



ARCH-VET

Rapport

sur les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire et le monitoring des résistances contre les antibiotiques chez les animaux de rente en Suisse

2009

Version abrégée

Le rapport complet est disponible sous

www.swissmedic.ch/archvet-f.asp

(en allemand uniquement)

Editeurs

Office vétérinaire fédéral OVF
Schwarzenburgstrasse 155
3003 Berne

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques
Hallerstrasse 7
3000 Berne 9

Auteurs

Sabina Büttner
Office vétérinaire fédéral OVF
Monitoring / Surveillance des épizooties et des zoonoses
sabina.buettner@bvet.admin.ch

Olivier Flechtner
Swissmedic
Division Contrôle du marché des médicaments
olivier.flechtner@swissmedic.ch

Monika Kuhn
Office vétérinaire fédéral OVF
Monitoring / Surveillance des épizooties et des zoonoses
monika.kuhn@bvet.admin.ch

Cedric Müntener
Swissmedic
Division Sécurité des médicaments
cedric.muentener@swissmedic.ch

Gudrun Overesch
Centre des zoonoses, des maladies animales d'origine bactérienne et de l'antibiorésistance (ZOBA)
Université de Berne
Institut de bactériologie vétérinaire
gudrun.overesch@vbi.unibe.ch

Contenu

RESUME	4
Ventes d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire	4
Résistance aux antibiotiques chez les animaux de rente	4
VUE D'ENSEMBLE	7
Fluoroquinolones et <i>Campylobacter</i> chez les poulets de chair	7
Bactéries résistantes dans le lait	8
REFERENCES.....	10

RESUME

Ventes d'antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire

En 2009, ce sont au total 70 789 kg de principes actifs antimicrobiens qui ont été mis sur le marché. Après une hausse de 7,1 % enregistrée de 2006 à 2008, la quantité totale d'antibiotiques a connu une baisse de 3,2 % en 2009. A l'instar des années précédentes, les sulfamidés sont les antibiotiques les plus utilisés (42 %), suivis par les tétracyclines (23 %) et les pénicillines (19 %). Le recul constaté par rapport à l'année précédente concerne principalement les tétracyclines (-1140 kg) ainsi que les pénicillines (-715 kg). Enfin, si l'on considère l'évolution relative au sein d'autres classes d'antibiotiques au cours de la dernière année sous revue, il apparaît que par rapport à l'année 2006, les quantités de céphalosporines et de fluoroquinolones commercialisées ont fortement progressé.

La majorité des principes actifs antibiotiques vendus (53 284 kg) étaient contenus dans des préparations à usage oral destinées aux animaux de rente. La plupart d'entre elles (48 176 kg, soit 68 % de la quantité totale) étaient des prémélanges médicamenteux, qui doivent être ajoutés aux aliments ou à l'eau avant administration.

Par ailleurs, 5190 kg de principes actifs ont été vendus dans des préparations administrées par voie intra-mammaire destinées aux animaux de rente. Dans cette catégorie, ce sont les céphalosporines qui ont enregistré proportionnellement la plus forte hausse (105 %) depuis 2006, les nouvelles (3^{ème} et 4^{ème}) générations ayant même progressé de 169 %. Ces augmentations s'expliquent en partie par l'introduction sur le marché de préparations nouvellement autorisées.

A cela s'ajoutent 1175 kg de principes actifs antibiotiques vendus sous forme de préparations à application topique (pommades, gouttes, sprays ou préparations administrées par voie intra-utérine), dont 934 kg dans des préparations destinées aux animaux de rente. 23 % de cette dernière quantité étaient des dérivés de tétracyclines contenus dans des sprays.

Concernant les préparations destinées aux petits animaux, les bêta-lactames représentaient, avec 709 kg, 74 % de la quantité totale des principes actifs. Avec 80 %, la proportion des préparations à usage oral destinées aux petits animaux était encore plus élevée. Les pénicillines (58 % des bêta-lactames) et les céphalosporines (42 %) y contribuent à parts comparables.

Si l'on met en regard ces quantités vendues et la population d'animaux de rente concernée, on s'aperçoit que la quantité de principes actifs antimicrobiens distribués en Suisse par kilogramme de masse corporelle (env. 90 mg/kg) est similaire à celles de l'Allemagne, de la Grande-Bretagne et de la République tchèque (Grave, 2010).

Résistance aux antibiotiques chez les animaux de rente

En 2009, des échantillons ont été prélevés à l'abattoir sur des poulets de chair, des porcs d'engraissement et des bovins, puis envoyés pour analyse au Centre des zoonoses, des maladies animales d'origine bactérienne et de l'antibiorésistance (ZOBA); afin d'étudier l'évolution des résistances aux antibiotiques.

Etant donné que le cheptel suisse n'est que très rarement infecté par des *Salmonelles*, il a été décidé de ne pas inclure ce type de bactéries dans la surveillance active. Néanmoins, toutes les salmonelles identifiées dans le matériel clinique et qui ont été envoyées au ZOBA en sa qualité de centre de référence ont été soumises à un test de résistance. Les résultats concernant *S. Typhimurium* et *S. Enteritidis* ont donc été synthétisés pour la première fois dans le présent rapport.

Tab.1 : Programme de surveillance des résistances aux antibiotiques 2009

Type d' échantillons	Nombre d' échantillons	Germes analysés	Nombre de tests de résistance
Caecum poulets de chair	442 (poolés par 5)	<i>Campylobacter</i>	185
Caecum poulets de chair	238 (poolés par 5)	<i>E. coli</i>	136
Caecum poulets de chair	206 (poolés par 5)	Entérocoques	183
Ecouvillon rectaux de porcs d'engraissement	350	<i>Campylobacter</i>	191
Ecouvillon rectaux de porcs d'engraissement	202	<i>E. coli</i>	181
Ecouvillon rectaux de porcs d'engraissement	392	Entérocoques	141
Ecouvillon nasaux de porcs d'engraissement	393	SARM	9
Ecouvillon rectaux de bovin	188	<i>E. coli</i>	132
Ecouvillon rectaux de bovin	188	Entérocoques	38
Matériel clinique	Non applicable	<i>S. Typhimurium</i>	46
Matériel clinique	Non applicable	<i>S. Enteritidis</i>	22

Resistances des agents zoonotiques prélevés sur des animaux sains

Les *Campylobacter* identifiés chez les poulets de chair présentaient de forts taux de résistance (31 à 41 %) aux (fluoro-)quinolones et des taux de résistance de 20 à 32 % aux tétracyclines. Des chiffres encore plus élevés ont été trouvés pour les *C. coli* par rapport à la streptomycine, puisque 48 % des isolats étaient résistants. Les taux de résistance élevés observés par rapport aux (fluoro-)quinolones peuvent s'expliquer par l'usage thérapeutique d'enrofloxacin, une substance qui appartient à cette classe de principes actifs. Si l'on compare la situation en matière de résistance de *C. jejuni* et *C. coli* chez les poulets de chair sur les dernières années, on s'aperçoit en outre que les résistances à ces principes actifs sont en hausse. Cette évolution est d'autant plus préoccupante que les (fluoro-)quinolones font partie des classes d'antibiotiques les plus importantes, tant en médecine vétérinaire qu'humaine.

Chez les porcs, 73 % des isolats de *C. coli* étaient résistants à la streptomycine. Et des taux élevés de résistance (35 %) aux (fluoro-)quinolones ont également été constatés. A cela s'ajoute que 24 % des isolats étaient résistants à la tétracycline. On peut cependant se réjouir de la baisse des taux de résistance à la tétracycline et à la streptomycine observée ces dernières années.

Dans les écouvillons nasaux de porcs d'engraissement, 9 staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) ont été identifiés. Outre une résistance aux antibiotiques de la famille des β -lactames, 6 isolats de SARM étaient également résistants aux macrolides, une autre famille d'antibiotiques. La prévalence des SARM chez les porcs d'engraissement en Suisse reste donc faible par rapport aux autres pays.

Résistances chez les bactéries indicatrices prélevées sur des animaux sains

La situation sur le front des résistances de l'*E. coli* chez les poulets de chair, les porcs d'engraissement et les bovins n'a pas varié de manière significative par rapport aux années précédentes. Le taux d'isolats d'*E. coli* résistants chez les poulets de chair et les porcs d'engraissement est cependant nettement plus élevé que chez les bovins. Par ailleurs, des taux de résistance élevés à très élevés au sulfaméthoxazole, à la streptomycine, à la

tétracycline et à l'ampicilline ont été constatés, tous ces principes actifs étant largement utilisés en Suisse chez les animaux de rente.

De fréquentes résistances des entérocoques ont en outre été relevées. Des taux de résistance à la néomycine particulièrement élevés (87 à 94 %) ont même été observés avec *E. faecalis*. Ils étaient également très forts par rapport à la tétracycline (52 à 69 %) et à la bacitracine (32 à 50 %). Par ailleurs, deux *E. faecalis* résistants à la vancomycine ont été isolés chez des porcs. Enfin, des pourcentages élevés à très élevés d'isolats d'*E. faecium* étaient résistants à la bacitracine et à la quinupristine/dalfopristine.

Resistances des salmonelles mises en évidence dans le matériel clinique

Par rapport à l'an dernier, aucun changement n'a été noté pour ce qui est de la résistance des isolats de *Salmonella* dans le matériel clinique. Certaines souches de *S. typhimurim* se sont montrées plus résistantes que des souches de *S. enteritidis*, les résistances à l'ampicilline, à la streptomycine, au sulfaméthoxazole et à la tétracycline ayant été les plus fréquentes.

Conclusions

Si la situation telle qu'elle se présente en Suisse reste plus favorable que dans d'autres pays, on note néanmoins une dégradation pour certaines combinaisons agents pathogènes-antibiotiques. Aussi tous les milieux concernés doivent-ils se mobiliser pour diminuer le risque d'apparition de résistances aux antibiotiques. Quant à l'évolution du développement des résistances aux antibiotiques, elle continuera d'être étudiée de près ces prochaines années dans le cadre de la surveillance des résistances.

VUE D'ENSEMBLE

La publication dans un même document des données sur les ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire et sur la résistance aux antibiotiques chez les animaux de rente permet de mettre en relation les chiffres obtenus et les tendances observées. Cependant, il n'est que partiellement possible d'en tirer des conclusions, d'une part parce que les statistiques des ventes ne permettent pas de déterminer avec précision quels principes actifs sont utilisés dans les différentes espèces animales et, d'autre part, parce que l'évaluation de l'évolution des résistances s'appuie pour partie sur un petit nombre d'isolats et sur une brève période d'observation.

Nous nous proposons cependant d'analyser de manière plus approfondie et dans leur contexte certains résultats notables issus des deux rapports.

Fluoroquinolones et *Campylobacter* chez les poulets de chair

Les taux de résistance aux fluoroquinolones (FQ) sont en hausse, tant pour ce qui est des *C. jejuni* que des *C. coli*.

L'augmentation des résistances aux antibiotiques de ce groupe de principes actifs est préoccupante, car les fluoroquinolones sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine et vétérinaire. De plus, les bactéries résistantes peuvent compliquer le traitement des infections à *Campylobacter* chez l'Homme (FAO/WHO/OIE, 2008).

En Suisse, les préparations contenant des principes actifs antimicrobiens destinées spécifiquement aux volailles à avoir été autorisées en tant que prémélanges médicamenteux sont peu nombreuses ; il s'agit en l'occurrence de l'enrofloxacin, de l'amoxicilline, de la colistine, de la tylosine, de la tiamuline et de la tilmicosine. Par ailleurs, une colonisation par des *Campylobacter* n'étant pas pathogène chez les poulets de chair, aucune des préparations concernées n'est autorisée pour le traitement des infections à *Campylobacter* chez les volailles. Ainsi, la problématique de la résistance est une conséquence indésirable de l'utilisation d'antibiotiques contre d'autres germes.

Dans les pays où l'utilisation des fluoroquinolones pour la volaille n'a jamais été autorisée, la prévalence des résistances est très faible voire nulle, aucune *Campylobacter jejuni* résistante aux FQ n'y ayant été identifiée (Mifflin, 2007). Cependant, les *Campylobacter* ont la capacité de développer très rapidement une résistance aux fluoroquinolones, celle-ci étant induite principalement par des mutations ponctuelles du gène *gyrA* (Zhang, 2003). Compte tenu de la simplicité de ce mécanisme, on peut présumer que la réduction de l'usage des FQ permettrait de diminuer la population résistante, comme l'ont d'ailleurs montré plusieurs études. Ainsi, aux Etats-Unis, un an après l'interdiction de l'utilisation des fluoroquinolones chez la volaille (FDA, 2005), 8,5 % de germes résistants aux FQ ont été isolés dans l'Etat de la Louisiane (Han, 2009), alors qu'avant cette interdiction, cette prévalence était en moyenne de 19 % sur l'ensemble des Etats-Unis. Mais d'autres études ont montré que malgré l'interdiction de l'utilisation, la prévalence des *Campylobacter* résistantes aux FQ diminuait lentement, voire pas du tout (Price, 2007). Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que les germes résistants ont une meilleure chance de survie même lorsqu'aucun antibiotique n'est utilisé et qu'ils forment des réservoirs dans l'environnement (Luantongkum, 2009). Il a d'ailleurs été montré *in vivo* pour *C. jejuni* que les souches résistantes aux FQ se multiplient plus facilement que les souches non résistantes (Luo, 2003).

Les statistiques des ventes ne font pas apparaître les quantités de fluoroquinolones effectivement utilisées par le secteur de la production avicole, car la plupart des préparations (y c. celles contenant des FQ) sont autorisées également pour d'autres espèces animales. En 2009, 40 kg de FQ ont été mises sur le marché sous forme de prémélanges médicamenteux. Si toute cette quantité était administrée à des poulets de chair et dans

l'hypothèse où la recommandation posologique de 10 mg/kg était respectée, on arriverait à environ 2 millions de poulets de chair, soit quelque 4 % du nombre total de poulets abattus en Suisse (Proviande, 2010). Or selon des estimations basées sur une enquête effectuée dans des abattoirs, 6,3 % (95 % IC 4,3-9 %) des cheptels de poulets de chair élevés en Suisse sont traités avec des fluoroquinolones. Ces chiffres montrent que des facteurs supplémentaires, tels que la fitness des bactéries évoquée ci-dessus, jouent vraisemblablement un rôle important dans le développement des résistances, d'où l'hypothèse que l'expansion de la résistance des *Campylobacter* aux FQ ne diminue pas, même en l'absence de pression sélective exercée par les FQ.

Bactéries résistantes dans le lait

Dans le cadre de la surveillance des résistances aux antibiotiques, aucune résistance n'a plus été recherchée dans les produits laitiers depuis 2006. Les chiffres des ventes présentés dans le présent rapport concernant les principes actifs administrés par voie intra-mammaire montrent cependant une forte hausse pour les classes d'antibiotiques considérées comme critiques par l'OMS (FAO/WHO/OIE, 2008). Ce sont en particulier les ventes de céphalosporines de nouvelles (3^{ème} et 4^{ème}) générations destinées à une administration par voie intra-mammaire qui ont connu depuis 2006 une hausse vertigineuse (169 %) qui peut en partie s'expliquer par l'autorisation puis l'introduction sur le marché de nouvelles préparations.

L'utilisation des dernières nées des céphalosporines peut entraîner une sélection des germes à Gram négatif avec des bêta-lactamases à spectre élargi (enhanced spectrum beta-lactamases, ESBL). A l'heure actuelle, ce phénomène n'a été mis en évidence que dans des cas particuliers. Ainsi, on a constaté chez des porcs que l'utilisation de céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} générations entraîne une plus grande persistance d'ESBLs au niveau des bactéries intestinales telles qu'*E. coli* (Cavaco, 2008). Des études réalisées chez l'Homme montrent également l'effet exercé par ces principes actifs sur la sélection de germes producteurs d'ESBL (Medeiros, 1997; Gniadkowski, 2001). De plus, selon un modèle mathématique, jusqu'à 75 % des variations mensuelles de l'incidence des ESBLs peuvent avoir pour cause l'utilisation de ces groupes de principes actifs et elles peuvent apparaître avec des temps de latence allant jusqu'à 3 mois (Kaier, 2009). Le principe de la pression sélective devrait également valoir pour l'utilisation chez les animaux (SAGAM, 2008). Et bien que des données prouvant une transmission de telles bactéries résistantes des animaux à l'Homme fassent toujours défaut (Carattoli, 2008), des études récentes menées aux Pays-Bas montrent que 10 % des gènes de résistance des *E. coli* productrices d'ESBL humaines sont identiques à ceux des *E. coli* de poulets (Mevius, 2010).

L'utilisation systématique de produits de tarissement peut également influencer sur le schéma de résistance de la flore intestinale des vaches traitées (Mollenkopf, 2010). Il a ainsi été montré dans une étude que l'apparition de bactéries coliformes résistantes dans des troupeaux était significativement plus élevée lorsqu'ils ont été traités avec des produits de tarissement à base de céphalothine (première génération). En revanche, aucune pression sélective n'a pu être observée lors de l'administration d'une association pénicilline-streptomycine. Les auteurs de cette étude expliquent les résistances mises en évidence au niveau de la flore intestinale soit par la dissémination de bactéries résistantes, soit par la contamination de l'environnement avec des gouttes de lait contenant des antibiotiques.

Concernant les germes à Gram positif, ce sont les *Staph. aureus* résistants à la méticilline (SARM) qui posent le plus problème. Leur présence dans le lait fait l'objet de plus en plus d'annonces (Huber, 2010; Fessler, 2010; Vanderhaeghen, 2010; Türkyilmaz, 2010) et dans certains cas, les bactéries étaient résistantes à 6 classes d'antibiotiques (Fessler, 2010; Türkyilmaz, 2010). La présence de *Staph. aureus* dans des biofilms risque de rendre ce problème encore plus épineux (Melchior, 2006a). Il a ainsi été démontré que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bactéries isolées de biofilms étaient trois fois supérieures pour la cloxacilline et 1 à 3 fois supérieures pour la céphalothine, la

céfopérazone et la cefquinome (Melchior, 2006b) que pour les bactéries qui ne forment pas de biofilm.

En vertu de l'article 24, alinéa 2 de l'ordonnance sur les médicaments vétérinaires (OMédV ; RS 812.212.27), le lait de vaches traitées peut servir à l'alimentation des veaux pendant tout le délai d'attente. Alimenter des veaux avec du lait contenant des concentrations en antibiotiques sous-inhibitrices contribue à la sélection de résistances au niveau des bactéries intestinales, comme le montre l'augmentation des entérocoques résistants après ingestion de lait contenant de la spiramycine (Würgler-Aebi, 2004).

A l'instar de toute utilisation d'antibiotiques, l'application intra-mammaire participe du développement de résistances. La surveillance des résistances se concentre actuellement sur les résistances des bactéries intestinales chez les vaches et les veaux. Mais compte tenu des risques liés à l'administration intra-mammaire d'antibiotiques, il serait judicieux de surveiller ces prochaines années de manière plus systématique l'évolution des résistances des germes isolés dans le lait, afin de mieux mettre en relation les évolutions des chiffres des ventes et la situation en matière de résistances et d'identifier d'éventuelles tendances.

REFERENCES

- 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 Klingeren 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
- Miflin 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, last accessed 08. Juni 2010
- SAGAM. Reflection paper on the use of 3rd and 4th 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

- 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.