

Entwurf

Strategieentwurf zur Erkennung, Prävention und Kontrolle von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland - Veterinärbereich

BMG wird gebeten, diesen Entwurf einzupassen in den Strategieentwurf des BMG gleichwertig nach dem Kapitel 2.3 des BMG-Entwurfs und vor dem Kapitel 6.2.III.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Bedeutung der Antibiotikaresistenz für den Veterinärbereich	03
2. Ziele der Antibiotikaresistenzstrategie für den Veterinärbereich	03
3. Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen	04
3.1 Maßnahmen in Deutschland	05
3.1.1 Rechtsgrundlagen	06
3.1.2 Überwachung	07
3.1.2.1 Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz	07
3.1.2.2 Monitoring und Untersuchungen an Erregern mit Bedeutung für die menschliche Gesundheit	08
3.1.2.3 Monitoring des Resistenzgeschehens bei tierpathogenen Erregern	09
3.1.2.4 Wirkstoffspezifische Monitoringstudien	10
3.1.3 Zulassung und Pharmakovigilanz für Antibiotika für die Tiermedizin	11
3.1.3.1 Zulassungsvoraussetzungen für Antibiotika in der Tiermedizin	11
3.1.3.2 Pharmakovigilanz	12
3.1.4 Abgaberegeln für systemisch anzuwendende Antibiotika	13
3.1.4.1 Antibiotikaabgabemengenerfassung	13
3.1.4.2 Antibiotikaverbrauchsmengenerfassung	13
3.1.5 Antibiotikaleitlinien	15
3.1.6 Einsatz von antibiotisch wirksamen Substanzen in der Lebensmittelherstellung	15
3.1.7 Sensibilisierung und Aufklärung	17
3.1.7.1 Risikokommunikation	17
3.1.7.2 Wissenschaftliche Fachveranstaltungen und Veröffentlichungen	17
3.1.8 Aus- und Fortbildung	18

3.2.	Internationale Maßnahmen	19
3.2.1	Maßnahmen auf europäischer Ebene	19
3.2.1.1	Befassung der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde	20
3.2.1.2	Untersuchungen zu Antibiotikaresistenzen	21
3.2.1.3	Harmonisierung der Maßnahmen	21
3.2.2	Supranationale Maßnahmen	22
3.2.2.1	Vorgaben des Internationalen Tierseuchenamts	22
3.2.2.2	Vorgaben der WHO/FAO (Codex alimentarius)	23
4.	Zukünftige nationale Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen	23
4.1	Antibiotikaabgabemengenerfassung	24
4.2	Antibiotikaverbrauchsmengenerfassung	24
4.3	Ausdehnung des Monitorings	24
4.4	Standardisierung der Resistenzbestimmung	25
4.5	Wirksamkeitsüberwachung von Antibiotika	26
4.6	Jährlicher Antibiotikaresistenzbericht	27
4.7	Antibiotikaleitlinien	27
5	Forschung zur Antibiotikaresistenz und zur Verminderung der Antibiotikaresistenz	28
5.1	Aktivitäten zur Erforschung der Antibiotikaresistenz im Geschäftsbereich des BMELV	28
5.2	Forschungs- und Entwicklungsbedarf	29
5.2.1	Antibiotikaresistenzeigenschaften und -mechanismen	29
5.2.2	Förderung der Entwicklung von Alternativen zur Antibiotikalanwendung	31
5.2.3	Förderung zur Forschung der Optimierung der Antibiotikalanwendung und Impfstoffanwendung sowie zur Optimierung des Monitorings	32

1. Bedeutung der Antibiotikaresistenz für den Veterinärbereich

Antibiotikaresistenz ist ein bedeutendes Problem für die öffentliche Gesundheit und hat damit auch Auswirkungen auf den Veterinärbereich. Antibiotika sind jedoch unverzichtbar für die Therapie von erkrankten Tieren und Tierbeständen. Die Befassung mit dem Thema Antibiotikaresistenz hat daher Auswirkungen auf Verbraucherschutz, Tierschutz und Tiergesundheit als Ziele des BMELV. Jeder Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin und in der Tiermedizin kann zur Entwicklung von Resistenzen führen. Darüber hinaus können Stoffe, die antibiotische Wirkung haben, aber mit anderweitiger Zielsetzung angewandt werden (z. B. bestimmte Mykotika oder Kokzidiostatika und Histomonostatika), ebenfalls durch ihren Einfluss auf die allgegenwärtige Bakterienflora zur Resistenzbildung führen.

Die auftretenden Resistenzen in der Tiermedizin haben zum einen unmittelbare Auswirkungen auf die **Tiergesundheit**, in dem diese die Wirksamkeit von Tierarzneimitteln (Antibiotika) nachteilig beeinflussen können. Hieraus ergeben sich unmittelbare Therapiefolgen, die tiermedizinisch zu bedenken sind und zu Problemen in der Behandlung von Infektionskrankheiten führen können. In der Konsequenz kann es zur Einschränkung der Verfügbarkeit von wirksamen Antibiotika für die Tiermedizin kommen und damit zu Defiziten im **Tierschutz** kommen.

Das Auftreten von antibiotikaresistenten Erregern bei Tieren hat zum anderen auch eine unmittelbare Bedeutung für den Menschen und die **menschliche Gesundheit**. Eine Übertragung von Bakterien (pathogene Erreger und Kommensalen) mit Antibiotikaresistenzen auf Personal in der Tierhaltung (z.B. Landwirtschaft) oder auf Tierbesitzer (z.B. Hobbytiere, Tiere als Familienmitglieder) ist nicht ausgeschlossen. Darüber hinaus ist eine Übertragung auf den Menschen durch Lebensmittel tierischen Ursprungs denkbar, wenn diese mit Bakterien, die resistent gegen Antibiotika sind oder Antibiotikaresistenzdeterminanten tragen, belastet sind. Gleichfalls werden die von den Tieren ausgeschiedenen Erreger in die **Umgebung** abgegeben. Hiervon ausgehend gibt es Hinweise, dass der vorhandene Pool an Resistenzgenen in der Umwelt erweitert und die Weitergabe der Resistenzgene unterstützt werden kann.

2. Ziele der Antibiotikaresistenzstrategie für den Veterinärbereich

Die Antibiotikaresistenzstrategie für den Veterinärbereich soll in Zusammenarbeit zwischen Humanmedizin und Tiermedizin den Antibiotikaeinsatz bei Tieren beeinflussen und das Auftreten und die Verbreitung von Resistenzen bei Bakterien, die Menschen oder Tiere befallen, reduzieren. Es wird angestrebt, dass die Strategie von Tierärzten, Landwirten, Tierbesitzern, Wirtschaftsverbänden und zuständigen Behörden anerkannt und „gelebt“ wird. In dieser Strategie und im Umgang mit Antibiotika in der Tierhaltung werden die europaweiten und internationalen/supranationalen Vorgaben reflektiert. Zusammen mit den vorliegenden Antibiotikaleitlinien – die zurzeit in Überarbeitung sind - soll durch einen verantwortungsbewuss-

ten Antibiotikaeinsatz im Veterinärbereich der gesundheitliche Verbraucherschutz gesichert werden, ohne die Tiergesundheit zu beeinträchtigen. Hierzu ist auch Grundlagenforschung und Entwicklungsarbeit hinsichtlich Diagnostik und Ersatzmaßnahmen für den Antibiotikaeinsatz notwendig.

Mit der Strategie soll:

- eine umfassende Erfassung des Antibiotikaresistenzsituation,
- eine ständige Überwachung der Entwicklung der Antibiotikaresistenzsituation,
- eine wissenschaftlich fundierte Ableitung von Managementmaßnahmen,
- eine breite Akzeptanz der Managementmaßnahmen in der Tiermedizin und Tierhaltung,
- eine Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes bei Verbesserung der Prophylaxe und Hygiene zur Verhinderung von Infektionskrankheiten und
- eine Antibiotikaresistenzsituation, die auch in der Zukunft den Erhalt der Wirksamkeit von Antibiotika ermöglicht

erreicht werden.

3. Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen

Die dargestellte Bedeutung für die menschliche Gesundheit hat bereits in der Vergangenheit dazu geführt, dass eine Reihe von Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen eingeführt worden ist. Für die Maßnahmen sind Vorgaben der Europäischen Gemeinschaft sowie supranationale Vorgaben (WHO/FAO/Codex alimentarius) berücksichtigt und umgesetzt worden.

Maßnahmen, die das Auftreten von Antibiotikaresistenzen minimieren sollen, müssen wissenschaftlich fundiert sein und die tiergesundheitliche Notwendigkeit von wirksamen Antibiotika zur Wiedererreichung des Gesundheitsstatus von Tieren berücksichtigen. Ein Ziel der veterinärmedizinischen Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen ist die Sicherstellung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes. In diesem Sinne müssen auch Maßnahmen im Rahmen des vorbeugenden Verbraucherschutzprinzips ergriffen werden, wenn die Risikobewertung im Einzelfall zu diesem Schluss kommt. In einem solchen Fall ergriffene Maßnahmen müssen wissenschaftlich überprüft werden.

Gleichfalls müssen die zu ergreifenden Maßnahmen geeignet sein, den internationalen Handel tangierende Vorgaben zum Umgang mit Antibiotikaresistenzen bei Tieren (OIE, WHO/FAO (Codex alimentarius)) wirkungsvoll zu begegnen.

3.1 Maßnahmen in Deutschland

Bisher ergriffene und in der Umsetzung befindliche Maßnahmen sind u. a. auf zwei internationale Symposien zurückzuführen, die 2003 und 2004 im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bzw. im Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zur Risikobewertung bzw. Minimierung von Antibiotikaresistenzen im Sinne einer Risikomanagementmaßnahme stattgefunden haben. Darüber hinaus sind Maßnahmen wie z. B. die Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln (Antibiotikaleitlinien) bereits seit dem Jahre 2000 in Deutschland durch die Bundestierärztekammer etabliert. Im wissenschaftlichen Bereich wird die Resistenzthematik im ehemaligen BGVV (jetzt BfR sowie BVL) und seit mehr als 20 Jahren mit internationaler Reputation ehemals an der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL) und fortgeführt am Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) im Geschäftsbereich des BMELV bearbeitet. Hieraus sind u. a. Handlungsempfehlungen für die tierärztliche Praxis auch in Zusammenarbeit mit der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG) hervorgegangen.

Alle Antibiotika für die Tiermedizin sind verschreibungspflichtig.

Seit 2006 sind so genannte antibiotische Leistungsförderer¹ in der Tierfütterung europaweit verboten. Seit 2000 wurden sukzessive verschiedene Leistungsförderer in der Gemeinschaft verboten oder wegen mangelnder Akzeptanz beim Verbraucher nicht mehr genutzt. Damit ist der Antibiotikaverbrauch im Bereich der Tierproduktion in Deutschland insgesamt zurückgegangen. Jedoch liegen in Deutschland bislang ausschließlich Daten² zu Verkaufszahlen von Antibiotika vor, die einen Rückschluss auf die Bedeutung und die Marktanteile bestimmter Antibiotika nahe legen.

Als vollzogene Maßnahmen können gelten: Die Erarbeitung von Antibiotikaleitlinien (Bundestierärztekammer), Durchführung von Fortbildungsmaßnahmen, Beschränkung der Abgabe von systemisch wirksamen Antibiotika und Verbot der Hofmischungen durch die 11. AMG Novelle, Eingrenzungen der Indikationen für in der Humanmedizin therapeutisch besonders wichtige Antibiotika, Empfehlung zur in-vitro Empfindlichkeitsprüfung (Antibiogrammerstellung) bei bestimmten Antibiotika, Forderung von Resistenzdaten für die Zulassung und Nachzulassung.

¹ Enteral nicht resorbierbare Antibiotika, die als EG-weit zugelassene Futtermittelzusatzstoffe zur Verbesserung der Mastleistung und zur Stabilisierung der Darmgesundheit dem Futter von bestimmten landwirtschaftlichen Nutztierarten beigemischt werden durften.

² Veröffentlicht vom Bundesverband für Tiergesundheit.

Verkaufszahlen für Veterinärantibiotika in Deutschland 2005

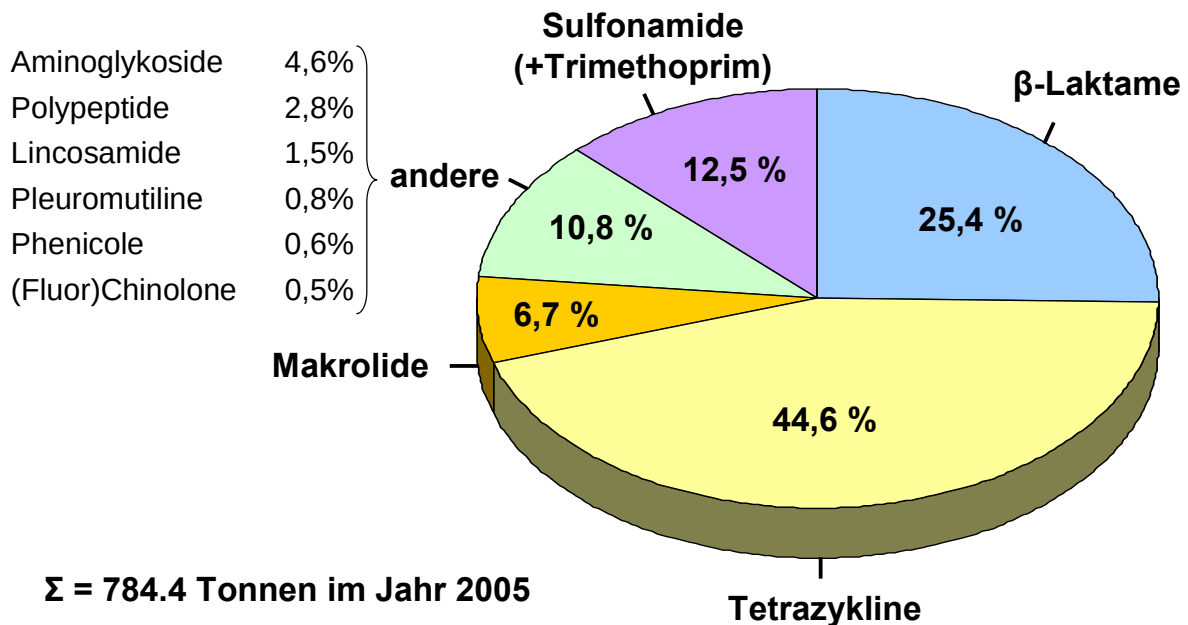


Bild 1: Verkaufszahlen für Antibiotika in der Tiermedizin in Deutschland 2005 (BfT, 2006)

3.1.1 Rechtsgrundlagen

Das Arzneimittelgesetz (AMG) regelt den Verkehr mit Arzneimitteln einschließlich Tierarzneimitteln ausgenommen Tierimpfstoffe. Im AMG finden sich u. a. die grundlegenden Vorgaben für die Zulassung, die Herstellung, die Abgabe und die Anwendung von Tierarzneimitteln einschließlich Antibiotika. Für Antibiotika sind z.B. folgende weitere Regelungen einschlägig:

- Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (AMVV, regelt die Verschreibungspflicht u. a. für Antibiotika)
- Verordnung zur Festlegung von Anforderungen an den Antrag auf Zulassung, Verlängerung der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln
- AMG-Einreichungsverordnung
- Verordnung über Nachweispflichten der Tierhalter für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind³
- Verordnung über die elektronische Anzeige von Nebenwirkungen

³ Diese Verordnung gilt für Betriebe, die Lebensmittel liefernde Tiere halten.

- Allgemeine Verwaltungsvorschrift (AVV) zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes
- Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)
- Begleitbescheinigung für Fütterungsarzneimittel gemäß § 56 Abs. 1 AMG
- AVV zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien für Tierarzneimittel

Im Arzneimittelgesetz und den Durchführungsverordnungen werden die Vorgaben des europäischen Rechts für Deutschland umgesetzt. Die Zulassung von Tierarzneimitteln ist weitgehend europäisch harmonisiert.

Grundsätzlich gilt nach Tierseuchengesetz für bestimmte Tierseuchen (z. B. Brucellose) ein Therapieverbot und gilt für die Sanierung von mit Salmonellen infizierten Geflügelbeständen ein Behandlungsverbot nach der Verordnung (EG) Nr. 1177/2006⁴.

Darüber hinaus dienen die Lebensmittelrechtsvorschriften als Grundlage zur Durchführung von Untersuchungen zum Auftreten von Antibiotikaresistenzen in der Lebensmittelkette zu Zoonoseerregern oder Erregern mit Bedeutung für die menschliche Gesundheit ausgehend vom lebenden Tier bis in den Handel mit Lebensmitteln tierischen Ursprungs (AVV Zoonosen Lebensmittelkette).

3.1.2 Überwachung

Für die Überwachung der Vorschriften nach dem Arzneimittelrecht, dem Tierseuchenrecht und dem Lebensmittelrecht sind in Deutschland die Länder zuständig. Die Bundesregierung stellt Einrichtungen zur Harmonisierung und Standardisierung von Methoden und Untersuchungen (z. B. Referenzlaboratorien) sowie zur Zusammenführung und Bewertung von Ergebnissen.

3.1.2.1 Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz

Im Rahmen der Vorgaben der Verordnung (EG) Nr. 882/2004⁵ ist in Deutschland am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ein Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz (NRL Antibiotikaresistenz) etabliert worden. Das Labor nimmt die in Artikel 33 der Verordnung (EG) Nr. 882/2004 festgelegten Aufgaben wahr. Das Nationale Referenzlabor soll insbesondere zur Erreichung einer hohen Qualität und Einheitlichkeit von Untersuchungsergeb-

⁴ Verordnung (EG) Nr. 1177/2006 der Kommission vom 1. August 2006 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 2160/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Bestimmungen über die Anwendung von spezifischen Bekämpfungsmethoden im Rahmen der nationalen Programme zur Bekämpfung von Salmonellen bei Geflügel

⁵ Verordnung (EG) Nr. 882/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 über amtliche Kontrollen zur Überprüfung der Einhaltung des Lebensmittel- und Futtermittelrechts sowie der Bestimmungen über Tiergesundheit und Tierschutz

nissen bei Untersuchungen auf Zoonosen beitragen. Im Vordergrund der Arbeiten steht die Erfassung vergleichbarer Daten zur Antibiotikaresistenz bei Zoonoseerregern und anderen Erregern, soweit diese die öffentliche Gesundheit gefährden. Hierfür koordiniert das NRL Antibiotikaresistenz die Auswahl der zu testenden Isolate aus der Lebensmittelkette mit den Bundesländern und deren Untersuchungseinrichtungen und führt selbst Resistenztestungen bei Isolaten durch, die vom Tier, von Lebens- und Futtermitteln und aus der Umwelt stammen. Die Untersuchung auf Resistenzen erfolgt routinemäßig mittels international anerkannter quantitativer Verfahren in einer akkreditierten Laboreinheit. Die Qualität der Ergebnisse wird durch die Teilnahme an internationalen Ringversuchen gewährleistet (z. B. beim Gemeinschaftsreferenzlabor (CRL) für Antibiotikaresistenz). Für die gezielte epidemiologische Untersuchung von Resistenzen wird eine Vielzahl moderner molekularbiologischer Methoden eingesetzt. Das NRL arbeitet hierfür intensiv mit dem europäischen Gemeinschaftsreferenzlabor Antibiotikaresistenz zusammen. Die Standardisierung der Untersuchungen auf Antibiotikaresistenz sind eine Voraussetzung für eine einheitliche Überwachung des Auftretens der Resistenzen. Dabei unterscheiden sich bislang die Methoden nach den lebensmittelrechtlichen Vorgaben einschließlich der so genannten Cut-off-Werte von den Empfehlungen für die Untersuchung klinischer Fälle.

3.1.2.2 Monitoring und Untersuchungen an Erregern mit Bedeutung für die menschliche Gesundheit

Im Rahmen der Richtlinie 2003/99/EG⁶ sind von den Mitgliedstaaten Daten über das Vorkommen von Zoonosen und Zoonoseerregern und dessen Antibiotikaresistenzen bei Tieren, in Lebensmitteln, in Futtermitteln und beim Menschen einzuholen, um Aufschluss über die Entwicklungstendenzen und Quellen von Zoonosen und der Resistenzsituation zu erhalten. Diese Daten werden von den Ländern und Kommunen erarbeitet und anschließend zentral gesammelt und national bewertet. Darüber hinaus werden diese Daten von der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) ausgewertet. Artikel 7 der Richtlinie bildet die Rechtsgrundlage für weitere Maßnahmen, die in der Gemeinschaft durchzuführen sind. Zurzeit werden schwerpunktmäßig Salmonellen vom Geflügel und *Campylobacter* vom Geflügel in Form von zeitlich begrenzten Studien überwacht (Entscheidung 2007/516/EG⁷). Die Entscheidung 2007/407/EG⁸ verpflichtet Deutschland zur Überwachung der Antibiotikaresistenzen von Salmonellen bei Geflügel und Schweinen im Rahmen der Grundlagenstudien seit

⁶ Richtlinie 2003/99/EG DES Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. November 2003 zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern und zur Änderung der Entscheidung 90/424/EWG des Rates sowie zur Aufhebung der Richtlinie 92/117/EWG des Rates

⁷ Entscheidung der Kommission vom 19. Juli 2007 über eine Finanzhilfe der Gemeinschaft für eine Erhebung in den Mitgliedstaaten über die Prävalenz und die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel von *Campylobacter* spp. in Masthähnchenherden und die Prävalenz von *Campylobacter* spp. und *Salmonella* spp. in Schlachtkörpern von Masthähnchen (Entscheidung 2007/516/EG)

⁸ Entscheidung der Kommission vom 12. Juni 2007 zu einer harmonisierten Überwachung von Antibiotikaresistenz von Salmonellen bei Geflügel und Schweinen (Entscheidung 2007/407/EG)

dem Jahr 2007 (Puten und Mastschweine) und der Bekämpfungsprogramme für Salmonellen bei diesen Tierarten, die nach der Verordnung (EG) Nr. 2160/2003⁹ und deren assoziierten Verordnungen durchzuführen sind. Darüber hinaus werden das Vorkommen und die Resistenzeigenschaften von Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) aus einer Studie bei Zuchtschweinen überwacht, welche auf freiwilliger Basis durch die Länder auch auf verfügbare Mastbestände im Rahmen der Studie ausgedehnt wird (Entscheidung 2008/55/EG¹⁰). Hierbei kommt dem NRL Antibiotikaresistenz die Aufgabe zu, die Untersuchungen und Maßnahmen zu koordinieren und Methodenempfehlungen den zuständigen Laboratorien der Länder zur Verfügung zu stellen. Die flächendeckende Durchführung der Erhebung der Antibiotikaresistenz und die Umsetzung der Entscheidung 2007/407/EG wird durch die Vorschriften der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift über die Erfassung, Auswertung und Veröffentlichung von Daten über das Auftreten von Zoonosen und Zoonoseerregern entlang der Lebensmittelkette (AVV Zoonosen Lebensmittelkette, BAnZ 106, S. 2587) geregelt. In diesem Rahmen kann das BfR zusätzliche Maßnahmen auch bei anderen Zoonoseerregern vorschlagen. MRSA soll im Stichprobenplan für das Zoonosemonitoring von 2009 bis 2011 auf Grundlage dieser AVV Zoonosen Lebensmittelkette berücksichtigt werden.

3.1.2.3 Monitoring des Resistenzgeschehens bei tierpathogenen Erregern

Das BVL führt seit dem Jahr 2001 eine kontinuierliche, jährliche Sammlung und Untersuchung der Empfindlichkeit klinischer Bakterienisolate (Programm GERM-Vet) gegenüber ausgewählten antibakteriellen Wirkstoffen durch. Die Sammlung erfolgt nach einem detaillierten, statistisch abgesicherten, jährlich unter Berücksichtigung der aktuellen Situation modifizierten Stichprobenplan. Dabei wurde das Spektrum der untersuchten Bakterien seit der Studie 2006/2007 auf Isolate von nicht-lebensmittelliefernden, erkrankten Tieren erweitert. Die Einsendung der Bakterienisolate erfolgt durch staatliche (Länder) und private Labore, gleichzeitig werden epidemiologische Parameter (z. B. Angaben zur Herdengröße, Nutzungsrichtung, Haltungsform, Tieralter und Probenahmedatum) erhoben. Der notwendige regionale Anteil der Anzahl der Bakterienstämme pro Spezies orientiert sich an den Tierbestandszahlen der einzelnen Bundesländer. Die Erfassung und Übermittlung der Daten erfolgt mittels einer webbasierten Datenbank. Die Bestimmung und Bewertung der minimalen Hemmkonzentration (Methode: Bouillon-Mikrodilution) erfolgt im BVL nach CLSI¹¹ Standard. Neben der Feststellung der aktuellen Resistenzsituation kann so frühzeitig eine Veränderung der Resis-

⁹ Verordnung (EG) Nr. 2160/2003 Des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. November 2003 zur Bekämpfung von Salmonellen und bestimmten anderen durch Lebensmittel übertragbaren Zoonoseerregern

¹⁰ Entscheidung der Kommission vom 20. Dezember 2007 über eine Finanzhilfe der Gemeinschaft für eine Erhebung in den Mitgliedstaaten über die Prävalenz von *Salmonella* spp. und Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* in Zuchtschweinebeständen (Entscheidung 2008/55/EG)

¹¹ "Clinical and Laboratory Standards Institute"

tenzsituation in Deutschland erkannt werden. Es werden alle Isolate in einer Stammsammlung konserviert.

In den Jahren 2004-2006 wurde ein zu dem GERM-Vet Programm komplementäres Monitoringprogramm unter der Bezeichnung BfT-GERM-Vet in Deutschland durchgeführt. Die BfT-GERM-Vet Studie wurde von einem Konsortium bestehend aus Wissenschaftlern der ehemaligen Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL) – nun Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) –, der Freien Universität Berlin, der Ludwig-Maximilians-Universität München und des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) durchgeführt. In dieser Studie wurden Erreger aus insgesamt 31 Bakterien/Tierart/Krankheitsprozess-Kombinationen hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 24 antimikrobiellen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen untersucht. Im Gegensatz zu GERM-Vet hatte die BfT-GERM-Vet Studie ihren Focus auf bakteriellen Infektionserregern der Tierarten Hund, Katze und Pferd. Zusätzlich wurden auch Bakterien von Rindern und Schweinen untersucht, die aus Krankheitsprozessen stammten, die nicht zum Untersuchungsspektrum des GERM-Vet Programms gehörten. BfT-GERM-Vet und GERM-Vet folgten dem gleichen Probensammlungsplan und verwendeten die gleiche CLSI-Methodik zur Empfindlichkeitsprüfung mittels Bouillon-Mikrodilution und zur Bewertung der dabei erhaltenen Resultate. Weiterhin stellten weitgehend die gleichen Diagnostikeinrichtungen der Länder und der veterinärmedizinischen Bildungsstätten sowie die gleichen privaten Diagnostiklabors Bakterienisolate für beide Studien, BfT- GERM-Vet und GERM-Vet, zur Verfügung. Die kompletten Ergebnisse der BfT-GERM-Vet Studie sowie ausgewählte Ergebnisse aus GERM-Vet wurden in einem Themenheft der Berliner und Münchener Tierärztlichen Wochenschrift im Herbst 2007 publiziert.

Zusammen mit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) erstellt das BVL als Mitglied der Koordinierungsgruppe aktuell unter Einbeziehung der relevanten Fachleute aus den entsprechenden Organisationen einen „Antibiotikaresistenz- und Verbrauchsatlas Deutschland“ in den sowohl Verbrauchs- und Resistenzdaten aus der Humanmedizin wie auch Resistenzdaten aus dem GERM-Vet Programm und dem BfT-GERM-Vet Projekt einfließen. Im Rahmen der Jahrestagung der PEG wird am 09.10.2008 der Resistenzatlas auf einer Pressekonferenz der Öffentlichkeit vorgestellt.

3.1.2.4 Wirkstoffspezifische Monitoringstudien

Unter Verwendung der CLSI-Methodik zur Empfindlichkeitsprüfung mittels Bouillon-Mikrodilution wurde im jetzigen Institut für Nutztiergenetik Mariensee des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) in den Jahren 2000-2007 ein kontinuierliches Monitoring boviner (*Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*) und porziner (*Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Bordetella bronchiseptica*) Atemwegsinfektionserreger hinsichtlich ihrer Resistenz gegenüber Florfenicol durchgeführt. In den Jahren 2004-2006

wurde zudem ein Monitoring koagulasenegativer Staphylokokken aus Fällen subklinischer Mastitiden beim Milchrind hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Pirlimycin und Vergleichssubstanzen durchgeführt.

Beide Studien stellen Untersuchungen zur Resistenzentwicklung veterinärmedizinisch relevanter Erreger gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen dar, die sich erst seit vergleichsweise kurzer Zeit in der veterinärmedizinisch therapeutischen Nutzung befinden. Die parallel zu diesen beiden Monitoringstudien durchgeführten molekularen Untersuchungen zu den bei resistenten Isolaten zugrunde liegenden Resistenzgenen und –mechanismen stellen eine wichtige Komponente in Hinblick auf eine „Hazard identification“ im Rahmen einer Risikoanalyse dar.

3.1.3 Zulassung und Pharmakovigilanz für Antibiotika für die Tiermedizin

Die Zulassung von Antibiotika für die Tiermedizin sowie die Betreuung der Produkte nach der Zulassung erfolgt durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Grundsätzlich besteht für alle Antibiotika, die für die Veterinärmedizin zugelassen werden die Verschreibungspflicht.

3.1.3.1 Zulassungsvoraussetzungen für Antibiotika für die Tiermedizin

Das BVL prüft Zulassungsanträge und entscheidet über die Zulassung von Antibiotika auf der Grundlage des im AMG umgesetzten EU-Rechtes und berücksichtigt für nationale Anträge auch relevante EU-Leitlinien¹².

Grundsätzlich bestehen sowohl für bekannte als auch für neue Substanzen dieselben Zulassungsanforderungen. Hinsichtlich der Resistenzproblematik sind insbesondere Informationen für die Bereiche der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Toxikologie, Ökotoxikologie, Rückstandssituation und zur Klinik vorzulegen. Z. B. muss der Antragsteller u. a. den Abbauweg der Stoffe mit antimikrobieller Wirkung untersuchen und nachweisen.

Um die Empfindlichkeit für beanspruchte Zielerreger zu belegen werden repräsentative MHK (Minimale Hemmkonzentrationen¹³)-Werte aus den letzten fünf Jahren gefordert, die vom Antragsteller vorzulegen sind. Ferner müssen umfangreiche Daten zur Resistenz (Entwicklung, Mechanismen, Kreuz- bzw. Co-Resistenz) eingereicht werden¹⁴. Darüber hinaus werden für die Zulassung von Antibiotika für Lebensmittelliefernde Tiere zusätzliche Daten zur Emp-

¹² EMEA/CVMP Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances und

CVMP/VICH/644/01-Final Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance

¹³ Die minimale Hemmkonzentration, kurz MHK, ist die kleinste Wirkstoffkonzentration einer antimikrobiellen Substanz (z.B. eines Antibiotikums), welche die Erregervermehrung in der Kultur noch verhindert (engl. MIC)

¹⁴ EMEA/CVMP/627/01-FINAL Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances

findlichkeit und Resistenz auch hinsichtlich des Resistenzrisikos für den Menschen gefordert. Die dazu vorzulegenden Daten beziehen sich auf Zoonoseerreger und Kommensalen (*Salmonellen*, *Campylobacter*, Enterokokken und *E. coli*)¹⁵.

In der Fach- bzw. Gebrauchsinformation werden auf EU-Ebene abgestimmte Standardhinweise für den behandelnden Tierarzt aufgenommen, die dem sorgfältigen Umgang mit solchen Arzneimitteln dienen sollen. Beispielsweise wird der Standardsatz: „Die Anwendung von...sollte nur nach Anfertigung eines Antibiotogramms erfolgen“ mittlerweile für alle Antibiotika gefordert.

Bei unklarer Resistenzsituation macht das BVL im Rahmen der Zulassung von der Möglichkeit der Auflagenerteilung z.B. in Form eines Post-Marketing-Monitoringprogrammes Gebrauch.

3.1.3.2 Pharmakovigilanz

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Pharmakovigilanz als alle Aktivitäten, die sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel bezogenen Problemen befassen. Der Pharmazeutische Unternehmer ist gemäß § 63b AMG verpflichtet Meldungen bezüglich Tierarzneimitteln von Anwendern und Behörden zu sammeln, zu bewerten und ggf. geeignete Maßnahmen zur Risikoabwehr zu ergreifen. Entsprechend sind die zuständigen Bundesoberbehörden zu informieren. Die zuständigen Zulassungsbehörden haben zur Verhütung einer Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier die bei der Anwendung von Tierarzneimitteln auftretenden Risiken, insbesondere Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Verfälschungen sowie potentielle Risiken für die Umwelt auf Grund der Anwendung eines Tierarzneimittels, zentral zu erfassen, auszuwerten und die nach dem AMG zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren (§ 62 AMG).

Das Nähere regelt die AVV Stufenplan. Die Resistenzbildung bei Antiinfektiva ist nach Artikel 1 Nr. 3 dieser AVV eines der zu beobachtenden, zu sammelnden und auszuwertenden Arzneimittelrisiken.

Über die Zulassungsgenehmigung hinaus sind pharmazeutische Unternehmer grundsätzlich zur Überwachung der Wirksamkeit und Resistenzentwicklung zu dem jeweiligen Antibiotikum im Rahmen der Pharmakovigilanz verpflichtet. Hierüber ist regelmäßig zu berichten und, wenn notwendig, gemäß der Erkenntnisse die Zulassung im Rahmen von Änderungsverfahren anzupassen.

¹⁵ CVMP/VICH/644/01-Final Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance

3.1.4 Abgaberegungen für systemisch anzuwendende Antibiotika

In der Regel wendet der Tierarzt in direktem Zusammenhang mit der Diagnosestellung Antibiotika selbst bei Tieren an, die dem Tierarzt vorgestellt werden. Zur Fortführung der Therapie oder bei Gruppenbehandlungen werden Antibiotika auch an Tierhalter abgegeben.

Im AMG gibt es Vorgaben zur Abgabe von systemisch anzuwendenden Antibiotika für Lebensmittel liefernde Tiere durch Tierärzte an Tierbesitzer. Eine Abgabe ist nur für Tiere, die vom Tierarzt behandelt werden, möglich. Näheres regelt § 12 der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV, BGBl. I S. 3455, 2006). Darüber hinaus darf nur eine solche Menge zur Behandlung von Lebensmittel liefernden Tieren abgegeben werden, die maximal für sieben Tage ausreicht („7-Tage-Regelung“ nach § 56a des AMG). Nach Ablauf dieser Frist ist der Tierarzt verpflichtet, die Tiere, die systemisch mit Antibiotika behandelt wurden, erneut zu untersuchen. Eine Ausnahme stellen Antibiotika dar, für die gemäß Zulassung eine längere Therapie als sieben Tage ausdrücklich festgelegt ist. Mit dieser Regelung soll dazu beigetragen werden, dass Antibiotika nur in engem Zusammenhang mit der Diagnosestellung angewendet werden.

3.1.4.1 Antibiotikaabgabemengenerfassung

Zur Beurteilung der Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen ist es erforderlich, die abgegebenen Mengen Antibiotika zu erfassen um mögliche Zusammenhänge zwischen dem Einsatz von Antibiotika und den Entwicklungstendenzen der Antibiotikaresistenz zu erkennen und auszuwerten, so dass die gewonnenen Erkenntnisse bei der Risikobewertung und dem Risikomanagement berücksichtigt werden können. Das Arzneimittelgesetz (AMG) enthält daher die Rechtsgrundlage zur Erfassung der Antibiotikaabgabemengen in § 47 Abs. 1c, welche derzeit ausgestaltet wird. Es besteht der Bedarf, dass ein regionaler Bezug der Abgabemengen für das jeweilig in Frage kommende Antibiotikum zu regionalen Resistenzdaten zur Bewertung des Resistenzrisikos hergestellt werden kann.

Zusätzlich zu den Antibiotikaabgabemengen sollte eine sachgerechte Beurteilung weitere Daten, insbesondere regional aufgeschlüsselte Daten über die Antibiotika-Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren, über die Art der Nutztierbestände, über Bestandsstrukturen einschließlich -größen und über die Infektionssituation im Betrachtungszeitraum, berücksichtigen.

3.1.4.2 Antibiotikaverbrauchsmengenerfassung

Jeder Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin erzeugt die Möglichkeit der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen bei Bakterien, die bei Tieren vorkommen. Eine Beziehung zwischen Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin und der Entwicklung von Resistenzen beim Menschen ist beschrieben. Die Einsatzmenge von Antibiotika ist ein wichtiger Einflussfaktor, der in die Gesamtbetrachtung des Phänomens Antibiotikaresistenz einzubeziehen ist. Auf der Ba-

sis von Verbrauchsmengen in Verbindung mit epidemiologischen Angaben ist die Prüfung möglich, welche Korrelation zwischen Antibiotikaeinsatzmenge und der Entwicklung bzw. der Ausbreitung von Antibiotikaresistenz besteht. Aussagen zu Verbrauchsmengen von Antibiotika sind daher auch von Bedeutung für die Beurteilung der Frage, ob von diesen Antibiotika ein Risiko für Mensch oder Tier ausgeht.

Nach den derzeit geltenden arzneimittelrechtlichen Vorschriften ist es lediglich möglich, die Menge der von pharmazeutischen Unternehmen an Tierärzte abgegebenen antimikrobiellen Mittel zu erfassen (§ 47 Abs. 1 Buchstabe c des Arzneimittelgesetzes, siehe Kapitel 3.1.4.1). Anlässlich des internationalen Symposiums „Risikomanagement zur Begrenzung der Antibiotikaresistenzen“ Ende 2004 im BVL wurde als eine Risikomanagementmaßnahme gefordert, die Verbrauchsmengen detailliert zu erfassen und eine gesetzliche Grundlage zu schaffen.

Es wird daher im Rahmen eines Vorhabens des BfR im Auftrage des BMELV erforscht, mit welcher Methode sich eine repräsentative Erfassung der Verbrauchsmengen anhand vorhandener vorgeschriebener Nachweise über durchgeführte Behandlungen von Tieren und Abgabe von Tierarzneimitteln an Tierhalter bewerkstelligen ließe. Dabei ist besonders die Frage der repräsentativen Datenerfassung in tierärztlichen Praxen und Tierhalterbetrieben sowie die Frage der Aufbereitung dieser Daten und Weiterleitung an die zuständigen Bundesoberbehörden von Bedeutung. Als Ergebnis des Vorhabens sollen Rahmenkriterien für die rechtliche Regelung der Verbrauchsmengenerfassung dargelegt werden können.

Sollte mit dem Forschungsvorhaben eine bundesweit einsetzbare Methode zur repräsentativen Erfassung von Verbrauchsmengen entwickelt werden können, sind Regelungen zur verbindlichen Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren im Arzneimittelrecht zu prüfen. Die dann aus der Verbrauchsmengenerfassung resultierenden Daten sollen für die permanente Risikobewertung der Antibiotikaresistenzentwicklung durch die Bundesoberbehörden herangezogen werden können.

Konkret soll untersucht werden, wie es technisch machbar ist, die Verbrauchsmengen von Antibiotika zu erfassen. Dazu soll zunächst ein Modell für eine statistisch repräsentative Erfassung der eingesetzten Antibiotikamengen bei Lebensmitteln liefernden Tieren durch Auswertung der Angaben in Bestandsbüchern beim Tierhalter und in Anwendungs- und Abgabebögen der Tierärzte entwickelt werden. Die entwickelte Methode der Datenerfassung wird in einem Feldversuch daraufhin erprobt werden, ob/wie und mit welchem Aufwand eine Verbrauchsmengenerfassung flächendeckend in Deutschland möglich ist.

Bislang liegen zu Verbrauchsmengen ausschließlich publizierte Erhebungen der Tierärztlichen Hochschule Hannover in Zusammenarbeit mit den Überwachungsbehörden in Schles-

wig-Holstein aus dem Jahr 2002 und 2003¹⁶ und eine Dissertation der Universität Leipzig zur Entwicklung des Einsatzes antimikrobiell wirksamer Tierarzneimittel in Fütterungsarzneimitteln¹⁷ vor.

3.1.5 Antibiotikaleitlinien

Seit November 2000 hat die Bundestierärztekammer und die damalige Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVet) unter Mitarbeit der betroffenen Interessenskreise und der Bundesministerien Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln¹⁶ etabliert. Diese Antibiotikaleitlinien werden derzeit dem Stand der Wissenschaft und den Gegebenheiten der Praxis angepasst, um sicherzustellen, dass diese Leitlinien dem Tierarzt eine Orientierung an die Hand geben, die einen sicheren Umgang mit Antibiotika ermöglicht und die Tiergesundheit sichert. Diese Leitlinien schreiben die Grundsätze für die Behandlung von Tieren mit Antibiotika fest (nicht nur für Lebensmittel liefernde Tiere). Sie stellen die Regeln der veterinärmedizinischen Wissenschaft für den Einsatz von Antibiotika dar, die bei jeder ordnungsgemäßen Behandlung nach §§ 1a und 12 der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV, BGBl. I Nr. 66, S. 3455) beachtet werden müssen. In diesen Leitlinien ist zum Beispiel der enge Rahmen für einen Antibiotikaeinsatz in der Prophylaxe (z. B. „Trockenstellen“ der Milchkühe; perioperativer Einsatz von Antibiotika) Metaphylaxe und Therapie festgeschrieben. Gleichfalls wird der Tierarzt dazu angehalten, die Wirksamkeit seiner Therapie zu überprüfen und spätestens bei Wechsel eines Antibiotikums ein Antibiotogramm zu erstellen, um den Einsatz des Antibiotikums kritisch zu hinterfragen.

3.1.6 Einsatz von antibiotisch wirksamen Substanzen in der Lebensmittelherstellung

Ein weiterer Aspekt ist die Verwendung von antibiotisch wirksamen Substanzen in der Lebensmittelherstellung. Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes sollen antibiotisch wirksame Substanzen, insbesondere solcher Substanzen, die auch in der Humanmedizin verwendet werden, bei Lebensmitteln nur äußerst restriktiv und nicht über den bisher zugelassenen Bereich angewendet werden.

Bei der Lebensmittelherstellung ist die Verwendung von Natamycin (synonym Pimaricin) als Lebensmittelzusatzstoff für die Oberflächenbehandlung von Hartkäse, Schnittkäse und halb-

¹⁶ „Zum Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in der Tierhaltung in Schleswig-Holstein“ (Tierärztl. Prax. 2002; 30 (G): S. 357-361); „Zum Einsatz von Tetracyklinen in Fütterungsarzneimitteln in der Schweinehaltung in Schleswig-Holstein“ (Tierärztl. Prax. 2004; 32 (G): S. 140-145); „Zum Einsatz von Makroliden, Lincomycin und Tiamulin in Fütterungsarzneimitteln für Schweine in Schleswig-Holstein“ (Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., Heft 09/10, S. 387 – 391); „... von Sulfonamiden und Sulfonamid/Trimetoprim-Kombinationen ...“ (Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. Heft 09/10, S. 392 – 397); „... von Aminoglykosiden, Colistin und Beta-Laktam-Antibiotika ...“ (Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., Heft 09/10, S. 398-403)

¹⁷ Dagmar Müller-Bahr, Inaugural-Dissertation, Leipzig 2004

festem Schnittkäse sowie getrockneten und gepökelten Würsten zugelassen. Die Gehalte an Natamycin dürfen dabei 1 mg/dm² Oberfläche nicht überschreiten und der Stoff 5 mm unter der Oberfläche nicht nachweisbar sein.

In der Humanmedizin wird Natamycin als Antimykotikum zur lokalen Behandlung von Hefepilzinfektionen des Darmes, Pilzinfektionen des Mundraumes, der Augen, Augenlider und Tränenwege eingesetzt. Es wird nicht vom Darm resorbiert.

Wie durch das Verfahren der Zulassung von Lebensmittelzusatzstoffen auf gemeinschaftsrechtlicher aber auch auf internationaler Ebene (Codex Alimentarius) generell vorgesehen, wurde auch Natamycin durch das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA) mehrmals (1968, 1976, 2002, 2003) bzw. durch den Wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) 1979 hinsichtlich der gesundheitlichen Unbedenklichkeit einer Verwendung in Lebensmitteln und hier speziell auch vor dem Hintergrund der Frage einer möglicher Antibiotikaresistenz bewertet. Dabei wurde eine Verwendung für den allgemeinen Gebrauch in oder auf Lebensmitteln als nicht akzeptabel angesehen, jedoch eine Verwendung von Natamycin zur Oberflächenbehandlung der Rinde von halbfestem Käse, der unter aeroben Bedingungen gereift ist und zur Oberflächenbehandlung der Wursthülle bestimmter Wurstsorten, bei denen ein gewisser Reifeprozess vor der Vermarktung erforderlich ist, unter folgenden Voraussetzungen akzeptiert:

- es wird ausschließlich das Endprodukt mit Natamycin behandelt,
- die Rückstände von Natamycin auf den Lebensmitteln sind zum Zeitpunkt des Verkaufs, ausgedrückt im Verhältnis zur Oberfläche der Wursthülle oder Käserinde, nicht größer als 1 mg/dm² und 5 mm unter der Oberfläche nicht nachweisbar.

Weiterhin hat sich der SCF - wie auch das BfR - strikt gegen eine darüber hinaus gehende Verwendung von Natamycin wie zum Beispiel zur Oberflächenbehandlung von Schinken, Wein und anderen Getränken ausgesprochen. Diese Anforderungen des SCF wurden bei der EU-weiten Zulassung von Natamycin berücksichtigt (s. o.).

Das BfR wies in einer Stellungnahme aus dem Jahre 2003 darüber hinaus noch darauf hin, dass dem Verbraucher empfohlen werden sollte, Käserinden bzw. die äußere Schicht bei Käse zu entfernen, der keine typische Käserinde aufweist, bzw. bei dem keine Rinde erkennbar ist. Damit soll der Gefahr entgegengewirkt werden, dass der Verbraucher unbeabsichtigt kleine Mengen von Natamycin aufnimmt, wodurch die Mikroflora des Darmtraktes beeinflusst werden könnte bzw. Resistenzen auftreten könnten.

Auch die Kommission der Europäischen Gemeinschaften und der Ausschuss für Verbraucherfragen, Volksgesundheit und Verbraucherpolitik des Europäischen Parlamentes haben sich dafür ausgesprochen, Antibiotika, die in der Humanmedizin Verwendung finden, in Lebensmitteln nur restriktiv einzusetzen.

3.1.7 Sensibilisierung und Aufklärung

Zur Sensibilisierung von Tierhaltern und Tierärzten für das Thema Antibiotikaresistenz erscheint es sinnvoll, dass Veranstaltungen und Fortbildungsmöglichkeiten das Grundlagenwissen um die Antibiotikaaanwendung und die hieraus resultierende Resistenzbildung sowie das aktuelle Detailwissen zu verschiedenen Antibiotika und den zugehörigen Resistenzphänomenen möglichst allen zugänglich gemacht wird. Hierzu gehört die Ausbildung und die Weiterbildung, aber auch die öffentliche Darstellung und ein Stückweit auch die Werbung, die für Antibiotika gemacht wird. Es werden daher auf vielen Ebenen verschiedenste Veranstaltungen angeboten, um auf die Bedeutung und die Hintergründe der Antibiotikaresistenz hinzuweisen.

3.1.7.1 Risikokommunikation

Jährliche Berichte zur aktuellen Resistenzsituation sowie zu Entwicklungstendenzen, die auch im Internet frei verfügbar sind, sind ein wichtiger Bestandteil der Risikokommunikation. Sie ist als kontinuierlicher und interaktiver Prozess definiert und durch einen partizipativen Dialog mit verschiedenen Zielgruppen charakterisiert. Risikokommunikation geht damit weit über die Information aller beteiligten und interessierten Kreise über die Bewertungsarbeit im Bereich der Antibiotikaresistenz und ihre Ergebnisse hinaus. Die frühzeitige Information der Öffentlichkeit über mögliche Risiken gesundheitlicher Art, gewonnene Erkenntnisse und Arbeitsergebnisse bildet die Basis für diesen Dialog.

3.1.7.2 Wissenschaftliche Fachveranstaltungen und Veröffentlichungen

Die Ergebnisse des GERM-Vet Monitorings werden bislang dem Fachpublikum in Form von Vorträgen und Postern auf den entsprechenden Fachtagungen vorgestellt, weiterhin werden wissenschaftliche Fachpublikationen verfasst, die in den entsprechenden Journals veröffentlicht werden. Die Daten finden außerdem Eingang in den GERMAP Antibiotikaresistenz- und Verbrauchsatlas, der zusammen mit Beiträgen von Experten aus der Humanmedizin erstellt wird. Im BVL finden zudem regelmäßig Workshops zur Methodik der MHK-Bestimmung statt. Es fanden die bereits erwähnten internationalen Symposien an BfR und BVL statt:

- BfR-Symposium: Towards a Risk Analysis of Antibiotic Resistance 9.–11. November 2003
- BVL-Symposium: Risikomanagement zur Begrenzung von Antibiotikaresistenzen; 15.-16. November 2004

Die DVG-Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ hat sich bislang mit verschiedenen Themenbereichen beschäftigt und dabei z. B. nachstehende Aktivitäten vorzuweisen.

- Festlegung veterinärspezifischer, klinischer Grenzwerte

Veterinärspezifische klinische Grenzwerte sind notwendig, um Vorhersagen bezüglich des Behandlungserfolges beim Einsatz eines bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffes treffen zu können. Dementsprechend gelten veterinärspezifische klinische Grenzwerte für einen Wirkstoff, eine Tierart und ein bestimmtes Organsystem. Erste Versuche seitens der AG „Antibiotikaresistenz“ zur Festlegung klinischer veterinärspezifischer Grenzwerte konzentrierten sich auf Amoxicillin bei der Bekämpfung von Atemwegsinfektionen beim Schwein. Umfangreiche Analysen der derzeit verfügbaren Literatur zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Amoxicillin beim Schwein ermöglichten die vorläufige Festlegung von Grenzwerten für die Kategorien „empfindlich“, „intermediär“ und „resistent“. Die dabei erhaltenen Ergebnisse wurden mit dem CLSI-Unterausschuss für die Empfindlichkeitsprüfung veterinärspezifischer Erreger diskutiert und eine entsprechende Publikation erstellt, die im Januar 2008 in der Fachzeitschrift *Veterinary Microbiology* erschienen ist.

3.1.8 Aus- und Fortbildung

Sowohl in der Ausbildung als auch der Hochschulausbildung ist das Thema Antibiotikaresistenz verankert. Darüber hinaus bieten Bundes- und Landeseinrichtungen detaillierte Symposien und Fortbildungsveranstaltungen an, um die gewonnen Erkenntnisse den Beteiligten zu vermitteln. In Niedersachsen hat beispielsweise im Juni diesen Jahres in Kooperation zwischen dem Landesgesundheitsamt und dem Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) ein Symposium mit dem Titel „Zoonosemanagement: Gemeinsamer Auftrag für den öffentlichen Gesundheitsdienst und das Veterinärwesen“ stattgefunden, auf dem in Vorträgen aus beiden Häusern und anschließenden Diskussionen die große Bedeutung dieses Themas zum Ausdruck gebracht wurde. Das LAVES führt außerdem jährlich Veranstaltungen mit den kommunalen Veterinärbehörden durch. Darüber hinaus wird alle 2 Jahre eine Fortbildungsveranstaltung mit den Staatsanwaltschaften der Landgerichte durchgeführt, die u. a. für die Ahndung von Verstößen gegen § 10 des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches (LFGB) zuständig sind. Es wird dort auch immer über das Thema Antibiotikaresistenz referiert, um auch diesen Personenkreis (im Hinblick auf die Bedeutung der Ahndung von MRL-Wert-Überschreitungen bei pharmakologisch wirksamen Substanzen) zu sensibilisieren.

Ein weiteres Beispiel sind Aktivitäten des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; Akademie für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz. Hier wurde ein Interdisziplinäres Symposium: Antibiotikaresistenzen -Relevanz und Prävention in Kooperation mit den Fachgesellschaften (Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG), Sektion Antibakterielle Chemotherapie, Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft (DVG), Fachgruppe "Bakteriologie und Mykologie" und Arbeitsgruppe "Antibiotikaresistenz", Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Ständige Arbeitsgemeinschaft "Klinische

Mikrobiologie und Infektiologie", Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie und Infektions-epidemiologie (BÄMI)) in München am 14. Juni 2007 durchgeführt.

3.2 Internationale Maßnahmen

Der Verkehr mit lebenden Tieren und mit Produkten tierischer Herkunft erfolgt im Binnenmarkt und international über Kontinente hinweg. Entsprechend beeinflussen internationale Maßnahmen die Zulassung und Anwendung von Antibiotika für die Tiermedizin. Die Vorgaben für die Zulassung sind national umgesetzt, bei zentralen europäischen Zulassungen wendet die EMEA harmonisiertes Gemeinschaftsrecht an; siehe Kapitel 3.1.3.

3.2.1 Maßnahmen auf europäischer Ebene

Neben der EU-Rechtsetzung hat sich die Europäische Gemeinschaft sowohl in den Jahren 2001 und 2008 mit der Antibiotikaresistenzproblematik befasst. Im Jahr 2001 hat der Rat eine Schlussfolgerung verabschiedet, die sich mit der Resistenzproblematik in der Humanmedizin befasst hat. 2008 sind viele Aspekte des Veterinärbereichs aufgenommen worden, und es wird die Forderung an die Mitgliedstaaten und die Kommission formuliert, den Veterinärbereich in Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen einzubeziehen. Daneben hatte die Europäische Gemeinschaft Möglichkeiten zur Unterstützung der Forschung im 6. und 7. Rahmenprogramm geschaffen. Auf europäischer Ebene finden regelmäßig von der Europäischen Gemeinschaft geförderte Kongresse zum Thema statt.

Einzelne Mitgliedstaaten haben in der Vergangenheit Programme etabliert, die die Minimierung der Antibiotikaresistenzen von Erregern bei Tieren zum Ziel haben. In der Regel basieren diese Programme auf einer Senkung der Antibiotikaaanwendung bei lebenden Tieren und einer strikten Vorgabe an die Tierärzte, die den Einsatz von Antibiotika detailliert regelt.

Der Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat eine Expertengruppe (Scientific Advisory Group on Antimicrobial Resistance, SAGAM) etabliert, die sich im Zusammenhang mit zentralen Zulassungen speziell mit dem Thema antimikrobielle Resistenzen befasst. Von der SAGAM Gruppe wurden für Reserveantibiotika, die auch in der Humanmedizin Anwendung finden (Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation) so genannte reflection paper¹⁸ entwickelt. Diese geben Empfehlungen hinsichtlich der therapeutischen Anwendung

¹⁸ EMA/CVMP/416168/2006-FINAL, Reflection paper on the use of fluorquinolones in food producing animals - precautions for use in the SPC regarding prudent use guidance und
EMA/CVMP/SAGAM/81730/2006-CONSULTATION Reflection paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporines in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human health und
EMA/CVMP/SAGAM/184651/05 Public statement on the use of (Fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health

und befürworten weitergehende Hinweise in den Beschriftungsentwürfen zur bestimmungsgemäßen Anwendung. Beispielsweise sollen solche Substanzklassen nur zur Anwendung kommen, wenn andere Antibiotika nicht zur Verfügung stehen oder erwiesenermaßen nicht wirksam sind.

Daneben erarbeitet die SAGAM Gruppe ein weiteres so genanntes reflection paper¹⁹, das für zentral zugelassene Antibiotika mit nicht ausreichend geklärter Resistenzsituation ein Post-Marketing Resistenz Monitoring Programm als Auflage vorsieht.

3.2.1.1 Befassung der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde

Das Gremium für biologische Gefahren der Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA) hat sich mit der Fragestellung beschäftigt, in welchem Umfang aus Sicht der öffentlichen Gesundheit Lebensmittel als Quelle für die Aufnahme des Menschen von antibiotikaresistenten Bakterien oder antibiotikaresistenten Genen durch Bakterien dienen, um die festgestellten Risiken bewerten und die möglichen Kontrollmaßnahmen zur Verringerung der Anfälligkeit bestimmen zu können.

Ergebnis ist, dass der derzeitige Umfang der Anfälligkeit für antibiotikaresistente Bakterien schwierig zu bestimmen ist und die Rolle, die Lebensmittel bei der Übertragung resistenter Gene spielen, nicht ausreichend erforscht ist. Durch Lebensmittel übertragene Bakterien, einschließlich der bekannten Krankheitserreger und kommensaler Bakterien, weisen nach Erkenntnissen von EFSA eine zunehmende, übergreifende und vielgestaltige Bandbreite von Resistenzen gegen in der Human- und der Veterinärmedizin wichtige Antibiotika auf, und jede weitere Zunahme der Resistenz der in Lebensmitteln enthaltenen Bakterien kann einen Einfluss auf die Exposition des Menschen haben.

Die Grundsätze, die bei der Vermeidung und Bekämpfung der Verbreitung von krankheits-erregenden Bakterien über Lebensmittel Anwendung finden, tragen auch zur Vermeidung der Verbreitung antibiotikaresistenter, krankheitserregender Bakterien bei.

Empfohlen wird die Entwicklung und Anwendung neuer Ansätze bei der Erkennung und Kontrolle von Lebensmitteln als Träger von antibiotikaresistenten Bakterien und damit verbundenen Genen auf der Grundlage epidemiologischer Untersuchungen und Untersuchungen hinsichtlich der Quellenzuordnung, die u. a. auf rohes Geflügelfleisch, rohes Schweinefleisch und rohes Rindfleisch ausgerichtet sind.

Die EFSA ist der Meinung, dass besondere Maßnahmen aktuell europaweit schwerpunktmäßig definiert und auf den Weg gebracht werden sollten, um der derzeitigen und der sich entwickelnden Resistenz bekannter pathogener Bakterien gegenüber Fluorchinolonen sowie

¹⁹ EMEA/CVMP/SAGAM/428938/2007-CONSULTATION, Reflection paper on antimicrobial resistance surveillance as post-marketing authorisation commitment

Cephalosporinen (der dritten und vierten Generation) entgegenzuwirken, die in verschiedenen Lebensmitteln und in Tieren bei der Primärproduktion festgestellt wurden.

Zusammenfassend erfordert nach Meinung der EFSA die Kontrolle aller Wege, über die antibiotikaresistente Bakterien und damit verbundene Gene im menschlichen Patienten entstehen können, von denen Lebensmittel nur eine solche Quelle sind, eine Reaktion aller Interessengruppen, die sich zu ihrer Verantwortung bekennen müssen, sowohl die Entstehung als auch die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in ihren jeweiligen Aufgabenbereichen, zu denen auch die Humanmedizin, Veterinärmedizin, Primärerzeugung von Lebensmittel liefernden Tieren, Lebensmittelverarbeitung und die Lebensmittelizeubereitung gehören, sowie in der Regelung der Lebensmittelsicherheit zu vermeiden.

3.2.1.2 Untersuchungen zu Antibiotikaresistenzen

Europaweit finden Untersuchungen auf Antibiotikaresistenzen bei Tieren auf der Basis der Richtlinie 2003/99/EG und gemäß der Verordnung (EG) Nr. 2160/2003 sowie den auf Grundlage dieser Verordnung erlassenen Verordnungen statt. Diese Vorgaben zu Monitoring und Erfassungen im Rahmen von Studien sind national umzusetzen (siehe Kapitel 3.1.2.2). Hierbei kommt dem CRL Antibiotikaresistenz die bedeutende Aufgabe zu, die Ausbildung der NRL's zu koordinieren und den zuständigen Laboratorien Methodenempfehlungen zur Verfügung zu stellen.

3.2.1.3 Harmonisierung der Maßnahmen

In Bezug auf die genannten Studien und Untersuchungen werden durch die genannten Entscheidungen sowie der Ausbildung durch das CRL die Vorgaben für die Probenahme sowie die Untersuchungsmethoden selbst standardisiert. Als Grenzwerte zur Beurteilung der Resistenz werden für die Zoonoseerreger auf europäischer Ebene epidemiologische Grenzwerte nach den Empfehlungen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) herangezogen. Die Standardisierung soll dazu beitragen, dass die erhobenen Daten vergleichbar sind und somit Vergleiche zwischen den Mitgliedstaaten ermöglicht werden. Darüber hinaus bilden die erhobenen Daten die Basis zur Zieldefinition von Prävalenzen. Gemeinschaftsweite Maßnahmen sollen auf möglichst harmonisiertem Niveau dafür Sorge tragen, dass das Auftreten von Erregern und die Resistenzen minimiert werden kann.

Neben der Harmonisierung der Maßnahmen zur Überwachung der Resistenzen oder daraus möglicherweise resultierende Maßnahmen sind aber auch die Elemente der Zulassung von Antibiotika und Pharmakovigilanz in der Tiermedizin durch Vorgaben der Richtlinie 2001/82/EG weitestgehend europaweit harmonisiert. Die Vorgaben für neu zugelassene Antibiotika umfassen weitgehende Bedingungen für die Wirksamkeit, die Resistenzsituation, die Überwachung der Resistenzentwicklung und klare Vorschriften für die Anwendung (Ver-

schreibungspflicht bei Lebensmittel liefernden Tieren). Die EMEA trägt ein weiteres Stück zur Harmonisierung der Anwendung von Antibiotika im Hinblick auf zentral bei dieser Agentur zugelassenen in allen Mitgliedstaaten anwendbaren Antibiotika bei.

3.2.2. Supranationale Maßnahmen

Tiere und Waren (z. B. Lebensmittel tierischen Ursprungs) werden nicht nur im europäischen Binnenmarkt gehandelt sondern auch zwischen den Kontinenten. Sowohl die Welternährungsorganisation (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als auch das Internationale Tierseuchenamt (OIE) haben sich fachwissenschaftlich zu Antibiotikaresistenzen geäußert und Empfehlungen entwickelt, die im internationalen Handel beachtet werden sollten. Diese Empfehlungen werden stetig vertieft und überarbeitet.

3.2.2.1 Vorgaben des Internationalen Tierseuchenamts

Das Internationale Tierseuchenamt (OIE) hat sich intensiv mit der Antibiotikaresistenz im Hinblick auf die Tiergesundheit beschäftigt und hat darüber hinaus eine Liste von Antibiotika mit Bedeutung für die Tiermedizin erstellt. Diese Liste diente der FAO/WHO und der OIE zum Vergleich mit dem Antibiotikaeinsatz in der Humanmedizin. Hieraus wurden Antibiotika identifiziert, die in beiden Bereichen eingesetzt werden und ein potentielles, übergreifendes Potential für Antibiotikaresistenzen bieten.

Im „Terrestrial Animal Health Code“ sind Leitlinien verfasst

- zur Harmonisierung nationaler Beobachtungs- und Monitoringprogramme für Antibiotikaresistenzen²⁰,
- zum Monitoring der Verbrauchsmengen von Antibiotika in der Tierhaltung²¹ und
- zum verantwortungsvollen und besonnenen Gebrauch von antimikrobiellen Stoffen in der Tiermedizin²²

Darüber hinaus sind hier Vorgaben im Kapitel 3.9.4 des „Terrestrial Animal Health Code“ zu finden für die Risikobewertung von Antibiotikaresistenzen, die durch den Gebrauch von Antibiotika bei Tieren entstehen²³.

In der Folge hat sich eine nationale Strategie bei lebenden Tieren im Hinblick auf die Tiergesundheit an diesen Vorgaben auszurichten und auf diese Faktoren einzugehen.

²⁰ Guidelines for the harmonisation of national antimicrobial resistance surveillance and monitoring programmes, Kapitel 3.9.1

²¹ Guidelines for the monitoring of the quantities of antimicrobials used in animal husbandry, Kapitel 3.9.2

²² Guidelines for the responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, Kapitel 3.9.3

²³ Risk assessment for antimicrobial resistance arising from the use of antimicrobials in animals

3.2.2.2 Vorgaben der WHO/FAO (Codex alimentarius)

Die WHO und die FAO haben gemeinsam eine Initiative zur Erarbeitung von Standards für den Welthandel mit Lebensmitteln ergriffen mit dem Ziel, Gefahren für die Gesundheit zu vermeiden und Mindeststandards zu setzen. In diesem Rahmen (Codex alimentarius) wird auch die Antibiotikaresistenz von Keimen bei Tieren, die zur Lebensmittelgewinnung dienen, thematisiert.

Der “Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance” (CAC/RCP 61-2005) sieht eine Reihe von Mindestmaßnahmen vor, die zur Reduktion der Antibiotikaresistenz fachübergreifend (Zulassung, Monitoring, Schulung, Forschung etc.) zu beachten sind.

In der 29. Sitzung der Codex Alimentarius Kommission (2006) wurde eine Codex Ad Hoc Task Force der Regierungen zu dem Thema Antibiotikaresistenzen gegründet. Aufgabe dieser Task Force ist, innerhalb von vier Treffen wissenschaftlich fundierte Anleitungen für die Bewertung des Risikos für die menschliche Gesundheit durch antibiotikaresistente Erreger oder Resistenzdeterminanten in Lebensmitteln zu erarbeiten. Die Leitlinien sollen auch die Tierhaltung einschließlich der Aquakultur umfassen. Eine Leitlinie befasst sich mit Empfehlungen für geeignete Risikomanagementmaßnahmen, um das durch die Bewertung festgestellte Risiko für die menschliche Gesundheit zu reduzieren.

Bei der Erarbeitung der Leitlinien über die Methoden und den Prozess der Risikobewertung sollen die vorhandenen Vorgaben der WHO, FAO und der OIE sowie bestehende Instrumente auf internationaler, nationaler und regionaler Ebene berücksichtigt werden. Auch in diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass ein besonnener Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung der Tiergesundheit dient und Antibiotika unverzichtbar für die Therapie von erkrankten Tieren und Tierbeständen sind.

Diese Vorgaben sollten mit Blick auf die internationalen Verflechtungen des Handels berücksichtigt werden.

4. Zukünftige nationale Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen

Die Bewertung des Risikos einer Übertragung von Antibiotikaresistenzen oder Resistenzdeterminanten soll wissenschaftlich fundiert erfolgen und die Hintergründe, Abläufe und Entwicklungen, die zu resistenten Keimen bei Tieren oder zur Übertragung zwischen Tieren und Menschen führen, sollen weiter detailliert erforscht werden. Neu zu ergreifende Maßnahmen zur Minimierung des Auftretens von Resistenzen müssen auf dieser wissenschaftliche Basis erfolgen. Sie müssen die Sicherstellung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes, die Minimierung von Infektionskrankheiten bei Tieren und die tiergesundheitliche Notwendigkeit von

wirksamen Antibiotika zur Wiedererreichung des Gesundheitsstatus von Tieren berücksichtigen. Gleichfalls müssen sie zur Sicherstellung des internationalen Handels geeignet sein. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, können Maßnahmen auch im Sinne des Vorsorgeprinzips bei ausreichend hinlänglichen Erkenntnissen, die ein Handeln notwendig machen, ergriffen werden. Auch in diesem Falle gilt, dass die getroffenen Maßnahmen einer wissenschaftlichen Überprüfung standhalten müssen oder entsprechend anzupassen sind.

4.1 Antibiotikaabgabemengenerfassung

Die Erfassung der Abgabemengen von Stoffen mit antimikrobieller Wirkung ist ein grundlegendes Kriterium zur Bewertung der Situation der Antibiotikaresistenz in der Veterinärmedizin. Dazu ist es erforderlich, die Abgabemengen (d. h. die von Pharmazeutischen Unternehmen an Tierärzte abgegebene Mengen) regional so detailliert zu erfassen, dass ein regionaler Bezug dieser Mengen für das jeweilig in Frage kommende Antibiotikum zu regionalen Resistenzdaten zur Bewertung des Resistenzrisikos hergestellt werden kann. Daher werden die rechtlichen Möglichkeiten zur Antibiotikaabgabemengenerfassung nach § 47 Abs. 1c des AMG derzeit so abgefasst, dass eine detaillierte Abgabemengenerfassung ermöglicht ist. Diese soll dann im Rahmen einer Verordnung konkret ausgestaltet werden.

4.2 Antibiotikaverbrauchsmengenerfassung

In Zukunft sollen die Erkenntnisse des unter Punkt 3.1.4.2 zitierten Forschungsprojektes zur repräsentativen Erfassung von Antibiotikaverbrauchsmengen geprüft und ggf. für Regelungen zur verbindlichen Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren im Arzneimittelrecht verwandt werden. Die dann aus der Verbrauchsmengenerfassung zu erwartenden Daten sollen für die permanente Risikobewertung der Antibiotikaresistenzentwicklung durch die Bundesoberbehörden herangezogen werden.

4.3 Ausdehnung des Monitorings

Eine Ausdehnung des Monitorings soll auf der wissenschaftlich fundierten Basis der gewonnen und weiterhin zu gewinnen Daten zur Resistenzsituation aufbauen. Es ist zwischen dem Monitoring mit dem Ziel Tiergesundheit und dem Monitoring mit dem Ziel gesundheitlicher Verbraucherschutz (menschliche Gesundheit) zu unterscheiden.

Auf der Grundlage aktueller Erkenntnisse wird jährlich ein Überwachungsplan zur Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette erstellt, und somit an aktuelle Entwicklungen angepasst. Aufbauend auf umfangreiche Stammsammlungen am NRL Antibiotikaresistenz aus den Ein-

sendungen der Länder wird neben einer weitergehenden Charakterisierung auch die retrospektive Bewertung neuartiger Entwicklungen durchgeführt. Hierbei wird zunehmend die Repräsentativität bezüglich verschiedener Mikroorganismen und Einflussfaktoren (z.B. Haltungsfür Tierarten, Region, klinische und therapeutische Begleitumstände) erweitert. Direkte und indirekte Übertragungsmechanismen über verschiedene Expositionspfade werden bei der übergreifenden, interdisziplinär ausgerichteten Bewertung der Resistenzentwicklung betrachtet.

Für die Überwachung der Antibiotikaresistenz bei Tieren im Hinblick auf die Tiergesundheit sind die Daten der bisherigen Untersuchungen (GERM-Vet und GERM-Vet-BfT) zu berücksichtigen und auf dieser Basis nach wissenschaftlicher Prüfung die getroffenen Maßnahmen auszudehnen. Das Monitoring bei den tierpathogenen Bakterien soll nach Bewertung der gesammelten Isolate auch für nicht-lebensmittelliefernde Tiere verbindlich etabliert werden und ggf. auf weitere Tierarten (bisher auf Hund, Katze, Pferd und Ziervogel beschränkt) ausgedehnt werden.

Die Daten aus beiden Bereichen sollen dann zu einer umfassenden Risikobewertung herangezogen werden können, die anschließend wissenschaftlich basierte Risikomanagementmaßnahmen in den verschiedensten Bereichen einschließlich Zulassung nach sich ziehen.

4.4 Standardisierung der Resistenzbestimmung

Die Standardisierung der Resistenzbestimmung steht in engem Zusammenhang mit den Monitoringaktivitäten sowie dem gezielten Einsatz von Antibiotika zu therapeutischen Zwecken. Um Daten aus einem umfangreichen Monitoring für eine umfassende Risikoeinschätzung und zur Ableitung von verbindlichen Maßnahmen nutzen zu können, müssen die Daten vergleichbar sein. Somit müssen Standards zur Probenahme, zur Kultivierung der Keime und zur methodischen Bestimmung der Resistenzeigenschaften sowie zur Auswertung geschaffen werden. Empfindlichkeitsprüfungen müssen einer international anerkannten Durchführungsvorschrift folgen. Hierzu gibt es für den Bereich der Zoonoseerreger und Kommensalen bereits Empfehlungen von Seiten der EFSA oder sogar Eu-weite verbindliche Standards. Hierfür wurden bereits einige epidemiologische Grenzwerte (Cut-off Werte) entwickelt, die ein frühzeitiges Erkennen einer beginnenden Resistenzentwicklung ermöglichen. Diese Cut-off Werte können für die Betrachtung und Bewertung der Monitoringdaten aus dem Human- und Veterinärbereich verwendet werden. Ob und inwieweit weitere epidemiologische Grenzwerte im Einzelfall zu entwickeln sind oder sich diese retrospektiv aus der Betrachtung und Bewertung der Monitoringdaten ergeben, soll untersucht und mit den bestehenden Empfehlungen der EUCAST verglichen werden.

Im Rahmen des therapeutischen Einsatzes von Antibiotika empfiehlt die DVG-Arbeitsgruppe „Antibiotikaresistenz“ für die veterinärmedizinische Routinediagnostik, den Vorgaben des CLSI-Dokumentes M31-A3²⁴ zu folgen. Aber solche Standards sollten auch einen Mindestgrad an Bestimmtheit durch die Rechtsetzung erfahren. Dies wäre durch eine europäische Abstimmung zu realisieren. Als Einstieg in diesen Prozess sollen z. B. weitere klinische Grenzwerte für die MHK-Werte für bestimmte Antibiotika – insbesondere auch bereits seit Längerem zugelassene Antibiotika - entwickelt werden.

Bei Grenzwertfestlegungen sind alle betroffenen Parteien zu beteiligen. Inwieweit epidemiologische oder klinische Grenzwerte zur Beurteilung der Resistenz herangezogen werden müssen, wird vom Verwendungszweck abhängen. Der klinische Grenzwert spielt einerseits eine entscheidende Rolle in der Interpretation der Ergebnisse der in vitro-Empfindlichkeitsprüfung für die Therapie erkrankter Tiere. Hier kann der behandelnde Tierarzt Hinweise darauf erhalten, welche antibakteriell wirksame Substanz für die betreffende Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit therapeutisch wirksam ist. Andererseits wird durch epidemiologische Grenzwerte eine vermutlich sensible Subpopulation (Wildtyp-Population) von einer vermutlich resistenten Subpopulation unterschieden. Anhand dieser Verteilung kann ein Wechsel der sensiblen in eine Population reduzierter Empfindlichkeit beurteilt und so eine beginnende Resistenzentwicklung erkannt werden. Somit wird es möglich, die Gefährdung des Menschen im Hinblick auf den Aspekt der öffentlichen Gesundheit zu bewerten.

4.5 Wirksamkeitsüberwachung von Antibiotika

Der Pharmazeutische Unternehmer hat nach § 63b des AMG regelmäßig aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit der von ihm in Verkehr gebrachten Arzneimittel (Periodic Safety Update Report, PSUR) vorzulegen. Diese sind von BVL zu prüfen. Zu den hierin zu berücksichtigenden Arzneimittelrisiken zählt auch die Antibiotikaresistenzbildung (AVV Stufenplan). Die in PSURs präsentierten Daten bestehen überwiegend aus Spontanmeldungen klinischer Beobachtungen. Resistenzdaten aus der kurativen Praxis werden durch das Spontanmeldesystem nur selten übermittelt und erlauben keine Beurteilung der allgemeinen Resistenzsituation. Daher ist es unabhängig von diesen Einzelbeurteilungen notwendig, ein permanentes repräsentatives Resistenzmonitoring bezogen auf die Wirksamkeit aller in der Tiermedizin eingesetzten Antibiotika durchzuführen. Dies in Ansätzen vom BVL bereits durchgeführte Monitoring soll rechtlich implementiert werden, wobei eine Prioritätensetzung auf be-

²⁴ M31-A3 Vol. 28 No. 8 Replaces M31-A2 Vol. 22 No. 6: Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals; Approved Standard—Third Edition

stimmte Stoffgruppen möglich sein sollte. Ein punktuelles Resistenzmonitoring soll insbesondere für die als kritisch eingestuften Antibiotika in der Tiermedizin erfolgen. Hierzu gehören wie von der EMEA empfohlen z. B. Cephalosporine der 3. und 4. Generation und Fluorchinolone. Die Erkenntnisse aus diesen Maßnahmen sollen für die Risikobewertung und das Risikomanagement genutzt werden. Die Ergebnisse aus bestehenden Monitoringprogrammen gehen bei Neuzulassungen bereits in Form von speziellen Hinweisen in die Beschriftungsentwürfe ein oder ziehen bei ungeklärter Resistenzsituation entsprechende Auflagen nach sich. Darüber hinaus wird angestrebt, Monitoring generierte Daten auch für den Post-Marketing Bereich im Rahmen der Verlängerung und der Pharmakovigilanz zu nutzen. Diese sollen im Bedarfsfall ebenfalls Eingang in die Beschriftungsentwürfe finden oder bei erhöhter Resistenzentwicklung geeignete weitergehende Maßnahmen nach sich ziehen.

4.6 Jährlicher Antibiotikaresistenzbericht

Bislang werden die Resistenzergebnisse entweder zu GERM-Vet (tierpathogene Erreger) in der Fachpresse oder zu Zoonoseerregern (*Salmonella*, *Campylobacter*, MRSA) im Rahmen des nationalen Zoonosentrendberichtes und damit im europäischen Zoonosentrendbericht veröffentlicht. Ergebnisse aus der Pharmakovigilanz führen in der Regel zu Maßnahmen hinsichtlich der betroffenen Zulassung eines bestimmten Produktes, gehen aber in die Risikobewertung der Gesamtsituation und die Veröffentlichung nicht zwingend ein.

Es wird geprüft, ob die auf diesen verschiedenen Ebenen erhobenen Daten und deren Bewertung der breiten Öffentlichkeit zusammengefasst zugänglich gemacht werden können. Darüber hinaus ist es wichtig, dass alle Daten in die Bewertung der Antibiotikaresistenzsituation in der Tiermedizin einfließen. Das Risikomanagement hat dann nach wissenschaftlichen Kriterien unter Beachtung internationaler Vorgaben und tiergesundheitlicher Bedürfnisse sowie der gerechtfertigten Interessen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes zu erfolgen. Der Bericht sollte all diese Aspekte zusammenfassen. Hierbei soll insbesondere auch die Schnittstelle zwischen der Resistenzsituation bei Tieren und beim Menschen Berücksichtigung finden.

4.7 Antibiotikaleitlinien

Die Antibiotikaleitlinien sollen fortgeschrieben und dem aktuellen Stand der tiermedizinischen Wissenschaft regelmäßig angepasst werden. BMELV prüft, ob diesen Leitlinien ein höherer Grad an Verbindlichkeit zur Erreichung der Ziele dieser Strategie zu kommen sollte (§ 56a Abs. 5 des AMG).

5 **Forschung zur Antibiotikaresistenz und zur Verminderung der Antibiotikaresistenz**

5.1 **Aktivitäten zur Erforschung der Antibiotikaresistenz im Geschäftsbereich des BMELV**

Im Geschäftsbereich des BMELV beschäftigen sich seit längerer Zeit verschiedenste Einrichtungen mit den Fragen zur Ergründung der Antibiotikaresistenzphänomene, z. T. seit mehr als 20 Jahren in weltweit anerkannter Form. Hier sind zu nennen:

- Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR),
- das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und
- das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI).

Im **BfR** werden Forschungsprojekte zur Verbesserung der Diagnostik zur Antibiotikaresistenz hinsichtlich Bakterien, die von Bedeutung für die menschliche Gesundheit sind, für die Optimierung der Routinediagnostik betrieben. Molekularbiologische Eigenschaften von Erregern hinsichtlich Antibiotikaresistenzen werden vornehmlich bei Lebensmittel relevanten Bakterien ergründet. Darüber hinaus läuft ein Projekt zur Antibiotikaverbrauchsmengenerfassung (siehe Punkt 3.1.4.2 und 4.2). Im Übrigen ist BfR an den Monitoringaufgaben zur Antibiotikaresistenz bei Erregern mit Bedeutung für die menschliche Gesundheit maßgeblich beteiligt. Das Monitoring erfasst die nationalen Daten zu Antibiotikaresistenzen aus der Lebensmittelkette sowie aus bestimmten europaweiten Grundlagenuntersuchungen. Das BfR stellt das NRL Antibiotikaresistenzen für die Lebensmittelkette.

In speziellen Fragestellungen zur Klärung der MRSA-Situation in Deutschland führt und koordiniert das BfR Studien zur Erfassung des Auftretens von MRSA (u. a. Länderbeteiligung). Darüber hinaus sind epidemiologische und diagnostische Fragen und Fragen der Risikobewertung zu klären. Zum Teil sind diese Fragestellungen auch Bestandteil von Studien, die durch Dritte erarbeitet werden.

Am **BVL** laufen Untersuchungen zum Antibiotikaresistenzgeschehen bei tierpathogenen Erregern bei lebenden Tieren (Lebensmittel liefernde Tiere und „Hobby-„Tiere). Diese Erkenntnisse werden für die Beurteilung von Zulassungen von Antibiotika herangezogen.

Das **FLI** beschäftigt sich mit Fragen der Resistenzgene und Resistenzmechanismen in der Regel auf molekularer Ebene und erarbeitet Empfehlungen für die tägliche klinische Praxis. Hier werden zum Beispiel:

- Die Methodik der Empfindlichkeitsbestimmung bei veterinärmedizinisch relevanten bakteriellen Erregern an bestimmten Beispielen (*Haemophilus parasuis* (Schwein), *Riemerella anatipestifer* (Geflügel), *Rhodococcus equi* (Pferd)) erarbeitet.

- Molekulare Grundlagen der antimikrobiellen Resistenz (Resistenzgene, Resistenzmechanismen und Resistenzmutationen) bei wirtschaftlich bedeutsamen tierpathogenen Erregern erarbeitet (Beispiele: *Pasteurella*, *Manheimia*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Rhodococcus*, *Riemerella*, *Bordetella*).
- Vorlaufforschung zur Resistenz gegenüber neuen, neueren oder zukünftigen Veterinärantibiotika betrieben (Drittmittelforschung).
- Ausgewählte Erreger-Wirkstoffresistenz-Projekte von großer wirtschaftlicher, wissenschaftlicher und medizinischer (sowohl human- als auch veterinärmedizinischer) Bedeutung durchgeführt
 - Penicillinresistenz bei *Streptococcus suis*
 - Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBL)
 - übertragbare Chinolonresistenz
 - Optionen der antimikrobiellen Therapie von MRSA (Oxazolidinon-, Glycopeptid-, Pleuromutilinresistenzen)
- Die Charakterisierung von mobilen genetischen Elementen beim Transfer von Resistenzeigenschaften (Wirtszellspektrum, Co-Lokalisation von Resistenz, Co-Selektionspotential) vorgenommen.

Das FLI wird darüber hinaus bestimmte Fragen zu molekularen Eigenschaften von MRSA klären, die Aufschluss über das Risikopotential und die potentiellen Fähigkeiten des Kommensalen der Schleimhaut erbringen sollen.

5.2 Forschungs- und Entwicklungsbedarf

Aus den dargestellten bisherigen Maßnahmen ergibt sich ein nicht unerheblicher Forschungs- und Entwicklungsbedarf, der sich grundsätzlich in zwei Bereiche untergliedert. Zum einen besteht Bedarf bei der Aufklärung der Fragen nach der Entstehung, Verbreitung und Weitergabe von Resistenzen und Resistenzeigenschaften einschließlich der Diagnostik zur Feststellung der Resistenzsituation bei vorliegender Infektion. Darüber hinaus ergibt sich zur Schaffung von Alternativen zur Anwendung von Antibiotika bei Tieren ein nicht unerheblicher Bedarf zur Erforschung und Förderung der Entwicklung von Impfstoffen und ähnlichen Produkten, die das Immunsystem von Tieren in die Lage versetzen Infektionen ohne Antibiotikaeinsatz zu beherrschen oder Bedingungen zu schaffen, die Infektionen von vornherein vermeiden (Hygiene).

5.2.1 Antibiotikaresistenzeigenschaften und -mechanismen

Damit die Bewertung des Risikos einer Übertragung von Antibiotikaresistenzen oder Resistenzdeterminanten wissenschaftlich fundiert erfolgen und die Hintergründe, Abläufe und Entwicklungen, die zu resistenten Keimen bei Tieren oder zur Übertragung zwischen Tieren

und Menschen führen, ergründet werden können, ist aus der Sicht des BMELV Forschungsbedarf im Rahmen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes gegeben. Für viele veterinärmedizinisch relevante Erreger sind die Resistenzgene und –mechanismen nicht bekannt. Diese Aspekte zu klären, ist auch unter die Vorlauftforschung für Resistenzen gegenüber neuen, zukünftigen Veterinärantibiotika zu rechnen. Es existieren zwar Erkenntnisse zu einigen Resistenzentstehungsmechanismen und die Tatsache, dass Tiere und Produkte tierischen Ursprungs mit resistenten Keimen bzw. Resistenzdeterminanten behaftet sind, aber es besteht dringender Aufklärungsbedarf, wie resistente Erreger – z. B. multiresistente *Escherichia coli* (*E. coli*) – in bestimmte Habitate im tierischen Organismus gelangen oder wie und warum sie sich dort entwickeln (z.B.: Darmtrakt der Rinder). Wie diese Keime diverse Resistenzmechanismen erwerben, diese weitergeben und ob diese dann auch beim Menschen ankommen, sei es durch direkte Übertragung der Erreger oder durch eine Lebensmittel bedingte Übertragung, ist nicht ausreichend bekannt. Darüber hinaus ist u. a. die Frage zu klären, ob die potentiellen Eigenschaften tatsächlich genutzt werden und ob über die Resistenzeigenschaften hinaus gegebenenfalls noch weitere Eigenschaften – z. B. Virulenzeigenschaften – erworben werden können.

In der Anwendung der Maßnahmen zur Minimierung von Antibiotikaresistenzen vor Ort gibt es das Problem, dass jeglicher Resistenztest bislang von der Isolierung der Keime abhängt. Eine Antibiotikaabgabe kann bei einem Tier im akuten Fall nur nach klinischer Diagnosestellung erfolgen. Vor der ersten Applikation kann eine Probe zur Keimisolierung und -anzucht genommen werden, damit im Nachgang die Resistenzeigenschaften bestimmt werden. Das Ergebnis steht aber in der Regel erst nach einigen Tagen zur Verfügung, so dass der Tierarzt zunächst auf der Basis seiner Erkenntnisse und Erfahrung mit dem klinischen Bild ein Antibiotikum auswählen und anwenden muss, zu dem noch keine Resistenzbestimmung für den ursächlichen Keim oder weitere Kommensalen vorliegt. Dies erschwert die sorgfältige Auswahl des Antibiotikums und macht die Anwendung der genannten Leitlinie der Bundestierärztekammer in der Praxis schwierig. In diesem Zusammenhang ist zu prüfen, ob Schnelltests, die eine Einschätzung der Resistenzlage vor Ort und bei der Auswahl des Antibiotikums und weiterer Therapieschritte ermöglichen, entwickelt werden können.

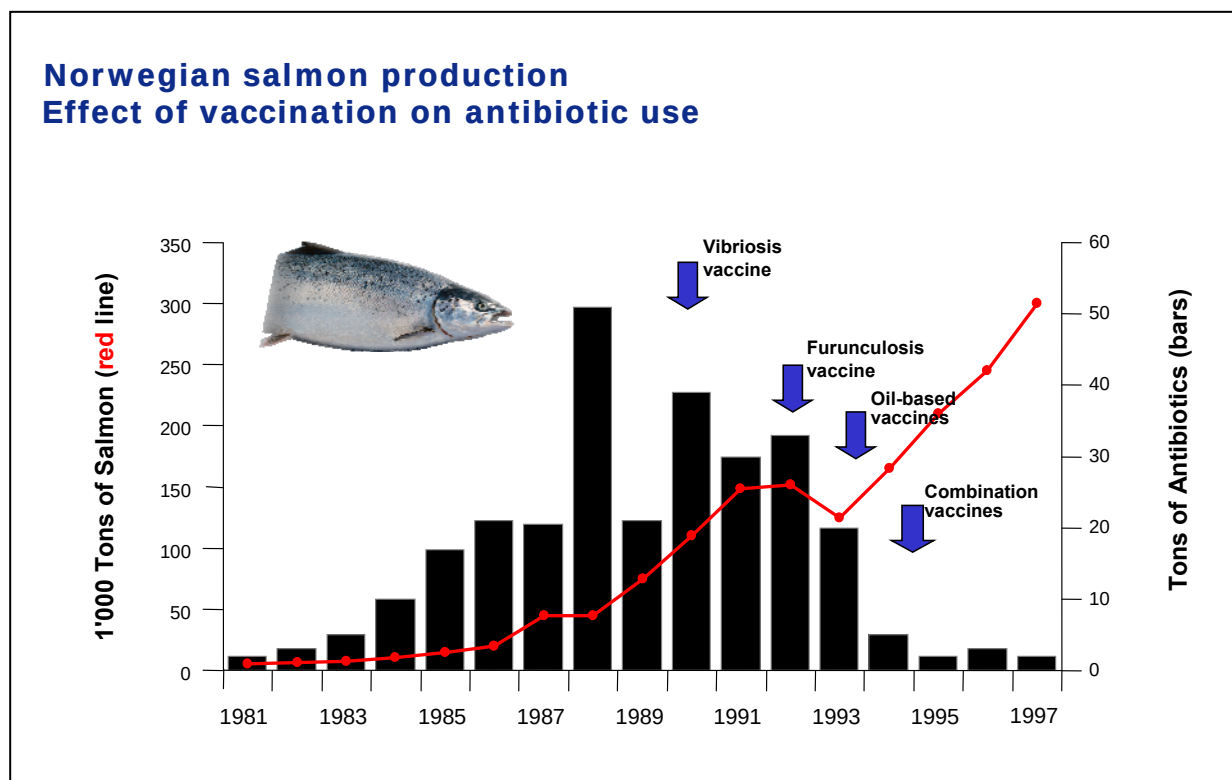
Das BMELV sieht in diesen Feldern auch im Hinblick auf die Zusammenarbeit mit der Humanmedizin dringenden Forschungsbedarf.

5.2.2 Förderung der Entwicklung von Alternativen zur Antibiotikaaanwendung

In der Tiermedizin werden Antibiotika als Tierarzneimittel zur Therapie oder zur Metaphylaxe zugelassen²⁵. Gruppen- und Herdenbehandlungen von Infektionserkrankungen sind in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung oftmals unumgänglich. Hierfür sind jedoch neben dem Auftreten der Erreger auch andere Faktoren ausschlaggebend. Infektionskrankheiten sind auch ein Managementproblem, bei denen zum einen Haltungs- und Hygienemaßnahmen nicht effektiv durchgeführt werden, zum anderen aber auch Möglichkeiten zur Prophylaxe durch Impfung entweder nicht konsequent genutzt werden oder nicht zur Verfügung stehen. Stehen Impfstoffe nicht zur Verfügung, kann durch die Entwicklung neuer Impfstoffe Abhilfe geschaffen werden.

Ein nachhaltiges Beispiel ist der Einsatz von Impfstoffen in der Aquakultur Norwegens. Hier wurde nach Einführung der Impfung von Lachsen gegen Vibriose und Furunkulose bei Verdopplung der Population der Antibiotikaeinsatz um über 80 % gesenkt (siehe Bild 1).

Bild 1: Effekt von Impfstoffanwendungen auf den Antibiotikaeinsatz



nach Varma 2008; IFAH-Europe Annual Conference, Brussels, 12 June 2008:
"Animal Health solutions for the future"

²⁵ Ausnahme: Prophylaxe für z. B. das Trockenstellen der Milchkühe oder den perioperativen Bereich

Einen solchen Effekt auch auf andere Tierhaltungsbereiche zu übertragen, soll das Ziel der Förderung von Impfstoffentwicklungen sein. Nicht nur direkt gegen Bakterien gerichtete Impfstoffe haben einen reduzierenden Effekt auf die Menge von angewendeten Antibiotika, sondern auch Impfstoffe, die Infektionen (z. B. Virusinfektionen, Befall mit Parasiten o. ä.) verhindern, die potentiell bakterielle Sekundärinfektionen nach sich ziehen. Ziel der Entwicklungen muss es sein, dass Impfstoffe in der Routinetierhaltung in die tägliche Praxis etabliert werden können. Solche Produktentwicklungen tragen unmittelbar zum gesundheitlichen Verbraucherschutz bei.

Neben der Förderung von Impfstoffen ist zu prüfen, inwieweit andere Alternativen, wie zum Beispiel Immunmodulatoren oder so genannte competitive exclusion-Präparate oder andere das Immunsystem stärkende Mittel, einen Beitrag zur Senkung der Antibiotikamengen beim Einsatz in der Tierhaltung ermöglichen.

BMELV sieht bezüglich der Alternativen einen dringenden Forschungs- und Entwicklungsbedarf.

5.2.3 Förderung zur Forschung der Optimierung der Antibiotikaaanwendung und Impfstoffanwendung sowie zur Optimierung des Monitorings

Um optimale Ergebnisse durch die Antibiotikaaanwendung selbst oder die Anwendung von bereits existenten Alternativen zu erreichen, kann es notwendig sein, die Forschung zu deren Optimierung zu fördern, so dass die Möglichkeit besteht bereits mit vorhandenen Instrumenten eine Reduktion der Antibiotikaaanwendung und somit des Selektionsdruckes auf vorhandene Bakterien zu reduzieren.

Überwachungsmaßnahmen sollten dahingehend optimiert werden, dass frühzeitig die Ausbreitung einer Resistenz erkannt werden kann und die Daten eine Modellierung künftiger Ausbreitung unterstützen. Hierbei ist insbesondere die übergreifende Vernetzung der Kenntnisse auf allen Stufen der Lebensmittelkette und beim Menschen von entscheidender Bedeutung. Ziel muss insbesondere sein, Faktoren, die eine Ausbreitung begünstigen zu erkennen und die Wirksamkeit von Gegenmaßnahmen vorab abzuschätzen.