

# Antibiotikaeinsatz in der Nutztierhaltung - Nutzen und Risiken

Walter Obritzhauser<sup>1\*</sup>, Martine Trauffer<sup>2</sup>, Johannes Raith<sup>2</sup>, Ian Kopacka<sup>3</sup>,  
Klemens Fuchs<sup>3</sup> und Josef Köfer<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Die Antibiotikaresistenz stellt ein steigendes Risiko für die menschliche und tierische Gesundheit dar, weil Behandlungen von bakteriellen Infektionen mit Antibiotika, gegen die der Erreger resistent ist, fehlschlagen können. Ein vermehrter Einsatz von Antibiotika führt zu häufigerem Auftreten von Antibiotikaresistenz. Der Einsatz von Antibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren ist daher in den letzten Jahren in zunehmendem Maße Gegenstand öffentlicher, politischer und auch wissenschaftlicher Diskussionen. Antibiotika, besonders die von der WHO als „highest priority critically important antimicrobials“ (HPCIA) eingestuft Makrolide, Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. und 4. Generation und Glykopeptide sollten nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Durch die Erfassung der in der Produktion landwirtschaftlicher Nutztiere eingesetzten Mengen von Antibiotika soll die Grundlage für die Entwicklung von Maßnahmen zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes geschaffen werden. Methoden zur Überwachung der Antibiotikamengenströme werden beschrieben. Der vorliegende Fachartikel enthält erste Ergebnisse über die in der österreichischen Milchrinder- und Schweinehaltung sowie der Geflügelmast eingesetzten Antibiotikamengen. Beispielhaft werden Initiativen zur Verringerung des Einsatzes von Antibiotika in der Nutztierhaltung angeführt.

## Summary

Antimicrobial resistance increases the potential risk of treatment failures when bacterial infections are treated with antibiotics to which the disease causing pathogen is resistant. Increased antibiotic resistance therefore poses risks to human and animal health. Rising antimicrobial use leads to increased antibiotic resistance. The use of antibiotics in food producing animals is under growing criticism. Beside overall antimicrobial use, specific substances listed by the WHO as “highest priority critically important antimicrobials” (HPCIA, including macrolides, fluoroquinolones, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation cephalosporins and glycopeptides) should only be applied in particular cases according to strict indication criteria. Consumption recordings of antibiotics are the basis for the implementation of intervention measures aiming at reducing the use of antibiotics. Different approaches for data recording of antibiotic use are described. First results of the amounts of antibiotics used in dairy cattle, pig and poultry production in Austria are presented. Exemplarily, actions to reduce the consumption of antibiotics in livestock production are listed.

## Einleitung

Antibiotika sind Wirkstoffe, die das Wachstum von Bakterien hemmen oder diese abtöten können. Antibiotika haben als Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten in der Medizin größte Bedeutung. Früher meist tödlich verlaufende Infektionen können heute behandelt werden. Komplizierte, operative Eingriffe sind erst durch den Einsatz von Antibiotika möglich geworden. In der Tiermedizin und der landwirtschaftlichen Produktion hat die Möglichkeit, häufig auftretende Infektionskrankheiten bei Nutztieren durch den Einsatz von Antibiotika zu bekämpfen, große Steigerungen der Produktivität bewirkt.

Als erstes Antibiotikum wurde Penicillin im Jahr 1928 entdeckt und erstmals 1941 an einem Menschen eingesetzt. Mit der industriellen Produktion von Penicillin ab dem Jahr 1942 und dem breiten Einsatz in der Medizin nahm die Entwicklung von Antibiotika einen rasanten Verlauf. Der Markteinführung neu entwickelter Antibiotika folgte aber regelmäßig innerhalb weniger Jahre auch der Nachweis

von Resistenzen gegen diesen Wirkstoff. In den letzten Jahren werden kaum noch neue antimikrobiell wirksame Substanzen als Arzneimittel zugelassen. Immer häufiger stehen Mediziner vor dem Problem, für Infektionen mit multiresistenten Bakterien über keine wirksame Behandlung mehr zu verfügen. Nach Schätzungen des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) sind antibiotikaresistente Bakterien für 25 000 Todesfälle pro Jahr in Europa verantwortlich (EMA, 2009). Der unangemessene Einsatz von Antibiotika in der Human- und Tiermedizin, die (seit 2006 in der EU verbotene) Anwendung von Antibiotika als Wachstums- und Leistungsförderer sowie die Belastung der Umwelt mit Antibiotika haben zu einem immer häufigeren Auftreten von Infektionen durch resistente Bakterien geführt. In der Veterinärmedizin werden grundsätzlich die gleichen antibiotischen Wirkstoffe eingesetzt wie in der Humanmedizin. Die Bedeutung des Antibiotikaeinsatzes in der Tierhaltung für die Entwicklung von Resistenzen bei humanpathogenen Bakterien ist abhängig von der Keimart und den eingesetzten Antibiotika und kann nicht pauschal

<sup>1</sup> Tierärztliche Praxis, Randweg 2, A-8605 Kapfenberg

<sup>2</sup> Institut für Öffentliches Veterinärwesen, Veterinärmedizinische Universität Wien, Veterinärplatz 1, A-1210 Wien

<sup>3</sup> Österreichische Agentur für Ernährungssicherheit, Bereich Daten, Statistik und Integrative Risikobewertung, Zinzendorfsgasse 27/1, A-8010 Graz

\* Ansprechperson: Dr. Walter Obritzhauser, w.obritzhauser@dairyvet.at



beurteilt werden. Unbestritten ist allerdings, dass der breite Einsatz von Antibiotika insbesondere in der Nutztierhaltung einen Beitrag zur sich verschlechternden Resistenzsituation der letzten Jahrzehnte geleistet hat. Der Einsatz von Antibiotika bei lebensmittelliefernden Tieren ist daher in den letzten Jahren in zunehmendem Maße Gegenstand öffentlicher, politischer und auch wissenschaftlicher Diskussionen. Besonders die von der WHO als „highest priority critically important antimicrobials“ (HPCIA) eingestuftes Makrolide, Fluorchinolone, Cephalosporine der 3. und 4. Generation und Glykopeptide sollten nur im Einzelfall und unter strenger Indikationsstellung bei Tieren eingesetzt werden (WHO, 2012).

## Antibiotikaresistenz

Jeder Einsatz von Antibiotika birgt das Risiko, dass Bakterien Eigenschaften entwickeln, die sie widerstandsfähig gegen Antibiotika machen. Diese als Resistenz bezeichnete Eigenschaft entsteht durch zufällige Mutationen. Änderungen im Erbmateriale sind für resistente Stämme in der Regel mit einem Fitnessverlust gegenüber dem nicht resistenten Wildtyp verbunden. Durch die Anwendung von Antibiotika werden jedoch Resistenzgene tragende Bakterienstämme selektiert. Diese haben, solange antimikrobielle Substanzen angewendet werden, einen Wettbewerbsvorteil gegenüber der nicht resistenten Wildform. Nach Ende des Selektionsdrucks verschwinden die selektierten Mutanten jedoch nicht notwendigerweise wieder, sie persistieren weiter. Ob Resistenzgene wieder aus einer Bakterienpopulation verschwinden und wie lange dies dauert, wenn kein Selektionsdruck mehr besteht, ist noch weitgehend unbekannt.

Resistenzgene können zwischen Bakterien einer Art, aber auch zwischen Bakterienzellen verschiedener Spezies übertragen werden. Die Konjugation ist die Fähigkeit bestimmter Bakterienpezies (z.B. Enterobacteriaceae) auf mobilen, extrachromosomalen, genetischen Elementen (sogenannte Plasmide) liegendes Erbmateriale über interzelluläre Brücken zu übertragen (Konjugation). Plasmid-DNA codiert häufig Resistenzen gegenüber mehreren Antibiotika (Mehrfach- oder Multiresistenz). Aus lysierten Bakterienzellen freigesetzte, chromosomale, Resistenz-codierende DNA kann von anderen Bakterienzellen aufgenommen und in das Bakterienchromosom eingebaut werden (Transformation). Ein dritter Weg der Übertragung von Resistenzgenen besteht in der Weitergabe der genetischen Information durch Bakteriophagen, die bei der Infektion einer Wirtszelle deren Resistenz-codierende DNA aufnehmen, replizieren und nach Freisetzung der replizierten Phagen dieses genetische Material auf weitere Bakterienzellen übertragen können (Transduktion).

## Antibiotikaeinsatz

*„Antibiotika sind unverzichtbar zur Therapie und Gesunderhaltung von Tieren und Tierbeständen. Es existieren derzeit keine ausreichenden Alternativen. Der Einsatz von Antibiotika ist jedoch nur in den Fällen gerechtfertigt, bei denen er tatsächlich erforderlich ist und die Auswahl des Wirkstoffs sorgfältig unter Berücksichtigung des Einzelfalls und der hierbei zu beachtenden Anforderungen erfolgt ist. Antibiotika sind kein Ersatz für optimierte Haltungsbedingungen, gutes Management und Hygienestandards“*

(ANONYM, 2000). Die Behandlung einer Erkrankung darf nur dann mit Antibiotika erfolgen, wenn dieser nachweislich eine bakterielle Infektion zu Grunde liegt oder mit großer Sicherheit anzunehmen ist, dass die Krankheit durch einen, gegen das eingesetzte Antibiotikum empfindlichen Erreger verursacht wird. Vor der Behandlung mit Antibiotika ist zu prüfen, ob nicht andere Maßnahmen ebenso geeignet sind, die Erkrankung zu bekämpfen. Die Entscheidung zur Anwendung von Antibiotika und die Auswahl des Wirkstoffs liegen in der Verantwortung des behandelnden Tierarztes (ANONYM, 2013). Durch die Befolgung wesentlicher Grundsätze soll das Risiko der Entstehung bakterieller Resistenzen minimiert werden. Die folgenden Grundsätze beschreiben den verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatz:

- Die Antibiotikaaanwendung darf nur erfolgen, wenn ein empfindlicher, bakterieller Erreger vorhanden ist.
- Bei der Auswahl des geeigneten Antibiotikums sind das Wirkungsspektrum, die Wirkungsweise, die Gewebeverteilung des Antibiotikums, Nebenwirkungen und die therapeutische Breite zu beachten.
- Antibiotika müssen ausreichend hoch dosiert und in ausreichend kurzen Intervallen verabreicht werden.
- Die Behandlungsdauer muss so kurz wie möglich, jedoch ausreichend lange zur Bekämpfung der Infektion gewählt werden.

Wirkstoffgruppen, für die es in der Behandlung von Erkrankungen beim Menschen keine oder nur sehr wenige Therapiealternativen gibt, wurden von der WHO als „Critically Important“ deklariert. Innerhalb dieser Gruppe haben die Makrolide, die Fluorchinolone, die Cephalosporine der 3. und 4. Generation und die Glykopeptide besondere Bedeutung und fallen deshalb unter die Kategorie „Highest Priority Critically Important Antimicrobials“ (HPCIA) (WHO, 2012). Diese Kategorisierung basiert auf zwei Hauptkriterien: 1. Das Antibiotikum ist das einzige Therapeutikum oder ist eines von wenigen zur Verfügung stehenden Therapeutika zur Behandlung schwerer Erkrankungen beim Menschen. 2. Der antimikrobielle Wirkstoff ist unersetzbar in der kurativen Anwendung gegen Krankheitserreger, die ausgehend von tierischen oder sonstigen Quellen auf den Menschen übertragen werden können, oder gegen Infektionserreger beim Menschen, die Resistenzgene von bakteriellen Krankheitserregern von Tieren oder sonstigen Quellen aufnehmen können. Makrolide führen bei Tieren zu einer Selektion von Makrolid-resistenten *Campylobacter* spp. insbesondere von *C. jejuni* bei Geflügel. Der Wirkstoff gilt als unersetzbar in der Behandlung von schweren *Campylobacter* Infektionen bei Kindern. Die Fluorchinolone und die Cephalosporine der 3. und 4. Generation selektieren resistente *E. coli* und *Salmonella* spp. und sind zur Behandlung von schweren *E. coli* und *Salmonella* Infektionen beim Menschen unverzichtbar (WHO, 2012).

Die Anwendung von HPCIA ist in Österreich nur nach strenger Indikationsstellung zur Therapie von Einzeltieren oder erkrankten Tiergruppen erlaubt. Ihre Abgabe durch den Tierarzt an den Landwirt muss durch geeignete diagnostische und objektivierbare Maßnahmen gerechtfertigt werden und ist nur im Rahmen des Tiergesundheitsdienstes erlaubt (ANONYM, 2010).

## Surveillance

Um laufend möglichst genaue Informationen über das Auftreten von Antibiotikaresistenzen zu erhalten, werden in Österreich seit 2004 jährlich ausgewählte Erreger hinsichtlich ihrer Resistenzeigenschaften überwacht (AURES, 2014).

Österreich nimmt am europäischen Projekt „European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)“ zur Erhebung von Antibiotika-Verkaufsdaten teil (FUCHS u. FUCHS, 2016). Seit 2014 sind die Pharmaindustrie sowie der pharmazeutische Großhandel verpflichtet, die Mengen an Antibiotika zu erfassen, die an tierärztliche Hausapotheken verkauft werden (ANONYM, 2014). Mit 2015 ist die Abgabe von Antibiotika an landwirtschaftliche Betriebe durch die Tierärzte zu erfassen und die abgegebene Menge an die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) zu melden. Die Ergebnisse aus diesen Überwachungsmaßnahmen sollen dazu dienen, gezielte Initiativen zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes zu entwickeln.

### ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption)

Mit dem Projekt ESVAC verfolgt die EMA (European Medicines Agency) das Ziel, in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union Vertriebsdaten von Antibiotika, die bei Nutztieren eingesetzt werden, zu erheben. In Österreich erfolgt die Datenerhebung durch die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES). ESVAC ist das derzeit einzige international standardisierte durchgeführte Programm zur Erfassung der Antibiotikamengenströme in der Veterinärmedizin. Es basiert auf Verkaufsdaten des Arzneimittelhandels aus mittlerweile 26 teilnehmenden Staaten in Europa (EMA, 2015). Die in den Verkehr gebrachte Wirkstoffmenge (mg) wird dabei in Bezug zur erzeugten Biomasse (kg) gesetzt und das Ergebnis ermöglicht einen ersten Vergleich zwischen den teilnehmenden Staaten.

In Österreich wurden 2013 rund 55 Tonnen Antibiotika für den Einsatz in der Tiermedizin in Verkehr gebracht (EMA, 2015). Bezogen auf 1 kg erzeugte Biomasse (1 Population Correction Unit, PCU) entspricht dies 57,2 mg. Damit lag der Verkauf von Antibiotika für die Veterinärmedizin in Österreich deutlich unter den Vergleichswerten der meisten europäischen Länder mit intensiver Tierproduktion. Rund 10% der verkauften Antibiotika entfielen auf HPCIA's; dieser Wert liegt über dem errechneten Durchschnitt für die 26 Staaten, deren Daten in den 5. ESVAC-Report aufgenommen wurden.

### Antibiotika - Menge, Dosis, Therapiehäufigkeit

In Bezug auf die Resistenzsituation ist die Aussagekraft der ESVAC-Erhebung aus mehreren Gründen gering.

Formel: Therapieintensität (Anzahl an eingesetzten Dosen je Zeiteinheit)

$$nTD_{100} = \sum_{i=1}^n \frac{\text{Menge AS}_i \text{ im Zeitraum P (mg)}}{\text{DDDA}_i (\text{mg/kg/Tag}) \times n \text{ Haltungstage im Zeitraum P (Tage)} \times \text{Standardgewicht (kg)}} \times 100$$

TD = treatment days; AS = active substance (Wirksubstanz)

$nTD_{100}$  = Anzahl von Tagen pro 100 Haltungstage an denen ein Tier behandelt wurde = % der Zeit, in der ein Tier während seiner Haltungszeit behandelt wurde = Anzahl der Tiere pro 100 gehaltene Tiere, die pro Tag behandelt wurden

Menge  $AS_i$  = Menge (in mg) einer Wirksubstanz  $i$  angewendet im Zeitraum  $P$ ;  $i = 1, 2, \dots, n$

$DDDA_i$  = Defined Daily Dose Animal der Wirksubstanz  $i$  (in mg/kg/Tag);  $i = 1, 2, \dots, n$

$n$  Haltungstage im Zeitraum  $P$  = Anzahl gehaltener Tiere pro Tag im Zeitraum  $P * P$  (in Tagen)

Standardgewicht = Standardgewicht eines Tieres zum Zeitpunkt der Behandlung (in kg)

Die Erfassung der Gesamtwirkstoffmenge nimmt keine Rücksicht auf die zum Teil gravierenden Unterschiede in der therapeutischen Potenz der einzelnen Antibiotika. Der Vergleich von Gesamtwirkstoffmengen kann daher zu falschen Interpretationen führen (CHAUVIN et al., 2001; NICHOLLS et al., 2001; JENSEN et al., 2004). Die Verkaufszahlen geben auch keine Information über die Zieltierart, die Alterskategorie und die Einsatzindikationen. Die Dosierung von Antibiotika ist primär abhängig vom Wirkstoff und differiert abhängig von der Tierart, von der Altersgruppe, in der das Antibiotikum eingesetzt wird, und schließlich auch von der Erkrankung, bei der das Antibiotikum zur Anwendung kommen soll. Die sogenannte DDDA (Defined Daily Dose Animal) für einen Wirkstoff in mg pro kg Körpergewicht gibt - analog der in der Humanmedizin gebräuchlichen DDD (Defined Daily Dose) - die für einen Tag erforderliche Dosis eines Antibiotikums für eine Zieltierart, eine Alters- bzw. Nutzungsgruppe und gegebenenfalls für eine bestimmte Einsatzindikation an. Die EMA ist bemüht, eine konsistente, international akkordierte Liste von  $DDDA_{\text{vet}}$  Werten zu erarbeiten. Bei Kenntnis der Wirkstoffmenge, die an einer bestimmten Tierart einer bestimmten Nutzungsart für eine bestimmte Diagnose eingesetzt wurde, kann die Therapieintensität (Anzahl an eingesetzten Dosen je Zeiteinheit) berechnet werden (siehe Formel).

Die Therapieintensität ist unabhängig von der Wirkstoffpotenz. Auf der Basis der technischen Einheit DDDA kann der Vergleich des Antibiotikaeinsatzes zwischen Nutztierarten, tierhaltenden Beständen oder Populationen durchgeführt werden. Die dafür notwendigen Anforderungen erfüllen nur direkt beim verschreibenden/anwendenden Tierarzt oder dem Landwirt erfasste Daten.

### Veterinär-Antibiotika-Mengenströme

Die Grundlage für die Veterinär-Antibiotika-Mengenströme Verordnung hat die von der AGES durchgeführte Untersuchung von Methoden zur Überwachung von Antibiotikamengenströmen in österreichischen Nutztierbeständen geliefert (FUCHS u. OBRITZHAUSER, 2010). Als Maßzahlen für den Antibiotikaeinsatz wurden die eingesetzte Wirkstoffmenge in Gramm (g) und die „Anzahl an Tagesdosen“ ( $n$  Product-related Daily Doses,  $nPrDD$ ) berechnet und in Bezug zur gehaltenen Tiermenge (Großvieheinheit, GVE) gesetzt. Die Product-related Daily Dose ( $PrDD_{\text{GVE}}$ ) (TRAUFFLER et al., 2014a) wurde mit 80% der maximalen in der Fachinformation des jeweiligen Produktes angegebene Tagesdosis je GVE (entsprechend 500 kg Körpergewicht) festgelegt (FUCHS u. OBRITZHAUSER, 2010). Der Vor-

teil der PrDD liegt in der Berücksichtigung unterschiedlicher Dosierungsangaben bei verschiedenen Produkten, die denselben Wirkstoff enthalten.

## Antibiotikaeinsatz in der Milchrinderhaltung

Von 2008 bis 2010 wurde in elf Tierarztpraxen eine stichprobenartige Erhebung des Antibiotikaeinsatzes in 465 österreichischen Milchrinderbetrieben durchgeführt. Jeder der 8.027 erfassten Datensätze enthielt Informationen über den Betrieb, den verschreibenden Tierarzt, das Behandlungsdatum, die Diagnose, die Zulassungsnummer des Tierarzneimittels, die Wirkstoffmenge und die Applikationsart. Auf Grund des Stichprobencharakters der Datenerhebung wurden die erfassten Rohdaten auf einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr hochgerechnet. Die nicht behandelte Milchrinderpopulation wurde berücksichtigt und damit die gesamte Population unter Risiko ermittelt. Mit Hilfe einer Monte Carlo Simulation erfolgte die Schätzung des Zielparameters  $nPrDD_{GVE}/GVE$ . In der untersuchten Population wurden je Großvieheinheit und Jahr antimikrobielle Wirkstoffe in einer Menge von 2,59 g/GVE eingesetzt. Umgelegt auf die Anzahl Tagesdosen entsprach dies 1,27  $PrDD_{GVE}$  pro GVE und Jahr. Am häufigsten wurden Antibiotika für Eutererkrankungen sowie für das antibiotische Trockenstellen eingesetzt (72,1% aller Dosen). Der Antibiotikaeinsatz beim Milchrind liegt in der untersuchten Population damit im internationalen Vergleich niedrig. Allerdings entfielen von den eingesetzten Antibiotika 0,31  $PrDD_{GVE}$  pro GVE (24,6%) auf „Highest Priority Critically Important Antimicrobials“. Auf die Wirkstoffgruppen der Makrolide und Fluorchinolone entfielen jeweils 0,05  $PrDD_{GVE}/GVE_{Jahr}$ . Dagegen betrug der Anteil der Cephalosporine der 3. und 4. Generation 0,22  $PrDD_{GVE}/GVE_{Jahr}$  oder umgerechnet 17% aller bei den Milchrindern eingesetzten Tagesdosen (Abbildung 1). 69% der Cephalosporine der 3. und 4. Generation wurden für die Behandlung von Eutererkrankungen eingesetzt und 20 % für die Behandlung von Klauenerkrankungen.

Die Menge antimikrobieller Wirkstoffe, die beim Milchrind eingesetzt wird, ist im Vergleich zur Schweine- und Geflügelproduktion gering (OBRITZHAUSER et al., 2011; OBRITZHAUSER et al., 2013). Jedoch zeigen die Ergebnisse, dass jede Vierte in den erfassten Milchvieherden eingesetzte Antibiotikadosis der Gruppe der „Highest Priority Critically Important Antimicrobials“ zuzuordnen ist. Mehr als zwei Drittel der eingesetzten HPCIA-Dosen entfallen dabei auf die Cephalosporine der 3. und 4. Generation, womit dieser Wirkstoffgruppe bei den Milchrindern die größte Bedeutung zukommt. Cephalosporine der 3. und 4. Generation werden bei bakteriell bedingten Infektionskrankheiten beim Rind immer häufiger eingesetzt. Sie weisen ein breites Wirkungsspektrum gegen Gram positive und gegen eine Reihe Gram negativer Erreger auf. Cephalosporine penetrieren schlecht in die Milch. Einige Cephalosporine enthaltende Tierarzneimittelspezialitäten können daher beim Milchrind eingesetzt werden, ohne dass Wartezeiten für die Milch behandelter Kühe eingehalten werden müssen. Wegen der nur geringen Milchmenge, die daher im Zuge einer Behandlung nicht in Verkehr gebracht werden darf,

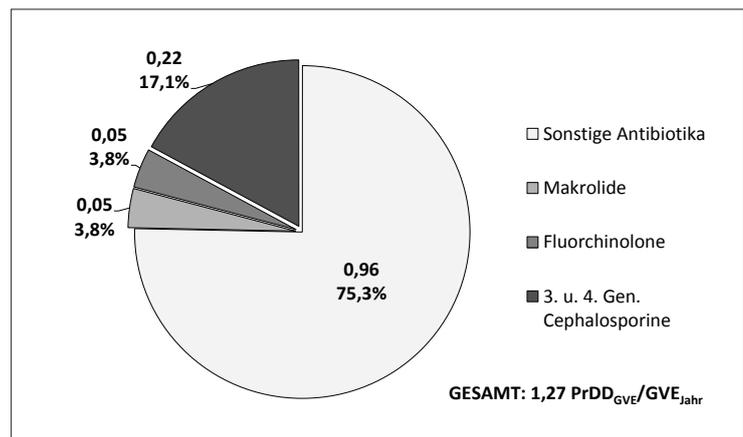


Abbildung 1: Antibiotikaeinsatz bei Milchrindern ( $PrDD_{GVE}/GVE_{Jahr}$ )

hat der Einsatz dieser Wirkstoffe beim Milchrind auch wirtschaftliche Vorteile gegenüber anderen Antibiotika.

Cephalosporine zählen zu den von der WHO als „critically important“ eingestuften Antibiotika. Auf Grund der Bedeutung als therapeutische Reserve für die Behandlung schwer verlaufender Infektionskrankheiten beim Menschen sollte ihr Einsatz in der Veterinärmedizin auf Erkrankungen beschränkt bleiben, bei denen der Behandlungserfolg mit anderen Antibiotika nicht erzielt werden kann. Der nicht selektive Einsatz von Langzeit-Antibiotika zum Trockenstellen und der Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation für Euter- und Klauenerkrankungen sollten daher minimiert werden.

## Antibiotikaeinsatz in der Geflügelmast

Im Rahmen eines Projektes zum Antibiotikaeinsatz in der österreichischen Geflügelproduktion wurden von der österreichischen Qualitätsgeflügelvereinigung zur Verfügung gestellte Datensätze über den Antibiotikaeinsatz in 498 Broiler- und 151 Putenmastbetrieben aus den Jahren 2008 – 2011 ausgewertet. Jeder Datensatz enthielt die Information zum behandelten Betrieb, die Diagnose, die Zulassungsnummer und die Menge des eingesetzten Antibiotikums.

In der Hühner- und Putenmast wurden in den Jahren 2008 bis 2011 15,85 Tonnen Antibiotika bei einer Gesamtproduktion von 467.176 GVE eingesetzt. Die durchschnittliche, eingesetzte Dosismenge betrug 1,99  $PrDD_{GVE}/GVE$  und Jahr (Broiler 1,58  $PrDD_{GVE}/GVE$  und Jahr; Putenmast 3,85  $PrDD_{GVE}/GVE$  und Jahr). 45,2% der in der Broilermast eingesetzten Antibiotikadosen entfielen auf HPCIA's (Makrolide 0,38  $PrDD_{GVE}/GVE$  und Jahr; Fluorchinolone 0,33  $PrDD_{GVE}/GVE$  und Jahr) (Abbildung 2). In der Putenmast waren 31,7% der eingesetzten Antibiotikadosen den HPCIA's (Makrolide 0,83  $PrDD_{GVE}/GVE$  und Jahr; Fluorchinolone 0,39  $PrDD_{GVE}/GVE$  und Jahr) zuzurechnen (Abbildung 3). In der Broilermast wurden 72% der Gesamtmenge der als „critically important“ eingestuften Antibiotika eingesetzt.

Hauptindikation für den Einsatz von Fluorchinolonen waren sowohl in der Hühnermast als auch in der Putenmast die allgemeinen bakteriellen Infektionen. Die Wirkstoffgruppe der Makrolide kam in der Hühnermast bevorzugt bei allgemeinen bakteriellen Infektionen aber auch bei Clostridieninfektionen zur Anwendung. In der Putenmast waren die Clostridieninfektionen die häufigste Indikation für die Verschreibung von Fluorchinolonen.

## Antibiotikaeinsatz in der Schweineproduktion

Im Rahmen eines Projektes über den Antibiotikaeinsatz in der österreichischen Schweineproduktion wurden von einem Schweineerzeugerring zur Verfügung gestellte Daten über den Arzneimiteleinsatz von 75 konventionellen Schweinebetrieben im Zeitraum 2008 bis 2011 ausgewertet. Die Antibiotika-Einsatzmengen wurden für die Population, je Betriebsform und je Betrieb quantifiziert (TRAUFFLER et al., 2014a).

In den Jahren 2008 bis 2011 wurden von diesen Betrieben insgesamt 2,55 Tonnen Antibiotika eingesetzt und 105.267 GVE produziert. Dies entspricht einem durchschnittlichen Einsatz von 3,73 PrDD<sub>GVE</sub> pro GVE und Jahr. Von diesem Gesamtverbrauch entfielen 0,06 PrDD<sub>GVE</sub>/GVE (1,6%) auf die Cephalosporine 3. und 4. Generation, 0,69 PrDD<sub>GVE</sub>/GVE (18,5%) auf Makrolide und 0,06 PrDD<sub>GVE</sub>/GVE (1,6%) auf Fluorchinolone (Abbildung 4). Die Mastbetriebe zeigten den höchsten Einsatz von HPClAs mit insgesamt 30% des durchschnittlichen Verbrauchs an Antibiotika-Dosen. Von den drei verschiedenen Wirkstoffklassen spielten die Makrolide und hier vor allem der Wirkstoff Tylosin die dominierende Rolle (TRAUFFLER et al., 2014b). Der größte Anteil der HPClAs vom Gesamtverbrauch wurde zur Behandlung von Aufzuchtferkeln eingesetzt. Die Hauptindikation für eine Behandlung der Schweine mit Makroliden waren Magen-Darmerkrankungen, gefolgt von Metaphylaxe-Maßnahmen und Atemwegserkrankungen.

## Maßnahmen zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes

### Rechtliche Rahmenbedingungen für den Antibiotikaeinsatz in Österreich

Den zentralen rechtlichen Rahmen für den Arzneimiteleinsatz bei landwirtschaftlichen Nutztieren bildet das Tierarzneimittelkontrollgesetz (TAKG) (ANONYM, 2002). Auf Basis dieses Gesetzes wurden die Veterinär-Arzneimittelspezialitäten-Anwendungsverordnung (ANONYM, 2010) und die Tiergesundheitsdienstverordnung (TGD-VO) (ANONYM, 2009) erlassen. Gem. Tierärztegesetz (TÄG) (ANONYM, 1974) sind Behandlungen an landwirtschaftlichen Nutztieren einschließlich der Verordnung und Verschreibung von Arzneimitteln für Tiere den Tierärzten vorbehalten Tätigkeiten. Im Rahmen einer Mitgliedschaft im Tiergesundheitsdienst ist eine stärkere Einbindung des Tierhalters in die Behandlung von Tieren möglich. Die Veterinär-Arzneimittelspezialitäten-Anwendungsverordnung regelt, welche Arzneimittel im Rahmen einer Behandlung oder zur Nachbehandlung an den Tierhalter abgegeben werden dürfen. Die Abgabe von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation ist „nur auf Basis besonderer veterinärmedizinische Erfordernisse gestattet“ und der

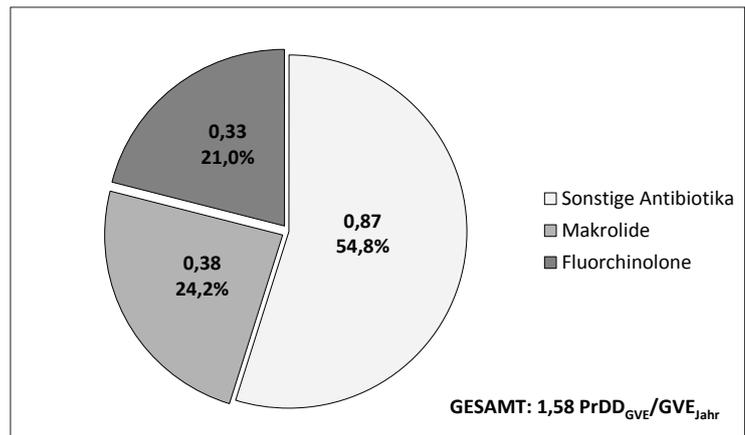


Abbildung 2: Antibiotikaeinsatz in der Hühnermast (PrDD<sub>GVE</sub>/GVE<sub>Jahr</sub>)

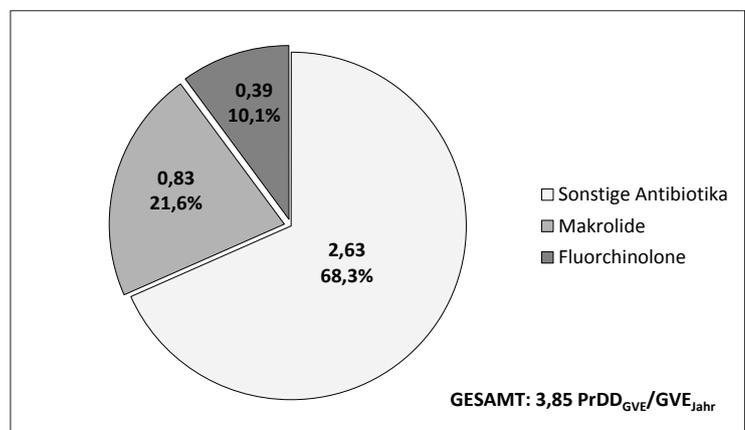


Abbildung 3: Antibiotikaeinsatz in der Putenmast (PrDD<sub>GVE</sub>/GVE<sub>Jahr</sub>)

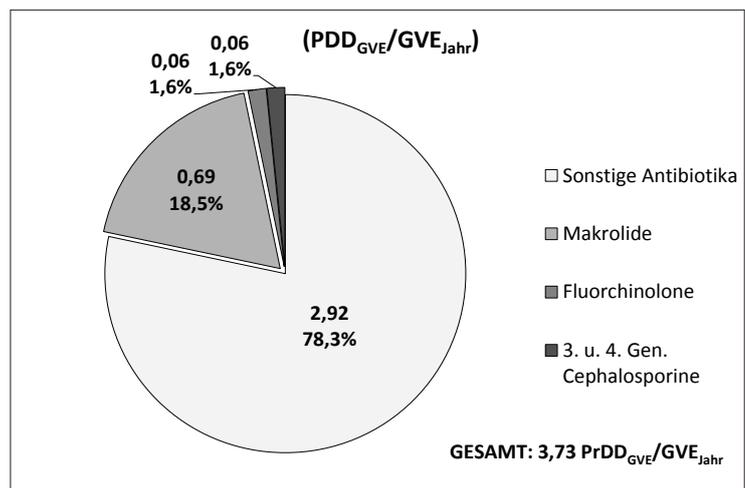


Abbildung 4: Antibiotikaeinsatz in der Schweineproduktion (PrDD<sub>GVE</sub>/GVE<sub>Jahr</sub>)

Einsatz der betreffenden Arzneimittel ist „durch geeignete objektivierbare diagnostische Maßnahmen zu rechtfertigen“ (z.B.: Nachweis einer Antibiotikaresistenz durch eine mikrobiologische Untersuchung) (ANONYM, 2010). Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln (ANONYM, 2013b) wurden vom Bundesministerium für Gesundheit mittels Kundmachung veröffentlicht und sollen ein praxisorientiertes Richt-

maß für einen sorgsam, medizinisch gerechtfertigten Einsatz antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel sein. Die österreichischen Bestimmungen betreffend die Arzneimittelanwendung im Allgemeinen und den Antibiotikaeinsatz bei Nutztieren im Besonderen sehen den behandelnden Tierarzt in der zentralen Verantwortung.

### *Gesetzliche Regelungen (Anwendungsverbote)*

In Norwegen und Schweden wurden bereits Anwendungsverbote für bestimmte Antibiotika erlassen. Die Prävalenz Fluorchinolon-resistenter *Campylobacter*-Stämme ist in der Folge in diesen Ländern signifikant gesunken (COLLIGNON et al., 2009). Auch in Australien ist die Fluorchinolon-Resistenz bei *Campylobacter* selten. In Australien sind Fluoroquinolone für den Einsatz bei Nutztieren nicht zugelassen (UNICOMB et al., 2003).

#### *Veterinary Benchmark Indicator (VBI)*

Tierärzte verschreiben nicht nur Antibiotika, die von Landwirten eingesetzt werden, sie tragen Mitverantwortung für die Tiergesundheit in den von ihnen betreuten Nutztierbeständen. Die Niederländische Tierarzneimittelbehörde (SDa) hat ein Monitoring-System für die tierärztliche Verschreibungspraxis entwickelt und in diesem Zusammenhang Grenzwerte für den Antibiotikaeinsatz festgelegt. Von einer Expertengruppe wurden für den Antibiotikaeinsatz in Nutztierhaltenden Betrieben zwei Grenzwerte („signaling threshold“ und „action threshold“) festgelegt. Der VBI gibt basierend auf dem Antibiotikaeinsatz die Wahrscheinlichkeit an, mit der von einer tierärztlichen Praxis betreute Betriebe über dem Grenzwert für einen zu hohen Antibiotikaeinsatz („action threshold“) liegen (HEEDERIK et al., 2014). Der Indikator berücksichtigt sowohl die Anzahl der Betriebe mit einem zu hohen Antibiotikaeinsatz als auch das Ausmaß der Grenzwertüberschreitung. Der VBI soll es den Tierärzten ermöglichen, ihre Verschreibungspraxis mit der anderer Tierarztpraxen zu vergleichen und Maßnahmen in der tierärztlichen Praxis und in den betreuten Betrieben mit dem Ziel einer Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes zu setzen.

#### *Yellow Card Initiative on Antibiotics*

2011 wurde in Dänemark die rechtliche Grundlage für ein Maßnahmenpaket zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes in Schweineproduktionsbetrieben geschaffen. Die Dänische Veterinär- und Lebensmittelbehörde (DVFA) setzt jährlich Grenzwerte für den Antibiotikaeinsatz in der Schweineproduktion fest. Bei Überschreitung der Grenzwerte kann die Veterinärbehörde anordnen, dass der Besitzer des Produktionsbetriebes den Antibiotikaeinsatz reduziert (Yellow Card). Kommt es zu keiner ausreichenden Verminderung des Antibiotikaeinsatzes wird die verpflichtende Beratung durch einen nicht in die Herdenbetreuung eingebundenen Tierarzt und die Erstellung eines Aktionsplans zur Reduktion des Antibiotikaeinsatzes vorgeschrieben (Increased Supervision). Als letzte Stufe kann die Veterinärbehörde eine Verminderung der Zahl der am Betrieb gehaltenen Tiere vorschreiben (Red Card). Für die Kosten des Verfahrens, der Supervision und der durchzuführenden, behördlichen Inspektionen hat der Tierhalter aufzukommen.

## Schlussfolgerung

Die Kenntnis der Häufigkeit des Einsatzes von Antibiotika und deren Einsatzmenge in der Veterinärmedizin ist zur Erarbeitung von Strategien zur Verringerung des Einsatzes dieser Wirkstoffe und zur Vermeidung der Entwicklung von Resistenzen entscheidend. Es steht außer Frage, dass kranke Tiere einer unverzüglichen und ordnungsgemäßen Behandlung bedürfen. Dies ist nicht nur ein ethischer Grundsatz, sondern auch gesetzlich verankert (§15 Tierschutzgesetz)(ANONYM, 2004). Welche Wirkstoffgruppen für den veterinärmedizinischen Einsatz in Zukunft noch zur Verfügung stehen werden, hängt wesentlich vom verantwortungsvollen Umgang mit diesen Substanzen ab. Die Erfassung der eingesetzten Menge der HPCIA's auf Betriebsebene unter Einbeziehung der Behandlungsindikation liefert dazu bewertbare Daten. Diese Daten sind die Voraussetzung für weitere Forschungen auf dem Gebiet der Resistenzentstehung und möglicher Zusammenhänge zwischen dem Einsatz von HPCIA's und der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen. Sie sind die Grundlage für eine seriöse Diskussion des verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatzes.

Antibiotika sind besonders wertvolle Wirkstoffe. In der modernen Nutztierhaltung kann auf ihren Einsatz nicht verzichtet werden. Allerdings dürfen Antibiotika nicht als Ersatz für optimale Haltung- und Managementbedingungen dienen. Werden Antibiotika verantwortungsvoll eingesetzt, können das Problem der Antibiotikaresistenz beherrscht und das wichtige Potential dieser Wirkstoffe für die Tierproduktion erhalten werden.

## Literatur:

- ANONYM, 1974: Bundesgesetz über den Tierarzt und seine berufliche Vertretung (Tierärztegesetz). Bundesgesetzblatt Nr. 16/1975.
- ANONYM, 2000: Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln. Herausgegeben von: Bundestierärztekammer (BTK), Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVET).
- ANONYM, 2002: Tierarzneimittelkontrollgesetz – TAKG, Bundesgesetzblatt I Nr. 28/2002.
- ANONYM, 2004: §15 „Versorgung bei Krankheit oder Verletzung“. Bundesgesetz über den Schutz der Tiere (Tierschutzgesetz - TSchG), Bundesgesetzblatt I Nr. 118/2004.
- ANONYM, 2009: Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Anerkennung und den Betrieb von Tiergesundheitsdiensten (Tiergesundheitsdienst-Verordnung 2009 - TGD-VO 2009), Bundesgesetzblatt II Nr. 434/2009.
- ANONYM, 2010: Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Anwendung von Veterinär-Arzneispezialitäten unter Einbindung des Tierhalters (Veterinär-Arzneispezialitäten-Anwendungsverordnung 2010). Bundesgesetzblatt II Nr. 259/2010.
- ANONYM, 2013: Kundmachung zu § 20 Abs. 3 Tierärztegesetz – Bundesgesetzblatt 1975/16 in der jeweils geltenden Fassung. Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln. GZ: BMG-74330/007-II/B/12/2013.
- ANONYM, 2014: Verordnung des Bundesministers für Gesundheit, mit der ein System zur Überwachung des Vertriebs und Verbrauchs von Antibiotika im Veterinärbereich eingerichtet wird (Veterinär-Antibiotika-MengenströmeVO). Bundesgesetzblatt II Nr. 83/2014.

- AURES, 2014: Resistenzbericht Österreich. Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. Eigentümer, Herausgeber und Verleger: Bundesministerium für Gesundheit (BMG), ISBN 978-3-902611-98-7, Auflage: November 2015.
- CHAUVIN, C., MADEC, F., GUILLEMOT, D., SANDERS, P., 2001: The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Vet. Res.* 32, 533-543.
- COLLIGNON, P., POWERS, J.H., CHILLER, T.M., AIDARA-KANE, A., AARESTRUP, F.M., 2009: World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies for the Use of Antimicrobials in Food Production Animals. *Clinical Infectious Diseases* 49, 132-141.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), 2009: ECDC/EMEA JOINT TECHNICAL REPORT - The bacterial challenge: time to react. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf)
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), 2015: European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. Fifth ESVAC Report. (EMA/387934/2015).
- FUCHS, K., FUCHS, R., 2016: Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin in Österreich 2010-2014 (Update), 2016. [http://www.ages.at/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel\\_Medizinprodukte\\_Dateien/AB\\_Mengen\\_AUT\\_Bericht\\_2014\\_v2.pdf](http://www.ages.at/fileadmin/AGES2015/Themen/Arzneimittel_Medizinprodukte_Dateien/AB_Mengen_AUT_Bericht_2014_v2.pdf)
- FUCHS, K., OBRITZHAUSER, W., 2010: Methodenvergleich zur Erfassung von Antibiotikamengenströmen im Veterinärbereich in Österreich. Endbericht. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. AGES, DSR 2010.
- HEEDERIK, D., BOS, M., MEVIUS, D., MOUTON, J., VAN GEIJLSWIJK, I., WAGENAAR, J., 2014: The Veterinary Benchmark Indicator: Towards transparent and responsible antibiotic prescription patterns in the veterinary practice. *SDa/1146/2014*. [http://www.autoriteitdiergenoesmiddelen.nl/Userfiles/pdf/SDa-rapporten/sda-report-the-veterinaire-benchmark-indicator-\(vbi\).pdf](http://www.autoriteitdiergenoesmiddelen.nl/Userfiles/pdf/SDa-rapporten/sda-report-the-veterinaire-benchmark-indicator-(vbi).pdf)
- JENSEN, V.F., JACOBSEN, E., BAGER, F., 2004: Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Prev. Vet. Med.* 64, 201-215.
- NICHOLLS, T., ACAR, J., ANTHONY, F., FRANKLIN, A., GUPTA, R., TAMURA, Y., THOMPSON, S., THRELFALL, E.J., VOSE, D., VAN VUUREN, M., WHITE, D.G., WEGENER, H.C., COSTARRICA, M.L., 2001: Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 20, 841-848.
- OBRITZHAUSER, W., FUCHS, K., KOPACKA, I., KÖFER, J., 2011: Estimating the consumption of antibiotics in Austrian cattle, pig and poultry production. Proceedings of the XV<sup>th</sup> ISAH Congress, Volume 1. Eds. J. Köfer and H. Schobesberger. Vienna, Austria, July 3 to 7, 2011. pp 585-587.
- OBRITZHAUSER, W., KOPACKA, I., FUCHS, K., 2013: Monitoring the use of antibiotics in dairy cattle in Austria. Proceedings of the European Buiatrics Forum 2013. Marseille, 27-29 November 2013, p. 89.
- TRAUFFLER, M., GRIESBACHER, A., FUCHS, K., KOFER, J., 2014a: Antimicrobial drug use in Austrian pig farms: plausibility check of electronic on-farm records and estimation of consumption. *The Veterinary Record* 175, 402.
- TRAUFFLER, M., OBRITZHAUSER, W., RAITH, J., FUCHS, K., KOFER, J., 2014b: The use of the "highest priority critically important antimicrobials" in 75 Austrian pig farms - evaluation of on-farm drug application data. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* 127, 375-383.
- UNICOMB, L., FERGUSON, J., RILEY, T.V., COLLIGNON, P., 2003: Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* absent from isolates, Australia. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1482-3.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2012: Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), Critically important antimicrobials for human medicine – 3<sup>rd</sup> rev., 2011, ISBN 978 92 4 150448 5 © World Health Organization 2012.