



DIE GRÜNEN/EFA
im Europäischen Parlament

REINHILD BENNING, DR. ANDREAS STRIEZEL

Recherche zu Reserveantibiotika bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen

*Reserveantibiotika als Metaphylaxe und
Gruppenbehandlung verzichtbar*



Im Auftrag von Martin Häusling, MdEP

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Martin Häusling, MdEP / Europabüro Hessen
Kaiser-Friedrich-Ring 77
65185 Wiesbaden

Tel. 0611 - 98920-30
Fax 0611 - 98920-33
info@martin-haeusling.de

GESTALTUNG

Dipl. Des. (FH) Annette Schultetus
www.design-kiosk.de

AUTOR:INNEN

Reinhild Benning,
Deutsche Umwelthilfe e.V., Senior Beraterin
Agrarpolitik und Tierhaltung

Dr. Andreas Striezel,
Lehrbeauftragter für Tierproduktion in der
Ökologischen Landwirtschaft an der Hochschule
Weihenstephan-Triesdorf, Berater bei Bioland e.V.,
prakt. Tierarzt

Mitarbeit: Johanna Clintworth

REDAKTION

Büro Martin Häusling

STAND

August 2021

Titelbild

Grebcha, adobestock.com

Countrypixel, adobestock.com

1. Einleitung	6
2. Fragen im Rahmen der aktuellen Rechtssetzung	9
3. Internationale Definition von Reserveantibiotika im Zusammenhang mit Lebensmittel-liefernden-Tieren	15
4. Antibiotika mit höchster Priorität für die Humanmedizin	18
5. Antibiotikaverbrauch	20
5.1 Antibiotikaverbrauch bei Haustieren (Companion Animals)	20
5.2 Reserveantibiotikaverbrauch bei Lebensmittel- liefernden Tieren	21
5.3 Risiko für Verschleppung von Antibiotikarückständen und für Resistenzbildung bei Gruppenbehandlung höher	22
6. Resistenzen auf Lebensmitteln	33
6.1 Belastung mit Resistenzen gegen Reserveantibiotika auf Lebensmitteln von Tieren	33
6.2 Reserveantibiotika bei Lebensmittel-liefernden-Tieren und Antibiotikaresistenzen bei Menschen und Tieren	37
6.3 EU-Untersuchung zum Reserveantibiotikaverkauf bei Lebensmittel-liefernden Tieren und das Vorkommen resistenter Bakterien	38
7. Zulassung und Anwendung von HPCIA am Beispiel Deutschland	40
7.1 Cephalosporine 3. Generation	41
7.2 Cephalosporine 4. Generation	42
7.3 Fluorchinolone	45
7.4 Polypeptide	47
7.5 Makrolide	48
8. Zusammenfassung der Bewertungen	52
9. Vorbeugung gegen die Entstehung von Krankheiten	54
10. Fazit der Recherche	55
Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

AMEG	Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group
AMPC	AmpC- Beta Lactamases
AMR	Antimicrobial Resistance
BVL	Federal Office of Consumer Protection and Food Safety
CIA	Critically Important Antimicrobials
HPCIA	Critically Important Antimicrobials Highest Priority (WHO 2018)
EARS - Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	European Economic Area
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
E.Coli	Escherichia coli
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
ESBL	Extended Spectrum-Beta-Lactamase
EU	European Union
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
Kg	Kilogram
Mg	Milligram
OIE	World Organisation for Animal Health
PCU	Population Correction Unit
RKI	Robert-Koch-Institute
UN	United Nations
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: WHO-Richtlinien zur Verwendung medizinisch wichtiger antimikrobieller Mittel bei Lebensmittel-liefernden-Tieren: Klassifizierung und Priorisierung der medizinisch wichtigen Antibiotika (WHO 2017 S.4).....	17
Tab. 2: WHO- Reserveantibiotika für die Humanmedizin 6. Revision: Zusammenfassung der Kategorisierung und Priorisierung von Antibiotika, die als kritisch wichtig, sehr wichtig und wichtig kategorisiert sind (WHO 2019, S.2)	18
Tab. 3: Umsatzverteilung in Tonnen Wirkstoff, aufgeteilt in Tabletten (wird fast ausschließlich bei Haustieren verwendet) und alle anderen Darreichungsformen (wird hauptsächlich bei Lebensmittel- Tieren, einschließlich Pferden verwendet), nach Ländern für 2018 (ESVAC Business Intelligence database 2021).....	20
Tab. 4: Verkäufe an Polymyxinen bzw. Colistin für Lebensmittel-liefernde-Tiere (einschließlich Pferde) in mg pro Kilogramm Tierpopulation für die genannten EU-Länder (Populationskorrekturereinheit (mg/PCU) für 2018 (Eigene Darstellung DUH nach Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018, Tenth ESVAC report 2020).....	29
Tab. 5: Schematischer Überblick über die potenziellen Assoziationen zwischen Antibiotikaverbrauch und antimikrobiellen Resistenz bei Menschen und zur Lebensmittel-liefernden Tieren, die in diesem Bericht untersucht wurden (ECDC, EFSA, EMA 2021, S. XVI)	38
Tab. 6: Antibiotikawirkstoffklassen, die Entstehung resistenter Bakterien und der Verkauf der jeweiligen Antibiotikaklasse in Europa. Die Anzahl der Länder variieren, da nicht für jedes Land Daten existieren (EMA, 2016, EMA, ESVAC 2020; WHO 2020).....	39

1. Einleitung

Bakterien, die unempfindlich gegen Antibiotika geworden sind, sind für etwa 33.000 Todesfälle pro Jahr in der EU verantwortlich. Die Kosten durch diese Erreger für die Gesundheitssysteme der EU/EWR-Länder betragen etwa 1,1 Milliarden Euro pro Jahr.¹

Reserveantibiotika mit höchster Priorität für die Humanmedizin (Critically Important Antimicrobials Highest Priority for Human Medicine, HPCIA)², die auch für Tiere zugelassen sind, umfassen fünf Wirkstoffklassen: Polypeptide (Colistin), Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. und 4. Generation sowie Makrolide. Es besteht Einigkeit darüber, dass Antibiotikaresistenzen eine zunehmende Gefahr für die öffentliche Gesundheit und das Gesundheitssystem darstellen. Wirksame Antibiotika sind unerlässlich für die moderne Medizin insbesondere in Krankenhäusern, aber auch im ambulanten Bereich etwa bei Hausärzten.

Der hohe Antibiotikaverbrauch gilt als Hauptursache für die Zunahme der Antibiotikaresistenz. Die Bedrohung durch Infektionen mit resistenten Bakterien in der EU ist vergleichbar mit der Belastung durch Influenza, Tuberkulose und HIV/AIDS zusammen. Fast 40 % der Infektionen mit resistenten Bakterien werden von Erregern verursacht, die gegen last-line-Antibiotika wie Carbapeneme und Colistin resistent sind, dies ist ein deutlicher Anstieg gegenüber 2007.^{3 4}

Über die Möglichkeiten in der Humanmedizin zur Verbesserung der Resistenzlage beizutragen wird intensiv diskutiert, dies ist gleichwohl nicht Gegenstand dieses Berichtes.

Die Europäische Union (EU) wie auch viele Mitgliedsstaaten unterstützen den Globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen (Global Action Plan on Antimicrobial Resistance), der im Mai 2015 von der Weltgesundheitsversammlung

1 Ceccini, Monnet: AMR - Tackling the Burden in the European Union, OECD 2019

<https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>

2 WHO 2018; WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th Revision 2018; Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use; <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241515528> and guidelines <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258970/9789241550130-eng.pdf>

3 Ceccini, Monnet: AMR - Tackling the Burden in the European Union, OECD 2019

<https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>

4 Cassini et al.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis Lancet Infect Dis 2019; 19: 56–66 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4); <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1473309918306054?token=A44FAD4F363CB664CB6035D472B91F79EBD3152618469F889D759828C1D41A240C8ED071F1F2BEC65466505D8A17CF6C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210829070200>

Cassini et al.: Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. Euro Surveill. 2018;23(16):pii=17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>, <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>

der Vereinten Nationen (UN) beschlossen wurde.^{5 6} Der Aktionsplan betont das „One Health“-Konzept⁷, d.h. die Notwendigkeit einer gemeinsamen Herangehensweise von Human- und Veterinärmedizin sowie der Landwirtschaft bei der Bekämpfung von Resistenzen.⁸ Das Ziel des Konzeptes für die „Eine Gesundheit“ dient demnach ausdrücklich der Bekämpfung von Resistenzen in den Bereichen Humanmedizin, Veterinärwesen und Umwelt. Die Vermeidung von Infektionen ist die wichtigste Maßnahme zur Verringerung des Antibiotika-Verbrauchs. Dabei ist die Einhaltung von Hygienemaßnahmen durch qualifiziertes medizinisches Personal im Krankenhaus und Verbesserungen im Tierhaltungsbereich bei Zucht, Haltung, Hygiene und Fütterung sowie Sachkunde der Tierhalter:innen entscheidend.

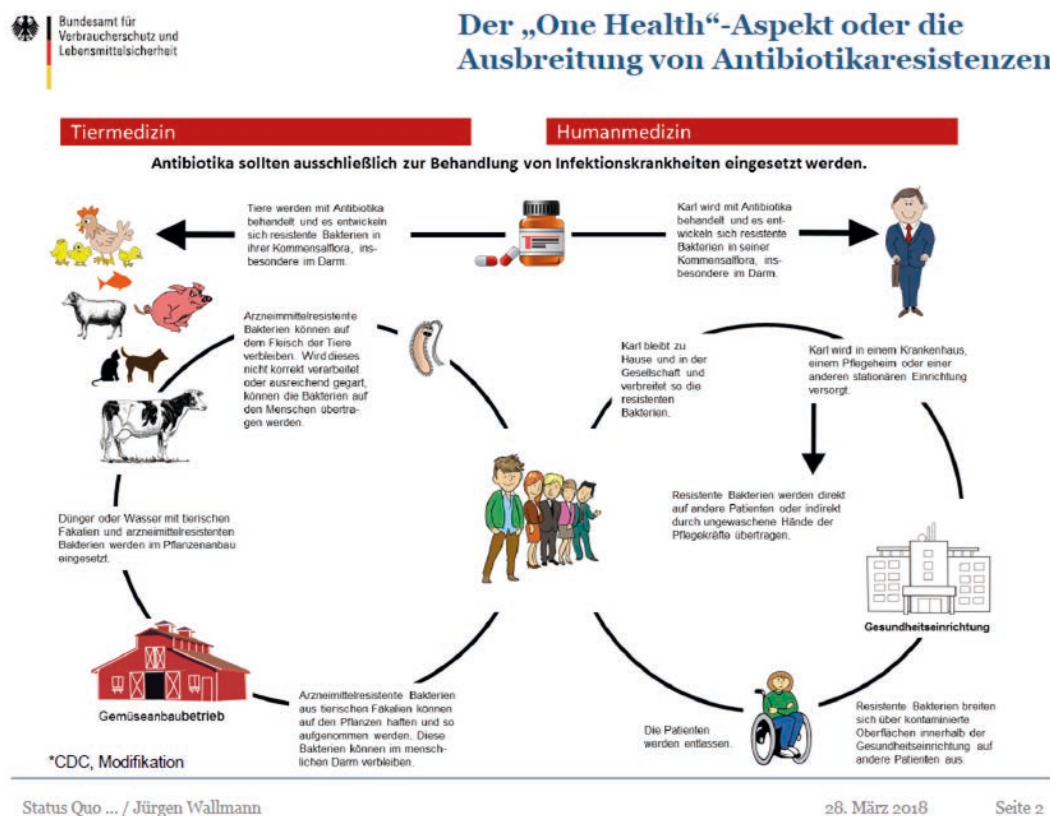


Abb. 1: Der „One Health“ Aspekt oder die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen (BVL, 2021)

5 A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR), EU-Kommission 2017

6 WHO, 2017. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/864486/retrieve>

7 Definition für One Health gemäß www.int/news-room/q-a-detail/one-health (Übersetzung DUH) „One Health“ ist ein Konzept für die Gestaltung und Umsetzung von Programmen, Strategien, Rechtsvorschriften und Forschung, bei dem mehrere Sektoren miteinander kommunizieren und zusammenarbeiten, um bessere Ergebnisse im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu erzielen. Zu den Arbeitsbereichen, gehören die Lebensmittelsicherheit, die Bekämpfung von Zoonosen und die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen.

8 Bundesministerium für Gesundheit 2021 Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/antibiotika-resistenzen.html>, Zuletzt aktualisiert 1.4.2021. Zugriff am: 06.08.2021;

Aus Daten des Europäischen Netzwerkes zur Überwachung von Antibiotikaresistenzen (EARS-Net) , die zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2015 gesammelt wurden, geht hervor, dass sich in Europa jährlich rund 672.000 Menschen mit antibiotikaresistenten Bakterien infizieren. Davon wurden 63,5% mit der Gesundheitsversorgung der Menschen in Verbindung gebracht.⁹ Das übrige Drittel ist quantitativ nicht bestimmten Quellen zuzuordnen.

Die Verringerung des Antibiotikaverbrauchs bei Mensch und Tier gilt als wichtigster Faktor für die Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen und muss ergänzt werden durch Maßnahmen, die die Übertragung von Resistenzen verringern, um die Verbreitung der Antibiotikaresistenzen einzudämmen.¹⁰

Dass es eine Übertragung von Antibiotikaresistenzen von Lebensmittel-liefernden Tieren auf Menschen gibt, ist unbestritten. EU-Berichte der Zuständigen EU-Behörden Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) belegen den Zusammenhang von Antibiotikaeinsätzen und Resistenzen bei Lebensmittel- liefernden Tieren mit dem Vorkommen von Resistenzen bei Menschen bei *Campylobacter* und *Salmonellen*.^{11 12}

Die Studie liefert wissenschaftliche Hintergründe, die die Einschränkung der Anwendung von Reserveantibiotika in der Veterinärmedizin begründen. Damit soll ein Beitrag geleistet werden zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen tierischen Ursprungs in der Lebensmittelkette in Europa.

9 Cassini, A. et al., 2019 (S.56) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. The Lancet Infectious Diseases (S.56)

10 Silva et al.: Determinants of Antimicrobial Resistance among the Different European Countries: More than Human and Animal Antimicrobial Consumption. Antibiotics 2021, 10(7), 834; <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070834>; <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/7/834/htm#B5-antibiotics-10-00834>

11

12 EFSA Journal 2021;19(6):6712; Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and foodproducing animals in the EU/EEA

JIA CRA III 2016-2018; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA)

2. Fragen im Rahmen der aktuellen Rechtssetzung

Die WHO definiert „critically important antimicrobials“ CIA, wenn ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen genutzt wird,

1. die durch Bakterien verursacht wurden, die auf den Menschen von anderen nicht-humanen = tierischen Quellen übertragen werden können, und
2. durch Erreger, die Resistenzgene von nicht-humanen Quellen erwerben können.

Für eine weitere Spezifizierung der CIAs wurde für Kriterium 1 berücksichtigt, ob

- Es zur Behandlung von Infektionen mit hohen Anzahl an Erkrankungsfällen beim Menschen eingesetzt wird, oder
- es üblicherweise im Gesundheitswesen zur Behandlung von Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen eingesetzt wird, für die die antimikrobielle Klasse die einzige oder eine von wenige Alternativen zur Behandlung schwerer Infektionen bei Menschen darstellt;
- es häufig für eine beliebige Indikation in der Humanmedizin verwendet wird, oder
- üblicherweise im Gesundheitswesen bei Patienten mit schweren Infektionen eingesetzt wird.

Für das Kriterium 2 wurde zusätzlich berücksichtigt, ob

- es verwendet wird zur Behandlung von Infektionen beim Menschen, für die es eine hohe Evidenz gibt, dass eine Übertragung der Bakterien oder Resistenzgene aus nicht-humanen Quellen = tierischer Bereich stattfindet.
-

CIAs, die diese Kriterien erfüllen, werden als „highest priority critically important antimicrobials“ (HPCIA) eingestuft. Maßnahmen für den Erhalt der Wirksamkeit sind für diese Wirkstoffe am dringendsten erforderlich.¹³

Auch die OIE (UN-Organisation für Tiergesundheit) und die EMA haben spezifische Kriterien für die Einstufung von Antibiotika entwickelt. Aus der Gesamtschau ergibt sich somit, dass die relevanten sogenannten Reserveantibiotika im Veterinärbereich Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. + 4. Generation und Makrolide sind, während Colistin gemäß UN- Tiergesundheitsorganisation in der Tiermedizin nicht zu den wichtigsten Antibiotika gezählt wird.

¹³ WHO 2018

Abb. 2: Übersicht über die umstrittenen Wirkstoffklassen und die Einordnung ihrer Wichtigkeit aus Sicht der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der EU-Arzneimittelbehörde (EMA) und der Welttiergesundheitsorganisation (OIE)

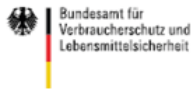
Wirkstoff/ Einordnung	WHO	EMA	OIE
Makrolide	HPCIA - Highest Priority for Human Medicine	C (Caution)	VCIA - Veterinary Critically Important Antimicrobial Agents
Polypeptide (Colistin)	HPCIA - Highest Priority for Human Medicine	B (Restrict)	VHIA - Veterinary Highly Important Antimicrobial Agents
Fluorchinolone	HPCIA - Highest Priority for Human Medicine	B (Restrict)	VCIA - Veterinary Critically Important Antimicrobial Agents
Cephalosporine Generation 3.	HPCIA - Highest Priority for Human Medicine	B (Restrict)	VCIA - Veterinary Critically Important Antimicrobial Agents
Cephalosporine Generation 4.	HPCIA - Highest Priority for Human Medicine	B (Restrict)	VCIA - Veterinary Critically Important Antimicrobial Agents

Quellen: WHO 2018; EMA 2017; OIE 2018

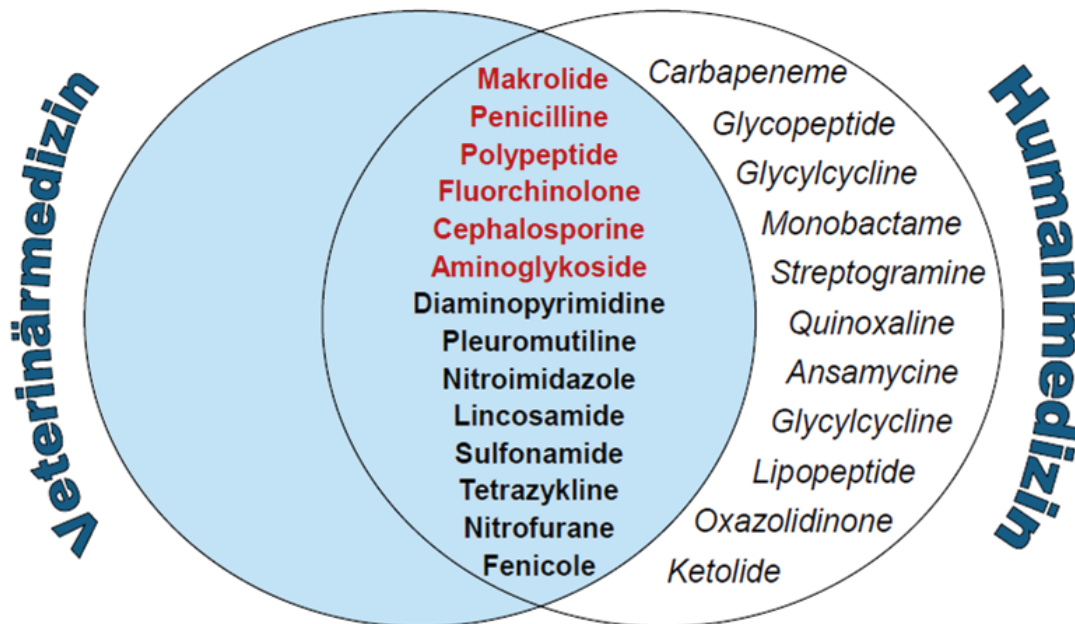
In der folgenden Darstellung sind die Wirkstoffe als Schnittmenge dargestellt, die für Menschen und Tiere zugelassen sind. Davon sind folgende fünf Wirkstoffklassen von der WHO als HPCIA eingestuft und derzeit für Lebensmittel-liefernde Tiere in der EU zugelassen:

1. Makrolide
2. Polypeptide (Colistin)
3. Fluorchinolone
4. Cephalosporine 3. Generation
5. Cephalosporine 4. Generation

Abb. 3: Status Quo des Einsatzes und der Erfassung der Antibiotikaabgabe in Deutschland und der EU (Vortrag von Dr. Jürgen Wallmann BVL, 2018)



Verfügbarkeit von Wirkstoffklassen (WHO, OIE)



Die EU-Kommission formuliert in der EU-Verordnung zu Tierarzneimitteln 2019/6 entsprechende Ziele:

Antimikrobielle Resistenzen gegen Human- und Tierarzneimittel sind in der Union und weltweit ein wachsendes Gesundheitsproblem. Aufgrund der Komplexität des Problems, seiner grenzüberschreitenden Dimension und der hohen wirtschaftlichen Belastung gehen deren Auswirkungen über ihre schwerwiegenden Folgen für die Gesundheit von Mensch und Tier hinaus und sind zu einem globalen Anliegen der öffentlichen Gesundheit geworden, das die gesamte Gesellschaft betrifft und dringend ein koordiniertes bereichsübergreifendes Handeln gemäß dem Konzept „Eine Gesundheit“ erfordert. Diese Maßnahmen umfassen die Stärkung des umsichtigen Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe, die Vermeidung ihrer routinemäßigen prophylaktischen und metaphylaktischen Verwendung, Maßnahmen zur Einschränkung der Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren, die für die Verhütung oder Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen beim Menschen von entscheidender Bedeutung sind, sowie die Förderung von und Anreize für die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe.

(VERORDNUNG (EU) 2019/6 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES, Erwägungsgrund Nr. 41)

*Die missbräuchliche Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe sollte daher verboten sein. Antimikrobielle Arzneimittel sollten zur Prophylaxe nur in genau festgelegten Fällen einem einzelnen Tier oder einer beschränkten Zahl von Tieren verabreicht werden, wenn das Risiko einer Infektion sehr hoch ist und die Folgen wahrscheinlich schwerwiegend sein werden. Antimikrobielle Arzneimittel sollten **nur in Ausnahmefällen zur Prophylaxe** verwendet und dann nur einem einzelnen Tier verabreicht werden. Antimikrobielle Arzneimittel sollten **nur dann zur Metaphylaxe verwendet werden**, wenn das Risiko der Ausbreitung einer Infektion oder einer Infektionskrankheit in **einer** Gruppe von Tieren hoch ist **und wenn keine angemessenen Alternativen zur Verfügung stehen**. Mit solchen Beschränkungen **sollte eine Reduzierung der prophylaktischen und metaphylaktischen Verwendung bei Tieren** möglich sein, damit die Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei Tieren insgesamt zurückgeht. (EU) 2019/6, Erwägungsgrund Nr. 44, Hervorhebungen durch die Autor:innen)*

Aus Sicht der Autor:innen ist es gemäß dieser Erwägung notwendig, *genau festgelegte Fälle* zu definieren, in denen gerade auch Reserveantibiotika *einem einzelnen Tier prophylaktisch* verabreicht werden dürfen. Ebenso ist zu definieren, was *eine beschränkte Zahl von Tieren* und *eine Gruppe* bei der metaphylaktischen Behandlung meint. Wenn Metaphylaxe reduziert werden soll, so sind diese Definitionen unumgänglich und würden auch für den Bereich der Reserveantibiotika dienlich sein können.

Ein Beispiel für diese noch ausstehende Definition könnte sein: Von jährlich 7,5 Mastdurchgängen pro Jahr in einem Betrieb in der Hähnchenmast darf nur ein Durchgang = eine Gruppe metaphylaktisch behandelt werden.

Diese Definitionen "Einzeltierbehandlung" respektive "eine beschränkte Zahl von Tieren" wurden in den von der EU-Kommission vorgelegten Rechtstexten bisher nicht vorgelegt. **Der Umweltausschuss des Europäischen Parlamentes hat mehrheitlich einen Einspruch gegen den delegierten Rechtsakt der Kommission angenommen und damit ermöglicht, dass eine Klärung der entscheidenden Fragen zur Einzeltierbehandlung im Unterschied zur Gruppenbehandlung herbeigeführt wird.** Aus Sicht der Autor:innen wäre es daher wünschenswert, wenn eine Mehrheit im Plenum des EP für den Einspruch stimmen würde und damit einen wichtigen Beitrag zur Klarstellung leistet.

Derzeit wird die VO 2019/6 von einigen so gelesen, dass von der EU festgelegte Reserveantibiotika für die Humanmedizin vorbehalten werden und keinerlei Möglichkeit besteht, diese an Tiere zu verabreichen (Artikel 37(3), 37(5) und 107(5)). Diese Lesart scheint uns im Widerspruch zu stehen zu einer gezielten Bekämpfung der Antibiotikaresistenzen, wo sie am häufigsten entstehen und wo ein hohes Verbreitungsrisiko für Resistenzen besteht: bei der Gruppenbehandlung von Lebensmittel-liefernden Tieren und in der Lebensmittelkette (vgl. Kapitel 5.3). Bei der Einzeltierbehandlung hingegen sind die Risiken für die Resistenzbildung und Ausbreitung deutlich geringer.

Die Autor:innen empfehlen, die VO 2019/6 an den entscheidenden Stellen zu korrigieren oder den Entwurf des delegierten Rechtsaktes

„Drug resistance – criteria for identifying antimicrobial medicines reserved for treating humans“¹⁴ entsprechend risikoorientiert nachzubessern zugunsten einer Differenzierung von Einzeltierbehandlungen und metaphylaktischer Gruppenbehandlung. Anlass für die vorliegende Studie sind Irritationen und fehlende Hintergrundinformationen rund um den genannten delegierten Rechtsakt¹⁵. Der Entwurf der EU-Kommission stößt in Verbänden, aber auch in der allgemeinen Öffentlichkeit auf grundlegendes Unverständnis.

Es wird grundlegend hinterfragt,

- dass der Rechtstext Einzeltierbehandlungen nicht zwischen Gruppenbehandlungen und Metaphylaxe differenziert.
- dass der Text nicht zwischen Lebensmittel-liefernden-Tieren und Heimtieren unterscheidet, obschon zum einen Gruppenbehandlungen und Metaphylaxe nur bei Lebensmittel-liefernden-Tieren verbreitet sind und obschon die Kommission zum zweiten damit abweicht von den Empfehlungen für Lebensmittel-liefernde Tiere der EU-Behörden und der WHO.
- dass hier nicht Differenzierungen erfolgen gemäß Erwägungsgrund Reduktion der Metaphylaxe, Prophylaxe und der Verwendung insgesamt erfolgt.

Im Folgenden zum Verständnis eine nicht autorisierte Übersetzung zentraler Passagen aus dem Anhang zum delegierten Rechtsakt (Fettdruck und kursiv). Der Originaltext des Anhangs zum delegierten Rechtsakt liegt nur in englischer Sprache vor.¹⁶ Die entsprechenden Passagen werden kommentiert durch die Autoren.

‘TEIL C: KRITERIUM DES NICHTESSENTIELLEN BEDARFS FÜR DIE TIERGESUNDHEIT

1. Der antimikrobielle Wirkstoff oder die Gruppe antimikrobieller Wirkstoffe erfüllt dieses Kriterium, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:

(a) Es gibt keine stichhaltigen Beweise für die Notwendigkeit des antimikrobiellen Mittels oder der Gruppe antimikrobieller Mittel in der Veterinärmedizin;

¹⁴ European Commission, 2021. ANNEX to the Commission delegated regulation supplementing Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council by establishing the criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for the treatment of certain infections in hu, Brussels. Verfügbar unter: https://members.wto.org/crnattachments/2021/SPS/EEC/21_2284_01_e.pdf

¹⁵ European Commission, 2021

¹⁶ Englische Version: https://members.wto.org/crnattachments/2021/SPS/EEC/21_2284_01_e.pdf

(b) Das antimikrobielle Mittel oder die Gruppe antimikrobieller Mittel wird zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen bei Tieren verwendet, die bei unsachgemäßer Behandlung zu erheblicher Morbidität oder erheblicher Mortalität führen oder erhebliche Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere oder die öffentliche Gesundheit haben würden, wobei jedoch angemessene alternative Arzneimittel für die Behandlung dieser Infektionen bei der betreffenden Tierart zur Verfügung stehen;'

Im entscheidenden Kriterium gemäß Teil C fehlt die Umsetzung des Ziels und des Wesens der 2019/6 für die Beschränkung bestimmter Antibiotika bei Lebensmittel-liefernden-Tieren wie es die EMA und auch die WHO dringend empfehlen. Mit der vorgeschlagenen Formulierung hebt die Kommission einen tatsächlichen Vorbehalt bestimmter Antibiotika für Menschen aus.

Die Kommission weicht ab von der allgemeinen Formulierung "Alternativen" im Erwägungsgrund und postuliert nur *alternative Arzneimittel* als abzuwägende Alternative. Der Unterschied liegt darin, dass im Bereich Haltung, Zucht und Fütterung zahlreiche Alternativen möglich sind, die aber nach dieser Formulierung nicht einmal in Erwägung gezogen werden dürfen. Damit widerspricht die EU-Kommission dem Rat der EMA, die ein praktikables und praxisnahes Verständnis der Alternativen empfiehlt, die zu prüfen seien wie etwa andere *Managementstrategien* als die Verwendung antimikrobieller Mittel, *um solche Infektionen zu vermeiden, zu behandeln oder zu kontrollieren*.

Zudem ist unklar, ob damit Impfstoffe als Alternative ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

'(c) das antimikrobielle Mittel oder die Gruppe antimikrobieller Mittel wird zur Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen bei Tieren verwendet, die bei unsachgemäßer Behandlung zu begrenzter Morbidität oder begrenzter Mortalität führen würden, und es liegen wissenschaftliche Erkenntnisse vor, die belegen, dass ein überwiegendes Interesse der öffentlichen Gesundheit an der Nichtverwendung des Mittels besteht.'

Die Beweislast wird umgekehrt und es muss belegt werden, dass ein überwiegendes Interesse der öffentlichen Gesundheit an der Nichtverwendung des Mittels besteht. Das ist nicht nachvollziehbar. Im Sinne des Verbraucherschutzes sollte der Inverkehrbringende und Anwendende von Reserveantibiotika bei Lebensmittel-liefernden-Tieren nachweisen, dass die öffentliche Gesundheit gemäß Erwägungsgrund 41 durch sein Handeln nicht belastet wird.

Damit steht diese Formulierung auch im Widerspruch zu Art. 37, 2f der die Zulassung von einem Nachweis abhängig macht, dass bei einer Risikoabwägung der Nutzen des Tierarzneimittels für die Tiergesundheit höher ist als das Risiko für die öffentliche Gesundheit durch die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen.

***‘2. Die Bestimmungen gemäß Nummer 1 gelten, wenn es sich bei dem betreffenden antimikrobiellen Mittel oder der betreffenden Gruppe von antimikrobiellen Mitteln um eines der folgenden Mittel handelt:
(a) ein antimikrobieller Wirkstoff oder eine Gruppe antimikrobieller Wirkstoffe, die in zugelassenen Tierarzneimitteln enthalten sind;
(b) ein antimikrobieller Stoff oder eine Gruppe von antimikrobiellen Stoffen, die in für den Menschen zugelassenen Arzneimitteln enthalten sind, die außerhalb der Bedingungen ihrer Zulassung an Tiere verabreicht werden können’***

Der Umweltausschuss des Europäischen Parlamentes hat mehrheitlich einen Einspruch¹⁷¹⁸ angenommen gegen den delegierten Rechtsakt und damit ermöglicht, dass eine Klärung der kritisierten Punkte und offener Fragen herbeigeführt wird.

3. Internationale Definition von Reserveantibiotika im Zusammenhang mit Lebensmittel-liefernden-Tieren

Die Kriterien für Wirkstoffe auf der aktuellen Liste der HPCIA¹⁹ wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Rahmen eines umfangreichen Verfahrens erarbeitet und mündete in der 6. Revision der Liste der CIA mit Ausweisung der HPCIA.²⁰²¹

Auch die OIE hat im Jahr 2007 eine Liste vorgelegt mit kritischen Wirkstoffen für Lebensmittel-liefernde Tiere.²²

Seit dem Jahr 2015 diskutiert die WHO/FAO Arbeitsgruppe Codex Alimentarius Leitlinien für eine Risikoanalyse für Antibiotikaresistenzen in der Lebensmittelkette, in denen auf die WHO Liste verwiesen wird.²³ Hintergrund bilden Studien, die vor einem post-antibiotischen Zeitalter warnen, auf das wir zugehen, wenn politische Entscheider und Entscheiderinnen untätig bleiben. Diese Gefahr wird offenbar bereits gesehen und mit Blick auf den internationalen Lebensmittelhandel kritisch eingeordnet.

17 Criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for treatment of certain infections in humans, EMA/CVMP/158366/2019

18 European Parliament, 2019. Motion for a resolution B6-0437/2007, 2718(2018), pp.1–3. Verfügbar unter: https://martin-haeusling.eu/images/210706_Draft_resolution_-_Objection_DA_on_antimicrobials_2021.pdf

19 WHO 2018

20 Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th Revision 2018; Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use.

21 WHO 2018

22 OIE, 2007. OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance. World Organization for Animal Health.

23 JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME AD HOC CODEX INTERGOVERNMENTAL TASK FORCE ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE, Sixth Session Busan, Republic of Korea, 10-14 December 2018 MATTERS ARISING FROM FAO, WHO AND OIE INCLUDING THE REPORT OF THE JOINT FAO/WHO EXPERT MEETING (IN COLLABORATION WITH OIE) ON FOODBORNE ANTIMICROBIAL RESISTANCE und Proposed draft revision of the Code of Practice to Minimize and Contain Foodborne Antimicrobial Resistance (CXC 61-2005)

Solche politisch sensiblen Daten und Enthüllungen aus der Forschung über AMR in der Lebensmittelkette werden unweigerlich den „Lebensmittelhandel“ ins Rampenlicht rücken. Im besten Fall kann die Handelspolitik dazu beitragen, dass höhere Sicherheitsstandards, eine bessere Lebensmittelqualität und sicherere Produkte. Aber die Verbreitung von AMR-Mikroorganismen könnte eine der größten Herausforderungen für den Handel mit sicheren Lebensmitteln darstellen und zu Handelsunterbrechungen und finanziellen Verlusten führen.²⁴

Nichtregierungsorganisationen fordern mit Blick auf viele Länder mit schwachen Gesundheitssystemen, die potentiell kontaminierte Fleischprodukte aus der EU erhalten: „Ein Export kontaminierter und damit potentiell gesundheitsgefährdender Nahrungsmittelprodukte sollte nach dem Menschenrecht auf angemessene Nahrung nicht stattfinden.“²⁵

Gemäß dem Vorsorgeprinzip der Europäischen Union hat der Staat und damit die EU-Kommission die Pflicht, bekannte Gefahren vor dem Eintreten von Schäden bei Menschen einzugrenzen im Sinne geeigneter Gegenmaßnahmen.

Schließlich erarbeitete eine Expertengruppe unter Leitung der WHO Leitlinien für den Gebrauch von Antibiotika in Lebensmittel-liefernden-Tieren²⁶. Die Leitlinien sehen vor, HPCIA nicht bei Lebensmittel-liefernden-Tieren einzusetzen. In der EU-Tierarzneimittelverordnung ist gleichfalls ein Vorbehalt vorgesehen, bestimmte Antibiotikawirkstoffe nur in der Humanmedizin einzusetzen. Wie aus den vorgenannten Dokumenten ersichtlich wird, geht es bei der Diskussion um Risiken wegen Antibiotikaresistenzen bei Tieren ausdrücklich um Lebensmittel-liefernde Tiere und um Lebensmittel. Es geht **nicht** um Heim- und Hobbytiere.

Die Federation of Veterinarians of Europe (FVE) hat Guidelines für die Anwendung von Antibiotika verabschiedet und sich dafür ausgesprochen, die von der WHO definierten HPCIA nur nach einem Sensitivitätstest als allerletztes Mittel und nur ausnahmsweise off-label zu verschreiben.²⁷ Auch Dr. Andreas Palzer, Vorstandsmitglied im Bundesverband praktizierender Tierärzte, BPT in Deutschland, sieht unabhängig von der Bedeutung der Nutzung der HPCIA in der Veterinärmedizin für die Resistenzentwicklung die Tierärzte in der Pflicht, den Antibiotikaverbrauch weiter zu reduzieren. Er verweist auf die Notwendigkeit die Forschung nach Alternativen zu intensivieren und die Widerstandsfähigkeit der Nutztiere zu verbessern.²⁸

24 Joosten, P. et al., 2020. Antimicrobial usage and resistance in companion animals: A cross-sectional study in three european countries. Antibiotics. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473514/> (Eigene Übersetzung DUH)

25 Germanwatch, 2019 Analyse von Hähnchenfleisch auf antibiotikaresistente Erreger. Mehr als jede zweite Fleischprobe mit Antibiotikaresistenzen kontaminiert - darunter Colistin-Resistenzen

















26 WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

27 https://fve.org/cms/wp-content/uploads/FVE_sheet_vet_doctor_dentist_EN_november_2014_web.pdf

28 Internationale Schweinefachtagung 2019; Vortrag PD Dr. habil. Andreas Palzer; <https://eaphm.org/document/download/7596af41-a6f9-4c36-8bb6-007453761bce/3416>

Tab. 1: WHO-Richtlinien zur Verwendung medizinisch wichtiger antimikrobieller Mittel bei Lebensmittel-liefernden-Tieren: Klassifizierung und Priorisierung der medizinisch wichtigen Antibiotika (WHO 2017 S.4)

WHO classification and prioritization of medically important antimicrobials

			Recommendation I			
			Reduce overall use			
			Recommendation 2	Recommendation 3	Recommendation(s) 4	
			Growth Promotion use	Prevention use [†] (In absence of disease)	a. Control use (In presence of disease)	b. Treatment use (In presence of disease)
Medically Important Antimicrobials	Critically Important	Highest Priority				
		High Priority				
	Highly Important					
	Important					



Complete restriction.



Responsible and prudent use.

†

The use may be permitted if a veterinary professional familiar with the disease history in the herd judges that a high risk of contraction of a particular infectious disease exists. The antimicrobials used should start with those of least importance for human medicine.

*

The use may be permitted if no other drug from lower categories is available to treat infected animals or to prevent dissemination of diagnosed disease within groups of animals.

4. Antibiotika mit höchster Priorität für die Humanmedizin

Antibiotikaklassen

Die Kriterien für Wirkstoffe auf der Liste der HPCIA wurden von der WHO im Rahmen eines umfangreichen Verfahrens erarbeitet und mündete in der 6. Revision der Liste der CIA mit Ausweisung der Critically Important Antimicrobials Highest Priority for Human Medicine, HPCIA²⁹. Diese Antibiotika wirken bei Menschen meist dann noch, wenn andere Antibiotika bereits nicht mehr anschlagen.

Tab. 2: WHO-Reserveantibiotika für die Humanmedizin 6. Revision: Zusammenfassung der Kategorisierung und Priorisierung von Antibiotika, die als kritisch wichtig, sehr wichtig und wichtig kategorisiert sind (WHO 2019, S.2)³⁰

WHO Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th revision

Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR)

November 2018

Summary of categorization and prioritization of antimicrobials categorized as Critically Important, Highly Important and Important

Antimicrobial class		Criterion / Prioritization factor (Yes=●)					
		C1	C2	P1	P2	P3	
Critically Important	CRITICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS						
	HIGHEST PRIORITY						
	Highest Priority	Cephalosporins (3 rd , 4 th and 5 th generation)	●	●	●	●	●
		Glycopeptides	●	●	●	●	●
		Macrolides and ketolides	●	●	●	●	●
		Polymyxins	●	●	●	●	●
		Quinolones	●	●	●	●	●
	HIGH PRIORITY						
	Aminoglycosides	●	●		●	●	
	Ansamycins	●	●	●	●		
	Carbapenems and other penems	●	●	●	●		
	Glycylcyclines	●	●	●			
	Lipopeptides	●	●	●			
	Monobactams	●	●	●			
	Oxazolidinones	●	●	●			
	Penicillins (antipseudomonal)	●	●		●		
	Penicillins (aminopenicillins)	●	●		●	●	
	Penicillins (aminopenicillins with β-lactamase inhibitors)	●	●		●	●	
	Phosphonic acid derivatives	●	●	●	●		
	Drugs used solely to treat tuberculosis / mycobacterial diseases	●	●	●	●		
Highly Important	HIGHLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS		C1	C2	P1	P2	P3
	Amphenicols		●				
	Cephalosporins (1 st and 2 nd generation) and cephamycins		●				
	Lincosamides		●				
	Penicillins (amidopenicillins)		●				
	Penicillins (anti-staphylococcal)		●				
	Penicillins (narrow spectrum)		●				
	Pseudomonic acids		●				
	Riminoenzymes	●					
	Steroid antibacterials		●				
	Streptogramins		●				
	Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations		●				
	Sulfones	●					
	Tetracyclines	●					
	Important	IMPORTANT ANTIMICROBIALS		C1	C2	P1	P2
Aminocyclitols							
Cyclic polypeptides							
Nitrofur derivatives							
Nitroimidazoles							
Pleuromutins							

C1

Criterion 1

The antimicrobial class is the sole, or one of limited available therapies, to treat serious bacterial infections in people.

C2

Criterion 2

The antimicrobial class is used to treat infections in people caused by either: (1) bacteria that may be transmitted to humans from nonhuman sources, or (2) bacteria that may acquire resistance genes from nonhuman sources.

P1

Prioritization factor 1

Large number of people in the community or in certain high-risk populations (e.g. patients with serious infections in health care settings), who are affected by diseases for which there are very limited antimicrobial choices.

P2

Prioritization factor 2

High frequency of use of the antimicrobial class for any indication in human medicine or in certain high-risk groups (e.g. patients with serious infections in health care settings), since use may favour selection of resistance.

P3

Prioritization factor 3

The antimicrobial class is used to treat infections in people for which there is already extensive evidence of transmission of resistant bacteria (e.g. non-typhoidal *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp.) or resistance genes (high for *E. coli* and *Enterococcus* spp.) from non-human sources.

NA: Faktor nicht anwendbar

²⁹ WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals, Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (LINK) S.4

³⁰ World Health Organisation, 2019. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th Revision 2018, Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>

Im Jahr 2017 verfasste die WHO Leitlinien zur Verwendung medizinisch wichtiger antimikrobieller Mittel bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren³¹, im Folgenden WHO Leitlinien für CIA bei Lebensmittel-liefernden-Tieren genannt. Die Basis für die Leitlinien bilden umfangreiche Studien über die Entstehung, Verbreitung und Übertragung von antimikrobiellen Resistenzgenen zwischen Menschen und nicht-menschlichen Reservoirten. Dabei wurde jeweils abgewogen zwischen der Notwendigkeit zum Schutz der menschlichen Gesundheit einerseits und welche unerwünschten Folgen bei Lebensmittel-liefernden-Tieren zu erwarten sind, wenn HPCIA dort nicht eingesetzt werden. Die WHO ist bei ihrer Einstufung zu dem Ergebnis gekommen, dass potenziell unerwünschte Folgen, die mit einem Verbot der Reserveantibiotika bei Lebensmittel-liefernden-Tieren einhergehen, relativ geringe nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Tiere haben.

Auch die OIE hat eine Liste der für die Veterinärmedizin kritischen Wirkstoffe (VCIA) ³² vorgelegt, die ebenso wie die WHO-Liste der HPCIA immer wieder überprüft wird.

Die Überschneidungen der VCIA (Veterinary Critically Important Antimicrobial Agents) auf der OIE-Liste mit der WHO Liste für HPCIA betrifft derzeit:

- Fluorchinolone
- 3. und 4. Generation der Cephalosporine
- Makrolide
- Eine Stufe weniger wichtig als Wirkstoffe mit hoher Wichtigkeit (VHIA: Veterinary Highly Important Antimicrobial Agents) sind die sog. POLYPEPTIDES CYCLIC eingeordnet,
- Polymixin
- Colistin

Polypeptide, in Europa bei Lebensmittel-liefernden-Tieren im wesentlichen nur Colistin, sind von höchster Wichtigkeit für die Humanmedizin sind, nicht aber für die Tiermedizin. Damit wäre ein erstes wesentliches Argument für einen Vorbehalt für die Humanmedizin in Europa gegeben.

Eine Abwägung, ob ein Verbot der Reserveantibiotika bei Lebensmittel-liefernden-Tieren auch relativ geringe Auswirkungen auf die Gesundheit von Menschen hätte, wird hier nicht vorgenommen.

³¹ World Health Organization, 2017. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258970/9789241550130-eng.pdf>

³² OIE, 2007. OIE List of Antimicrobials of Veterinary Importance. World Organization for Animal Health.

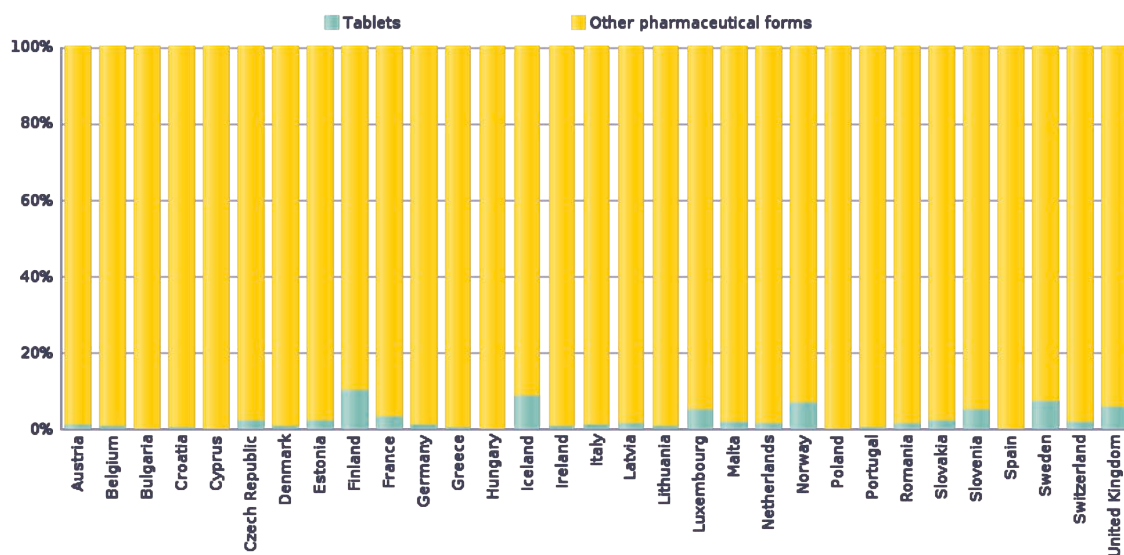
Der Gesamtverbrauch von Colistin beim Menschen (unter Berücksichtigung der topischen, inhalativen und systemischen Verabreichungswegen) variiert stark zwischen den Ländern der Europäischen Union/des Europäischen Wirtschaftsraum (EU/EWR), hat sich in einigen EU/EWR-Ländern zwischen 2010 und 2014 verdoppelt. Hintergrund ist die Zunahme von Erkrankungen durch gramnegative multiresistente Erreger (EMA/CVMP/CHMP/231573/2016).³³

Die Colistinresistenz auf dem *mcr-1*-Gen ist besonders häufig bei Tieren und auf Fleisch zu finden, während diese Resistenz bei Menschen noch selten ist. Der viel häufigere Einsatz von Colistin in der Tierhaltung gilt als Grund dafür. Das *mcr-1*-Gen kann vom Tier zum Menschen übertragen werden.³⁴

5. Antibiotikaverbrauch

5.1 Antibiotikaverbrauch bei Haustieren (Companion Animals)

Tab. 3: Umsatzverteilung in Tonnen Wirkstoff, aufgeteilt in Tabletten (wird fast ausschließlich bei Haustieren verwendet) und alle anderen Darreichungsformen (wird hauptsächlich bei Lebensmittel-liefernden Tieren, einschließlich Pferden verwendet), nach Ländern für 2018 (ESVAC Business Intelligence database 2021)³⁵



³³ EMA 2016, Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health EMA/CVMP/CHMP/231573/2016, Seite 5

³⁴ EMA, 2016, S.5

³⁵ <https://esvacbi.ema.europa.eu/analytics/saw.de>

Den Daten von ESVAC zufolge liegt der Anteil der für Haustiere bzw. Kleintiere verkauften Antibiotikamenge an allen Antibiotikaverkäufen 2018 bei rund einem Prozent.

Eine Studie (Joosten et al. 2020)³⁶ an 303 Hunden und Katzen in den Niederlanden, Belgien und Italien ergab,

- dass 81 % der Tiere im Untersuchungszeitraum von einem Jahr keine Antibiotika erhielten, 19 % der Tiere wurden antibiotisch behandelt.
- der Antibiotikaverbrauch bei Haustieren ist im Vergleich zu Schweine- und Geflügelbetrieben eher gering
- wenn dennoch ein antimikrobielles Mittel eingesetzt wurde, handelte es sich häufig um eine HPCIA
- In diesen drei Ländern war der Trend zu beobachten: Wenn mehr Antibiotika bei Lebensmittel-liefernden Tieren eingesetzt werden, erhalten auch Haustiere mehr Antibiotika. Dieser Trend geht einher mit höheren Resistenzraten bei Haustieren in den Ländern mit einem insgesamt hohen Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin. Die Autor:innen schlussfolgern vor diesem Hintergrund, dass Resistenzen bei Haustieren auch durch andere Faktoren bedingt sein könnten, als nur den direkten Selektionsdruck durch die Antibiotikabehandlung bei Katzen und Hunden.

5.2 Reserveantibiotikaverbrauch bei Lebensmittel-liefernden Tieren

Die Bemühung um eine Reduktion des Antibiotikaeinsatzes hat in vielen Mitgliedsstaaten der EU zu gesetzlichen Initiativen geführt. Benchmarkingsysteme und die Einführung von Maßnahmenplänen haben den Druck auf die Anwender erhöht.

Nach der erfreulichen Antibiotikareduktion während der Jahre 2011-2018 liegt in vielen Mitgliedsstaaten der Verbrauch an Antibiotika bei Lebensmittel-liefernden Tieren insgesamt mit 108 mg je Kilo Lebendgewicht Tiermasse 22 mg unterhalb des Verbrauchs bei Menschen (130 mg je Kilo Gesamtkörpergewicht der Bevölkerung).

³⁶ Joosten et al. 2020

Der Verbrauch von HPCIA mit höchster Priorität bei Menschen liegt nach aktuellen Daten bei Tieren bei 14,7 mg je Kilogramm Tiergewicht und damit 5 mg unter dem Verbrauch in der Humanmedizin. **Colistin bildet dabei eine gegenteilige Ausnahme. Der Mehrverbrauch an Colistin (Gruppe der Polymyxine) bei Lebensmittel-Tieren lag 2017 in Europa mit 3,2 mg /kg PCU bei Weitem höher als bei Menschen (0,06 mg/kg PCU).** Dabei verzichten eine ganze Reihe Länder auf Colistineinsätze bei Lebensmittel-liefernden Tieren, so dass der Verbrauch extrem stark divergiert zwischen 0 bis 14.9 (median 1.5) mg/kg Tiergewicht (ECDC/EFSA/EMA REPORT 2021, S. 51). Sechs Länder der EU liegen deutlich oberhalb der Empfehlung der EMA von maximal 5 mg/kg Tiergewicht, darunter Deutschland.

In Deutschland wird der Verlauf der Verbräuche an Reserveantibiotika im Deutschen Tierärzteblatt (2019) wie folgt beschrieben: "Bei den Fenicolen, Makroliden und Polypeptidantibiotika (v.a. Colistin) gab es seit 2015 jedoch wieder Anstiege der Abgabemengen, sodass bei den Fenicolen faktisch das Ausgangsniveau von 2011 mit 6,0 t erreicht wurde. Bei den Makroliden war seit 2015 ein Anstieg um 6,2 t und bei den Polypeptidantibiotika von 4,7 t zu verzeichnen. Der Trend zu einer Erhöhung des Anteils an parenteral zu verabreichenden Antibiotika setzt sich minimal fort, dennoch stellten die zur oralen Gabe zugelassenen Antibiotika mit ca. 90 Prozent nach wie vor die größte Gruppe dar."³⁷

Die gesetzliche Einführung von Nachweisen (Resistogramm), die den Einsatz von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation begründen müssen, hat in Deutschland in den letzten Jahren bei diesen Wirkstoffen zu einer deutlichen Reduzierung geführt.

Dänemark und die übrigen skandinavischen Länder verwenden so gut wie keine Fluorchinolone bzw. Cephalosporine der dritten und vierten Generation bei Nutztieren.³⁸

5.3 Risiko für Verschleppung von Antibiotikarückständen und für Resistenzbildung bei Gruppenbehandlung höher

Reserveantibiotika werden in Europa zumeist als Vormischung im Futter oder als Pulver oder Lösung verkauft. Für die Wirkstoffklassen Colistin beträgt der Anteil oraler Verabreichungsformen 99 %, für Fluorchinolone und andere Chinolone 79,9 % und für Makrolide 91,4 % (Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018, Tenth ESVAC report). Cephalosporine werden auf anderem Wege verabreicht.

³⁷ Wallmann, J., Bode, C. & Heberer, T., 2020. Abgabemengenerfassung von Antibiotika in Deutschland 2019. Deutsches Tierärzteblatt, 68(9), pp.1102–1109.

³⁸ EMA: Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018 – Trends from 2010 to 2018 – Tenth ESVAC report https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf

Die Bezeichnung orale Gabe beschreibt die Verabreichung der Antibiotika über das Maul bzw. den Schnabel eines Tieres und damit über Futter oder Tränkewasser, und damit i.d.R. an ganze Tiergruppen. Dies birgt das Risiko der Verschleppung von Antibiotikarückständen und –resistenzen in den Rohr- und Leitungssystemen. Zudem ist eine ungenaue Dosierung nicht auszuschließen, weil die individuelle Futter- und Wasseraufnahme eines Tieres in großen Gruppen nicht überprüft werden kann (Heller et al 2017).³⁹ Somit ist auch eine Überprüfung, ob ein Antibiotikum in therapeutisch korrekter Dosis das kranke und vielleicht liegende, appetitlose Tier erreicht hat, nicht möglich. Insbesondere Unterdosierungen tragen zur Bildung von Antibiotikaresistenzen bei. Das Einzeltier wird daher bei der Gruppenbehandlung mit Antibiotika nicht in dem Maße sicher versorgt wie es in kleineren Tierbeständen bei einer Einzeltierbehandlung möglich wäre. Damit besteht ein höheres Risiko für die Bildung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen durch die Gruppenbehandlung, die gewöhnlich als Metapylaxe an die ganze Tiergruppe verabreicht wird, wenn einige wenige Tiere Symptome zeigen.

Therapiehäufigkeit steigt mit Größe des Tierbestandes (Deutschland)

In Deutschland wird als einzigem Land in der EU und weltweit erhoben, wie häufig Antibiotika in einer Tierhaltung eingesetzt werden (Therapiehäufigkeit). Die jüngste Auswertung der zugrundeliegenden deutschen Arzneimittelgesetzesnovelle (AMG 2014) ergab klare Hinweise darauf, welcher Anteil der Betriebe **ohne Antibiotika-Anwendung** Tiere gemästet hat.

Die folgende Darstellung aus "Beiträge zur Evaluierung der 16. AMG-Novelle – Themenkomplex 1" (BMEL 2019) zeigt für Betriebe, deren Größenordnung bekannt war, dass nur 5,8 % der großen Kälbermastbetriebe (Rinder bis 8 Monate) ohne Antibiotika-Anwendung auskamen, während mit 29,3 % rund ein Drittel der kleinen Kälbermastbetriebe in Deutschland ohne Antibiotika wirtschafteten. Bei Ferkeln zeigt sich, dass nur 1,2 % der großen Ferkelbetriebe bis 30 kg ohne Antibiotika-Anwendung auskamen, während das Drittel der deutschen Ferkelaufzuchtbetriebe mit den kleinsten Tierbeständen zu 9,6 % auf Antibiotika verzichten konnte.

In der Hühner- und Putenmast zeichnet sich auch ein Gefälle ab, allerdings erhielten durch alle Größenordnungen hindurch mehr als 9 von 10 Masthühnern und mehr als 9 von 10 Mastputen in Deutschland Antibiotika. Der Anteil der Reserveantibiotika beträgt nach Aussage des Bundeslandwirtschaftsministeriums (BMEL 2019) mehr als 40 % der Gesamtverbrauchsmenge an Antibiotika in der Geflügelmast in Deutschland.⁴⁰

³⁹ Porcine Health Manag. 2017; 3: 20.; Published online 2017 Oct 3. doi: 10.1186/s40813-017-0067-0: "Effect of antimicrobials administered via liquid feed on the occurrence of sulphonamide and trimethoprim resistant Enterobacteriaceae: case-control study".

Oliver Heller, Roger Stephan, Sophie Thanner, Michael Hässig, Giuseppe Bee, Andreas Gutzwiller and Xaver Sidler; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625779/>

⁴⁰ <https://www.bmel.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2019/157-reserve-antibiotika.html>

Abb. 4: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für die Änderung der gemittelten Therapiehäufigkeit. Nicht enthalten sind Betriebe deren Betriebsgröße unbekannt war. Tier- und Nutzungsarten gemäß § 58 AMG, Betriebsgrößeneinteilung in je ein Drittel der dokumentationspflichtigen Mastbetriebe.

Nutzung	Betriebs- größe	Betriebe gesamt	Betriebe ohne AB-Anwendung	
			Anzahl	Anteil
Rinder (bis 8 Mo)	klein	1.032	302	29,3 %
Rinder (bis 8 Mo)	mittel	1.670	267	16,0 %
Rinder (bis 8 Mo)	groß	2.022	118	5,8 %
Rinder (ab 8 Mo)	klein	2.778	1.886	67,9 %
Rinder (ab 8 Mo)	mittel	3.651	1.920	52,6 %
Rinder (ab 8 Mo)	groß	3.736	1.175	31,5 %
Schweine (bis 30 kg)	klein	1.435	138	9,6 %
Schweine (bis 30 kg)	mittel	1.732	68	3,9 %
Schweine (bis 30 kg)	groß	1.691	20	1,2 %
Schweine (über 30 kg)	klein	3.734	528	14,1 %
Schweine (über 30 kg)	mittel	4.666	358	7,7 %
Schweine (über 30 kg)	groß	4.929	168	3,4 %
Hühner	klein	397	26	6,5 %
Hühner	mittel	419	12	2,9 %
Hühner	groß	436	6	1,4 %
Puten	klein	226	16	7,1 %
Puten	mittel	243	5	2,1 %
Puten	groß	245	3	1,2 %

Quelle: BMEL 2019, Evaluierung des AMG⁴¹

Auch eine jüngere Untersuchung der Therapiehäufigkeit in Deutschland bestätigt durchweg bei allen Tierarten und allen Nutzungsrichtungen für größere Betriebe eine höhere Therapiehäufigkeit als für kleinere Betriebe (Kasabova et al.)⁴². Obschon die Abgabebelege der einzelnen Betriebe für die aktuelle Untersuchung eingesehen wurden, enthält dieser neue Bericht keine Informationen zum Anteil der Reserveantibiotika an der Gesamtmenge der verbrauchten Antibiotika und bleibt somit mit Blick auf wesentliche Informationen hinter der Evaluierung des Arzneimittels (BMEL 2019) zurück.⁴³

⁴¹ BMEL 2019, Beiträge zur Evaluierung der 16. AMG-Novelle – Themenkomplex 1, S. 58

⁴²

⁴³ Kasabova et al.: Entwicklung des Antibiotikaeinsatzes in der Nutztierhaltung. Deutsches Tierärzteblatt | 2021; 69 (8), 921-925, https://www.deutsches-tieraerzteblatt.de/fileadmin/resources/Bilder/DTBL_08_2021/PDFs/DTBL_08_2021_Antibiotikaeinsatz.pdf

Leider sind die Aussagen zur Therapiehäufigkeit in Deutschland nicht vergleichbar mit anderen Ländern, weil die Erfassung der Therapiehäufigkeit kein medizinisch übliches Erfassungskriterium ist. Die medizinisch relevante Größe ist die Dosis je Körpergewicht in einem Behandlungszeitraum wie sie von den drei europäischen Institutionen EMA, ECDC und EFSA berechnet bzw. verwendet werden. Diese ist in Deutschland zwar theoretisch lesbar, da Tierärzte und Tierhaltende diese Daten dokumentieren müssen. Allerdings sind sie nicht öffentlich zugänglich und leider auch nicht in Fachzeitschriften wie dem Deutschen Tierärzteblatt veröffentlicht.

Polymyxine (Colistin) – fast nur bei Tieren eingesetzt und mit Resistenzbildung verbunden

Im Jahr 2015 wurde im Fachmagazin *The Lancet Infectious Diseases*⁴⁴ der Nachweis geführt, dass Colistin-Resistenzen mit Hilfe des übertragbaren Gens *mcr-1* erfolgen können. Dieses mobile-Gen wurde in China erstmals beschrieben. Bei Darmbakterien überträgt das *mcr-1*-Gen eine Resistenz gegen das Antibiotikum Colistin. In China wurde der Genabschnitt sowohl beim Menschen als auch bei Tieren und auf Lebensmitteln gefunden. Die Autoren des Fachartikels im *Lancet* führten das Vorkommen dieses Gens auf den häufigen Einsatz von Colistin in der chinesischen Tierhaltung zurück. In Deutschland wird das Polypeptid-Antibiotikum Colistin vor allem bei Lebensmittelliefernden-Tieren zur Behandlung von Darmerkrankungen eingesetzt in einer hohen durchschnittlichen Dosierung von rechnerisch 8,6 mg Colistin je kg Tiergewicht 2018 (ESVAC). Dänische Behörden hatten bereits Ende 2015 in Proben von Geflügelfleisch aus Deutschland das *mcr-1*-Gen gefunden. Untersuchungen in England und in den Niederlanden bestätigten weitere Funde. Die erstmals in China beschriebenen mobilen Resistenzen auf übertragbaren Genabschnitten scheinen demnach auch in Europa seit Jahren verbreitet.

Die rasche Übertragbarkeit von Colistin-Resistenzen ist von großer Bedeutung bzw. ein Risiko für die Humanmedizin. "In der Humanmedizin kommt Colistin als Antibiotikum speziell bei Carbapenem-resistenten Enterobakterien zum Einsatz, wenn diese gegen andere, für den Menschen besser verträgliche, Antibiotika unempfindlich sind." (BfR 2016).⁴⁵ Damit zählt Colistin zu den letzten wirksamen Antibiotika, wenn sogar Carbapeneme nicht mehr wirken.

⁴⁴ Liu, Y.Y. et al., 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*.

⁴⁵ Bundesinstitut für Risikobewertung, 2016. Übertragbare Colistin-Resistenz in Keimen von Nutztieren in Deutschland. BfR. Verfügbar unter: https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2016/01/uebertragbare_colistin_resistenz_in_keimen_von_nutztieren_in_deutschland-196144.html [Zugriff am: August 11, 2021].

Die zunehmende Bedeutung von Colistin betont auch das Robert-Koch-Institut (RKI):

„Wenn die Häufigkeit der Resistenz gegen neuere Cephalosporine weiter ansteigt, dann bleiben infolge der Mehrfachresistenz gegen weitere Antibiotika letztlich nur noch die Carbapeneme zur Behandlung im Falle einer Infektion. Allerdings zeichnen sich auch mit dem Erwerb von Carbapenemresistenzen bedrohliche Resistenzentwicklungen ab, die zu Infektionen führen, die letztlich kaum mehr antibiotisch zu behandeln sind.“^{46 47}

Während Carbapeneme nicht für Lebensmittel-liefernde-Tiere in der EU zugelassen sind, werden Polymyxine (Colistin) in der EU fast ausschließlich bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren eingesetzt. Der Durchschnittsverbrauch von Polymyxinen bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren überstieg 2018 mit 3,4 mg/ kg Tiergewicht (Populationskorrigiert) den Verbrauch bei Menschen (0,2 mg/kg Körpergewicht Populationskorrigiert) um ein vielfaches. Die 17fach höhere Verbrauchsmenge bei Lebensmittel-liefernden Tieren wurde erst erreicht, nachdem der Verbrauch an Polymyxinen bei Tieren zwischen 2011 und 2018 um fast 70 % gesenkt wurde.⁴⁸ Von einer Verschlechterung der Tiergesundheit oder von einer erhöhten Morbidität oder Mortalität bei Tieren im Zuge dieser Reduktion um 70 % wurde nicht berichtet. Dies weist deutlich auf die Verzichtbarkeit von Colistin hin.

Dabei werden auch aktuell große Unterschiede zwischen den Ländern beobachtet. Einige Länder meldeten aktuell gar keinen Verbrauch von Colistin bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren. Andere Länder liegen weit oberhalb der Empfehlung der EMA von 2016, die bei maximal 5 mg Colistin je kg Tiergewicht liegt. In Dänemark und England wird Colistin bei Lebensmittel-liefernden-Tieren nicht mehr eingesetzt.

Wissenschaftler:innen aus Deutschland fordern angesichts der Resistenzlage eine weitere Einschränkung der Reserveantibiotika in der Tiermedizin.⁴⁹

Der Verbrauch an Colistin bei Lebensmittel-liefernden Tieren insgesamt sowie speziell bei Geflügel und Schweinen war in den Jahren 2014-2018 signifikant mit Polymyxinresistenzen bei E.coli von Lebensmittel-liefernden Tieren verbunden (Abbildung 2).⁵⁰

Die Empfehlung der EMA⁵¹ für maximal 5 mg/ kg PCU⁵² wird in einigen Ländern massiv überschritten, darunter auch in Deutschland (8,6 mg/ kg Lebensmittel-lieferndes-Tier in 2018).⁵³

46 / 47 Robert Koch Institut, 2016. Bedeutung von LA-MRSA und ESBL-bildenden Enterobacteriaceae bei Masttieren für den Menschen (2.5.2016). Robert Koch Institut. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html;jsessionid=7ABEA88B9D5EEB811774CCAE452B020F.internet092?nn=2374030#doc2774670bodyText14 [Zugriff am: August 15, 2021].

48 ESAC 2020

49 Tenhagen et al.: Antibiotikaresistenz von E. coli aus Rinderpopulationen in Deutschland. Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere. 2020 Aug; 48(4): 218–227. doi: 10.1055/a-1197-5701 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655263/>

50 ECDC, EFSA and EMA. 2021 Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018. Stockholm, Parma, Amsterdam

51 EMA 2016

52 EMA 2016

53 ECDC, EFSA and EMA 2021

Dass eine relevante Nutztierhaltung auch ohne Colistin oder mit weniger als 1 mg/kg geht, zeigen hingegen mehr als 10 europäische Länder wie etwa die Niederlande und Dänemark. Demnach stellt sich die Frage, welche Legitimation für einen Einsatz dieses zunehmend wichtigen Wirkstoffes der Humanmedizin in der Fleischerzeugung angeführt wird, der über die Null-Grenze bzw. diese absolute Minimierung hinausgeht. Verschiedene Berichte über die Reduktion von Reserveantibiotika durch längere Säugezeiten bei Ferkeln, bessere Hygiene und intensivere Tierbetreuung belegen, dass ein Verzicht machbar ist.⁵⁴

Warum verbrauchen einige Länder besonders viel Colistin bei Lebensmittel-liefernden Tieren?

Erste Antworten bietet ein Beitrag im Deutschen Tierärzteblatt (2019; 67 (8))⁵⁵ „Anmerkungen zur Verwendung von Colistin beim Geflügel“ an. Hier wird eine ungünstige Resistenzlage beschrieben für mögliche Antibiotika, die anstelle von Colistin eingesetzt werden könnten. Dies wirft die Frage auf, warum ist die Resistenzraten in intensiven Geflügelhaltung, die seit einigen Jahrzehnten die Haltung dominieren, überhaupt ein solchen Maß erreichen konnten. Wenn der unlimitierte Einsatz von Antibiotika in den letzten Jahrzehnten in der Geflügelhaltung dazu beigetragen haben sollte, dass jetzt nur noch Reserveantibiotika die gewünschte Wirkung erzielen, so wäre der Verlust der Wirksamkeit bei Nicht-Reserve-Antibiotika in intensiven Geflügelhaltungen teils selbstverschuldet. Rechtfertigt dies den Einsatz von Colistin oder anderen Reserveantibiotika bei diesen Lebensmittel-liefernden Tieren eingedenk des Risikos der raschen Übertragung von mcr-1-getragenen Resistenzen auch auf Menschen?

Der Beitrag im Deutschen Ärzteblatt weist zudem unter anderem auf Behandlungsalternativen hin, die allerdings mit Wartezeiten (Zeit zwischen der letzten Behandlung und der Gewinnung von Lebensmitteln) verbunden wären, die bei Colistin nach aktueller Zulassung sehr niedrig bzw. bei 0 Tagen für Eier liegen. Diese wirtschaftliche Erwägung ist sicher ein Faktor. In der Abwägung der Güter a) Wirtschaftlichkeit der intensiven Geflügelhaltung und b) Erhalt eines Reserveantibiotikums für Menschen sollte die menschliche Gesundheit selbstverständlich Vorrang erhalten.

⁵⁴ <https://porcinehealthmanagement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40813-020-0145-6>

⁵⁵ Wallmann et al 2019; Deutsches Tierärzteblatt | 2019; 67 (8); https://www.deutsches-tieraerzteblatt.de/fileadmin/resources/Bilder/DTBL_08_2019/PDFs/DTBL_08_2019_Abgabemengenerfassung.pdf

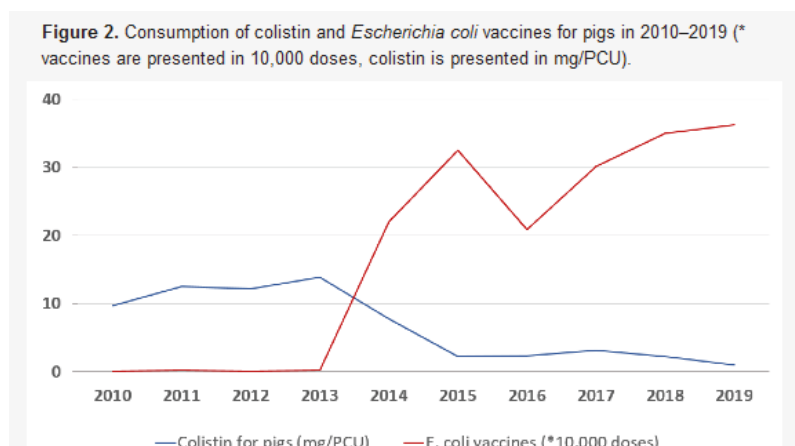
Die folgende Tabelle beschreibt das extreme Gefälle zwischen EU-Staaten mit Blick auf den Colistinverbrauch und mit Blick auf die Höchstmengenempfehlung der EMA von 2016.

Tab. 4: Verkäufe an Polymyxinen bzw. Colistin für Lebensmittel-liefernde-Tiere (einschließlich Pferde) in mg pro Kilogramm Tierpopulation für die genannten EU-Länder (Populationskorrekturereinheit (mg/PCU) für 2018 (Eigene Darstellung DUH nach Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018, Tenth ESVAC report 2020⁵⁶

Länder	Polymyxine	mg über EMA-Empfehlung	% über EMA-Empfehlung
Zypern	12,80	7,80	156,00
Portugal	12,60	7,60	152,00
Ungarn	10,10	5,10	102,00
Deutschland	8,60	3,60	72,00
Polen	7,30	2,30	46,00
Rumänien	6,30	1,30	26,00
Bulgarien	3,60		
Spanien	3,20		
Kroatien	2,70		
Italien	2,60		
Belgien	2,00		
Österreich	1,80		
Frankreich	1,80		
Lettland	1,80		
Malta	1,80		
Griechenland	1,50		
Slowakei	1,30		
Tschechien	< 1mg/PCU		
Dänemark	< 1mg/PCU		
Estland	< 1mg/PCU		
Irland	< 1mg/PCU		
Litauen	< 1mg/PCU		
Luxembourg	< 1mg/PCU		
Niederlande	< 1mg/PCU		
Slowenien	< 1mg/PCU		
Schweden	< 1mg/PCU		

⁵⁶ ESVAC 2020; Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018; Tenth ESVAC report, S. 23

Eine Studie aus Estland zeigt, dass Impfungen insbesondere bei Schweinen dazu beitragen können, den Colistin-Einsatz zu minimieren.



⁵⁷ Sammul et al: 2021

Beitrag zur Tiergesundheit: Längere Säugezeit bei Schweinen

Die EU-Richtlinie für Schweinehaltung (Council Directive 2008/120/EC⁵⁸) sieht vor, dass Ferkel in Ausnahmen nur mindestens 21 Tage statt mindestens 28 Tage gesäugt werden müssen. Von dieser Ausnahme wird vielfach Gebrauch gemacht.

Bei einer vergleichenden Untersuchung von Ferkelgruppen in Belgien, Frankreich, Deutschland und Schweden konnte gezeigt werden, dass eine deutlich längere Säugezeit zur Reduktion des Antibiotikaverbrauchs über die gesamte Lebenszeit von Schweinen beitragen kann.

Later weaning and less intensive husbandry appears to deliver much lower antibiotic use in Sweden

Mean antibiotic treatment per 1,000 pig days (Sjolund et al. 2016)

	Belgium	France	Germany	Sweden
Suckling piglets	175.6	59.1	245	76
Weaning piglets	407.1	374.3	633.4	21.4
Fattening piglets	33	7.3	52.9	6.1
Entire growing period	142.9	108	242.8	22.7

Mean weaning age

Belgium	France	Germany	Sweden
23.5	24	24.4	35

Quelle: Sjolund et al 2016⁵⁹, zitiert nach Collin Nunan, Save our Antibiotics UK, 2021

⁵⁸ Council Directive 2008/120/EC

⁵⁹ Sjolund et al 2016: "Quantitative and qualitative antimicrobial usage patterns in farrow-to-finish pig herds in Belgium, France, Germany and Sweden"; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27435645/>

Fluorchinolonesistenzen bei Lebensmitteltieren korrespondieren mit solchen bei Menschen

Fluorchinolone gelten als hochpotente Antibiotika, die bei geringem Gewicht z.B. in Gramm gleichwohl für die Behandlung sehr großer Tiergruppen eingesetzt werden können. Aktuell werden in Europa rechnerisch 2,8 mg je Kilogramm Tiergewicht an Fluorchinolonen verbraucht (ECDC/EFSA/EMA REPORT 2021).

Für den Betrachtungszeitraum 2014-2018 wurde ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang beobachtet zwischen Resistenzen gegen Fluorchinolone und anderen Chinolonen bei Lebensmittel-liefernden-Tieren (Masthähnchen, Puten, Schweine und Kälber) und der Fluorchinolone-Resistenz bei *E.coli*-Isolaten vom Menschen (ECDC/EFSA/EMA REPORT 2021, S. 42).

In Deutschland berichtet das zuständige BVL (2017), dass deutlich mehr *E.coli*-Isolate aus konventionellen Betrieben resistent gegenüber dem Fluorchinolone Ciprofloxacin (44,5 % resistente Isolate) waren als Isolate aus ökologischen Masthähnchenbeständen (9,7 % resistente Isolate).⁶⁰

Fluorchinolone werden wie auch Makrolide (s.u.) eingesetzt zur Behandlung von Infektionen mit *Campylobacter* Spezies beim Menschen, die häufigste Lebensmittel-bedingte Infektion in Europa, die oft durch kontaminiertes Geflügelfleisch ausgelöst wird (ECDC/EFSA/EMA REPORT 2021).

Es ist daher hochbedenklich, wenn der Einsatz von Fluorchinolonen in Geflügelbeständen selektierend wirkt zugunsten von Resistenzen, die dann mit Keimen wie *Campylobacter* in die Lebensmittelkette gelangen und ausgerechnet die Antibiotika ausschalten können, die bei Menschen eingesetzt werden, die an genau diesen Erregern erkrankt sind.

⁶⁰ BVL 2018: "Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2017"; https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/04_Zoonosen_Monitoring/Zoonosen_Monitoring_Bericht_2018.pdf?__blob=publicationFile&v=7

Cephalosporine

Cephalosporine 3. und 4. Generation

Der bevölkerungsgewichtete EU/EEA-Verbrauch von Cephalosporine der 3. und 4. Generation waren 2017 beim Menschen deutlich höher als bei Lebensmittel-liefernden-Tieren.⁶¹

Hochleistungstiere in der Milchviehhaltung scheinen besonders anfällig für Infektionen zu sein. Nicht selten sind das Euter und Gliedmaßen gleichzeitig betroffen. Zugleich geben Hochleistungskühe noch eine große Menge Milch, wenn sie 6 bis 8 Wochen vor der Geburt des nächsten Kalbes trocken gestellt werden sollen. Das Euter wird in dieser Zeit nicht gemolken, sondern soll sich erholen, ist aber je nach Leistung noch auf eine hohe Milchabgabe pro Tag eingestellt. Dies kann es zu schmerzhaften Eutererkrankungen führen.⁶²

“Cephalosporine spielen insbesondere in der Therapie der Mastitis des Rindes eine bedeutende Rolle, werden aber auch z. B. zur Behandlung von Gliedmaßenkrankungen eingesetzt.”

6364

Das breite Erkrankungspotential von Milchvieh der derzeit gebräuchlichsten Zuchttrichtungen und das Wirkspektrum der wertvollen Reserveantibiotika für die Humanmedizin kommen hier zusammen und lassen diese Wirkstoffe auch für den Routineeinsatz attraktiv erscheinen.

Hier ist auch ein ökonomischer Grund zu sehen, da bei Cephalosporinen der 3. Generation bei parenteralem Einsatz keine oder nur eine geringe Wartezeit (Zeit zwischen der letzten Behandlung mit einem Medikament und der Schlachtung bzw. der Verwertung des Tiers als Lebensmittel) einzuhalten ist.

Der hohe Anteil der Reserveantibiotika bei der Therapie von Kühen in Deutschland trägt dazu bei, dass Keime entsprechende Resistenzen ausbilden, die auch in die Lebensmittelkette gelangen können.

*“Diese mögliche Erklärung wird durch den relativ hohen Anteil Cephalosporin-resistenter E.coli in Tankmilch und den Anteil von 10,1 % Extended Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL)-positiver Tankmilchproben unterstützt. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch die vermarktungsfähige Milch ESBL/ AmpC Beta-Laktamasen (AmpC)-bildende E.coli enthält. In einer älteren Studie hatten sogar 30 % der Tankmilchproben ESBL/AmpC-bildende E.coli enthalten 2011.”*⁶⁵

61 ECDC, EFSA, EMA 2021S. XVII

62 Benning, R., 2016. Reserveantibiotika in der Milcherzeugung in Deutschland | Germanwatch e.V., p.28. Verfügbar unter: <https://germanwatch.org/de/11560>

63 Kreausukon 2011, Ricci et al. 2017

64 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), 2019 BVL-Report 15.2 Berichte zur Lebensmittelsicherheit Zoonosen-Monitoring 2019

65 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), 2019 BVL-Report · 15.2 Berichte zur Lebensmittelsicherheit Zoonosen-Monitoring 2019

Macrolide

Der bevölkerungsgewichtete Verbrauch von Makroliden in der EU/EEA war 2017 bei **Lebensmittel-liefernden Tieren und beim Menschen ähnlich.**

Statistisch signifikante Zusammenhänge wurden zwischen dem Verbrauch von Makroliden bei Geflügel und der Resistenz gegen Makrolide in *C. jejuni* aus Geflügel für die Jahre 2016 und 2018 gefunden.⁶⁶

Makrolide und Fluorchinolone werden bei Menschen eingesetzt u.a. zur Behandlung von Infektionen mit *Campylobacter* Spezies.

Campylobacteriose ist laut EFSA die seit 2005 häufigste Magen-Darm-Erkrankung in der EU, gemeldet werden jährlich mehr als 246 000 Erkrankte Menschen. Die EU-Lebensmittelsicherheitsbehörde geht davon aus, dass die tatsächliche Zahl von Fällen bei etwa neun Millionen pro Jahr liegt. "Die Kosten, die durch *Campylobacteriose* für die öffentlichen Gesundheitssysteme und aufgrund des Produktivitätsverlustes in der EU entstehen, werden von der EFSA auf etwa 2,4 Mrd. EUR pro Jahr geschätzt." (EFSA 2021)⁶⁷ Die *Campylobacteriose* zählt zu den Zoonosen, die direkt oder indirekt zwischen Tier und Mensch übertragen werden können. "Übliche Symptome sind Fieber, Durchfall und Bauchkrämpfe. Rohes Geflügelfleisch ist oft mit *Campylobacter* kontaminiert, da das Bakterium in den Eingeweiden gesunder Vögel leben kann. Es findet sich aber auch bei Schweinen und Rindern. Der Verzehr von halbgarem Hühnerfleisch oder verzehrfertigen Lebensmitteln, die in Kontakt mit rohem Hühnerfleisch waren, ist die häufigste Infektionsquelle. Die EFSA gelangte in ihren Bewertungen zu dem Schluss, dass Hühner und Hühnerfleisch für 20-30 % der *Campylobacteriose*-Fälle beim Menschen direkt verantwortlich sein könnten." (EFSA 2021)⁶⁸

Dieser Exkurs zu *Campylobacter*-Bakterien in verschiedenen Lebensmittelketten von Fleisch ist an dieser Stelle wichtig, weil diese Keime teilweise Resistenzen mitbringen gegen genau die Reserveantibiotika, die bei Menschen zur Behandlung von *Campylobacter*-Infektionen eingesetzt werden (EFSA 2020).⁶⁹

66 ECDC, EFSA, EMA 2021S. XVIII

67 EFSA 2021, <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/campylobacter>, Website der Behörde, Zugriff 25.8.2021

68 <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/campylobacter>

69 EFSA News 3.3.2021: "Antibiotikaresistenz in der EU: durch Bakterien verursachte lebensmittelbedingte Infektionen sind immer schwerer zu behandeln"; <https://www.efsa.europa.eu/de/news/antimicrobial-resistance-eu-infections-foodborne-bacteria-becoming-harder-treat>

6. Resistenzen auf Lebensmitteln

6.1 Belastung mit Resistenzen gegen Reserveantibiotika auf Lebensmitteln von Tieren

Der Lebensmittelhandel steht wie im Rahmen der Welthandelsorganisation (WTO)-Diskussion befürchtet, bereits im Rampenlicht: Immer wieder decken Verbraucherschutzorganisationen auf, wie hoch und wie anhaltend hoch Antibiotikaresistenzraten auf Fleischprodukten im Supermarktregal sind.

Eine Untersuchung von 165 Hähnchenfleischproben aus 5 EU-Staaten im Auftrag der Verbraucherschutzorganisation Germanwatch in Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für gramnegative Krankheitserreger, Institut für Hygiene und Mikrobiologie an der Universität Bochum hat 2020 aufgedeckt, dass 56 % der Fleischproben mit Antibiotikaresistenzen kontaminiert waren⁷⁰. Insgesamt 35 % aller Hähnchenfleischproben wiesen Resistenzen gegen Reserveantibiotika auf. Die Fleischproben stammten von den 3 größten Hähnchenfleischkonzernen der EU: LDC mit Sitz in Frankreich, PHW (Wiesenhof) mit Sitz in Deutschland und Plukon aus den Niederlanden. Gekauft wurden die Proben in fünf EU-Ländern in Filialen von Lidl, Aldi und im Schlachthof-Direktverkauf der Geflügelkonzerne.



Quelle: Germanwatch 2020⁷¹

Diese Untersuchung des Labors in Bochum bestätigt wiederkehrende Befunde repräsentativer Untersuchungen im Rahmen von EU-Monitorings.

⁷⁰ Germanwatch, 2020. Hähnchenfleisch im Test auf Resistenzen gegen Reserveantibiotika, Verfügbar unter: www.germanwatch.org/de/19459 (S.12)

⁷¹ <https://www.germanwatch.org/de/19459>

Im Folgenden beispielhaft Befunde aus mehreren Zoonose-Monitoring-Berichten des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) in Deutschland:

ESBL/AmpC-bildende E.coli

ESBL/ AmpC-bildende Bakterien weisen stets auch eine Resistenz gegen bestimmte Reserveantibiotika auf, in jedem Fall gegen Cephalosporine der 3. Generation. Die Resistenzen sind meist auf mobilen Genabschnitten lokalisiert und können sich rasch artübergreifend ausbreiten (RKI 2007)⁷². Dazu erklärt das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL 2020): *ESBL/AmpC-bildende Bakterien zeichnen sich dadurch aus, dass sie Enzyme bilden, die die Wirksamkeit von Penicillinen und Cephalosporinen herabsetzen bzw. aufheben können, sodass die Bakterien unempfindlich gegenüber diesen Antibiotika sind. Der häufige Nachweis von ESBL/AmpC-bildenden E.coli bei Nutztieren ist aufgrund der besonderen Bedeutung der Cephalosporine der 3. und 4. Generation für die Therapie des Menschen besorgniserregend, zumal nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand davon auszugehen ist, dass diese resistenten Keime auch über Lebensmittel auf den Menschen übertragen werden können.*⁷³⁷⁴

- *Frisches Hähnchenfleisch war zu 66 %, 49,8 % bzw. 35,4 % kontaminiert* ^{75 76 77} (BVL 2015, BVL 2017a, BVL 2019a)
- *ESBL wurden in 37,6 % der Proben von konventionell erzeugtem Putenfleisch nachgewiesen. Außerdem traten bei Isolaten aus der ökologischen Produktion seltener Multiresistenzen gegen drei oder mehr Substanzklassen auf als bei Isolaten aus Mastputenbetrieben und Putenfleisch der konventionellen Produktionsform.*⁷⁸
- **In 10,1 % der Proben von Tankmilch** finden sich mehrfachresistente ESBL/AmpC-bildende Bakterien
- *Der Anteil resistenter E.-coli-Isolate lag bei Proben in frischem Rindfleisch bei 20,3 %. In Bezug auf Cephalosporine der dritten Generation waren die E.-coli-Isolate aus Tankmilch häufiger resistent als die Isolate von Mastkälbern und Jungrindern sowie aus Rindfleisch, was mit dem häufigen Einsatz von Cephalosporinen bei Milchrindern mit Euterentzündung (Mastitis) in Zusammenhang stehen könnte.*

72 Robert Koch Institut, 2016. Bedeutung von LA-MRSA und ESBL-bildenden Enterobacteriaceae bei Masttieren für den Menschen (2.5.2016). Robert Koch Institut. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html;jsessionid=7ABEA88B9D5EEB811774CCAE452B020F.internet092?nn=2374030#doc2774670bodyText14 [Zugriff am: August 15, 2021].

73 BVL 2019

74 BVL 2020

75 BVL 2015

76 BVL 2017a

77 BVL 2019a

78 BVL 2020

- Die *E.-coli*-Isolate aus importiertem **Fisch** aus Aquakultur waren fast ausschließlich **resistent** gegenüber (Fluor)chinolonen, wobei die Resistenzrate **gegenüber Ciprofloxacin (58,8 %)** deutlich höher war als gegenüber Nalidixinsäure (20,6 %). Diese hohen Resistenzraten sind problematisch, da es sich bei den Fluorchinolonen um Antibiotika handelt, die für die Behandlung beim Menschen besonders wichtig sind.
- Die Resistenz gegenüber Erythromycin (Gruppe der Makrolide) war auf Schweinefleisch mit 6,9 % etwas seltener als 2017 (12,6 %) und 2015 (10,7 %). Die Verringerung dieser Rate ist insofern bedeutsam, als dass die Makrolide von der WHO als „highest priority critically important antimicrobials“ eingestuft werden, gerade wegen ihrer Bedeutung für die Behandlung der Campylobacteriose des Menschen.⁷⁹

Das BVL⁸⁰ folgert: *Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Anstrengungen, den Antibiotikaeinsatz durch Verbesserungen der Tiergesundheit zu senken, weiter verstärkt werden müssen, um auf diesem Wege eine Reduktion der Resistenzraten zu erreichen. Ein Schwerpunkt hierbei sollte die Reduktion des Einsatzes kritischer Antibiotika sein, insbesondere jener von der WHO als „Highest Priority Critically Important Antimicrobials“ (CIA HP) klassifizierten Substanzen.*

Dieser behördlichen Empfehlung nachzukommen, obliegt nun der Politik auch auf EU-Ebene.

6.2 Reserveantibiotika bei Lebensmittel-liefernden-Tieren und Antibiotikaresistenzen bei Menschen und Tieren

Im März 2020 erschien der Bericht über Antibiotikaresistenzen in Zoonosen von ECDC und EFSA. Die EU-Behörden warnten:

“Antimicrobial resistance in the EU: infections with foodborne bacteria becoming harder to treat”.⁸¹

Demnach sind Infektionen mit Bakterien von Lebensmitteln immer schwieriger zu behandeln. Einige Krankheitserreger auf Lebensmitteln wie etwa Salmonellen oder Campylobacter haben sich Resistenzen zugelegt gegen genau die Antibiotika, mit denen Salmonellen-Infektionen bzw. Campylobacter-Infektionen behandelt werden können. Campylobacter-Infektionen bilden in der EU die häufigste Zoonosen Infektion.

⁷⁹ WHO 2020

⁸⁰ BVL 2020

⁸¹ EFSA, 2020. Antimicrobial resistance in the EU: infections with foodborne bacteria becoming harder to treat. EFSA Journal. Verfügbar unter: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/antimicrobial-resistance-eu-infections-foodborne-bacteria-becoming-harder-treat> [Zugriff am: August 23, 2021].

Im Jahr 2018 wurden 246 571 Fälle von Campylobacter-Infektionen bei Menschen in der EU gemeldet (EFSA 2021), die Dunkelziffer wird deutlich höher geschätzt.⁸²⁸³ Das häufigste Vorkommen an Campylobacter wurde in Hühnerfleisch (37,5 %) und Putenfleisch (28,2 %) festgestellt, diese Fleischsorten stellen die Hauptquelle für Infektionen dar. Zugleich weisen Salmonellen und Campylobacter Resistenzen gegen Ciprofloxacin auf, eines der Antibiotika der Wahl zur Behandlung von durch diese Bakterien verursachten Infektionen.

Die neuen Daten der EFSA und der ECDC von Menschen, Tieren und Lebensmitteln zeigen, dass ein großer Teil der Salmonella-Bakterien multiresistent ist (resistent gegen drei oder mehr antimikrobielle Mittel). Beim Menschen ist die Resistenz gegen Ciprofloxacin weit verbreitet, insbesondere bei bestimmten Arten von Salmonellen, und die Resistenz gegen hohe Konzentrationen von Ciprofloxacin stieg insgesamt von 1,7 % (2016) auf 4,6 % (2018).

Für Campylobacter melden 16 von 19 Ländern sehr hohe oder extrem hohe Anteile an Resistenzen gegen Ciprofloxacin (HPCIA). Hohe Resistenzraten gegen Ciprofloxacin wurden auch bei Salmonellen und E.coli-Bakterien aus Geflügel gemeldet. Die kombinierte Resistenz - die gleichzeitige Resistenz gegen zwei wichtige Antibiotika - gegen die Reserveantibiotika Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. Generation bei Salmonellen und gegen die Reserveantibiotika Fluorchinolone und Makrolide bei Campylobacter-Bakterien seien laut EU-Bericht ebenfalls zu finden.

“Wenn Fluorchinolone ihre Wirksamkeit verlieren, könnten die Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit erheblich sein”, so heißt es seitens der EU-Behörden.⁸⁴



















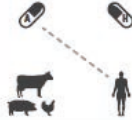

82 EFSA, 2020. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. EFSA Journal. Verfügbar unter: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6007>

83 EFSA, Campylobacter. Verfügbar unter: <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/campylobacter> [Zugriff am: August 23, 2021]

84 ECDC, EFSA, EMA 2021

Die folgende Übersicht skizziert die Übertragung für verschiedene Antibiotikaklassen:

Tab. 5: Schematischer Überblick über die potenziellen Assoziationen zwischen Antibiotikaverbrauch und antimikrobiellen Resistenz bei Menschen und zur Lebensmittel-liefernden Tieren, die in diesem Bericht untersucht wurden (ECDC, EFSA, EMA 2021, S. XVI)

Antimicrobial class	Association between antimicrobial consumption in humans and food-producing animals	Association between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance in humans and food-producing animals			
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Campylobacter jejuni</i>
Carbapenems					
Third- and 4th- generation cephalosporins ^{a)}					
Fluoroquinolones and other quinolones ^{b)}					
Polymyxins					
Aminopenicillins					
Macrolides					
Tetracyclines					

a) For antimicrobial resistance, only data on third-generation cephalosporins are included.

b) For antimicrobial resistance, only data on fluoroquinolones are included.

Each box contains the elements (represented as per the symbols below) for which associations were investigated:



The lines indicate significant associations:

— Statistically significant in multivariate analysis

— Statistically significant in univariate analysis (when multivariate cannot be performed)

--- Statistically significant in univariate analysis > 1 year, but not confirmed in multivariate analysis

□ Analysis not performed

6.3 EU-Untersuchung zum Reserveantibiotikaverkauf bei Lebensmittel-liefernden-Tieren und das Vorkommen resistenter Bakterien

Der Verbrauch von Reserveantibiotika bei Lebensmittel-liefernden-Tieren, die von der WHO den Wirkstoffklassen Critically Important Highest Priority for Human Medicine (HPCIA) zugeordnet werden, steigt in vielen EU-Ländern an. Die Zahl der EU-Länder mit steigendem oder stagnierendem Verbrauch übertrifft die Zahl der Länder mit sinkendem Verbrauch an HPCIA. Dies weist auf den dringenden politischen Handlungsbedarf hin, den Einsatz von HPCIA in Tierhaltungen zu limitieren. Zugleich weisen die Unterschiede auf die Reduktionspotentiale hin, die allerdings nur in einer Minderheit von EU-Staaten wahrgenommen werden.

Tab. 6: Antibiotikawirkstoffklassen, die Entstehung resistenter Bakterien und der Verkauf der jeweiligen Antibiotikaklasse in Europa. Die Anzahl der Länder variieren, da nicht für jedes Land Daten existieren (EMA, 2016, EMA, ESVAC 2020; WHO 2020)

	Humanmedizin		Veterinärmedizin		
Antibiotika-Wirkstoffklassen	Resistente Bakterien	Aussage zur Bedeutung des HPCIA Wirkstoffs beim Menschen	Verkauf des Antibiotikums bei Lebensmittel-liefernden-Tieren: Tendenz steigend (2016-2018)	Verkauf des Antibiotikums bei Lebensmittel-liefernden-Tieren: Stagnierend (2016-2018)	Verkauf des Antibiotikums bei Lebensmittel-liefernden-Tieren: Tendenz sinkend (2016-2018)
Polymixin	<i>Escherichia coli</i>	Der Gesamtverbrauch von Colistin beim Menschen... variiert allgemein zwischen den Ländern der EU/ dem EEA. Dieser hat sich jedoch in einigen der Länder der EU / EEA zwischen 2010 und 2014 nach dem Anstieg in MDR Gram-negativer Pathogene verdoppelt ⁸⁵	12 Länder: Österreich Bulgarien Zypern Estland Deutschland Griechenland Lettland Niederlande Polen Rumänien Slowakei Slowenien ⁸⁶		12 Länder: Belgien Kroatien Tschechien Dänemark Frankreich Ungarn Italien Litauen Luxemburg Malta Portugal Spanien ⁸⁷

⁸⁵ EMA 2016, S.5

⁸⁶ EMA, 2020 S.54-55

⁸⁷ EMA, 2020 S.54-55

Fluorchinolone	<i>Escherichia coli</i>	Die häufigste Ursache für ambulant erworbene Blutkreislaufinfektionen und Harnwegsinfektionen sind E. coli. Im Jahr 2019 war die Resistenz gegen Fluorchinolone in den nördlichen und westlichen Teilen der Europäischen Region der WHO im Allgemeinen niedriger und in den südlichen und östlichen Teilen höher ⁸⁸	10 Länder: Bulgarien Zypern Tschechien Ungarn Italien Litauen Luxemburg Polen Portugal Rumänien ⁸⁹	7 Länder: Österreich Dänemark Finnland Deutschland Griechenland Niederlande Slowakei ⁹⁰	10 Länder: Belgien Kroatien Estland Frankreich Irland Lettland Malta Slowenien Spanien Schweden ⁹¹
3. und 4. Generation Cephalosporin	<i>Escherichia coli</i>		11 Länder: Kroatien Tschechien Estland Frankreich Ungarn Irland Lettland Litauen Polen Rumänien Spanien ⁹²	10 Länder: Österreich Bulgarien Dänemark Finnland Griechenland Italien Malta Niederlande Slowakei Slovenien ⁹³	5 Länder: Luxemburg Portugal Deutschland Zypern Belgien ⁹⁴
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Die Cephalosporin-Resistenz der 3. Generation bei K. pneumoniae ist in der Europäischen Region der WHO ziemlich weit verbreitet. Im Allgemeinen melden Länder im Süden und Osten der Region hohe Anteile, während Anteile unter 10 % in den skandinavischen Ländern, den Niederlanden ... beobachtet wurden ⁹⁵			
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	P. aeruginosa ist eine häufige Ursache für Infektionen (einschließlich im Krankenhaus erworbener Lungenentzündung, Blutkreislauf- und Harnwegsinfektionen) bei Krankenhauspatienten, insbesondere bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr ⁹⁶			
Markrolide	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Im Jahr 2019 betrug der bevölkerungsgewichtete EU/EWR-Durchschnittsprozentsatz... 14,5 % für Makrolidresistenz. Zwischen 2015 und 2019 ging der Trend in der EU/EWR-deutlich zurück. ⁹⁷	10 Länder: Bulgarien Kroatien Estland Griechenland Lettland Litauen Polen Portugal Niederlande Slowakei ⁹⁸	9 Länder: Dänemark Zypern Deutschland Ungarn Luxemburg Schweden Irland Rumänien Slowenien ⁹⁹	8 Länder: Österreich Belgien Tschechien Finnland Frankreich Italien Spanien Malta ¹⁰⁰

88 WHO 2020, S.3

89 EMA 2020 S.51-52

90 EMA 2020 S.51-52

91 EMA 2020 S.51-52

92 EMA 2020 S.49-50

93 EMA 2020 S.49-50

94 EMA 2020 S.49-50

95 WHO 2020 S.4

96 WHO 2020 S.4

97 ECDC 2020 S. 23

98 EMA 2020 S.56

99 EMA 2020 S.56

100 EMA 2020 S.56

7. Zulassung und Anwendung von HPCIA am Beispiel Deutschland

Es werden exemplarisch die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe und deren Einsatzgebiete untersucht. Dabei wird bewertet, ob bei Reduzierung der HPCIA Therapielücken entstehen, weil keine anderen first-line-Antibiotika zur Verfügung stehen.

Neben Wirksamkeit und pharmakologischen Eigenschaften haben ökonomische Erwägungen einen grossen Einfluss auf die Wahl eines Antibiotikums. Dies ist aus Sicht der Resistenzbildung nicht akzeptabel. So werden Antibiotika mit sehr kurzen oder ohne Wartezeiten (Zeit zwischen der letzten Behandlung mit einem Medikament und der Gewinnung von Lebensmitteln vom behandelten Tier) für die Milch bevorzugt zur Therapie von Milchkühen eingesetzt, auch wenn sie zur Gruppe der HPCI-Antibiotika gehören und keine first-line Mittel sind. Wirkstoffe mit sehr kurzen oder ohne Wartezeiten können über die Milch in teilweise beträchtlichen Mengen ausgeschieden werden, denn der Wirkstoff oder seine Metaboliten sind vorhanden und können potentiell die Selektion von resistenten Bakterien fördern.¹⁰¹

Orale Gruppenbehandlungen bei Rindern und Schweinen werden häufig durchgeführt, da sie weniger arbeitsintensiv als Einzeltierbehandlungen durchzuführen sind, für die Tiere sind sie nicht schmerzhaft und auch nicht mit Stress verbunden.

Es gibt folgende Nachteile:

- Meist werden gesunde Tiere mitbehandelt (Metaphylaxe), die nicht behandelt werden müssten.
- Die Behandlung von gesunden Tieren stellt eine zusätzliche Belastung der Umwelt durch die aktiven Formen der Antibiotika in den Ausscheidungen dar.
- Kranke Tiere zeigen meist eine verringerte Futteraufnahme, damit können erkrankte Tiere unterdosiert und je nach Verabreichung z.T. gesunde Tiere überdosiert werden. Es besteht so ein Risiko für höhere Rückstände in den von diesen Tieren gewonnenen Lebensmitteln
- Bei Unterdosierungen besteht das Risiko für verstärkte Resistenzbildung bei den Bakterien

¹⁰¹ Bundesministerium für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2019. Rindern, Schweinen und kleinen Wiederkäuern Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte. Verfügbar unter: <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierarzneimittel/antibiotika/nationale-strategie-antibiotikaresistenzen--star--/sachgemaesser-antibiotikaeinsatz.html>.

Eine Einzeltierbehandlung ist jedoch bei den bestehenden Haltungssystemen und Tiermengen im Bereich Mast und Eierproduktion nicht möglich. Daher wird auf die bestehenden Alternativen oralen Präparate verwiesen (Anhang).

Bestimmte Wirkstoffgruppen bewirken einen stärkeren Selektionsdruck und fördern Antibiotikaresistenzen damit schneller (One-step Mutationen bei Aminoglykosiden oder Fluorchinolonen bei Enterobacteriaceae).

Jenseits der Zulassung ist ein off-label-use (Umwidmung) möglich, wenn die Resistenzlage dies erfordert. Umwidmungen sollten auch weiterhin möglich sein, um keine Therapielücken entstehen zu lassen. Dafür sollten jedoch die Anforderungen überprüfbar und nachvollziehbar gestaltet werden. Jeder Einsatz von HPCIA muss durch ein unabhängiges Antibiotogramm belegbar sein.

7.1 Cephalosporine 3. Generation

7.1.1 Ceftiofur (Injektion)

Indikationen

- Beim Schwein werden bakterielle Atemwegsinfektionen durch *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Streptococcus suis* behandelt.
- Beim Rind gibt es verschiedene Indikationen:
 - die Behandlung bakterieller Atemwegserkrankungen verursacht durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*.
 - die Behandlung interdigitaler Nekrobazillose (Panaritium, Klauenfäule) verursacht durch *Fusobacterium necrophorum* und *Bacteroides melanogenicus* (*Porphyromonas asaccharolytica*).
 - sowie die Behandlung von akuten Gebärmutterentzündungen innerhalb von 10 Tagen nach dem Abkalben in Verbindung mit Ceftiofur-empfindlichen *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* und *Fusobacterium necrophorum*. Das Anwendungsgebiet ist schon jetzt auf Fälle beschränkt, bei denen die Behandlung mit einem anderen Antibiotikum versagt hat.

Für andere Tierarten ist Ceftiofur nicht zugelassen.

Bewertung:

Für alle Indikationen stehen andere Antibiotika zur Verfügung, sofern keine bakteriellen Resistenzen vorliegen. Interessant für die Anwendung von Ceftiofur ist allerdings die Wartezeit von 0 Tagen auf Milch bei Kühen, während die Wartezeit bei anderen Antibiotika höher liegt. Dieser ökonomische Faktor, dass die Milch weiter abgeliefert werden kann, trägt erheblich zu einem verstärkten Einsatz dieses Wirkstoffs im Milchviehbereich bei.

7.1.2 Cephaperazon (Eutersuspension, nur ein Präparat)

Indikationen

- Behandelt werden klinische Mastitiden beim Rind während der Laktationsperiode, verursacht durch Cefoperazon empfindliche Keime, insbesondere durch folgende Erreger: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus* (einschließlich beta-Laktamase produzierender Stämme), *Escherichia coli*.
-

Bewertung:

Für die Behandlung von *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus* (einschließlich beta-Laktamase produzierender Stämme) stehen andere Antibiotika zur Verfügung. Die Wirkstoffwahl bei der Therapie von Staphylokokken oder Streptokokken sollte primär auf Schmalspektrum-Antibiotika aus der Gruppe der Penizilline fokussieren. Bei der Behandlung von *E.coli*-Infektionen wird heute eine antibiotische Therapie nicht mehr als zielführend angesehen (E. M. Mansion-de Vries, M. Hoedemaker, V. Krömker, 2015¹⁰²), sondern erfolgt durch symptomatische Therapien z.B. mit Schmerzmitteln. Die Heilungsraten bei antibiotischer Behandlung chronischer und subklinischer Mastitiden verursacht durch *E.coli* sind gering. Grundsätzlich ist bei Mastitiden auf die Reduzierung krankmachender Faktoren aus den Bereichen Haltungssystem, Fütterung und Melktechnik zu achten.

7.2 Cephalosporine 4. Generation

7.2.1 Cefquinom (Eutersuspension)

Indikationen

- Der Wirkstoff wird eingesetzt zur Behandlung von klinischen Mastitiden bei laktierenden Milchkühen, hervorgerufen durch: *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*.

Bewertung: s.o. 7.1. Es gibt ausreichend Ersatzpräparate bzw. sind andere Therapien und vor allem Präventivmaßnahmen geeigneter.

102 Aspekte einer evidenzbasierten Therapie klinischer Mastitiden. Tierärztl Prax 2015; 43 (G): 287–295; <http://dx.doi.org/10.15653/TPG-150227>

7.2.2 Cefquinom (Injektion)

Indikationen

- Rind
 - Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*
 - Dermatitis digitalis, infektiöse Bulbar-Nekrose (Ballenfäule) und akute interdigitale Nekrobazilliose (Panaritium)
 - Akute *E. coli*-Mastitiden mit gestörtem Allgemeinbefinden
 - *E. coli*-Septikämie beim Kalb
- Schwein
 - die Behandlung von bakteriellen Infektionen der Lunge und Atemwege, die durch *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* und andere Cefquinom-empfindliche Erreger verursacht werden.
 - Metritis-Mastitis-Agalaktie Syndrom (MMA) unter Beteiligung von *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. und anderen Cefquinom-empfindlichen Erregern
- Ferkel
 - Verringerung der Mortalität bei durch *Streptococcus suis* verursachten Meningitiden
 - Therapie von Arthritis, verursacht durch *Streptococcus* spp., *E. coli* und andere Cefquinom-empfindliche Erreger
 - Epidermitis (leichte oder mäßige Veränderungen), verursacht durch *Staphylococcus hyicus*

Bewertung:

Rind: Für alle Indikationen stehen andere Antibiotika zur Verfügung.

Bei den Atemwegsinfektionen beim Rind sind als first line Wirkstoffe Amoxicillin, Florfenicol, Tetracycline zu nennen. Atemwegsinfektionen beim Rind gehören zu den sogenannten Faktorenerkrankungen, d.h. viele der Erreger, zu denen in erster Linie auch Viren gehören, sind in den Atemwegen und der Umwelt der Tiere vorhanden und können sich erst durch Einschränkungen der Abwehrfähigkeit vermehren und die Tiere schädigen. Impfungen und andere präventive Maßnahmen sind zielführender.

Bei der Behandlung von bakteriellen Klauenerkrankungen gibt es lokale antibiotische sowie nicht-antibiotische Alternativen, auch für die systemische Therapie sind weitere Antibiotika zugelassen.^{103 104}

Hinsichtlich Therapie von E.coli-Infektionen bei Mastitis s.o.7.1.2

Kalb: Für die Therapie der E. coli Infektion stehen andere Antibiotika zur Verfügung, wie z.B. Amoxicillin, Sulfonamide, Paromomycin. Auch sind Schutzimpfungen der Muttertiere verfügbar, die über die Biestmilch einen wirksamen Schutz der Kälber ermöglichen, zudem stehen spezifische Gammaglobuline als passiver Schutz gegen E. coli zur Verfügung.

Schwein: Die Erkrankung MMA beim Schwein, heute PPDS genannt, stellt die am häufigsten mit Antibiotika therapierte Erkrankung bei Muttersauen dar und wird häufig durch Reserveantibiotika therapiert. (Hartmann, 2016¹⁰⁵). Studien zeigen Werte von einem Drittel der Behandlungen mit Cefquinom. (Jenny et al. 2015¹⁰⁶). Die effektivsten Massnahmen zur Senkung der Prävalenz des Postpartalen Dysgalaktie Syndroms PPDS sind der Einsatz eines Geburtsvorbereitungsfutters, die Optimierung der PPDS-Diagnostik und der Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) und Oxytocin bei der PPDS-Behandlung. Die Antibiotikatherapie ist damit nicht Mittel der ersten Wahl. (Pendl et al. 2017¹⁰⁷)

Ferkel: Für die Behandlung von der exudativen Dermatitis (Ferkelruß)(Staph. hyicus) sowie anderer Staphylokokken- und Streptokokken-Infektionen beim Ferkel stehen als first line Präparate Amoxicillin, Benzylpenicillin oder auch Doxycyclin zur Verfügung. Da es sich um Faktorenerkrankungen handelt, sind vor allem die verursachenden Einflüsse zu reduzieren. Stallspezifische Impfstoffe haben sich bewährt. Häufig sind mehrere Erreger beteiligt.¹⁰⁸

103 Wagner, T.C., 2014. Metaanalysen zur Therapie der bovinen Dermatitis digitalis. Justus-Liebig-Universität Gießen. Verfügbar unter: http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/10918/pdf/WagnerTanja_2014_05_07.pdf

104 Kröger, C., 2018. Wirksamkeit von Antibiotika und Antibiotika-freien Behandlungsmöglichkeiten bei Dermatitis digitalis (Mortellarosche Erkrankung) - Neue Wege zur Erhaltung der Klauengesundheit. Ludwig-Maximilians-Universität München Verfügbar unter: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/23122/1/Kroeger_Charlotte.pdf

105 Hartmann, S. 2016 Erhebung von Risikofaktoren für einen Antibiotikumverbrauch unter Berücksichtigung von Biosicherheit, Tiergesundheit, Management und Transport. Dissertation, Universität Zürich

106 Jenny, B. et al., 2015. Evaluation of risk factors for mastitis-metritis-agalactia in pig farms in Switzerland. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 157(12), pp.689–696. Verfügbar unter: https://sat.gstsvs.ch/fileadmin/data-pool_upload/IgJournal/Artikel/SAT_12_2015_Jenny.pdf

107 Pendl, W. et al., 2017. Effect of herd health management on the prevalence of postpartum dysgalaktie syndrome (PPDS) and the treatment incidence. Schweizer Archiv für Tierheilkunde. Verfügbar unter: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/136960/1/SAT_02_2017_Pendl.pdf

108 BVL 2019

7.3 Fluorchinolone

Derzeit sind für Nutztiere 3 Wirkstoffe zugelassen: Danofloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin. Im Folgenden wird die Bewertung für Danofloxacin und Enrofloxacin gemeinsam vorgenommen.

7.3.1 Danofloxacin (Injektion)

Indikationen

- Rind
 - Therapie bakterieller Infektionen der Atemwege (enzootische Bronchopneumonie, Pneumonie), hervorgerufen durch *Mannheimia haemolytica* und/oder *Pasteurella multocida*.
 - Therapie von Infektionen des Darms (Enteritis), durch *Escherichia coli*
- Schwein
 - Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida* und *Actinobacillus pleuropneumoniae*.
 - Therapie von Infektionen des Darms (Enteritis), durch *Escherichia coli*

7.3.2 Enrofloxacin

Der Wirkstoff ist sowohl als Injektionspräparat als auch als orale Lösung zugelassen. Enrofloxacin gehört zu den am meisten eingesetzten Reserveantibiotika.

Indikationen

- Rind
 - Erkrankungen des Respirations- und Digestionstraktes von Kälbern durch gramnegative und grampositive Bakterien sowie Mykoplasmen: *E.coli*, *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp., *Mycoplasma bovis* sowie bakterielle Sekundärerkrankungen.
 - Infektionen des Respirationstraktes durch *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* und *Mycoplasma* spp.
 - akuter schwerer Mastitis, hervorgerufen durch *Escherichia coli*.
 - Infektionen des Verdauungstraktes durch Enrofloxacin-empfindliche Stämme von *Escherichia coli*.
 - Septikämie durch *Escherichia coli*
 - akuter Arthritis durch *Mycoplasma bovis* bei Rindern im Alter unter 2 Jahren
- Schwein
 - Infektionen des Respirationstraktes durch *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mycoplasma* spp. und *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

- Infektionen des Verdauungstraktes durch *Escherichia coli*.
- Septikämie und Durchfälle durch *Escherichia coli*
- Huhn (Fleischproduktion, Zucht)
 - Behandlung von Infektionen mit *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, *Avibacterium paragallinarum*, *Pasteurella multocida*
- Pute
 - Behandlung von Infektionen mit *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, *Pasteurella multocida*
- Kaninchen
 - Behandlung von Atemwegsinfektionen mit *Pasteurella multocida*

Bewertung

Mycoplasmen besitzen im Gegensatz zu anderen Bakterien keine Zellwand, was zu einer Resistenz gegenüber Antibiotika führt, die in die Zellwandsynthese eingreifen. Zur Verfügung stehen als first line Wirkstoffe Florfenicol, Tiamulin und Tetracycline bzw. Doxycyclin, mit denen eine Therapie durchgeführt werden kann. Therapeutisch werden oft nur sehr schwer bzw. keine Heilungserfolge erzielt. Spontanheilungen sind möglich. Infizierte Tiere können jedoch subklinische Ausscheider bleiben und sollten als dauerhaft infiziert betrachtet werden. Bei klinisch gesunden Tieren können Mycoplasmen in den oberen Atemwegen nachgewiesen werden, die sich bei einer Schwächung des Immunsystems durch Stress vermehren und ausgeschieden werden. Daher ist eine antibiotische Therapie bei Mykoplasmen als begrenzt zielführend anzusehen. Bei Hühnern sind Impfstoffe verfügbar.

Bezüglich der Behandlung von Pasteurellen gelten Amoxicillin, Sulfonamid + Trimethoprim sowie Doxycyclin als Mittel der Wahl. Daneben gibt es wirksame Impfstoffe, die präventiv eingesetzt werden können. Ansonsten wird auf die grundsätzlichen Überlegungen zur Reduzierung von krankheitsbegünstigenden Faktoren hingewiesen.

*Für die Therapie von *E.coli* stehen andere Wirkstoffe sowie Impfstoffe bzw. Stallspezifische Impfstoffe zur Verfügung.*

7.3.3 Marbofloxacin (Injektion)

Indikationen

- Rind
 - Therapie von Atemwegsinfektionen durch *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*
 - Behandlung von akuter Mastitis während der Laktationsphase durch *E. coli*
- Schwein
 - Behandlung des Mastitis-Metritis-Agalaktie-Syndroms (postpartales Dysgalaktie-Syndrom, PDS)

Bewertung

Für die Behandlung der spezifischen Erreger stehen ausreichend first line Wirkstoffe zur Verfügung.

Postpartales Dysgalaktie Syndroms PPDS (MMA-Syndrom) s.o. 7.2.2.

Atemwegserkrankungen beim Rind s.o.

7.4 Polypeptide

Derzeit ist nur ein Wirkstoff zugelassen.

Colistin (oral, Injektion)

Colistin ist seit 2017 neu als HPCIA eingeteilt. Colistin ist selektiv gegen Gram-negative Bakterien wirksam und wird bei Schweinen und Rindern nicht, bei Geflügel nur sehr gering aus dem intakten Darm resorbiert und damit auch in die Umwelt ausgeschieden. Colistin wird als häufig über Trinkwasser oder Futter verabreicht und ist explizit zur Metaphylaxe zugelassen. Diese metaphylaktische Anwendung birgt trotz bisher noch guter Resistenzlage die Gefahr der Entwicklung von Resistenzen, da Unterdosierungen nicht auszuschließen sind. Weitere Bewertung zu Colistin s.o.

Als Injektionspräparat zugelassen für Kälber, Schweine und Ferkel zur Behandlung von folgenden durch gramnegative Keime hervorgerufenen Erkrankungen:

- Coli-Sepsis
- Infektionen des Magen-Darmtraktes bei Jungtieren
- Sterilität des weiblichen Genitals aufgrund von Coli- und Pseudomonasinfektionen
- Infektionen der Harnwege
- Ferkelödemkrankheit

Als orale Anwendung bei Rind, Schwein, Huhn, Pute:

- Zur Behandlung und Metaphylaxe von Darmerkrankungen verursacht durch nicht-invasive E. coli.

Colistin wird besonders auch aus ökonomischen Gründen bei Legehennen eingesetzt, da es neben Tetracyclinen und Neomycin eines der wenigen für diese Produktionsrichtung zugelassenen Antibiotika ist und zudem keine Wartezeit (Zeit zwischen der letzten Behandlung mit einem Medikament und der Gewinnung von Lebensmitteln von dem Tier) für Eier besteht.

Die Colistin-Injektionspräparate sind durch andere Antibiotika wie Amoxicillin, Gentamicin, oder Sulfonamide ersetzbar. Oral ist u.a. Paromomycin eine Alternative. Ausnahmen in Einzelfällen können für akute Darminfektionen durch E.coli bei Huhn und Pute in Erwägung gezogen werden außer in der Zeit nach dem Vorfang bis zur Schlachtung. Ausnahmen und Einzelfall-Tatbestand müssen mit Antibiogrammen legitimiert und wirksam kontrolliert werden.

7.5 Makrolide

In Deutschland sind folgende Wirkstoffe für Nutztiere zugelassen: Gamithromycin, Tildipirosin, Tilmicosin, Tulathromycin, Tylosin, Tylvalosin.

7.5.1 Gamithromycin

Indikationen

- Rinder: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen beim Rind (BRD) durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*.
- Schweine: Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Schwein (SRD) durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*.
- Schafe: Zur Behandlung von infektiöser Pododermatitis (Moderhinke) durch virulente *Dichelobacter nodosus* und *Fusobacterium necrophorum*, für die eine systemische Behandlung erforderlich ist.

Bewertung:

Für die Therapie von Atemwegserkrankungen beim Rind und Schwein stehen andere first-line-Präparate zur Verfügung. Zudem existieren Impfstoffe und über wirksame Präventionsmaßnahmen lässt sich der Krankheitsdruck deutlich senken.

Die Therapie der Pododermatitis durch systemische Antibiose ist weniger zielführend und nur auf Einzeltiere zu beschränken. Moderhinke wird durch systematisches Vorgehen und Sanierungskonzepte mit regelmäßiger Klauenpflege, Klauenbädern und lokaler Behandlung bekämpft. Zudem steht ein Impfstoff zur Verfügung. Verletzungen an der interdigitalen Haut, unzureichende Klauenpflege sowie die Verschleppung der Erreger fördern den Ausbruch der Krankheit.

7.5.2 Tildipirosin

Indikationen

- Rind: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen (BRD) mit *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* und *Histophilus somni*.
- Schwein: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen (SRD) mit *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* und *Haemophilus parasuis*.

Bewertung:

Für die Therapie von Atemwegserkrankungen beim Rind und Schwein stehen andere first-line-Präparate zur Verfügung. Zudem existieren Impfstoffe und über wirksame Präventionsmaßnahmen lässt sich der Krankheitsdruck deutlich senken.

7.5.3 Tilmicosin

Indikationen

- Rinder:
 - Behandlung boviner Atemwegserkrankungen, unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.
 - Behandlung der interdigitalen Nekrobazilliose.
- Schafe:
 - Behandlung von Atemwegsinfektionen, verursacht durch *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.
 - Behandlung von Moderhinke bei Schafen, verursacht durch *Dichelobacter nodosus* und *Fusobacterium necrophorum*.
 - Behandlung von akuter Mastitis bei Schafen, verursacht durch *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae*.
- Schwein: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen in Schweineherden, verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* und andere Organismen.
- Huhn: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen in Hühnerpopulationen, verursacht durch *Mycoplasma galliseptum* und *Mycoplasma synoviae*.
- Pute: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen in Putenpopulationen, verursacht durch *Mycoplasma galliseptum* und *Mycoplasma synoviae*.
- Kalb: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen, verursacht durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar* und anderen Organismen.

Bewertung:

Für die Therapie von Atemwegserkrankungen beim Rind und Schwein stehen andere first-line-Präparate zur Verfügung. Zudem existieren Impfstoffe und über wirksame Präventionsmaßnahmen lässt sich der Krankheitsdruck deutlich senken.

Für die Therapie der Mastitis beim Schaf gibt es nur wenige zugelassene Wirkstoffe, so dass für diese Indikation die Zulassung gemäß begründetem Ausnahmetatbestand ermöglicht werden sollte.

Für die Prävention gegenüber Mykoplasmen beim Geflügel stehen Impfstoffe zur Verfügung. Bezüglich Therapie von Mykoplasmen beim Rind s.o.

7.5.4 Tulathromycin

Indikationen

- Rind:
 - Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen (BRD) mit Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni und Mycoplasma bovis.
 - Zur Therapie der infektiösen Keratokonjunktivitis (IBK) bei Rindern, im Zusammenhang mit gegenüber Tulathromycin empfindlichen Moraxella bovis.
- Schwein: Zur Therapie und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen (SRD), mit Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis und Bordetella bronchiseptica.

Bewertung

Für die Therapie von Atemwegserkrankungen beim Rind und Schwein stehen andere first-line-Präparate zur Verfügung. Zudem existieren Impfstoffe und über wirksame Präventionsmaßnahmen lässt sich der Krankheitsdruck deutlich senken.

Die Behandlung von IBK kann mit den Wirkstoffen Florfenicol und Tetracyklinen als first-line durchgeführt werden.

Indikation

- Schaf: Behandlung von frühen Stadien der infektiösen Pododermatitis (Möderhinke), im Zusammenhang mit virulenten Dichelobacter nodosus, die eine systemische Behandlung erforderlich machen.

Bewertung s.o.

7.5.5 Tylosin

- Schwein: Schweinedysenterie, Rotlauf, durch Mycoplasma hyopneumoniae und Mycoplasma hyorhinis hervorgerufenen enzootischen Pneumonie. Porcinen intestinalen Adenomatose (PIA oder Ileitis) in Verbindung mit Lawsonia intracellularis.
- Kälber: durch Mycoplasma spp. hervorgerufenen Pneumonie, Arthritis
- Rinder: Mastitis
- Puten: Therapie und Metaphylaxe der durch Mycoplasma gallisepticum hervorgerufenen infektiösen Sinusitis.
- Hühner: Therapie und Metaphylaxe der durch Mycoplasma gallisepticum und Mycoplasma synoviae hervorgerufenen CRD (chronische respiratorische Erkrankung).
- Hühner bei durch Clostridium perfringens hervorgerufenen nekrotischen Enteritis.

Bewertung:

Bei Darminfektionen mit Lawsonia ist ein wirksamer Impfstoff auf dem Markt. Tetracycline sind firstline Wirkstoffe für die Therapie.

Zur Therapie von Mykoplasmen s.o.

Für die Therapie der Mastitis des Rindes sind wirksame Alternativwirkstoffe zur Verfügung.

7.5.6 Tylvalosin, Acetylisovaleryltylosin

Indikationen

- Hühner: Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegsinfektionen durch *Mycoplasma gallisepticum*. Als unterstützende Maßnahme zur Reduzierung des Auftretens klinischer Symptome und der Sterblichkeit bei respiratorischen Erkrankungen in Herden, bei denen eine in ovo Infektion mit *Mycoplasma gallisepticum* aufgrund des Vorkommens der Erkrankung in der Elterntiergeneration wahrscheinlich ist.
- Puten: Behandlung von Atemwegserkrankungen im Zusammenhang mit Tylvalosin-empfindlichen Stämmen von *Ornithobacterium rhinotracheale*.

Bewertung:

Zur Therapie von Mykoplasmen s.o.

8. Zusammenfassung der Bewertungen

Eine Einschränkung von Antibiotika muss vor dem Hintergrund von Tierschutz und Tiergesundheit erfolgen. Es darf kein vermeidbares Leiden von Tieren durch das Verbot von Wirkstoffen entstehen. Daher sollte die Stabilisierung der Tiergesundheit mit Maßnahmen in den Bereichen Zucht, Haltung und Fütterung Vorrang erhalten müssen. Eine Einschränkung von Antibiotika muss vor dem Hintergrund von Gesundheitsschutz von Menschen und Tierschutz und Tiergesundheit erfolgen. In erster Linie sollte das Leiden von Tieren vermieden werden. Daher sollte die Stabilisierung der Tiergesundheit mit Maßnahmen in den Bereichen Zucht, Haltung und Fütterung Vorrang erhalten müssen.

Der Umsatz mit Cephalosporinen der 3. und 4. Generation ging nach Angaben der EMA von 2011 bis 2018 um 24 % zurück, bei Polymyxinen um 70 %, bei Fluorchinolonen um 4 % und bei anderen Chinolonen um 74 %. Die Anwendung dieser Antibiotika bei Tieren sollte gemäß der Kategorisierung der Ad-hoc-Expertengruppe für antimikrobielle Ratschläge (AMEG) eingeschränkt werden, um das Risiko für die öffentliche Gesundheit zu mindern.¹⁰⁹

Ein Verbot von HPCIA für Nutztiere und besonders in der Metaphylaxe ist sinnvoll, Einzelanwendungen sollten ermöglicht werden. Damit wird der Resistenzentwicklung durch Bakterien gegen diese für Menschen wichtigen Wirkstoffe dennoch entgegengewirkt.

Die neuesten Zahlen aus Deutschland zum Einsatz von Reserveantibiotika bei Nutztieren zeigen eine deutliche Reduzierung. Damit wird aber auch klar, dass es wirksame Alternativen gibt, sowohl therapeutisch als auch präventiv.¹¹⁰

Fluorchinolone werden in der tierärztlichen Praxis eingesetzt, weil sie breit wirksam und gut gewebebegänglich sind, es gibt aber in vielen Fällen wirksame Alternativen.

Ein Verbot von Fluorchinolonen wurden schon 1996 in den Richtlinien des deutschen Bioland-Verbandes festgelegt und konnte durch präventive und alternative therapeutische Konzepte umgesetzt werden. Nur in wenigen Ausnahmefällen musste in den vergangenen 25 Jahren mit Hilfe von Ausnahmegenehmigungen eine Therapie mit diesen Wirkstoffen ermöglicht werden.

Als alternative Therapien wurden in den Betrieben durch Tierärzte eingesetzt:

- Impfungen (Einzeltier)
- Phytotherapie (Einzeltier, Gruppen, Metaphylaxe)
- Homöopathie (Einzeltier, Gruppen, Metaphylaxe)
- Akupunktur (Einzeltier)

¹⁰⁹ EMA 2020

¹¹⁰ Kasabova et al.: Entwicklung des Antibiotikaeinsatzes in der Nutztierhaltung. Deutsches Tierärzteblatt | 2021; 69 (8), 921-925, https://www.deutsches-tieraerzteblatt.de/fileadmin/resources/Bilder/DTBL_08_2021/PDFs/DTBL_08_2021_Antibiotikaeinsatz.pdf

Präventive Maßnahmen zur Verbesserung der Abwehrfähigkeit der Tiere bestehen aus einer Kombination von

- Optimierung von Fütterung, Haltung
- Systematischen Hygienekonzepten
- Verbesserung der Immunsituation bei Jungtieren

Auf den Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation kann weitgehend verzichtet werden. Es gibt wirksame Alternativen.

Colistin sollte auf nachweislich begründete Einzelanwendungen in Ausnahmefällen reduziert werden. Dabei muss es nachweislich um Infektionen mit gramnegativen Bakterien gehen, wenn keine anderen Antibiotika wirksam sind. Der Einsatz von Makroliden sollte auf Einzelfälle beschränkt und nach 5 Jahren umfassend evaluiert werden.

Gleichzeitig müssen die Bemühungen verstärkt werden, die Menge an Behandlungen mit Antibiotika bei Tieren weiter zu reduzieren. Dazu ist es notwendig, Bruteier, Zucht- und Elterntiere sowie Milchkühe, Sauen, Legehennen und auch Heimtiere in das Monitoring mit einzubeziehen. Sogenannte metaphylaktische Anwendungen sind weiter zu reduzieren und durch entsprechende Dokumentationen zu belegen.

Der Einsatz von Reserveantibiotika ist vollständig zu erfassen und gerade im Mastbereich (Hähnchen, Puten, andere Geflügel, Kälber, Rinder) ist die orale Anwendung bei Atemwegsinfektionen weitgehend zu verbieten.

Dafür sind Anreize und ordnungspolitische Maßnahmen zu ergreifen. Als Anreize können prophylaktische Maßnahmen wie Reduzierung der Besatzdichte, bessere Belüftungssysteme, bestimmte Hygienemaßnahmen und auch der Einsatz von Phytotherapie und anderen naturheilkundlichen Verfahren gefördert werden. Ordnungspolitisch sind auch die Brut sowie Zucht- und Elterntiere und ihre Nachkommen in die Überwachung von Antibiotikaanwendungen mit einzubeziehen und zu reglementieren. In einem zweiten Schritt sollte auch die Überwachung von Haustieren wie Hunden und Katzen mit integriert werden. Gerade hier finden auch noch viele Umwidmungen statt, die einer strengeren Kontrolle unterliegen müssen, um Risiken für Menschen zu minimieren.

Die Empfehlungen der EMA zu einer lückenlosen Erfassung der Verbrauchsmengen bei allen Nutztieren bis 2027 und die Einbeziehung von Haustieren bis 2030 gehen ebenfalls in diese Richtung.¹¹¹

Jeder Einsatz von Antibiotika kann zur Bildung von Resistenzen beitragen. Jeder Bereich muss hier seinen Beitrag zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenzen leisten, die Tiermedizin ebenso wie die Humanmedizin.

¹¹¹ https://www.vetmab.de/extras/detail.cfm?vc_id=42

9. Vorbeugung gegen die Entstehung von Krankheiten

Andere Maßnahmen sind möglich, um der Entstehung von Krankheiten entgegenzuwirken und die Tiergesundheit grundlegend zu stabilisieren und somit den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzentwicklungen zu reduzieren.. Das Immunsystem der Tiere kann z.B. durch artgerechte Fütterung gestärkt werden. Eine Studie der FAO belegt, dass mit Hilfe der Futterveränderung in mehreren Landwirtschaftsbetrieben nachgewiesen werden konnten, dass der Antibiotikaeinsatz deutlich reduziert werden kann.¹¹²

Besonders Jungtiere sind von wiederholten Antibiotikabehandlungen betroffen, da sie noch anfälliger sind wegen ihres, zu Beginn noch nicht voll ausgebildeten Immunsystems. Suboptimale Haltungs- und Fütterungsbedingungen erhöhen das Risiko, dass Antibiotika aus prophylaktisch und therapeutischen Gründen angewandt werden.¹¹³

Ein zentral wichtiger Ansatz ist bessere Haltungsbedingungen vereint mit mehr Tierschutz. Fachtierärztin für Mikrobiologie, Prof. Dr. Katharina Schaufler von der Universität Greifswald betonte erst kürzlich, dass eine Reduktion des Antibiotika-Einsatzes eigentlich nur über eine bessere Haltungsform möglich wäre um eine größere Verbreitung von Resistenzen zu vermeiden.¹¹⁴ Die Notwendigkeit besserer Haltungsbedingungen bestätigen auch weitere Quellen. Mit mehr Platz in den Ställen sowie geeigneten, abgegrenzten Funktionsbereichen, könnte somit die Infektionsübertragungen eingedämmt, durch ein richtiges Hygienemanagement das Immunsystem gestärkt werden

Mittels nachhaltiger neuer Zuchtziele sollte ein langsames Wachstum der Tiere und ein stabiler Immunstatus angestrebt werden.

In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) ist gemäß U.S. Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) der Einsatz von Fluorchinolone bei Mastgeflügel seit 2005 verboten. Laut einer globalen Studie ist daraufhin der Antibiotikaverbrauch von Fluorchinolonen und somit die Antibiotikaresistenz in Geflügelfleisch in den USA zurückgegangen.¹¹⁵ Generell kann gesagt werden, dass die Resistenzraten gegen Fluorchinolone und Chinolone in den USA im Vergleich zu anderen großen Geflügelproduzenten, bei denen die Verwendung von Fluorchinolonen erlaubt ist, niedriger ist. In 2018 lag die Resistenzrate (E.Coli) bei Hähnchen in den USA bei 5%.

112 FAO 2021. Animal nutrition strategies and options to reduce the use of antimicrobials in animal production, Rome, Italy. Verfügbar unter: www.fao.org/3/cb5524en/cb5524en.pdf. (S.55)

113 FAO 2021

114 <https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr/antibiotika-puten-keime-101.html>

115 Roth, N. et al., 2019. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in Escherichia coli: A global overview. Poultry Science.

In Ländern wie der EU, Brasilien und China, wo die Antibiotikaklasse bei Lebensmittel-liefernden Tieren gesetzlich erlaubt ist, lagen die Resistenzraten der gleichen Erregerart im Schnitt bei über 40 Prozent.^{116 117} Diese Ergebnisse zeigen die Möglichkeit, Masthühnchen ohne Fluorchinolone zu produzieren, und die Resistenzraten gegen Fluorchinolone deutlich zu senken.^{118 119}

10. Fazit der Recherche

Der vorliegende Bericht befasst sich mit der Frage, welche politischen Maßnahmen im Bereich der Veterinärmedizin geeignet sind für die Regulierung des Einsatzes von besonders wichtigen Antibiotika mit höchster Priorität für die Humamedizin (laut WHO-Liste „Critically Important Antimicrobials Highest Priority for Humans“, kurz HPCIA oder umgangssprachlich „Reserveantibiotika“).

- **Dringender politischer Handlungsbedarf in der EU ist gegeben, weil Reserveantibiotika-Verkauf bei Lebensmittel-liefernden Tieren in vielen EU-Ländern ansteigt und damit ein Anstieg der Resistenzraten auch in Lebensmittel-Ketten droht.**
- **Kein Therapienotstand im Stall bei Verbot der Reserveantibiotika als Metaphylaxe**

Keime, die bei Lebensmittel-liefernden Tieren eine krankmachende Rolle spielen, sind in aller Regel auch mit anderen Antibiotika als Reserveantibiotika, mit Impfungen und weiteren Verbesserungsmaßnahmen für die Tiergesundheit in den Griff zu bekommen. Beleg dafür sind unter anderem die Länder mit intensiver Tierhaltung und relevanter Fleisch- und Milcherzeugung, die ohne oder mit geringsten Mengen an Reserveantibiotika auskommen ohne Beeinträchtigung der Tiergesundheit. Dies spricht für eine Differenzierung: Verbot der Reserveantibiotika als Metaphylaxe bzw. Gruppenbehandlung, Ausnahmen müssen behördlich gemeldet werden.

- Reserveantibiotika werden bei Lebensmittel-liefernden Tieren ganz überwiegend für die Gruppenbehandlung verkauft (Fluorchinolone zu 78 %, Colistin zu 99 %, Makrolide zu 91 %) als Vormischung im Futter, als Pulver oder Lösung zur Einmischung in die Tränke (ESVAC 2020). Die Gruppenbehandlung bringt zahlreiche Risiken mit sich für die Bildung resistenter Erreger in Leitungen, Rohrsystemen sowie durch Unter- oder Überdosierung, die bei der Einzeltiertherapie nicht gegeben sind.

116 / 117 Roth et al 2019: "The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in Escherichia coli: A global overview" (Abstract –Passage:

"The average resistance rates in E. coli to representatives of these antibiotic classes are higher than 40% in all countries, with the exception of ampicillin in the US. The resistance rates to fluoroquinolones and quinolones in the US, where fluoroquinolones are not registered for use, are below 5%, while the average of resistant E. coli is above 40% in Brazil, China, and EU, where use of fluoroquinolones is legalized."

118 / 119 Roth, N. et al., 2019

- Politische Regulierungen beim Antibiotikaeinsatz im Bereich von Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, setzen innerhalb der EU überwiegend auf Ebene der Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in Tonnen pro Jahr an. Diese Erfassungsmaßnahmen haben erfolgreich zu einer Reduktion des Antibiotikaverbrauchs in Tonnen seit 2011 beigetragen. Mit Blick auf die für Menschen wichtigsten Antibiotikawirkstoffe ergibt sich ein anderes Bild: Die Zahl der EU-Länder mit steigendem oder stagnierendem Verbrauch an Reserveantibiotika bei Lebensmittel-liefernden Tieren in den Jahren 2016 bis 2018 übertrifft die Zahl der EU-Länder mit sinkendem Verbrauch an CIAHP in diesem Zeitraum (ESVAC 2020). Daher besteht die Gefahr, dass sich ohne wirksame EU-Regulierung Antibiotikaresistenzen gegen Reserveantibiotika zunehmend ausbreiten sowohl bei Tieren in der Landwirtschaft als auch in der Lebensmittelkette und bei Menschen.
- Ein Teil der Reduktion der Tonnage an Antibiotika in der Fleisch- und Milchproduktion in der EU seit 2011 ist zurückzuführen auf einen **Wirkstoffwechsel** hin zu Antibiotikaklassen aus der Reihe der Reserveantibiotika (Wallmann 2018). Diese potenteren Antibiotika bringen teils weniger Gewicht auf die Waage bei gleicher Anzahl behandelter Tiere. Hohe Antibiotikaresistenzraten auf Fleischsorten wie Geflügel (BVL 2020, Germanwatch 2019, 2020) gegen Reserveantibiotika unterstreichen den Handlungsbedarf.
- Die Reduktion der Tonnage an Antibiotika bei Lebensmittel-liefernden Tieren ist nach Ansicht der Autor:innen nicht auf EU-weite Verbesserungen im Stall oder auf veränderte Regeln für die Tierhaltung zurückzuführen, da seit Jahren keine neuen verbindlichen EU-Regeln oder Vollzugsmaßnahmen zur Verbesserung des Tierschutzes erlassen wurden.

Die Autor:innen empfehlen vor diesem Hintergrund ein Verbot des Einsatzes von Reserveantibiotika gemäß WHO-Liste als Gruppenbehandlung oder Metaphylaxe. Die Behandlung von Einzeltieren sollte als Ausnahme rechtssicher geregelt werden.

- **Gesetzlichen Tierschutz voranbringen als Hebel zur Reduktion des Bedarfs an Reserveantibiotika**

Aus Sicht der Autor:innen ist es an der Zeit mit der gesetzlichen Verbesserung des Tierschutzes im Stall neue Reduktionspotentiale zu erschließen. Entscheidende Faktoren für den Tierschutz zugunsten einer stabilen Tiergesundheit bilden

- tiergerechtere Haltungsverfahren mit Außenklimazugang
- Abkehr von der Hochleistungszucht bzw. neue Zuchtziele mit Blick auf robuste Tiere

- Umstellung auf längere Säugezeiten bei Ferkeln, auf artgerechtere rohfaserreiche Fütterung aller anderen Tiere zugunsten einer immunstärkenden Darmflora.

- **Stabilität der Tiergesundheit und Therapiemöglichkeiten verbessern durch einfachen Zugang zu alternativen Heilmitteln**

Die bisherige EU-Gesetzgebung hat zu einer Stagnation bei der Zulassung von pflanzlichen Präparaten für Tiere geführt. Wir fordern eine vereinfachte Zulassung für pflanzliche Arzneimittel (analog zu Homöopathika) sowie den Erhalt der von pflanzlichen Wirkstoffen als Nutrazeutika in der Tierernährung. Diese Wirkstoffe verursachen keine Resistenzentwicklung bei Bakterien, sie erzeugen wenig bis keine Rückstände in Lebensmitteln und sind in Boden und Wasser vollständig abbaubar. Pflanzliche Präparate sind nachweislich geeignet, vorbeugend bakterielle Erkrankungen zu reduzieren und unterstützen damit die Bemühungen den Antibiotikaeinsatz zu verringern.

Literaturverzeichnis

- Benning, R., 2016. Reserveantibiotika in der Milcherzeugung in Deutschland | Germanwatch e.V., p.28. Verfügbar unter: <https://germanwatch.org/de/11560>.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), 2019. *BVL-Report · 15.2 Berichte zur Lebensmittelsicherheit Zoonosen-Monitoring 2019*,
- Bundesinstitut für Risikobewertung, 2016. Übertragbare Colistin-Resistenz in Keimen von Nutztieren in Deutschland. *BfR*. Verfügbar unter: https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2016/01/uebertragbare_colistin_resistenz_in_keimen_von_nutztieren_in_deutschland-196144.html [Zugriff am: August 11, 2021].
- Cassini, A. et al., 2019. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*.
- ECDC, EFSA, EMA, 2021. Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA. *EFSA Journal*.
- EFSA, 2020. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. *EFSA Journal*.
- EFSA, *Campylobacter*. Verfügbar unter: <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/campylobacter> [Zugriff am: August 23, 2021].
- EFSA, 2020. Antimicrobial resistance in the EU: infections with foodborne bacteria becoming harder to treat. *EFSA Journal*. Verfügbar unter: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/antimicrobial-resistance-eu-infections-foodborne-bacteria-becoming-harder-treat> [Zugriff am: August 23, 2021].
- El-Dairi, M. & House, R.J., 2019. Optic nerve hypoplasia. *Handbook of Pediatric Retinal OCT and the Eye-Brain Connection*, pp.285–287.
- EMA, 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. *European Medicines Agency*.
- European Commission, 2017. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). *European Commission*.
- European Commission, 2021. ANNEX to the Commission delegated regulation supplementing Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council by establishing the criteria for the designation of antimicrobials to be reserved for the treatment of certain infections in hu, Brussels. Verfügbar unter: https://members.wto.org/crnattachments/2021/SPS/EEC/21_2284_01_e.pdf.
- European Medicines Agency, 2020. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018 (EMA/24309/2020). *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*.
- European Parliament, 2019. Motion for a resolution B6-0437/2007. , 2718(2018), pp.1–3. Verfügbar unter: <https://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+MOTION+B6-2007-0437+0+DOC+PDF+V0//EN>.
- European Parliament, 2021. *Motion for a resolution*, Brussels.
- FAI Farm Ltd, What Constitutes Critically Important Antimicrobials? *FAI Farms*. Verfügbar unter: <https://www.faifarms.com/portfolio-item/what-constitutes-critically-important-antimicrobials/> [Zugriff am: August 10, 2021].
- FAO, 2021. *Animal nutrition strategies and options to reduce the use of antimicrobials in animal production*, Rome, Italy. Verfügbar unter: www.fao.org/3/cb5524en/cb5524en.pdf.
- George, A., 2019. Antimicrobial resistance (AMR) in the food chain: Trade, one health and codex. *Tropical Medicine and Infectious Disease*.
- Germanwatch, 2020. *Hähnchenfleisch im Test auf Resistenzen gegen Reserveantibiotika*, Verfügbar unter: www.germanwatch.org/de/19459.
- Germanwatch, 2019. Analyse von Hähnchenfleisch auf antibiotikaresistente Erreger.
- Group, W.H.O.A., Surveillance, I. & Resistance, A., *WHO | WHO list of Critically Important Antimicrobials (CIA)*, Verfügbar unter: http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/cia/en/#.UiMEZ7zmSDA.mendeley.
- Jenny, B. et al., 2015. Evaluation of risk factors for mastitis-metritis-agalactia in pig farms in Switzerland. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 157(12), pp.689–696.
- Joosten, P. et al., 2020. Antimicrobial usage and resistance in companion animals: A cross-sectional study in three european countries. *Antibiotics*.

- Kröger, C., 2018. *Wirksamkeit von Antibiotika und Antibiotika-freien Behandlungsmöglichkeiten bei Dermatitis digitalis (Mortellarosche Erkrankung) - Neue Wege zur Erhaltung der Klauengesundheit*. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Liu, Y.Y. et al., 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*.
- OIE, 2007. Oie List of Antimicrobials of Veterinary Importance. *World Organization for Animal Health*.
- Pendl, W. et al., 2017. Effect of herd health management on the prevalence of postpartum dysgalaktie syndrome (PPDS) and the treatment incidence. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*.
- Robert Koch Institut, 2016. Bedeutung von LA-MRSA und ESBL-bildenden Enterobacteriaceae bei Masttieren für den Menschen (2.5.2016). *Robert Koch Institut*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html;jsessionid=7ABEA88B9D5EEB811774CCAE452B020F.internet092?nn=2374030#doc2774670bodyText14 [Zugriff am: August 15, 2021].
- Roth, N. et al., 2019. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry Science*.
- Vetion.de, 2021. bpt bedauert Entscheidung der EU-Abgeordneten zur Antibiotikaeinstufung. Verfügbar unter: <https://www.vetion.de/news/detailnews/34238/> [Zugriff am: August 13, 2021].
- Vetsuisse-Fakultät in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte (GST) unter Koordination des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, 2019. *Umsichtiger Einsatz von Antibiotika bei Rindern, Schweinen und kleinen Wiederkäuern*, Verfügbar unter: <https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/tiere/tierkrankheiten-und-arzneimittel/tierarzneimittel/therapieleitfaden.pdf.download.pdf/therapieleitfaden-de.pdf>.
- Wagner, T.C., 2014. *Metaanalysen zur Therapie der bovinen Dermatitis digitalis*. Justus-Liebig-Universität Gießen. Verfügbar unter: http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/10918/pdf/WagnerTanja_2014_05_07.pdf.
- Wallmann, J., Bode, C. & Heberer, T., 2020. Abgabemengenerfassung von Antibiotika in Deutschland 2019. *Deutsches Tierärzteblatt*, 68(9), pp.1102–1109.
- World Health Organization, 2017. Global action plan on antimicrobial resistance. *World Health Organization*.
- World Health Organisation, 2019. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 6th Revision 2018*,
- World Health Organization, 2020. *Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020*, Verfügbar unter: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf.
- World Health Organization, 2017. *WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals*



DIE GRÜNEN/EFA
im Europäischen Parlament