
Antibiotikaresistens ur One Health-perspektiv – Hur antibiotikaanvändning hos djur inverkar på människors hälsa

ANNAMARI HEIKINHEIMO OCH ASKO JÄRVINEN

Infektionssjukdomar orsakade av multiresistenta bakterier är ett växande globalt problem. Om trenden inte svänger, kommer uppskattningsvis hela tio miljoner människor att dö i infektioner orsakade av multiresistenta bakterier 2050. Tänkesättet One Health ser djurhälsan och humanhälsan som en helhet och beaktar också det ekosystem där människor och djur lever. Med avseende på antibiotikaresistens ingår i tänkesättet att man beaktar dels livsmedlens och dricksvattnets, dels livsmiljöns roll för spridningen av resistenta bakterier och resistensantigener mellan djur och människor. Bakom resistensutvecklingen ligger den rikliga användningen av antibiotika hos människor och djur. Också utsläppen av antibiotika i naturen främjar resistensutvecklingen. Samarbete mellan olika sektorer med avseende på såväl uppföljning, information och forskning som utbildning är viktigt för att upprätthålla effekten av antibiotika.

SKRIBENTERNA

Annamari Heikinheimo, veterinärmedicin doktor, är universitetslektor vid veterinärmedicinska fakulteten på Helsingfors universitet, avdelningen för livsmedelshygien och miljöhälsa. Hon har också arbetat som forskare vid Livsmedelssäkerhetsverket Evira. Heikinheimos forskningsgrupp forskar om förekomsten av och bekämpningsmetoder för antibiotikaresistenta zoonosbakterier i djur, livsmedel och miljö. Hon har nyligen avslutat ett spetsprojekt finansierat av Finlands Akademi om förekomsten och bekämpningen av bredspektrigt laktamasproducerande *Escherichia coli* (ESBL) och meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*-bakterier (MRSA) i djurproduktionen.

Asko Järvinen, MD, är docent, överläkare och linjechef för infektionssjukdomar vid Hucs inflammationscentrum. Asko Järvinen har varit intresserad av klinisk användning av antibiotika och har lett en nationell multicenterstudie om behandling av *Staphylococcus aureus*-bakteriemi. Han är ansvarig kliniker i ett projekt som utvecklar bakteriofagterapi. Järvinen är medlem i många nationella kommittéer som arbetar för rationell användning av antimikrobiella läkemedel.

Antibiotikaresistens är en allvarligt global hälsofara, som när den sprids utgör ett hot mot humanhälsa och djurhälsa överallt i världen (1). Årligen uppskattas 700 000 människor dö av infektioner orsakade av multiresistenta bakterier och merparten av dödsfallen sker i låg- och medelinkomstländer (2). Om resistensutvecklingens riktning inte bryts, uppskattas det enligt det värsta scenariot att upp till tio miljoner människor kommer att dö i infektioner orsakade av multiresistenta bakterier 2050. Många medicinska rutiningrepp kommer på nytt att bli livshotande igen och infektioner orsakade av multiresistenta bakterier kan komma att bli vanligare dödsorsaker än cancersjukdomar (2). Enligt forskningsdata som publicerats i USA fram till 2014 är 40–50 procent av de bakterier som orsakar kirurgiska infektioner resistenta mot profylaktiskt använd antibiotika (3). Om antibiotikaprofylaxens effekt minskar med 30 procent leder det årligen till 120 000 postoperativa infektioner och 6 300 dödsfall i USA.

Antibiotikaresistens hos människor har redan länge följts upp, och man har försökt förhindra resistensspridningen genom att styra både hygienrutinerna och användningen av antibiotika på vårdinrättningarna. Ett mindre uppmärksammat faktum är att mängden

antibiotika som ges till djur, ofta för att främja tillväxten, har varit många gånger större än den mängd som används av människor. I Danmark, där användningen av antibiotika hos människor är restriktiv, ökade användningen av många antibiotika, till exempel av tetracykliner, hos djur så sent som på 00-talet (4). Användningen av antibiotika hos djur har uppmärksammats när det har visat sig att uppkomsten av en del av resistensproblemen kan kopplas till djuren. Till exempel har infektioner orsakade av vankomycinresistenta enterokocker (VRE) blivit vanligare i den europeiska djurproduktionen i och med den ökande användningen av avoparcin, som är nära besläktat med vankomycin. Användningen av avoparcin och andra antibiotika som tillväxtbefrämjare förbjöds i Europa 2005 och förekomsten av VRE har minskat sedan dess. Andra fenomen som har lyfts fram är att vissa stammar av *Clostridium difficile* kan härstamma från produktionsdjur, samt det nyaste att genen *mcr-1*, som i pressen har sagts ge resistens mot alla antibiotika, har hittats hos djur och på samma gång också hos människor (4–6). Upptäckten av genen *mcr-1* ledde snabbt till ett löfte från Kina att förbjuda användningen av kolistin i djurproduktionen (6). Det är betecknande att det inom loppet av bara ett halvt år efter upptäckten av genen *mcr-1* konstaterades att den hade spritt sig runt omkring i världen och att den hittades i prover tagna på människor i nästan tjugo länder. Användning av antibiotika i djurproduktionen har gjort det möjligt att tillgodose behovet av mat, och i synnerhet behovet av protein, för den explosionsartat växande befolkningen (4). Förenta Nationernas jordbruksorganisation FAO uppskattar att mer än 10 procent av världens befolkning är undernärda. Det att medelinkomstländer har övergått till intensiv produktion av djurprotein har uppskattats föra med sig att användningen av antibiotika i världen har ökat med 67 procent (7).

Tänkesättet One Health

Enligt tänkesättet One Health hänger människors och djurs hälsa samman med varandra och med ekosystemet där de lever. Det uppskattas att mer än 60 procent av människans patogener härstammar från djuren, det vill säga har zoonotiskt ursprung (8). Initiativet One Health kom till i början av 2000-talet när influensa, SARS och andra virussjukdomar av zoonotiskt ursprung resulterade i ett multidisciplinärt samarbete i

USA mellan experter inom medicin och veterinärmedicin (One Health Initiative). Trots att begreppet One Health då var nytt, hade samarbete mellan olika områden redan länge förekommit på liknande grunder. Behovet av multidisciplinärt samarbete ökar hela tiden, eftersom människor, djur och livsmedel rör sig allt mer i en globaliserad värld, vilket gör att också sjukdomar sprids mer effektivt över artgränser och geografiska gränser (9, 10). Klimatförändringen och andra förändringar i miljön, demografiska förändringar och urbaniseringen medverkar till att också epidemiologin förändras. One Health är av avgörande betydelse för att bekämpa antibiotikaresistensen. En resolution av FN:s generalförsamling i september 2016 konstaterar att antibiotikaresistens inte är bara ett hälsomässigt utan också ett socialt och ekonomiskt hot, som undergräver de teman som FN fastställt för hållbar utveckling (1). Läke-medelsresistensen har också jämförts med klimatförändringen, där ett multisektoriellt och multinationellt angreppssätt är nödvändigt för att nå en lösning. FN-organen Världshälsoorganisationen WHO, Världsförbundet för djurhälsa OIE och Livsmedels- och jordbruksorganisationen FAO har alla förbundit sig till tankesättet One Health i sitt kompanjonskap för att stävja antibiotikaresistens (11). One Health har också ställts i fokus för EU:s handlingsplan för att bekämpa antibiotikaresistens (12). I Finland har One Health-synsättet redan länge tillämpats i resistensbekämpningen. Vid ett möte på Hanaholmen i Esbo 1997 utarbetade representanter för olika områden en konsensusresolution om resistensbekämpning (13), och vid ett expertmöte på den europeiska antibiotikadagen 2010 drogs sektorsöverskridande riktlinjer upp för att bekämpa antibiotikaresistens (14). Den nationella expertgruppen för bekämpning av antibiotikaresistens har i sin verksamhet och i sitt nationella program för resistensbekämpning betraktat användningen av antibiotika hos människor och djur som likvärdiga föremål för åtgärder (15).

Spridning och utveckling av antibiotikaresistens

Bakterier kan smitta mellan djur och människor på olika sätt. Smittan kan ske antingen i direkt kontakt med ett djur eller indirekt via livsmedel, dricksvatten eller miljöfaktorer (Figur 1). Helgenomsekvensering av bakteriестammar har blivit vanligare inom den epidemiologiska forskningen och erbu-

der ett verktyg för att klargöra släktskapen mellan stammarna och deras smittvägar (16). Möjligheterna att utreda smittvägarna kompliceras av att resistensen kan spridas mellan bakteriestammar och arter inte bara genom klonal spridning utan också genom horisontell överföring av gener. Den globala spridningen av antibiotikaresistenta bakterier främjas bland annat av att människor reser till länder som är problematiska ur resistenssynpunkt (17). Bakterier sprider sig från land till land också via djur och livsmedel. Förutom produktionsdjur kan också sällskapsdjur bära på resistent zoonosbakterier (18). Flyttfåglar och andra djur som lever i naturen kan också verka som bakteriespridare. Antibiotikaresistensen följer inte geografiska eller biologiska gränser, utan det är lättare för resistent bakterier och resistensgener att sprida sig från ett ställe till ett annat i och med att rörligheten för livsmedel, djur och människor ökar alltmer i takt med globaliseringen. Användning av antibiotika inom en sektor kan ge problem också inom en annan sektor. Globalt sett har resistensproblemet inom djurproduktionen ställvis utvecklats till ett mycket allvarligt hot: till exempel i Kina förekommer redan nu bakteriestammar som är resistent mot alla kända antibiotika på gårdar med produktionsdjur (5). När gramnegativa tarmbakterier som är resistent mot kolistin och karbapenem sprider sig från gårdarna till livsmedelskedjan utgör de ett allvarligt hot mot livsmedelssäkerheten. Vid sidan av att följa upp djuren är det alltså ur resistensbekämpningssynpunkt viktigt att också följa upp importerade livsmedel.

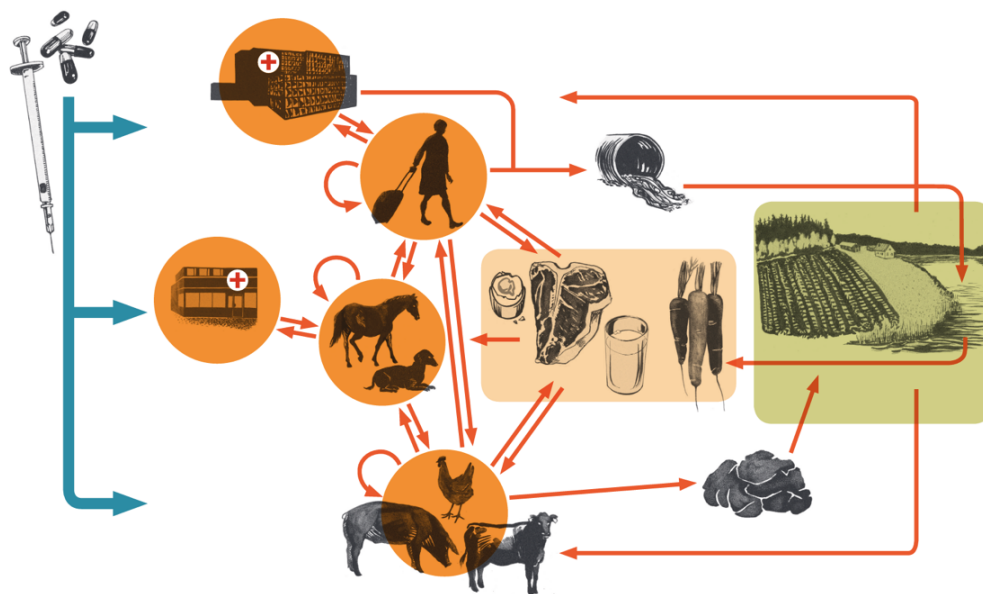
Ett samband har konstaterats mellan praxis för antibiotikaanvändning hos djur och infektioner hos människor orsakade av multiresistenta bakterier (19). När en resistent bakterie med ursprung i djur orsakar infektioner hos människor talar man om zoonotisk resistens. Djuret är då ofta en symptomfri smittbärare. Vägen för zoonosbakterier kan också vara den motsatta: en resistent bakterie som förekommer hos människan kan överföras till ett djur. Man känner till flera zoonotiska bakteriarter, men de mest betydelsefulla ur resistenssynpunkt är sådana där det förekommer resistens mot läkemedel som explicit används för att bekämpa infektioner orsakade av den arten. Ett samband har konstaterats mellan fluorokinolonresistens hos *kampylobakterier* och *salmonellor* som isolerats vid infektioner hos människor å ena sidan och användning av fluorokinoloner i djurproduktion å andra sidan (19). Man har också funnit

ett samband mellan användning av makrolider hos djur och makrolidresistent *Campylobacter coli* hos människan (19, 20). Infektioner orsakade av *Escherichia coli* med resistens mot tredje generationens cefalosporiner påstås däremot i huvudsak ha samband med användning av dessa läkemedel på sjukhus och inte i djurproduktion (19).

Även om resistenssituationen för djurpatogener i Finland än så länge i huvudsak är god (21), har förekomsten av vissa resistent zoonosbakterier ökat också i vårt land i och med den ökande internationella djurförelingen och importen av djur. Däremot har den effektiva salmonellabekämpningen i Finland gjort att inhemska salmonellafynd är sällsynta och känsliga för antibiotika (22). Meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), särskilt det klonala komplexet CC398, har under de senaste åren blivit vanligare på svingårdar och orsakat fall av smitta hos människor som arbetar med djuren. Denna MRSA som härstammar från produktionsdjur anses inte överföras via livsmedel, utan smittan sker mer sannolikt i direkt kontakt med djuret eller miljön. *Escherichia coli* som är resistent mot tredje generationens cefalosporiner (ESBL/AmpC) har likaså blivit vanligare hos matkyckling och i kycklingkött också i Europa (23). Det finns än så länge inga uppgifter om dessa stammars betydelse för finländska infektioner. Upphetning av köttet dödar bakterierna och minskar risken att få bakterien från köttet. Ur smittbekämpningssynpunkt är det också viktigt att inte låta rått kött komma i kontakt med övriga livsmedel. Både i storkök och i hemkök är det viktigt att understryka betydelsen av att inte låta råa livsmedel och arbetsredskap komma i kontakt med den mat som serveras. Förutom produktionsdjur kan också sällskapsdjur och djur i naturen bära på zoonotiska bakterier och på så sätt fungera som smittkällor. ESBL- och kolistinresistenta *E. coli*-bakterier (bärare av genen *mcr-1*) har till exempel påträffats hos herrelösa hundar som importerats från utlandet. I Finland har också smitta av karbapenemasproducerande *E. coli* mellan sällskapsdjur och människa beskrivits (18).

Sambandet mellan användning av antibiotika och klinisk antibiotikaresistens hos mikrober

Mängden använd antibiotika har på populationsnivå ett klart samband med förekomsten av antibiotikaresistens, och också på individ-

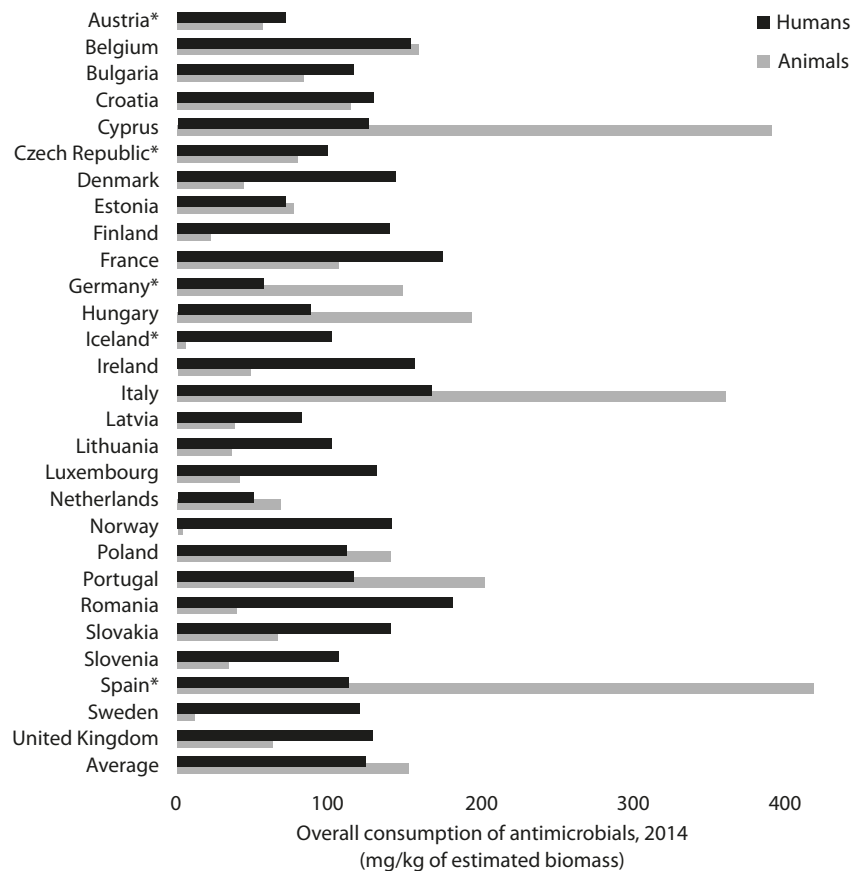


Figur 1. Spridning av resistent bakterier och resistensgener i naturen. Bild: Ika Österblad.

nivå ökar risken för uppkomsten av resistent bakterier med längden på antibiotikabehandlingen (24, 25). Resistensproblemen är större i utvecklingsländer, där användningen av antibiotika per person är mindre än i de industrialiserade länderna. Det har också framförts att dålig förvaltningskultur är en faktor som inverkar på resistensutvecklingen, eftersom förekomsten av korruption korrelerar med förekomsten av resistens (26).

Man har uppskattat att mer än hälften av antibiotika i världen används inom jordbruket och den andelen har inte beaktats i ovanstående studier. Antibiotika som används för att främja tillväxten anses vara extra problematiska, eftersom små mängder läkemedel som fortlöpande ges friska djur utvecklar och upprätthåller resistens bland djurens tarmbakterier och i produktionsmiljön. Användningen av tillväxtfrämjare är fortfarande vanlig runtom i världen, men inom EU är det förbjudet att använda dem. Trots det används rikligt med antibiotika för djur i EU-länderna, och i flera länder är de mängder som ges till djur större än de mängder som ges till människor (Figur 2). Det finns upp till hundrafaldiga skillnader mellan EU-länderna i mängden antibiotika som används för djur. Finland hör till de länder i Europa som har de minsta mängderna (27). I Finland ges läkemedlen oftare till enskilda produktionsdjur än till grupper av djur, vilket medverkar till de måttfulla siffrorna. Den starka rättsliga grunden och satsningarna på hälso- och sjukvård för produktionsdjur samt

preventionen av sjukdomar har också medverkat till den kontrollerade användningen av antibiotika i vårt land (28). I Finland har användningen av antibiotika hos djur också i årtionden styrts av myndighetsåtgärder och praxisrekommendationer. Bland annat fick vi redan 1949 lagstiftning som stadgar att antibiotika för djur är receptbelagda läkemedel och att veterinärerna inte får göra vinst på att sälja dem. I många andra europeiska länder har det uppskattats att mängderna veterinärmedicinska läkemedel påverkas av att veterinärernas inkomster till stor del härrör sig från försäljning av läkemedel. Det finns dock rum för förbättringar också i Finland. Vi använder förhållandevis mer antibiotika för sällskapsdjur än många andra länder (29). Minskad användning av antibiotika för sällskapsdjur har därför lyfts fram som ett mål inom veterinärmedicinsektorn. För detta arbete behövs det insatser förutom av veterinärkåren också av aktörerna inom sällskapsdjursförädlingen för att djurens hälsa ska gynnas framför yttre egenskaper vid förädlingen. Många förädlade raser av sällskapsdjur är känsliga för luftvägs- och hudinfektioner och löper därför risk för upprepade antibiotikakurer. Sådana är till exempel bradycefala hundraser och raser med rikliga hudveck. Också för produktionsdjuren spelar djurförädlingen en viktig roll vid användningen av antibiotika. Återhållsam användning antibiotika inom alla sektorer av läkemedelsbehandling är nödvändig för att bekämpa antibiotikaresistens, och det ses



Figur 2. Antibiotikaanvändning i förhållande till biomassa hos människor och djur i Europa 2014. Figuren har publicerats på European Medicines Agency Science Medicines Healths webbsida.

som ett av de viktigaste sätten för resistensbekämpning.

Miljöns roll som depå för antibiotikaresistens

Läckage av antibiotika till naturen kan möjliggöra selektion för antibiotikaresistens hos miljöbakterier, som under gynnsamma förhållanden kan överföra resistensgenerna till patogena bakterier. Stora halter av läkemedelsrester i kombination med resistensgener har upptäckts i närheten av indiska läkemedelsfabriker, vilket har väckt människor till insikt om betydelsen av antibiotika som kommer ut i omgivningen (30, 31). Den snabbt spridande genen *ndm-1* (New Delhi metallo-beta-laktamas), som förekommer i gramnegativa bakterier, har upptäckts i vattenpölar på stora områden i New Delhi (därav namnet) och till och med i brunnar för rent vatten (32). Det är möjligt att läkemedelsutsläpp i miljön i utvecklingsländer och otillräcklig sanitetsteknik

har en större betydelse för spridningen av antibiotikaresistenta bakterier än man har insett.

Hos oss är särskilt sjukhusens avloppsvatten extra problematiskt ur resistensutvecklingssynpunkt, eftersom stora mängder såväl läkemedel som patogener kan komma ut i naturen via avloppen. Rening av avloppsvattnet dödar en stor del av patogenerna, men en del av bakterierna kommer undan. Vattenrening avlägsnar inte heller läkemedelsresterna. Slam som har framställts ur avloppsvattnet och djurspillning sprids också på åkrarna i Finland. Globalt sett är det särskilt problematiskt att avfall från mer än sex miljarder människor kommer ut obehandlat i naturen via avloppen. Det finns inte mycket forskningsdata om spridningen av resistenta bakterier och resistensgener i omgivningen och därifrån eventuellt via djur och livsmedelskedjan tillbaka till människor. I projekt för att utveckla reningsteknik för avloppsvatten försöker man hitta sätt att minska miljöresistensen genom att hindra läkemedel och bakterier

från att komma ut i naturen. Man undersöker också metoder att behandla spillning för att minska spridningen av resistens och rester. Omgivningens roll vid resistensutvecklingen är fortfarande i mångt och mycket ett okänt kapitel, och det behövs mera kunskap om vilken roll miljöbakterier och antibiotika som deponeras i miljön spelar för utvecklingen av kliniskt signifikant resistens. En nyligen gjord observation av förekomsten i omgivningen av bakteriofager som effektivt överför resistensgener också mellan vanliga *E. coli*-bakterier understryker vikten av att kontrollera förekomsten av antibiotika i naturen (33).

Bekämpning av antibiotikaresistens ur ett One Health-perspektiv

FN:s mål är att bryta utvecklingstrenden för antibiotikaresistens. Det är också målet för Finlands nationella femårsprogram för att bekämpa antibiotikaresistens 2017–2022 (15). I handlingsplanen behandlas bekämpning av antibiotikaresistens inte bara utgående från hälso- och sjukvård för människor utan också ur djurens, livsmedelssäkerhetens och miljöns synvinkel. Handlingsplanen består av sex insatsområden som är väsentliga för bekämpningen av antibiotikaresistens, nämligen utbildning och upplysning, nationellt koordinerad One Health-uppföljning (som omfattar uppföljning av antibiotikaresistens och användning av antibiotika), prevention av infektioner och förebyggande av spridning av multiresistenta bakterier, styrning av antibiotika användningen, forskning och administrativa strukturer som är engagerade i bekämpningen av antibiotikaresistens. Handlingsplanen efterlyser hänsyn till One Health-synsättet vid bekämpning av antibiotikaresistens och kräver samhällsomfattande åtgärder för att bekämpa antibiotikaresistensen. Det samarbete mellan olika sektorer enligt principerna för hållbar utveckling som FN efterlyser är viktigt vid såväl uppföljning som informationsspridning, utbildning och forskning.

Annamari Heikinheimo
annamari.heikinheimo@helsinki.fi

Inga bindningar

Asko Järvinen
asko.jarvinen@hus.fi

*Bindningar: Medicinsk sakkunnig: FPA,
Läkemedelsskadenämnden, Läketietokeskus,
Social- och hälsovårdsministeriet
Advisory Board: Unimedic*

Referenser

1. FN. Förenta nationernas politiska resolution om bekämpning av antibiotikaresistens. 2016. Hämtad 18.6.2018. https://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108E.pdf
2. O'Neill. Review on antimicrobial resistance. 2016. Läst 18.6.2018. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
3. Tellant A, Gandra S, Berter D, Morgan JD et al. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1429–37.
4. Hao H, Cheng G, Iqbal Z, Ai X et al. Benefits and risks of antimicrobial use in foodproducing animals. *Front Microbiol*. 2014; 5, article 288.
5. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Ling-Xian YI. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 161–168.
6. Walsh TR, Wu Y. China bans colistin as a feed additive for animals. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 1102–03.
7. van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:5649–54.
8. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse MEJ. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc London Ser B. Biol Sci*. 2001;356:983–9.
9. Sukura A, Hänninen ML. Ihmistien, eläinten ja ympäristön yhteinen terveys. 2016. <http://www.duodecimlehti.fi/lehti/2016/13/duo13214>
10. Heikinheimo A. Mikrobilääkeresistenssin torjuntaan yksi yhteinen terveys- teemalla. *Finsk veterinärtidskrift* 2015;121:518–521.
11. FAO, Förenta nationernas livsmedels- och jordbruksorganisation. 2018. Hämtad 18.6.2018. <http://www.fao.org/news/story/en/item/1136645/icode/>
12. Europeiska unionen. EU Antimicrobial resistance One Health Action plan 2017. Hämtad 18.6.2018. https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
13. Duodecim och Finlands Akademi. Finska Läkarföreningen Duodecim och Finlands Akademi. Antibioottiresistenssi – Säilyykö läkkeiden teho. 1997. Konsensusresolution 19.11.1997 Hanaholmen, Esbo ISBN 952-90-9298-9.
14. Evira 2010. Hämtad 18.6.2018. Antibioottien tehon säilyttäminen vaatii rohkeita päätöksiä ja kansainvälistä yhteistyötä. https://www.evira.fi/globalassets/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/laakitseminen/antibioottiresistenssi/julkilausuma_2010.pdf
15. Hakanen A, Jalava J, Kaartinen L. Nationellt handlingsprogram mot antimikrobiell resistens 2017–2021, Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 2017:4, <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3955-4>
16. Lindholm L, Jalava J. Denna tidskrift, detta nummer.
17. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2015;60:837–46.
18. Grönthal T, Österblad M, Eklund M, Jalava J et al. Sharing more than friendship – transmission of NDM-5 ST167 and CTX-M-9 ST69 *Escherichia coli* between dogs and humans in a family, Finland 2015. *Eurosurveillance*. 2018;23:27.
19. ECDC, EFSA, EMA. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIA-CRA) Report. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. 2017. Hämtad 9.10.2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/07/WC500232336.pdf
20. Schrijver R, Stijntjes M, Rodríguez-Baño J, Tacconelli E et al. Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:577–590.
21. Finresvet 2017. Evira publications 5/2017. Finnish Veterinary Antimicrobial Resistance. Monitoring and Consumption of Antimicrobial Agents 2013–2015. Hämtad 9.10.2018. <https://www.evira.fi/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/laakitseminen/antibioottiresistenssin-seuranta/finres-vet-raportit/>

22. EELA. Economic impacts of the Finnish Salmonella Control Programme for broilers. EELA:s publikationsserie 02/2003.
23. EFSA, Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. Hämtad 18.6.2018. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5182>
24. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:485–490.
25. Munoz-Price LS, Frencken JF, Tarima S, Bonten M. Handling time-dependent variables: Antibiotics and antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1558–63.
26. Collignon P, Athukorala P-C, Senanayake S, Khan F. Antimicrobial resistance: The major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *Plos One* 2015; 10(3): e0116746
27. EMA, Europeiska läkemedelsmyndigheten. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. Hämtad 18.6.2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/10/WC500236750.pdf
28. Kaartinen, L. Eläinten hallittu mikrobilääkekäyttö – tutkimus ja varovaisuusperiaate törmäyskurssilla? Suomen eläinlääkäripäivien luentokokoelma 2016:71–76.
29. Kivilahti-Mäntylä, K. Eläinten mikrobilääkkeiden kulutus Suomessa ja maailmalla – edelläkävijä kompuroi? Suomen eläinlääkäripäivien luentokokoelma 2016:50–54.
30. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C et al. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production *Environ Toxicol Chem* 2009;28:2522–27.
31. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R et al. *Plos One* 2011;6(2): e17038.
32. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Inf Dis*. 2011; 11:355–362.
33. Keen EC, Bliskovsky VV, Malagon F, Baker JD et al. Novel “superspreader” bacteriophages promote horizontal gene transfer by transformation. *mBio* 2017;8(1): e02115–16.

Summary

Antibiotic resistance from a One-Health perspective – How does the use of antibiotics in animals influence humans?

Infections due to multidrug-resistant bacteria are a growing global concern. Unless action is taken, the burden of deaths from these bacteria could balloon by 2050 to 10 million lives annually. The One-Health perspective considers humans, animals, and their environment as one entity. Antimicrobial-resistant-bacteria transmission involves food, water, and environmental aspects. One of the main drivers in resistance development is the massive global consumption of antimicrobials by humans and animals. Moreover, environmental release of antimicrobials causes resistance development. Multi-sectorial co-operation in surveillance, research, communication, and education is important in maintaining the effectiveness of antimicrobials.