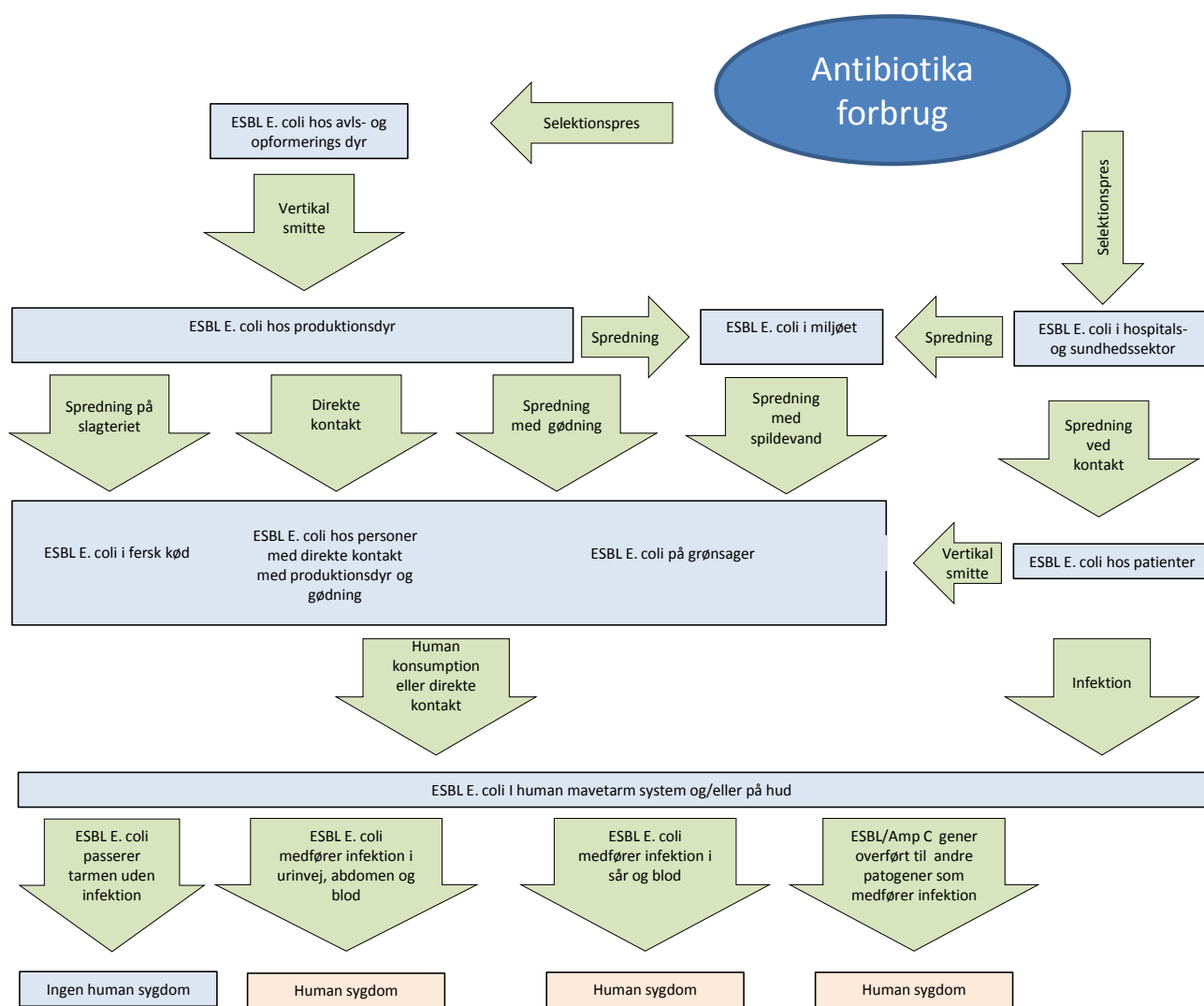
Mulige smitteveje til mennesker

ESBL producerende bakterier findes i tarmfloraen hos både indlagte patienter og ellers raske personer i samfundet. Et dansk studie blandt værnepligtige viste, at 6 % af de undersøgte raske mænd (5/84) havde ESBL *E. coli* i tarmen (3 x CTX-M-14a, 2 x CMY-2) (Hammerum et al., 2011). Omtrent samme procentdel blev fundet i et andet studie af Hammerum et al. (2014), hvor 5 % af familiemedlemmerne til svineproducenter, der ikke havde direkte kontakt med smittede svin eller havde kontakt med ikke-smittede svinebesætninger, havde ESBL *E. coli* i tarmen (CTX-M-1, CTX-M-24, CTX-M-27, CTX-M-97).

ESBL *E. coli* kan smitte mellem mennesker, og person til person smitte er fx konstateret både i hospitalsmiljøer, det offentlige rum og private hjem (Liebana et al., 2013). For danskere er rejserelateret person-til person smitte, ved besøg i lande med høj human ESBL *E. coli* forekomst, desuden en vigtig

smittevej. Derudover er det sandsynligt, at ESBL *E. coli* i et vist omfang overføres til mennesker ved direkte kontakt med dyr, via fødevarer, og via miljø og grønsager som følge af spredning af husdyrgødning. At ESBL *E. coli* findes i miljøet er påvist i et hollandsk studie, hvor nærliggende udløb fra rensningsanlæg betød, at over halvdelen af prøverne fra badevand indeholdt ESBL *E. coli* (Blaak et al., 2014). Det kan heller ikke udelukkes, at ESBL *E. coli* kan overføres via hobby- og kæledyr, som også har vist sig at huse ESBL producerende bakterier. En løbende undersøgelse af *E. coli* prøver, der indleveres til Institut for Veterinær sygdomsbiologi, KU SUND, har for 2012 vist en prævalens af ESBL på 3-7 % (ESBL arbejdsgruppe, 2013). I Holland har man i et mindre studie fundet høje forekomster af ESBL producerende *E. coli* i raske hunde (45 %) og i katte og hunde med diarré (hhv. 25 % og 55 %), herunder fund af ESBL og AmpC gener, som er påvist i hollandske patienter med en ESBL *E. coli* infektion (Hordijk & Dierikx, 2013).

Figur 1. Smitteveje for ESBL producerende *E. coli* fra dyr til mennesker



Note: Selektionspres og smittespredning sker både i Danmark og i udland (i.e. risiko ved importerede produkter og rejser)

Et andet hollandsk studie har set på fordelingen af forskellige ESBL og AmpC gener i samfundserhvervede og hospitalserhvervede *E. coli* urinvejsinfektioner. De ville undersøge hypotesen om, at kyllingekød er en mere sandsynlig kilde for de samfundserhvervede end for de hospitalserhvervede tilfælde, hvor kilden mere sandsynligt kunne være krydskontamination mellem mennesker. De fandt imidlertid ingen forskel i fordelingen af ESBL typer for de to grupper (Platteel et al., 2013), og det kunne ikke konkluderes, at kyllingekød er en mere sandsynlig kilde for de samfundserhvervede tilfælde.

Det er vigtigt at bemærke at ESBL gener af animalsk oprindelse kan overføres til andre bakterier i mennesker og derefter videre mellem mennesker i bakterier der kan være bedre tilpasset det humane reservoir. Denne overførsel af ESBL gener mellem bakterier i den menneskelige tarm gør kvantificering af de forskellige smitteveje meget vanskeligt.

Sandsynlige smitteveje fra dyr til mennesker er illustreret i Figur 1. Det vides ikke, hvor stor en andel af de humane infektioner, der kan tilskrives de forskellige smitteveje.

ESBL *E. coli* og human sygdom

Når en person er blevet eksponeret for ESBL *E. coli* og huser denne bakterie i tarmen, vides det ikke, hvor længe herefter personen kan risikere at blive syg eller, hvor ofte det sker. Derudover kan ESBL og AmpC generne, som ofte sidder på plasmider, overføres mellem bakterier og derved spredes til andre tarmbakterier og sygdomsfremkaldende bakterier (Huddlestone 2014). Frekvensen af denne overførsel kendes heller ikke, men man ved, at overførslen især sker ved behandling med beta-lactam antibiotika så som penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer (Smet et al., 2011).

Hvis en person, der huser ESBL *E. coli* af en eller anden grund behandles med 3. eller 4. generations cefalosporiner (Park et al., 2009) eller fluoroquinoloner (Wener et al., 2010), vil de ESBL producerende bakterier favoriseres pga. deres resistensmønster, og de vil have mulighed for at vokse i antal på bekostning af følsomme *E. coli* kloner.

Forekomst af ESBL *E. coli* i tarmen giver som regel ikke symptomer. Det er først, hvis bakterierne spredes til andre steder i kroppen, fx urinvejen eller blodet, at infektion kan opstå, som det er også er tilfældet for ikke-ESBL producerende *E. coli* (Niki et al., 2011). ESBL *E. coli* giver ikke anderledes symptomer end infektion med *E. coli*, der ikke er ESBL producerende, men behandlingen af en ESBL infektion kræver brug af særlige typer af antibiotika.

Penicilliner vil være førstevalg af antibiotika til ukomplicerede *E. coli* infektioner, mens cefalosporiner ofte anvendes i behandling af blodinfektioner. Hvis behandlingssystemet ikke er bekendt med, om en *E. coli* har ESBL, og behandler med penicilliner eller cefalosporiner, kan det føre til et forværret sygdomsforløb og risiko for behandlingssvigt. Der er flere studier, som angiver længere hospitalisering og forøget dødelighed i forbindelse med infektioner med cefalosporin-resistente bakterier sammenlignet med cefalosporin-følsomme (Schwaber et al., 2007; de Kraker et al., 2011). Der skal dog gøres opmærksom på, at et af disse kliniske studier er baseret på både *E. coli* og *Klebsiella* og begge på hospitaliserede patienter. Konsekvensen af fejlbehandling er øgede humane og økonomiske omkostninger.

CPE

Hvad er CPE?

Carbapenemase-producerende enterobakterier (herefter benævnt som CPE) er resistente overfor carbapenemer, som er den vigtigste og i nogle tilfælde den eneste gruppe antibiotika til behandling af infektioner med multiresistente enterobakterier, herunder ESBL producerende bakterier. Brug af carbapenemer til behandling (Tabel 2) af ESBL kan føre til selektion af CPE. Der findes ikke carbapenemer, der er registreret til behandling af dyr, og i Danmark er de humane præparater forbeholdt anvendelse på hospitaler (Sundhedsstyrelsen 2012). Som resultat af dyrlægers frie ordinationsret kan dog ikke udelukkes at carbapenemer i visse tilfælde vil kunne finde anvendelse til behandling af kæledyr.

Der er en række bakteriearter som er naturligt resistente overfor carbapenemer, men det er CPE gener overført mellem bakterier, som anses for det store problem (EFSA 2013). Der findes flere forskellige varianter af CPE, men de hyppigst forekommende CPE gener er af typerne VIM, NDM, KPC og OXA, som både kan være placeret på kromosomer såvel som på plasmider (Patel & Bonomo, 2013).

Tabel 2. Oversigt over carbapenemer som markedsføres i Danmark

Carbapenemer
meropenem
etapenem
imipenem/cilastatin
doripenem

Kilde: DANMAP 2013. Bemærk kun til behandling på hospitaler ikke i primærsektoren (praktiserende læger, plejehjem ect.)

CPE og human sygdom

CPE er et stigende problem humant og forekommer oftest i humane isolater af *Klebsiella pneumonia*, men CPE forårsaget af overførte gener (plasmid og/eller kromosomalt) er også påvist en række andre enterobakterier (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., og *Proteus* spp). Desuden forekommer der er også carbapenemase producerende *Acinetobacter* og *Pseudomonas* bakterier (Patel & Bonomo, 2013).

Konsekvensen af carbapenem resistens er, at bakterien bliver resistent overfor både penicilliner, cefalosporiner og carbapenemer og derved ikke kan behandles med disse antibiotika. I nogle tilfælde er bakterierne også resistente overfor en lang række andre antibiotika, hvilket betyder, at patienter igen kan risikere at dø af simple infektioner som lungebetændelse og blodforgiftning. CPE gener medfører ofte også nedsat følsomhed overfor behandling med fluorokinoloner (ciprofloxacin) og aminoglykosider (gentamicin), hvilket betyder, at der kun er få og ikke særligt effektive antibiotika (fx colistin, tigercycline og fosfomycin) tilbage til behandling af infektioner med ESBL/CPE bakterier (Patel & Bonomo, 2013).

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) og European Food Safety Authority (EFSA) er meget bekymrede over den stigende forekomst af CPE i Europa og på verdensplan. Derfor opfordrer både ECDC og EFSA til at overvåge CPE systematisk i alle EU-lande (ECDC 2011a; EFSA 2013). Center for Disease Control and Prevention (CDC 2013) har rangeret CPE som en høj-konsekvens trussel i USA på linje med multiresistent *Clostridium difficile* og et trin højere end ESBL og MRSA. Det skyldes at truslen kan spredes hurtigt, og at det er af kritisk vigtighed for folkesundheden at identificere og begrænse smitte mellem mennesker såvel som dyr (Se CDC beskrivelse i bilag 1)

2. ESBL *E. coli*

Forekomst af ESBL *E. coli* i produktionsdyr, kød og humane infektioner

Kvalitativ forekomst i produktionsdyr og fersk kød

Screening for ESBL i produktionsdyr og fersk kød startede i 2009. Prøver bliver undersøgt for *E. coli* ved selektiv opformering af cefalosporin-resistente *E. coli* isolater, som undersøges for forekomst af ESBL og AmpC gener.

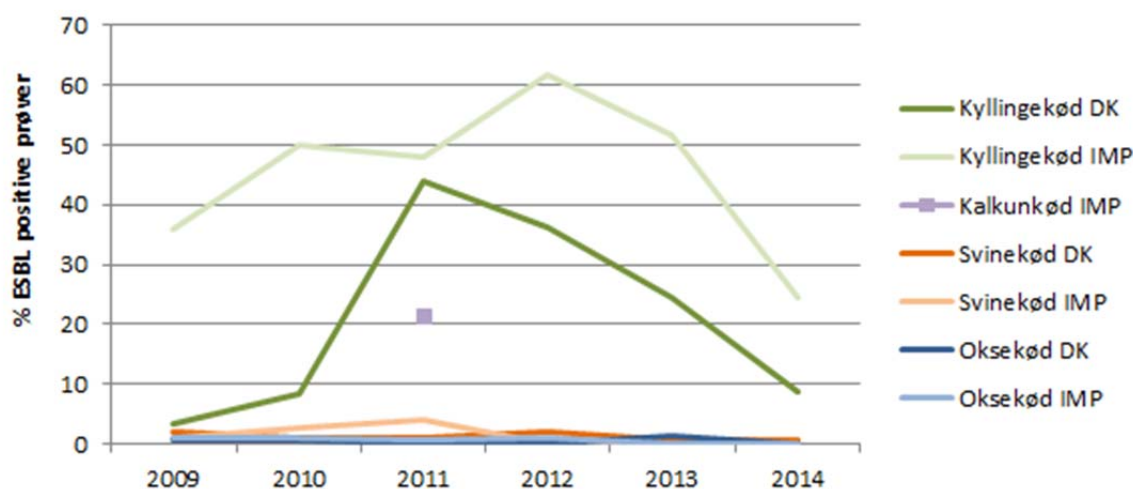
Produktionsdyr

Forekomsten af ESBL *E. coli* i Danmark er undersøgt i svinebesætninger, svin på slagterierne, kvæg på slagterierne samt kyllinger på slagterierne. Undersøgelserne af produktionsdyr i 2013 inkluderede kun svin ved slagtning. I 2010 blev der påvist ESBL *E. coli* i 11 % af de undersøgte svinebesætninger, og 12 % af de undersøgte slagtekroppe. I 2013 var 6 % af de undersøgte slagtesvinekroppe ESBL positive (DANMAP 2013). For kvæg, blev ESBL *E. coli* fundet på 10 % af de undersøgte slagtekroppe i hhv. i 2010 og 2011 (DANMAP 2011). Blandt de undersøgte kyllingeflokke var 27 % ESBL *E. coli* positive ved slagtning i 2010, men andelen var steget til 45 % positive i 2012 (CKL slutrapport 2013a).

Dansk og importeret kød

Der undersøges årligt ca. 1000 prøver af dansk og importeret svine-, okse, og kyllingekød. I undersøgelsen af fersk kød blev der i 2009 påvist ESBL *E. coli* i 36 % af prøverne af importeret kyllingekød, mens kun enkelte prøver af andre kødtypeper var ESBL-positive (DANMAP 2013). Forekomsten i importeret kyllingekød er steget yderligere i 2010 (50 %) og igen fra 2011 (48 %) til 2012 (61 %). Der skete også en kraftig stigning i forekomsten af ESBL *E. coli* i dansk kyllingekød i perioden fra 2009 (3 %); og især stigningen fra 2010 (9 %) til 2011 (44 %) viste, at der var tale om et hastigt stigende problem. **Heldigvis er forekomsten faldende, og i 2014 var forekomsten i dansk og importeret kyllingekød faldet til hhv. 9 % og 25 % (DANMAP 2014). Se Bilag 3 for tabel med ESBL forekomster i kød.**

Figur 2. Kvalitativ forekomst af ESBL *E. coli* i kød



Kilder: DANMAP 2009-2014, CKL slutrapport 2013b

Der er ikke en løbende overvågning af ESBL *E. coli* i importeret kalkunkød, men der er i perioden 2011-2012 gennemført supplerende undersøgelser (CKL projekt nr.: 2010-20-64-00236). Der blev påvist ESBL *E. coli* i 46 af de 77 undersøgte partier af fersk kalkunkød (60 % positive partier), og i gennemsnit var 22 % af prøverne positive (12 prøver pr parti, hvor en prøve repræsenterer en kødudskæring) (CKL slutrapport 2013b). Ænder og andekød har ikke været undersøgt. Tallene fra overvågningen ses opsummeret i Figur 2.

Tabel 3. Kvalitativ forekomst af ESBL og AmpC-producerende *E. coli* i fersk kød på det danske og svenske og danske marked, fra hhv. 2009 og 2010–2011 og 2009

Oprindelsesland	Sverige, 2010–2011a				Danmark, 2009	
	Antal prøver, N	ESBL- E. coli, n	pAmpC- E. coli, n	ESBL/pAmpC- E. coli, n (%)	Antal prøver, N	ESBL/pAmpC- E. coli, n (%)
	Kyllingekød					
Sverige	100	4	40	44 (44)	-	-
Danmark	46	0	7	7 (15)	121	4 (3)
Tyskland	28	14c	9	23 (82)	149	51 (34)
Finland	9	0	1	1 (11)	-	-
Brasilien	40	38	0	38 (95)	-	-
Frankrig	-	-	-	-	35	15 (43)
Oksekød						
Ireland	40	0	0	0 (0)	-	-
Tyskland	35	1	0	1 (3)	27	0 (0)
Holland	25	5	0	5 (20)	17	1 (6)
Andre EU lande	36b	2	0	2 (6)	-	-
Brasilien	18	0	0	0 (0)	-	-
Uruguay	18	0	0	0 (0)	-	-
Argentina	6	0	0	0 (0)	-	-
Danmark	-	-	-	-	142	1 (1)
Polen	-	-	-	-	16	0 (0)
Svinekød						
Danmark	44	1	0	1 (2)	153	3 (2)
Tyskland	44	3	0	3 (7)	142	1 (1)
Italien	20	3	0	3 (15)	-	-
Andre EU lande	11c	0	1	1 (9)	-	-
Holland	-	-	-	-	16	0 (0)

Note: Resultater fra Egerværn et al 2014 (Sverige) og Agersø et al., 2012 (Danmark)

Svensk og importeret kød (kølet eller frossen) blev indsamlet i detailledet i perioden januar 2010 til Juni 2011. pAmpC står for plasmidbåren AmpC gen. Alle prøver af svensk kyllingekød var fra frosne kyllingefiletter (Börjesson 2013). Ingen information om andel frosne produkter for alle prøver af importeret kød

Færre end 5 prøver pr land undersøgt: Danmark, Estland, Italien, Litauen, Polen, England, Østrig

Færre end 5 prøver pr land undersøgt: Finland, Holland, Polen, Spanien

I Sverige har man på tilsvarende vis som i Danmark undersøgt forekomsten af ESBL *E. coli* i kød ved brug af selektiv opformering. I kyllingekød produceret i Sverige var 44 % af de undersøgte prøver ESBL *E. coli* positive i 2010-2011, men til forskel fra i Danmark er andelen af ESBL *E. coli* positive prøver steget i 2013 (51 %) (SWEDRES/SVARM 2013) selv om de skotske producenter af bedsteforældredyr solgt til Sverige ikke længere anvender cefalosporiner i produktionen.

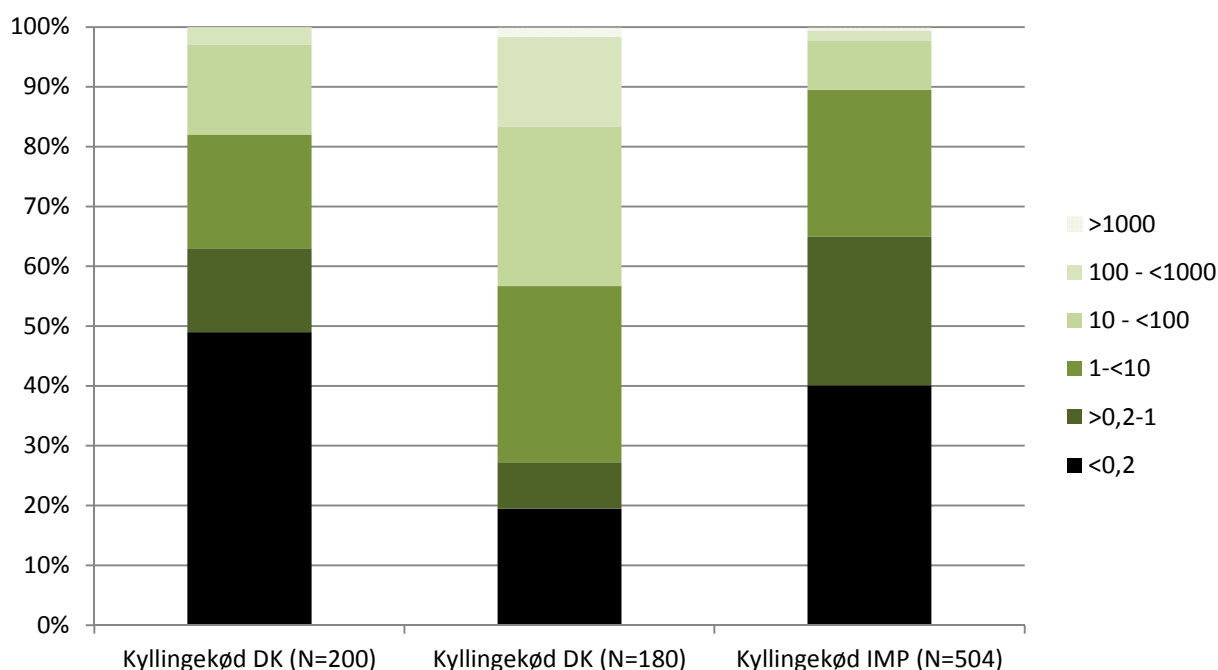
Svenskerne undersøgte også importeret kød i 2010-2011 for forekomst af ESBL *E. coli* (Egerværn et al., 2014). Tabel 3 viser de kvalitative forekomster i kød fra forskellige eksportlande. I dansk kyllingekød fandt de ESBL *E. coli* i 15 % af prøverne, hvor de danske undersøgelser fandt 9 % i 2010 og 44 % i 2011. I kyllingekød fra Tyskland og Brasilien var ESBL *E. coli* forekomsten endnu højere (> 80 %), og et tilsvarende højt niveau blev fundet i Hollandsk kyllingekød i en anden undersøgelse (94 %, Leverstein-van Hall et al., 2011). Forekomsten i importeret svine- og oksekød var generelt lavt, som i de danske undersøgelser, men 20 % af det hollandske oksekød og 15 % af det italienske svinekød indeholdt ESBL *E. coli*. I Danmark har man kun offentliggjort oprindelsesland for de undersøgte importprøver indsamlet i 2009, hvor flere landes niveauer er lavere end i den svenske undersøgelse fra 2010-2011 (Tabel 3).

Kvantitativ forekomst i dansk og importeret kyllingekød

Hovedparten af de danske overvågningstal er kvalitative; angiver om ESBL *E. coli* er til stede i en prøve eller ej. Der findes dog enkelte undersøgelser, som har set på mængden af ESBL *E. coli* i dansk og importeret kyllingekød.

Forekomsten af ESBL *E. coli* på kyllingekød lige efter partering blev i 2012 undersøgt semikvantitativt (20 kyllingeflokke, CKL rapport 2013a). Halvdelen af prøverne var negative (< 0,2 CFU/g), og størstedelen (82 %) af prøverne havde under 10 CFU/g. Gennemsnits koncentrationen, beregnet med middelværdier for hvert interval i den semikvantitative analyse, var 19 CFU/g. Koncentrationerne af ESBL *E. coli* på kød fra negative flokke var generelt lavere (0,2 cfu/g,) end på kød fra flokke hvor 70 % - 100 % af kyllingerne var ESBL positive (51 cfu/g,).

Figur 3. Semi-kvantitativ ESBL *E. coli* forekomst i prøver fra danske kyllinger efter slagtning (20 flokke, N=200) og dansk (15 partier, N=180) og importeret kyllingekød (42 partier, N=504), data fra 2011-2012



Kilde: CKL slutrapport 2013a og 013b

I et sideløbende CKL projekt blev forekomsten af ESBL *E. coli* i 57 partier af kyllingekød undersøgt semikvantitativt (15 fra Danmark, 15 fra Frankrig og 27 fra Tyskland, CKL slutrapport 2013b). I størstedelen af prøverne af importeret kyllingekød (89 %) var der under 10 cfu/g, mens 57 % af prøverne af det danske kød havde koncentrationer under 10 cfu/g (Figur 3). Den beregnede gennemsnits koncentration (regressions estimat) var højere i de danske partier (39 cfu/g) i forhold til gennemsnits forekomsten i de undersøgte partier fra Frankrig og Tyskland (hhv. 3 og 5 cfu/g kyllingekød). Den kvalitative forekomst af *E. coli* på fersk kød reduceres i perioden efter slagtning ved opbevaring på køl og frost. Så den højere kvantitative forekomst i det danske kyllingekød er sandsynligvis påvirket af, at prøverne af dansk kød blev indsamlet tættere på slagtetidspunktet end prøverne fra de importerede partier, som først blev testet i engros leddet i Danmark. Desuden var ingen af de danske prøver frosne, mens et og fem af de hhv. fransk og tyske partier var frosne.

Forekomst i humane infektioner

Der er ikke anmeldelsespligt for humane infektioner med ESBL-producerende bakterier i Danmark, som det er tilfældet for *Salmonella* og *Campylobacter*, og indtil 2014, blev humane *E. coli* infektioner ikke rutinemæssigt undersøgt for ESBL gener, kun forekomst af resistens for 3. og 4. generations cefalosporiner. **I 2014 blev der startet en frivillig overvågning af ESBL/AmpC producerende *E. coli* fra blodinfektioner. Statens Serum Institut bad alle Klinisk Mikrobiologiske Laboratorier sende alle isolater fra humane *E. coli* blodinfektioner, som var resistente overfor 3. og 4. generations cefalosporiner til denne overvågning.** Isolaterne undersøges ved brug af fuld-genomsekventering for forekomsten af ESBL og AmpC gener.

Andelen af *E. coli* isolater fra blod og urinvejsinfektioner, som er resistente overfor 3. og 4. generations cefalosporiner, kan bruges som indikator for, hvor stor en andel af infektionerne, der kan være forårsaget af ESBL producerende bakterier. Siden 2003 har der været en stigende forekomst af *E. coli* isolater fra urinvejsinfektioner, som er resistente overfor 3. generations cefalosporiner (altså potentielt ESBL). I 2013 var 4-6 % af *E. coli* urinvejsinfektioner samt 8 % af *E. coli* blodinfektioner resistente overfor 3. generations cefalosporiner. Det svarer til, at omkring 2000 personer, undersøgt hos hhv. de praktiserende læger og i hospitalssektoren, havde en ESBL *E. coli* urinvejsinfektion og omkring 300 personer blev diagnosticeret med en ESBL *E. coli* blodinfektion (Bemærk at de samme patienter kan være inkluderet i flere opgørelser, DANMAP 2013).

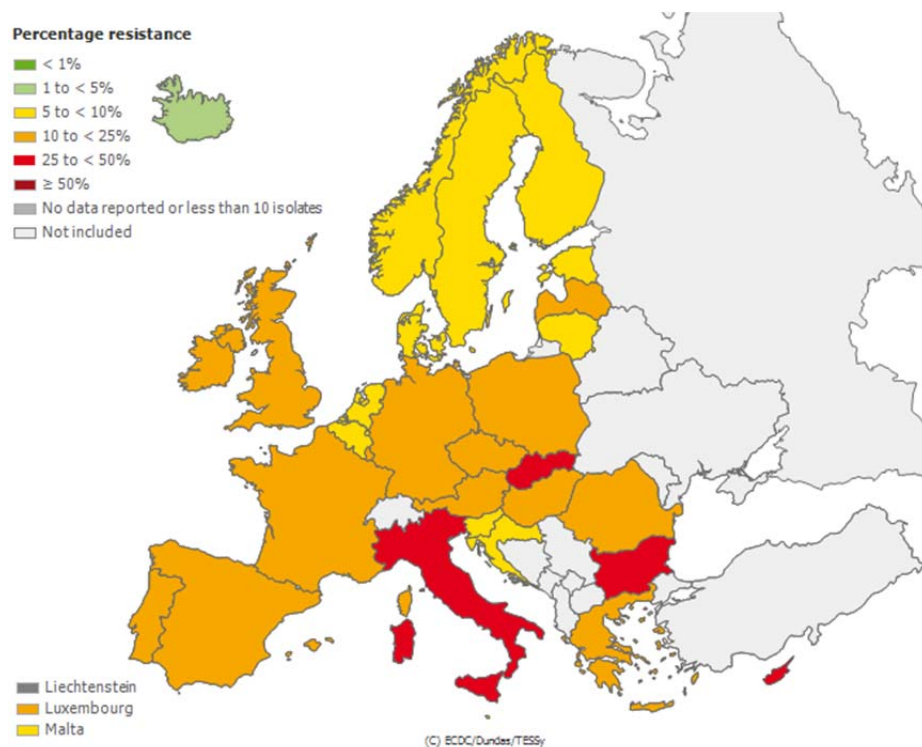
Udover denne overvågning er der foretaget 3 stikprøveundersøgelser i Danmark i perioden indtil 2014; i 2007, 2009 og 2011.

Hansen et al. (2012), beskriver en undersøgelse, hvor alle *E. coli* isolater fra urin- og blodinfektioner analyseret på 13 af de daværende 15 Kliniske Mikrobiologiske Laboratorier i september og oktober 2007, blev screenet for ESBL producerende enzymer. ESBL gener og/eller AmpC gener blev påvist i 4,2 % af *E. coli* blod-isolaterne, samt i 1,5 % og 2,3 % af urin-isolaterne fra hhv. praktiserende læger og hospitalssektoren. Der var store regionale forskelle, men i gennemsnit var der 5 ESBL *E. coli* infektioner pr 100.000 indbyggere i de to måneder undersøgelsen foregik. Antages samme incidens for hele Danmark i 2007, svarer dette til 1.600 personer med en diagnosticeret *E. coli* infektion, hvor bakterien havde ESBL producerende gener.

En undersøgelse fra Hillerød Hospitals Mikrobiologiske laboratorium fandt en tilsvarende andel ESBL producerende bakterier (2 %) blandt de inkluderede *E. coli* isolater fra urin- og blodinfektioner i 2008-2009 (Olesen et al., 2013). I perioden efter fandt Hansen et al. (2011), at andelen af *E. coli* isolater fra urinprøver med ESBL gener steg signifikant fra oktober 2009 til oktober 2011, både for isolater fra de praktiserende læger (fra 1,5 % til 3,2 %) og fra hospitalssektoren (fra 2,3 % til 4,7 %). ESBL er således et stigende problem hos de danske patienter, ligesom det er set i mange andre lande. European Center for Disease Control and Prevention (ECDC 2011b) rapporterer en stigning i ESBL infektioner generelt på hospitaler i EU siden 2000.

I 2013 så forekomsten af resistens overfor 3. generations cefalosporiner i *E. coli* isolater fra blodinfektioner fra patienter i EU Medlems Stater ud som vist i Figur 4 (EARS-Net 2014). Det er tydeligt, at der er stor variation mellem landene. Danmark placerer sig sammen med de andre Skandinaviske lande i den lave ende af skalaen, mens landene i Sydeuropa har en væsentlig højere forekomst.

Figur 4. Procentdel *Escherichia coli* isolater resistente overfor 3. generations cefalosporiner i EU MSs, 2013



Kilde: EARS-Net 2014

Forekomst af ESBL gener i *E. coli* isolater fra produktionsdyr, kød og humane infektioner

I den danske ESBL overvågning af dyr og kød, er det ved hjælp af PCR og/eller fuld-genomsekventering fastlagt, hvilke typer af ESBL- og AmpC gener, der er ophav til de beta-laktamase enzymer, som gør bakterien i stand til at modstå antibiotika som penicilliner, 3. og 4. generations cefalosporiner. De mest almindelig forekommende ESBL gener i *E. coli* er CTX-M, TEM og SHV, som er plasmidbårne. AmpC-gener (ofte af typen CMY) forekommer både integreret i selve genomet, men også i stigende grad i plasmider (Liebana et al., 2013).

Både danske såvel som udenlandske data viser, at nogle af de ESBL gener, der findes i produktions dyr og kød, også findes i patienter med en ESBL infektion. **Fordelingen af ESBL og AmpC gener fra en række danske undersøgelser af humane (2009, 2011 og 2014) og veterinære (2009-2014) ESBL *E. coli* isolater er vist i Tabel 4.**

ESBL gener af typerne CTX-M-1, -14, -15 og 27, var de mest almindeligt forekommende ESBL gener i *E. coli* fra humane blod- og urinvejsinfektioner i 2009, 2011 og 2014 (Hansen et al., 2014; Nielsen et al., 2013; Olesen et al., 2013; data fra SSI for 2011, DANMAP 2014).

I 2011 blev ESBL og AmpC gener undersøgt fra patienter med ESBL *E. coli* urinvejsinfektioner (n=284) og blodinfektioner (n=27). Over halvdelen af de humane isolater både fra urin- og blod infektioner var CTX-M-15. Denne type er også påvist på enkelte okse- og svineslagtekroppe ($\leq 0,5\%$), og i importeret kalkunkød (1 % af prøverne), men ikke i andre kødprøver undersøgt i detailledet. CTX-M-14 blev påvist i 10 % - 15 % af

de humane ESBL *E. coli* isolater, og denne type er også fundet på okse- og svinelagtekroppe (3 %, men ikke i oksekød fra detaileddet), på svineslagtekroppe (0,4 % - 0,8 %), i en enkelt prøve af dansk svine- og oksekød fra detaileddet samt i importeret kyllinge- og svine- og oksekød (0,2 % - 1,1 % af prøverne) (Tabel 4).

I 2011 var CTX-M-1 ansvarlig for en 7 % - 11 % af de humane ESBL *E. coli* infektioner (. I perioden 2009-2014 blev CTX-M-1 er påvist i alle de undersøgte kødtyper, i niveauer op til 25 % af de undersøgte prøver af importeret kyllingekød i 2012. CTX-M-1 blev også påvist i det danske kyllingekød, dog i lavere niveauer (2 % - 7 %). Forekomsten på svineslagtekroppene varierer fra 2 % til 7 %, mens omkring 1 % af prøverne af dansk svine- og oksekød får påvist CTX-M-1. For kvæg bliver CTX-M-1 påvist på slagtekroppene (5 % - 6 %), og i 2013 i 1 % af det danske oksekød. CTX-M-1 blev påvist i omkring 1 % af prøverne fra importeret oksekød i perioden (Tabel 4).

I 2011 og 2014 blev CMY-2 påvist i 3 %-6 % af de 3. generation cefalosporin resistente *E. coli* isolater fra humane infektioner. Denne genotype er også almindeligt forekommende i dansk og importeret kyllingekød (20 % - 40 % af prøverne i perioden 2011 til 2013). **Forekomsten af CMY-2 isolater faldt signifikant i 2014, både i både dansk (1 % af ESBL isolaterne) og importeret kyllingekød (8 % af ESBL isolaterne).**

Opregulering af AmpC gener i genomet (altså ikke plasmidbårne AmpC-gener som CMY-2) er også påvist både humant, på svine- og okse- og svinelagtekroppe (1 % - 4 %, men ikke i kødet fra detaileddet) samt i enkelt prøver af importeret kyllinge- og kalkunkød (Tabel 4). **I de danske undersøgelser (Tabel 4) er en række andre ESBL og AmpC gener sporadisk påvist humant og i kød (CMX-M-2/8/9/55/97, SHV-2/2a/12, TEM-52/52B og AmpC opregulering), mens andre genotyper kun er påvist enten humant (CMY-4/22/91, CTX-M-3/24/27/101/127/130, SHV-27 og TEM-104/12) eller i kød (CTX-M-25, TEM-20/135).**

Der er således sammenfald mellem ESBL og AmpC gener i dyr, fødevarer og mennesker. Det er især typerne CTX-M-1, -14 og -15 og CMY-2.

På EU-plan er det også CTX-M-1, der er dominerende i dyr og fødevarer, og CTX-M-15 der har spredt sig hurtigt humant (EFSA 2011). Indenfor AmpC gruppen er CMY-2 den hyppigste variant.

Antal måltider tilberedt med kød, som i fersk tilstand indeholdt ESBL *E. coli*

Med henblik på at tilvejebringe viden om størrelsen af risikoen for at blive udsat for ESBL *E. coli* fra fødevarer, har DTU Fødevarerinstitutionen til denne rapport beregnet, hvor ofte forbrugerne i gennemsnit indtager et hovedmåltid med kød, der i fersk tilstand indeholdt ESBL *E. coli*. Der er ikke tale om en eksponeringsmodel, da beregningen ikke inkluderer spredning af ESBL *E. coli* under tilberedning eller antal bakterier forbrugerne udsættes for ved indtag.

Datagrundlag

Til beregningerne er det nødvendigt at kende andelen af positive prøver for hver kødtype, hvor ofte befolkningen indtager fødevarer samt, hvor stor en andel af kødet, som er af hhv. dansk og udenlandsk oprindelse.

Til beskrivelse af andel positive prøver og relativ forekomst af de specifikke ESBL og AmpC gener, har vi anvendt data fra ESBL overvågningen af dansk og importeret kød (DANMAP 2010-2013) samt data fra CKL projekt 2010-20-64-00236 for importeret kalkunkød (CKL slutrapport 2013b).

Hvor ofte, danskere indtager et hovedmåltid med kød som hovedret, er baseret på data fra Kostdatabasen indsamlet i perioden fra 2011 til 2013 (DTU 2014). De sidste 10-15 år er der sket en stigning i mængden af kød, som danskerne spiser, og i 2011-2013 spiste en voksen dansker (15-75 år) i gennemsnit 73 g kød om dagen til hovedret. Det svarer til, at der blev spist kød som hovedret i gennemsnit 265 dage om året eller fem gange om ugen, når det antages, at der konsumeres 100 g kød pr måltid (DTU 2013). Det estimeres, at i gennemsnit spiste en voksen dansker svinekød til hovedret 118 gange, oksekød 85 gange, kyllingekød 45 gange og kalkunkød 3 gange i løbet af et år i perioden 2011-2013. Æggeretter, pizza, supper, salater og pålæg indgår ikke som måltider med kød som hovedret.

Fordelingen mellem dansk og importeret kød er baseret på Landbrug og Fødevarers selvforsyningsstatistik, der beskriver andelen af importeret svinekød (14 % - 23 %), oksekød (9 % - 13 %) og kyllingekød (55 % - 61 %) til rådighed på det danske marked i perioden 2010 til 2013 (Landbrug og Fødevarer 2014 a-c). Alt kalkunkød antages at være importeret.

Se Bilag 2, 3 og 4 for baggrundsdata og detaljerede tabeller.

Resultater

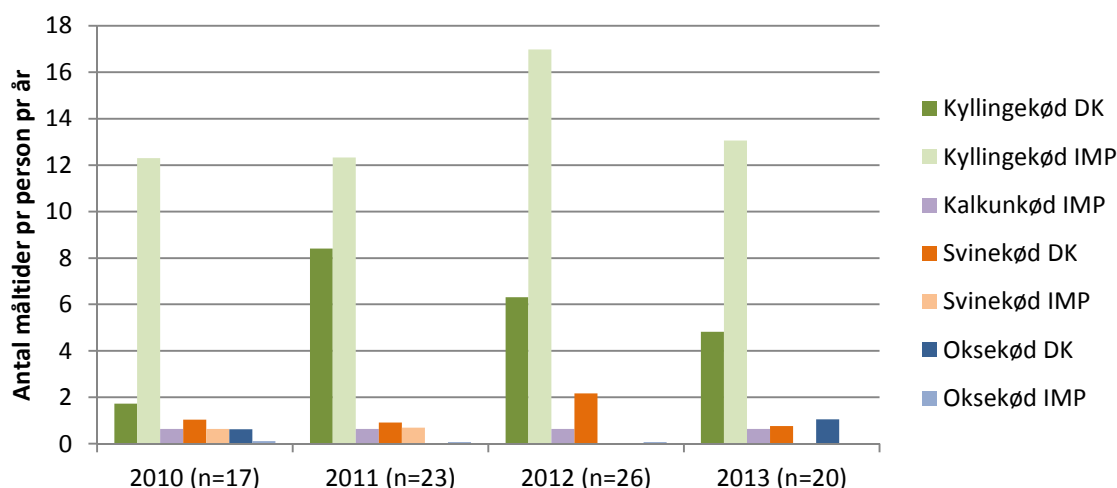
Figur 5 viser resultater af beregningerne. Det anslås, at en voksen dansker (15-75 år) i perioden 2010 til 2013 i gennemsnit årligt indtog mellem 17 og 26 måltider, hvor kødet i rå tilstand inden tilberedning indeholdt ESBL *E. coli*.

Importeret kyllingekød har i hele perioden været den kødtype med højst forekomst af ESBL *E. coli* bakterier, og mellem 12 og 17 måltider per år kan antages at være tilberedt med importeret kyllingekød indeholdende ESBL *E. coli* (højst i 2012). Den hastigt stigende ESBL forekomst i dansk kyllingekød fra 2010 til 2011 medførte en femdobling af hyppigheden af måltider tilberedt med ESBL *E. coli* positivt dansk kyllingekød, og i 2011 var 8 måltider med dansk kyllingekød tilberedt med kød indeholdende ESBL *E. coli* bakterier. I 2013 faldt det estimerede antal måltider pr år tilberedt med dansk (n=5) og importeret (n=13) kyllingekød indeholdende ESBL *E. coli*. Selv om det samlede forbrug af svine- og oksekød er langt større end

forbruget af kyllingekød (hhv. 45 % og 32 % vs. 17 %), er ESBL bidraget herfra meget mindre end fra kyllingekød i hele perioden. Dansk og importeret kyllingekød stod samlet for 87 % af bidraget, mens dansk og importeret svine- og oksekød kunne tilskrives hhv. 7 % og 2 %. Det gennemsnitslige forbrug af kalkunkød er begrænset (3 måltider pr år), og det estimeres, at cirka hvert andet år vil et måltid være tilberedt af kalkun kød indeholdende ESBL *E. coli*.

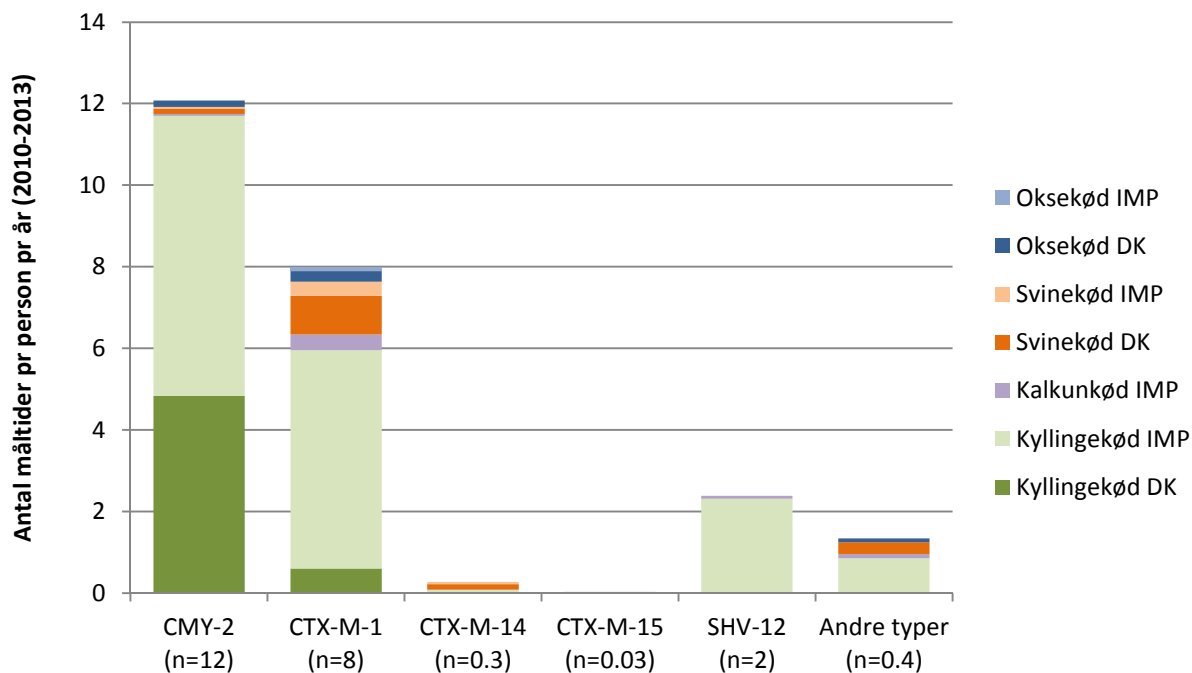
Figur 6 viser fordelingen af ESBL og AmpC gener i de estimerede måltider, tilberedt med kød indeholdende ESBL *E. coli* (gennemsnit pr år for 2010-2013), og i danske patienter (2011). Her ses, at lidt over halvdelen (12 af i alt 23 måltider pr år) anslås at være tilberedt med kød indeholdende ESBL *E. coli* af typen CMY2, som især oprinder fra dansk og importeret kyllingekød. CMY2 var imidlertid kun ansvarlig for en mindre del af de humane tilfælde i 2011. CTX-M-1 var næst hyppigst forekommende (8 af 23 i alt måltider pr år), hvor størstedelen (6 måltider) var fra importeret kød primært kyllingekød. CTX-M-14 og -15 var årsag til størstedelen af de registrerede humane ESBL *E. coli* infektioner i 2011. Beregningerne viser, at omkring hver fjortende voksne dansker i gennemsnit spiste et måltid pr år tilberedt med kød kontamineret med CTX-M-14 (fra dansk svinekød eller importeret svine- eller fjerkrækød), mens kun en ud af 100-150 personer spiste et måltid pr år tilberedt med kød kontamineret med CTX-M-15 (kun påvist i importeret kalkunkød), som er den type, der blev fundet hos omkring halvdelen af de undersøgte patienter i 2011.

Figur 5. Gennemsnitligt antal måltider pr person per år tilberedt med forskellige typer af dansk og importeret kød indeholdende ESBL *E. coli*, 2010-2013



Note: Det gennemsnitslige antal måltider med kød som hovedret er beregnet på basis af gennemsnits indtag for voksne (15-75 år) i 2011-2013 (DTU 2014), hvor vi antager en portionsstørrelse på 100g kød pr måltid. Forbrug af hhv. dansk og importeret kød er baseret på data vedr. mængden af kød til rådighed på det danske marked (Landbrug og Fødevarer 2014a-c). Forekomst af ESBL *E. coli* fra den nationale overvågning (DANMAP 2013). Importeret kalkunkød har ikke været inkluderet i den løbende ESBL overvågning, her antages en ESBL *E. coli* forekomst på 22 % i alle fire år, på basis af undersøgelse af 12 prøver fra 77 partier (CKL slutrapport 2013b). Se bilag 2 og 3 for baggrundsdata.

Figur 6. Gennemsnitligt antal måltider per person per år tilberedt med kød indeholdende forskellige ESBL *E. coli* genotyper, 2011–2013 og Relativ fordeling (%) af ESBL/AmpC gener i danske patienter, 2011



	CMY-2	CTX-M-1	CTX-M-14	CTX-M-15	SHV-12	Andre typer
Human urin (n=284)	2.8	7.0	15.8	57.4	0.7	16.2
Human blod (n=27)	3.7	7.4	7.4	59.3	0.0	22.2

Note: Det at gennemsnitsige antal måltider med kød som hovedret er beregnet på basis af gennemsnits indtag for voksne (15-75 år) i 2011-2013 (DTU 2014), hvor vi antager en portionsstørrelse på 100 g kød pr måltid. Forbrug af hhv. dansk og importeret kød er baseret på data vedr. mængden af kød til rådighed på det danske marked (Landbrug og Fødevarer 2014a-c). Forekomst af ESBL *E. coli* i kød er fra den nationale overvågning (DANMAP 2013). Importeret kalkunkød har ikke været inkluderet i den løbende ESBL overvågning, så her antages en ESBL *E. coli* forekomst på 22 % i alle fire år, på basis af undersøgelse af 12 prøver fra 77 partier (CKL slutrapport 2013b). Statens Serum institut har til denne rapport videregivet en opgørelse af de undersøgte humane ESBL *E. coli* infektioner fra 2011, som indeholder oplysninger om forekomsten af AmpC gener. Dette er ikke offentliggjorte data, som ikke må viderefremmes uden aftale med SSI. Se bilag 2 og 3 for baggrundsdata.

Diskussion

Denne relativt simple beregning anslår, at en voksen dansker spiste mellem 17 og 26 måltider om året tilberedt med kød indeholdende ESBL *E. coli* i perioden 2010 til 2013. Dansk og importeret kyllingekød bidrog til størstedelen af disse måltider (87 %), selv om kyllingekød kun står for under en femtedel af vores kødindtag. **Beregningen inkluderer ikke data fra 2014, men da forekomsten af ESBL *E. coli* i dansk og importeret kyllingekød var signifikant lavere i 2014, vil antallet af måltider tilberedt med ESBL *E. coli* kontamineret kød være reduceret tilsvarende.**

Resultaterne er kun et overslag over, hvor ofte kødet før tilberedning sandsynligvis vil indeholde ESBL *E. coli* bakterier, ikke hvor ofte, det spiste måltid er kontamineret. Frisk frugt og grønt må også antages at være en potentiel fødevearebåren smittekilde som vist for en række andre zoonoser (Boysen et al., 2014), hvor ESBL *E. coli* fra husdyr gødning eller fra personalet som plukker, pakker og forhandler kan medfører ESBL *E. coli* på de friske produkter. Forekomsten af ESBL *E. coli* i danske og importerede frisk frugt og grønt kendes ikke, og bidrag er ikke medtaget i beregningerne.

Da der inden for den fireårs periode ikke er nogen decideret stigende eller faldende tendens i andelen af importeret kød, og da antallet af måltider per kødtype er den samme for alle fire år, er det primært ændringer i ESBL *E. coli* forekomsten, der har betydning for ændringer i antallet af måltider tilberedt med kød indeholdende ESBL *E. coli*.

Ved tolkning af resultaterne, er det vigtigt at påpege, at den nationale overvågning benytter selektiv opformering til påvisning af ESBL *E. coli*, så koncentrationen i en prøve kan variere fra meget få ESBL bakterier op til 1000 cfu/g, som påvist i enkelte prøver fra kyllingekød (CKL slutrapport 2013b). Beregningen tager ikke højde for mange bakterier, der har været i de serverede måltider tilberedt med ESBL *E. coli* positivt kød, og er dermed ikke en egentlig eksponeringsberegning.

Beregningerne af antal måltider med kød som hovedret spist per år må betragtes som et estimeret overslag for hele den danske befolkning. Der vil være personer så som vegetarer som overhovedet ikke kommer i kontakt med kød, mens yngre og især kvinder spiser forholdsvis oftere kylling end ældre og mænd (DTU 2014). Estimerne er iflg. Sisse Fagt, seniorrådgiver ved DTU Fødevareinstituttet – afdeling for ernæring, muligvis lidt for høje. Den gennemsnitslige portions størrelse er anslået ud fra 2005-2008 data, hvor det generelle kødforbrug var omkring 20 % lavere, og det vides endnu ikke i hvor høj grad stigningen skyldes generelt øget portionsstørrelser (Personlig kommunikation; Sisse Fagt, DTU).

Alternativt kunne man beregne den relative humane ESBL *E. coli* eksponering fra kød, hvor de kvalitative ESBL *E. coli* forekomster i de forskellige kødtyper vægtes direkte i forhold til mængden af dansk og importeret kød til rådighed. Denne beregningsmetode er benyttet af Carmo et al. (2014), hvor importeret og dansk kyllingekød tilskrives hhv. 66 % og 14 % af den humane eksponering af ESBL *E. coli* fra kød i 2010 og hhv. 56 % og 34 % i 2011. Til sammenligning anslår nærværende beregning, at måltider tilberedt med importeret og dansk kyllingekød i 2010 var kilden til hhv. 72 % og 10 % af alle måltider tilberedt med kød indeholdende ESBL *E. coli* i 2010, og hhv. 54 % og 37 % i 2011. Til trods for forskellige beregningsmetoder ligger estimerne ikke langt fra hinanden, og begge beregningsmetoder peger på, at kyllingekød hyppigst er en mulig kilde til, at måltider med tilberedt kød bliver kontamineret med ESBL *E. coli*, på trods af at danskerne spiser betydelig mere svine- og oksekød.

I Belgien har de publiceret estimer for human eksponering for *E. coli* med resistens overfor 3. generations cefalosporiner (ESBL *E. coli*) og med oprindelse i kyllingekød (Depoorter et al., 2012). Estimerne oprinder fra en eksponeringsmodel, der inkluderer alle trin fra primær produktion, over slagtning til detail, tilberedning (hygiejne/overførsel af bakterier fra kød til hænder og skærebræt) og indtag via krydskontaminerede grøntsager. Modellen estimerer, at sandsynligheden for at indtage > 10 cfu, > 100 cfu, > 1000 cfu og > 10.000 cfu ESBL *E. coli* i et måltid tilberedt fra fersk kølet kyllingekød er hhv. 7,0 %, 3,3 %, 1,5 %, og 0,39 %. Sandsynligheden var lavere for måltider tillavet ud fra frossent kød, da der antages, at frysning reducerer antallet af ESBL *E. coli* med en log enhed. Overførslen af ESBL *E. coli* skyldtes især krydskontamination i køkkenet, og antallet af ESBL bakterier tilstede i et måltid var primært styret af mængden af ESBL *E. coli* i primær produktionen og antallet på kødet. Modellen bygger på data fra Belgien i 2007 og 2008. Her var omkring 35 % af *E. coli* isolater fra de levende kyllinger positive for ESBL, mens over 60 % var positive efter selektiv isolation. På slagteriet (halsskindsprøver) var 43,6 % positive. Til sammenligning var 45 % af de danske flokke positive for ESBL *E. coli* i 2012 (CKL slutprojekt 2013a), mens 25 % af kyllingekødet var positivt i 2013 (DANMAP 2013).

Belgierne estimerer således, at en forbruger vil indtage ESBL *E. coli* i 7 ud af 100 måltider med kylling. Vi kan ikke direkte overføre dette resultat til danske forhold, da de danske overvågningstal ikke er sammenlignelige med tallene brugt i den belgiske eksponeringsvurdering. Samtidig antager belgierne, at alle måltider med kylling serveres med friske grøntsager, der potentielt kan blive krydskontamineret med

ESBL *E. coli*, og at der sker krydskontamination for halvdelen af de tilberedte måltider. Det vurderer vi er højt sammenlignet med dansk praksis.

Vores beregning viser, at en voksen dansker i 2013 udsættes for 18 måltider tilberedt fra fersk kylling positivt for ESBL *E. coli* ud af 45 årlige kyllingemåltider (40 %). Vi har ikke beregnet sandsynligheden for eksponering under og eller/efter tilberedning (krydskontaminering), og tallene kan derfor ikke sammenlignes med de belgiske resultater. Det kunne imidlertid være interessant at tilpasse den eksisterende risikomodel for *Campylobacter* i slagtekyllinger til ESBL *E. coli* og estimere eksponeringen for danske forbrugere.

Evidens for zoonotisk link

Indeværende beregning har vist, at der er et sammenfald mellem ESBL og AmpC gener i kød fra de danske detailbutikker i perioden 2010 til 2013 og humane infektioner påvist i Danmark i 2011. Over halvdelen af de i alt 311 humane infektioner i 2011 var med typen CTX-M-15, men beregningerne anslår, at kun 0,1 % af måltiderne tilberedt med kød positivt for ESBL *E. coli* indeholdt genet CTX-M-15 (baseret på enkelte fund i importeret kalkun i 2011). Til sammenligning påvist CMY-2 og CTX-M-1 sammenlagt i under 10 % af de humane infektioner, men anslås at være til stede i 88 % af måltiderne tilberedt med kød positivt for ESBL *E. coli*.

Baseret på den tilgængelige viden om ESBL *E. coli* infektioner i Danmark og det begrænsede overlap mellem fund af ESBL gener i kød og humane infektioner i perioden 2010 til 2013, antager vi at kød har været en mindre direkte kilde til de humane infektioner registreret i samme periode (Se Figur 6), også når der tages højde for forskelligt indtag af kød fra svin, okse og fjerkræ. Det bør dog pointeres, at de tilgængelige data fra human siden er mangelfulde, idet der i perioden ikke er foretaget en systematisk genetisk testning af *E. coli* fra humane infektioner, og at der mangler prævalens data for eksempelvis urinvejsinfektioner, som skyldes ESBL *E. coli* i hhv. samfundet og på hospitaler.

Der var dog fund af samme gener i kød og patienter, og det kan derfor ikke udelukkes, at kød kan overføres til mennesker og være kilde til infektioner i enkelte tilfælde. Omfanget kan ikke kvantificeres nærmere, især fordi spredningen af ESBL og AmpC gener fra fødevarer til andre bakterier i mennesker er ukendt. Det skal her pointeres, at et sammenfald mellem typer og gener i kød og patienter ikke er bevis for, at kødet er årsag til infektioner i mennesker, men det understøtter hypotesen om et zoonotisk link.

Der findes flere studier, der har forsøgt at sammenholde fund af ESBL *E. coli* typer i husdyr, kød og mennesker for at samle materiale til at understøtte hypotesen om et zoonotisk link for ESBL gener.

Et dansk studie har fundet samme CMY-2 phylotype i slagtekyllinger og kyllingekød som tidligere er påvist i danske patienter og konkluderer, at det er sandsynligt, at kloner fra slagtekyllinger kan give infektioner hos mennesker (Agersø et al., 2014).

Et hollandsk studie har fundet samme ESBL *E. coli* kloner og plasmider i slagtekyllinger, kyllingekød og mennesker og foreslår, at ESBL gener, plasmider og *E. coli* isolater kan overføres fra fjerkræ til mennesker, mest sandsynligt gennem fødevarer (Leverstein-van Hall et al., 2011). I alt 19 % af de testede humane stammer tilhørte disse kylling-associerede kloner. I et studie også fra Holland fandt de også samme gener i kyllingekød og mennesker og konkluderer, at den høje forekomst af ESBL *E. coli* i kyllingekød i Holland (94 %, Leverstein-van Hall et al., 2011) er en plausibel kilde til den stigning, der er set i humane tilfælde i Holland (Overdevest et al., 2011). Det samme konkluderer Kluytmans et al. (2013) efter at have udvidet denne undersøgelse med analyser af plasmid replicons, virulens faktorer og fuld-genom typningsmetoder.

De karakteriserede stammer fra kyllingekød og mennesker indenfor et vist geografisk område var påfaldende ens. I Holland har man desuden fundet identiske ESBL gener på plasmider i *E. coli* isoleret fra slagtekyllinger og kyllingeproducenter (Dierikx et al., 2013a).

En ny Hollandsk undersøgelse (Been et al., 2014) fandt, at en række af de ovennævnte isolater fra kyllinger og patienter, som var ens ved analyse med traditionelle metoder (MLST og plasmid typning samt DNA-sekventering af ESBL gener), ikke tilhørte de samme *E. coli* kloner, hvis sammenlignet på basis af data fra fuld- genom analyser (forskelle på >4216 SNPs). Derimod fandt man stort set identiske ESBL plasmider i flere af de forskellige *E. coli* kloner fra hhv. kyllinger og patienter (Incl1 og IncK plasmider med CTX-M-1 og/eller CMY-2). Disse specifikke ESBL Incl1 og IncK plasmider adskilte sig markant fra tidligere beskrevne Incl1 og IncK plasmider men kunne genfindes i data fra fuld-genom analyser af *E. coli* fra en række lande.

SNP står for 'single nucleotide polymorphism', og er de specifikke steder i generne, hvor der er variation i en af de fire baser (A, T, C og G), som DNA er opbygget af. Antallet af SNPs angiver, hvor mange steder i de undersøgte genomer, denne variation forekommer. Man vil forvente ingen eller meget få SNPs forskel ved sammenligning af isolater fra samme klon, som påvist for isolater fra patienter og smitekilden i det europæiske udbrud med *E. coli* O104:H4 i 2011 (Been et al. 2014; Grand et al., 2012).

Blandt DANMAP isolaterne fra ESBL overvågningen af importeret kyllingekød i 2014, var der fem isolater, som havde en kombination af MLST type og ESBL gen som også forekom blandt de humane ESBL *E. coli* blodinfektioner (CTX-M-1 i hhv. ST23, ST117 og ST131, samt CMY-2 i ST38). Sammenligning af data fra fuld- genomsekventering viste, at et af isolaterne fra importeret kylling var stort set identisk (11 SNPs forskel) med et af human isolaterne (CTM-X-1 i ST23) (DANMAP 2014). Efterfølgende er WGS data fra DANMAP Isolaterne fra 2014 igen blevet analyseret, for at lede efter ESBL plasmiderne fra den Hollandske undersøgelse (Been et al. 2014). Plasmidet Incl1 med ESBL genet CTM-X-1 (pC59-112) blev fundet i genomet fra en patient og tre kyllinge isolater (Personlig kommentar: Henrik Hasman, SSI).

Brugen af cefalosporiner og forekomsten af ESBL *E. coli* har i de seneste år været betragtelig højere i den hollandske kyllingeproduktion end i den danske. Det er sandsynligvis forklaring på, at de i Holland finder, at kyllingekød kan være en betydelig kilde til humane infektioner til forskel fra ovenstående beregninger for den danske befolkning. Men det må antages, at en tilsvarende situation kunne forekomme i Danmark, hvis forekomsten af ESBL *E. coli* i kødet stiger til samme høje niveauer som i Holland, hvorfor en forsat restriktiv brug af antibiotika især cefalosporiner til husdyr er vigtig.

Et dansk studie vist, at folk, der har **direkte kontakt med ESBL *E. coli* positive svinebesætninger** hyppigere har ESBL *E. coli* i tarmen (21 %) end dem, som arbejder med ESBL *E. coli* negative besætninger (5 %) (Hammerum et al., 2014). For besætningsarbejdere og deres familier er der fundet sammenfald mellem ESBL *E. coli* isolater i dyr og besætningsarbejdere i 4 af 13 positive besætninger. Isolaterne havde samme CTX-M enzym, phylotype, PFGE type og MLST type, og hovedparten af plasmiderne var overførbare. Forfatterne konkluderer, at resultaterne indikerer overførsel af enten ESBL *E. coli* eller plasmider mellem svin og besætningsarbejdere (Hammerum et al., 2014). At plasmider med gener for ESBL herunder CTX-M-1 kan overføres mellem danske svin og besætningsarbejdere, er tidligere vist af Moodley & Guardabassi (2009). **Fuld-genom analyser understøtter, at der kan forekomme klonal spredning (altså bakterie incl. ESBL gener) fra ved direkte kontakt med svin (Been et al., 2015)**

Flere studier har således specifikt undersøgt ESBL *E. coli* og indikerer, at der kan ske spredning mellem dyr og mennesker samt fra dyr til kød og herfra til mennesker. ESBL *E. coli* må derfor betegnes som en bakterie med et zoonotisk potentiale, hvilket underbygges af andre danske forskningsresultater, som konkluderer, at *E. coli* generelt og antibiotikaresistente kloner i dag må betragtes som en zoonose (Jakobsen et al., 2010).

3. CPE

Forekomst af CPE isolater fra produktionsdyr, kød og humane infektioner

Forekomst af CPE i produktionsdyr og kød

Som følge af EU's harmonisering af resistensovervågning (EU Kommissionen 2013) inkluderer DANMAP overvågningen fra 2014 resistens overfor carbapenemer (meropenem) i *Salmonella* og *E. coli* isolater fra kød og fjerkræ samt i *E. coli* fra svin og kvæg. Overvågning af carbapenem resistens i *Salmonella* fra svin og kvæg gennemføres i 2015. Indtil November 2014 er der ikke fundet fænotypisk carbapenem resistens i de undersøgte *Salmonella* eller *E. coli* isolater fra kød og dyr (Personlig kommunikation: Anne Mette Seifert, FVST laboratorium Ringsted; Annette Nygaard Jensen, DTU). Det skal bemærkes, at DANMAP overvågningen ikke har tilstrækkelig sensitivitet til at fange en lav forekomst af CPE. Der er ingen data fra de genotypiske undersøgelser af isolater fra 2014.

På linje med ESBL overvågningen, er der i 2015 planlagt en national overvågning af CPE i svin og kvæg med brug af selektiv opformering af *Salmonella* og *E. coli*. Disse undersøgelser er en del af den frivillige antibiotikaresistens overvågning iværksat i EU.

Hvis vi ser på de tidligere år, er der resultater for forekomsten af carbapenem resistens i *E. coli*, idet alle ESBL isolater fundet ved den nationale overvågning af i kød og dyr i perioden 2011 til 2013 er blevet screenet for CPE. Alle ESBL isolaterne fra 2012 (n=221) og 2013 (n=159) blev undersøgt for forekomst af CPE gener, mens alle ESBL isolater fra 2011 (n=188) efterfølgende er undersøgt for carbapenemase resistens vha. diskdiffusion (meropenem discs). Ingen af ESBL isolaterne fra perioden 2011-2013 var CPE positive (DANMAP 2012, 2013).

I udlandet er der enkelte fund af CPE i dyr. Carbapenemase genet VIM-1 er fundet i *E. coli* og *Salmonella Infantis* isolater fra svin og fjerkræ i Tyskland (Fisher et al., 2012; 2013a), OXA-23-producerende *Acinetobacter* spp. er isoleret fra kvæg og heste i hhv. Frankrig og Belgien (Poirel et al., 2012; Smet et al. 2012), og NDM-producerende *Acinetobacter* spp. er set i svin og fjerkræ i Kina (Zhang et al., 2013; Wang et al., 2012). Derudover er der påvist CPE i kæledyr. I USA er der påvist NDM-1 gener i *E. coli* fra katte og hunde (Shaheen et al., 2013), og i Tyskland er OXA-28 påvist i *E. coli* og *K. pneumoniae* fra hunde (Stolle et al., 2013). Desuden er NDM-1 gener i *Salmonella Corvallis* fra en vildtlevende sort glente (Fisher et al., 2013b)

Der er så vidt, vi har kendskab til, ikke påvist CPE i kød fra detaileddet (Guerra et al., 2014), men i Canada er der rapporteret et enkelt fund af VIM-2 carbapenemase i *Pseudomonas fluorescens* fra Sydkoreanske blæksprutter (Rubin et al., 2014).

For nuværende synes forekomsten af carbapenemase producerende bakterier i dyr lav, men som det er set for ESBL i fjerkræproduktionen, kan en lille forekomst af CPE i avlsdyr potentielt hurtigt spredes til produktionsdyr over hele verden. Derfor er det en resistenstype, der bør overvåges.

Forekomst i humane infektioner

I Danmark er humane infektioner med CPE ikke anmeldeligt. Registret indeholder dog alle *E. coli* blodinfektioner, som testes for carbapenem resistens. De Klinisk Mikrobiologiske Laboratorier i Danmark har i perioden 2008-2012 registreret 19 humane tilfælde af CPE (DANMAP 2012). I 2013 steg antallet af

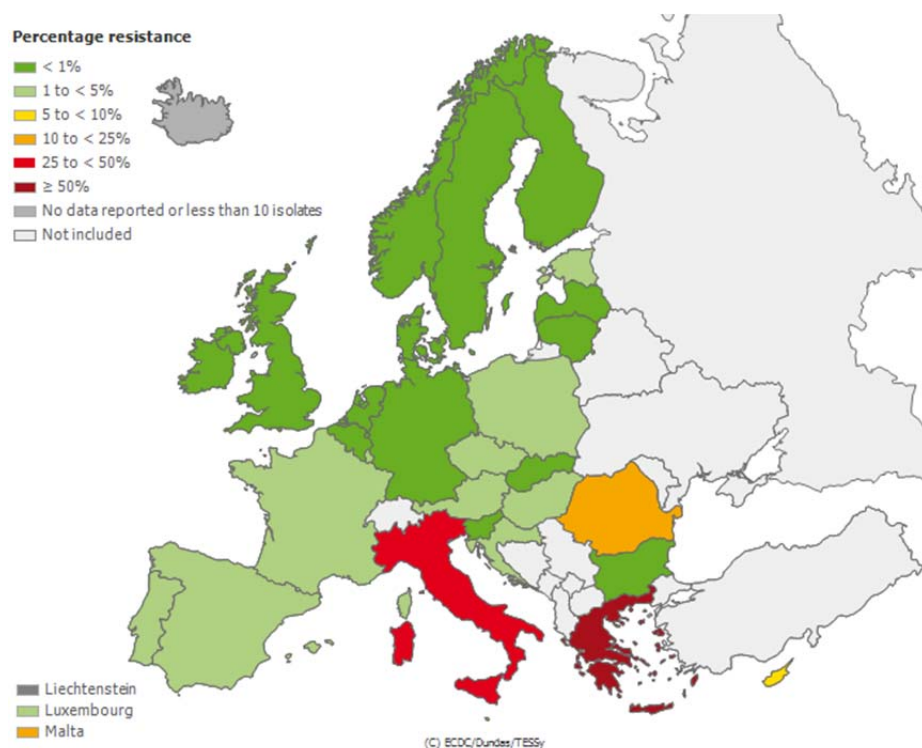
patienter med CPE på de danske hospitaler til 18 registrerede tilfælde på det ene år, primært som rejserelaterede infektioner, men spredning mellem patienter på danske sygehuse og plejehjem forekom også (DANMAP 2013). I 2014 forventes et tilsvarende højt antal CPE patienter i Danmark (Personlig kommentar, Annette Hammerum, SSI).

I 2013 var de hyppigste typer af CPE blandt danske patienter af typen NDM, men også OXA-48 og VIM gener blev påvist. CPE generne blev påvist i en række forskellige bakterierarter: *K. pneumoniae* (n = 7), *Citrobacter freundii* (n = 4), *E. coli* (n = 3), *Providencia stuartii* (n = 2), *Proteus mirabilis* (n = 1) og *Klebsiella oxytoca* (n=1) (DANMAP 2013).

I Danmark har vi endnu ikke set carbapenemase-producerende *Salmonella*. Human CPE *Salmonella* blev første gang påvist i 1998 i USA, og CPE gener er efterfølgende set flere gange i patienter, hvor infektionen stammer fra Asien eller Mellemøsten: KCP-2 producerende *S. Typhimurium* fra Columbia; OXA-48/VIM-2 producerede *S. Saintpaul* og *S. Kentucky* fra Egypten, Marokko, Libyen, Syrien; NDM-1 producerende *S. Westhampton* og *S. Seftenberg* fra Indien samt *S. Stanly* fra Kina (Guerra et al., 2014, for detaljeret referenceliste).

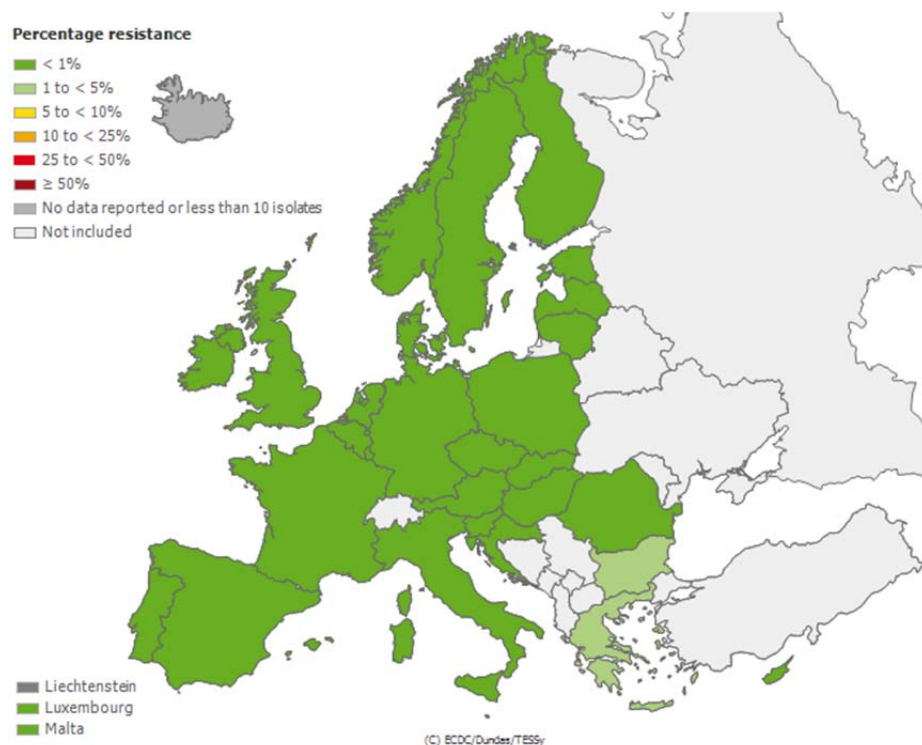
Hvis vi sammenligner fund af carbapenem resistente *Klebsiella pneumoniae* (Figur 7) og *E. coli* (Figur 8) fra patienter i Danmark med fund i andre EU medlemslande i 2013 (EARS-Net 2014), ses en betydelige forskel i forekomsten af carbapenem resistente *Klebsiella pneumoniae* isolater, hvor lande som Italien og Grækenland har en meget høj forekomst. Med hensyn til carbapenem resistente *E. coli* er forekomsten generelt lav. Med undtagelse af Sverige, er der kun registreret human CEP *E. coli* i lande som også har forekomst af human CPE *Klebsiella*.

Figur 7. Procentdel carbapenem resistente *Klebsiella pneumoniae* isolater i EU MSs, 2013



Kilde: EARS-Net 2014

Figur 8. Procentdel carbapenem resistente *Escherichia coli* isolater i EU MSs, 2013



Kilde: EARS-Net 2014

Evidens for zoonotisk link

Da forekomsten af CPE i dyr og fødevarer er meget sporadisk, anses smitte af mennesker fra dette reservoir for ubetydelig på nuværende tidspunkt. Derimod er smitte fra mennesker til dyr en potentiel smittevej. Mennesker kan bære enterobakterier, herunder CPE, i tarmsystemet i lange perioder uden kliniske symptomer, og raske smittebærere kan derfor potentielt overføre CPE fra hospitals og plejehjemssektoren til kæledyr og produktionsdyr. Derudover kan CPE spredes fra hospitalsaffald og spildevand til miljøet og herfra videre til udegående produktionsdyr og den vilde fauna. *Salmonella*, *E. coli* og *Acinetobacter* med CPE gener fra det humane reservoir vil sandsynligvis kunne etablere sig i dyrene, og sprede CPE gener, som ofte er plasmidbårne, til bakteriestammer tilpasset dyrereservoiret (Guerra et al., 2014). Smitte fra mennesker til dyr kan forekomme, og det er fx dokumenteret, at svine MRSA CC398 oprindeligt stammer fra en human MSSA (Methicillin-Sensitive *S. aureus*) CC398 (DANMAP 2011).

Der er endnu ikke dokumenteret overførsel af human CPE til dyr, men da den humane forekomst af CPE stiger, forøges risikoen for overførsel til dyrereservoirer tilsvarende med mindre tiltag for at forhindre smittespredning iværksættes herunder reduktion af selektionspresset pga. brug af antibiotika til dyr.

4. Forebyggende tiltag

ESBL

I EFSA's Scientific Opinion vedrørende ESBL og AmpC (EFSA 2011) konkluderes, at det vigtigste tiltag for at begrænse forekomsten af ESBL og AmpC producerende bakterier er at stoppe al brug af 3. og 4. generations cefalosporiner til dyr eller i hvert fald at begrænse brugen, så de kun er tilladt i særlige tilfælde. Da co-resistens er et vigtigt aspekt, er det samtidig højt prioriteret at reducere det totale forbrug af antibiotika i husdyrproduktionen i EU. Dette skulle følges op af inspektion og overvågningssystemer. Rapporten nævner også vigtigheden af at begrænse spredning af ESBL og AmpC producerende bakterier fx ved streng biosikkerhed i husdyrproduktionen, overvågningen af handel med ESBL/AmpC positive dyr, forbedret hygiejne i hele fødevarekæden og forbedret overvågning af fødevarer. Fremadrettet er det helt essentielt at have systemer til at undgå vertikal transmission i avlspyramiden, som har skabt store problemer i fjerkræproduktionen.

Til EFSA's konklusioner kan vi tilføje samme forebyggende tiltag i den humane sektor; begrænse brug af af 3. og 4. generations cefalosporiner og antibiotikaforbruget generelt samt begrænse smittespredning ved øget hygiejne både på hospitaler og i plejesektoren (skift af tøj, håndvask, vask/desinficering af redskaber, mm.). Desuden kunne der udarbejdes anbefalinger om hygiejne tiltag i private hjem hos personer med kontakt med patienter eller levende fjerkræ.

CPE

EFSA har udgivet en Scientific Opinion vedrørende carbapenem resistens i produktionsdyr og deres omgivende miljø (EFSA 2013). I denne rapport gives anbefalinger som er meget lig EFSA's konklusioner for ESBL/AmpC producerende bakterier (EFSA 2011). Rapporten har følgende prioriteringer:

- Fortsat globalt forbud mod at benytte carbapenemer til behandling af produktionsdyr.
- 'Hensigtsmæssig brug af alle antibiotika' til både dyr og mennesker, da CPE vil blive co-selektet ved brug af en lang række andre antibiotika.
- Implementering af CPE overvågning som anbefalet i Kommissions afgørelse om overvågning og rapportering af antimikrobiel resistens hos zoonotiske og kommensale bakterier (EU kommissionen 2013). Overvågningen bør prioritere undersøgelser af kyllinger, kalkuner, svin og kalve ved slagting samt kød fra disse dyrearter. Effekt af tiltag bør følges op af undersøgelser, som vha. selektiv opformering undersøger forekomsten af CPE.

Hertil vil vi tilføje, at det er vigtigt, at Danmark (myndigheder, forskning og industri) fortsat tager problemstillingerne med CPE såvel som med ESBL fortsat op i international sammenhæng.

DTU mener desuden, at det vil det være højst relevant, at myndigheder i samarbejde med industri og forskningsinstitutioner udarbejder en strategi for, hvordan et evt. dansk fund af CPE bakterier i dyr eller fødevarer skal håndteres. Mulige tiltag til forebyggelse af smitte fra mennesker til produktionsdyr bør overvejes, herunder forslag til hygiejne tiltag, når personer, der arbejder med produktionsdyr, har været i kontakt med hospitals- eller plejehjemsmiljøer - ikke mindst i lande med høj forekomst af CPE. Derudover bør det overvejes om carbapenem resistens (meropenem i testpanelet) skal tilføjes til listen af kritisk resistens for *Salmonella* i svin, kvæg fjerkræ (Fødevareministeriet 2013ab, 2014ab). For nuværende medfører fund af resistens mod fluorokinoloner, 3. og/eller 4. generations cefalosporiner (ciprofloxacin, ceftiofur og/eller cefotaxim i testpanelet) krav om smitte opsporing, besætningens medicinforbrug skal kortlægges og udlægning af husdyrgødning begrænses (Bekendtgørelser nr. 886 af 2/7/2014, nr. 1183 af 06/11/2014, nr. 1512 af 13/12/2013 og nr. 1134 af 27/09/2013).

5. Opsamling/konklusion/anbefalinger

ESBL

ESBL producerende bakterier er et alvorligt problem for folkesundheden, fordi disse bakterier er resistente overfor alle penicilliner samt 3. og 4. generations cefalosporiner og samtidig spredes hastigt i husdyr avlspyramiden og blandt mennesker. Resistens egenskaben kan endvidere let overføres til andre bakterier. ESBL producerende bakterier kan kun behandles med ganske få antibiotika, hvoraf carbapenemer er den vigtigste gruppe.

I Danmark forekommer ESBL *E. coli* i husdyr i varierende grad. Over de seneste år har forekomsten været 6-12 % i svin, 10 % i kvæg og 45 % i slagtekyllingeflokkene. Forekomsten i svine- og oksekød er lav, **og efter en årrække med relativ høj forekomst var andelen af positive prøver af dansk kyllingekød reduceret til 9 % i 2014. Forekomsten i er importeret kyllingekød er også faldende og var 25 % i 2014.** ESBL *E. coli* forekommer også i kæledyr, og ESBL *E. coli* i gylle kan, ligesom andre zoonoser, overføres til grønsager. Forekomsten af ESBL *E. coli* i kæledyr, danske og importerede grønsager kendes ikke.

I patienter var 4 % - 6 % af *E. coli* urinvejsinfektioner samt 7 % - 8 % af *E. coli* blodinfektioner resistente overfor 3. generations cefalosporiner i 2013 og 2014. De mest almindeligt forekommende ESBL gener i danske patienter er CTX-M-15, CTX-M-14 og CTX-M-27. I kød fra detailledet i Danmark er typerne CMY-2 og CTX-M-1 hyppigst forekommende.

ESBL *E. coli* smitter mellem mennesker. Smitte fra husdyr/kød til mennesker er ikke endegyldigt bevist, men der er en stigende mængde studier, der understøtter teorien om, at der foregår overførsel af ESBL producerende *E. coli* eller ESBL/AmpC gener mellem husdyr/kød og mennesker. Flere undersøgelser fra bl.a. Danmark og Holland viser sammenfald mellem ESBL/AmpC gener i husdyr, kød og mennesker. Dertil kommer undersøgelser, der viser, at der er en højere forekomst af ESBL *E. coli* blandt mennesker, der har daglig kontakt med husdyr samt mere detaljerede fuld-genom analyser, der kan påvise de samme ESBL kloner eller ESBL plasmider i dyr, kød og mennesker.

Præcis hvor mange af de humane ESBL *E. coli* infektioner, der kan henføres til dyr/kød, vides ikke. I indeværende arbejde har vi estimeret, at en voksen dansker (15-75 år) i perioden 2010-2013 i gennemsnitligt indtog mellem 17 og 26 måltider per år, hvor kødet i rå tilstand inden tilberedning indeholdt ESBL *E. coli*. Hovedparten af disse måltider (87 %) var tilberedt med dansk og importeret kylling på trods af, at det samlede forbrug af svine- og oksekød er over fem gange større end forbruget af kyllingekød. Over halvdelen af de humane infektioner i 2011 var af typen CTX-M-15, men beregningerne anslår, at kun 0,1 % af måltiderne tilberedt med kød positivt for ESBL *E. coli* indeholdt genet CTX-M-15 (baseret på enkelte fund i importeret kalkun i 2011). Til sammenligning påvistes CMY-2 og CTX-M-1 sammenlagt i under 10 % af de humane infektioner, men anslås at være til stede i 88 % af måltiderne tilberedt med kød positivt for ESBL *E. coli*. **Beregningen inkluderer ikke data fra 2014, men da forekomsten af ESBL *E. coli* i dansk og importeret kyllingekød var signifikant lavere i 2014, vil antallet af måltider tilberedt med ESBL *E. coli* kontamineret kød også være reduceret tilsvarende.**

For at estimere det reelle indtag af ESBL *E. coli* fra kød skal der tages højde for bl.a. vækst og overlevelse af ESBL *E. coli* indtil indtag samt krydskontamination i forbindelse med tilberedning - der skal være information om mængderne af ESBL *E. coli* på kødet. Desuden kan måltidet kontamineres pga. ESBL *E. coli* på friske grønsager. Såfremt der tilvejebringes flere kvantitative data, vil det være muligt at tilpasse den eksisterende risikovurderingsmodel for *Campylobacter* i kyllinger til ESBL *E. coli* og estimere risikoen for eksponering fra kød.

På baggrund af indeværende beregninger samt resultaterne af danske og udenlandske undersøgelser, vurderer vi, at det ikke kan afvises, at ESBL *E. coli* kan overføres fra dyr/kød til mennesker og være kilde til infektioner i enkelte tilfælde, og ESBL *E. coli* udgør dermed et fødevarerikkerhedsmæssigt problem. Omfanget kan ikke kvantificeres nærmere, især fordi spredningen af ESBL og AmpC gener fra fødevarerbarne kilder til andre bakterier i mennesker er ukendt, **men for nuværende må det antages, at fersk kød tilgængeligt i de danske butikker kun kan være en mindre kilde til de humane infektioner erhvervet i Danmark.**

Selektionen for ESBL producerende *E. coli* kan begrænses ved at stoppe/begrænse brugen af 3. og 4. generations cefalosporiner samt brugen af antibiotika generelt både i husdyrproduktionen og til mennesker. Spredning af bakterierne kan begrænses ved streng hygiejne i husdyrproduktionen og under slagting samt på hospitaler, i plejesektoren og i køkkener generelt. Der kunne i øvrigt udarbejdes anbefalinger om hygiejne tiltag i private hjem hos personer med kontakt med patienter eller levende fjerkræ.

CPE

CPE er et meget alvorligt problem. Disse bakterier er resistente overfor carbapenemer, alle penicilliner samt 3. og 4. generations cefalosporiner, men også ofte fluorokinoloner. Det vil sige, at helt almindelige infektioner som fx lungebetændelse i værste fald ikke kan behandles, og at patienter igen kan risikere at dø af bakterielle infektioner. Resistens egenskaben findes hyppigst i *Klebsiella pneumonia*, men kan overføres til andre gram negative bakterier som *E. coli* og *Salmonella*.

Der er ikke fundet CPE i *Salmonella* eller *E. coli* i DANMAP overvågningen, og internationalt er der kun sporadiske fund af CPE i produktions- og kæledyr. Der er et enkelt fødevarerfund i Sydkoreanske blæksprutter men ikke i kød. Derimod forekommer CPE i stigende grad i patienter verden over. I Danmark var der i 2013 18 humane tilfælde, hvor smitten primært oprandt fra udlandet, men smitte mellem danske patienter er også dokumenteret.

På baggrund af den yderst lave forekomst i dyr og fødevarer, vurderes, at CPE på nuværende tidspunkt ikke udgør et fødevarerikkerhedsmæssigt problem i Danmark.

Derimod er smitte fra mennesker til dyr en potentiel fare. Mennesker kan bære CPE i tarmsystemet i lange perioder uden kliniske symptomer og potentielt overføre CPE fra hospitals og plejehjemssektoren til kæledyr og produktionsdyr. Derudover kan CPE spredes fra hospitalsaffald og spildevand til miljøet og herfra videre til udegående produktionsdyr og den vilde fauna.

Hvis forekomsten af CPE ikke holdes nede, kan disse bakterier hurtigt spredes og udvikle sig til en verdensomspændende trussel. Derfor er det vigtigt globalt at forhindre spredning både mellem mennesker og fra mennesker til dyr. Der er endnu ikke dokumenteret overførsel af human CPE til dyr, men da den humane forekomst af CPE stiger, forøges risikoen for overførsel til dyrereservoiret tilsvarende. ECDC og EFSA opfordrer således også alle EU's medlemslande til at overvåge CPE.

De danske myndigheder og forskere bør arbejde for, at problemstillingerne med CPE såvel som ESBL fortsat tages op internationalt. På globalt plan bør forbrug af cefalosporiner og carbapenemer til både dyr og mennesker fortsat begrænses, og det total forbrug af antibiotika holdes nede.

Der er steder i verden, hvor antibiotikaforbruget til dyr og mennesker er meget højere end i Danmark, og hvor hygiejne og affaldshåndtering er dårlig. Det må antages, at risikoen for at overføre CPE gener til produktionsdyr i disse lande er langt højere end i Danmark, men danske turister kan efterfølgende bringe disse bakterier ind i landet.

Det vil det være højst relevant, at myndigheder i samarbejde med industri og forskningsinstitutioner udarbejder en strategi for, hvordan et evt. dansk fund af CPE bakterier i dyr eller fødevarer skal håndteres. Mulige tiltag til forebyggelse af smitte fra mennesker til produktionsdyr kan overvejes, herunder forslag til hygiejne tiltag, når personer der arbejder med produktionsdyr har været i kontakt med hospitals- eller plejehjemsmiljøer - ikke mindst i lande med høj forekomst af CPE.

Det bør desuden overvejes om carbapenem (meropenem i testpanelet) skal tilføjes til listen af kritisk resistens for *Salmonella* i svin, kvæg fjerkræ, hvor fund af kritisk resistens medfører krav om smitte opsporing, besætningens medicinforbrug skal kortlægges og udlægning af husdyrgødning begrænses.

6. Referencer

Agersø Y & Aarestrup FM. Voluntary ban on cephalosporin use in Danish pig production has effectively reduced extended-spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* in slaughter pigs. *J Antimicrob Chemother* **2013**; 68: 569–72.

Agersø Y, Jensen JD, Hasman H, and Pedersen K. Spread of Extended Spectrum Cephalosporinase-Producing *Escherichia coli* Clones and Plasmids from Parent Animals to Broilers and to Broiler Meat in a Production Without Use of Cephalosporins. *Foodborne pathogens and disease* **2014**; 11 (9).

Blaak H, de Kruijf P, Hamidjaja RA, van Hoek AHAM et al. Prevalence and characteristics of ESBL-producing *E. coli* in Dutch recreational waters influenced by wastewater treatment plants. *Veterinary Microbiology* **2014**; 17: 448-459.

Black EP, Hirneisen KA, Hoover DG, Kniel KE. Fate of *Escherichia coli* O157:H7 in ground beef following high-pressure processing and freezing. *Journal of Applied Microbiology* **2010**; 108: 1352–1360.

Boysen L, Andersen VD, Hald T, Korsgaard H. Risikorange af sygdoms-fremkaldende mikroorganismer i frisk frugt og grønt - Frugt og grønt indsats 2013-2016. DTU Fødevareinstituttet **2014**.

Börjesson S, Egervärn M, Lindblad M, Englund S. Frequent Occurrence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase- and Transferable AmpC Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* on Domestic Chicken Meat in Sweden. *Applied and Environmental Microbiology* **2013**; 79: 2463–2466.

Carmo, LP, Nielsen LR, da Costa PM, Alban, L. (2014). Exposure assessment of extended-spectrum beta-lactamases/AmpC beta-lactamases-producing *Escherichia coli* in meat in Denmark. *Infection Ecology and Epidemiology* **2014**; 4: 22924.

CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U.S. Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and Prevention **2013**.

CKL slutrapport. ESC i dansk slagtefjerkræ. Slutrapport for CKL projekt: 2010-20-64-00284. Udarbejdet af DTU Fødevareinstituttet for Fødevarestyrelsen **2013a**.

CKL slutrapport. Kvalitativ og Kvantitativ analyse af udvidet-spektrum cefalosporinase (ESBL/ampC) producerende *Escherichia coli* i dansk og importeret fjerkrækød. Slutrapport for CKL projekt: 2010-20-64-00236. Udarbejdet af DTU Fødevareinstituttet for Fødevarestyrelsen **2013b**.

CKL rapport. Campylobacter og slagtehygiejne på kyllingeslagterierne. Projektnummer: 2012-28-64-00436. Udarbejdet af DTU Fødevareinstituttet for Fødevarestyrelsen **2014**.

DANMAP 2011. DANMAP 2011 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. 2012.

DANMAP 2012. DANMAP 2012 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. 2013.

DANMAP 2013. DANMAP 2013 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. 2014.

DANMAP 2014. DANMAP 2014 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. ISSN 1600-2032. 2015.

de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother **2011**; 66: 398–407.

Depoorter P, Persoons D, Uyttendaele M, Butaye P et al. Assessment of human exposure to 3rd generation cephalosporin resistant *E. coli* (CREC) through consumption of broiler meat in Belgium. International Journal of Food Microbiology **2012**; 159: 30-38.

Dierikx C, van der Goot J, Fabri T et al. Extended-spectrum- β -lactamase and AmpC- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. J Antimicrob Chemother **2013a**; 68: 60–7.

Dierikx C, van der Goot J, Smith H, Kant A, Mevius DJ. Presence of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* in the broiler production pyramid: a descriptive study. PLoS ONE **2013b**; 8: e79005.

DTU. Mål og vægt af fødevarer. Danmarks Tekniske Universitet, Fødevareinstituttet **2013**.

DTU. Danskernes kost- og aktivitetsvaner under lup. Danmarks Tekniske Universitet, Fødevareinstituttet **2014**. E-artikel: <http://www.food.dtu.dk/Publikationer/Ernaering> **2014**.

Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng LK et al. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. Emerg Infect Dis **2010**; 16:48–54.

EARS-Net. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) **2014**.
http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC **2011a**.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Vol. 2011. Stockholm, Sweden: ECDC **2011b**.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum b-lactamases and/or AmpC b-lactamases in food and food-producing animals. *EFSA Journal* **2011**; 9:2322.

EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards). Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. *EFSA Journal* **2013**; 11(12):3501, 70 pp.

EFSA. EU summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food 2012. *EFSA Journal* **2014**; 12(3):3590.

Egervärn M, Börjesson S, Byfors S, Finn M, Kaipe C, Englund S, Lindblad M. *Escherichia coli* with extended-spectrum beta-lactamases or transferable AmpC beta-lactamases and *Salmonella* on meat imported into Sweden. *International Journal of Food Microbiology* **2014**; 171: 8–14.

ESBL arbejdsgruppe. Revideret forslag til en integreret overvågning af ESBL-producerende *Escherichia coli* og carbapenemaase –producerende bakterier i Danmark. **2013**.

EU Kommissionen. Kommissions afgørelse 2013/652/EU af 12. november **2013**. Overvågning og rapportering af antimikrobiel resistens hos zoonotiske og kommensale bakterier (meddelt under nummer C(2013) 7145).

FDA. Order prohibiting certain uses of the cephalosporin class of antimicrobial drugs in food-producing animals. Food and Drug Administration's, Center for Veterinary Medicine, January 6, **2012**.
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-01-06/pdf/2012-35.pdf1>

Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S et al. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**; 67, 1793–1795.

Fischer J, Rodriguez, I., Schmoger, et al. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J. Antimicrob Chemother* **2013a**; 68: 478–480.

Fischer J, Schmoger S, Jahn S. et al. NDM-1 carbapenemase producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a wildlife bird in Germany. *J. Antimicrob Chemother* **2013b**; 68: 2954-2956.

Fødevareministeriet 2013a. Bekendtgørelse om bekæmpelse af salmonella i konsumægshønseshold og opdræt hertil. BEK nr 1134 af 27/09/2013

Fødevareministeriet 2013b. Bekendtgørelse om forholdsregler vedrørende salmonellose hos fjerkræ samt salmonella og campylobacter i slagtefjerkræ m.m. BEK nr 1512 af 13/12/2013

Fødevareministeriet 2014a. Vejledning til bekendtgørelse nr. 886 af 2. juli 2014 om salmonella hos kvæg m.m.

Fødevareministeriet 2014b. Vejledning om håndtering af kritisk resistent salmonella hos svin. Bekendtgørelse nr 1183 af 06/11/2014.

Gill CO, Dussault F, Holley RA, Houde A, Jones T, Rheault N, Rosales A and Quessy S. Evaluation of the hygienic performances of the processes for cleaning, dressing and cooling pig carcasses at eight packing plants. *International Journal of Food Microbiology* **2000**; 58: 65-72.

Grad YH, Lipsitch M, Feldgarden M, Arachchi HM, Cerqueira GC, et al. Genomic epidemiology of the *Escherichia coli* O104:H4 outbreaks in Europe, 2011. *Proc Natl Acad Sci USA* **2012**; 109: 3065–3070.

Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Veterinary Microbiology* **2014**; 171: 290–297.

Hammerum AM, Lester CH, Jakobsen L et al. Faecal carriage of extended-spectrum b-lactamase-producing and AmpC b-lactamase-producing bacteria among Danish army recruits. *Clin Microbiol Infect* **2011**; 17: 566–8.

Hammerum AM, Jakobsen L, Olsen SS, Agersø Y. Characterization of CTX-M-14- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* of porcine origin. *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67: 2047–2054.

Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD, Lester CH et al. Characterization of extended-spectrum b-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* **2014**; 69: 2650–2657.

Hansen D, Hansen F, Fursted K, Justesen US et al. Extended spectrum beta-lactamase producing bacteria in patients, October **2011**. Textbox 9 in DANMAP 2011.

Hansen DS, Schumacher H, Hansen F, Stegger M, Hertz FB, Schønning K, Justesen US, Frimot-Møller N. The Danres Study Group. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in Danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, β -lactamase distribution, phylogroups, and co-resistance. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* **2012**; 44: 174–181.

Hansen F, Olsen SS, Heltberg O, Justesen US, Fuglsang-Damgaard D, Knudsen JD, Hammerum AM. Characterization of Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* from Bloodstream Infections in Denmark. *Microbial drug resistance* **2014**; pp. 140211132456002.

Hordijk J & Dierikx C. High prevalence of fecal carriage of Extended Spectrum β -Lactamase/AmpC-producing *Enterobacteriaceae* in cats and dogs. *Frontiers in Microbiology* **2013**; 4.

Huddleston JR. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. *Infection and Drug Resistance*. **2014**; 7: 167–176.

Jakobsen L, Spangholm DJ, Pedersen K, Jensen L, Emborg, H-D et al et al. Broiler chickens, broiler chicken meat, pigs and pork as sources of ExPEC related virulence genes and resistance in *Escherichia coli* isolates from community-dwelling humans and UTI patients. *Int J Food Microbiol* **2010**; 142: 264–72.

Kluytmans JA, Overdeest IT, Willemsen I, van den Bergh MF et al. Extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: Comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* **2013**; 56:478–487.

Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, et al. High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67: 2631–2634

Landbrug og Fødevarer. STATISTIK 2013 - okse- og kalvekød juni 2014. Landbrug og fødevarer, **2014a**.

Landbrug og Fødevarer. STATISTIK 2013 - svinekød juni 2014. Landbrug og fødevarer, **2014b**.

Landbrug og Fødevarer. Tabel bilag til formændenes beretninger ved årsmødet den 4. Februar 2014. Erhvervsfjerkræsektionen, **2014c**.

Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM et al. Dutch patients, retail broiler meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clinical Microbiology and Infection* **2011**; 17, 873–880.

Liebana E, Carattoli A, Coque TM, Hasman H et al. Public Health Risks of Enterobacterial Isolates Producing Extended-Spectrum β -Lactamases or AmpC β -Lactamases in Food and Food-Producing Animals: An EU Perspective of Epidemiology, Analytical Methods, Risk Factors, and Control Options. *Clinical Infectious Diseases* **2013**; 56(7): 1030–7.

McDowell DA, Crowley KM; Prendergast DM, et al. Changes in *Escherichia coli* O157:H7 numbers during holding on excised lean, fascia and fat beef surfaces at different temperatures. *Journal Of Applied Microbiology* **2009**; 107(5): 1542–1550.

Moodley A & Guardabassi L. Transmission of IncN plasmids carrying bla_{CTX-M-1} between commensal *Escherichia coli* in pigs and farm workers. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53: 1709–11.

Nielsen JB, Albayati A, Jørgensen RL, Hansen KH, Lundgren B, Schønning K. An abbreviated MLVA identifies *Escherichia coli* ST131 as the major extended-spectrum β -lactamase-producing lineage in the Copenhagen area. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis* **2013**; 32: 431–436.

Niki M, Hirai I, Yoshinaga A, Ulzii-Orshikh L, Nakata A, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the feces of carriers contribute substantially to urinary tract infections in these patients. *Infection* **2011**; 39: 467–471.

Nilsson O, S, Landén A, Bengtsson B. Vertical transmission of *Escherichia coli* carrying plasmid-mediated AmpC (pAmpC) through the broiler production pyramid. *J Antimicrob Chemother* **2014**; 69:1497–1500.

Olesen B, Hansen DS, Nilsson F, Frimodt-Møller J et al. Prevalence and characteristics of the epidemic multiresistant *Escherichia coli* ST131 Clonal Group among extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* isolates in Copenhagen, Denmark. *J Clin Microbiol* **2013**; 51:1779–1785.

Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M et al. Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* **2011**; 17: 1216–22.

Park YS, Yoo S, Seo M-R, Kim JY, Cho YK, Pai H. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Int J Antimicrob Agents* **2009**; 34:38–43.

Patel G & Bonomo RA. Stormy waters ahead: global emergence of carbapenemases. *Frontiers in Microbiology* **2013**; 4: 48.

Platteel TN, Leverstein-Van Hall MA, Cohen Stuart JW, Voets GM et al. on behalf of the ESBL National Surveillance Working Group. Differences in the antibiotic susceptibility of human *Escherichia coli* with poultry-associated and non-poultry-associated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2013**; 32:1091–1095.

Poirel L, Bercot B, Millemann Y, et al. Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in cattle. France. *Emerg Infect Dis* **2012**; 18, 523–525.

Rubin JE, Ekanayake S, Fernando C . Carbapenemase-producing organism in food, 2014 [letter]. *Emerg Infect Dis* **2014** [Internet]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2007.140534>

Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* **2007**; 60:913–20.

Shaheen BW, Nayak R, Boothe DM. Emergence of a New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1)-encoding gene in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from companion animals in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57, 2902–2903.

Smet A, Rasschaert G, Martel A, Persoons D, Dewulf J, et al. In situ ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. *Journal Appl Microbiol* **2011**; 110: 541–549.

Smet A, Boyen F, Pasmans F, et al. OXA-23-producing *Acinetobacter* species from horses: a public health hazard? *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67, 3009–3010.

Sundhedsstyrelsen 2012. Vejledning om ordination af antibiotika.
<http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/AntibiotikaOrdvejl.pdf>

Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, et al. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother* **2013**; 68, 2802–2808.

Stuart JC, van den Munckhof T, Voets G, et al. Comparison of ESBL contamination in organic and conventional retail chicken meat. *International Journal of Food Microbiology* **2012**; 154: 212–214.

SWEDRES-SVARM 2013. Use of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance in Sweden. Solna/Uppsala ISSN 1650-6332

Wang Y, Wu C, Zhang Q, et al. Identification of New Delhi metallo- β -lactamase 1 in *Acinetobacter lwoffii* of food animal origin. *PloS One* **2012**; 7: e37152.

Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella* species in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**; 54:2010–6.

WHO. Critically important antimicrobials for human medicine: categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use. Report of the second WHO Expert Meeting, Copenhagen 29–31 May, **2007**.

Zhang WJ, Lu Z, Schwarz S, et al. Complete sequence of the bla_{NDM-1}-carrying plasmid pNDM-AB from *Acinetobacter baumannii* of food animal origin. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**; 68, 1681–1682.

Bilag 1. CDC beskrivelse af antibiotic treats

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES, 2013

CDC estimates that in the United States, more than two million people are sickened every year with antibiotic-resistant infections, with at least 23,000 dying as a result. The estimates are based on conservative assumptions and are likely minimum estimates. They are the best approximations that can be derived from currently available data. Regarding level of concern, CDC has — for the first time — prioritized bacteria in this report into one of three categories: urgent, serious, and concerning threats.

Urgent Threats

- Clostridium difficile
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
- Drug-resistant Neisseria gonorrhoeae

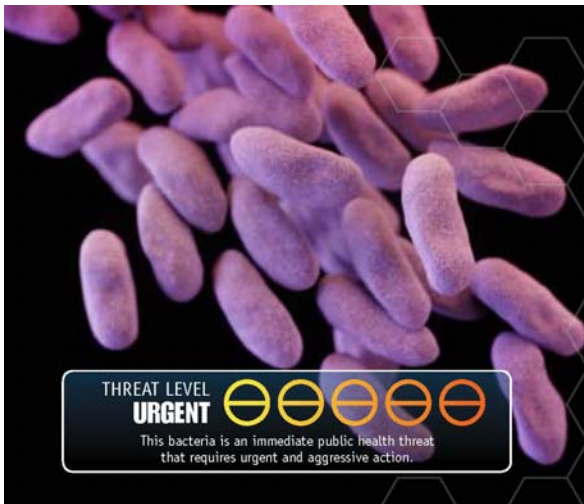
Serious Threats

- Multidrug-resistant Acinetobacter
- Drug-resistant Campylobacter
- Fluconazole-resistant Candida (a fungus)
- Extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBLs)
- Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE)
- Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa
- Drug-resistant Non-typhoidal Salmonella
- Drug-resistant Salmonella Typhi
- Drug-resistant Shigella
- Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)
- Drug-resistant Streptococcus pneumoniae
- Drug-resistant tuberculosis

Concerning Threats

- Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA)
- Erythromycin-resistant Group A Streptococcus
- Clindamycin-resistant Group B Streptococcus

Full report available at www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/.



CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE

THREAT LEVEL
URGENT 
 This bacteria is an immediate public health threat that requires urgent and aggressive action.

 **9,000** DRUG-RESISTANT INFECTIONS PER YEAR

 **600** DEATHS

CARBAPENEM-RESISTANT KLEBSIELLA SPP.  **7,900**

CARBAPENEM-RESISTANT E. COLI  **1,400**

CRE HAVE BECOME RESISTANT TO ALL OR NEARLY ALL AVAILABLE ANTIBIOTICS

Untreatable and hard-to-treat infections from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) bacteria are on the rise among patients in medical facilities. CRE have become resistant to all or nearly all the antibiotics we have today. Almost half of hospital patients who get bloodstream infections from CRE bacteria die from the infection.

RESISTANCE OF CONCERN

- Some Enterobacteriaceae are resistant to nearly all antibiotics, including carbapenems, which are often considered the antibiotics of last resort.
- More than 9,000 healthcare-associated infections are caused by CRE each year.
- CDC laboratories have confirmed at least one type of CRE in healthcare facilities in 44 states.
- About 4% of U.S. short-stay hospitals had at least one patient with a serious CRE infection during the first half of 2012. About 18% of long-term acute care hospitals had one.

WHAT CDC IS DOING



- Tracking illness and identifying risk factors for CRE infections using two systems, the National Healthcare Safety Network and the Emerging Infections Program.
- Providing CRE outbreak support, such as staff expertise, prevention guidelines, tools, and lab assistance, to states and facilities.
- Developing tests and prevention programs to identify and control CRE. CDC's "Detect and Protect" effort (http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CDC_DetectProtect.pdf) supports regional CRE programs.
- Helping medical facilities improve antibiotic prescribing practices.

WHAT YOU CAN DO

States and Communities Can:

- Know CRE trends in your region.
- Coordinate regional CRE tracking and control efforts in areas with CRE. Areas not yet or rarely affected by CRE infections can be proactive in CRE prevention efforts.
- Require facilities to alert each other when transferring patients with any infection.
- Consider including CRE infections on your state's Notifiable Diseases list.



Healthcare CEOs, Medical Officers, and Other Healthcare Facility Leaders Can:

- Require and strictly enforce CDC guidance for CRE detection, prevention, tracking, and reporting.
- Make sure your lab can accurately identify CRE and alert clinical and infection prevention staff when these bacteria are present.
- Know CRE trends in your facility and in the facilities around you.
- When transferring a patient, require staff to notify the other facility about infections, including CRE.
- Join or start regional CRE prevention efforts, and promote wise antibiotic use.

PUBLIC HEALTH THREAT

An estimated 140,000 healthcare-associated Enterobacteriaceae infections occur in the United States each year; about 9,300 of these are caused by CRE. Up to half of all bloodstream infections caused by CRE result in death. Fortunately, bloodstream infections account for a minority of all healthcare-associated infections caused by Enterobacteriaceae. Each year, approximately 600 deaths result from infections caused by the two most common types of CRE, carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. and carbapenem-resistant *E. coli*.

	Percentage of Enterobacteriaceae healthcare-associated infections resistant to carbapenems	Estimated number of infections	Estimated number of deaths attributed
Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella</i> spp.	11%	7,900	520
Carbapenem-resistant <i>E. coli</i>	2%	1,400	90

For more information about data methods and references, please see technical appendix.

Health Care Providers Can:

- Know if patients with CRE are hospitalized at your facility, and stay aware of CRE infection risks. Ask if your patients have received medical care somewhere else, including another country.
- Follow infection control recommendations with every patient, using contact precautions for patients with CRE. Whenever possible, dedicate rooms, equipment, and staff to CRE patients.
- Prescribe antibiotics wisely (<http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare>). Use culture results to modify prescriptions if needed.
- Remove temporary medical devices as soon as possible.



Patients Can:

- Tell your doctor if you have been hospitalized in another facility or country.
- Take antibiotics only as prescribed.
- Insist that everyone wash their hands before touching you.



ONLINE RESOURCES

Vital Signs, March 2013: Making Health Care Safer

2012 CRE Tool Kit
<http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>

MMWR, March 2013
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6209a5.htm?_cid=mm6209a5_w

Get Smart for Healthcare
<http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare>

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Resources
<http://www.cdc.gov/HAI/organisms/cre/index.html>

EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE (ESBL) PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE

THREAT LEVEL
SERIOUS ○○○○○○

This bacteria is a serious concern and requires prompt and sustained action to ensure the problem does not grow.

26,000 DRUG-RESISTANT INFECTIONS

1,700 DEATHS

140,000 ENTEROBACTERIACEAE INFECTIONS PER YEAR

\$40,000 IN EXCESS MEDICAL COSTS PER YEAR FOR EACH INFECTION

Extended-spectrum β -lactamase is an enzyme that allows bacteria to become resistant to a wide variety of penicillins and cephalosporins. Bacteria that contain this enzyme are known as ESBLs or ESBL-producing bacteria. ESBL-producing Enterobacteriaceae are resistant to strong antibiotics including extended spectrum cephalosporins.

PUBLIC HEALTH THREAT

An estimated 140,000 healthcare-associated Enterobacteriaceae infections occur in the United States each year. CDC estimates that bloodstream infections caused by ESBL-containing Enterobacteriaceae result in upwards of \$40,000 in excess hospital charges per occurrence. Approximately 26,000 infections and 1,700 deaths are attributable to ESBLs.

RESISTANCE OF CONCERN

Some Enterobacteriaceae are resistant to nearly all:

- penicillins
- cephalosporins

In these cases, the remaining treatment option is an antibiotic from the carbapenem family. These are drugs of last resort, and use of them is also contributing to resistance (see CRE fact sheet).

- Nearly 26,000 (or 19%) healthcare-associated Enterobacteriaceae infections are caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae.
- Patients with bloodstream infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae are about 57% more likely to die than those with bloodstream infections caused by a non-ESBL-producing strain.

	Percentage of Enterobacteriaceae healthcare-associated infections resistant to extended spectrum cephalosporins	Estimated number of infections	Estimated number of deaths attributed
ESBL-producing <i>Klebsiella</i> spp.	23%	17,000	1,100
ESBL-producing <i>E. coli</i>	14%	9,000	600
Totals		26,000	1,700

For more information about data methods and references, please see technical appendix.



WHAT CDC IS DOING



- Tracking illness and identifying risk factors for drug-resistant infections using two systems, the National Healthcare Safety Network and the Emerging Infections Program.
- Providing outbreak support, such as staff expertise, prevention guidelines, tools, and lab assistance, to states and facilities.
- Developing tests and prevention recommendations to control drug-resistant infections.
- Helping medical facilities improve antibiotic prescribing practices.

WHAT YOU CAN DO

States and Communities Can:

- Know resistance trends in your region.
- Coordinate local and regional infection tracking and control efforts.
- Require facilities to alert each other when transferring patients with any infection.



Health Care CEOs, Medical Officers, and Other Healthcare Facility Leaders Can:

- Require and strictly enforce CDC guidance for infection detection, prevention, tracking, and reporting.
- Make sure your lab can accurately identify infections and alert clinical and infection prevention staff when these bacteria are present.
- Know infection and resistance trends in your facility and in the facilities around you.
- When transferring a patient, require staff to notify the other facility about all infections.
- Join or start regional infection prevention efforts.
- Promote wise antibiotic use.

Healthcare Providers Can:

- Know when and what types of drug-resistant infections are present in your facility and patients.
- Request immediate alerts when the lab identifies drug-resistant infections in your patients.
- Alert the other facility when you transfer a patient with a drug-resistant infection.
- Protect patients from drug-resistant infections.
- Follow relevant guidelines and precautions at every patient encounter.
- Prescribe antibiotics wisely.
- Remove temporary medical devices such as catheters and ventilators as soon as no longer needed.



Patients and Their Loved Ones Can:

- Ask everyone including doctors, nurses, other medical staff, and visitors, to wash their hands before touching the patient.
- Take antibiotics only and exactly as prescribed.



ONLINE RESOURCES

CDC's Healthcare-associated Infections (HAI) website
www.cdc.gov/hai

Healthcare-associated Infections (HAIs), Guidelines and Recommendations
www.cdc.gov/hicpac/pubs.html

Bilag 2. Antal måltider med kød som hovedret

Tabel B1. Anslået antal måltider med kød som hovedret pr person pr år, samt andel af måltider tilberedt med importeret kød

Kødtype	Gennemsnitligt indtag (g) pr dag	Antal måltider pr år	Andel importeret kød			
	2010-2013	2010-2013	2010	2011	2012	2013
Svinekød	32.44	118.4	19%	15%	14%	23%
Oksekød	23.36	85.3	13%	11%	9%	13%
Kyllingekød	12.27	44.8	55%	57%	61%	56%
Kalkunkød	0.82	3.0	100%	100%	100%	100%
And og Gås	1.16	4.2	-	-	-	-
Lammekød	1.33	4.9	-	-	-	-
Andet	1.20	4.4	-	-	-	-
Sum	72.58	264.9				

Note: Indtag baseret på data a fra kostundersøgelsen 2011-2013 (DTU 2014), hvor der antages en portionsstørrelse på 100g kød pr måltid. Andel importeret kød baseret på Landbrug og Fødevarer (2014a-c) selvforsynings statistik.

Bilag 3. Antal måltider tilberedt med kød indeholdende ESBL *E. coli*

TabelB2. Anslået antal måltider med kød som hovedret pr person pr år tilberedt med dansk eller importeret kød indeholdende ESBL *E. coli*

År	Kilde	Antal prøver undersøgt	Antal prøver ESBL pos.	ESBL forekomst	Antal måltider i alt pr år	Antal måltider med ESBL eksponering
2010	Kyllingekød DK	187	16	9%	20,2	1,7
	Kyllingekød IMP	226	113	50%	24,6	12,3
	Kalkunkød IMP	924	199	22%	3,0	0,6
	Svinekød DK	184	2	1%	95,8	1,0
	Svinekød IMP	176	5	3%	22,6	0,6
	Oksekød DK	118	1	1%	74,1	0,6
	Oksekød IMP	99	1	1%	11,2	0,1
2011	Kyllingekød DK	132	58	44%	19,1	8,4
	Kyllingekød IMP	152	73	48%	25,7	12,3
	Kalkunkød IMP	924	199	22%	3,0	0,6
	Svinekød DK	225	2.025	1%	101,2	0,9
	Svinekød IMP	99	4	4%	17,2	0,7
	Oksekød DK	122	0	0%	75,9	0,0
	Oksekød IMP	115	1	1%	9,4	0,1
2012	Kyllingekød DK	206	75	36%	17,3	6,3
	Kyllingekød IMP	178	110	62%	27,5	17,0
	Kalkunkød IMP	924	199	22%	3,0	0,6
	Svinekød DK	188	4	2%	102,3	2,2
	Svinekød IMP	178	0	0%	16,1	0,0
	Oksekød DK	121	0	0%	77,2	0,0
	Oksekød IMP	98	1	1%	8,0	0,1
2013	Kyllingekød DK	146	36	25%	19,6	4,8
	Kyllingekød IMP	172	89	52%	25,2	13,1
	Kalkunkød IMP	924	199	22%	3,0	0,6
	Svinekød DK	238	2	1%	91,4	0,8
	Svinekød IMP	225	0	0%	27,0	0,0
	Oksekød DK	70	1	1%	74,3	1,1
	Oksekød IMP	102	0	0%	11,0	0,0

Bilag 4. Antal måltider tilberedt med kød indeholdende ESBL og AmpC gener

Table B3. Anslået antal måltider med kød som hovedret pr person pr år tilberedt med dansk eller importeret kød indeholdende ESBL og AmpC gener

År	Kilde	ESBL/AmpC gener	Antal prøver undersøgt	Antal prøver med ESBL/AmpC gen	Forekomst	Antal måltider i alt pr år	Antal måltider med ESBL/AmpC gen
2010	Kyllingekød DK	CMY-2	187	13	7%	20,2	1,4
		CTX-M-1	187	3	2%	20,2	0,3
	Kyllingekød IMP	CMY-2	226	42	19%	24,6	4,6
		CTX-M-1	226	50	22%	24,6	5,4
		CTX-M-2	226	3	1%	24,6	0,3
		SHV-12	226	11	5%	24,6	1,2
		SHV-2a	226	1	0%	24,6	0,1
		TEM-52	226	4	2%	24,6	0,4
		Unknown	226	2	1%	24,6	0,2
	Oksekød DK	CMY-2	118	1	1%	74,1	0,6
	Oksekød IMP	CTX-M-1	99	1	1%	11,2	0,1
	Svinekød DK	CTX-M-1	184	2	1%	95,8	1,0
	Svinekød IMP	CTX-M-1	176	5	3%	22,6	0,6
	2011	Kyllingekød DK	CMY-2	132	55	42%	19,1
CTX-M-1			132	3	2%	19,1	0,4
Kyllingekød IMP		CMY-2	152	45	30%	25,7	7,6
		CTX-M-1	152	17	11%	25,7	2,9
		SHV-12	152	9	6%	25,7	1,5
		TEM-52	152	1	1%	25,7	0,2
		Unknown	152	1	1%	25,7	0,2
		Oksekød IMP	CTX-M-1	115	1	1%	9,4
Svinekød DK		CTX-M-1	225	2	1%	101,2	0,9
Svinekød IMP		CMY-2	99	1	1%	17,2	0,2
		CTX-M-1	99	3	3%	17,2	0,5

Tabel B3. Anslået antal måltider med kød som hovedret pr person pr år tilberedt med dansk eller importeret kød indeholdende ESBL og AmpC gener (Fortsat)

År	Kilde	ESBL/AmpC gener	Antal prøver undersøgt	Antal prøver med ESBL/AmpC gen	Forekomst	Antal måltider i alt pr år	Antal måltider med ESBL eksponering
2012	Kyllingekød DK	CMY-2	206	66	32%	17.3	5.5
		CTX-M-1	206	8	4%	17.3	0.7
		CMY-2 + andre	206	1	0%	17.3	0.1
	Kyllingekød IMP	CMY-2	178	38	21%	27.5	5.9
		CTX-M-1	178	44	25%	27.5	6.8
		CTX-M-14	178	2	1%	27.5	0.3
		SHV-12	178	18	10%	27.5	2.8
		Unknown	178	2	1%	27.5	0.3
		CMY-2 + andre	178	4	2%	27.5	0.6
		CTX-M-1 + andre	178	2	1%	27.5	0.3
	Oksekød IMP	CTX-M-1	98	1	1%	8.0	0.1
	Svinekød DK	CMY-2	188	1	1%	102.3	0.5
		CTX-M-1	188	2	1%	102.3	1.1
		CTX-M-14	188	1	1%	102.3	0.5
	2013	Kyllingekød DK	CMY-2	146	30	21%	19.6
CTX-M-1			146	5	3%	19.6	0.7
SHV-12			146	1	1%	19.6	0.1
Kyllingekød IMP		CMY-2	172	33	19%	25.2	4.8
		CTX-M-1	172	25	15%	25.2	3.7
		SHV-12	172	17	10%	25.2	2.5
		TEM-52	172	3	2%	25.2	0.4
		Unknown	172	3	2%	25.2	0.4
		CMY-2 + andre	172	4	2%	25.2	0.6
		CTX-M-1 + andre	172	4	2%	25.2	0.6
Oksekød DK		CTX-M-1	70	1	1%	74.3	1.1
Svinekød DK		CTX-M-1	238	2	1%	91.4	0.8

Tabel B3. Anslået antal måltider med kød som hovedret pr person pr år tilberedt med dansk eller importeret kød indeholdende ESBL og AmpC gener (Fortsat, 2011 data for kalkunkød benyttet til alle år)

År	Kilde	ESBL/AmpC gener	Antal prøver undersøgt	Antal prøver med ESBL/AmpC gen	Forekomst	Antal måltider i alt pr år	Antal måltider med ESBL eksponering
2010-2013	Kalkunkød IMP	AmpC upregulation	924	6	1%	3.0	0.0
		CMY-2	924	14	2%	3.0	0.0
		CTX-M-1	924	118	13%	3.0	0.4
		CTX-M-14	924	3	0%	3.0	0.0
		CTX-M-15	924	9	1%	3.0	0.0
		SHV-12	924	23	2%	3.0	0.1
		TEM-52	924	17	2%	3.0	0.1
		Unknown	924	3	0%	3.0	0.0
		CTX-M-97	924	3	0%	3.0	0.0
		CTX-M-25	924	1	0%	3.0	0.0
		SHV	924	1	0%	3.0	0.0
		SHV_array	924	1	0%	3.0	0.0

Fødevareinstituttet
Danmarks Tekniske Universitet
Mørkhøj Bygade 19
DK - 2860 Søborg

T: 35 88 70 00
F: 35 88 70 01
www.food.dtu.dk

ISBN: 978-87-93109-69-8