



# **ARCH-VET**

## **Rapporto**

**sullo smercio di antibiotici nella medicina veterinaria  
e sul monitoraggio della resistenza agli antibiotici negli animali da reddito  
in Svizzera**

# **2009**

**Edizione ridotta**

**L'edizione integrale si trova online:**

**[www.swissmedic.ch/archvet-i.asp](http://www.swissmedic.ch/archvet-i.asp)**

**(Solamente in tedesco)**

**Editore**

Ufficio federale di veterinaria UFV  
Schwarzenburgstrasse 155  
3003 Berna

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Hallerstrasse 7  
3000 Berna 9

**Autori**

Sabina Büttner  
Ufficio federale di veterinaria UFV  
Monitoring / Sorveglianza delle epizootie e delle zoonosi  
sabina.buettner@bvet.admin.ch

Olivier Flechtner  
Swissmedic  
Divisione Controllo del mercato dei medicinali  
olivier.flechtner@swissmedic.ch

Monika Kuhn  
Ufficio federale di veterinaria UFV  
Monitoring / Sorveglianza delle epizootie e delle zoonosi  
monika.kuhn@bvet.admin.ch

Cedric Müntener  
Swissmedic  
Divisione Sicurezza dei medicinali  
cedric.muentener@swissmedic.ch

Gudrun Overesch  
Centro per le zoonosi, malattie batteriche degli animali e la resistenza agli antibiotici (ZOBA)  
Università di Berna  
Dipartimento di batteriologici veterinaria  
Gudrun.overesch@vbi.unibe.ch

## Sommario

SINTESI .....	4
Smercio di antibiotici nella medicina veterinaria	4
Resistenza agli antibiotici negli animali da reddito	4
ESAME GLOBALE .....	7
Fluorochinoloni e <i>campylobacter</i> nel pollame da ingrasso	7
Batteri resistenti presenti nel latte	8
ELENCO LETTERARIO .....	10

## SINTESI

### Smercio di antibiotici nella medicina veterinaria

Nel 2009 sono stati immessi in commercio 70'789 kg di principi attivi antimicrobici. Dopo un aumento del 7,1 per cento tra il 2006 e il 2008, nel 2009 la quantità totale è di nuovo diminuita (- 3,2 %). Come negli anni precedenti, le sulfonamidi rimangono le sostanze più vendute (42 %), seguite dalle tetracicline (23 %) e dalle penicilline (19 %). La diminuzione rispetto al 2008 è imputabile soprattutto alle tetracicline (- 1'140 kg) e alle penicilline (- 715 kg). Osservando l'evoluzione relativa all'interno di altre classi di antibiotici si nota che, rispetto al 2006, nell'ultimo anno esaminato è aumentata la presenza di fluorochinoloni e cefalosporine.

La maggior parte dei principi attivi antibiotici (53'284 kg), è stata venduta in preparati destinati alla somministrazione orale ad animali da reddito, per lo più premiscelate di medicinali che vengono aggiunte al mangime o all'acqua. I complessivi 48'176 kg hanno coinciso con il 68 per cento della quantità totale.

5'190 kg di principio attivo sono stati venduti in preparati destinati all'applicazione intramammaria negli animali da reddito. In questa categoria il gruppo delle cefalosporine ha registrato il maggior aumento percentuale dal 2006 (+ 105 %); quelle più recenti (3<sup>a</sup> + 4<sup>a</sup> generazione) sono addirittura aumentate del 169 per cento. Questa tendenza è dovuta, in parte, all'introduzione sul mercato di nuovi preparati omologati.

Complessivamente sono stati immessi in commercio 1'175 kg di principi attivi antibiotici in preparati destinati all'applicazione topica (pomate, gocce, spray o preparati per l'applicazione intrauterina), di cui 934 kg per gli animali da reddito. Nel 23 % dei casi si è trattato di derivati delle tetracicline contenuti in spray.

Nei preparati per piccoli animali i beta-lattamici hanno rappresentato, con 709 kg, il 74 per cento della quantità di principi attivi. Nella somministrazione orale, sempre ai piccoli animali, la quota aumenta e si situa all'80 per cento. Le penicilline (58 % dei beta-lattamici) e le cefalosporine (42 %) contribuiscono in quote paragonabili.

Mettendo queste cifre in relazione ai dati concernenti la popolazione di animali da reddito, si può affermare che la quantità di principi attivi antimicrobici smerciata in Svizzera per kg di peso corporeo (circa 90 mg/kg) è comparabile agli indici calcolati in Germania, Gran Bretagna e Repubblica Ceca (Grave, 2010).

### Resistenza agli antibiotici negli animali da reddito

Per monitorare la resistenza nei macelli, nel 2009 sono stati prelevati campioni di pollame da ingrasso, suini da ingrasso e bovini, in seguito esaminati presso il Centro per le zoonosi, le malattie animali di origine batterica e la resistenza agli antibiotici (ZOBA).

Siccome nell'effettivo di animali in Svizzera le *salmonelle* si verificano molto raramente, si è rinunciato a procedere a un monitoraggio attivo di questo tipo di batterio. Ad ogni modo, tutte le *salmonelle* presenti nel materiale clinico sottoposto allo ZOBA nell'ambito della sua funzione di riferimento sono state sottoposte ad esami sulla resistenza. Il presente rapporto riassume per la prima volta anche i risultati concernenti *S. typhimurium* e *S. enteritidis*.

**Tabella1: Programma di sorveglianza della resistenza agli antibiotici 2009**

Tipo di campione	Numero di campioni	Germi esaminati	Numero di test sulla resistenza
Intestini ciechi di pollame da ingrasso	442 (pool di 5)	<i>Campylobacter</i>	185
Intestini ciechi di pollame da ingrasso	238 (pool di 5)	<i>E. coli</i>	136
Intestini ciechi di pollame da ingrasso	206 (pool di 5)	Enterococchi	183
Tamponi rettali di suini da ingrasso	350	<i>Campylobacter</i>	191
Tamponi rettali di suini da ingrasso	202	<i>E. coli</i>	181
Tamponi rettali di suini da ingrasso	392	Enterococchi	141
Tamponi nasali di suini da ingrasso	393	MRSA	9
Tamponi rettali di bovini	188	<i>E. coli</i>	132
Tamponi rettali di bovini	188	Enterococchi	38
Materiale clinico	non applicabile	<i>S. typhimurium</i>	46
Materiale clinico	non applicabile	<i>S. enteritidis</i>	22

### Resistenze nel caso di agenti zoonotici provenienti da animali sani

Nel caso del *campylobacter* presente nel pollame da ingrasso sono stati registrati elevati tassi di resistenza ai (fluoro)chinoloni (31-41 %) e alle tetracicline (20-32 %). Valori ancora maggiori sono stati rilevati nel caso di resistenza del *C. coli* alla streptomina (48 %). Gli elevati tassi di resistenza ai (fluoro)chinoloni possono essere dovuti all'impiego terapeutico dell'enrofloxacin, appartenente a questa classe di principi attivi. Comparando la situazione negli ultimi anni in merito a *C. jejuni* e *C. coli* presenti nel pollame da ingrasso, si nota che le resistenze a questi principi attivi mostrano una tendenza all'aumento. L'evoluzione desta preoccupazioni, poiché i (fluoro)chinoloni appartengono alle classi di antibiotici più importanti, sia per la medicina veterinaria, sia per la medicina umana.

Nei suini gli isolati di *C. coli* hanno mostrato una resistenza molto elevata alla streptomina (73 %). Inoltre è stato riscontrato un elevato tasso di resistenza ai (fluoro)chinoloni (35 %). Il 24 per cento degli isolati si è rivelato resistente alla tetraciclina. In questi ultimi anni i tassi di resistenza alla tetraciclina e alla streptomina sono tendenzialmente in calo.

Nei campioni di tamponi nasali di suini da ingrasso sono stati individuati 9 casi di stafilococchi aurei meticillino-resistenti (MRSA). Oltre a una resistenza agli antibiotici beta-lattamici, 6 isolati MRSA hanno mostrato anche una resistenza agli antibiotici macrolidici. Ciò significa che in Svizzera, rispetto ad altri Paesi, la presenza di MRSA nei suini da ingrasso rimane modesta.

### Resistenze nei batteri indicatori presenti negli animali sani

Rispetto agli anni passati la situazione di resistenza dell'*E. coli* nel pollame da ingrasso, nei suini da ingrasso e nei bovini non è cambiata in modo significativo. La quota degli isolati resistenti all'*E. coli* nel pollame da ingrasso e nei suini da ingrasso è notevolmente più elevata che nei bovini. Sono stati registrati tassi di resistenza da elevati a molto elevati al sulfametoxazolo, alla streptomina, alla tetraciclina e all'ampicillina, sostanze che, in Svizzera, sono largamente impiegate nel trattamento di animali da reddito.

Nel caso degli enterococchi sono state individuate frequenti resistenze. L'87-94 per cento degli isolati *E. faecalis* si sono sovente rivelati particolarmente resistenti alla neomicina. Parimenti molto elevati sono stati i tassi di resistenza alla tetraciclina (52-69 %) e alla bacitracina (32-50 %). Nei suini sono stati isolati due *E. faecalis* vancomicina-resistenti. Nel caso dell'*E. faecium*, una percentuale di isolati da elevata a molto elevata si è rivelata resistente alla bacitracina e alla quinupristina-dalfopristina.

### **Resistenze nel caso delle *salmonelle* presenti nel materiale clinico**

Rispetto all'anno passato la situazione di resistenza nel caso dell'isolato di *salmonella* presente nel materiale clinico non è cambiata. Ceppi di *S. typhimurium* hanno mostrato più resistenze rispetto ai ceppi di *S. enteritidis*, mentre sono state registrate più frequenti resistenze all'ampicillina, alla streptomina, al sulfametoxazolo e alla tetraciclina.

### **Conclusione**

In confronto ad altri Paesi la situazione in Svizzera rimane positiva. In alcune combinazioni di agenti patogeni e antibiotici si è però registrato un peggioramento. È quindi necessario che tutte le cerchie coinvolte si impegnino per cercare di ridurre al minimo la formazione di resistenze agli antibiotici. Nell'ambito del monitoraggio delle resistenze, nei prossimi anni verrà sorvegliata, in particolare, l'evoluzione delle resistenze agli antibiotici.

## ESAME GLOBALE

La pubblicazione comune dei dati sullo smercio degli antibiotici nella medicina veterinaria e sulla resistenza agli antibiotici negli animali da reddito permette di mettere in relazione i valori osservati con le evoluzioni. È tuttavia possibile solo in misura limitata trarre conclusioni definitive, poiché le statistiche sullo smercio non permettono stime precise dei principi attivi effettivamente impiegati nelle diverse specie animali e lo sviluppo delle resistenze, inoltre, può in parte essere valutato soltanto sulla base di pochi isolati o su un periodo breve di osservazione.

Si cercherà quindi, in un secondo tempo, di discutere i singoli risultati degni di nota cui sono giunti i due rapporti.

### Fluorochinoloni e *campylobacter* nel pollame da ingrasso

I tassi di resistenza ai fluorochinoloni mostrano sia nei *C. jejuni* che nei *C. coli* una tendenza all'aumento.

Un aumento delle resistenze agli antibiotici di questo gruppo desta preoccupazioni, poiché i fluorochinoloni sono considerati particolarmente importanti per la medicina umana e la medicina veterinaria e i batteri resistenti possono ostacolare il trattamento di malattie da *Campylobacter* nell'essere umano (FAO/WHO/OIE, 2008).

In Svizzera soltanto pochi preparati contenenti principi attivi antimicrobici sono omologati come premiscele di medicinali destinate specificatamente al pollame: enrofloxacin, amoxicillina, colistina, tilosina, tiamulina e tilmicosina. Siccome una colonizzazione di *campylobacter* non provoca malattie nel pollame, nessuno dei preparati in questione viene omologato per trattare un'infezione da questo batterio. La resistenza è quindi una conseguenza indesiderata dell'impiego di antibiotici contro altri agenti patogeni.

Nei Paesi in cui l'uso dei fluorochinoloni nel pollame non è mai stato omologato i tassi di resistenza sono modesti oppure non è stato individuato alcun caso di *campylobacter jejuni* resistente ai fluorochinoloni (Mifflin, 2007). Nel caso di *campylobacter* la resistenza ai fluorochinoloni può svilupparsi in modo relativamente rapido, poiché è dovuta soprattutto a mutazioni puntiformi del gene *gyrA* (Zhang, 2003). Questo semplice meccanismo fa supporre che riducendo l'impiego si possa ottenere una riduzione della popolazione resistente, ciò che diversi studi hanno effettivamente dimostrato. In effetti, ad esempio, un anno dopo il divieto di impiegare fluorochinoloni nel pollame su territorio statunitense (FDA, 2005), nello Stato della Louisiana è stato isolato l'8,5 per cento di resistenza a questo gruppo di antibiotici (Han, 2009), mentre prima del divieto il tasso negli Stati Uniti ammontava in media al 19 per cento. Tuttavia altri studi mostrano che, nonostante il divieto, la prevalenza di *campylobacter* resistenti ai fluorochinoloni non diminuisce o diminuisce lentamente (Price, 2007). Questo potrebbe essere dovuto al fatto che anche senza impiegare antibiotici i germi resistenti possono avere una migliore possibilità di sopravvivere e formare un serbatoio nell'ambiente (Luantongkum, 2009). Effettivamente per il *C. jejuni* in vivo è stato dimostrato che i ceppi resistenti ai fluorochinoloni possono moltiplicarsi meglio che i ceppi non resistenti (Luo, 2003).

Le quantità di fluorochinoloni impiegate effettivamente negli allevamenti di pollame non possono essere dedotte dalle statistiche concernenti lo smercio: anche senza ogni impiego off-label le quantità smerciate non potrebbero essere dedotte percentualmente dalla parte inerente al pollame, siccome la maggior parte dei preparati (inclusi quelli contenenti fluorochinoloni) è omologata anche per altre specie animali. Nel 2009 sono stati immessi in commercio 40 kg di fluorochinoloni in premiscele di medicinali. Se la quantità totale fosse impiegata per il trattamento di pollame da ingrasso, nel dosaggio raccomandato di 10 mg/kg ciò corrisponderebbe al trattamento di circa 2 milioni di polli da carne (broiler), ossia a circa il

4 per cento dei polli macellati in Svizzera (Proviande, 2010). Da una stima basata su un'inchiesta nei macelli emerge che il 6,3 per cento (95 CI 4,3-9 %) dei branchi di pollame da ingrasso prodotto in Svizzera è trattato con fluorochinoloni. Queste cifre indicano che ulteriori fattori, quali la fitness batterica sopracitata, potrebbero svolgere un ruolo importante nell'evoluzione delle resistenze; è lecito presumere che, anche senza la pressione selettiva esercitata dagli antibiotici fluorochinolonici, la diffusione della resistenza del *campylobacter* non diminuirebbe.

### **Batteri resistenti presenti nel latte**

Dal 2006 nell'ambito del monitoraggio della resistenza agli antibiotici non vengono più analizzati i prodotti lattieri. Le cifre di vendita che figurano nel presente rapporto in merito ai principi attivi applicati per via intramammaria mostrano però un notevole aumento per le classi ritenute critiche dall'OMS (FAO/WHO/OIE/, 2008). In particolare, dal 2006 le vendite delle cefalosporine della terza e della quarta generazione per applicazione intramammaria hanno registrato un aumento decisamente elevato (169 %). Questo può essere riconducibile in parte all'omologazione e all'introduzione sul mercato di nuovi preparati.

L'uso delle nuove cefalosporine può portare alla selezione di germi Gram-negativi con beta-lattamasi a spettro esteso (enhanced spectrum beta-lactamases, ESBL). Al momento questa relazione è stata dimostrata solo in casi specifici. Nei suini è stato difatti constatato che l'uso delle cefalosporine della terza e della quarta generazione comporta una maggiore persistenza di ESBL nei batteri intestinali come *E. coli* (Cavaco, 2008). Studi di medicina umana mostrano anche un'influenza dell'impiego di questi principi attivi sulla selezione di germi che producono ESBL (Medeiros, 1997; Gniadkowski, 2001). Da un modello di calcolo emerge inoltre che il 75 per cento delle fluttuazioni mensili nell'incidenza di ESBL può essere riconducibile all'impiego di questi gruppi di principi attivi, però con un tempo di latenza fino a tre mesi (Kaier, 2009). Il principio della pressione selettiva potrebbe applicarsi anche all'impiego negli animali (SAGAM, 2008). Al momento mancano però le prove di una trasmissione di tali batteri resistenti dagli animali all'essere umano (Carattoli, 2008). Studi più recenti provenienti dall'Olanda mostrano tuttavia che il 10 per cento dei geni resistenti tratti da *E. coli* che sviluppa ESBL, individuati nell'essere umano, sono identici a *E. coli* presente nel pollame (Mevius, 2010).

L'applicazione sistematica di prodotti per l'asciutta può anche influenzare il profilo della resistenza della flora intestinale delle vacche trattate (Mollenkopf, 2010). Uno studio ha potuto mostrare che la presenza di batteri coliformi resistenti nei branchi è significativamente più elevata se questi sono trattati con prodotti per l'asciutta contenenti cefalotina (prima generazione). Per contro, non è stata evidenziata una pressione selettiva nell'uso di una combinazione di penicillina e streptomina. Gli autori riconducono le resistenze osservate nella flora intestinale alla diffusione di batteri resistenti oppure alla contaminazione dell'ambiente con gocce di latte contenente antibiotici.

Nel caso dei germi Gram-positivi il maggior problema è posto da *Staph. aureus* meticillino-resistente (MRSA). Lo si trova sempre più sovente nel latte (Huber, 2010; Fessler, 2010; Vanderhaeghen, 2010; Türkyilmaz, 2010) e in alcuni di questi casi i batteri presentano resistenze a 6 diverse classi di antibiotici (Fessler, 2010; Türkyilmaz, 2010). La presenza di *Staph. aureus* in biofilm può aggravare ancor più il problema (Melchior, 2006a). È stato infatti dimostrato che la concentrazione minima inibente (MIC) nei batteri presenti in biofilm è per la cloxacillina tre volte superiore e per la cefalotina, il cefoperazone e il cefquinome da una a tre volte superiore (Melchior, 2006b) rispetto ai batteri che non formano biofilm.

Secondo l'articolo 24 capoverso 2 dell'ordinanza sui medicinali veterinari il latte delle vacche trattate può essere somministrato ai vitelli durante la scadenza d'attesa. La somministrazione ai vitelli di latte con concentrazioni sub-inibitorie di antibiotici contribuisce alla selezione di resistenze nei batteri intestinali. Lo mostra l'esempio dell'aumento degli

enterococchi resistenti dopo la somministrazione di latte contenente spiramicina (Würgler-Aebi, 2004).

Come ogni impiego di antibiotici, anche l'applicazione intramammaria contribuisce allo sviluppo di resistenze. L'odierno monitoraggio si concentra sulle resistenze nei batteri intestinali di vacche e vitelli. Alla luce dei rischi menzionati nell'impiego intramammario di antibiotici, nei prossimi anni sarebbe opportuno sorvegliare sistematicamente lo sviluppo di resistenze in germi che vengono isolati dal latte. In questo modo si potrebbero mettere meglio in relazione gli sviluppi delle cifre di smercio e la situazione delle resistenze, così da individuare le eventuali tendenze.

## ELENCO LETTERARIO

- Boerlin, P. Die aktuelle Antibiotika-Resistenzlage bei *Salmonella* Typhimurium in der Schweiz. BAG-Bulletin. 2001; 45, S. 852-854
- Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. Clin Microbiol Infect. 2008; 14: 117-123.
- Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, Guardabassi L, Engberg J, Aarestrup FM, Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52: 3612-3616.
- Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Smith H, Mevius D. Increased detection of extended spectrum beta-lactamase producing *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from poultry. Vet Microbiol. 2010 Mar 27; Epub ahead of print. doi:10.1016/j.vetmic.2010.03.019
- EFSA. Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008, Part A: MRSA prevalence estimates; on request from the European Commission. The EFSA Journal. 2009a; 7(11):1376, pp. 82
- EFSA. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Commission on Assessment of the Public Health significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods. The EFSA Journal. 2009b; 993, pp.73
- EFSA. The Community Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2004-2007. EFSA Journal 2010a; 8(4):1309. pp.295
- EFSA. Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs, in the EU, 2008 - Part B: factors associated with MRSA contamination of holdings. The EFSA Journal. 2010b; 8(6):1597; pp. 67
- Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingerden B, Jansen WH, van der Reyden T, Mouton RP. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 27: 199-208.
- Engberg J, Aarestrup FM, Smidt PG, Nachamkin I, Taylor DE. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *coli*: A review of mechanisms and trends over time of resistance profiles in human isolates. Emerg. Infect. Dis. 2001; 7: 24-34.
- Europäische Pharmacopoe (Ph. Eur.) Schweizer Edition, 5. Ausgabe, Grundwerk 2005, Band 2: „Monographien A-Z“, Hrsg: Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2005.
- FAO/WHO/OIE. Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of a meeting held in FAO, Rome, Italy, 26–30 November 2007. FAO, Rome, Italy, and WHO, Geneva, Switzerland, 2008; pp. 52
- Fessler A, Scott C, Kadlec K, Ehrlich R, Monecke S, Schwarz S. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from cases of bovine mastitis. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 619-625.
- Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. Clin Microbiol Infect. 2001; 7: 597-608.
- Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. J Antimicrob Chemother. 2010 Jun 29. [Epub ahead of print]

- Han F, Lestari SI, Pu S, Ge B. Prevalence and antimicrobial resistance among *Campylobacter* spp. in Louisiana retail chickens after the enrofloxacin ban. *Foodborne Pathog Dis.* 2009; 6: 163-171.
- Huber H, Koller S, Giezendanner N, Stephan R, Zweifel C. Prevalence and characteristics of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origin, Switzerland, 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15. pii: 19542.
- Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 609-614.
- Kroker R.: Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 7. Auflage. Hrsg: W. Löscher, F.R. Ungemach und R. Kroker, Parey in MVS Medizinverlage, Stuttgart, 2006, 234-278
- Luangtongkum T, Jeon B., Han J., Plummer P., Logue CM, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. *Future Microbiol.* 2009; 4: 189–200.
- Luo N, Sahin O, Lin J and Zhang Q. Enhanced in vivo fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure. Abstracts of the 2003 Annual Conference on Antimicrobial Resistance, National Foundation for Infectious Disease, Bethesda, Maryland, 2003; p. 35 (S21).
- Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: S19-45.
- Melchior MB, Vaarkamp H, Fink-Gremmels J. Biofilms: a role in recurrent mastitis infections? *Vet J.* 2006a; 171: 398-407.
- Melchior MB, Fink-Gremmels J, Gaastra W. Comparative assessment of the antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitis in biofilm versus planktonic culture. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2006; 53: 326-332.
- Mevius, D. ESBL Situation in NL. Presentation on the SCFCAH-Meeting of the Working group on Antimicrobial Resistance, Brussels, 25. Mai 2010
- Mifflin JK, Templeton JM, Blackall PJ. Antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from poultry in the South-East Queensland region. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 775-778.
- Mollenkopf DF, Glendening C, Wittum TE, Funk JA, Tragesser LA, Morley PS. Association of dry cow therapy with the antimicrobial susceptibility of fecal coliform bacteria in dairy cows. *Prev Vet Med.* 2010; Jun 21. [Epub ahead of print]
- Proviande. Der Fleischmarkt im Überblick 2009; 2010: S. 53.
- Price LB, Lackey LG, Vailes R, Silbergeld E. The persistence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* in poultry production. *Environ Health Perspect.* 2007; 115: 1035–1039.
- SEARCH Sentinel Surveillance of Antibiotic Resistance in Switzerland, Universität Bern, [www.search.ifik.unibe.ch](http://www.search.ifik.unibe.ch), last accessed 08. Juni 2010
- SAGAM. Reflection paper on the use of 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation cephalosporins in food-producing animals in the European Union: development of resistant and impact on human and animal health. 2008, EMEA/CVMP/SAGAM/81730/2006. Zugänglich unter [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

- Spacek LA, Vinetz J. Enterococcus, in John Hopkins ABX-Guide; Editors Bartlett, J.G., Auwaerter, P.G., Pham, P., <http://hopkins-abxguide.org/pathogens/bacteria/enterococcus.html?contentInstanceId=255850>; last accessed on 18.05.2010
- Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7: 24-34.
- Türkyilmaz S, Tekbiyik S, Oryasin E, Bozdogan B. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine milk. *Zoonoses Public Health.* 2010; 57: 197-203.
- Vanderhaeghen W, Cerpentier T, Adriaensen C, Vicca J, Hermans K, Butaye P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 associated with clinical and subclinical mastitis in Belgian cows. *Vet Microbiol.* 2010; 144: 166-171.
- WHO, World Health Organization: Guidelines for ATCvet classification 2007, 9th Edition. Hrsg. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2006, Oslo, Norway. Zugänglich unter <http://www.whocc.no/atcvet/>.
- Würgler-Aebi, I. Entwicklung von Resistenzen gegen Makrolid-Antibiotika bei Enterokokken im Kot von Kälbern, gefüttert mit Antibiotika-haltiger Milch. Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Bern, Inaugural-Dissertation. 2004
- Zhang Q, Lin J, Pereira S. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* in animal reservoirs: dynamics of development, resistance mechanisms and ecological fitness. *Anim Health Res Rev.* 2003; 4: 63-71.