

ANTIBIOTIKA TILL DJUR GER ÖKAD RESISTENS

I EU, med undantag för Sverige, och i USA är det inom animalieproduktionen tillåtet att tillsätta antibiotika till foder för att öka djurens tillväxt. Det har lett till resistensutveckling hos bakterier. Kanske bidrar den stora förbrukningen av antibiotika inom animalieproduktionen också till antibiotikaresistens inom humansjukvården.

I de flesta länder, men inte i de nordiska, anser man att det är ekonomiskt omöjligt att bedriva animalieproduktion i industriell skala utan antibiotika. Man ser antibiotika främst som styrmedel för att nå en effektiv produktion.

På grund av resistensutvecklingen är man utanför Skandinavien numera ofta hänvisad till moderna fluoriderade kinoloner och moderna cefalosporiner för att klara infektionsproblemen. Efter sex till sju års användning är emellertid resistensutveckling mot kinoloner hos såväl luftvägspatogener som tarmpatogener ett växande problem i Europa. Överanvändningen av antibiotika har skapat en pool av vankomycinresistenta enterokocker, kinolonresistenta *Campylobacter* samt multiresistenta salmonella- och kolibakterier i Europa.

I Sverige har det visat sig ekonomiskt möjligt att bedriva animalieproduktion utan inblandning av antibiotika i foder och man anser att *Salmonella* och *Campylobacter* bekämpas bäst utan antibiotika.

Antibiotika som tillväxtbfrämjande medel

Svensk veterinärmedicin och animalieproduktion är i ett par avseenden unika. Dels är antibiotika tillgängliga enbart efter veterinärförskrivning på spe-

cifika indikationer, dels är all inblandning av antibiotika i foder i tillväxtbfrämjande syfte förbjuden (sedan 1986).

Inom EU, utom Sverige, och i USA är däremot många antibiotika, utan recepttvång, tillåtna som fodertillsatser i låg dosering. Många antibiotika har nämligen en tillväxtbfrämjande effekt på olika djurslag. Denna effekt är kopplad till en lägre foderkonsumtion. Vad detta beror på är inte klarlagt men den tillväxtbfrämjande effekten saknas i stort sett hos gnotobiotiska (bakteriefria) djur [1].

Hos danska grisar uppskattas den ökade tillväxten som mest till åtta procent. Det finns indikationer på att den tillväxtstimulerande effekten är störst i besättningar med dålig hygien och stora infektionsproblem.

I EU är följande antibiotika godkända som fodertillsatser i låg dos utan recepttvång: bacitracin, spiramycin (makrolid), tylosin (makrolid), virginiamycin (streptogramin), avoparcin (glykopeptid), nitroimidazoler samt olakindox (kinoxalinsyra). Kinoxalinerna är närbesläktade med de moderna kinolonerna.

Nitroimidazolerna är numera förbjudna som djurläkemedel i EU och USA, då bland annat misstankar om karcinogena effekter föreligger. Paradoxalt nog är de däremot ännu tillåtna i EU som fodertillsatser.

Många antibiotika som används i tillväxtbfrämjande syfte används också som läkemedel inom både veterinärmedicin och humanmedicin.

På 1960-talet utbröt en landsomfattande salmonellaepidemi i England, orsakad av en multiresistent *Salmonella typhimurium*-stam från kalvuppfödningens anläggningar. En kommitté, Swannkommittén, tillsattes. Den rekommenderade att antibiotika som användes i terapeutiskt syfte för människor eller djur skulle förbjudas som fodertillsatser [2]. Detta ledde till att antibiotika som penicillin och tetracykliner inte längre används som tillväxtbfrämjande medel i EU. I USA däremot används dessa antibiotika fortfarande som fodertillsatser.

I Danmark har man nyligen rekommenderat att grisar som uppnått en vikt

av 30 kg inte längre ska få tillväxtbfrämjande antibiotika.

Resistens och hälsorisker

Vilka är då hälsoriskerna med foderantibiotika i låg dos? I det följande ges aktuella exempel på sådana.

Resistensutveckling: Även låga doser av antibiotika orsakar resistensutveckling. Det är sålunda klarlagt att den antibakteriella fodertillsatsen avoparcin, vilken i EU ges i stor skala i tillväxtbfrämjande syfte till gödkycklingar, grisar och kalvar, orsakar vitt spridd resistens, medierad av *vanA*-genen, hos enterokocker mot avoparcin och andra glykopeptider [3-5, Kruuse, 1995, pers medd]

Korsresistens: Avoparcin är ett högaktuellt exempel på att resistens mot ett visst antibiotikum ofta leder till resistens även mot andra antibiotika med likartad struktur och verkningsmekanism, så kallad korsresistens.

Ovannämnda referenser från England, Tyskland, Danmark och Norge visar att avoparcinresistenta enterokocker isolerade från broiler och svin även är resistenta mot vankomycin och teikoplanin. I Norge fann man också vankomycinresistenta enterokocker hos tre av sex undersökta broileruppfödare. Dessa hade kontinuerligt använt avoparcin som fodertillsats i sina besättningar. Vankomycinresistenta enterokocker har även isolerats från kycklingar i butiker i Danmark, England och på sjukhus i Tyskland [3-5].

I en nyligen avslutad svensk studie av ett begränsat antal svin- och broilerbesättningar var samtliga undersökta enterokockisolat fullt känsliga för avoparcin (MIC, lägsta koncentration som hindrar bakterietillväxt: 1-2 mg/l), ett förväntat resultat eftersom avoparcin inte använts i Sverige sedan 1988 [Greko, Uppsala, 1995, pers medd].

Sedan juni 1995 är användning av avoparcin i djuruppfödning förbjuden i Danmark och Norge på grund av humana hälsorisker. Slutsatsen av hittills utförda undersökningar är att avoparcin-användningen i animalieproduktionen skapat en reservoar av vankomycinresistenta enterokocker hos husdjur och i miljön. Detta är givetvis oroande och

Författare

ANDERS FRANKLIN

docent, Statens veterinärmedicinska anstalt, Uppsala.

1986 kom ett svenskt förbud mot att ge djur antibiotika som tillväxtbefrämjare. I Sveriges avtal med EU ingår att vi får behålla våra regler till och med 1998. Till dess måste vi lägga fram dokumentation eller genomföra försök som visar att de antibiotika som används i låg dos som fodertillsatser ger upphov till negativa effekter på djurs och människors hälsa eller på miljön.

betydelsen för humanhälsan är idag föremål för prövning i EU-kommissionen. Man diskuterar nu om vankomycinresistenta enterokocker från djur kan kolonisera människans tarmkanal eller överföra vankomycinresistens till våra artema enterokocker i sådan utsträckning att det innebär humana hälsorisker. Eftersom de gener som kodar för vankomycinresistens är belägna i en mycket rörlig transposon finns naturligtvis risken att dessa gener överförs till våra egna enterokocker [3, 4].

Spridning från djur till människa

Fram till förbudet 1995 konsumerades i Danmark årligen 20 kg vankomycin inom humanmedicinen, medan hela 18 ton avoparcin användes till djur. Selektionstrycket är sålunda mycket stort i de länder där man fortfarande använder avoparcin i stor skala till djur. Den kraftiga ökningen av vankomycinresistenta enterokocker på sjukhus i USA är emellertid med stor sannolikhet orsakad av en hög human förbrukning av

vankomycin. Avoparcin används nämligen inte till djur i USA.

Spridning av antibiotikaresistens från djur till människa kan exempelvis ske genom att man via kontaminerade livsmedel infekteras med resistenta djurbakterier, till exempel vankomycinresistenta enterokocker.

Resistensgener kan också överföras via plasmider och transposoner mellan bakterier i tarmen, framför allt inom Enterobacteriaceae. Till följd av en intensiv användning av tetracykliner, sulfamider och andra antibiotika i den intensiva animalieproduktionen är koliforma bakterier hos kalvar, grisar och fjäderfä världen över multiresistenta i stor utsträckning. Djurstallar med många djur sammanförda på små ytor är en idealisk miljö också för etablering av nya resistensgener, vilka kan spridas till människan [5]. Kolibakterier från djur passerar troligen i regel endast tillfälligt människans tarmkanal men kan under passagen överföra resistensgener till den i tarmen etablerade bakteriefloran [6]. Det har till exempel visats att tetracyklin inblandat i kycklingfoder snabbt leder till tetracyklinresistens hos både djurens och deras skötares kolibakterier [7]. Antibiotikaintag underlättar kolonisering med antibiotikaresistenta koliforma och salmonellabakterier i människans tarmkanal [8, 9]. Ett väldokumenterat exempel på detta är spridningen via

hamburgare av en ampicillin- och tetracyklinresistent *Salmonella newport* stam i fyra delstater i USA. Smittkällan spårades till en biffdjursfarm där tetracyklin ströddes på fodret [9]. Epidemiologiska data tyder på att användningen av penicillin och tetracyklin i djurfoder orsakar ett stort antal insjuknanden i salmonellos i USA.

Förändringar i djurens tarmflora

Sannolikt har den utbredda användningen av foderantibiotika bidragit till att patogena tarmbakterier som *Salmonella*, *Campylobacter* och troligen också den svåragnostiserade *Yersinia enterocolitica* ökar i animalieproduktionen i EU-området. De flesta antibiotika som används som tillväxtbefrämjare är nämligen aktiva mot framför allt grampositiva och anaeroba bakterier. Där emot är aktiviteten mot gramnegativa bakterier med använda doseringar försumbar. Detta gynnar selektivt de gramnegativa aeroba tarmbakterierna. Det har också klart visats i experiment med kyckling att avoparcin förlänger och också kvantitativt ökar utsöndringen av salmonellabakterier [10].

Den shigatoxinproducerande kolibakterien O 157: H7 är en under senare år i Europa och USA allt oftare isolerad livsmedelsburen humanpatogen (10 000 till 20 000 fall per år, Centers for Disease Control and Prevention,

CDC, Atlanta, USA). Bakterien förekommer normalt hos cirka två procent av friska kalvar i USA [J Cullor, 1994, pers medd]. Det kan inte uteslutas att foderantibiotika spelar en roll för etablering och spridning av denna »nya patogen» genom att förändra djurens tarmflora. Vi har ännu inte (januari 1996) funnit toxinproducerande kolibakterier av denna serotyp hos svenska nötkreatur [opubl data].

I många länder i Europa är salmonellainfektioner ett stort kliniskt problem i all djuruppfödning. Med antibiotika som kinoloner och gentamicin försöker man bemästra infektionerna. Salmonellabakterierna blir därför allt mer antibiotikaresistenta. I till exempel England har andelen multiresistenta *S typhimurium*-stammar hos nötkreatur fyrdubbats under åttiotalet. Många stammar är samtidigt resistenta mot ampicillin, kloramfenikol, gentamicin, neomycin, streptomycin och trimetoprim-sulfonamider [11]. Multiresistens är vanligast hos vissa fagotyper. I en fagotyp är multiresistensen medierad av minst tre olika plasmider, i en annan, DT 104, orsak till 1 600 insjuknanden 1993, kromosomalt integrerad, medan den i en tredje uppenbarligen integrerats i den serovarspecifika virulensplasmiden [12].

Från Central Public Health Laboratory i London har man uttryckt en förhoppning om att den i animalieproduktionen profylaktiska användningen av antibiotika som orsakar korsresistens med antibiotika som används i human sjukvård upphör [13]. Detta skulle minska förekomsten av multiresistenta salmonellastammar hos husdjur och som en konsekvens därav också hos människa. Situationen är troligen inte mycket bättre i övriga Europa, men få rapporter om salmonellaprevalens hos djur eller resistensläge presenteras.

Multiresistenta stammar vanliga hos tyska nötdjur

Helt klart är dock att multiresistenta och kinolonresistenta salmonellastammar är mycket vanliga hos nötkreatur i Tyskland och Holland. I åtminstone dessa båda länder används moderna kinoloner förebyggande mot salmonellainfektioner hos kalvar. Kinoloner används också allmänt i Europa som en del i ett program för att bekämpa salmonellainfektioner hos kyckling. I Tyskland används även gentamicin förebyggande mot salmonellainfektioner hos kalkoner.

Den ökade gentamicinresistens som rapporterats hos salmonellabakterier isolerade på sjukhus i Belgien och Frankrike har med stor sannolikhet visats orsakad av aminoglykosiden apramycin, ofta inblandad i foder till svin och kalv i dessa länder [13].

I Sverige har vi lyckats hålla nere förekomsten av *Salmonella* hos husdjur med andra metoder än antibiotika. De stammar som ändå isolerats de senaste fem åren, framför allt *Salmonella dublin* från nötkreatur, har samtliga varit känsliga för moderna kinoloner och gentamicin och med ett undantag när för trimetoprim-sulfonamider, medan några procent varit resistenta mot tetracyclin, ampicillin och kloramfenikol [opubl data].

Förekomsten av *Campylobacter* hos kyckling är också betydligt lägre i Sverige än i andra länder. Andelen kinolonresistenta *Campylobacter*-stammar isolerade från kyckling var 1993 mindre än 5 procent och andelen erytromycinresistenta 2 procent, under det att cirka 30 procent av de humana isolaten i Sverige var kinolonresistenta [15, 16]. Som jämförelse kan nämnas att 37 procent av kycklingisolat i Holland var kinolonresistenta [17].

En fjärdedel av europeiska kycklingar kontaminerade

Parallellt med den ökade förekomsten av *Salmonella* och *Campylobacter* i djurproduktionen ökar antalet livsmedelsburna infektioner med dessa bakterier. I till exempel Holland insjuknar årligen 250 000 människor på grund av *Campylobacter* och i Tyskland 200 000 på grund av *Salmonella*. Enligt en nyligen publicerad undersökning var en fjärdedel av alla kycklingar sålda i butiker i Europa kontaminerade med *Salmonella* och en tredjedel med *Campylobacter*. I Frankrike, Portugal och Italien var 8 av 10 kycklingar kontaminerade med minst en av dessa bakterier [8]. Dessa salmonellabakterier kan förmodas vara kinolonresistenta i viss utsträckning, till följd av det ovannämnda bekämpningsprogrammet mot *Salmonella* i Europa. I Sverige och Norge var samtliga kycklingar salmonellafria, medan *Campylobacter* isolerades från 10 procent av kycklingarna.

Risken för att kött och andra livsmedel ska vara kontaminerade med restmängder av antibiotika som skulle kunna påverka vår egen hälsa, genom att till exempel ge allergiska och toxiska reaktioner eller tarmflorerubbningar, anses allmänt vara i det närmaste försumbar. Kontrollen av antibiotika på slakterier och mejerier är omfattande, och riskerna för konsumenterna i detta avseende borde åtminstone i större delen av den industrialiserade världen vara små.

Antibiotika ansamlas i marken

Man kan befara att kemiskt relativt stabila foderantibiotika, som till exempel olakindox, som huvudsakligen utsöndras i aktiv form via urin, med tiden kan ackumuleras i marken i sådana kon-

centrationer att framtida toxiska effekter på växter, djur och människor inte kan uteslutas. Kinoxalinerna ges till en stor del av Europas grisar från tre till fem veckors ålder, men inte ända fram till slakt. Inom norsk fiskodlingsindustri har man varit mycket oroad, dels över de ekologiska konsekvenserna av den ackumulering av tetracykliner och kinolonsyror som sker i bottensedimentet i odlingarnas närmiljö, dels över resistensutvecklingen mot tetracykliner och kinoloner hos *Vibrio* och *Aeromonas* [19].

Ackumuleringen av antibiotika i bottenslammet har setts som en tickande miljöbomb. Det får därför ses som en stor framgång att man lyckats reducera antibiotikaanvändningen i norska fiskodlingar med hela 96 procent mellan 1990 (37,4 ton) och 1994 (1,4 ton). Denna radikala minskning har uppnåtts genom förbättrade uppfödningssystem, bättre hälsokontroll och effektivare vacciner mot de fiskpatogena bakterierna. Den svenska fiskodlingen är av liten omfattning (5 179 ton 1993) jämfört med till exempel Norges (775 000 ton 1993). Enligt en nyligen publicerad rapport från Livsmedelsverket fann man inga rester av antibiotika i den saluförda svenska odlade fisken och inte heller i odlad fisk från andra länder.

Förbrukningen minskade efter svenskt förbud

1986 års förbud mot antibiotika som tillväxtbefrämjare har lett till en minskad förbrukning, från cirka 55 ton aktiv substans 1984 till en stabil och betydligt lägre nivå på cirka 35 ton de senaste åren [20]. Under 1993 användes mest penicillin (13,2 ton), tetracykliner (8,8 ton), olakindox (3,5 ton), sulfonamider (2 ton) och aminoglykosider (1,9 ton).

Denna kraftiga minskning (cirka 35 procent) beror huvudsakligen på en minskad användning av de antibiotika som tidigare, även i vårt land, användes som receptfria fodertillsatser.

De antibakteriella fodertillsatserna hade, förutom den tillväxtbefrämjande effekten, även en profylaktisk effekt mot tarmsjukdomar hos grisar (avvänningsdiarré) och gödkycklingar (klostridios). Förbudet mot fodertillsatserna medförde till en början ökade problem med diarréer och högre mortalitet i många besättningar samt även försämrad tillväxt, men med förbättrade skötselrutiner och ändrade uppfödningssystem har man numera kommit tillrätta med dessa problem.

Om antibiotikaanvändningen i andra länder föreligger få uppgifter. Att döma av resistensutvecklingen och de rapporter som ändå finns är den i allmänhet betydligt större än i vårt land. Enligt en holländsk rapport gavs 1990 minst 290

ton (103 ton tetracykliner) aktiv substans av antibiotika i terapeutiskt eller profylaktiskt syfte till svin, nötkreatur och fjäderfä [17]. Utöver detta användes minst 400 ton som tillväxtbefrämjare. I Danmark förbrukades i animalieproduktionen 80 ton antibiotika för terapeutiskt bruk under 1993, medan 130 ton användes som tillväxtbefrämjare.

Totalt sett är förbrukningen visserligen betydligt större i dessa länder än i Sverige, men skillnaden framstår som mindre dramatisk om man tar hänsyn till antalet svin och mjölkkor. Exempelvis har Danmark fler mjölkkor och svin (700 000 respektive 20 miljoner) än Sverige (500 000 respektive 4 miljoner). Mjölkkor och slaktsvin är nämligen storkonsumenter av antibiotika i alla länder.

Försäljningen av antibiotika till lantbrukets djur i hela EU uppgick 1993 till cirka 6 miljarder svenska kronor 1993, exklusive antibakteriella fodertillsatser (troligen minst samma summa). Den totala veterinärläkemedelsmarknaden ökade med 15 procent under samma tid. I EU förekommer också en omfattande illegal marknad med receptbelagda antibiotika, dock inte vad vi vet i Sverige.

En avgörande skillnad mellan Sverige och övriga EU-länder är läkemedelsdistributionen. I flera länder, kanske de flesta, säljs läkemedel direkt till djurägarna av veterinärerna. Försäljning till djurägare sker även direkt från foderfirmor och, åtminstone i Frankrike, från jordbruksföreningar till rabatterat pris. En liten del (15 procent) av de receptbelagda preparaten i Frankrike säljs från apoteken. Allt detta bidrar givetvis till en hög och okontrollerad antibiotikaförbrukning och i förlängningen till resistensutveckling och ekologiska konsekvenser.

Sverige måste dokumentera negativa effekter

I Sveriges avtal med EU ingår att vi får behålla våra hittillsvarande regler under en övergångstid till och med 1998. Under denna tid måste vi lägga fram dokumentation eller genomföra försök som visar att de antibiotika som används i låg dos som fodertillsatser ger upphov till negativa effekter på djurs och människors hälsa eller på miljön. Generaldirektören för Statens veterinärmedicinska anstalt har nyligen fått regeringens uppdrag att leda detta utredningsarbete.

Utredningar i Storbritannien och USA har kommit fram till att sådana risker varken kan bevisas eller motbevisas. Kunskapen inom området har dock ökat väsentligt sedan dess, inte minst genom den snabba utvecklingen av molekylärbiologisk metodik. Den oroande ökning av antibiotikaresistens som vi

ser idag borde också bidra till en ändrad riskbedömning. På ett av EU-kommissionen arrangerat expertmöte i november 1995 om användning av tillväxtbefrämjande antibiotika och hormoner i animalieproduktion drogs emellertid slutsatsen att hälsoriskerna med foderantibiotika ännu inte är så väl dokumenterade att en förändrad inställning till dessa kan anses motiverad. Riskerna är, säger man, identifierade men inte kvantifierade.

Det är inte bara Sverige som har en negativ inställning till »tillväxtbefrämjare». Norge skulle ha fått motsvarande undantagsregler. Finland har undantag för vissa substanser och ska redovisa sin dokumentation ett år före Sverige. Även i Danmark är man nu inne på att eventuellt helt upphöra med antibiotika som receptfria fodertillsatser.

Vi bör värna om vår restriktiva användning

Det i ett internationellt perspektiv goda resistensläget i Sverige är med stor sannolikhet en följd av en restriktiv antibiotikaanvändning. Det är dock oroande att tetracyklinerna ökat under senare år, en ökning som till största delen orsakats av en enda veterinär. Förbrukningen av tetracykliner kommer därför troligen att minska igen. Det säkraste sättet att undvika framtida humana hälsoeffekter är att fortsätta med den restriktiva antibiotikaanvändning vi har idag i vårt land och att bekämpa zoonoserna utan antibiotika, vilket hittills gjorts mycket framgångsrikt. Antibiotikaförbrukning, resistensutveckling och smittläge måste följas noga. Det senare är inte minst viktigt mot bakgrund av den förväntat ökande importen av livsmedel och djur till Sverige från andra länder. Vi måste också försöka övertyga EU-länderna om att användning av antibiotika i tillväxtbefrämjande och profylaktiska syften är onödigt och skadligt för både den humana hälsan och djurhälsan.

Litteratur

1. Lev M, Forbes M. Growth response to dietary penicillin of germ-free chicks and of chicks with a defined intestinal flora. *Br J Nutr* 1959; 13: 78-84.
2. Swann MM. Report: Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. London: Her Majesty's Stationary Office, 1969.
3. Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for animal origin of vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1993; 342: 490-1.
4. Klare I, Heier H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W. vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 125: 165-72.
5. Aarestrup FM. Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological

6. Jansson C, Franklin A, Sköld O. Spread of a newly found trimethoprim resistance gene, dhfr IX, among porcine isolates and human pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2704-8.
7. Smith HW. Transfer of antibiotic resistance from animal and human strains of *Escherichia coli* to resident *E coli* in the alimentary tract of man. *Lancet* 1969; 1: 1174-6.
8. Levy SB, Fitzgerald GB, Maccone AB. Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med* 1976; 295: 583-8.
9. Hirsch DC, Burton GC, Bleuden DC. The effect of tetracycline upon establishment of *Escherichia coli* of bovine origin in the alimentary tract of man. *J Appl Bacteriol* 1974; 37: 327-33.
10. Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, Cohen ML. Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *N Engl J Med* 1984; 311: 617-22.
11. Barrow PA. Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by experimental infection of chickens. *Epidemiol Infect* 1989; 102: 239-52.
12. Threlfall EJ, Rowe B, Ward LR. A comparison of multiple drug resistance in salmonellas from humans and food animals in England and Wales, 1981 and 1990. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 189-97.
13. Threlfall EJ. Typhoid fever and other salmonellosis: A changing pattern of drug susceptibilities. Proceedings from second Asia-Pacific symposium on typhoid fever and other salmonellosis. Bangkok, Thailand: 1994: 41.
14. Chaslus-Dancla E, Pohl P, Meurice M, Marin M, Lafont JP. High genetic homology between plasmids of human and animal origins conferring resistance to the aminoglycosides gentamicin and apramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 590-3.
15. Sjögren E, Lindblom GB, Kaijser B. Rapid development of resistance to quinolones in *Campylobacter* in Sweden. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56 (suppl):10.
16. Berndtson E, Franklin A, Horn af Rantzen M. Total antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* isolated from chickens in Sweden 1992-1993. Proceedings from the 8th International Workshop on *Campylobacters*, *Helicobacters* and related organisms, Winchester, England. London: Plenum Publishing Company, 1995.
17. Jacobs-Reitsma WF, Koenraad PMFJ, Bolder NM, Mulder RWA. In vitro susceptibility of *Campylobacter* and *Salmonella* isolated from broilers to quinolones, ampicillin, tetracycline, and erythromycin. *Vet Q* 1994; 16: 206-8.
18. Parallel food testing in the EU. Part 1: main report, chicken; EC subsidy: B5-1050/93/007938. London: International Consumer Research and Testing Ltd, 1994.
19. Lunestad BT. Environmental effects of antibacterial agents used in aquaculture. Bergen, Norway: Dept of Microbiology and Plant Physiology, University of Bergen, 1992. Thesis.
20. Björnerot L, Franklin A, Tysén E. Animal usage of antibacterials and antiparasitic drugs in Sweden during 1988 to 1993. *Vet Rec* (under publ).
21. van den Bogaard AEJM, Breeuwsma AJ, Julicher CHM, Mostert A, Nieuwenhuijs JHM, Vaarkamp H et al. Correct use of veterinary antibiotics. Recommendations of a working group of the Royal Netherlands Veterinary Association. *Tijdschr Diergeneesk* 1994; 119: 160-83.