Antimikrobiella fodertillsatser

Sammandrag

Ur KB:s samlingar
Digitaliserad år 2015

KUNGL. BIBLIOTEKET
National Library of Sweden

Betänkande av
Utredningen om antimikrobiella fodertillsatser
Stockholm 1997

SOU 1997:133

Antimikrobiella fodertillsatser

Sammandrag

Betänkande av
Utredningen om antimikrobiella fodertillsatser
Stockholm 1997

SOU 1997:133

Ref WCB
Occ SOU

Statens offentliga utredningar
1997:133
Jordbruksdepartementet

Antimikrobiella fodertillsatser

Sammandrag

Betänkande av
Utredningen om antimikrobiella fodertillsatser
Stockholm 1997

SOU och Ds kan köpas från Fritzes kundtjänst. För remissutsändningar av SOU och Ds svarar Fritzes, Offentliga Publikationer, på uppdrag av Regeringskansliets förvaltningsavdelning.

Beställningsadress: Fritzes kundtjänst
106 47 Stockholm
Orderfax: 08-690 91 91
Ordertel: 08-690 91 90

NORSTEDTS TRYCKERI AB
Stockholm 1997

ISBN 91-38-20708-7
ISSN 0375-250X

Statsrådet och chefen för Jordbruksdepartementet

Genom beslut den 11 maj 1995 bemyndigade regeringen dåvarande chefen för Jordbruksdepartementet, statsrådet Margareta Winberg, att tillkalla en särskild utredare med uppdraget att sammanställa och redovisa de vetenskapliga fakta och bedömningar som är av betydelse för ett ställningstagande till frågan om ett fortsatt förbud mot användningen som tillsatser i foder av antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxtbefrämjande medel.

Med stöd av bemyndigandet förordnade departementschefen den 14 juli 1995 som särskild utredare generaldirektör, professor Lars-Erik Edqvist och laboratorieveterinär Christina Greko som vetenskaplig sekreterare.

Utredningen antog namnet Antimikrobiella fodertillsatser. Tillstånd inhämtades 1995-10-30 från Jordbruksdepartementet att skriva betänkandets grundtext på engelska med svenska sammanfattningar.

Utredningen antimikrobiella fodertillsatser överlämnar härmed betänkandet Antimikrobiella fodertillsatser (Antimicrobial Feed Additives). Utredningsuppdraget är därmed slutfört.

Lars-Erik Edqvist

/Christina Greko

Sammanfattning **5**

1 Inledning **17**

1.1 Uppdraget 17
1.2 Utredningsarbetet 17
1.2.1 Struktur 18

2 Bakgrund **19**

2.1 Introduktion 19
2.2 Betydelsen av antibakteriella medel i djuruppfödningen 19
2.3 EGs lagstiftning 21
2.4 Svensk lagstiftning 22
2.5 Det svenska förbudet 25
2.6 Försäljning av antibakteriella medel för veterinärt bruk i Sverige 27
2.7 Förekomst av bakterieresistens 28
2.8 Sammanfattande kommentar 31

3 Verkningsmekanismer och effekter av antibakteriella fodertillsatser 33

3.1 Verkningsmekanismer 33
3.2 Antibakteriella fodertillsatser och djurhälsa 34
3.3 Inverkan på tillväxt och foderutnyttjande hos svin och slaktkyckling . 34
3.4 Alternativ till antibakteriella fodertillsatser 35
3.5 Analys avseende vinster och kostnader 35

4 Mikrobiologiska aspekter **37**

4.1 Introduktion 37
4.2 Effekten av antibakteriella fodertillsatser 37
4.3 Antibakteriella fodertillsatser och resistensutveckling 38
4.4 Utveckling och förvärv av resistens 39
4.5 Överföring av resistens mellan olika värddjur 40
4.6 Resistensepidemiologi 41
4.7 Effekter av en ökad resistens 42
4.8 Andra effekter på mikrofloran 43
4.9 Sammanfattande kommentar 44

5 Toxikologiska aspekter **45**

5.1 Introduktion 45
5.2 Toxicitet för de djurslag antibakteriella fodertillsatser är avsedda för . 45
5.3 Toxicitet för övriga djurslag 46

5.4 Restsubstanser och bieffekter hos människa ... 46
5.5 Läkemedelsinteraktion ... 47
5.6 Sammanfattande kommentar ... 47

6 Miljöaspekter ... 49

6.1 Introduktion ... 49
6.2 Exponering av miljön för antibakteriella fodertillsatser ... 49
6.3 Miljöeffekter av antibakteriella fodertillsatser ... 50
6.4 Reistensgener och miljö ... 51
6.5 Sammanfattande kommentar ... 51

7 Koccidiostatika ... 53

7.1 Introduktion ... 53
7.2 Mikrobiologiska aspekter ... 54
7.3 Toxikologiska aspekter ... 54
7.4 Miljöaspekter ... 55
7.5 Alternativ till koccidiostatika ... 56
7.6 Nitroimidazoler (Addendum) ... 58

8 Bedömningar av användandet av antimikrobiella fodertillsatser ... 59

8.1 Introduktion ... 59
8.2 Något om riskanalys ... 60
8.3 Säkerhet för människors och djurs hälsa ... 62
8.3.1 Ökad resistens ... 63
8.3.2 Hämning av patogener ... 71
8.3.3 Gynnande av tarmpatogener ... 71
8.3.4 Toxikologiska aspekter ... 74
8.4 Säkerhet för miljön ... 76
8.5 Profylaktiska effekter av antibakteriella fodertillsatser ... 77
8.6 Fördelar och risker ... 78
8.6.1 Fördelar ... 78
8.6.2 Indirekta långtidsförluster och djurskydd ... 79
8.6.3 Risker ... 80
8.6.4 Uppsummering ... 81
8.6.5 Överväganden för beslut om riskhantering ... 82

Bilaga 1 ... 87

Sammanfattning

Sammanfattande bedömning

I artikel 7, direktiv, 70/524/EEG anges vilka kriterier som måste uppfyllas för godkännande av antimikrobiella substanser[1] som fodertillsatser. En bedömning av användandet av sådana fodertillsatser måste följaktligen omfatta ett övervägande om huruvida denna artikel uppfylls. Sådana avvägningar har givetvis gjorts för varje substans i samband med godkännandet. Sedan dess har dock både kunskap och metodik utvecklats inom området och en förnyad utvärdering är därför befogad.

Antimikrobiella fodertillsatser tillförs under lång tid och involverar stora djurgrupper. Bedömningen av eventuella risker rörande dessa substanser måste därför göras ytterst noggrant.

Tänkbara skadliga effekter av antimikrobiella fodertillsatser för djur och människors hälsa kan indelas i mikrobiologiska-, toxikologiska- och miljöeffekter.

Till mikrobiologiska effekter hör utveckling av resistens mot antibiotika hos bakterier. Användandet av antibakteriella substanser ger upphov till resistens. Resistens kan spridas till sjukdomsframkallande och andra bakterier inom och mellan djurslag, inklusive människan. Detta kan komma att medföra allvarliga konsekvenser för människors och djurs hälsa. Denna risk är inte försumbar. Några antimikrobiella fodertillsatser är genotoxiska, sådana substanser bör överhuvudtaget inte användas i djuruppfödning. Substanser som på ett eller annat sätt tillförs människor eller djur eller miljön skall ha låg toxicitet. Förutom genotoxicitet kan antimikrobiella fodertillsatser förorsaka allergiska reaktioner och utgör därmed en risk för personer som i sitt arbete har att hantera dessa substanser. Förekomst av AFT i jord förorsakar övergående rubbningar i mikrofloran. Tillgänglig information om AFTs miljörisker är sparsam. Mer information om detta behövs.

---

[1] Följande terminologi används, antimikrobiella substanser innefattar antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxbefrämjande medel. Antibakteriella medel innefattar antibiotika och kemoterapeutika. Koccidiostatika innefattar substanser som används för att förebygga sjukdomen koccidios. Antibakteriella fodertillsatser (AFT) betecknar antibiotika och kemoterpaeutika som i låga doser ges till djur i tillväxtbefrämjande syfte. Medicinska fodertillsatser (MFT) är tillsatser till foder av läkemedel för att förhindra sjukdom ex. koccidiostatika.

AFT har använts i över 4 decennier och detta har otvivelaktigt bidragit till utvecklingen av nuvarande produktionssystem med hög djurtäthet. Lantbruket måste, liksom alla andra sektorer, sträva mot en hållbar utveckling. Detta kräver en utveckling av produktionssystem som tillfredsställer dagens behov utan att hindra kommande generationer från att tillfredsställa sina behov. En hållbar utveckling är i huvudsak en förändringsprocess där utnyttjandet av naturresurser, satsningar och investeringar, teknologisk utveckling och institutionella förändringar är i harmoni och ökar både de nuvarande och framtida möjligheterna att tillfredsställa människors behov och önskningar.

Nyttjandet av AFT möjliggör djurtäta uppfödningssystem vilket är en fördel ur ekonomisk synpunkt men är tveksamt från smittskyddssynpunkt. Dessutom har de intensiva produktionssystemen ifrågasatts från djurskyddssynpunkt och av etiska skäl. AFT tillhör en produktionsmodell där produktiviteten är överskattad. En utveckling mot mera hälsoorienterade djurhållningssystem behövs uppenbarligen.

Med anledning av detta kan det ifrågasättas om fortsatt beroende av AFT är förenligt med en långsiktig utveckling av animalieproduktionen. Förbud av AFT torde bidra till ett mer innovativt och dynamiskt klimat vad gäller utvecklandet av system för uppfödning av djur med bibehållen produktivitet.

Utredningens övergripande bedömning är att fördelarna med AFT inte uppväger riskerna. I fråga om koccidiostatika så används de specifikt för att förebygga sjukdom och bör därför regleras som farmaceutiska specialiteter, d.v.s. som läkemedel.

Antibakteriella fodertillsatser har gynnsamma ekonomiska effekter på djurproduktionen. I ett längre tidsperspektiv kan dessa effekter ifrågasättas speciellt vad avser djurskydd och djurhälsa. Antibakteriella fodertillsatser kan i tillåten dosering användas för behandling av sjukdom hos djur. Detta strider mot direktiv 70/524/EEG.

Kinoxaliner och nitroimidazoler är potentiellt genotoxiska och därmed en yrkesmässig hälsorisk.

Halofuginon och kinoxaliner är toxiska för godkända djurslag. Detta är negativt för djurs välbefinnande.

Risken för ökad resistens på grund av generell användning av antibakteriella fodertillsatser är långt ifrån försumbar och de möjliga konsekvenserna är allvarliga för både djurs och människors hälsa. Antibakteriella fodertillsatser som idag inte används som läkemedel inom human- eller veterinärmedicin är värdefulla kemiska grundskelett för framtida läkemedel. Eftersom utvecklandet av resistens mot antibakteriella medel betraktas som ett allvarligt hot mot djurs och människors hälsa bör all användning av AFT begränsas till medicinska ändamål.

Om än något utanför det aktuella uppdragets ram, så har några tankar kring möjliga åtgärder för att minimera förekommande risker noterats för övervägande.

De mikrobiologiska riskerna förknippade med användning av AFT under lång tid kan inte med säkerhet uteslutas. I en sådan osäker situation är försiktighet att föredra.

I termer av riskhantering finns i fråga om AFT en rad åtgärder tillgängliga. Eftersom AFT, i likhet med koccidiostatika, är medicinska produkter, bör de godkännas och användas enbart som läkemedel. Detta skulle reducera den administrativa bördan eftersom endast ett, i stället för två, regleringssystem skulle förekomma. Dessutom skulle detta öka möjligheterna till insyn och överblick. Hänsyn måste tas till att djurproduktionen skulle behöva tid för att anpassa sig till situationen så att kunskap om nödvändiga förbättringar i djurhållning och utfodring kan erhållas och ändamålsenliga förändringar genomföras. Länder som idag har restriktioner i sin användning av AFT bör få behålla dessa tills regleringssystemet fullt ut kan harmoniseras.

Bakgrund

I början av 1950-talet började antibiotikatillsatser till foder användas för att främja tillväxt hos djur. De har spelat en avgörande roll i utvecklandet av den industrialiserade djurproduktionen. Inom EU är användningen av antimikrobiella fodertillsatser helt harmoniserad och godkännande av sådana fodertillsatser sker enligt EGs regelverk. I de svenska medlemskaps-förhandlingarna erhölls övergångsbestämmelser enligt vilka Sverige fram t.o.m. den 31 december 1998 får behålla den lagstiftning som gällde vid anslutningen för fodertillsatserna: antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxtbefrämjande medel. Under övergångsperioden gäller således begränsningar i eller förbud mot användningen av dessa tillsatser i foder. Senast vid övergångsperiodens slut skall beslut enligt förfarandet i artikel 7, direktiv 70/524/EEG, fattas om Sverige kan behålla sitt förbud även fortsättningsvis. Till grund för prövningen skall Sverige lämna utförliga vetenskapliga redogörelser.

Inom EU är idag ett tjugofemtal substanser av kategorierna antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxtbefrämjande medel godkända för bruk som fodertillsatser. Substanserna har antimikrobiell verkan dvs de avdödar eller förhindrar mikrobers tillväxt. Enligt direktivet om fodertillsatser (70/524/EEG) skall godkända substanser i tillåtna koncentrationer inte kunna användas för behandling eller förebyggande av djursjukdomar. Undantag från detta är koccidiostatika som enligt direktivet är medicinskt verksamma substanser.

Verkningsmekanismer av antibakteriella fodertillsatser

Trots att AFT använts under lång tid är verkningsmekanismen för den tillväxtreglerande effekten ej helt känd. AFT påverkar mag-tarmkanalens bakterieflora och minskar antalet potentiellt skadliga organismer. Effekten av AFT är omvänt korrelerad till djurhälsostatus och djurens närmiljö. Störst tillväxtbefrämjande effekt har således AFT vid dåligt djurhälsostatus och när djurmiljön är dålig.

Nyare vetenskapliga data visar att tillväxt och foderutnyttjande kan relateras till påverkan på ett djurs immunstatus. När djurets immunsystem retas av ett smittämne meddelar kroppen detta genom att sända ut särskilda budbärarsubstanser, sk cytokiner. Mängden av dessa cytokiner i exempelvis blodet ökar. Detta ingår i värddjurets försvar mot smittämnen. Cytokinerna påverkar kroppens hormonsystem, som i sin tur påverkar hela eller stora delar av kroppsfunktionerna på olika sätt. Genom direkt hjärnpåverkan kan cytokiner minska aptiten. Vidare påverkar cytokiner proteinmetabolismen genom att inducera proteinnedbrytande processer med åtföljande reduktion av muskelmassan. Generellt kan sägas att cytokiner förändrar kroppsfunktionerna på ett sådant sätt att ett optimalt försvar mot smittämnen mobiliseras.

Sammantaget finns det mycket goda skäl att anta att AFT genom sina mikrobiologiska effekter undertrycker stimulering av immunsystemet. Detta synes vara den huvudsakliga verkningsmekanismen för AFT.

Detta förhållande styrks av de svenska erfarenheterna av förbudet mot tillväxtantibiotika 1986, då bland annat en ökad förekomst av kliniska problem med stört hälsostatus hos smågrisar och slaktkyckling noterades. Detta ledde initialt till användning av medicinska fodertillsatser med terapeutiska doser av antibiotika men genom förändringar i fodersammansättning, hygienförbättringar och förändringar i uppfödningsrutiner och liknande kunde dessa problem åtgärdas och antibiotikaförbrukningen reduceras.

Förebyggande och behandlande effekt av antibakteriella fodertillsatser

De ökade problemen med djurhälsa som sågs efter det svenska förbudet mot AFT beskrivs i flera rapporter.

De doser av AFT som används är jämförelsevis låga, lägre än vad som ges för behandling, men vissa överlappningar förekommer. Även vid dessa doser har AFT effekt på bakterier hos djuret.

Det finns flera rapporter som beskriver en förebyggande eller behandlande effekt av AFT givna i de doser som är tillåtna för fodertillsatser. Exempel på viktiga djursjukdomar för vilka detta är beskrivet är nekrotiserande enterit på

fjäderfä, svindysenteri och olika typer av bakteriella enteriter främst hos svin. Flera foderantibiotika rekommenderas också för behandling av specifika djursjukdomar. I dessa fall är dock den rekommenderade dosen i allmänhet högre än den som tillåts för AFT. Dock kan konstateras att dosskillnaderna i vissa fall är mycket små och ibland obefintliga.

Utredningen finner att den huvudsakliga positiva effekten av AFT är dess profylaktiska och terapeutiska effekter mot vissa bakteriesjukdomar. Enligt artikel 7 i direktiv 70/524/EEG är sådana effekter inte tillåten för AFT. Dokumentation om förebyggande och/eller behandlande effekter av AFT utvärderas heller inte i godkännandeproceduren.

Denna brist på samstämmighet mellan regelverk och den verkliga situationen är inte ägnad att skapa förtroende hos allmänheten byggt på tydlighet och möjlighet till insyn.

Effekter av antibakteriella fodertillsatser

Den tillväxtökning som erhålls av AFT till svin och slaktkyckling har för EU och USA uppskattats till omkring 3 till 4 %. Om AFT åter skulle användas i Sverige skulle motsvarande siffra för svin och slaktkyckling troligen inte vara mer än cirka 1,5 % och för smågrisproduktionen högre, cirka 4%. Skillnaden beror på att svensk djuruppfödning anpassats till en produktion utan AFT genom bl. a. åtgärder på hygien- och utfodringssidan och förändrade produktionsformer. Beräkningen innebär dock i dagsläget en besparing av produktionskostnaderna i svensk animalieproduktion med mellan 0,5 och 1 %, eller ungefär 85 miljoner kronor årligen om bruk av AFT åter tillåts. Denna beräkning inkluderar inte tänkbara (och sannolika) följdscenarios av AFT-användning som exempelvis minskat konsumentförtroende med reducerad efterfrågan på djurprodukter och samhällskostnader för ökad antibiotikaresistens hos både djur och människor.

Resistens

Antibakteriella medel som antibiotika och kemoterapeutika är synnerligen värdefulla läkemedel för både djur och människor. De utövar sin effekt genom att störa vitala funktioner hos bakterier. Bakterierna försvarar sig mot detta genom att utveckla motståndskraft, så kallad resistens. Bakterierna kan bli resistenta genom mutation eller genom att ta upp färdiga resistensgener från andra bakterier. Resistens medför att antibakteriella medel förlorar i effektivitet. Ökad resistens kan ses som ökad sjuklighet och ökad dödlighet i bakteriellt betingade sjukdomar. Ökad resistens hos sjukdomsframkallande bakterier innebär betydande samhällskostnader.

Koncentrationen av AFT är tillräcklig för att påverka känsliga mikroorganismer och kan således förväntas påverka resistensutvecklingen.

Både experimentella studier och fältobservationer visar att när bakterier exponeras för AFT i tillåtna doser gynnas uppkomst av resistenta kloner eller resistenta subpopulationer. Bakterier med naturlig resistens och bakterier som tagit upp aktuella resistensgener kommer att dominera bakteriefloran.

Resistens hos djurbakterier uppkommer således både på grund av AFT-användning och på grund av antibiotika som används för att behandla sjukdom. Huvuddelen av information som finns tillgänglig om resistens och resistensgener för AFT berör substansgrupper som används för behandling av människa. Det är svårt att jämföra olika studier eftersom undersökta variabler starkt varierar och studierna oftast är begränsade till ett fåtal lättodlade bakterier. Viktig information, exempelvis tidsperspektiv avseende genöverföring i olika miljöer, saknas.

Resistens hos en bakterie kan uppstå genom mutation i existerande gener eller genom upptag av färdiga resistensgener.

Överföring av resistens

Resistensgener kan överföras till andra närbesläktade men även till obesläktade bakterier. Liknande eller identiska resistensgener har kunnat påvisas hos olika bakteriearter. Vidare har "samma" resistensgener påvisats i bakterier från olika värddjur, inklusive människa. Detta visar att överföring av resistensegenskaper mellan olika bakteriearter inte är ovanligt. Frågan är alltså inte om överföring av resistensgener sker, utan hur ofta det sker.

Antibiotikaresistens kan överföras mellan djur och människa genom direkt överföring av resistenta bakterier eller genom överföring av resistensgener mellan människo- och djurbakterier. Överföring från djur (som grupp) till människa har beskrivits för ex. antibiotikaresistenta salmonellabakterier och kampylobakter. I dessa fall rör det sig dock om resistens mot läkemedel som inte används som fodertillsatser.

Mag-tarmkanalens bakterier är ofta mycket väl anpassade till sitt värddjur. De kan därför vanligen inte förväntas kolonisera andra värddjur under längre tidsperioder. Resistensgener däremot uppvisar inte samma specificitet. Spridning av resistensgener har därför större betydelse för överföring av resistens mellan djur och människor. Detta har visats i studier som behandlat överföring av resistens mot läkemedel. Det är värt att notera att studierna definitivt visar att överföring av gener sker mellan djur- och människobakterier och samma resistensgener har också påvisats hos både djur och människa.

Antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener har påvisats i olika livsmedel. De flesta livsmedel upphettas innan konsumtion vilket avsevärt reducerar antalet bakterier. Livsmedlet kan dock efter tillagning åter smittas genom att utbyte av resistensgener mellan bakterier kan ske på

kökshanddukar, på skärbrädor och på ytan av livsmedel. Risken för upptag av gener från djurbakterier är därför inte försumbar.

Djurbakterier kan kolonisera människa under kortare tidsperioder och resistensgener kan överföras mellan djur och människobakterier. Hur ofta sådana överföringar sker är okänt. Frågan som återstår är hur ofta lyckade överföringar resulterar i klinisk sjukdom.

Spridning av resistens

När djur- eller människobakterier exponeras för antibiotika utsätts de för ett selektionstryck. Bakterier som har eller utvecklar resistens har då störst chans att överleva. De flesta studier över resistens har endast undersökt potentiellt sjukdomsframkallande bakterier. Dessa utgör bara en liten del av den totala bakteriefloran.

Den största riskfaktorn för spridning av resistens är alltså graden av exponering av bakterier för antibiotika. Antalet bakterier som exponeras är viktigt men viktigare är antalet bakteriepopulationer som exponeras. Antibiotika som tillförs via munnen kommer att utöva ett jämförelsevis stort selektionstryck eftersom tarmkanalen innehåller en mycket stor mängd olika bakterier. Vidare ges AFT under långa tidsperioder och i de flesta fall till alla individer i en grupp. Med tiden kommer resistens att uppstå.

Spridning av resistensgener är avhängigt antalet kontakttillfällen mellan olika bakteripopulationer. Inom djurproduktionen kommer hög djurtäthet, kontakter med andra besättningar, handel med djur och bristande hygien att bidra till spridning och bevarande av resistensgener.

Betydelsen av resistens

Om icke-resistenta bakterier finns i omgivningen, när antibiotikatrycket upphör kan dessa ersätta resistenta bakterier när selektionstrycket försvunnit. Detta bygger på antagandet att resistensegenskapen när den inte längre behövs är en belastning för bakterierna. Detta är dock inte helt säkert eftersom bakterierna kan kompensera nackdelarna genom att anpassa sin ämnesomsättning. Vidare skall samtidig överföring av flera resistensgener beaktas vilket medför att selektion för en faktor kan vidmakthålla närvaron av en annan.

Om en resistensgen sprids från en djurpopulation till människor som finns i en miljö där mycket antibiotika används, t. ex. sjukhusmiljö, kan en avsevärd uppförökning ske. Då kan djurpopulationen sägas ha utgjort en reservoar för den humana populationen.

Närvaro av resistensgener hos människor eller djur är i sig självt inget problem. Problemet uppstår när bakterier med resistensgener förorsakar sjukdom som motstår antibiotikabehandling. Konsekvenserna av resistens är

uppenbara eftersom en del AFT också används för terapi på djur och människor. En ökning av resistensen mot dessa substanser kan leda till att behandling inte lyckas och så småningom en reducering av den tillgängliga arsenalen av effektiva läkemedel. Vidare har en del substansklasser som används som AFT blivit intressanta för vidareutveckling av substanser för humant bruk. Det kan förväntas att sådana substanser får en kortare effektiv livslängd på grund av den resistens och den resistensspridning, som uppkommit vid deras bruk som AFT.

Salmonella

Bruk av AFT kan påverka den normala tarmfloran så att dess skyddande effekt reduceras. Många sjukdomsframkallande tarmbakterier är av zoonoskaraktär, dvs de kan förorsaka infektioner hos både djur och människa. Den i detta sammanhang mest välkända bakterien är salmonella.

Teoretiskt kan AFT-bruk medföra att en mindre mängd salmonellabakterier räcker för att kolonisera djur, att djur som är salmonellakoloniserade utsöndrar fler bakterier och att koloniserade djur förblir så under längre tid. Sammantaget leder detta till ökad risk för salmonellakontamination av animala livsmedel.

Studier över AFTs effekter på salmonellaförekomst visar motsägelsefulla resultat, har brister i studiedesign och de slutsatser som dras är diskutabla. För medlet avoparcin finns dock studier som klart visar att salmonellaförekomst ökar med ökande dos avoparcin, likaså att den mängd salmonella som behövs för att djuret skall bli smittat sjunker.

Förutom salmonella, finns flera andra sjukdomsframkallande bakterier i tarmen ex. kampylobakter, yersinia, shigella, klostridier, och enterohemorragisk E. Coli (EHEC). Ökad resistens hos dessa bakterier kan medföra framtida terapiproblem och ökade terapikostnader. Kunskaperna om eventuellt samband mellan AFT och kolonisering med sådana tarmpatogener är bristfälliga.

Det finns ett stort behov av fler, välstrukturerade, studier inom detta område.

Sammanfattande mikrobiologisk bedömning

Vad gäller resistens kan sammanfattningsvis konstateras att den huvudsakliga faran i samband med användandet av AFT är ökad resistens hos sjukdomsframkallande bakterier och bakterier i normalfloran. Det är troligt att resistens mot AFT kan överföras mellan olika bakterier och mellan djur och människa. Användandet av AFT ökar poolen av resistensgener. Den relativa betydelsen av detta för ökad resistens hos sjukdomsframkallande bakterier hos djur och människa kan inte med säkerhet fastställas. Det är

utredningens bedömning att risken för terapiproblem på grund av detta inte är försumbar. Dock är tillgängliga data otillräckliga för att säkert fastslå riskens storlek.

Flera av de susbstansklasser som används som AFT är idag potentiella kandidater för nya antibiotika för terapeutiskt bruk.

Den möjliga betydelsen av AFT-bruk för förekomsten av livsmedelsburna sjukdomsframkallande organismer är dåligt undersökt. Vad gäller salmonella antas effekterna av AFT-bruk vara mer betydelsefulla i områden där förekomsten av salmonella är låg eller där kontrollprogram pågår. För andra tarmpatogener saknas information.

Toxikologiska aspekter

En väsentlig skillnad mellan AFT och antibakteriella medel för terapi är att de förra ges under långa tidsperioder. Därför måste frågor avseende långtidseffekter särskilt beaktas.

Det är utredningens bedömning att flertalet AFT inte förväntas förorsaka toxiska reaktioner vid korrekt användning till korrekt djurslag. Oavsiktligt intag av AFT av andra djurslag kan däremot förorsaka toxiska reaktioner. Användandet av AFT ställer således krav på hanteringen så att detta undviks.

För AFT har inte föreskrivits karenstid utan i stället anges en maximal ålder upp till vilken det är tillåtet att de tillförs djuret. Detta innebär att en del djur, främst slaktkyckling och slaktsvin, kan utfodras med antimikrobiella fodertillsatser ända fram till slakten. Trots detta bedöms eventuella restkoncentrationer av AFT i livsmedel som så låga att de inte bör kunna förorsaka uppenbara toxiska effekter. För de substanser som absorberas från tarmkanalen bör åsättande av karenstider ändå övervägas.

Med undantag för olaquindox, carbadox och nitroimidazoler är de toxikologiska effekterna av antimikrobiella fodertillsatser troligen försumbara, både för djur och människor.

De rapporterade och kända toxiska och mutagena effekterna av olaquindox och carbadox är tillräckliga för att förbjuda substanserna. Substanser med sådana effekter bör icke förekomma i djurprodukter för konsumtion.

Nitroimidazoler har på grund av genotoxicitet och carcinogenicitet förbjudits som veterinärläkemedel för livsmedelsproducerande djur genom att de listats i annex IV till Rådsdirektiv 2377/90/EG. De är dock tillåtna att användas som fodertillsats. Denna brist på samstämmighet mellan regleringar är också förknippad med en risk för förlust av allmänhetens förtroende.

Antimikrobiella fodertillsatser är främst ett potentiellt arbetsmiljöproblem. De faror som är aktuella är framkallande av allergi, och för kinoxaliner, genotoxicitet. Riskerna för allergi och toxiska effekter gäller speciellt för de

människor som yrkesmässigt hanterar antimikrobiella fodertillsatser och foder med sådana tillsatser i sitt dagliga arbete.

Miljöaspekter

Alla antimikrobiella fodertillsatser som ges till djur kommer att utsöndras i oförändrad eller förändrad form. Miljöbelastningen kommer således att vara relaterad till antalet djur som erhåller fodertillsatser, tiden som de utfodras med sådana tillsatser, hur fodertillsatsen metaboliseras, hur den utsöndras och vilka metoder som används för att sprida gödseln.

Enligt direktiv 70/525/EEG och anvisningarna i 94/40/EG skall exkretionsstudier och en därmed sammanhängande miljöbedömning göras för alla antimikrobiella fodertillsatser. Utöver de miljökrav som ställs för godkännande av fodertillsatser bör en generell miljöbedömning göras. En sådan bedömning bör också inkludera sekundära effekter och värderingar av hela produktionssystem, inklusive tillverkningen av antimikrobiella fodertillsatser. Det är viktigt att miljöbedömningar görs i långa tidsperspektiv.

Användning av AFT medför minskade gödselmängder och minskat kväveutsläpp. Detta kan ses som en fördel ur miljösynpunkt. Alla dessa positiva effekter kan dock även uppnås på andra sätt.

Tillgänglig information antyder att de flesta AFT bryts ned av jordbakterier. Därmed torde de inte utgöra något större hot mot flora och fauna i jord och vatten. Syntetiska substanser (kinoxaliner) förväntas vara mer svårnedbrytbara. Information om deras nedbrytning har inte hittats.

Förekomst av AFT i jord förorsakar övergående rubbningar i mikrofloran. Påverkan har också rapporterats vid biogasutvinning. Mer information om detta behövs.

Närvaro i miljön av gener som kodar för resistens mot AFT är inte primärt ett miljöproblem. Dock kommer sådana gener att bidra till en utökad reservoar av resistensgener i miljön.

Korrekta riskbedömningar vad avser miljöeffekter av antimikrobiella fodertillsatser försvåras av att större delen av informationen tagits fram av de företag som sökt godkännande för substansen i fråga och att dessa data behandlas konfidentiellt av tillverkaren och den tillståndsgivande myndigheten. Det skulle vara av betydande allmänintresse och skulle stärka tilltron till beslut om godkännande om denna information var allmänt tillgänglig under sådana former att rättmätiga kommersiella intressen skyddades.

Koccidiostatika

Koccidier är encelliga parasiter som kan orsaka tarminflammation, koccidios, hos fjäderfän och många andra djur. Utan förebyggande åtgärder kan koccidios hos fjäderfä ge upphov till betydande lidande för djuren i form av sjuklighet och ibland hög dödlighet med åtföljande ekonomiska förluster. Sedan drygt femtio år har koccidiostatika, det vill säga ämnen som kan döda eller hämma koccidier, givits i förebyggande syfte till fjäderfä.

Inom EU är ett femtontal koccidiostatika godkända för foderinblandning till fjäderfä.

En stor grupp koccidiostatika är så kallade jonoforantibiotika eller jonoforer, som utövar sin effekt genom att rubba jontransporten över cellmembran. Verkningsmekanismerna hos andra typer av koccidiostatika varierar.

De flesta jonoforer är också verksamma mot vissa bakterier. De undertrycker bland annat tillväxten av bakterien *Clostridium perfringens* som förorsakar nekrotiserande enterit (vaktelsjuka) hos slaktkyckling.

Rätt doserade och rätt använda koccidiostatika anses vara relativt fria från biverkningar. Jonoforer och en del andra typer av koccidiostatika har dock snäva säkerhetsmarginaler och förgiftningar vid överdosering till fjäderfä finns rapporterade. Dessutom har förgiftning inträffat hos andra djurslag, som av olika anledningar felaktigt givits koccidiostatika. En del jonoforer samverkar med andra läkemedel, till exempel vissa antibiotika och kemoterapeutika, vilket kan öka förgiftningsrisken.

Några rapporter om jonoforintoxikation hos människa har inte påträffats. Koccidiostatika kan förorsaka hud- och slemhinneirritation och allergiska reaktioner hos människor som arbetar med inblandning av koccidiostatika i foder.

En del icke-jonofora koccidiostatika kan ha toxiska effekter på fåglar och andra djur. Ett exempel är halofuginon som reducerar hudens hållfasthet hos kyckling vilket kan resultera i hudsår under fåglarnas liv och i samband med slakten.

Eftersom koccidiostatika avgår med avföringen kommer fjäderfägödsel att innehålla substanserna och deras nedbrytningsprodukter. Dessa kommer, när gödseln används som gödningsmedel, att tillföras jord och vatten.

Tillgängliga data indikerar att jonoforer bryts ned i aerob miljö, det vill säga i närvaro av syre. I anaeroba system, såsom biogasanläggningar, har det visat sig att jonoforen monesin påverkar biogasutbytet negativt.

I försök med icke-jonoforen amprolium har det visat sig att substansen absorberades i det övre jordlagret där den därefter kunde återfinnas upp till 80 dagar efter deponeringen. Ingen effekt kunde dock påvisas på mikrofloran i jorden. I övrigt är mycket lite känt om hur koccidiostatika och deras nedbrytningsprodukter påverkar näringskedjor i jord och vatten.

Koccidier utvecklar snabbt resistens mot koccidiostatika. Detta gör att medlen i framtiden ej kommer att vara lika effektiva. Utvecklingen av nya medel innebär stora kostnader. Till detta skall läggas en allmän och ökande kritik mot kemiska tillsatser i djurhållningen. Därför finns idag ett ökat intresse för att utveckla icke kemiskt baserade sätt att förebygga koccidios. Sådana möjligheter är främst förbättrad hygien i djurstallarna, genetisk förbättring av djurens motståndskraft och fortsatt utveckling av vacciner.

I Sverige är koccidiostatika registrerade som läkemedel för veterinärmedicinskt bruk. Detta innebär att de får blandas i foder först efter veterinär receptförskrivning. Vidare utförs i Sverige regelbundet undersökningar för att kontrollera att de koccidiostatika som tillsätts kycklingfodret har önskad effekt. Dessutom står alla slaktkycklingflockar i Sverige under veterinär övervakning som en del kontrollprogrammet mot salmonella.

1 Inledning

1.1 Uppdraget

Av regeringens beslut att tillkalla en särskild utredare med anledning av Sveriges undantag från EGs bestämmelser om vissa fodertillsatser (Kommittédirektiv 1995:71) framgår följande. Utredningens uppdrag har varit att sammanställa och redovisa de vetenskapliga fakta och bedömningar som är av betydelse för ett ställningstagande till frågan om ett fortsatt förbud mot användningen som tillsatser i foder av antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxtbefrämjande medel. Den sammanställda dokumentationen bör visa om sådana vetenskapligt baserade skäl föreligger att innehållet i den svenska regleringen på området kan gälla även efter den nuvarande övergångsperioden.

Utredaren har även haft att inom ramen för uppdraget initiera de kompletterande undersökningar och studier som bedöms nödvändiga. Utredningen har haft att samråda med Statens jordbruksverk, Statens veterinärmedicinska anstalt, Statens livsmedelsverk, Sveriges lantbruksuniversitet, Statens naturvårdsverk och Läkemedelsverket samt med företrädare för berörda näringsgrenar och konsumenterna.

Utredaren skall beakta regeringens direktiv till samtliga kommittéer och särskilda utredare om prövning av offentliga åtaganden (dir. 1994:23).

Utredningens direktiv återges i sin helhet i betänkandets Bilaga 1.

1.2 Utredningsarbetet

Arbetet inleddes sommaren 1995. Utredningen har i stort sett haft veckovisa sammanträden. Därutöver har vid skilda tillfällen jag och utredningens sekreterare sammanträtt med en eller flera av utredningens experter.

Som experter att biträda utredningen har förordnats professor emeritus Sigvard Thomke och statsagronom Klas Elwinger att göra de vetenskapliga sammanställningar som utgör grunden för kapitel 3; laboratorieveterinär Desirée Jansson att göra den vetenskapliga sammanställningen som utgör basen för kapitel 7 och universitetslektor Ivar Vågsholm att göra den ekonomiska analysen i kapitel 3. Utredningens vetenskapliga sekreterare laboratorieveterinär Christina Greko har med bistånd av veterinär Susanna Sternberg haft ett övergripande ansvar för de vetenskapliga sammanställningar som redovisas i kapitel 2, 4, 5, 6, och 8, samt Annex A-F.

Tillsammans med utredningens sekreterare har jag genomfört besök och haft diskussioner med EG-kommissionen, Statens veterinära serumlaboratorium i Danmark och Statens veterinärmedicinska anstalt i Finland.

Under utredningsarbetet har utbyte av synpunkter och information skett med följande myndigheter: Statens jordbruksverk, Statens veterinärmedicinska anstalt, Statens livsmedelsverk, Sveriges lantbruksuniversitet och Statens naturvårdsverk. Utbyte av information och synpunkter har skett med berörda näringsgrenar (LRF, Slakteriförbundet, Svenska djurhälsovården, Svensk husdjursskötsel, Svensk fågel, Lantmännen, Mejerierna, Sveriges grisproducenter) och med andra berörda.

1.2.1 Struktur

Utredningen är upplagd i form av en sammanställning av vetenskapliga fakta samt en analys av faror och risker. Kapitlen 3-7 innehåller det vetenskapliga underlaget det vill säga fakta avseende nyttor, faror och risker med användandet av antimikrobiella fodertillsatser. I bilagor (Annex A-F) till den engelska versionen av betänkandet genomgås de susbstansgrupper som är tillåtna som antimikrobiella fodertillsatser inom EU. Enligt Sveriges anslutningsavtal om medlemskap i Europeiska unionen gäller i frågan om antimikrobiella fodertillsatser att beslut skall fattas enligt förfarande i artikel 7 i direktiv 70/524/EEG. Med denna utgångspunkt görs i kapitel 8 en sammanfattande bedömning i riskanalystermer avseende nyttor, faror och risker med användandet av antimikrobiella fodertillsatser.

2 Bakgrund

2.1 Introduktion

Upptäckten av antimikrobiella medel är sannolikt den mest betydelsefulla upptäckten i medicinens historia vad avser nya läkemedel. De första antimikrobiella läkemedlen var sulfonamiderna som började användas på 1930-talet. Penicillin upptäcktes redan 1929 men började inte användas för terapeutiska ändamål förrän på 1940-talet. Strax efter introduktionen av penicillin i humanmedicinen började det användas för behandling av bakteriesjukdomar hos djur. Under årens lopp har ett stort antal antimikrobiella läkemedel för människor utvecklats. Endast en mindre mängd antibiotika har utvecklats för bruk till djur.

Antibiotika är substanser som produceras av levande mikroorganismer och som verkar genom att hämma eller avdöda andra mikroorganismer. Syntetiska antimikrobiella substanser, ex. sulfa kallas kemoterapeutika. I denna sammanställning används benämningen antibakteriella medel för att omfatta både antibiotika och kemoterapeutika. Medel mot koccidios avdödar protozoer som förorsakar sjukdomen koccidios på fjäderfä. Beteckningen koccidiostatika innefattar substanser som används för att förebygga sjukdomen koccidios. Antibakteriella fodertillsatser (AFT) betecknar antibiotika och kemoterpaeutika som i låga doser ges till djur i tillväxtbefrämjande syfte. Medicinska fodertillsatser (MFT) är tillsatser till foder av läkemedel för att förhindra sjukdom.

2.2 Betydelsen av antibakteriella medel i djuruppfödningen

Det finns tre huvudsakliga motiv för att använda antimikrobiella medel i djuruppfödning:

1. För att behandla en identifierad sjukdom (terapi).
2. För att i förväg förhindra utbrott av en sjukdom (profylax).
3. Som fodertillsats för att höja produktionen.

Antibiotika för terapi och profylax

Vid terapi behandlas enskilda eller begränsade grupper av djur. Förebyggande behandling kan omfatta en hel besättning eller grupper av djur. Sådan behandling kan bl. a. användas vid smittsamma sjukdomar där man gjort bedömningen att i stort sett alla djur kommer att insjukna. Vid både terapi och profylax krävs veterinär förskrivning av det antimikrobiella medlet som avses att användas. Medlet skall tillförs i sådan mängd och under sådan tid att det avdödar infektionsämnet. Detta innebär korttidsbehandling med terapeutiska doser. De sjukdomar som är mest aktuella i detta sammanhang är tarm- och luftvägsinfektioner. Även om åtgärder för att begränsa sjuklighet hos djur kontinuerligt vidtas genom förbättringar av skötsel, stallmiljö, utfodring och liknande så kommer djurproduktionen fortsättningvis att vara beroende av terapi med antimikrobiella medel.

Kemoprofylax vid protozosjukdomar

För protozosjukdomarna koccidios och histomoniasis är risken för utbrott av sjukdom så stor att förebyggande behandling med kemoterapeutika regelmässigt genomförs. Koccidios drabbar främst fjäderfä och kanin medan histomoniasis främst drabbar kalkon.

De medel som används som profylax och terapi vid sjukdomarna koccidios och histomoniasis är att betrakta som veterinärmedicinska läkemedel. I stora delar av världen och inom EU betraktas de som fodertillsatser och regleras som sådana.

Antibakteriella medel som tillväxtbefrämjare

Antibakteriella medels tillväxtbefrämjande effekt på husdjur upptäcktes i slutet av 1940-talet. Ursprunget var utfodring av djur med fermentationsrester från antibiotikatillverkning. Man trodde först att den tillväxtbefrämjande effekten berodde på det höga innehållet av vitamin B_{12}. Det visades sedermera att effekten var avhängigt antibiotikarester och inte vitamininnehållet.

Tillväxtbefrämjande effekt på människa

Den tillväxtbefrämjande effekten av lågdosantibiotika prövades på 1950-talet på barn i u-länder och på sjukhus. Flera studier rapporterade ökad tillväxt som resultat av tillförsel av lågdosantibiotika. Fortsatta studier med fokus på nutrition och infektionssjukdomar uppmärksammade vikten av adekvat nutrition i samband med övergången från bröstmjölk till annan föda.

Tillväxtbefrämjare inom djurproduktionen

Inom djuruppfödningen anammades bruket av kontinuerlig tillförsel av lågdosantibiotika snabbt. Förutom ökad tillväxt och förbättrat foderutnyttjande har rapporterats ökad äggproduktion, ökad kullstorlek hos gris och ökad mjölkavkastning vid bruk av AFT.

2.3 EGs lagstiftning

Inom EU regleras fodertillsatser inkluderande AFT och MFT separat från veterinärmedicinska läkemedel. Godkännande av fodertillsatser handläggs av Generaldirektorat VI. Det grundläggande direktivet som reglerar AFT är 70/524/EEG med tilläggen 84/587/EEG och 96/51/EG. I artikel 3 av direktivet (tidigare artikel 7 i direktiv 84/587) anges de krav som måste uppfyllas för godkännande.

Direktiv om fodertillsatser 70/524/EEG, ändrat enligt 96/51/EG, Artikel 3a

---

Gemenskapsgodkännande för en tillsats meddelas om

a) tillsatsen vid inblandning i foder har någon av de effekter som anges i artikel 2 a,

b) med beaktande av användningsförhållandena, tillsatsen inte medför någon fara för människors eller djurs hälsa eller för miljön och inte är till skada för konsumenterna därför att egenskaperna i animalieprodukterna förändras,

c) tillsatsen kan kontrolleras

- i sin egenskap av tillsats,

- i förblandningar,

- i foder eller i förekommande fall i foderråvaror,

d) med beaktande av den tillåtna halten, behandling eller förebyggande av djursjukdomar är uteslutna. Detta villkor gäller inte för tillsatser som ingår i gruppen koccidiostatika och andra medicinskt verksamma substanser,

e) tillsatsen inte av betydelsefulla skäl som rör människors eller djurs hälsa måste förbehållas medicinsk eller veterinär användning.

En del förändringar följer med det så kallade 5:e tillägget. Ansvarsförhållandena för alla inblandade parter är klarare definierade och möjligheten av periodiska godkännanden kommer att finnas.

Enligt direktiv 95/69/EG skall produktionsplats där AFT tillverkas eller inblandas ha särskilt tillstånd.

Rådsdirektiv 94/40/EEG (med ändringar 87/153/EEG) revideras för närvarande. Detta direktiv ger anvisningar om den data som skall finnas i de dossier som används i godkännandeproceduren. Efter hörande av kommittén för foderfrågor och den vetenskapliga kommittén kan kommissionen besluta om godkännande av sådana substanser som uppfyller kraven i direktivet.

Om ny information framkommer om att en godkänd substans utgör en fara för djurs och människors hälsa eller för miljön kan en medlemsstat temporärt förbjuda dess användning. Andra medlemsstater och kommissionen skall då snarast underrättas om skälen för förbudet. Kommissionen skall granska skälen och konsultera medlemsstaterna. Kommissionen beslutar sedan och vidtar nödvändiga åtgärder.

De AFT som idag är godkända för bruk i EU framgår av tabell 2.I.

Flera tillsatser har tagits bort från den ursprungliga listan från 1970 på grund av beslut att de skall brukas som läkemedel. Exempel på sådana tillsatser är penicillin, streptomycin och tetracykliner.

Koccidiostatika och övriga medicinska fodertillsatser

De koccidiostatika som är godkända för bruk inom EU är förtecknade i tabell 2.II. En del koccidiostatika är också godkända för bruk på kanin. Jonoforen monensin är också godkänd som fodertillsats för nötkreatur och svin.

Medel som används vid histomoniasis framförallt till kalkon utgör också medicinska fodertillsatser. Det skall här särskilt noteras att de fodertillsatser som är godkända till behandling och profylax av histomoiasis inom EU samtidigt är förbjudna som läkemedel. Två olika toxikologiska prövningar en för godkännade som läkemedel och en för godkännande som fodertillsats har alltså resulterats i två olika bedömningar. Eftersom de aktuella substanserna inte är godkända som läkemedel finns de ej att tillgå i Sverige.

2.4 Svensk lagstiftning

Den svenska lagstiftningen som reglerar AFT är Lag om foder från 1985 (SFS 1985:295). Enligt denna får antibiotika och kemoterapeutika bara sättas till foder för att förebygga, lindra eller bota sjukdom eller sjukdomssymtom. Tillsatser av sådana substanser i tillväxtbefrämjande syfte är alltså ej tillåtet.

Koccidiostatika klassificeras som läkemedel och får försäljas endast efter veterinär förskrivning.

Tabell 2.I. Antibakteriella fodertillsatser godkända som tillväxt- eller avkastningsbefrämjande medel, samt flertalet godkända applikationer

Substans	Djurslag eller djurkategori	Maximal ålder	Min/max innehåll, mg/kg	Exempel på andra bestämmelser
ANTIBIOTIKA				
Avilamycin	smågrisar	4 månader	20-40	
	slaktsvin	4-6 månader	10-20	
	kyckling		2.5-10	
Bacitracin (zink bacitracin)	värphöns		15-100	
	kalkon	4 veckor	5-50	
	kalkon	26 veckor	5-20	
	andra fjäderfä	16 veckor	5-20	vissa arter undantagna
	smågrisar	4 månader	5-50	
	kalvar	16 veckor	5-50	
	kalvar	6 månader	5-20	
Flavo-phospholipol (flavomycin, bambermycin)	värphöns		2-5	
	kalkon	26 veckor	1-20	
	andra fjäderfä	16 veckor	1-20	vissa arter undantagna
	smågrisar	3 månader	10-25	bara mjölkersättningar
	slaktsvin	6 månader	1-20	
	kalvar	6 månader	6-16	
	köttdjur		2-10	
Spiramycin	kalkon	26 veckor	5-20	
	andra fjäderfä	16 veckor	5-20	vissa arter undantagna
	kalvar	16 veckor	5-50	
		6 månader	5-80	bara mjölkersättningar
	smågrisar	4 månader	5-50	
	slaktsvin	6 månader	5-20	
Tylosin (tylosin-fosfat)	smågrisar	4 månader	10-40	
		6 månader	5-20	
Virginiamycin	värphöns		20	
	kalkon	26 veckor	5-20	
	andra fjäderfä	16 veckor	5-20	vissa arter undantagna
	smågrisar	4 månader	5-50	
	slaktsvin	6 månader	5-20	
	kalvar	16 veckor	5-50	
	köttdjur		15-40	
Monensin	köttdjur		10-40	
Salinomycin	smågrisar	4 månader	30-60	
	slaktsvin	6 månader	15-30	
TILLVÄXTBEFRÄMJARE				
Carbadox	smågrisar	4 månader	20-50	karenstid 28 dagar
Olaquindox	smågrisar	4 månader	15-50	karenstid 28 dagar
	smågrisar	4 månader	50-100	bara mjölkersättningar

Tabell 2.II. Koccidiostatika och andra medicinskt verksamma substanser som är godkända som fodertillsatser inom EU (Rådsdirektiv 70/524)

Preparatnamn	Djuslag/kategori	Maximal ålder	Dos (mg/kg)	Karens-tid. dagar
KOCCIDIOSTATIKA				
Amprolium	fjäderfä	start äggprod.	62.5-125	3
Amprolium + ethopabate	värphönskyckling, kalkon, pärlhöns	start äggprod.	66.5-133	3
Arprinocid	slaktkyckling		60	5
	värphönskyckling,	16 veckor		
Decoquinate	slaktkyckling,		20-40	3
Diclazuril	slaktkyckling		1	5
Dinitolmide (DOT)	fjäderfä	start äggprod.	62.5-125	3
Halofuginon	slaktkyckling		2-3	5
	kalkon	12 veckor	2-3	5
Lasalocid	slaktkyckling		75-125	5
	värphönskyckling	16 veckor	75-125	-
	kalkon	12 veckor	90-125	5
Maduramicin	slaktkyckling		5	5
Meticlorpindol	slaktkyckling	start äggprod.	125	5
	pärlhöns		125	5
	kanin		125-200	5
Meticloprindol+ methylbenzoquat	slaktkyckling		110	5
	värphönskyckling	16 veckor	110	-
	kalkon	12 veckor	110	5
Monensin	slaktkyckling		100-125	3
	värphönskyckling	16 veckor	100-120	-
	kalkon	16 veckor	90-100	3
Narasin	slaktkyckling		60-70	5
Narasin + nicarbazin	slaktkyckling		80-100	7
Nicarbazin	slaktkyckling	4 veckor	100-125	9
Robenidine	slaktkyckling		30-36	5
	kalkon		30-36	5
	kanin		50-66	5
Salinomycin	slaktkyckling		50-70	5
Semduramicin	slaktkyckling		25	5
ÖVRIGA MEDICINSKA SUBSTANSER				
Dimetridazol	kalkon	under äggprod.	100-200	6
	pärlhöns	under äggprod.	125-150	6
Ipronidazol	kalkon	under äggprod.	50-85	6
Ronidazol	kalkon	under äggprod.	60-90	6
Nifursol	kalkon		50-75	5

Antibakteriella medel för terapi och profylax

De antibakteriella medel som får användas till djur i Sverige är godkända av Läkemedelsverket. Karenstider sätts av Livsmedelsverket. Antibakteriella medel måste förskrivas av veterinär. Receptförskrivning regleras av Läkemedelsverket. Tillsynsmyndigheten för veterinärer med svensk behörighet är Jordbruksverket, vilket också utfärdar råd och anvisningar om läkemedelsanvändning på djur.

Av allmäna veterinärinstruktionen, §3 (LSFS 1982:43) framgår "användningen av läkemedel skall vara väl motiverad. Vid val av och dosering av läkemedel skall riskerna för restsubstanser i livsmedel som härrör från djur särskilt beaktas." Jordbruksverket (dåvarande Lantbruksstyrelsen) har också utfärdat kungörelse om förskrivning och utlämnande av läkemedel i samband med djursjukvård (LSFS 1979:8). Av §1 framgår att "Förskrivning och utlämnande av läkemedel skall ske med stor återhållsamhet och enbart då uppenbara behov föreligger..."

De regler som inom EU finns för foder som tillsätts läkemedel är implementerade i Sverige.

Av de AFT som är godkända inom EU används två, tylosin och virginamycin, som läkemedelsfoder i Sverige och en substans, spiramycin, används som injektionspreparat.

Distribution av läkemedel

Receptbelagda läkemedel distribueras via Apoteksbolagets apotek. Detta innebär att även de läkemedel som blandas i foder administreras av apotek. I Sverige har veterinärer inte rätt att försälja eller dispensera läkemedel.

Officiell kontroll

Fodertillverkningen övervakas av Jordbruksverket. Som ett led i övervakningen ingår att sammanställa statistik över kvantiteter av bl. a. läkemedelsfoder.

2.5 Det svenska förbudet

I likhet med situationen i andra länder fanns det svenska vetenskapsmän som med misstro betraktade rutintillförseln av AFT till svin och fjäderfä. Den engelska Swann komittens rapport initierade en debatt som resulterade i en omvärdering av AFT.

En arbetsgrupp vid dåvarande Lantbruksstyrelsen konkluderade 1977 bl.a. "att vid användning av kemoterapeutika finns det principiell risk för ökad resistens och resistensutveckling..", men å andra sidan "att resistensrisken för dessa är obetydlig." Detta förklaras med "att de medel som används nästan uteslutande är verksamma mot grampositiva bakterier, vilka ej bär infektiös resistens." Vidare konkluderas "att det föreligger en klar positiv tillväxteffekt som har ekonomisk betydelse" men "att den tillväxtbefrämjande effekten har ett marginellt ekonomiskt värde..." En negativ attityd mot alla tillsatser från konsumenternas sida noterades.

Samtidigt märktes en ökad tveksamhet bland lantbrukarna som var oroade över att fortsatt bruk av AFT skulle resultera i bristande konsumentförtroende. Lantbrukarnas Riksförbund (LRF) antog en policy som bl.a. deklarerade att svensk djurhållning önskade en utveckling mot mer restriktivt bruk av antibiotika och kemoterapeutika. 1984 begärde LRF att jordbruksdepartementet skulle förbjuda AFT. I propositionen till ny foderlag hörsammades begäran. Propositionen föreslog att antibiotika skulle förbehållas behandling och förebyggande av sjukdom. Grunderna för detta var risk för ökad resistens samt risk för mottaglighet hos djur för salmonella och andra sjukdomsframkallande bakterier.

Riksdagen beslöt införa den nya foderlagen och från den 1 januari 1986 förbjöds användning av AFT.

Effekter på djurhälsan

Wierup (1996) har sammanfattat konsekvenserna för djurhälsan av antbiotikaförbudet. För kalv-, slaktsvins- och kalkonuppfödningen rapporterades inga negativa konsekvenser. Värphönsproduktionen berördes ej heller av förbudet eftersom AFT använts endast under en begränsad uppfödningsperiod.

Däremot ställdes slaktkyckling- och smågrisproduktionen inför svåra problem.

Slaktkyckling

Inom slaktkycklingproduktionen användes före förbudet AFT för att i första hand eliminera problem med nekrotiserande enterit. Efter förbudet fortsatte antibiotika att användas i stort sett i samma omfattning under två år efter förbudet. Under tiden bedrevs en intensiv försöksverksamhet för att finna nya utfodringsformer och stora insatser gjordes för att förbättra uppfödningsmiljön. Under det tredje året efter antibiotikaförbudet kunde man med stöd av resultaten från försöken trappa ned antibiotikaanvändningen för att slutligen upphöra. Viktiga förändringar som genomfördes på fodersidan var reducering av fodrets proteinhalt, ökad fibermängd och tillsats av

enzymer och användandet av nya typer av koccidiostatika. De befarade problemen med nekrotiserande enterit, som den tidigare antibiotikainblandningen i fodret ansetts förebygga uteblev. Förekommande sjukdomsutbrott behandlades med riktad penicillinterapi. Denna behandling har idag i stort sett upphört eftersom koccidiostatika av jonofortyp också har antibakteriella effekter och verkar profylaktiskt mot nekrotiserande enterit. Det är dock klart att den höga hygieniska standard som idag finns i svensk slaktkycklingsproduktion ej hade nåtts utan de åtgärder som vidtogs i samband med förbudet av AFT.

Smågrisproduktionen

Före förbudet behandlades i stort sett alla smågrisar med AFT från avvänjningen och fram till 10-12 veckors ålder. Under det första året efter förbudet minskade andelen antibiotikabehandlade avvänjningsgrisar markant. Betydande kliniska problem och hälsostörningar uppstod vilket ledde till ett ökat behov av inblandning av antibiotika i fodret som läkemedel. Under en fyraårsperiod ökade denna antibiotikaanvändning så att den 1989 återigen omfattade en majoritet av de uppfödda svinen behandlades.

Under denna tid gjordes stora ansträngningar för att sektionera och åstadkomma en planerad produktion och förbättrad hygien i de enskilda besättningarna. Insatser gjordes även för att modifiera fodret. De huvudsakliga förändringarna var sänkt proteinhalt, användandet av vattenlösliga fibrer och tillsats av aminosyror.

Fram till 1993 halverades antibiotikaanvändningen varefter en fortsatt minskning inträdde till följd av att zink inblandades i fodret.

Omställningsprocessen var dock svår och är ännu inte avslutad. I den enskilda besättningen kunde uppkomna kliniska problem sällan förebyggas genom enstaka profylaktiska miljö- och skötselåtgärder utan oftast krävdes mera omfattande förändringar i produktionsplanering och byggnation. De väsentliga produktionsminskningar i form av ökad dödlighet och förlängd uppfödningstid som inledningsvis registrerades har begränsats under senare år men inte eliminerats. Erfarenheterna av antibiotikaförbudet har alltså visat att det under optimala produktionsbetingelser går att med bra produktionsresultat föda upp både fjäderfä, kalv och svin utan kontinuerlig antibiotikainblandning i fodret.

2.6 Försäljning av antibakteriella medel för veterinärt bruk i Sverige

Eftersom alla antibakteriella medel i Sverige är receptbelagda och utlämnas från apotek finns god statistik över förbrukningen av sådana medel. Enligt de

tillgängliga siffrorna har förbrukningen från i början av 1980-talet reducerats med cirka 55%. Statistiken visar också att förbrukningen 1996 till två tredjedelar utgjordes av beredningar för att behandla enskilda djur.

En granskning enbart av totalkonsumtionen kan vara missvisande eftersom den biologiska aktiviteten för ex. olika antibiotika varierar. Varje substansgrupp måste därför bedömas individuellt. I tabell 2.III ges den totala antibiotikaförbrukningen i kg aktiv substans för olika susbstansgrupper.

Koccidiostatika

Förbrukningen av koccidiostatika i Sverige är väl relaterad till antalet slaktkycklingar som produceras (figur 2.I). Förbrukningen är cirka 13 ton aktiv substans per år.

2.7 Förekomst av bakterieresistens

Förekomst av resistens hos olika bakterier reflekterar bakteriernas exponering för antibakteriella medel. Indirekt blir resistensförekomst ett mått på konsumtionen av antibakteriella medel.

Zoonotiska agens

Zoonotiska agens är sådana mikroorganismer som överförs mellan djur och människa eller tvärtom. Två viktiga sådana agens är salmonella och kampylobakter.

På rekommendation från WHO görs i Sverige resistensbestämning på alla salmonellaisolat. Antalet resistenta salmonella har minskat över tid. Det jämförelsevis låga antalet resistenta salmonellabakterier förklaras sannolikt av Sveriges generellt goda läge vad avser förekomst av denna bakterie samt att antibakteriella medel ej används för att behandla fall av salmonellos.

Kampylobakter isolerade från kyckling uppvisar också en låg mängd resistenta isolat vilket sannolikt förklaras av att antibakteriella medel används jämförelsevis lite i den svenska slaktkycklingproduktionen.

Tabell 2.III. Total förbrukning av antibiotika för användning till djur uttryckt som kg aktiv substans 1980-1996 (Data från 1980-1993 från Wierup *et al.*, 1987; Björnerot *et al.*, 1996 och för 1994-1996 Greko, opublicerat)

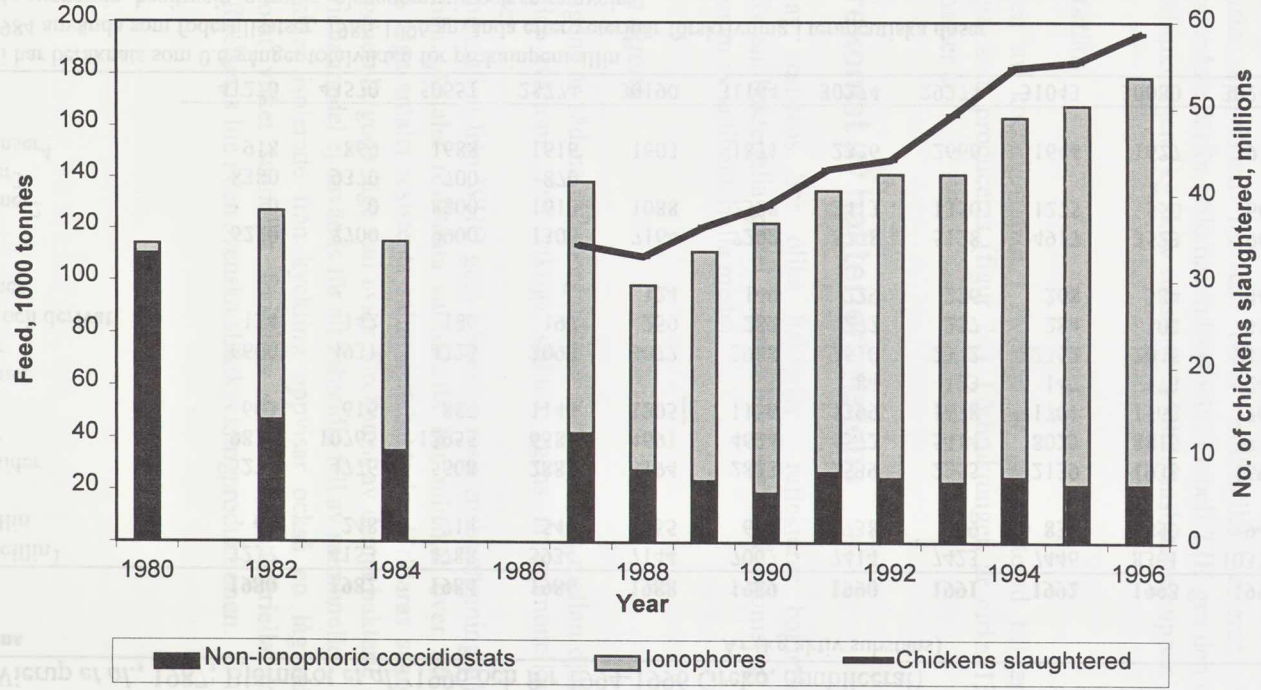
Aktiv substans	**År** (kg aktiv substans)												
	1980	**1982**	**1984**	**1986**	**1988**	**1989**	**1990**	**1991**	**1992**	**1993**	**1994**	**1995**	**1996**
G och V penicillin[1]	3232	4153	4788	5934	7144	7007	7414	7423	7446	8301	10374	9082	8555
Aminopenicillin	60	248	714	540	655	681	738	769	837	859	941	928	829
Aminoglykosider	5274	4776	5608	2885	3194	2823	2539	2255	2139	1938	1696	1342	1066
Tetracykliner	9819	10765	12955	6585	4691	4624	4572	5414	8023	8815	7730	4968	2733
Makrolider	603	616	887	1144	1205	1156	1399	1478	1701	1562	1701	1803	1486
Fluorokinoloner						1	84	123	147	173	246	200	173
Sulfonamider	6600	4931	4325	3093	3072	2988	2510	2372	2362	2045	2323	2135	2198
Trimetoprim och derivat	134	142	186	197	250	282	272	257	284	303	352	331	339
Pleuromutiliner					124	140	229	236	268	384	465	889	1142
Kinoxaliner[2]	6250	7700	9900	1300	7164	7202	5778	5128	4917	3523	1904	1191	1098
Streptograminer[2]	0	0	8800	1610	1088	2388	2413	1350	1275	550	600	575	525
Fodertillsatser[3]	8380	9370	700	870									
Andra substanser[4]	918	869	1688	1616	1603	1871	2326	2666	1644	1627	1915	1125	163
TOTALT	41270	43570	50551	25774	30190	31164	30274	29274	31043	30080	30247	24569	20307

[1] Penicillin G har beräknats som 0.6 gånger totalvikten för prokainpenicillin

[2] För 1980-1984 använda som fodertillsatser, 1986-1996 använda efter veterinär förskrivning i terapeutiska doser

[3] Inkluderande avoparcin, bacitracin, nitrovin, oleandomycin och spiramycin

[4] För 1980-1995 i huvudsak nitroimidazoler (avregistrerade 1995)



Figur 2.I. Användning av koccidiostatika i Sverige uttryckt som mängd foder (i 1000-tal ton) med tillsatt läkemedel (vänster axel), och antalet slaktade slaktkycklingar i miljoner (höger axel)

Djurpatogener

Till kategorin djurpatogener hör sådana mikroorganismer som förorsakar sjukdom hos djur.

Kolibakterier är den viktigaste tarmpatogenen hos gris. Resistensutvecklingen för denna bakterie över en femtonårsperiod visar att inga markanta förändringar i resistensläget uppkommit under perioden.

Stafylokocker är en grupp bakterier som bl.a. förorsakar juverinflammation på mjölkkor. Resistensförekomst mot penicillin varierar från 5 till 25% för olika grupper av stafylokocker.

Djurkommensaler

Djurkommensaler är icke sjukdomsframkallande bakterier hos djur. Resistensundersökning av enterokocker från kyckling visade att inga var resistenta mot vancomycin som är ett viktigt antibiotiukm inom humanmedicinen. Däremot var en stor andel av enterokockerna resistenta mot tetracyklin. Orsakerna till detta senare förhållande är ej känt. Resistendata finns också för enterokocker och kolibakterier från smågrisar. Detta senare material härrör från besättningar med olika strategi för sjukdomskontroll. Materialet i varje enskild grupp är för litet för säkra slutsatser.

2.8 Sammanfattande kommentar

Antibakteriella substanser är värdefulla läkemedel både för djur och människor. Antibakteriella substanser, både som läkemedel och som fodertillsatser har till stor del bidragit till utvecklingen av dagens intensiva djurproduktion.

I Sverige är alla antibakteriella substanser som ges till djur klassade som läkemedel och är bara tillgängliga på recept. Förbudet mot antimikrobiella fodertillsatser 1986 innebar problem med djurhälsan i vissa produktionssystem. Dessa problem har till stor del korrigerats och dagens förbrukning av antibakteriella substanser inom veterinärmedicinen är avsevärt (50%) lägre än vad den var före förbudet. Den lägre förbrukningen återspeglas i en jämförelsevis gynnsam situation vad gäller antibiotikaresistens hos de flesta djurbakterier. Den svenska erfarenheten visar att förändringar i produktionssystemen är nödvändiga för att kunna anpassa djuruppfödningen till en produktion utan antimikrobiella fodertillsatser, men också att sådana anpassningar är möjliga och kan betala sig i form av ett bättre resistensläge bland zoonotiska bakterier och djurbakterier.

3 Verkningsmekanismer och effekter av antibakteriella fodertillsatser

3.1 Verkningsmekanismer

Det finns ett stort antal publikationer som behandlar effekter av antibakteriella fodertillsatser (AFT). Information om verkningsmekanismer är mindre väl belyst.

AFT påverkar och förändrar mag-tarmkanalens bakterieflora. I bakteriefloran finns normalt bakterier som har en tillväxthämmande effekt på djuret. Exempel på sådana bakterier är enterokocker och klostridier.

Graden av effekt av AFT beror av djurhälsostatus och djurens närmiljö. Störst tillväxtbefrämjande effekt har AFT vid dåligt djurhälsostatus och när djurmiljön är dålig.

Nyare vetenskapliga data visar att tillväxt och foderutnyttjande kan relateras till påverkan på ett djurs immunstatus. Ett immunsystem som retas av ett smittämne meddelar kroppen detta genom att sända ut särskilda budbärarsubstanser, sk cytokiner. Cytokinerna förmedlar således värddjurets reaktion på smittämnen. Detta är en effekt där hela eller stora delar av kroppsfunktionerna på olika sätt är involverade. Det anses också att cytokiner kan ge upphov till minskad aptit genom att påverka hjärnan. Cytokiner stimulerar i sin tur frisättning av katabola hormoner som reducerar muskelmassan.

I en undersökning över effekten av ett AFT, carbadox, på grisar vars immunsystem var utsatta för olika grad av kronisk retning eller belastning konstaterades att de grisar, vars immunsystem var mest belastade, var de som bäst svarade på tillsatsen av carbadox. Det finns även andra belägg för att AFT genom sina mikrobiologiska effekter minskar retningen av immunsystemet.

Den tillväxtbefrämjande effekten kan med stor sannolikhet tillskrivas antibiotikans reduktion av klinisk och subklinisk sjuklighet och därmed sammanhängande minskad retning av immunsystemet. En minskad förekomst av sjuklighet gör att foderutnyttjandet blir högre och att antalet perioder med infektionsorsakade viktminskningar reduceras.

Spridning av både klinisk och subklinisk sjukdom, sker lättare i täta populationer. Om djurmiljön är dålig ökar risken att det existerande smittrycket överskrider immunsystemets försvarskapacitet och vi får klinisk eller subklinisk sjuklighet.

AFT påverkar mag-tarmkanalens bakterieflora och reducerar antalet potentiellt skadliga grampositiva organismer.

Störst tillväxtbefrämjande effekt har AFT vid dåligt djurhälsostatus och när djurmiljön är dålig.

Den huvudsakliga verkningsmekanismen för AFT synes vara att de minskar retningen av immunsystemet genom att undertrycka vissa bakteriegrupper.

3.2 Antibakteriella fodertillsatser och djurhälsa

Det finns flera rapporter som beskriver en förebyggande effekt av antibiotika givna i de doser som är tillåtna för fodertillsatser. Exempel på viktiga djursjukdomar för vilka detta är beskrivet är diarrésjukdomen vaktelsjuka (nekrotiserande enterit) hos fjäderfä, svindysenteri och vissa andra typer av bakteriella enteriter hos svin. Flera AFT-substanser används också i högre doser för att behandla specifika djursjukdomar. Dock kan konstateras att dosskillnaderna i vissa fall är mycket små och ibland obefintliga.

AFT har förebyggande effekt på flera djursjukdomar.

3.3 Inverkan på tillväxt och foderutnyttjande hos svin och slaktkyckling

Effekten av AFT är mer påtaglig hos unga än hos äldre djur. Den rapporterade tillväxtökning som erhålls när AFT används till svin och slaktkyckling varierar kraftigt mellan olika studier men kan för EU och USA uppskattats till den ungefärliga storleksordningen 3 till 4 %. För foderutnyttjandet är siffran något lägre. Om hygienen är god och smittrycket lågt är effekten sämre. Det skall noteras att de flesta uppgifter som finns att tillgå kommer från studier utförda av industrin och att få oberoende studier är genomförda.

Om AFT skulle återintroduceras i Sverige uppskattas effekten mätt som tillväxtökning och foderutnyttjande för slaktsvin och slaktkyckling vara cirka 1.5%. För smågrisproduktionen är siffran högre cirka 4 %. Dessa jämförelsevis lägre siffror beror på att svensk djuruppfödning anpassats genom bl.a. åtgärder på hygien- och utfodringssidan och förändrade produktionsformer där AFT i tillväxtbefrämjande syfte är uteslutna.

Tillväxtökningen vid användandet av AFT till svin och slaktkyckling anges internationellt till omkring 3 till 4 %.

I Sverige uppskattas att tillväxtökningen vid bruk av AFT för slaktsvin och slaktkyckling skulle vara cirka 1.5%.

3.4 Alternativ till antibakteriella fodertillsatser

Användandet av fodertillsatser i form av enzymer och probiotika ger också ökningar i tillväxt och förbättrar foderutnyttjandet. Enzymtillsatser till foder kan förbättra foderutnyttjandet hos unga grisar och fjäderfä med cirka 3-4%. En del probiotika förbättrar tillväxt och hälsa hos smågrisar. Verkan av probiotika är sämre belagd än verkan av AFT. Mer forsknings- och utvecklingsarbete behövs dock både avseende enzymer och probiotika och deras verkningsmekanismer.

De svenska erfarenheterna av förbudet mot tillväxtantibiotika dokumenterar klart att förbättringar av fodrets sammansättning och förändrade utfodringsrutiner till viss del är alternativ till användandet av AFT.

Tillväxtökning motsvarande den som erhålles med AFT kan också erhållas genom användandet av andra fodertillsatser.

3.5 Analys avseende vinster och kostnader

Om AFT var tillåtna i svensk fläsk-, slaktkyckling- och äggproduktion skulle det innebära en direkt besparing av produktionskostnaden med mellan 0.5 och 1%, eller ungefär 85 miljoner kronor årligen. Denna beräkning inkluderar dock ej tänkbara och sannolika följdscenarios av AFT-användning som exempelvis minskat konsumentförtroende med reducerad efterfrågan på djurprodukter och samhällskostnader för ökad antibiotikaresistens hos både djur och människor.

Vid en bedömning av den ekonomiska nyttan av AFT inom EU bör ett helhetsperspektiv tillämpas. I detta bör flera faktorer ingå och värderas ex. effekterna av GATT, WTO, CAP, inre markand, risk för resistens, konsumentförtroende m.fl. Tidigare studier har tenderat att behandla enbart den möjliga ekonomiska vinsten i ett snävt perspektiv.

Bruk av AFT i Sverige skulle innebära en besparing med ungefär 85 miljoner. Detta belopp inkluderar ej kostnad för minskat konsumentförtroende eller samhällskostnad för ökad antibiotikaresistens.

4 Mikrobiologiska aspekter

4.1 Introduktion

Antibakteriella medel utövar sin effekt genom att störa livsviktiga funktioner hos bakterien. Deras effekt är koncentrationsberoende. Vid koncentrationer högre än den lägsta hämmande koncentrationen (MIC) kommer bakterietillväxten att upphöra eller bakterien att avdödas. Bakterierna försvarar sig mot detta genom att utveckla motståndskraft, d.v.s. resistens. Man säger att antibakteriella medel utövar ett selektionstryck som gynnar resistenta bakterier. Bakterierna kan utveckla resistens genom mutation eller genom att ta upp färdiga gener från andra bakterier. Överföring av resistensgener mellan bakterier är en vanlig företeelse och är ett naturligt inslag i bakteriers evolution.

Resistens innebär att antibakteriella medel förlorar i effektivitet. Ökad resistens medför ökad sjuklighet och ökad dödlighet i bakteriellt betingade sjukdomar, vilket medför betydande samhällskostnader. Risken för att användning av antibakteriella fodertillsatser (AFT) leder till resistensutveckling hos bakterier som är skadliga för människor och djur har debatterats under lång tid. Med molekylärbiologisk metodik har nya insikter inom området erhållits.

Den antibakteriella effekten av AFT förändrar tarmens mikroflora. Mikroflorans funktion är bland annat att förhindra kolonisering med sjukdomsframkallande bakterier.

4.2 Effekten av antibakteriella fodertillsatser

Den koncentration av AFT som tillåts i foder är högre än den koncentration som behövs för att påverka normalt känsliga tarmbakterier. Det är oklart hur koncentrationerna av AFT i olika delar av tarmen förhåller sig. De effekter på tarmens mikroflora som beskrivits, samt det faktum att AFT har en sjukdomsförebyggande effekt visar dock att koncentrationerna i tarmen är fullt tillräckliga för att hämma bakterier.

AFT utövar effekt på bakterier i huvudsak genom någon av följande mekanismer:

- hämning av proteinsyntesen
- hämning av bakteriens cellväggssyntes
- hämning av DNA-syntes
- påverkan på cellmembranet

Tillgänglig information om resistens och resistensgener berör i huvudsak substanser som också används för humanterapi. Flera substanser, eller likartade substanser, som är godkända som AFT används också för terapi i human- och veterinärmedicin. Exempel på sådana substanser är spiramycin och bacitracin. En del AFT som idag inte används som läkemedel inom human- eller veterinärmedicinen kan vara värdefulla kemiska grundskelett för framtida läkemedel.

AFT i tillåtna koncentrationer hämmar naturligt känsliga tarmbakterier.

Många AFT är identiska med, eller liknar, antibakteriella substanser, som används för terapi.

En del AFT har värdefulla grundskelett som kan utnyttjas för framtida läkemedel.

4.3 Antibakteriella fodertillsatser och resistensutveckling

Som tidigare framhållits är koncentrationen av AFT tillräcklig för att påverka mottagliga mikroorganismer. Användandet av AFT kan således förväntas leda till resistensutveckling i exponerade bakteriepopulationer. Såväl experimentella studier som fältobservationer visar att så är fallet.

Danska undersökningar visar ett samband mellan användandet av avoparcin och förekomst av vankomycinresistenta enterokocker (VRE) hos djur. VRE kunde påvisas i 16 av 20 slaktkycklingbesättningar och i 8 av 12 svinbesättningar som använde avoparcin. I besättningar som inte använde medlet var VRE-förekomsten väsentligt lägre, 2 av 18 slaktkycklingbesättningar och 2 av 10 svinbesättningar. Varken i Sverige eller USA används avoparcin och VRE har hittills inte påvisats hos djur i dessa länder. När avoparcin inte används är således förekomsten av VRE hos djur i de flesta fall mycket låg.

Det anförs ofta att resistens hos djurbakterier är en konsekvens av att antibiotika används som läkemedel. Tylosin och spiramycin används inom

veterinärmedicinen i Sverige och i Finland endast som läkemedel. I Danmark används substanserna både som AFT och som veterinärmedicinska läkemedel. En jämförelse mellan länderna visar att resistensförekomsten är väsentligt lägre i Sverige och i Finland i jämförelse med Danmark.

Det skall särskilt framhållas de stora svårigheterna med att jämföra olika studier. Urvalskriterier, metodik och definition av resistens varierar. Studierna är begränsade till ett fåtal lättodlade bakterier. Majoriteten av bakterierna i tarmfloran är anaeroba, d.v.s. bakterier som enbart växer i totalt syrefri miljö, vilket gör dem mer svårodlade. Avgörande information, exempelvis överföring av resistens i olika miljöer och t.o.m. förekomst av resistens hos olika djurslag saknas.

BÅde experimentella studier och fältstudier visar att när bakterier exponeras för AFT i tillåtna doser gynnas uppkomst av resistenta kloner eller resistenta subpopulationer. Bakterier med naturlig resistens och bakterier som tagit upp aktuella resistensgener kommer att dominera bakteriefloran.

4.4 Utveckling och förvärv av resistens

Resistens hos en bakterie kan uppstå genom mutation i existerande gener eller genom upptag av "färdiga" resistensgener från andra bakterier. I det första fallet kommer resistensegenskapen att begränsas till den muterade klonen. Spridning av sådan resistens är beroende av att bakterieklonen uppförökas och infekterar nya värdar. I det andra fallet kan resistensegenskapen spridas till andra bakteriekloner och till andra bakteriearter. Resistensgener kan i sin tur modifieras och optimeras genom mutation.

Resistensgener är i de flesta fall kopplade till förmåga till överföring till andra bakterier. Överföringen sker med hjälp av s.k. plasmider eller transposoner. Plasmider och transposoner är ofta av konjugativ typ, d.v.s. de bär också på de nödvändiga koder som behövs för att initiera och slutföra överföringen till nya värdar.

Liknande, eller identiska resistensgener, har påvisats hos olika bakteriearter. Detta antyder att överföring av resistensegenskaper mellan olika bakteriearter inte är ovanligt. Liknande, eller identiska resistensgener, kan också påvisas i bakterier från olika djurarter.

En plasmid eller transposon kan ta upp den ena resistensgenen efter den andra. När en sådan plasmid eller transposon sedan överförs kommer flera resistensgener att överföras samtidigt, s.k. överföring *en bloc*.

Frågan är alltså inte om överföring av resistensgener sker utan hur ofta det sker.

Resistensmekanismer och resistensgener är i första hand undersökt för AFT ur grupper som också innehåller läkemedel.

Beskrivna resistensgener är i allmänhet lokaliserade till överförbara element.

Överföring av resistens mellan olika arter av bakterier har experimentellt visats både i fält- och i laboratorieförsök.

Liknande eller identiska resistensgener finns i bakterier från olika värdar.

4.5 Överföring av resistens mellan olika värddjur

Det finns två teoretiskt möjliga vägar att överföra antibiotikaresistens från bakterier hos djur till bakterier hos människa, direkt överföring av resistenta bakterier eller överföring av resistensgener mellan människo- och djurbakterier. Den överföring som diskuterats mest har varit den från djur (som grupp) till människa. Sådana överföringar har beskrivits för ex. antibiotikaresistenta salmonellabakterier och kampylobakter.

Med undantag för zoonotiska bakterier så uppvisar de flesta bakterier i mag-tarmkanalen stor värdspecificitet och kan inte förväntas kolonisera andra värddjur. Resistensgener uppvisar inte samma specificitet, och kan därför förväntas ha större betydelse för överföring av resistens mellan mikroflororna hos djur och människor. Detta har visats i flera studier. Dessa studier har dock behandlat överföring av resistenta bakterier och resistensgener som ger resistens mot medel som ej används som AFT. Det skall dock understrykas att studierna klart visar att överföring av gener sker mellan djur- och människobakterier och samma resistensgener har påvisats hos både djur och människa.

En undersökning över förekomst av en vankomycinresistensgen i enterokocker från kalkoner som fått avoparcin visar hög förekomst av samma resistensgen hos bakterien från kalkoner och kalkonskötare men väsentligt lägre förekomst hos stadsbor. Studier genomförda med modern molekylärbiologisk metodik av vankomycinresistensgenen hos enterokocker isolerade från både djur och människor uppvisar så stora likheter vad avser resistensgenen att det talar för en spridning mellan djur och människa.

Antibiotikaresistenta bakterier och resistensgener har påvisats i olika livsmedel. De flesta livsmedel upphettas innan konsumtion vilket avsevärt reducerar antalet bakterier. Graden av bakteriell återkontaminering är dock inte försumbar. Utbyte av resistensgener mellan bakterier kan ske i vatten, i jord, på kökshanddukar, på skärbrädor och på ytan av livsmedel.

Det är känt att djurbakterier kan kolonisera människa i varje fall under kortare tidsperioder, och att resistensgener kan överföras mellan djur och människobakterier, men det är inte känt hur ofta detta sker.

Människan exponeras för antibiotikaresistenta bakterier och överförbara resistensgener via olika födoämnen.

Överföring av resistenta bakterier sker mellan olika värddjur.

Överföring av resistensgener kan ske och sker i olika miljöer.

Hur ofta lyckade överföringar resulterar i klinisk sjukdom är ej känt.

4.6 Resistensepidemiologi

Ett samband mellan bruket av antibiotika och uppkomst av resistens har påvisats för både djur- och människobakterier. Exponering av bakterier för antibiotika innebär ett selektionstryck som medför att de bakterier som har eller utvecklar resistens har störst chans att överleva.

Spridning av resistens kräver närvaro av både den antibakteriella substansen i sådan mängd att den hämmar bakterietillväxt och förekomst av resistensgener. De flesta studier över resistens har endast undersökt potentiellt sjukdomsframkallande bakterier. Dessa utgör bara en liten del av den totala bakteriefloran. Resistensgenerna orsakar problem först då de överförs till sjukdomsframkallande bakterier. Omfattningen och tillgängligheten av reservoaren (gen-poolen) avgör hur ofta detta sker. Mängden resistensgener är beroende av existerande selektionstryck.

Spridning av resistens i bakteriepopulationer är beroende av tid, grad av exponering för riskfaktorer, samt storlek och antalet av de populationer som exponeras.

Den största riskfaktorn för spridning av resistens är graden av exponering av bakterier för antibiotika. Det selektionstryck som uppstår kan definieras som produkten av exponeringsdos och exponeringstid. Antalet bakterier som exponeras är av betydelse, men ännu viktigare är det antal bakteriepopulationer som exponeras. Antibiotika som tillförs via munnen kommer att utöva ett förhållandevis stort selektionstryck eftersom tarmkanalen innehåller en mycket stor mängd olika bakterier och subpopulationer av bakterier. Det skall noteras att AFT ges under långa tidsperioder och i de flesta fall till alla individer i en grupp. Med tiden utvecklas resistens.

Spridning av resistensgener mellan olika individers bakteriefloror beror av antalet direkta eller indirekta kontakttillfällen mellan bakteripopulationerna. Inom djurproduktionen kommer hög djurtäthet, kontakter med andra besättningar, handel med djur och bristande hygien att bidra till spridning och bevarandet av resistensgener.

För att en resistent bakteriepopulation skall försvinna när antbiotika inte längre används krävs att andra, icke resistenta, bakterier finns tillgängliga.

Bakterier i omgivningen spelar här en betydande roll. Det har antagits att resistensegenskaper utgör en sådan belastning för bakterien att den i frånvaro av antibiotika skulle få svårt att konkurrera. Detta är dock inte helt säkert eftersom bakterierna kan anpassa sig så att resistensen inte lägre blir en belastning. Vidare skall överföring av genpaket med resistens mot flera olika medel beaktas vilket medför att selektion för en faktor kan vidmakthålla närvaron av en annan.

Användningen av antibiotika inom en viss population, t.ex. inom en sjukhusmiljö eller i en djurbesättning utgör den viktigaste faktorn för uppförökning av resistens i just den populationen. Olika populationer är dock inte isolerade från varandra. Om en resistensgen sprids från bakterier i en djurpopulation till bakterier hos människor som finns i en miljö där mycket antibiotika används, t.ex. sjukhusmiljö, kan en avsevärd uppförökning ske. Då kan djurpopulationen sägas ha utgjort en reservoar för den humana populationen.

Bakterier i normalfloran och bakterier i miljön kan vara reservoarer för resistensgener.

I närvaro av antimikrobiella medel kommer bakterier som är resistenta mot medlet att ha en fördel.

Effekten av selektionstryck på bakteriepopulationer är beroende av dos, exponeringstid samt på storleken av den population som exponeras.

Om icke resistenta bakterier finns i omgivningen kan dessa ersätta resistenta bakterier när selektionstrycket försvunnit.

Anpassning av resistenta bakterier kan göra att de kvarstår efter det att selektionstrycket försvinner.

Faktorer som påverkar användningen av antibakteriella medel och/eller spridning av infektionsagens påverkar utvecklingen av resistens.

Djur kan vara resistensgenreservoar för människa och vice versa.

4.7 Effekter av en ökad resistens

Närvaro av resistensgener hos människor eller djur är i sig självt inget problem. Problemet uppstår när bakterier med resistensgener förorsakar sjukdom som motstår antibiotikabehandling.

För substanser som till djur används både som AFT och som läkemedel är konsekvenserna av resistens för djuren uppenbara.

Inom humanmedicinen används en del substanser som liknar, eller är identiska, med de substanser som används som AFT. En ökning av resistens mot dessa substanser kan leda till uteblivet resultat vid behandling och så småningom till en reducering av den tillgängliga arsenalen av effektiva läkemedel. Vidare har en del substansgrupper som används som AFT blivit intressanta för vidareutveckling av läkemedel för humant bruk. Det kan förväntas att sådana läkemedel får en kortare effektiv livslängd inom sjukvården på grund av den resistens och den resistensspridning, som uppkommit vid deras bruk som AFT.

Resistens blir ett problem när bakterier som förorsakar sjukdom motstår antibiotikabehandling.

En del AFT används också för terapi på djur och människor.

En del AFT-substansklasser har blivit intressanta för utveckling av nya antibiotika.

Ökad resistens mot AFT kan så småningom förorsaka kliniska problem.

4.8 Andra effekter på mikrofloran

Djur och människor har en normal tarmflora som är oskadlig och till och med kan ha en skyddande effekt. Tarmfloran skyddar individen mot kolonisering med sjukdomsframkallande tarmbakterier. Störningar i den normala floran kan bana väg för sjukdomsframkallande bakterier. Bruk av AFT kan påverka den normala tarmfloran så att dess skyddande effekt reduceras. Många sjukdomsframkallande tarmbakterier är av zoonotisk karaktär d.v.s. de kan förorsaka sjukdom hos både djur och människa.

Den i detta sammanhang mest välkända tarmpatogenen är salmonella. Flera studier har gjorts för att belysa inflytandet av AFT på salmonella-kolonisering. Studierna är ofta motsägelsefulla. Flera studier har brister i studiedesign och de slutsatser som dras är diskutabla. En del författare hävdar att AFT ökar salmonellakolonisering och salmonellautsöndring medan andra hävdar att så inte är fallet. Ett gemensamt drag för de flesta studierna är att det antal djur som ingår är för lågt för hållbara statistiska beräkningar.

Teoretiskt kan AFT-bruk medföra att en mindre mängd salmonellabakterier räcker för att kolonisera djur, att djur som är salmonellakoloniserade utsöndrar fler bakterier och att koloniserade djur förblir så under längre tid. Sammantaget eller var för sig leder detta till ökad risk för salmonellakontamination av animala livsmedel.

För att korrekt kunna värdera riskerna måste infektionsdosen noggrant bestämmas genom att etablera ett dos/svar-förhållande. De infektionsdoser

som har använts är ofta så höga att sjukdom framkallas hos alla djur inklusive kontrollgruppen. Detta gör det svårt att bestämma skillnader i mottaglighet för infektionen. En enda studie berör dos/svar-experiment. Denna visar att ökande dos av ett AFT, avoparcin, ökar utsöndringen av salmonella. En annan studie visar att den mängd salmonella-bakterier som behövs för att djuren skall bli smittade sänks av avoparcin. Genom detta kan fler djur bli sjuka.

Förutom salmonella finns flera andra sjukdomsframkallande bakterier i tarmen ex. kampylobacter, yersinia, och enterohemorragisk E. coli (EHEC). Man vet mycket lite om hur AFT påverkar kolonisering och utsöndring av dessa bakterier. Ökad resistens hos dessa bakterier kan dessutom medföra framtida behandlingsproblem och ökade behandlingskostnader.

AFT förorsakar förändringar i den normala tarmfloran vilket kan leda till ökad kolonisering med sjukdomsframkallande tarmbakterier.

AFT kan påverka koloniseringen med salmonella.

Kunskaperna om AFT och kolonisering med andra patogener än salmonella är bristfälliga.

Publicerade studier berör sällan betydelsen av AFT för kontaminering av animala livsmedel med zoonotiska tarmbakterier.

Det finns ett stort behov av fler, välstrukturerade, studier

4.9 Sammanfattande kommentar

Användandet av AFT ger upphov till resistensutveckling mot AFT och närbesläktade substanser. Resistens mot AFT kan överföras mellan olika bakterier och mellan olika värddjur, inklusive människan. Användandet av AFT ökar poolen av resistensgener. Den relativa betydelsen av detta för ökad resistens hos sjukdomsframkallande bakterier hos djur och människa kan inte med säkerhet fastställas. Flera av de susbstansgrupper som enskilda AFT tillhör, är idag potentiella kandidater som nya läkemedel.

Den möjliga betydelsen av AFT-bruk för förekomsten av livsmedelsburna sjukdomsframkallande organismer är dåligt undersökt. Vad gäller salmonella antas effekterna av AFT-bruk vara mer betydelsefulla i områden där förekomsten av salmonella är låg eller där kontrollprogram pågår. För andra tarmpatogener saknas information.

5 Toxikologiska aspekter

5.1 Introduktion

För läkemedel som tillförs djur fastställs karenstider. Karenstid är den föreskrivna tid som skall förflyta från det man slutat ge djuret läkemedel tills dess att djuret (kött) eller dess produkter (mjölk/ägg) kan utnyttjas för konsumtion. Karenstiden baseras på fastställda värden för högsta tillåtna retskoncentration sk MRL-värden (Maximum Residue Limits). För att kunna göra dessa värderingar fordras kännedom om läkemedlets och dess nedbrytningsprodukters toxicitet och farmakokinetik hos aktuella djurslag samt tillgång till analysmetodik med stor mätkänslighet för att bestämma restkoncentrationer.

Samma information som krävs för läkemedel erfordras för att värdera risker avseende restsubstanser för AFT. En väsentlig skillnad mellan AFT och antibakteriella medel för terapi är att de förra ges under långa tidsperioder. Därför måste frågor avseende ackumulering i djuret noggrant värderas. Egenskaper som gör att ett medel som ges i mycket låga mängder kan utgöra fara för människor är carcinogenicitet, mutagenicitet, teratogenicitet och förmåga att framkalla allergiska reaktioner.

Många AFT absorberas dåligt från tarmkanalen. Andra, som tylosin, spiramycin, olaquindox och carbadox absorberas i varierande grad efter tillförsel via foder. Trots detta har de flesta AFT inte någon föreskriven karenstid utan en maximal ålder upp till vilken det är tillåtet att de tillförs djuret. Detta innebär att en del djur, främst slaktkyckling och slaktsvin, kan ha utfodrats med antimikrobiella fodertillsatser ända fram till slakten.

Toxikologiska aspekter vad avser koccidiostatika diskuteras i kapitel 7.

5.2 Toxicitet för de djurslag antibakteriella fodertillsatser är avsedda för

Med få undantag förorsakar korrekt användning av AFT toxiska reaktioner hos de djurslag de är avsedda för.

Två substanser carbadox och olaquindox, kan ge binjurebarkskador hos svin som fått substanserna i tillväxtbefrämjande dos. Denna effekt är mer påtaglig för carbadox än för olaquindox.

Korrekt användning av de flesta AFT förväntas inte förorsaka toxiska reaktioner hos de djurslag de är avsedda för.

Olaquindox och speciellt carbadox ger binjurebarkskador hos svin som fått substanserna i tillväxtbefrämjande dos. Detta är ett hot mot djurens välbefinnande.

5.3 Toxicitet för övriga djurslag

Antimikrobiella fodertillsatser kan förosaka toxiska reaktioner när de ges till fel djurslag. Sådana situationer kan uppkomma när man ex. förväxlar eller kontaminerar foder vid foderfabriken. Andra rapporterade tillfällen är användandet av hönsgödsel som fodermedel.

Oavsiktlig utfodring av kor med låga doser tylosin kan ge mag-tarmstörningar och nedsatt mjölkproduktion.

Nyttjandet av AFT ställer krav både på djuruppfödaren och på foderfabrikanten, för att förhindra tillförsel av AFT till andra djurslag än de är avsedda för.

Oavsiktlig tillförsel av AFT kan förorsaka toxiska reaktioner. Användandet av AFT ställer därför krav på hanteringen så att detta undviks.

5.4 Restsubstanser och bieffekter hos människa

Om restsubstanser förekommer i kött, lever eller njurar hos slaktdjur leder detta till oavsiktligt intag av dessa hos människa. Koncentrationen av eventuella rester av AFT i livsmedel bedöms dock i flertalet fall vara så låg att de inte bör kunna förorsaka uppenbara toxiska effekter. De doser som används för fodertillsatser är jämförelsevis låga. Substanserna absorberas i varierande grad, men några tas inte alls upp från tarmen och bör därför inte kunna ge upphov till några restsubstanser i kött. Substanser som kan ge upphov till allergiska reaktioner, eller har genotoxiska egenskaper kan vara skadliga även i låga koncentrationer. Olaquindox och carbadox kan ha genotoxiska effekter. Spår av sådana substanser bör överhuvud taget inte förekomma i djurprodukter avsedda för human konsumtion.

Människor exponeras även för AFT när de framställs, när de blandas i foder och när fodret ges till djur. Allergiska reaktioner har rapporterats efter yrkesmässig exponering för substanserna tylosin, spiramycin, bacitracin och olaquindox. Speciellt allergiska reaktioner mot makrolider och olaquindox är inte ovanliga hos ex. djuruppfödare. Sådan exponering kan också långsiktigt ge upphov till toxiska effekter. Riskerna med kontinuerlig långtids- och lågdosexponering för genotoxiska ämnen behöver utredas bättre. Sådana effekter förväntas inte upptäckas hos djur p.g.a. av deras relativt korta levnadstid.

För antibakteriella läkemedel behandlas restsubstansproblematiken av "Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives," JECFA. För de antibakteriella medel som uteslutande används som fodertillsatser finns inte motsvarande organ och regelverk. Mycket lite information är tillgänglig avseende farmakokinetik och restsubstanser för dessa fodertillsatser. Detta förhållande underlättar inte en bedömning av eventuella restsubstansproblem.

Restkoncentrationer av AFT i livsmedel bedöms som så låga att de inte bör kunna förorsaka uppenbara toxiska effekter.

Olaquindox och carbadox är potentiellt genotoxiska. Sådana substanser bör normalt inte användas till livsmedelsproducerande djur.

Allergiska reaktioner har rapporterats efter exponering för flera AFT.

Riskerna för allergi och genotoxiska effekter vid yrkesmässig exponering bör utredas bättre

5.5 Läkemedelsinteraktion

Interaktion mellan jonoforer och vissa andra läkemedel finns beskriven och kan resultera i intoxikation, sämre eller uteblivet behandlingsresultat och oväntade sidoeffekter (se kapitel 7). I övrigt är inga eller få interaktioner beskrivna.

Information om interaktioner mellan AFT och andra medel är begränsad.

5.6 Sammanfattande kommentar

AFT utgör främst ett potentiellt arbetsmiljöproblem. De faror som är aktuella är framkallande av allergi, och för kinoxaliner, genotoxicitet. Riskerna för allergi och toxiska effekter gäller speciellt för de människor som yrkemässigt hanterar AFT i sitt dagliga arbete.

Kinoxaliner som AFT förorsakar dessutom binjurebarkskador hos svin. Detta är ett hot mot djurens välbefinnande.

6 Miljöaspekter

6.1 Introduktion

Flera faktorer är av intresse för att bedöma miljöbelastningen av antibakteriella fodertillsatser (AFT). Sådana viktiga faktorer är mängden AFT som når och deponeras i miljön. Effekter som måste beaktas är: effekter på jordmikroorganismer, maskar, alger och akvatiska organismer. Säkerheten för den vilda faunan måste också beaktas.

Eftersom de flesta AFT ej tas upp i djuret kommer i stort sett den mängd som ges att avgå med avföringen. Miljöbelastningen kommer således att vara relaterad till antalet djur som erhåller fodertillsatser, tiden som de utfodras med sådana tillsatser, hur fodertillsatsen metaboliseras, hur den utsöndras och vilka metoder som används för att deponera den gödsel som innehåller AFT.

Enligt direktiv 70/524/EEG och anvisningarna i 94/40/EG skall utsöndringsstudier och en därmed sammanhängande miljöbedömning göras för alla AFT. Utöver de miljökrav som ställs för godkännande av fodertillsats bör en generell miljöbedömning göras. En sådan bedömning bör också inkludera sekundära effekter och värderingar av hela produktionssystem. Så har exempelvis avfall från själva tillverkningen av AFT ett högt kväveinnehåll och kan också innehålla skadliga ämnen. Det är viktigt att miljöbedömningar görs långsiktigt.

6.2 Exponering av miljön för antibakteriella fodertillsatser

De flesta antibiotika som används som AFT kommer ursprungligen från jordbakterier. Det är således att förvänta att de bryts ned i jord. Från de studier som publicerats över AFTs nedbrytning i jord kan konstateras att de flesta undersökta substanserna har en halveringstid på 2-3 veckor vid 20°C. Lägre temperatur ger i allmänhet längre nedbrytningstider. Både ljus och temperatur påverkar nedbrytningen vilket försvårar generalisering av resultat.

Vad beträffar kinoxaliner, som är syntetiska substanser, har ingen information avseende deras nedbrytning hittats.

Publicerade större standardiserade studier saknas inom området.

De flesta AFT har halveringstider i jord på cirka 2-3 veckor vid 20 grader.

Uppgifter om halveringstider för syntetiska AFT (kinoxaliner) har ej påträffats.

På grund av de mycket komplexa mikrobiella förhållandena som råder i jord är det svårt att förutsäga substansernas vidare öden.

6.3 Miljöeffekter av antibakteriella fodertillsatser

De flesta ekosystem karakteriseras av komplexa mikrobiella interaktioner. Jord är att heterogent system med blandad mikroflora och påtagliga lokala variationer. Mikrofloran är nödvändig för växtnäring, stimulerad växtutveckling, kontroll av växtpatogener och god jordstruktur. Störningar i dessa system kan få allvarliga konsekvenser.

AFT påverkar mikrofloran i miljön. Spillvatten från djurhållningen kan behandlas med mikrobiella processer vilka sannolikt kan störas av låga mängder AFT. Gödsel och biologiskt avfall kan genomgå anaeroba mikrobiella processer i samband med biogasutvinning. Ämnen med effekt mot anaeroba bakterier skulle kunna störa detta förlopp. Moderna biogasanläggningar bygger på en strikt styrd process. Med tanke på den forskning och de resurser som läggs ned på utveckling av sådana anläggningar är det viktigt att noga utreda huruvida AFT i gödsel skulle påverka effektiviteten. Visserligen kan de flesta rubbningar av mikrofloran förväntas vara övergående, men de bör ändå noga beaktas.

Antibakteriella fodertillsatser förbättrar tillväxt och foderutnyttjande med åtföljande reduktion av näringsämnesförluster via djurspillning. Detta förhållande gäller generellt för alla fodertillsatser som förbättrar näringsupptaget, ex. enzymer och probiotika. Fodrets kväveinnehåll påverkar mängden kväve som utsöndras med avföring och urin. En gris med en foderstat som innehåller 14% protein kommer inte att utsöndra mer kväve än en gris på en foderstat som innehåller 18% protein plus AFT. Om proteingivan sänks och kombineras med essentiella aminosyror kan minskningen av kväveutsöndringen bli större än den som erhålles med AFT.

I detta sammanhang är det väl värt att notera att oorganiska gödselmedel innehåller stora mängder kväve. Utvecklandet av bättre metoder för att ta tillvara kväveinnehållet i gödsel kan reducera behovet av oorganisk kvävegödsel och bidra till en total reduktion av kvävebelastningen.

Det är likaledes värt att notera att i svenska foderstater för svin och slaktkyckling, under 1980-talet och efter förbudet av AFT, har proteininnehållet reducerats. Detta har i första hand skett för att minimera tarmstörningar men också för att reducera miljöbelastningen. Detta har varit

möjligt genom att flera aminosyror är tillgängliga i kristallinisk form till acceptabla priser.

Ej nedbrutna AFT i gödsel och avfallsvatten påverkar den mikrobiella aktiviteten i miljön. Denna påverkan förväntas vara övergående men bör beaktas.

Användandet av AFT reducerar i allmänhet näringsämnesförluster med djurspillning. Detta gäller inte enbart för AFT utan generellt för utfodringsstrategier som förbättrar näringsupptaget.

6.4 Reistensgener och miljö

Gödsel från djur som erhåller AFT innehåller inte bara bakterier som bär på gener som kodar för resistens mot substansen utan också själva substansen. Kombinationen av AFT som utövar selektionstryck och bakterier som med olika resistensmekanismer försöker överleva kommer att hamna i miljön.

För att utöva en effekt på miljöpoolen av resistensgener måste bakterier som bär på reistensgener ha en viss överlevnad i miljön. Bakterier i jordytan försvinner sannolikt snabbt under inverkan av ultraviolett strålning från solen. I djupare jordlager är dock överlevnaden väsentligen bättre.

Resistensgener hos djurbakterier kan överföras till jord- och vattenbakterier.

Samtidig överföring av både resistens- och virulensgener sker inte bara i bakterier hos djur och människor utan även hos växtbakterier. Från ett teoretiskt perspektiv är det inte uteslutet att ett selektionstryck för resistensgener, via antibakteriella substanser som släpps ut i miljön, skulle kunna öka virulensen hos växtpatogener. Ingen information finns dock om huruvida detta är möjligt

Resistensgener kan överföras i miljön.

Spridning av resistensgener i miljön ökar risken att de kan nå djur och människor via grödor och vilda djur.

Samtidig överföring av resistens- och virulensgener kan teoretiskt öka virulensen hos ofarliga bakterier. Möjligheterna till detta bör närmare undersökas.

6.5 Sammanfattande kommentar

Tillgänglig information antyder att icke-syntetiska AFT bryts ned av jordbakterier. Därmed torde dessa inte utgöra något större hot mot flora och

fauna i jord och vatten. För syntetiska AFT saknas uppgift om öde i miljön. Förekomst av AFT i jord kan förorsaka övergående rubbningar i mikrofloran. Mer information behövs om eventuella effekter på biogasutvinnning. Närvaro i miljön av gener som kodar för resistens mot AFT är inte primärt ett miljöproblem. Dock kommer sådana gener att bidra till en utökad reservoar av resistensgener i miljön.

Korrekta riskbedömningar vad avser miljöeffekter av AFT försvåras av att större delen av informationen tagits fram av de företag som sökt godkännande för substansen i fråga och att dessa data behandlas konfidentiellt av tillverkaren och den tillståndsgivande myndigheten. Det skulle vara av betydande allmänintresse och skulle stärka tilltron till beslut om godkännande om denna information var allmänt tillgänglig under sådana former att rättmätiga kommersiella intressen skyddades.

7 Koccidiostatika

7.1 Introduktion

Koccidier är encelliga parasiter som kan orsaka tarminflammation hos fjäderfän och många andra djur. Sjukdomen kallas koccidios. Utan förebyggande åtgärder kan koccidios hos fjäderfän ge upphov till betydande lidande för djuren i form av sjuklighet och ibland hög dödlighet. Koccidios kan också medföra stora ekonomiska förluster för fjäderfäuppfödarna. I de stora, moderna fjäderfäuppfödningarna med hög djurtäthet förökas parasiterna snabbt och fåglarna drabbas lätt av sjukdomen. Sedan drygt femtio år har koccidiostatika, det vill säga ämnen som kan döda eller hämma koccidier, givits i förebyggande syfte till fjäderfän. Än idag används koccidiostatika i fodret i den moderna fjäderfäproduktionen.

Parasiten och sjukdomen

Koccidios orsakas av encelliga parasiter som lever och förökar sig i värddjurets tarmslemhinna. Många olika koccidiearter kan infektera fjäderfän. Koccidier är artspecifika och deras sjukdomsframkallande förmåga varierar. Det smittsamma parasitstadiet är den mikroskopiska så kallade oocystan som utsöndras med avföringen från infekterade fåglar. Smittan är oral. Graden av sjukdom beror på koccidieart, värddjurets motståndskraft och antalet infektiva oocystor som fåglarna får i sig.

Unga fåglar är mer mottagliga för sjukdomen eftersom den passiva immuniteten som överförs via ägget inte medför tillräcklig motståndskraft. Immunitet utvecklas bäst genom upprepad exponering med litet antal parasiter. Immunitet mot en koccidieart medför inte immunitet mot andra arter.

Koccidios är främst ett problem inom slaktkycklinguppfödningen där man har en hög beläggningsgrad. På grund av de stora ekonomiska förluster som är förknippade med koccidios ges i princip alla slaktkycklingar koccidiostatika i fodret för att förhindra utbrott av sjukdomen. Fåglar i besättningar med låg beläggningsgrad är ofta också infekterade men utsätts för ett mindre smittryck och har därigenom större möjlighet att bygga upp immunitet.

Prevention och kemoprofylax

I de flesta länder inklusive Sverige används koccisidostatika regelmässigt i fodret till slaktkyckling. Av tabell 2.III framgår de koccidiostatika som är godkända för användning inom EU. Av dessa är två även godkända som fodertillsats i tillväxtbefrämjande syfte till nötkreatur respektive svin. I Sverige är koccidiostatika registrerade som läkemedel för veterinärmedicinskt bruk till fjäderfä. Detta innebär att de först efter veterinär förskrivning kan blandas i foder.

I Sverige utförs regelbundet undersökningar för att kontrollera att de koccodiostatika som tillsätts fodret till kycklingarna är effektiva. Resultaten från dessa undersökningar utgör grunden för beslut om eventuella byten av koccidiostatika. Dessutom står alla slaktkycklingflockar i Sverige under veterinär övervakning som en del kontrollprogrammet mot salmonella.

Koccidios är en parasitsjukdom förorsakad av koccidier som speciellt inom slaktkycklinguppfödningen förorsakar stora förluster.

Koccidioststika används regelmässigt i slaktkycklingfoder för att kontrollera koccidios.

7.2 Mikrobiologiska aspekter

Moderna koccidiostatika, så kallade jonoforantbiotika eller jonoforer, utövar sin effekt mot koccidier genom att rubba jontransporten över cellmembran. Verkningsmekanismen hos andra typer av koccidiostatika varierar. Resistens hos koccidier finns beskriven mot alla förekommande koccidiostatika. Man vet dock ytterst lite om de bakomliggande mekanismerna.

De flesta jonoforer är verksamma mot både aeroba och anaeroba grampositiva bakterier. De undertrycker bland annat tillväxten av *Clostridium perfringens* som är den bakterie som förorsakar nekrotiserande enterit hos slaktkyckling.

De flesta jonoforer är aktiva mot grampositiva bakterier.

Flera jonoforer undertrycker tillväxten av *Clostridium perfringens* som förorsakar nekrotiserande enterit hos slaktkyckling.

7.3 Toxikologiska aspekter

Koccidiostatika anses vara relativt fria från biverkningar förutsatt att de doseras korrekt och används till rätt djurslag. Jonoforer och en del andra typer av koccidiostatika har dock snäva säkerhetsmarginaler och

förgiftningar vid överdosering hos fjäderfän finns rapporterade. Dessutom har intoxikation ägt rum hos andra djurslag, till exempel nötkreatur, får, gris, häst, hund och katt, som av olika anledningar felaktigt givits koccidiostatika. Hästar är särskilt känsliga för jonoforer och stor aktsamhet måste iakttagas vid foderframställning så att hästfoder inte kontamineras. Katter tycks också vara mycket känsliga. Toxisk påverkan omfattar främst skelett- och hjärtmuskulatur. En del jonoforer samverkar med andra läkemedel, till exempel vissa antibiotika och kemoterapeutika, vilket kan öka förgiftningsrisken.

På grund av jonoforernas experimentellt påvisade effekter på hjärtverksamheten hos flera djurslag vid låg dosering, har det spekulerats huruvida restkoncentrationer av sådana substanser i livsmedel skulle kunna påverka människors hälsa. Några rapporter som påvisar jonoforintoxikation efter kycklinkonsumtion hos människa har dock inte påträffats.

Alla koccidiostatika har åsatta karenstider. Om dessa efterlevs bör inga restsubstanser förekomma i kött. Några koccidiostatika har enligt det svenska regelverket kortare karenstider än vad som är föreskrivet inom EU. Det är önskvärt att de svenska karenstiderna harmoniseras med de som används inom EU.

Både koccidiostatika av jonofor och icke-jonofor typ kan förorsaka hud- och slemhinneirritation och allergisk reaktion hos människor som arbetar med inblandning av koccidiostatika i foder.

En del icke-jonofora koccidiostatika kan ha toxiska effekter på fjäderfän och andra djur. Ett exempel är halofuginon som reducerar hudens hållfasthet hos kyckling vilket kan resultera i hudsår under fåglarnas liv och i samband med slakten. Halofuginon är dessutom toxiskt för fisk.

Jonoforer har snäva toxikologiska säkerhetsmarginaler.
Jonoforer kan vara mycket toxiska om de tillförs andra djurslag än fjäderfä.
En del jonoforer samverkar med andra läkemedel vilket kan öka den toxikologiska risken.
Jonoforer och en del icke jonoforer kan ge slemhinneirritation och allergisk reaktion hos människor.

7.4 Miljöaspekter

Eftersom koccidiostatika avgår med avföringen kommer fjäderfägödsel att innehålla substanserna och deras nedbrytningsprodukter. Dessa kommer, när fjäderfäträcken används som gödningsmedel, att tillföras jord och vatten. Mycket lite är känt om hur koccidiostatika och deras nedbrytningsprodukter

påverkar till exempel jordmikrober, insekter, maskar, vattenlevande organismer och växtlighet.

Tillgängliga data indikerar att jonoforer bryts ned i aerob miljö, det vill säga i närvaro av syre. I anaeroba system, såsom biogasanläggningar, har det visat sig att jonoforen monesin påverkar biogasutbytet negativt. Flera studier beskriver också att monensin påverkar äppelpollen negativt.

I försök med icke-jonoforen amprolium har det visat sig att substansen absorberades i det övre jordlagret där den därefter kunde återfinnas upp till 80 dagar efter deponeringen. Ingen effekt kunde dock påvisas på vare sig respirationen eller mikrofloran i jorden.

Eftersom en del koccidiostatika och deras nedbrytningsprodukter löses och transporteras i vatten är det viktigt att utröna deras effekter i den akvatiska miljön, detta speciellt med tanke på den toxiska effekt som exempelvis låga doser av halofuginon har på fisk.

Koccidiostatika och deras metaboliter utsöndras med avföringen.
Jonoforer är nedbrytningsbara i aeroba miljöer.
Jonoforen monesin påverkar effektiviteten i anaeroba behandlingssystem negativt ex. biogasutvinnig.

7.5 Alternativ till koccidiostatika

På grund av att koccidierna snabbt utvecklar resistens mot koccidiostatika minskar behandlingseffekten. Utvecklingen av nya koccidiostatika är kostnadskrävande. Det finns en allmän och ökande kritik mot kemiska tillsatser i djurhållningen. Dessutom kan koccidiostatika-användningen medföra potentiella faror för arbetare i fodermedelsindustrin. Därför finns idag ett ökat intresse för att utveckla icke kemiskt baserade sätt att förebygga koccidios. Sådana möjligheter är främst förbättrad hygien i djurstallarna, genetiska förändringar av djuren och fortsatt utveckling av immunologiska metoder, till exempel vaccinering.

Hygienförbättringar

Ett av huvudskälen för att hålla fjäderfä på nätgolv eller i burar är att separera fåglarna från koccidieinnehållande avföring och därmed förhindra smittspridning. God hygien och bra desinfektionsmedel reducerar antalet koccidier men eliminerar sannolikt inte helt risken för sjukdomen.

Genetisk resistens mot koccidier

Exponering för koccidier ger upphov till immunitet mot parasiten. Graden av immunsvar beror på flera faktorer hos såväl parasiten som värddjuret. Ålder och värddjurets genetiska egenskaper är av betydelse. Det finns således en genetiskt kopplad resistens hos djuret. I dagsläget fokuseras det genetiska arbetet på att höja tillväxten hos slaktkycklingarna respektive äggproduktionen hos värphönsen istället för att försöka utveckla genetiskt betingad motståndskraft mot koccidier och andra infektionsämnen. Det framtida avelsarbetet bör mer inriktas mot att få fram fjäderfä med ökad motståndskraft mot sjukdomar.

Immunologisk kontroll

Under senare år har levande vacciner mot koccidier blivit tillgängliga. De används dock inte inom slaktkycklinguppfödningen utan företrädesvis till avelsdjur. De svenska erfarenheterna är goda. Den stora nackdelen är vaccinernas pris vilket begränsar deras användning inom främst slaktkycklingproduktionen.

Vid försök har det visat sig att slaktkycklingar som vaccinerats mot koccidios växer sämre än slaktkycklingar som föds upp med koccidiostatika och/eller lågdosantibiotika i fodret. Slaktkycklingar som vaccinerats mot koccidios och inte får koccidiostatika och/eller lågdosantibiotika har även högre antal av bakterien *Clostridium perfringens* i tarmen, vilket troligen är orsaken till den sämre tillväxten. Ökad mängd av *C. perfringens* ökar risken för utbrott av nekrotiserande enterit. Mer forskning som inriktas på utveckling av nya vaccinationsstrategier som beaktar både koccidios och nekrotiserande enterit är nödvändig.

I ett långsiktigt hållbart perspektiv är kemisk kontroll av koccidios tveksam.

Förbättringar på hygiensidan kan reducera koccidiosförekomsten.

Den nuvarande starka fokuseringen på produktionsegenskaper i avelsarbetet bör ersättas med avel för sjukdomsresistens.

Mer forskning och utveckling behövs för att få fram vacciner mot koccidios och nekrotiserande enterit.

7.6 Nitroimidazoler (Addendum)

Histomoniasis är en sjukdom som förorsakas av en encellig parasit och som drabbar hönsfåglar. Kalkon är mest mottaglig för sjukdomen.

I flera länder används förebyggande kemoterapi för att förhindra utbrott hos kalkon. I svensk kalkonuppfödning har histomoniasis inte varit ett problem under den sista tioårsperioden och förebyggande kemoterapi används ej.

De medel som används för terapi är ur gruppen 5-nitroimidazoler. Nitroimidazoler absorberas väl efter oral tillförsel till enkelmagade djur.

De finns dokumenterade genotoxiska och carcinogena effekter av 5-nitroimidazoler. Dessa har bedömts så allvarliga att de ej får användas som läkemedel för djur inom EU. De är dock fortfarande tillåtna som tillsats i foder. Beaktande de genotoxiska och carcinogena effekterna av 5-nitroimidazoler samt att de på grund av detta är förbjudna som läkemedel ter sig deras användande som fodertillsats högst märklig. Det är utredningens uppfattning att 5-nitroimidazoler bör förbjudas som fodertillsats.

5-nitroimidazoler används för preventiv kemoterapi av protozosjukdomen histomonisasis som främst drabbar kalkon.

5-nitroimidazoler har dokumenterad genotoxisk och carcinogen effekt och är på grund härav förbjudna som läkemedel men är märkligt nog tillåtna som fodertillsatser.

5-nitroimidazoler bör förbjudas som fodertillsatser.

8 Bedömningar av användandet av antimikrobiella fodertillsatser

8.1 Introduktion

Som tidigare nämnts godkänns fodertillsatser enligt ett förfarande som är beskrivet i direktivet om fodertillsatser, 70/524/EEG. I artikel 3a anges vilka kriterier som måste uppfyllas för godkännande. En bedömning av användandet av antimikrobiella fodertillsatser måste följaktligen omfatta ett övervägande om huruvida denna artikel uppfylls. Sådana avvägningar har givetvis gjorts för varje substans i samband med godkännandet. Sedan dess har dock både kunskap och metodik utvecklats inom området och en förnyad utvärdering kan därmed resultera i andra slutsatser.

Direktiv om fodertillsatser 70/524/EEG, ändrat enligt 96/51/EG, Artikel 3a

Gemenskapsgodkännande för en tillsats meddelas om

a) tillsatsen vid inblandning i foder har någon av de effekter som anges i artikel 2 a[1],

b) med beaktande av användningsförhållandena, tillsatsen inte medför någon fara för människors eller djurs hälsa eller för miljön och inte är till skada för konsumenterna därför att egenskaperna i animalieprodukterna förändras,

c) tillsatsen kan kontrolleras

- i sin egenskap av tillsats,

- i förblandningar,

- i foder eller i förekommande fall i foderråvaror,

d) med beaktande av den tillåtna halten, behandling eller förebyggande av djursjukdomar är uteslutna. Detta villkor gäller inte för tillsatser som ingår i gruppen koccidiostatika och andra medicinskt verksamma substanser,

e) tillsatsen inte av betydelsefulla skäl som rör människors eller djurs hälsa måste förbehållas medicinsk eller veterinär användning.

[1] *I artikel 2 av detta direktiv specificeras gynnsamma effekter av fodertillsatser*

I det följande kommer de understrukna satserna att diskuteras utförligare. Det har förutsatts att metoder för kontroll av förekomst i foder finns tillgängliga för alla registrerade substanser.

Frånvaro av negativ inverkan har tolkats som det samma som säkerhet. Då obefintliga risker inte kan förväntas i någon situation, är säkerhet att betrakta som en risk av acceptabel storlek. AFT och koccidiostatika tillförs under lång tid och involverar stora djurgrupper. Bedömningen av eventuella risker rörande dessa substanser måste därför göras ytterst noggrant.

Säkerhetsfrågor hanteras ofta med de instrument som står till buds i en riskanalys. Frågan huruvida substanser ska förbehållas medicinska eller veterinära ändamål hör ihop med säkerhetsaspekten, men åtgärdas i den procedur som kallas riskhantering.

Frågan om profylaktiska eller terapeutiska effekter rör inte säkerhet, utan snarare regleringsmässiga frågor.

Nedan presenteras en bedömning av användandet av antimikrobiella fodertillsatser, baserat på den bakgrund som ges i kapitel 3-7 och annex A-F. De berörda substanserna är naturligtvis mycket olika. Dock har, för att förenkla diskussionen om viktiga principiella frågor, ett horisontellt tillvägagångssätt valts.

8.2 Något om riskanalys

Riskanalys är den vetenskap som hanterar riskbedömning och beslut som rör risker. Dessa processer är en del av det dagliga livet, men i komplexa situationer med ständigt ökande krav på kontinuitet, flexibilitet, insyn och åskådlighet behövs en formell hantering av riskfrågor.

Riskanalys inom medicinen baseras till stor del på epidemiologi och statistik, men är skild från dessa vetenskaper. Riskanalyser omfattar projektioner och förutsägelser om framtiden baserade på antaganden och analyser av historiska och samtida data. Vetenskaper som gör framtidsbedömningar är aldrig perfekta. När en förutsägelse inte längre verkar hållbar måste därför de data som den baseras på återigen kritiskt granskas och riskanalysmodellen omprövas. En noggrann värdering av förutsägelserna och justeringar av riskanalysmodellen bidrar till mer säkra analyser.

Viss oenighet råder om nomenklaturen inom riskanalys, delvis för att det är ett nytt och snabbt växande område, och delvis för att den involverar ett flertal vetenskapliga discipliner som var och en använder orden på sitt sätt. Ingen enhetlig nomenklatur finns ännu, men försök har gjorts att definiera några termer som ofta används i riskstudier (Ahl *et al.*, 1993) Enligt dessa definitioner är **riskanalys** en process som inkluderar riskbedömning, riskhantering och riskkommunikation. **Riskbedömning** är en procedur som identifierar en fara och utvärderar risken med denna fara, i absolut och relativ

bemärkelse, vilket inkluderar skattningar av osäkra faktorer. **Riskhantering** är den beslutsprocess som väljer och genomdriver de åtgärder som ska vidtas för att minimera risken och **riskkommunikation** är ett öppet utbyte av information och åsikter om risk mellan olika grupper i samhället, ägnat att ge en ökad förståelse och bättre riskhantering.

Faror är händelser eller företeelser som är potentiellt skadliga, dvs. vad som kan gå fel och hur detta skulle kunna hända. Begreppet **risk** består av två delkomponenter; sannolikheten och storleken (av konsekvenserna) av en skadlig händelse (dvs. ett mått på sannolikheten för skada), och effekten (biologisk, ekonomisk eller miljömässig) av den skadliga händelsen. **Säkerhet** är den nivå vid vilken risker anses acceptabla och är alltså ett subjektivt mått på riskacceptans.

Det finns ett flertal modeller för hur en riskanalys kan genomföras. De flesta börjar med en identifiering av faran, dvs. de skadliga företeelserna och de förutsättningar under vilka de skulle kunna vara skadliga. Detta åtföljs av en beskrivning och kvantifiering av hur farlig företeelsen är (t.ex. genom dos-responsförhållanden), en bedömning av hur stor exponeringen av djur och människor är samt av de ekonomiska konsekvenserna och hälsoriskerna som följer på exponeringen. Slutligen uppskattas risken med hjälp av de tidigare analyserna vilket ger ett kvantitativt mått på sannolikheten för, karaktären av och storleken på de eventuella skadorna.

Riskbedömning och riskvärdering bör i så stor utsträckning som möjligt hanteras separat för att minska risken för intressekonflikter och missförstånd. Dock behövs kontakt mellan dessa två delar för ömsesidig påverkan, informationsutbyte och utvärdering.

En viktig faktor att beakta i riskhantering är osäkerheten i riskvärderingen. Den skenbara precisionen i ett kvantitativt estimat kan ge det felaktiga intrycket att detta är det enda sanna svaret, trots att det erhållits från en utvärdering av flera möjliga resultat och är bara en skattning av en given utgång bland många möjliga (Miller *et al.*, 1993) På grund av detta är det viktigt att riskbedömningen ger möjlighet till insyn. När så är möjligt bör riskestimatet åtföljas av en numerisk bestämning av osäkerheten, dvs. en sensitivitetsanalys. Ett mycket osäkert estimat kräver ofta en försiktigare riskhantering.

Riskanalyser är varken helt objektiva eller helt kvantitativa eftersom de baseras på osäkra antaganden vilka oftast påverkas av sociala och moraliska val. Dessutom påverkas resultaten i stor utsträckning av tiden, helt enkelt för att historia och statistik påverkas av tiden (Albanese, 1992). Exempelvis kan den statistiska fördelningen av ett hälsoproblem förändras på grund av en förändring i de diagnostiska metoderna eller på grund av att data och kunskap växer. Så länge inte alla riskelement med säkerhet knutits till en mätbar orsak kommer värderingen av dem att förändras med tiden. Ju längre

in i framtiden förutsägelser om risk sträcker sig, desto osäkrare är de. Trots detta är det oftast nödvändigt med långtidsprognoser.

Sammanfattningsvis och något förenklat kan sägas att riskvärdering försöker besvara följande frågor.

1. *Vad kan gå fel?*
2. *Hur sannolikt är det att detta sker?*
3. *Vilka skulle konsekvenserna bli om det gick fel?*

Om tillgänglig information är pålitlig och utförlig nog för att åtminstone antyda svaren på dessa frågor, kan man gå vidare med riskhantering och riskkommunikation.

Diskussionen om de ekonomiska fördelarna med fodertillsatser hör hemma i riskhanteringsproceduren, då man försöker besluta vad som är en rimlig kostnad för att eliminera eller minska risken. Riskkommunikation i fråga om fodertillsatser inkluderar information till allmänheten så att konsumenternas förtroende för animalieprodukter inte skadas.

8.3 Säkerhet för människors och djurs hälsa

Tänkbara skadliga effekter av AFT för djur och människors hälsa kan indelas i mikrobiologiska och toxikologiska (kemiska) aspekter. I tabell 8.I återfinns en sammanställning av tänkbara risker och deras konsekvenser för olika grupper. Hänsyn till dessa potentiella risker tas också i ritklinjerna för den information som ska tillhandahållas, i direktiv 94/40/EG.

Tabell 8.I. Tänkbara faror och konsekvenser av bruk av AFT för djur eller människor (måldjur betecknar djur som AFT är avsett för; icke måldjur betecknar djur som oavsiktligt får AFT)

Fara	Huvudsaklig konsekvens	Applicerbar på:		
		Människa	Måldjur	Icke måldjur
Mikrobiologisk				
Ökad resistens	terapisvikt	ja	ja	ja
Undertryckande av patogener	sjukdom upptäcks ej	(nej)[1]	ja	(nej)
Ökad kolonisering med tarmpatogener	ökning av livsmedelsburna infektioner	ja	(nej)	(nej)
Kemisk				
Restsubstanser i djurprodukter	toxiska och allergiska reaktioner, resistensutveckling	ja	nej	ja
Upprepad exposition	allergiska reaktioner	ja	nej	nej
Skada på kroppsorgan	nedsatt organfunktion	nej	ja	(nej)

[1] Parentes betecknar att generell risk ej är för handen men att risk kan uppkomma vid speciella omständigheter

Mikrobiologiska risker är svårare att bedöma tidigt, vid tillfället för godkännande av substansen ifråga. För att resistens ska utvecklas i någon högre grad krävs närvaro av två faktorer; den antimikrobiella substansen ifråga och färdiga resistensdeterminanter. Om inga resistensgener finns bland de i experimentet ingående bakteriepopulationerna är det sannolikt att ingen resistensutveckling kommer att iakttas. I sådana lägen är inte experimentella data något säkert stöd för förutsägelser om framtiden. När väl resistensgener kommer in i bakteriepopulationen kan bilden snabbt förändras. Tyvärr försvåras kontinuerlig utvärdering av mikrobiologiska risker vid AFT-användning av bristen på information och de komplexa skeenden som är inblandade.

Utvärderingen av kemiska risker är väl etablerad och bygger på olika toxikologiska studier. Riskhantering innefattar i dessa fall ofta fastställande av gränsvärden för daglig konsumtion samt karenstider.

I det följande har gjorts ett försök till en riskanalys, med tyngdpunkten lagd på de mikrobiologiska aspekterna. Tillgänglig bakgrundsinformation har presenterats i kapitel 4-7 och annex A-F.

8.3.1 Ökad resistens

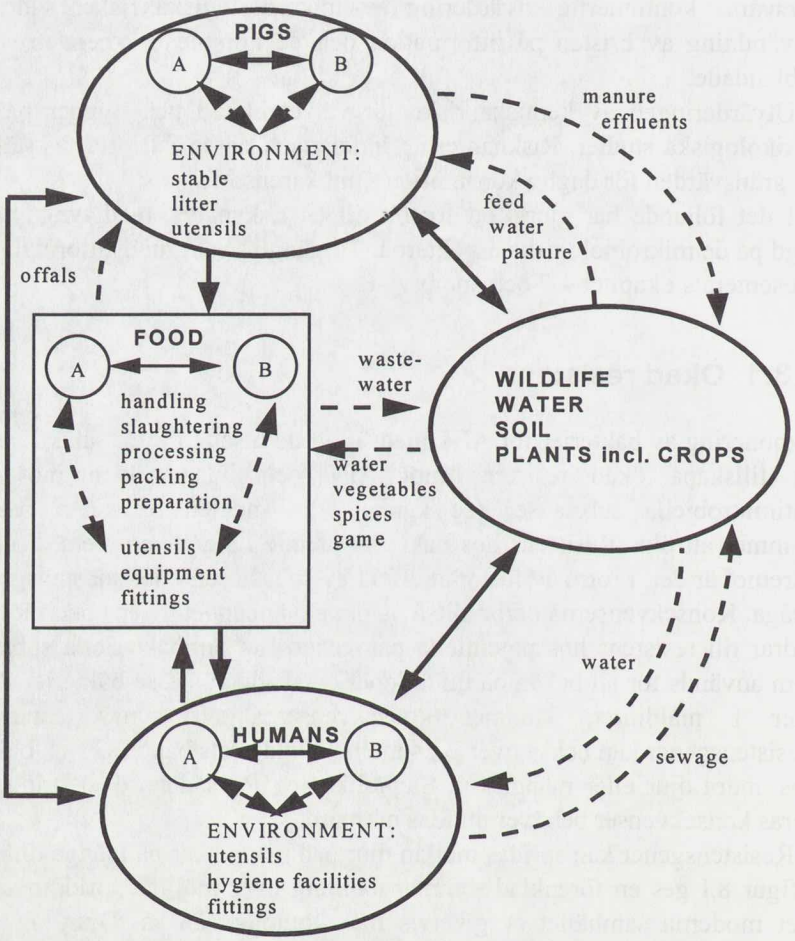
Exponering av bakterier för AFT medför att de utsätts för ett selektionstryck att tillskapa ökad resistens mot AFT och ibland även mot andra antimikrobiella substanser (se kapitel 4). Andelen resistenta bakterier kommer att öka. Resistens hos bakterier är inte i sig ett problem. Följderna däremot är det, i form av förlorad effekt av substansen eller substansgruppen ifråga. Konsekvenserna beror alltså på om användandet av en specifik tillsats bidrar till resistens hos potentiella patogener mot antibakteriella substanser som används för att bekämpa infektioner orsakade av dessa bakterier. Om så sker i måldjuret, kommer konsekvenserna att synas omedelbart. Resistensgener kan också överföras mellan måldjurets bakterier och bakterier hos andra djur eller människor. Sannolikheten för sådana överföringar och deras konsekvenser behöver utredas närmare.

Resistensgener kan spridas mellan djur och människor på många olika sätt. I figur 8.I ges en förenklad sammanställning över möjliga spridningsvägar. Det moderna samhället är givetvis mer komplext än så. Djur, djurfoder, djurprodukter och avfall från djur transporteras mellan olika regioner, människor reser över hela världen och vår dagliga föda kommer från många olika områden. För att illustrera detta användes en enkel veckomatsedel (från http://www.ica.se/skafferiet/index.htm, vecka 29, 1997) innehållande 5 enrätters middagar, plus en frukt till efterrätt. Vid ett konsekvent val av de billigaste alternativen i 2 större snabbköp (ICA resp. Obs) härrörde

ingredienserna från 11-15 olika länder. Undersökningen gjordes sommartid, då andelen inhemsk frukt och grönsaker är jämförelsevis hög

För att uppskatta till vilken grad användande av AFT i djurproduktionen bidrar till ökad resistens hos humanbakterier, behövs en beräkning av överföringsfrekvensen mellan djur- och människobakterier och dess effekt på populationsnivå.

Vid diffusa risker och bristande tillgång på nödvändig information använder riskanalyser oftast antaganden för att uppskatta riskens storlek.



Figur 8.I. Några spridningsvägar för resistensgener inom och mellan populationer av djur- och människobakterier.

Sannolikhet för överföring av resistensgener

I det följande illustreras en av spridningsvägarna i figur 8.I., den från djur till människa via livsmedel. I detta scenario diskuteras överföring av genen *xxx*A som kodar för resistens mot antibiotikum X, via konsumtion av animalieprodukten Y. Följande antaganden har gjorts baserat på tillgänglig information om glykopeptider, glykopeptidresistens, enterococker och kycklingkött:

- konsumtionen av antibiotikum X är låg, 100 definierade dygnsdoser (DDD) per 10 000 invånare och år (baserat på konsumtionen av glykopeptider inom svensk humanmedicin 1995)
- konsumtionen av produkt Y är hög, den konsumeras 50 dagar per år och individ (motsvarar en årskonsumtion av 12,5 kg per individ)
- förekomsten av genen *xxx*A i/på produkt Y är 50% (Kruse, 1995)
- en måltid (250 g) av produkt Y innehåller 250 000 bakterier som bär på genen *xxx*A (Kruse, 1995)
- överföringen av genen *xxx*A från djur- till människobakterier är 10^{-6} per givarbakterie.

Dessutom, då de optimala överföringsförhållandena inte är kända, begränsades modellen enligt följande:

- överföring sker endast om individen har kontakt med produkt Y och samtidigt behandlas med antibiotikum X.

Sannolikheten (P) för att en individ som behandlas med antibiotikum X, har kontakt med produkt Y åtminstone en gång per år (365 dagar) kan uttryckas som:

$$P = 1 - (1-p)^{365}$$

det antas dessutom att:

$$p = k * d$$

där:

k är sannolikheten för att ha kontakt med produkt Y på en slumpmässigt utvald dag

d är sannolikheten för att bli behandlad med anitbiotikum X på en slumpmässigt utvald dag

Tabell 8.IIa. Sannolikhet för kontakt med produkt Y innehållande genen xxxA samtidigt som behandling med antibiotikum X sker - antaganden och beräkningar

		Beräknat som	Resultat
Human konsumtion av antibiotikum X			
Definierade dygnsdoser (DDD) per 10000 individer och år			100
Konsumtion av animalieprodukt Y			
Antal dagar/år som produkt Y konsumeras			50
Prevalensen av genen *xxx*A i/på produkt Y			0,5
Konsumtion av produkt Y innehållande *xxxA*, dagar/år		0,5*50	25
Förekomst och överföring av genen *xxx*A			
Antal bakterier med *xxx*A/g av produkt Y			1000
Antal *xxx*A i 250g av Y			250 000
Frekvensen överföring av *xxx*A/givarbakterie			10^{-6}
Totalantal överföringar per 250g av produkt Y		$250\,000*10^{-6}$	0,25
Sannolikheter			
Sannolikheten för behandling med X en slumpmässigt utvald dag	d	100/(10000*365)	0,00003
Sannolikheten för kontakt med produkt Y innehållande *xxx*A en slumpmässigt utvald dag	k	25/365	0,07
Sannolikheten för kontakt med Y under samtidig behandling med X	p	p=k*d	0,000002
Sannolikheten för åtminstone en kontakt med produkt Y innehållande *xxx*A under behandling med X (under 365 dagar)	P	$P=1-(1-p)^{365}$	0,0007
Sannolikheten för lyckad överföring av *xxx*A vid kontakt och samtidig behandling		P*0,25	0,0002

Med den antagna sannolikheten (P = 0,0007) innebär det att under ett år kommer 7 individer av 10 000 att ha åtminstone en kontakt med produkt Y under samtidig behandling med antibiotikum X. Eftersom antalet lyckade överföringar från bakterier i en måltid av produkt Y kommer att vara 0,25 så kommer lyckade överföringar av *xxx*A beräknas ske vid 1/4 av alla kontakter, dvs. hos 2 av 10 000 individer per år.

En sensitivitetsanalys av modellen visar att genöverföringsfrekvensen, antibiotikakonsumtionen och förekomsten av resistenta bakterier i produkten har störst betydelse för resultatet. Antibiotikakonsumtion och förekomst av

resistenta bakterier är de två faktorer som förväntas variera mest mellan olika regioner och olika tidpunkter.

Antibiotikaförbrukningen i exemplet är låg. Om den ökar till 10 000 DDD per 10 000 individer och år kommer antalet lyckade överföringar att vara 2 per 100 individer och år. Denna konsumtionssiffra är inte mycket högre än makrolidkonsumtionen inom humanmedicinen i de nordiska länderna (Apoteksbolaget, 1996; DANMAP, 1997; MAF, 1997).

Överföringsfrekvensen beror av transfermekanismerna hos resistensgenen ifråga, liksom av kombinationen av givar- och mottagarbakterie. En överföringsfrekvens på 10^{-6} är, generellt sett, inte särskilt hög (se kapitel 4).

Alla bakterier i produkt Y antas ha förmåga att överföra *xxx*A. När produkten konsumeras är det inte sannolikt att så är fallet, beroende på värmebehandling vid tillagning etc. Om antalet bakterier i exemplet i stället minskas till 250 per måltidsportion kommer antalet lyckade överföringar att vara 2 på 10 000 000 individer per år. Dock är inte heller detta något särskilt troligt resultat. Överföring av livsmedelsburna zoonoser som kräver en infektionsdos på 10^6-10^9 bakterier sker oavsett uppvärmning. Rekontaminering och bristande hygienrutiner skapar förutsättningar för uppförökning av mikroorganismer. Förutom i/på produkten finns andra överföringsmöjligheter, på köksutrustning mm. Dessutom kan själva genen möjligen klara uppvärmning. Sannolikheten för en lyckad överföring är således svårbedömbar. Den bakteriemängd som krävs för kolonisering av en individ med exempelvis resistenta enterokocker är okänd.

I beräkningarna ovan förutsattes det att resistensöverföring bara sker om individen samtidigt behandlas med den aktuella antibakteriella substansen. Förekomsten av individer som är koloniserade med exempelvis vankomycinresistenta enterokocker (VRE) utan att ha varit behandlade med vankomycin visar att så inte alltid är fallet (Van der Auwera *et al.*, 1996). Dock visar experimentella resultat från en musmodell att vankomycinbehandling är en viktig faktor för etablering av kolonisation med VRE (Whitman *et al.*, 1996). Därför tycks restriktionen i modellen motiverad för att inte överskatta risken.

Sammanfattningsvis så är sannolikheten, med en enkel probabilitetsberäkning, för överföring av en resistensgen via maten 2 per 10 000 individer, med en variation i storleksordning på mellan 2/10 000 000 och 2/100. Dock bör man komma ihåg att i denna siffra har man inte räknat med sekundärsmitta mellan människor.

Effekt av resistensöverföring

I beräkningarna ovan antogs det att konsumtionen av läkemedlet var låg. Sådana substanser används oftast bara i speciella situationer, vanligen bara på sjukhus (t. ex. vankomycin, quinpristin-dalfopristin). Därför är det troligt

att individerna i exemplet befinner sig på sjukhus när den effektiva kontakten inträffar.

Sannolikheten för sekundär spridning av resistenta bakterier i antibiotikatäta omgivningar som t. ex. sjukhus är hög (Salyers, 1995). I fallet med VRE, finns ett flertal beskrivningar av spridning till både patienter och sjukhuspersonal inom vårdavdelningar (för en översikt se Woodford *et al.*, 1995). Exempelvis rapporterade Wade (Wade, 1995) att 110 patienter på en vårdavdelning smittades med VRE under en 22-månadersperiod. Fem olika ribotyper stod för 78% av isolaten. Sjukhusvistelsens längd var den enda oberoende riskfaktorn för VRE-smitta i denna studie. Liknande resultat ifråga om sjukhusspridning rapporterades av Garber (Garber, 1989), som fann att inte bara de patienter som behandlats med ampicillin utan även andra patienter på samma avdelning hade större risk för infektion med ampicillinresistenta bakterier.

Överföring och påföljande kolonisering med resistenta bakterier är inte i sig ett problem. Däremot är sjukdom orsakad av resistenta bakterier ett problem. Flera faktorer predisponerar för infektioner med VRE, men kolonisering föregår de flesta infektioner (Edmond *et al.*, 1995). I en annan epidemiologisk studie över VRE (Montecalvo *et al.*, 1995), var andelen koloniserade 16,6 patienter per 1000 patient-sjukhusdagar. Koloniseringen kvarstod i minst 7 veckor och varade ibland ända upp till 1 år. Kolonsieringsgraden var 10,6 ggr så hög som infektionsgraden. Om man använder siffrorna från scenariot ovan skulle detta betyda att 2/1000 - 2/100 000 000 individer kan förväntas bli kliniskt sjuka till följd av kontakten med produkt Y. Detta inberäknar inte de individer som blir sjuka till följd av sekundärspridning.

Kontroll av sjukhusinfektioner baseras främst på isolering av smittade personer samt hygienåtgärder. Upprepade nyintroduktioner av smitta skulle i de allra flesta fall avsevärt försvåra sådana kontrollåtgärder.

Konsekvenser för hälsa och sjukvårdskostnader

Hälsokonsekvenser och ekonomiska kostnader för antibiotikaresistenta bakteriella infektioner är svåra att uppskatta. Bedömningen måste baseras på sjukdomskonsekvenserna eftersom bärande av resistenta bakteriestammar i sig inte medför någon direkt kostnad. Dock är de två naturligtvis sammanlänkade, eftersom en ökad förekomst av bärare ökar sannolikheten för sjukdom med resistenta bakterier. Hos patienter infekterade med antibiotikaresistenta bakteriestammar är antalet dödsfall, sannolikheten för sjukhusvård och längden av sjukhusvistelse åtminstone dubbelt så stor jämfört med motsvarande infektioner med antibiotikakänsliga bakteriestammar (Holmberg *et al.*, 1987).

I Tabell 8.III ges en sammanställning av negativa effekter av ökad resistens hos human- och djurpatogener (modifierad från Salyers, 1995).

Tabell 8.III. Negativa effekter av ökad resistens hos human- och djurpatogener

MÄNNISKA	DJUR
Korttidseffekter	**Korttidseffekter**
Patientlidande	Djurlidande
Kostnader för nya antibiotika	Kostnader för nya antibiotika
Ökade diagnostikkostnader (laboratoriekostnader)	Ökade diagnostikkostnader (laboratoriekostnader)
Mer utdraget sjukdomsförlopp	Mer utdraget sjukdomsförlopp
Högre kostnader för läkarkonsultationer	Högre kostnader för veterinärkonsultationer
Långtidseffekter	**Långtidseffekter**
Irreversibel skada på inre organ	Irreversibel skada på inre organ
Ökad sjukfrånvaro	Produktionsförluster
Kostnader för alternativa åtgärder för kontroll och förebyggande	Kostnader för alternativa åtgärder för kontroll och förebyggande
Minskat förtroende för läkarkåren och deras råd och anvisningar om förebyggande åtgärder	Minskat förtroende för veterinärkåren och deras råd och anvisningar om förebyggande åtgärder
Särskilda åtgärder för att skydda sjukvårdspersonal	
Kortare livslängd för nya antibiotika	Kortare livslängd för nya antibiotika
Ökade kostnader för att följa resistensutveckling och resistensspridning	Ökade kostnader för att följa resistensutveckling och resistensspridning
	Förlust av konsumentförtroende
Påfrestningar på patientens familjeliv	

Det har hävdats att med användande av adekvat diagnostik som korrekt identifierar den infektionsorsakande mikroorganismens antibiotikakänslighet, så kommer patienten att erhålla rätt behandling och resistens inte att vara något problem. Detta kommer dock att medföra längre tidsintervall mellan fastställande av klinisk diagnos och insättande av behandling, liksom ökade diagnostikkostnader. Om resistenta bakterier introduceras i sjukhusmiljö kommer de sannolikt att spridas snabbt och fler patienter kommer att behöva behandlas med alternativa läkemedel.

Nyare alternativa antibiotika kan vara upp till sex gånger dyrare än motsvarande äldre antibiotika (Nightingale and Quintiliani, 1997). Nyare antibiotika har dock ofta mindre biverkningseffekter och ofta andra fördelar vilket kommer att medföra viss reduktion av behandlingskostnaden.

Samhällskostnaden för ökad antimikrobiell resistens på grund av bruk av antibakteriella medel har beräknats av Phelps (1989). Samhällsförlusten på grund av antibiotikabruk antogs vara produkten av förväntad förlust i terapivärde gånger den proportionella effekten på bakteriell resistens. I USA

är antalet årliga förskrivningar av antibiotika ca 150 miljoner recept. Kostnaden enligt Phelps beräkning varierar mellan 0.35 miljarder dollar och 35 miljarder dollar. I det lägre resultatet förväntades inga dödsfall medan den högre siffran innehåller 1 dödsfall på grund av resistens per 1000 infekterade patienter, till en kostnad för förtida död av 1 miljon dollar. Beräkningarna bygger på stor del på okända parametrar men även om antagandena bara är delvis sanna visar beräkningarna att dessa kostnader är höga. Kritiska punkter i analysen är proportionen infektioner som ej svarar på behandling, den numeriska relationen mellan antibiotikaanvändande och resistensutveckling över tid och proportionen bakteriella infektioner förorsakade av resistenta bakterier som leder till dödsfall. Ytterligare analys av dessa områden behövs för att få tillförlitliga skattningar att använda i riskhantering och i riskkommunikation. Det har anförts att infektioner med vankomycinresistenta enterokocker förorsakar ett förtida dödsfall per en miljon invånare inom EU (Baquero, 1996).

Det relativa inflytandet av resistensgener från djur på de samhällskostnader som diskuterats ovan, beror på det proportionella användandet av respektive substanser inom olika populationer av djur och människor. För en substans som används i stor utsträckning inom humanmedicinen kommer den extra påverkan från djursidan troligen att vara jämförelsevis liten. För resistens mot substanser som quinpristin-dalfopristin (streptograminer), som nyligen börjat användas i större utsträckning inom humanmedicinen, är situationen annorlunda. Till följd av användandet av liknande substanser (virginiamycin) som AFT finns redan en reservoar av resistensgener inom djurpopulationen. De nya medicinernas livslängd kan därmed förkortas avsevärt. Detta är ännu mer uttalat för substanser som ännu bara är under utveckling för humant bruk. Everninomycin är en ny lovande kandidat för humanmedicinskt bruk. Substansen tillhör en klass som ännu ej använts inom humanmedicinen, ortosomyciner. Till denna klass hör också fodertillsatsen avilamycin och de båda substanserna är strukturellt sett mycket lika. Detta understryker att substanser som används som AFT kan vara värdefulla basstrukturer för utvecklande av nya mediciner. Dock kan man förvänta sig korsresistens mellan AFT och dessa nyare substanser.

Inga studier avseende kostnaden för antimikrobiell resistens hos djur har hittats. Vid resistens mot tylosin används istället tiamulin. Kostnaden för det nyare läkemedlet tiamulin är ungefär två gånger högre jämfört med det äldre läkemedlet tylosin. Jämförelsen baseras på ett ton läkemedelsfoder givet i rekommenderad terapeutisk koncentration åt svin. Detta är sannolikt inte den enda kostnaden eftersom produktionsförluster inkluderande dödsfall och konsekvenserna av ökade karenstider sannolikt är större. Med ökad sjuklighet följer ökade kostnader i grisproduktionen. Wallgren (1994) rapporterade bättre ($p<0,05$) produktionsresultat i form av högre daglig tillväxt, lägre dödlighet, större kullar och lägre foderkonsumtion i

svinbesättningar med SPF-system (Specific Pathogen Free) jämfört med besättningar med konventionell uppfödning. Skillnaden berodde på skillnader i infektionsförekomst.

Förlusterna till följd av svindysenteri i Australien har uppskattats till ungefär 2.5 % av den totala årliga grisproduktionen (Hampson, 1991). Denna siffra inkluderar medicinkostnaden, dvs det antas att terapeutiska läkemedel finns tillgängliga. På sikt kan detta inte tas för givet. Resistensutveckling mot tiamulin och tylosin, hos *S. hyodysenteriae* eller förbud mot användandet av pleuromutilin som läkemedel för veterinärmedicinska terapeutiska ändamål skulle snabbt kunna förändra situationen. Det har redan föreslagits att användandet av kinoloner till djur bör omvärderas (Jacob-Reitsma *et al.*, 1994). Man kan inte förvänta sig att nya antibiotika primärt utvecklas för veterinärmedicinska ändamål eller att sådana nyutvecklade substanser nödvändigtvis skulle vara så billiga att de är ekonomiskt motiverade inom djurproduktionen.

8.3.2 Hämning av patogener

Flera vetenskapliga rapporter indikerar att användandet av AFT kan ha en hämmande effekt på utsöndringen av *Serpulina hyodysenteriae* och därigenom minska känsligheten av diagnostiska tester (Ronne and Jensen, 1992; Fellström, 1996). Om det i kontrollen av svindysenteri ingår att utföra diagnostiska tester bör användandet av vissa AFT upphöra innan testning görs. Teoretiskt kan AFT som har effekt på gramnegativa bakterier, såsom kinoxaliner och möjligen flavomycin, hämma utsöndringen av exempelvis salmonella. Detta kan ses som en fördel eftersom kontamineringen av den slutliga produkten kommer att bli lägre. Om å andra sidan kontrollprogram pågår för att minimera förekomsten av salmonella så kommer antalet falskt negativa tester att öka och utgöra ett problem vid identifieringen av infekterade besättningar. Detta skulle påverka kostnaden för bekämpningsprogram.

8.3.3 Gynnande av tarmpatogener

Alla livsmedelsburna sjukdomar är påtagliga hot mot människors hälsa, individers och familjers ekonomi och mot samhället (WHO, 1996). Inom EU förorsakar salmonella och kampylobakter de flesta livsmedelsburna infektionerna. Ägg, kyckling, kött och köttprodukter och växtgroddar är de huvudsakliga källorna för salmonellos i EU. Verotoxinproducerande *E. coli* har på senare tid framträtt som en ny allvarlig tarmpatogen. Andra livsmedelsburna zoonospatogener av betydelse är *Listeria monocytogenes* och *Yersinia enterocoloitica*.

Vissa AFT har ökar sannolikt tarmkoloniseringen och utsöndringen av zoonotiska tarmpatogener. Vetenskapliga källor som beskriver detta har endast återfunnits vad beträffar salmonella (se kapitel 4).

Rapporterade studier har i huvudsak fokuserats på prevalensen av salmonellautsöndring över tid som en indikator på möjligheten att individuella djur utsöndrar salmonella vid slakt (Gustafson, 1983). Ett dosrelaterat svar för salmonellautsöndring hos slaktkyckling som fått tillväxtantibiotikumet avoparcin har beskrivits av Barrow (1989). Liknande studier för andra AFT har inte återfunnits.

I de flesta publicerade studier är antalet prover ganska lågt. Studier designade för att upptäcka små skillnader i dessa avseenden måste oundvikligen innefatta stora grupper av djur. I tabell 8.IV har de antal prover som behövs för att upptäcka små skillnader med 95% konfidensintervall (typ I-fel på 0,05) och ett tillåtet typ II-fel på 0,2 beräknats. Detta förutsätter givetvis att alla djur i varje grupp provtas.

Tabell 8.IV. Antal prov som krävs för att upptäcka skillnader i prevalens mellan grupper av djur vid olika utgångsprevalens

Detekterbar skillnad:	Antal prover som krävs vid en utgångsprevalens av:		
	25%	50%	75%
1%	30 000	39 000	29 000
5%	1 300	1 600	1 100
10%	300	400	300

Studier av denna storlek kan vara opraktiska. För mindre studier bör information om minsta detekterbara skillnad (detektionsnivå) inkluderas. Alternativt kan gränserna för typ I och typ II-fel sättas tvärtom (se kapitel 4)

En lika viktig men mindre studerad fråga, även den relaterad till exponering av konsumenterna, är om AFT påverkar sannolikheten för att en flock överhuvudtaget kommer att bli infekterad om djuren exponeras för ett litet antal mikroorganismer. Den epidemiologiska enheten av intresse är här flocken och inte det individuella djuret. En reducering av antalet salmonellaorganimser som behövs för att kolonisera kyckling har visats vid avoparcinutfodring (Smith and Tucker, 1980). En sådan reducering skulle innebära att risken för att flocken infekteras ökar.

I länder som investerat resurser i kontrollprogram för salmonella kommer varje effekt i form av ökad sannolikhet för kolonisering av djur att negativt påverka programmets benefit/cost ratio.

Jämförelser mellan utsöndringsfrekvenser är kanske inte det bästa sättet att undersöka effekterna av AFT på konsumenternas exponering för salmonella. Intensiv uppfödning av slaktkyckling där tusentals kycklingar hålls tillsammans befrämjar spridning av salmonella och andra zoonotiska patogener. Överföring av salmonella mellan fåglar sker under transport, mellan slaktkroppar och under hanteringen på slakteriet. Inokulering av

märkta bakterier i slaktkycklingkroppar har visat en hög grad av spridning av dessa bakterier till andra slaktkycklingkroppar (Stewart, 1965, citerad av Bryan and Doyle, 1995). Under sådana omständigheter kan ett litet antal infekterade djur sprida patogena bakterier till många andra djur och djurprodukter. Även om prevalensen inom en flock är låg vid slakttillfället kan således flertalet av slaktkropparna bli kontaminerade.

Inga studier som undersöker prevalensen salmonella i den slutliga produkten har hittats. För att undersöka den möjliga effekten av en ökad förekomst av salmonella i animalieprodukter har den resulterande ökningen av antalet insjuknade humanfall beräknats (Tabell 8.V). Beräkningarna utfördes som följer:

ökning av antalet insjuknade = ökning av prevalensen i produkt*P(i)*N

där:

P(i) = sannolikheten för att insjukna efter kontakt med infekterad produkt

N = populationsstorleken, 100 000.

Det antogs att alla i populationen någon gång under ett år var exponerade för produkten. Todd och Harwig (1996) beräknade kvoten insjuknade människor genom antalet människor som exponeras för salmonellakontaminerade kycklingprodukter till 1/80, eller ungefär 1%. Denna siffra baserar sig på en kanadensisk undersökning. P(i) antogs således vara 1%.

Kostnaden per rapporterat salmonellafall beräknades av Engvall och medarbetare (1994) under svenska förhållanden till cirka 14 000 SEK. Detta belopp inbegriper ej dödsfall. Det beräknade medelvärdet för rapporterade och icke rapporterade fall var ca. 8 000 SEK. Om bruk av AFT ökar prevalensen av tarmpatogener i slutprodukten med 5% och sannolikheten för att insjukna vid exponering är 1%, kommer detta att resultera i 50 ytterligare fall per 100 000 invånare till en samhällskostnad av 400 000 SEK.

Tabell 8.V. Effekten av ökad salmonellaförekomst på risken att insjukna i salmonellos efter kontakt med smittade djurprodukter

Ökad prevalens i produkten	Antal ytterligare fall per 100 000 invånare vid P(i)[1]		
	0.1%	1%	5%
1%	1	10	50
5%	5	50	250
10%	10	100	500

[1] Sannolikheten för att insjukna vid kontakt med infekterad produkt

Exemplet ovan visar att även en skenbart marginell ökning av prevalensen av tarmpatogener i djurprodukter är en påtaglig risk för humanhälsan.

Eftersom de studier som publicerats om den möjliga risken för AFT-påverkan på tarmpatogener inte har behandlat frågan om konsumentens exponering (se kapitel 4) kan en ytterligare kvantifiering av risken inte göras.

8.3.4 Toxikologiska aspekter

Toxicitet hos de djurslag antimirkobiella foderillsatser är avsedda för

De flesta AFT absorberas inte från tarmen och/eller ges i jämförelsevis små doser. Toxiska reaktioner hos djurslag som antibakteriella foderillsatser är avsedda för är därför normalt inte att förvänta. Undantag är kinoxaliner (se kapitel 5), halofuginon, nicarbacin och jonoforer (se kapitel 7).

Kinoxaliner i de doser och med de exponeringstider som är tillåtna för AFT ger hos grisar upphov till binjurebarkskador med nedsatt binjurefunktion som följd. Detta förhållande är väl dokumenterat i experimentella studier men har ej rapporterats från fältet. Lindriga intoxikationssymptom kan dock lätt förbises eftersom de i huvudsak består av torr fast avföring och ökad törst.

Halofuginon stör kollagensyntesen, vilket reducerar hudens hållfasthet. Detta leder till hudsår hos levande fåglar och till skador vid slakt med åtföljande negativa effekter på slaktkroppskvaliteten. Detta förhållande bekräftas av opublicerade svenska observationer från mitten av 80-talet. På grund av problem med slaktkroppskvaliteten, som kunde kopplas samman med bruket av halofuginon, har denna substans övergivits i svensk slaktkycklingproduktion (Engström, B[2]., personligt meddelande, 1997).

Nicarbacin påverkar kroppens värmebalans vid höga omgivningstemperaturer. Effekten är dosberoende. I regioner där sådana klimatologiska förhållanden råder att höga temperaturer sällan nås är detta inget problem.

Jonoforer har små säkerhetsmarginaler, ofta i storleksordningen 2-3 gånger den rekommenderade dosen. Toxiska effekter berör oftast skelett och/eller hjärtmuskulatur. Flera rapporter om intoxikation av slaktkyckling beroende på oavsiktlig överdosering med jonoforer har publicerats. Förekomsten av sådana händelser kan vara underskattad på grund av diagnostiska svårigheter.

Tillförsel av antimikrobiella medel till djurslag som ej är avsedda för behandling, t. ex. vid oavsiktlig utfodring, kan få allvarliga konsekvenser men torde inte utgöra ett allvarligt problem så länge reglerna för produktion och hantering efterlevs.

---

[2] Björn Engström, Fjäderfäavdelningen, Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA), Sverige

Restsubstanser

Som tidigare nämnts tas de flesta AFT inte upp från tarmen och/eller ges i jämförelsevis låga doser. Restsubstanser i sådana halter att de skulle kunna skada konsumenten kan således normalt inte förväntas. Undantag från detta är kinoxaliner och nitroimidazoler.

Kinoxalinerna och deras metaboliter är mutagena *in vitro* och misstänks ha genotoxisk potential (FAO/WHO, 1995). Genotoxiska substanser ger upphov till kromosomförändringar i eukaryota celler. På grund av deras additiva effekter kan de utgöra en risk även vid låga koncentrationer. Acceptabelt dagligt intag (ADI) har inte fastslagits.

Nitroimidazoler har visat mutagen och potentiellt genotoxisk aktivitet i ett flertal tester och en karcinogen potential kan inte uteslutas. ADI har ej fastslagits.

Låga eller mycket låga koncentrationer av AFT-rester kan möjligen utlösa allergiska reaktioner hos känsliga individer. Sådana låga koncentrationer kan förekomma i eller på animalieprodukter beroende på absorbtion från tarmen eller på grund av kontamination med fekalier. Den andel av befolkningen som riskerar allergiska reaktioner på grund av detta är sannolikt mycket liten och orsaken till reaktionen skulle vara svår att fastställa. Inga rapporter om livsmedelsrelaterade allergier där orsak skulle vara inom EU godkända AFT har hittats.

Yrkesrisker

Flera AFT (makrolider, kinoxaliner, bacitracin) är potenta allergener och daglig exponering av yrkesarbetare som hanterar substanserna kan leda till sensibilisering. Kontaktdermatiter och/eller astma verkar ej ovanligt förekommande enligt litteraturrapporter. Allergiska reaktioner har också rapporterats för amprolium, meticlorpindol, robenidin och halofuginon. Luftburna allergen eller direkt kontakt är de sannolika orsakerna till dessa reaktioner. Eftersom hanterande av foder och djurspillning alltid resulterar i luftburna partiklar måste exponeringen av utsatta grupper bedömas som hög. Användande av speciella galeniska beredningsformer till premixer kan möjligen minska exponeringen genom kontakt med foder.

För övriga AFT och koccidiostatika har inga rapporter om allergiska reaktioner hittats. Orsaksdiagnos för sådana reaktioner är mycket svår att fastställa. Åtminstone i Sverige finns inget rapporteringssystem för biverkningar hos människa förorsakade av substanser använda på djur. Frånvaro av rapporter betyder således inte att sådana risker kan uteslutas.

Vad gäller nitroimidazolers och kinoxaliners potentiella genotoxiciticitet bör inte enbart konsumentsäkerheten beaktas. När dessa substanser används i djuruppfödningen exponeras människor dagligen för små doser. Den möjliga

exponeringen via inandning eller andra vägar när foder och spillning hanteras är okänd. Möjligheten av additiva effekter måste beaktas eftersom lantbrukare dessutom ofta exponeras även för andra kemikalier.

8.4 Säkerhet för miljön

Typiskt för användandet av AFT är att det sker över långa tidsperioder till ett stort antal djur och att huvuddelen av AFT avgår med avföringen. Det är således av stor betydelse hur länge AFT finns kvar i avföringen och därmed i miljön. Om AFT är persistent kan detta leda till ökande koncentrationer över tid, s.k. bioackumulering.

För att kunna fastställa exponeringen i olika ekologiska nischer måste AFTs öde i ekosystemet vara känt. En modell för antibiotikautsläpp från köttdjursuppfödningar presenterades av Addison (1984). I modellen beräknas flyktighet, nedbrytning, diffusion, adsorption till sediment, förluster till grundvatten och vattendrag. Modellen illustrerar mycket påtagligt problemets komplexitet.

De flesta AFT kommer sannolikt att brytas ned av jordmikrober eftersom de är antibiotika, som produceras av mikroorganismer. Syntetiska substanser som kinoxaliner är sannolikt mer persistenta i miljön. Enligt tillgänglig litteratur verkar de flesta antibiotika ha en halveringstid i jord på cirka 2-3 veckor vid 20°C. Lägre temperaturer ger i allmänhet en långsammare nedbrytning. Eftersom ljus och temperatur är viktiga faktorer för nedbrytningstiden bör separata riskbedömningar göras för olika geografiska områden. Tabell 8.V visar några miljöfaror som skulle kunna tänkas.

Tabell 8.V. Potentiella miljöfaror och miljökonsekvenser av AFT användning

Fara	Konsekvens	Sannolikhet
Toxisk effekt på jordfaunan	förlust av mångfald reducerad jordbördighet reducerad nedbrytning	låg
Toxisk effekt på vattenfaunan	förlust av mångfald reduktion av fiskbestånd	låg
Toxisk effekt på växter	förlust av mångfald reducerade skördar	låg
Toxisk effekt på mikrofloran	förlust av mångfald reducerad jordbördighet	hög men övergående
Co-transfer av gener	ökad virulens hos växtpatogener	okänd

De koncentrationer som kan tänkas uppnås i gödsel är sannolikt för låga för att utöva toxisk effekt på jord- eller vattenfauna under förutsättning att ingen bioackumulering sker. Om flytgödselkoncentrationen av AFT är 50 ppm så kommer jordkoncentrationen att vara ungefär 1 ppm om man gödslar med 25 ton/hektar och har ett plogdjup av 10 cm (Tabell 8.VI). I de flesta fall

är det sannolikt att detta inte har effekt på eukaryota celler. Men eftersom den lägsta hämmande koncentrationen för naturligt känsliga jordmikrober är i samma storleksordning kan en temporär förändring av mikrofloran förväntas. En sådan effekt har påvisats som en tillfällig reduktion av kväveomvandlingen när låga koncentrationer tylosin tillsatts jord (Bewick, 1978).

Tabell 8.VI. Uppskattade AFT koncentrationer i jord efter gödsling med gödsel med olika AFT-koncentrationer

AFT i flytgödsel	Plogdjup, cm	
ppm	5	10
1	0,03	0,02
10	0,3	0,2
25	0,8	0,4
50	1,7	0,8
75	2,5	1,3
100	3,3	1,7

Spridning av flytgödsel 25 ton/ha, jorddensitet 1,5g/cm^3

Som tidigare diskuterats i kapitel 4 kommer miljön även att tjäna som en reservoar för resistensgener och bakterier som bär på dessa gener. Resistens är i sig inte ett miljöproblem eftersom konsekvenserna av resistens är ett terapiproblem. Om resistensgener är belägna på DNA-segment som också har virulensgener kan överföring mellan mikroorganismer som finns i jord eller vatten teoretiskt leda till en ökad virulens hos växt- eller viltpatogener. Detta kan påverka prevalensen och graden av sjukdomar. Ingen information om huruvida detta sker har hittats.

Korrekta riskbedömningar vad avser miljöeffekter av AFT försvåras av att den mesta informationen är den som tagits fram av det företag som sökt godkännande för substansen i fråga. Dessa data behandlas konfidentiellt av tillverkaren och den tillståndsgivande myndigheten. Det skulle vara av betydande allmänintresse och skulle stärka tilltron till beslut om godkännande om denna information var allmänt tillgänglig under sådana former att rättmätiga kommersiella intressen skyddades.

8.5 Profylaktiska effekter av antibakteriella fodertillsatser

Flera rapporter har pekat på en ökning av djurhälsoproblem i form av infektionssjukdomar då AFT har dragits in från marknaden (Verbeke and Viaene, 1996; McOrist, 1997). Detta leder naturligtvis till frågor om i vilken utsträckning som AFT också har terapeutiska och/eller profylaktiska effekter.

AFT-doserna är i allmänhet låga, cirka 20 ppm (1-100 ppm) vilket för de flesta AFT är lägre än den terapeutiska dosen, men vissa överlappningar

förekommer. Även vid dessa låga doser har AFT antimikrobiell effekt eftersom minsta hämmande koncentration för normalt känsliga bakterier är cirka 1-5 ppm.

De svenska erfarenheterna av förbudet mot tillväxtantibiotika, 1986, var bland annat en ökad förekomst av kliniska problem med stört hälsostatus för smågrisar och slaktkyckling. Detta ledde till användning av läkemedelsfoder med terapeutiska doser av antibiotika. Genom förändringar i fodersammansättning, hygienförbättringar och förändringar i uppfödningsrutiner och liknande har dessa problem nu till största delen korrigerats (Wierup, 1996).

Viktiga djursjukdomar för vilka terapeutisk eller profylaktisk effekt av AFT beskrivits är nekrotiserande enterit hos fjäderfä, svindysenteri, bakteriell enterit och proliferativ enterit hos svin. Flera AFT har indikationer som terapeutika för dessa djursjukdomar.

Enligt tillgänglig litteratur finns det inget som styrker att AFT skulle ha andra verkningsmekanismer än antibakteriella substanser som används för terapi. Den tillväxtbefrämjande effekten av AFT kan tillskrivas en reduktion av sjukdomsframkallande bakterier med åtföljande minskning av djurets svar på påverkan från sådana bakterier. Denna allmänna profylaktiska och/eller terapeutiska effekt är applicerbar både på klinisk och subklinisk sjuklighet.

Dokumentation om profylaktiska och/eller terapeutiska effekter av AFT inkluderas inte i ansökningar om godkännande och sådana effekter utvärderas således inte i godkännandeproceduren.

8.6 Fördelar och risker

8.6.1 Fördelar

Den huvudsakliga positiva effekten av AFT är dess profylaktiska och terapeutiska effekter mot vissa bakteriesjukdomar. Enligt artikel 7 i direktiv 70/524/EEC är sådana effekter dock bara tillåtna för koccidiostatika och andra medicinskt verksamma substanser. Denna brist på samstämmighet mellan regelverk och den reella, praktiska situationen är inte ägnad att skapa förtroende hos allmänheten byggt på tydlighet och insynsmöjlighet.

AFT förbättrar foderutnyttjande och tillväxt. Detta medför en ekonomisk vinst som, beroende på hur den distribueras, kommer producenter, konsumenter eller andra tillgodo. Användning av AFT medför minskade gödselmängder och minskat kväveutsläpp. Detta kan ses som en fördel ur miljösynpunkt. Alla dessa positiva effekter kan dock även uppnås på andra sätt.

8.6.2 Indirekta långtidsförluster och djurskydd

AFT har använts i över 4 decennier och detta har otvivelaktigt bidragit till utvecklingen av nuvarande produktionssystem inom djurhållningen.

Nyttjandet av AFT möjliggör djurtäta uppfödningssystem vilket är en fördel ur ekonomisk synpunkt men är tveksamt ur smittskyddssynpunkt. Svåra smittsamma djursjukdomar som t. ex. svinpest är svåra att kontrollera i djurtäta miljöer. Detsamma gäller för zoonotiska sjukdomar som salmonella och produktionssjukdomar som svindysenteri. Bara vissa sjukdomar i den senare gruppen kan förebyggas med AFT. De intensiva produktionssystemen kan ifrågasättas ur djurskyddsynpunkt och av etiska skäl. Varken djurskydd eller djurhälsa skapas genom användande av AFT. En sund djuruppfödning kännetecknas av god skötsel och god omvårdnad. En modern djurskyddslagsstiftning är en djurhälsolagstiftning.

AFT tillhör en produktionsmodell där produktiviteten är överskattad. En utveckling mot mera hälsoorienterade djurhållningssystem behövs uppenbarligen.

Lantbruk måste, liksom alla andra sektorer, sträva mot en hållbar utveckling. Detta innebär utvecklande av produktionssystem som tillfredsställer dagens behov utan att hindra kommande generationer från att tillfredsställa sina behov. En hållbar utveckling är i huvudsak en förändringsprocess där utnyttjandet av naturresurser, satsningar och investeringar, teknologisk utveckling och institutionella förändringar är i harmoni och ökar både de nuvarande och framtida möjligheterna att tillfredsställa människors behov och önskningar.

Med anledning av detta kan det ifrågasättas om fortsatt beroende av AFT är förenligt med en långsiktig utveckling av animalieproduktionen. Icke-bruk av AFT inom en region eller ett land torde bidra till ett mer innovativt och dynamiskt klimat vad gäller utvecklandet av system för uppfödning av djur utan AFT med bibehållen produktivitet.

Den framtida gemensamma jordbrukspolitiken (CAP) berördes av Mr. Jacques Santer, Europakommissionens president i ett tal till det Europeiska Parlamentet den 18 Februari, 1997:

"The starting point for the reform will be the idea that there must be a greater focus in European agriculture on quality, protection of the environment, animal welfare, a return to more natural production methods and a simplification of Community law."

8.6.3 Risker

Den huvudsakliga faran i samband med användandet av AFT är ökad resistens hos patogena bakterier och bakterier i normalfloran. Konsekvenserna av detta kan bli terapi-svikt både hos djur och människor. Överföring av resistensgener kan ske, och sker, mellan djur och människa. Risken för terapiproblem på grund av detta är inte försumbar, men stora osäkerheter föreligger i skattningen på grund av problemets komplexitet och bristen på nödvändiga data. Tillgängliga data är alltså otillräckliga för att säkert fastslå riskens storlek. För att minska osäkerhetsfaktorn behövs följande information:

Exponering
- exponering av djur för AFT
- exponering av djur för terapeutiska antibiotika
- exponering av människor för terapeutiska antibiotika
- förekomst av relevanta resistensgener hos djur
- förekomst av relevanta resistensgener i djurprodukter
- förekomst av relevanta resistensgener i miljön
- förekomst av relevanta resistensgener hos människa
- dos-responsförhållanden mellan användandet av antimikrobiella medel och förekomst av resistensgener

Överföring/epidemiologi
- identifiering av relevanta resistensgener
- identifiering av överföringsmekanismer för relevanta resistensgener
- grad av överföring av relevanta resistensgener mellan djur- och humanbakterier i realistiska miljöer
- grad av överföring av relevanta resistensgener mellan djur- och miljöbakterier i realistiska miljöer
- grad av överföring av relevanta resistensgener mellan human- och miljöbakterier i realistiska miljöer
- persistens av relevanta resistensgener hos människor och djur i avsaknad och i närvaro av selektionstryck

Konsekvenser
- grad av co-transfer av resistens- och andra relevanta gener
- sannolikheten för att bli infekterad med bakterie som bär på relevant resistensgen
- sannolikheten av att infektionen ovan kräver terapi med relevant substans

Det är givetvis så att denna information behövs för varje resistensgen och för varje antimikrobiell substans. Minimitiden för att genomföra denna forskning uppskattas till 5-10 år. Närhelst ny information eller nya tekniker blir tillgängliga måste delar av studien göras om och riskbedömningen uppdateras.

Den årliga ekonomiska vinsten av AFT i djurproduktionen inom EU har beräknats till 2 miljarder ECU. Mot denna bakgrund är det förvånande att nödvändiga data för en adekvat riskbedömning fortfarande saknas, då information om riskens storlek är oerhört viktig för konsumenterna. En sökning i vetenskapliga databaser visar att det antal publikationer som finns tillgängliga om de tillväxtbefrämjande effekterna av AFT till antalet är mer än 10 ggr så många som publikationerna om mikrobiologiska effekter. I dagsläget är det omöjligt att fullt ut kvantifiera risken.

Riskbedömning av AFTs miljöeffekter hämmas av att all den information som behövs inte är allmänt tillgänglig. På grundval av tillgänglig information bedöms de flesta AFT inte vara förknippade med påtagliga miljörisker.

Andra faror som kan förknippas med vissa AFT och koccidiostatika är toxiska effekter. Kinoxaliner och halofuginon har toxiska effekter på respektive måldjur. Många AFT och MFT är potenta allergener och utgör därför en yrkesrisk, och eventuellt också en risk för konsumenten. Den senare risken bedöms dock som mycket liten.

Kinoxaliner och nitroimidazoler är potentiellt genotoxiska. Den risk som förknippas med genotoxicitet är aldrig acceptabel i samband med produkter som används på livsmedelsproducerande djur. Detta gäller oavsett hur liten risken är. Den primära riskgruppen är de personer som hanterar substanserna. Nitroimidazoler har förbjudits som veterinärläkemedel för livsmedelsproducerande djur genom att de listats i annex IV till Rådsdirektiv 2377/90/EG. Denna brist på samstämmighet mellan regleringar är också förknippad med en risk för förlust av allmänhetens förtroende.

8.6.4 Uppsummering

Utredningens övergripande bedömning är att fördelarna med AFT inte uppväger riskerna. I fråga om koccidiostatika så används de specifikt för att förebygga sjukdom och bör därför regleras som läkemedel.

- Antibakteriella fodertillsatser har gynnsamma ekonomiska effekter på djurproduktionen. I ett längre tidsperspektiv kan dessa effekter ifrågasättas speciellt vad avser djurskydd och djurhälsa. Antibakteriella fodertillsatser kan i tillåten dosering användas för behandling av sjukdom hos djur. Detta strider mot direktiv 70/524/EEG.

- Kinoxaliner och nitroimidazoler är potentiellt genotoxiska och därmed en yrkesmässig hälsorisk.

- Halofuginon och kinoxaliner är toxiska för godkända djurslag. Detta är negativt för djurs välbefinnande.

- Risken för ökad resistens på grund av generell användning av antibakteriella fodertillsatser är långt ifrån försumbar och de möjliga konsekvenserna är allvarliga för både djurs och människors hälsa. Antibakteriella fodertillsatser som idag inte används som läkemedel inom human- eller veterinärmedicin är värdefulla kemiska grundskelett för framtida läkemedel. Eftersom utvecklandet av resistens betraktas som ett allvarligt hot mot djurs och människors hälsa bör all användning av AFT begränsas till medicinska ändamål.

8.6.5 Övervägande för beslut om riskhantering

Om än något utanför det aktuella uppdragets ram, så har några preliminära idéer kring möjliga åtgärder för att minimera förekommande risker noterats för övervägande.

Eftersom de aktuella riskerna ej går att fullständigt kvantifiera, är beslut om riskhantering särskilt svåra. Risken kan uppenbarligen inte med säkerhet uteslutas, inte heller kan den bedömas som acceptabel. Vetenskapsmän kan deklarera att tillgängliga data är otillräckliga för beslut, men för beslutsfattare är att avstå från handling inte en neutral position utan ett aktivt beslut att inte göra något. I en sådan osäker situation är försiktighet att föredra.

Bedömningen av vilken risknivå som är acceptabel görs av allmänheten, inte av vetenskapsmän. Kommunikation om risker i form av en dialog är väsentligt för att fastställa den nivå som är acceptabel. I allmänhet tenderar den acceptabla risknivån att vara högre om det finns en möjlighet till kontroll (dvs. ett val) jämfört med en situation när man inte aktivt kan undvika risken.

En annan viktig aspekt på riskhantering är beslutet om vem som ska bära kostnaden - den som skapar risken eller den som tar den. I händelse av ett överdrivet försiktigt beslut kan den som skapar risken lida en förlust genom minskad vinst. Å andra sidan, kan otillräcklig riskhantering leda till en kostnad för den som tar risken.

I termer av riskhantering finns i fråga om AFT en rad åtgärder tillgängliga. Eftersom AFT, i likhet med koccidiostatika, är medicinska produkter, bör de godkännas och användas enbart som läkemedel och inte som fodertillsatser. Att ha två parallella regleringssystem är inte acceptabelt. Ett enda regleringssystem skulle lätta de administrativa bördorna. Dessutom skulle detta öka möjligheterna till insyn. Hänsyn måste tas till att djurproduktionen

skulle behöva tid för att anpassa sig till situationen så att kunskap om nödvändiga förändringar i djurhållning och utfodring kan erhållas och ändamålsenliga förändringar genomföras. Länder som idag har restriktioner i sin användning av AFT bör få behålla dessa tills regleringssystemet fullt ut kan harmoniseras.

Litteraturförteckning

Addison, J.B., 1984. Antibiotics in sediments and run-off waters from feedlots. *Residue Reviews.* **92:**1-28.

Ahl, A.S., Acree, J.A., Gipson, P.S., McDowell, R.M., Miller, L. and McElvaine, M.D., 1993. Standardization of nomenclature for animal health risk analysis. *Revue Scientifique et Technique/Office International des Epizooties.* **12:**1045-1053.

Albanese, R.A., 1992. Risk analysis and food safety. *Journal of American Veterinary Medical Association.* **201:**245-249.

Apoteksbolaget, 1996. *Svensk Läkemedelsstatistik,* Apoteksbolaget AB, Stockholm. pp. pp.141-145.

Baquero, F., 1996. *In discussion following:* Witte, W., Impact of antibiotic use in animal feeding on resistance of bacterial pathogens in humans. *In proceedings of: Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread.* Whiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 207), July 16-18, London. pp. 71-76.

Barrow, P.A., 1989. Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by experimentally infected chickens. *Epidemiology and Infection.* **102:**239-252.

Bewick, M.W.M., 1978. Effect of tylosin and tylosin fermentation waste on microbial activity of soil. *Soil Biology and Biochemistry.* **10:**403-407.

Björnerot, L., Franklin, A. and Tysen, E., 1996. Usage of antibacterial and antiparasitic drugs in animals in Sweden between 1988 and 1993. *Veterinary Record.* **139:**282-286.

Bryan, F.L. and Doyle, M.P., 1995. Health risks and consequences of *Salmonella* and *Campylobacter jejuni* in raw poultry. *Journal of Food Protection.* **58:**326-344.

DANMAP, 1997. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. No. 1. DANMAP, Copenhagen.

Edmond, M.B., Ober, J.F., Weinbaum, J.L., Pfaller, M.A., Hwang, T. and Sanford, M.D., 1995. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteriemia: risk factors for infection. *Clinical Infectious Diseases.* **20:**1126-1133.

Engvall, A., Andersson, A. and Cerenius, F., 1994. The economics of the Swedish Salmonella control. A cost/benefit analysis. *In proceedings of: NVI/WHO International course on Salmonella control in animal production and products* 21-27 august 1993, Malmö. p. 221.

FAO/WHO, 1995. Forty-second report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. *WHO Technical Report Series No. 851.* pp. 19-21. WHO, Geneva.

Fellström, C., 1996. Phenotypic classification, detection and phylogeny of *Serpulina* species in swine. (Thesis). Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala.

Garber, A.M., 1989. A discrete-time model of the acquisition of antibiotic-resistant infections in hospitalized patients. *Biometrics.* **45:**797-816.

Gustafson, R.H., 1983. Salmonella shedding and feed additives. *In proceedings of: 4th International Symposium on Antibiotics in Agriculture: Benefits and Malefits.* Butterworths, Nottingham. pp. 369-384.

Hampson, D.J., 1991. New developments in research on swine dysentery and spirochaetal colitis. *Pig News and Information.* **12:**233-235.

Holmberg, S.D., Solomon, S.L. and Blake, P.A., 1987. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Reviews of Infectious Diseases.* **9:**1065-1078.

Jacob-Reitsma, W.F., Kaan, C.A. and Bolder, N.M., 1994. The induction of quinolone resistance in campylobacter in broilers by quinolone treatment. *Letters in Applied Microbiology.* **19:**228-231.

Kruse, H., 1995. The use of avoparcin as a feed additive and the occurrence of vancomycin resistant *Enterococcus* spp. in poultry production. Rapport nr 16. Norwegian College of Veterinary Medicine, Oslo.

MAF, 1997. Tylosin and spiramycin as feed additives. Influence on the efficacy of therapeutical macrolides. Nr. 5. pp. 29. Ministry of Agriculture and Forestry, Helsinki.

McOrist, S., 1997. Use of oral antibiotics in farm livestock: facts and ethics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* **20 (Suppl.1):**175.

Miller, L., McElvaine, M.D., McDowell, R.M. and Ahl, A.S., 1993. Developing a quantitative risk assessment process. *Revue Scientifique et Technique/Office International des Epizooties:*1153-1164.

Montecalvo, M.A., de Lencastre, H., Carraher, M., Gedris, C., Chung, M., VanHorn, K. and Wormser, G.P., 1995. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium. Infection Control and Hospital Epidemiology.* **16:**680-685.

Nightingale, C.H. and Quintiliani, R., 1997. Cost of oral antibiotic therapy. *Pharmacotherapy.* **17:**302-307.

Phelps, C.E., 1989. Bug/drug resistance - sometimes less is more. *Medical Care.* **27:**194-203.

Ronne, H. and Jensen, J.C.E., 1992. Virginiamycin susceptibility of *Serpulina hyodysenteriae, in vitro* and *in vivo*. *Veterinary Record.* **131:**239-240.

Salyers, A.A., 1995. *Antibiotic resistance transfer in the mammalian intestinal tract: implications for human health, food safety and biotechnology, .Molecular Biology Intelligence Unit.* R. G. Landes Company, Austin. pp. 191.

Smith, W.H. and Tucker, J.F., 1980. Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin, bacitracin and sodium arsenilate on the colonization of the alimentary tract of poultry by salmonella organisms. *Journal of Hygiene.* **84:**137-150.

Todd, E.C.D. and Harwig, J., 1996. Microbiological risk analysis of food in Canada. *Journal of Food Protection.* **suppl:**10-18.

Wade, J.J., 1995. The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents -- a preliminary report. *Journal of Hospital Infection.* **30 suppl:**483-493.

Wallgren, P., 1994. The importance of diseases for daily growth of pigs. *In proceedings of: XVII Nordic veterinary Congress*Reykjavik, Iceland. pp. 106-110.

Van der Auwera, P., Pensart, N., Korten, V., Murray, B. and Leclercq, R., 1996. Influence of oral glycopeptides on the faecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *Journal of infectious diseases.* **173:**1129-1136.

Verbeke, W. and Viaene, J., 1996. Environmental impact of using feed additives. pp. 38. University of Gent, Gent.

Whitman, M.C., Pitsakis, P.G., DeJesus, E., Osborne, A.J., Levinson, M.E. and Johnson, C.C., 1996. Gastrointestinal tract colonisation with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an animal model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* **40:**1526-1530.

WHO, 1996. Emerging foodborne diseases, fact sheet No 124. *WHO home page*:http://www.who.ch/programmes/fsf/fctemg.htm.

Wierup, M., 1996. Sverige förbjöd antibiotika i tillväxtbefrämjande syfte 1986 - vad hände med djurhälsan och hur löstes problemen? *Kungliga Skogs- och Lantbruksakademiens Tidskrift.* **135:**69-78.

Wierup, M., C., L., Wold-Troell, M. and Agenäs, I., 1987. Animal consumption of antibiotic and chemotherapeutic drugs in Sweden during 1980, 1982 and 1984. *Veterinary Research Communications.* **11:**397-405.

Woodford, N., Johnson, A.P., Morrison, D. and Speller, D.C.E., 1995. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clinical Microbiology Reviews.* **8:**585-615.

Bilaga 1

Kommittédirektiv

Undantag från EG:s bestämmelser om vissa fodertillsatser

Beslut vid regeringssammanträde den 11 maj 1995

Sammanfattning av uppdraget

En särskild utredare tillkallas med uppgift att sammanställa och redovisa de vetenskapliga fakta och bedömningar som är av betydelse för ett ställningstagande i frågan om ett fortsatt förbud mot användningen som tillsatser i foder av antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxtbefrämjande medel.

Bakgrund

Enligt Sveriges anslutningsavtal om medlemskap i Europeiska unionen gäller övergångsbestämmelser bl.a. i fråga om vissa fodertillsatser. Enligt övergångsbestämmelserna får Sverige fram t.o.m. den 31 december 1998 behålla den lagstiftning som gällde vid anslutningen enligt följande.

Under övergångsperioden gäller begränsningar i eller förbud mot användningen av tillsatser i foder som tillhör grupperna antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxtbefrämjande medel. Senast vid övergångsperiodens slut skall beslut enligt förfarandet i artikel 7 i direktiv 70/524/EEG fattas om Sverige kan behålla sitt förbud även fortsättningsvis. Till grund för prövningen skall Sverige lämna utförliga vetenskapliga redogörelser.

Uppdraget

Den särskilde utredaren skall sammanställa och redovisa de vetenskapliga fakta och bedömningar som är av betydelse för ett ställningstagande till frågan om ett fortsatt förbud mot användningen som tillsatser i foder av antibiotika, kemoterapeutika, koccidiostatika och tillväxtbefrämjande medel. Utredaren skall även inom ramen för uppdraget initiera de kompletterande undersökningar och studier som bedöms nödvändiga. Samråd skall ske med Statens jordbruksverk, Statens veterinärmedicinska anstalt, Statens livsmedelsverk, Sveriges lantbruksuniversitet, Statens naturvårdsverk och

Läkemedelsverket samt med företrädare för berörda näringsgrenar och konsumenterna.

Syftet med uppdraget är att den dokumentation som utredaren presenterar skall visa om sådana vetenskapligt baserade skäl föreligger att innehållet i den svenska regleringen på området kan gälla även efter den nuvarande övergångsperioden.

Redovisning av uppdraget

Utredaren skall beakta regeringens direktiv till samtliga kommittéer och särskilda utredare om prövning av offentliga åtaganden (dir. 1994:23)

Utredaren skall redovisa sitt uppdrag senast den 1 november 1997.

(Jordbruksdepartementet)

Statens offentliga utredningar 1997

Kronologisk förteckning

1. Den nya gymnasieskolan – steg för steg. U.
2. Inkomstskattelag, del I-III. Fi.
3. Fastighetsdataregister. Ju.
4. Förbättrad miljöinformation. M.
5. Aktivt lönebidrag. Ett effektivare stöd för arbetshandikappade. A.
6. Länsstyrelsernas roll i trafik- och fordonsfrågor. K.
7. Byråkratin i backspegeln. Femtio år av förändring på sex förvaltningsområden. Fi.
8. Röster om barns och ungdomars psykiska hälsa. S.
9. Flexibel förvaltning. Förändring och verksamhetsanpassning av statsförvaltningens struktur. Fi.
10. Ansvaret för valutapolitiken. Fi.
11. Skatter, miljö och sysselsättning. Fi.
12. IT-problem inför 2000-skiftet. Referat och slutsatser från en hearing anordnad av IT-kommissionen den 18 december. IT-kommissionens rapport 1/97. K.
13. Regionpolitik för hela Sverige. N.
14. IT i kulturens tjänst. Ku.
15. Det svåra samspelet. Resultatstyrningens framväxt och problematik. Fi.
16. Att utveckla industriforskningsinstituten. N.
17. Skatter, tjänster och sysselsättning. + Bilagor. Fi.
18. Granskning av granskning. Den statliga revisionen i Sverige och Danmark. Fi.
19. Bättre information om konsumentpriser. In.
20. Konkurrenslagen 1993-1996. N.
21. Växa i lärande. Förslag till läroplan för barn och unga 6-16 år. U.
22. Aktiebolagets kapital. Ju.
23. Digital demokr@ti. Ett seminarium om Teknik, demokrati och delaktighet den 8 november 1996 anordnat av Folkomröstningsutredningen, IT-kommissionen och Kommunikationsforskningsberedningen. IT-kommissionens rapport 2/97. K.
24. Välfärd i verkligheten – Pengar räcker inte. S.
25. Svensk mat – på EU-fat. Jo.
26. EU:s jordbrukspolitik och den globala livsmedelsförsörjningen. Jo.
27. Kontroll Reavinst Värdepapper. Fi.
28. I demokratins tjänst. Statstjänstemannens roll och vårt offentliga etos. Fi.
29. Barnpornografifrågan. Innehavskriminalisering m.m. Ju.
30. Europa och staten. Europeiseringens betydelse för svensk statsförvaltning. Fi.
31. Kristallkulan – tretton röster om framtiden. IT-kommissionens rapport 3/97. K.
32. Följdlagstiftning till miljöbalken. M.
33. Att lära över gränser. En studie av OECD:s förvaltningspolitiska samarbete. Fi.
34. Övervakning av miljön. M.
35. Ny kurs i trafikpolitiken + bilagor. K.
36. Bekämpande av penningtvätt. Fi.
37. Ett tekniskt forskningsinstitut i Göteborg. U.
38. Myndighet eller marknad. Statsförvaltningens olika verksamhetsformer. Fi.
39. Integritet Offentlighet Informationsteknik. Ju.
40. Unga och arbete. In.
41. Staten och trossamfunden
    Rättslig reglering
    – Grundlag
    – Lag om trossamfund
    – Lag om Svenska kyrkan. Ku.
42. Staten och trossamfunden
    Begravningsverksamheten. Ku.
43. Staten och trossamfunden
    Den kulturhistoriskt värdefulla kyrkliga egendomen och de kyrkliga arkiven. Ku.
44. Staten och trossamfunden
    Svenska kyrkans personal. Ku.
45. Staten och trossamfunden
    Stöd, skatter och finansiering. Ku.
46. Staten och trossamfunden
    Statlig medverkan vid avgiftsbetalning. Ku.
47. Staten och trossamfunden
    Den kyrkliga egendomen. Ku.
48. Arbetsgivarpolitik i staten.
    För kompetens och resultat. Fi.
49. Grundlagsskydd för nya medier. Ju.
50. Alternativa utvecklingsvägar för EU:s gemensamma jordbrukspolitik. Jo.
51. Brister i omsorg
    – en fråga om bemötande av äldre. S.
52. Omsorg med kunskap och inlevelse
    – en fråga om bemötande av äldre. S.
53. Avskaffa reklamskatten! Fi.
54. Ministern och makten.
    Hur fungerar ministerstyre i praktiken? Fi.
55. Staten och trossamfunden. Sammanfattningarna av förslagen från de statliga utredningarna. Ku.
56. Folket som rådgivare och beslutsfattare.
    + Bilaga 1 och 2. Ju.
57. I medborgarnas tjänst.
    En samlad förvaltningspolitik för staten. Fi.
58. Personaluthyrning. A.
59. Svenskhemmet Voksenåsens förvaltningsform. Ku.
60. Betal-TV inom Sveriges Television. Ku.

Statens offentliga utredningar 1997

Kronologisk förteckning

61. Att växa bland betong och kojor.
Ett delbetänkande om barns och ungdomars uppväxtvillkor i storstädernas utsatta områden från Storstadskommittén. S.
62. Rosor av betong.
En antologi till delbetänkandet Att växa bland betong och kojor från Storstadskommittén. S.
63. Sverige inför epokskiftet.
IT-kommissionens rapport 5/97. K.
64. Samhall. En arbetsmarknadspolitisk åtgärd
+ Bilagedel. A
65. Polisens register. Ju.
66. Statsskuldspolitiken. Fi.
67. Återkallelse av uppehållstillstånd. UD.
68. Grannlands-TV i kabelnät. Ku.
69. Besparingar i stort och smått. U.
70. Totalförsvaret och frivilligorganisationerna
– uppdrag, stöd och ersättning. Fö.
71. Politik för unga.
+ 2 st bilagor. In.
72. En lag om socialförsäkringar. S.
73. Inför en svensk policy om säker elektronisk kommunikation. Referat från ett seminarium anordnat av IT-kommissionen, Närings- och handelsdepartementet och SEIS den 11 december 1996. IT-kommissionens rapport 6/97. K.
74. EU:s jordbrukspolitik, miljön och regional utveckling. Jo.
75. Bosättningsbegreppet. Skatterättsliga regler för fysiska personer. Fi.
76. Invandrare i vård och omsorg
– en fråga om bemötande av äldre. S.
77. Uppföljning av inkomstskattelagen. Fi.
78. Medelsförvaltning i kommuner och landsting. In.
79. Försäkringsmäklare. En lagöversyn av Försäkringsmäklarutredningen. Fi.
80. Reformerad stabsorganisation. Fi.
81. Allmännyttiga bostadsföretag.
+ Bilaga. In.
82. Lika möjligheter. In.
83. Om makt och kön – i spåren av offentliga organisationers omvandling. A.
84. En hållbar kemikaliepolitik. M.
85. Förmån efter inkomst – Samordnat inkomst begrepp för bostadsstöden och nya kvalifikationsregler för rätt till sjukpenninggrundande inkomst. S.
86. Punktskattekontroll av alkohol, tobak och mineralolja, m.m. Fi.
87. Kvinnor, män och inkomster.
Jämställdhet och oberoende. A.
88. Upphandling för utveckling. N.
89. Handeln med skrot och begagnade varor. N.
90. Ändrad organisation för det statliga plan-, bygg- och bostadsväsendet. In.
91. Jaktens villkor – en utredning om vissa jaktfrågor. Jo.
92. Medieföretag i Sverige – Ägande och strukturförändringar i press, radio och TV. Ku.
93. Hantering av fel i utjämningssystemet för kommuner och landsting. In.
94. Konkurrensneutralt transportbidrag. N.
95. Forum för världskultur
– en rapport om ett rikare kulturliv. Ku.
96. Lokalförsörjning och fastighetsägande.
En utvärdering av statens fastighetsorganisation. Fi.
97. Skydd av skogsmark. Behov och kostnader. M.
98. Skydd av skogsmark. Behov och kostnader.
Bilagor. M.
99. En ny vattenadministration. Vatten är livet. M.
100. Nya samverkansformer inom den sjöhistoriska museiverksamheten. Ku.
101. Behandling av personuppgifter om totalförsvarspliktiga. Fö.
102. Mat & Miljö. Svensk strategi för EU:s jordbruk i framtiden. Jo.
103. Rapport med förslag om sändningsorter. Ku.
104. Polis i fredens tjänst. UD.
105. Agenda 21 i Sverige.
Fem år efter Rio – resultat och framtid. M.
106. En fond för unga konstnärer. Ku.
107. Den nya gymnasieskolan
– problem och möjligheter. U.
108. Att lämna skolan med rak rygg – Om rätten till skriftspråket och om förskolans och skolans möjligheter att förebygga och möta läs- och skrivsvårigheter. U.
109. Myndighetsansvaret för transport av farligt gods. Fö.
110. Säkrare obligationer? Fi.
111. Branschsanering - och andra metoder mot ekobrott. Ju.
112. En samordnad militär skolorganisation.
113. Mot halva makten – elva historiska essäer om kvinnors strategier och mäns motstånd. A.
114. Styrsystem och jämställdhet. Institutioner i förändring och könsmaktens framtid. A.
115. Ljusnande framtid eller ett långt farväl?
Den svenska välfärdsstaten i jämförande belysning. A.
116. Barnets bästa i främsta rummet. FN:s konvention om barnets rättigheter förverkligas i Sverige. S.
116. Barnets bästa – en antologi. S.

Statens offentliga utredningar 1997

Kronologisk förteckning

117. Nobelcenter i Stockholm – ett informations- och aktivitetscentrum kring naturvetenskap, kultur och samhälle. Ku.
118. Delade städer. S.
119. En tydligare roll för hälso- och sjukvården i folkhälsoarbetet. S.
120. Vuxenpedagogik i Sverige. Forskning, utbildning, utveckling. En Kartläggning. U.
121. Skolfrågor – Om skola i en ny tid. U.
122. Rättigheter i luftfartyg. K.
123. Ett effektivare näringsförbud. N.
124. IT-kommissionens hearing om den nya medie- och programvaruindustrin. Andrakammarsalen, Riksdagen, 1997-06-16. K.
125 Ett svenskt investerarskydd. Fi.
126. Bilen, miljön och säkerheten. Fi.
127. Straffansvar för juridiska personer. Del A+B. Ju.
128. Verkställighet och kontroll i utlänningsärenden. UD.
129. Kollektivtrafik i tid + Bilaga. K.
130. Effektivare statlig inköpssamordning. Fi.
131. Lag om premiepension. Fi.
132. Antimicrobial Feed Additives. Jo.
133. Antimikrobiella fodertillsatser (sammandrag). Jo.

Statens offentliga utredningar 1997

Kronologisk förteckning

61. Att växa bland betong och kojor.
Ett delbetänkande om barns och ungdomars uppväxtvillkor i storstädernas utsatta områden från Storstadskommittén. S.
62. Rosor av betong.
En antologi till delbetänkandet Att växa bland betong och kojor från Storstadskommittén. S.
63. Sverige inför epokskiftet.
IT-kommissionens rapport 5/97. K.
64. Samhall. En arbetsmarknadspolitisk åtgärd
+ Bilagedel. A
65. Polisens register. Ju.
66. Statsskuldspolitiken. Fi.
67. Återkallelse av uppehållstillstånd. UD.
68. Grannlands-TV i kabelnät. Ku.
69. Besparingar i stort och smått. U.
70. Totalförsvaret och frivilligorganisationerna
– uppdrag, stöd och ersättning. Fö.
71. Politik för unga.
+ 2 st bilagor. In.
72. En lag om socialförsäkringar. S.
73. Inför en svensk policy om säker elektronisk kommunikation. Referat från ett seminarium anordnat av IT-kommissionen, Närings- och handelsdepartementet och SEIS den 11 december 1996. IT-kommissionens rapport 6/97. K.
74. EU:s jordbrukspolitik, miljön och regional utveckling. Jo.
75. Bosättningsbegreppet. Skatterättsliga regler för fysiska personer. Fi.
76. Invandrare i vård och omsorg
– en fråga om bemötande av äldre. S.
77. Uppföljning av inkomstskattelagen. Fi.
78. Medelsförvaltning i kommuner och landsting. In.
79. Försäkringsmäklare. En lagöversyn av Försäkringsmäklarutredningen. Fi.
80. Reformerad stabsorganisation. Fi.
81. Allmännyttiga bostadsföretag.
+ Bilaga. In.
82. Lika möjligheter. In.
83. Om makt och kön – i spåren av offentliga organisationers omvandling. A.
84. En hållbar kemikaliepolitik. M.
85. Förmån efter inkomst – Samordnat inkomst begrepp för bostadsstöden och nya kvalifikationsregler för rätt till sjukpenninggrundande inkomst. S.
86. Punktskattekontroll av alkohol, tobak och mineralolja, m.m. Fi.
87. Kvinnor, män och inkomster.
Jämställdhet och oberoende. A.
88. Upphandling för utveckling. N.
89. Handeln med skrot och begagnade varor. N.
90. Ändrad organisation för det statliga plan-, bygg- och bostadsväsendet. In.
91. Jaktens villkor – en utredning om vissa jaktfrågor. Jo.
92. Medieföretag i Sverige – Ägande och strukturförändringar i press, radio och TV. Ku.
93. Hantering av fel i utjämningssystemet för kommuner och landsting. In.
94. Konkurrensneutralt transportbidrag. N.
95. Forum för världskultur
– en rapport om ett rikare kulturliv. Ku.
96. Lokalförsörjning och fastighetsägande.
En utvärdering av statens fastighetsorganisation. Fi.
97. Skydd av skogsmark. Behov och kostnader. M.
98. Skydd av skogsmark. Behov och kostnader.
Bilagor. M.
99. En ny vattenadministration. Vatten är livet. M.
100. Nya samverkansformer inom den sjöhistoriska museiverksamheten. Ku.
101. Behandling av personuppgifter om totalförsvarspliktiga. Fö.
102. Mat & Miljö. Svensk strategi för EU:s jordbruk i framtiden. Jo.
103. Rapport med förslag om sändningsorter. Ku.
104. Polis i fredens tjänst. UD.
105. Agenda 21 i Sverige.
Fem år efter Rio – resultat och framtid. M.
106. En fond för unga konstnärer. Ku.
107. Den nya gymnasieskolan
– problem och möjligheter. U.
108. Att lämna skolan med rak rygg – Om rätten till skriftspråket och om förskolans och skolans möjligheter att förebygga och möta läs- och skrivsvårigheter. U.
109. Myndighetsansvaret för transport av farligt gods. Fö.
110. Säkrare obligationer? Fi.
111. Branschsanering - och andra metoder mot ekobrott. Ju.
112. En samordnad militär skolorganisation.
113. Mot halva makten – elva historiska essäer om kvinnors strategier och mäns motstånd. A.
114. Styrsystem och jämställdhet. Institutioner i förändring och könsmaktens framtid. A.
115. Ljusnande framtid eller ett långt farväl?
Den svenska välfärdsstaten i jämförande belysning. A.
116. Barnets bästa i främsta rummet. FN:s konvention om barnets rättigheter förverkligas i Sverige. S.
116. Barnets bästa – en antologi. S.

Statens offentliga utredningar 1997

Kronologisk förteckning

117. Nobelcenter i Stockholm – ett informations- och aktivitetscentrum kring naturvetenskap, kultur och samhälle. Ku.
118. Delade städer. S.
119. En tydligare roll för hälso- och sjukvården i folkhälsoarbetet. S.
120. Vuxenpedagogik i Sverige. Forskning, utbildning, utveckling. En Kartläggning. U.
121. Skolfrågor – Om skola i en ny tid. U.
122. Rättigheter i luftfartyg. K.
123. Ett effektivare näringsförbud. N.
124. IT-kommissionens hearing om den nya medie- och programvaruindustrin. Andrakammarsalen, Riksdagen, 1997-06-16. K.
125 Ett svenskt investerarskydd. Fi.
126. Bilen, miljön och säkerheten. Fi.
127. Straffansvar för juridiska personer. Del A+B. Ju.
128. Verkställighet och kontroll i utlänningsärenden. UD.
129. Kollektivtrafik i tid + Bilaga. K.
130. Effektivare statlig inköpssamordning. Fi.
131. Lag om premiepension. Fi.
132. Antimicrobial Feed Additives. Jo.
133. Antimikrobiella fodertillsatser (sammandrag). Jo.

Statens offentliga utredningar 1997

Systematisk förteckning

Justitiedepartementet

Fastighetsdataregister. [3]
Aktiebolagets kapital. [22]
Barnpornografifrågan.
Innehavskriminalisering m.m. [29]
Integritet Offentlighet Informationsteknik. [39]
Grundlagsskydd för nya medier. [49]
Folket som rådgivare och beslutsfattare.
+ Bilaga 1 och 2. [56]
Polisens register. [65]
Branschsanering - och andra metoder mot ekobrott. [111]
Straffansvar för juridiska personer. Del A+B. [127]

Utrikesdepartementet

Återkallelse av uppehållstillstånd. [67]
Polis i fredens tjänst. [104]
Verkställighet och kontroll i utlänningsärenden. [128]

Försvarsdepartementet

Totalförsvaret och frivilligorganisationerna
– uppdrag, stöd och ersättning. [70]
Behandling av personuppgifter om
totalförsvarspliktiga. [101]
Myndighetsansvaret för transport av farligt gods. [109]
En samordnad militär skolorganisation.[112]

Socialdepartementet

Röster om barns och ungdomars psykiska hälsa. [8]
Välfärd i verkligheten – Pengar räcker inte. [24]
Brister i omsorg
– en fråga om bemötande av äldre. [51]
Omsorg med kunskap och inlevelse
– en fråga om bemötande av äldre. [52]
Att växa bland betong och kojor.
Ett delbetänkande om barns och ungdomars uppväxtvillkor i storstädernas utsatta områden från Storstadskommittén. [61]
Rosor av betong.
En antologi till delbetänkandet Att växa bland betong och kojor från Storstadskommittén. [62]
En lag om socialförsäkringar. [72]
Invandrare i vård och omsorg
– en fråga om bemötande av äldre. [76]
Förmån efter inkomst – Samordnat inkomstbegrepp för bostadsstöden och nya kvalifikationsregler för rätt till sjukpenninggrundande inkomst. [85]
Barnets bästa i främsta rummet. FN:s konvention om barnets rättigheter förverkligas i Sverige. [116]
Barnets bästa – en antologi. [116]
Delade städer. [118]
En tydligare roll för hälso- och sjukvården i folkhälsoarbetet. [119]

Kommunikationsdepartementet

Länsstyrelsernas roll i trafik- och fordonsfrågor. [6]
IT-problem inför 2000-skiftet. Referat och slutsatser från en hearing anordnad av IT-kommissionen den 18 december. IT-kommissionens rapport 1/97. [12]
Digital demokr@ti. Ett seminarium om Teknik, demokrati och delaktighet den 8 november 1996 anordnat av Folkomröstningsutredningen, IT-kommissionen och Kommunikationsforskningsberedningen. IT-kommissionens rapport 2/97. [23]
Kristallkulan – tretton röster om framtiden.
IT-kommissionens rapport 3/97. [31]
Ny kurs i trafikpolitiken + bilagor. [35]
Sverige inför epokskiftet.
IT-kommissionens rapport 5/97. [63]
Inför en svensk policy om säker elektronisk kommunikation. Referat från ett seminarium anordnat av IT-kommissionen, Närings- och handelsdepartementet och SEIS den 11 december 1996.
IT-kommissionens rapport 6/97. [73]
Rättigheter i luftfartyg. [122]
IT-kommissionens hearing om den nya medie- och programvaruindustrin. Andrakammarsalen, Riksdagen, 1997-06-16. [124]
Kollektivtrafik i tid + Bilaga. [129]

Finansdepartementet

Inkomstskattelag, del I-III. [2]
Byråkratin i backspegeln. Femtio år av förändring på sex förvaltningsområden. [7]
Flexibel förvaltning. Förändring och verksamhetsanpassning av statsförvaltningens struktur. [9]
Ansvaret för valutapolitiken. [10]
Skatter, miljö och sysselsättning. [11]
Det svåra samspelet. Resultatstyrningens framväxt och problematik. [15]
Skatter, tjänster och sysselsättning.
+ Bilagor. [17]
Granskning av granskning.
Den statliga revisionen i Sverige och Danmark. [18]
Kontroll Reavinst Värdepapper. [27]
I demokratins tjänst. Statstjänstemannens roll och vårt offentliga etos. [28]
Europa och staten. Europeiseringens betydelse för svensk statsförvaltning. [30]
Att lära över gränser. En studie av OECD:s förvaltningspolitiska samarbete. [33]

Statens offentliga utredningar 1997

Systematisk förteckning

Bekämpande av penningtvätt. [36]
Myndighet eller marknad.
Statsförvaltningens olika verksamhetsformer. [38]
Arbetsgivarpolitik i staten.
För kompetens och resultat. [48]
Avskaffa reklamskatten! [53]
Ministern och makten.
Hur fungerar ministerstyre i praktiken? [54]
I medborgarnas tjänst.
En samlad förvaltningspolitik för staten. [57]
Statsskuldspolitiken. [66]
Bosättningsbegreppet. Skatterättsliga regler för fysiska personer. [75]
Uppföljning av inkomstskattelagen. [77]
Försäkringsmäklare. En lagöversyn av Försäkringsmäklarutredningen. [79]
Reformerad stabsorganisation. [80]
Punktskattekontroll av alkohol, tobak och mineralolja, m.m. [86]
Lokalförsörjning och fastighetsägande.
En utvärdering av statens fastighetsorganisation. [96]
Säkrare obligationer? [110]
Ett svenskt investerarskydd. [125]
Bilen, miljön och säkerheten. [126]
Effektivare statlig inköpssamordning. [130]
Lag om premiepension. [131]

Utbildningsdepartementet

Den nya gymnasieskolan – steg för steg. [1]
Växa i lärande. Förslag till läroplan för barn och unga 6-16 år. [21]
Ett tekniskt forskningsinstitut i Göteborg. [37]
Besparingar i stort och smått. [69]
Den nya gymnasieskolan
– problem och möjligheter. [107]
Att lämna skolan med rak rygg – Om rätten till skriftspråket och om förskolans och skolans möjligheter att förebygga och möta läs- och skrivsvårigheter. [108]
Vuxenpedagogik i Sverige. Forskning, utbildning, utveckling. En Kartläggning. [120]
Skolfrågor – Om skola i en ny tid. [121]

Jordbruksdepartementet

Svensk mat – på EU-fat. [25]
EU:s jordbrukspolitik och den globala livsmedelsförsörjningen. [26]
Alternativa utvecklingsvägar för EU:s gemensamma jordbrukspolitik. [50]
EU:s jordbrukspolitik, miljön och regional utveckling. [74]
Jaktens villkor – en utredning om vissa jaktfrågor. [91]
Mat & Miljö. Svensk strategi för EU:s jordbruk i framtiden. [102]
Antimicrobial Feed Additives. [132]
Antimikrobiella fodertillsatser (sammandrag). [133]

Arbetsmarknadsdepartementet

Aktivt lönebidrag. Ett effektivare stöd för arbetshandikappade. [5]
Personaluthyrning. [58]
Samhall. En arbetsmarknadspolitisk åtgärd + Bilagedel. [64]
Om makt och kön – i spåren av offentliga organisationers omvandling. [83]
Kvinnor, män och inkomster.
Jämställdhet och oberoende. [87]
Mot halva makten – elva historiska essäer om kvinnors strategier och mäns motstånd. [113]
Styrsystem och jämställdhet. Institutioner i förändring och könsmaktens framtid. [114]
Ljusnande framtid eller ett långt farväl?
Den svenska välfärdsstaten i jämförande belysning. [115]

Kulturdepartementet

IT i kulturens tjänst. [14]
Staten och trossamfunden
Rättslig reglering
– Grundlag
– Lag om trossamfund
– Lag om Svenska kyrkan. [41]
Staten och trossamfunden
Begravningsverksamheten. [42]
Staten och trossamfunden
Den kulturhistoriskt värdefulla kyrkliga egendomen och de kyrkliga arkiven. [43]
Staten och trossamfunden
Svenska kyrkans personal. [44]
Staten och trossamfunden
Stöd, skatter och finansiering. [45]
Staten och trossamfunden
Statlig medverkan vid avgiftsbetalning. [46]
Staten och trossamfunden
Den kyrkliga egendomen. [47]
Staten och trossamfunden. Sammanfattningarna av förslagen från de statliga utredningarna. [55]
Svenskhemmet Voksenåsens förvaltningsform. [59]
Betal-TV inom Sveriges Television. [60]
Grannlands-TV i kabelnät. [68]
Medieföretag i Sverige – Ägande och strukturförändringar i press, radio och TV. [92]

Statens offentliga utredningar 1997

Systematisk förteckning

Forum för världskultur
– en rapport om ett rikare kulturliv. [95]
Nya samverkansformer inom den sjöhistoriska museiverksamheten. [100]
Rapport med förslag om sändningsorter. [103]
En fond för unga konstnärer. [106]
Nobelcenter i Stockholm – ett informations- och aktivitetscentrum kring naturvetenskap, kultur och samhälle. [117]

Närings- och handelsdepartementet

Regionpolitik för hela Sverige. [13]
Att utveckla industriforskningsinstituten. [16]
Konkurrenslagen 1993-1996. [20]
Upphandling för utveckling. [88]
Handeln med skrot och begagnade varor. [89]
Konkurrensneutralt transportbidrag. [94]
Ett effektivare näringsförbud. [123]

Inrikesdepartementet

Bättre information om konsumentpriser. [19]
Unga och arbete. [40]
Politik för unga.
+ 2 st bilagor. [71]
Medelsförvaltning i kommuner och landsting. [78]
Allmännyttiga bostadsföretag.
+ Bilaga. [81]
Lika möjligheter. [82]
Ändrad organisation för det statliga plan-, bygg- och bostadsväsendet. [90]
Hantering av fel i utjämningssystemet för kommuner och landsting. [93]

Miljödepartementet

Förbättrad miljöinformation. [4]
Följdlagstiftning till miljöbalken. [32]
Övervakning av miljön. [34]
En hållbar kemikaliepolitik. [84]
Skydd av skogsmark. Behov och kostnader. [97]
Skydd av skogsmark. Behov och kostnader.
Bilagor. [98]
En ny vattenadministration. Vatten är livet. [99]
Agenda 21 i Sverige.
Fem år efter Rio – resultat och framtid. [105]

KUNGL. BIBLIOTEKET STOCKHOLM