

**Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz  
des  
Bundesinstituts für Risikobewertung  
und des  
Bundesamtes für Verbraucherschutz  
und Lebensmittelsicherheit**

**BEITRÄGE ZUR EVALUIERUNG  
DER 16. AMG-NOVELLE**

**Themenkomplex 3:**

**Beziehung zwischen der Entwicklung  
der Abgabemengen, der Verbrauchsmengen  
und der Therapiehäufigkeit mit der  
Resistenzentwicklung in den  
betrachteten Lebensmittelketten**

---

*Erstellt von:*

**Matthias Flor, Annemarie Käsbohrer, Heike Kaspar,  
Bernd-Alois Tenhagen, Jürgen Wallmann**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
1. Einführung	4
2. Zusammengefasstes Ergebnis	7
2.1 Entwicklung der Abgabemengen	7
2.2 Entwicklung der Verbrauchsmengen	7
2.3 Entwicklung der Therapiehäufigkeiten	7
2.4 Entwicklung der Resistenzen	8
3. Ergebnisse für die einzelnen Wirkstoffklassen	8
3.1 Cephalosporine der 3. und 4 Generation	8
3.2 Fluorchinolone	9
3.3 Polypeptidantibiotika	10
3.4 Penicilline/Ampicillin	11
3.5 Tetrazykline	11
3.6 Sulfonamide/Folsäureantagonisten	12
3.7 Aminoglykoside	12
3.8 Makrolide	13
4. Zusammenfassung	14

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit bei Mastputen zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen. 15

Abbildung 2: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit bei Masthähnchen zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen. 15

Abbildung 3: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit beim Schwein zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen. 16

Abbildung 4: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit bei Kälbern und Jungrindern zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen. 16

# 1. Einführung

Wie in den Beiträgen zu Themenkomplex 1 und 2 dargestellt, zeigen die Abgabemengen, Verbrauchsmengen und Therapiehäufigkeiten antibiotisch wirksamer Tierarzneimittel und ihrer Wirkstoffe in den betrachteten Tierpopulationen und die Resistenzraten der betrachteten Bakterienpopulationen aus diesen Tierpopulationen insgesamt eine rückläufige Tendenz. Von dieser Entwicklung gibt es sowohl bei den Abgabemengen, als auch bei den Verbrauchsmengen, Therapiehäufigkeiten und Resistenzraten Ausnahmen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Es entspricht der Erwartung, dass mit einer Verringerung des Selektionsdrucks durch den verminderten Einsatz antibiotisch wirkender Tierarzneimittel eine Verringerung der Antibiotikaresistenzrate einhergeht.

Beim Vergleich der Entwicklung der Abgabe- und Verbrauchsmengen und der Therapiehäufigkeit einerseits und der Resistenzentwicklung andererseits sind folgende Einschränkungen bei der Datengrundlage zu berücksichtigen:

## ***a. Die betrachteten Zeiträume sind nicht deckungsgleich***

Der Zeitraum, in dem die Verbrauchsmengen und die Therapiehäufigkeiten in den betrachteten Populationen betrachtet werden können, erstreckt sich über 7 Halbjahre (2. Halbjahr 2014 (14/2) bis 2. Halbjahr 2017 (17/2)). In diesem Zeitraum liegen jeweils für die Halbjahre Daten vor. Für die Abgabemengen liegen von 2011 bis 2017 jährliche Daten vor.

Das Resistenzmonitoring bei Zoonoseerregern und kommensalen Keimen ist zu einem erheblichen Teil auf die Erfüllung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission 2013/652/EU ausgerichtet. Dieser sieht seit 2014 die Untersuchung ausgewählter Populationen in einem zweijährigen Rhythmus vor. So wurden nach Inkrafttreten des Durchführungsbeschlusses Isolate von Masthähnchen und Mastputen nur in den Jahren 2014 und 2016 gewonnen und untersucht, solche von Schweinen, Mastkälbern und Jungrindern nur in den Jahren 2015 und 2017. Aufgrund dieser Festlegungen liegen für den Zeitraum, in dem Daten zu den Verbrauchsmengen und den Therapiehäufigkeiten verfügbar sind, nur ein bis zwei Werte zu den Antibiotikaresistenzraten für die unterschiedlichen Tierpopulationen vor. Für die Resistenzdaten aus dem Jahr 2014 ist einerseits eine Zuordnung zum Zeitraum vor der Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) möglich, weil das Gesetz erst zum 1. April 2014 in Kraft getreten ist und die Berechnung der betrieblichen Therapiehäufigkeit erst auf der Basis der Daten ab dem 1. Juli 2014 erfolgte. Andererseits können diese Daten auch dem Einfluss der Novelle zugeordnet werden, weil zu Beginn des Jahres bereits relativ klar war, welche Regelungen im Gesetz vorgesehen sein würden. Dies wurde in der Auswertung folgendermaßen berücksichtigt: Der Vergleich der Resistenzraten vor und nach der Novelle des AMG wurde einmal als Vergleich der Resistenzdaten von 2009 bis 2013 mit den Daten von 2014 bis 2017 durchgeführt und einmal als Vergleich der Daten des Zeitraumes 2009 bis 2014 mit denen von 2015 bis 2017. Der Unterschied in den

Ergebnissen zwischen den Ansätzen war nur sehr gering, so dass in den Abbildungen 1 bis 4 nur der Vergleich der Daten von 2009 bis 2013 mit dem Zeitraum von 2014 bis 2017 dargestellt ist.

Hinsichtlich der Resistenzraten wurden Daten zu den ausgewählten Erregerpopulationen von 2009 bis 2017 betrachtet. Der Startpunkt 2009 wurde gewählt, weil ab hier Resistenzdaten zu kommensalen *Escherichia (E.) coli* und *Campylobacter* spp. mit einer hohen Vergleichbarkeit durch das Zoonosen-Monitoring nach der AVV Zoonosen Lebensmittelkette generiert wurden, die vorher nicht vorlagen. Damit wurden bei der Bewertung der Entwicklungstendenzen auch Resistenzraten aus einem Zeitraum einbezogen, zu dem keine Daten zu den Verbrauchsmengen und Therapiehäufigkeiten vorliegen.

Für den unmittelbaren Vergleich wurden die Analysen zum Themenkomplex 1 betrachtet, d.h. ob sich zwischen den beiden ersten Halbjahren (14/2 und 15/1) der Erfassung der Verbrauchsmengen und Therapiehäufigkeit und den beiden letzten verfügbaren Halbjahren (17/1 und 17/2) Unterschiede im Umfang des Antibiotikaeinsatzes (Verbrauchsmengen bzw. Therapiehäufigkeit) darstellen lassen. Diese Tendenzen wurden mit den beobachteten Trends in den Analysen zu Themenkomplex 2 verglichen, d.h. mit den beobachteten Unterschieden in den Resistenzraten vor und nach der Novellierung des AMG (also 2009 bis 2013 vs. 2014 bis 2017).

#### ***b. Die betrachteten Populationen sind nicht immer deckungsgleich***

Daten zu den Verbrauchsmengen und Therapiehäufigkeiten liegen für Schweine bis einschließlich 30 kg Körpergewicht, Schweine über 30 kg Körpergewicht, Kälber bis 8 Monate und Mastrinder ab 8 Monaten sowie für Masthähnchen und Mastputen vor. Für Masthähnchen und Mastputen liegen entsprechende Daten zur Antibiotikaresistenz aus diesen Populationen vor. Bei Schweinen liegen Resistenzdaten zu Mastschweinen vor, d.h. es wird eher die Gruppe der Schweine über 30 kg Körpergewicht abgebildet. Allerdings ist grundsätzlich davon auszugehen, dass die Resistenzsituation auch durch den Antibiotikaeinsatz in der früheren Lebensphase der Schweine beeinflusst wird. Daten zu den Resistenzen bei Ferkeln liegen aus der Untersuchung klinischer Isolate von *E. coli* vor. Diese sind entsprechend nur mit den Daten zum Antibiotikaeinsatz bei Ferkeln bis einschließlich 30 kg Körpergewicht in Beziehung zu setzen.

Besondere Herausforderungen ergeben sich bei der Betrachtung der Daten von Rindern. Hier wurden Daten zur Resistenzsituation bei Isolat von Mastkälbern und Jungrindern bis zu einem Jahr gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU gewonnen. Diese betrachteten Populationen betreffen somit teilweise die Gruppe der Rinder bis 8 Monate, und teilweise die Gruppe der Rinder ab 8 Monate. Da Mastrinder im Gegensatz zu Mastkälbern nicht im Alter von 8 bis 12 Monaten, sondern im Alter von 18 bis 24 Monaten (oder älter) geschlachtet werden, können nicht exakt die gleichen Gruppen verglichen werden. Untersuchungen aus

Niedersachsen aus dem Jahr 2011 zeigen, dass zwischen Mastrindern und Mastkälbern derselben Altersgruppen (2 Wochen bis 8 Monate) erhebliche Unterschiede im Einsatz von Antibiotika bestehen<sup>1</sup>.

Aus dem Monitoring pathogener *E. coli* liegen zudem Daten von Kälbern bis zu einem Alter von 6 Wochen vor, bei denen nicht unterschieden wurde, ob diese aus Milchvieh- oder Mastbeständen stammten und ob sie später zur Mast oder zur Integration in die Milchviehherde aufgezogen wurden. In die Resistenzdaten für *Pasteurella multocida* gingen neben Isolaten von Kälbern und Jungrindern auch solche nicht näher spezifizierter Rinder ein, so dass auch hier nicht unbedingt ein Vergleich einheitlicher Altersgruppen bzgl. Behandlung und Resistenz gegeben ist.

Insgesamt ergibt sich also insbesondere für die Tierarten Rind und Schwein eine erhebliche Inkongruenz bei den betrachteten Populationen. Beim Rind ergibt sich zusätzlich eine Unschärfe in der Abgrenzung der Populationen. Beides muss bei der Bewertung der Tendenzen berücksichtigt werden.

**c. In einigen Bereichen ist die Zahl der Isolate pro Population begrenzt**

Insbesondere bei *Pasteurella multocida*, aber auch bei den klinischen Isolaten von *E. coli* standen aus einigen Populationen nur begrenzte Anzahlen von Bakterienisolaten und somit Resistenzdaten zur Verfügung, was mit einer erhöhten Unsicherheit der statistischen Schätzer einhergeht. Dadurch kann teilweise keine Signifikanz bzgl. der beobachteten Unterschiede belegt werden, obwohl die Resistenzraten sich deutlich zu unterscheiden scheinen.

**d. Für die Wirkstoffklassen wurden nur ausgewählte Substanzen getestet**

Während bei den Abgabe- und Verbrauchsmengen sowie den Therapiehäufigkeiten alle antimikrobiell wirksamen Wirkstoffe berücksichtigt werden, wurden in die Resistenztestungen nur ausgewählte Substanzen (in der Regel nur eine Substanz für die wichtigsten Wirkstoffklassen) einbezogen. In einigen Wirkstoffklassen (z. B. bei den Aminoglykosiden) bestehen zwischen den Wirkstoffen Unterschiede hinsichtlich der häufigsten Resistenzmechanismen, was die Vergleichbarkeit zwischen dem beobachteten Umfang des Antibiotikaeinsatzes (betrachtet auf der Ebene der Wirkstoffklasse) und der ermittelten Resistenzentwicklung beeinflusst.

---

<sup>1</sup>Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz und Landesentwicklung; Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2011): Bericht über den Antibiotikaeinsatz in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung in Niedersachsen.

## **2. Zusammengefasstes Ergebnis**

Insgesamt zeigen die in den Berichten zu den Themenkomplexen 1 und 2 beschriebenen Ergebnisse, dass sowohl Abgabemengen, Verbrauchsmengen und Therapiehäufigkeiten als auch die ermittelten Resistenzraten über die Zeit überwiegend rückläufig waren (Abbildung 1 bis Abbildung 4). Ausnahmen vom Rückgang der Resistenzraten finden sich vor allem bei *Campylobacter jejuni* gegenüber den Fluorchinolonen und bei *Pasteurella multocida* von Kälbern. Die Ursachen für diese Ausnahmen lassen sich aus den vorliegenden Daten nicht erkennen. Weitere punktuelle Ausnahmen sind unter den jeweiligen Wirkstoffklassen erläutert.

### **2.1 Entwicklung der Abgabemengen**

Hinsichtlich der Antibiotikaabgabe zeigen die Daten seit 2011 einen deutlichen Rückgang der Mengen. Hier ergeben sich im Wesentlichen zwei Ausnahmen. Diese betreffen einerseits die Fluorchinolone, andererseits die Cephalosporine der 3. und 4. Generation (s.u.). Für alle anderen Wirkstoffklassen lässt sich seit 2011 ein Rückgang beobachten. Dieser Rückgang war von 2014 nach 2015, gemessen an dem Vorjahreswert, besonders stark, während die erfassten Abgabemengen nach 2015 weniger deutlich zurückgingen und für bestimmte Wirkstoffklassen in 2017 wieder ein Anstieg der Abgabemenge berichtet worden ist.

### **2.2 Entwicklung der Verbrauchsmengen**

Bei allen Nutzungsarten kann im Vergleich des Halbjahres 17/2 zum Halbjahr 14/2 eine Reduktion der Verbrauchsmengen beobachtet werden, allerdings fällt die Reduktion sehr unterschiedlich aus. Während bei Schweinen beider Gewichtsklassen und bei Rindern ab 8 Monaten deutliche Rückgänge der Verbrauchsmengen zu beobachten waren, waren diese Rückgänge bei Kälbern bis 8 Monate und beim Geflügel nur gering ausgeprägt. Hinzu kommt eine erhebliche Variabilität der halbjährlichen Verbrauchsmengen der einzelnen Wirkstoffklassen bei den verschiedenen Tier- und Nutzungsarten. Im Folgenden wurden die Summen der Verbrauchsmengen aus den Halbjahren 14/2 und 15/1 mit den Summen der Verbrauchsmengen der Halbjahre 17/1 und 17/2 verglichen.

### **2.3 Entwicklung der Therapiehäufigkeiten**

In allen 6 Populationen zeigten sich im Vergleich zu den Ausgangswerten (Halbjahr 14/2) im Halbjahr 17/2 Rückgänge der vom BVL veröffentlichten Kennzahlen, die sich auch in der Analyse der Daten durch das BfR im Bericht zu Themenkomplex 1 widerspiegeln.

Die Entwicklungen der Therapiehäufigkeiten verliefen im Beobachtungszeitraum in den verschiedenen betrachteten Populationen unterschiedlich. Die detaillierten Analysen zeigten, dass in der Regel keine kontinuierliche Abnahme der Therapiehäufigkeit beobachtet werden

konnte. Während beim Schwein die Werte für die Therapiehäufigkeit bis zum Halbjahr 17/2 weitgehend kontinuierlich zurückgingen, wurde bei Masthähnchen ein Tiefpunkt im Halbjahr 15/2 erreicht, der von einem erneuten Anstieg der Therapiehäufigkeit gefolgt war. Dieses Bild spiegelt sich in den veröffentlichten Kennzahlen und der detaillierten Analyse der Daten wieder. Die Therapiehäufigkeit bei Mastputen sank bis zum Halbjahr 16/2 und stieg anschließend wieder an. Bei Rindern bis 8 Monate sank die Therapiehäufigkeit deutlich im 2. Erfassungshalbjahr (Halbjahr 15/1) und blieb dann auf dem niedrigeren Niveau mehr oder weniger stabil. Bei Rindern ab 8 Monaten war die Entwicklung ähnlich. Insgesamt zeigen die Werte bei Rindern, dass nur bei einem kleinen Anteil der Betriebe Antibiotika innerhalb eines Halbjahres eingesetzt werden mussten. Im Folgenden wurden Therapiehäufigkeiten aus den Halbjahren 14/2 und 15/1 mit denen der Halbjahre 17/1 und 17/2 verglichen (Abbildungen 1 bis 4).

## **2.4 Entwicklung der Resistenzen**

Insgesamt zeigte sich ein Rückgang der Resistenzraten in allen betrachteten Tierpopulationen. Besonders deutlich war ein rückläufiger Trend bei den kommensalen *E. coli* zu verzeichnen. Bei *E. coli* aus klinischen Erkrankungen und bei *Campylobacter* spp. sowie *Pasteurella multocida* sind die Resistenzentwicklungen nur in Teilbereichen rückläufig.

## **3. Ergebnisse für die einzelnen Wirkstoffklassen**

Da die Entwicklung nicht für alle Wirkstoffklassen, Bakterienpopulationen und Tierpopulationen parallel verlief, wird im Folgenden die Entwicklung für die jeweiligen Wirkstoffklassen einzeln betrachtet. Dabei liegt der Fokus auf den von der WHO als „Highest Priority Critically Important Antimicrobials“ (HPCIA) klassifizierten Wirkstoffklassen, also den Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, den Fluorchinolonen, den Makroliden und den Polypeptidantibiotika.

### **3.1 Cephalosporine der 3. und 4 Generation**

Aus dieser Wirkstoffklasse gibt es für Schweine und Rinder zugelassene Tierarzneimittel, aber keine mit einer Zulassung für Geflügel. Die Abgabemengen haben sich seit 2011 nur unwesentlich verändert. Die Verbrauchsmengen dieser Wirkstoffe haben sich bei Rindern bis 8 Monate um 23 % erhöht, bei den Schweinen bis einschließlich 30 kg Körpergewicht aber um 29 % vermindert. Bei den älteren Rindern und Schweinen blieben sie weitgehend unverändert. Aus der Auswertung der berichteten Verbrauchsmengen und Therapiehäufigkeiten geht hervor, dass der gemäß AMG-Novelle erfasste Umfang des Einsatzes von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation bei Rindern und Schweinen nur sehr gering war und auch nur einen sehr geringen Anteil der Abgabemengen erklärt. Letzteres kann möglicherweise daran liegen, dass Cephalosporine der 3. und 4 Generation



in anderen Tierpopulationen, z.B. bei Milchkühen, Pferden und Heimtieren, häufig eingesetzt werden. Diese Tiergruppen werden durch die §§ 58 a-f des AMG nicht berücksichtigt.

Die detaillierte Betrachtung der berichteten Therapiehäufigkeiten zeigt, dass nur in einem kleinen Anteil der Betriebe Cephalosporine der 3. und 4. Generation eingesetzt wurden. Die übergreifende Betrachtung des Einsatzes von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation bei Rindern zeigt keine deutlichen Veränderungen. Bei den Schweinen bis einschließlich 30 kg Körpergewicht deutet sich eine rückläufige Tendenz beim Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation an, bei denen über 30 kg Körpergewicht waren die Werte fast unverändert. Beim Geflügel wurden keine Cephalosporine der 3. und 4. Generation eingesetzt.

Die Resistenzrate gegenüber Cefotaxim als Vertreter dieser Wirkstoffklasse war bei Isolaten von kommensalen *E. coli* aus Masthähnchen rückläufig. Isolate aus Putenfleisch aus dem Jahr 2009 wiesen eine niedrigere Resistenzrate auf als solche aus dem Jahr 2016. Allerdings spiegelte sich diese Veränderung nicht bei den vom Tier stammenden Isolaten aus den Jahren 2010 bis 2016 wider, die konstant niedrige Resistenzraten aufwiesen. Bei den klinischen *E. coli* Isolaten zeigten sich bei Isolaten von Masthahnküken und bei solchen von der Pute Rückgänge der Resistenzen. Bei den Isolaten vom Schwein waren, in Übereinstimmung mit der weitgehend unveränderten Therapiehäufigkeit, keine Veränderungen der Resistenzen zu verzeichnen. Bei den betrachteten Rinderpopulationen zeigten sich keine Veränderungen der Resistenzraten bei Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof, jedoch ein Anstieg bei den Isolaten aus erkrankten Kälbern. Hier war die Resistenzrate in 2017 höher als in den Jahren 2010 und 2012, aber nicht höher als in den anderen Jahren. Auffällig sind hier die erheblichen Unterschiede in den Resistenzraten zwischen den Isolaten von erkrankten Kälbern bis 6 Wochen einerseits und von gesunden Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof andererseits, die sich aus den vorliegenden Daten zur Therapiehäufigkeit nicht erklären lassen.

Bei den betrachteten Isolaten von *Pasteurella multocida* waren nur sporadisch einzelne Isolate resistent, ohne dass ein Trend erkennbar ist.

### **3.2 Fluorchinolone**

Tierarzneimittel mit Wirkstoffen aus der Klasse der Fluorchinolone sind für die Therapie bei allen hier betrachteten Tierarten zugelassen. Die Abgabemengen stiegen von 2011 bis 2014 an, sanken in 2015 und 2016, um dann im Jahr 2017 wieder anzusteigen. Die Verbrauchsmengen sanken bei Mastputen (-35 %) und Rindern ab 8 Monaten (-39 %) deutlich, bei den anderen Tierarten ergaben sich nur geringe Veränderungen. Die wirkstoffspezifischen Therapiehäufigkeiten sanken geringfügig in fünf der sechs betrachteten Tierpopulationen zwischen den ersten beiden und den letzten beiden

Beobachtungshalbjahren. Beim Masthähnchen konnte kein klarer Trend beobachtet werden, d.h. die Therapiehäufigkeit schwankte deutlich zwischen den Halbjahren.

Die Resistenzraten gegenüber Ciprofloxacin, das stellvertretend für die Fluorchinolone als Testsubstanz verwendet wurde, veränderten sich bei den kommensalen *E. coli* vom Schwein und vom Masthähnchen nicht. Bei den klinischen *E. coli* Isolaten ergaben sich für keine der betrachteten Tierarten Veränderungen der Resistenzlage gegenüber Ciprofloxacin. Die Resistenzraten bei kommensalen *E. coli* von Mastputen gegenüber Ciprofloxacin und von klinischen *E. coli* Isolaten gegenüber Enrofloxacin stiegen im Beobachtungszeitraum an. Enrofloxacin ist das am häufigsten in der Tierhaltung verwendete Fluorchinolon und wird bei der Untersuchung von klinischen Isolaten getestet. Isolate von *Campylobacter jejuni* wiesen außer beim Schwein, bei dem diese Spezies kaum vorkommt, einen Anstieg der Resistenz gegenüber Ciprofloxacin auf. Isolate von *Pasteurella multocida* zeigten nur selten eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin oder Enrofloxacin.

Die Anstiege der Resistenzraten von *Campylobacter jejuni* und den kommensalen sowie klinischen *E. coli* von Mastputen lassen sich durch die Entwicklung der Therapiehäufigkeit und der Verbrauchsmengen nicht erklären.

### 3.3 Polypeptidantibiotika

Colistin, der einzige in den betrachteten Tierarten eingesetzte Wirkstoff der Klasse der Polypeptidantibiotika, ist ebenfalls für den Einsatz bei allen betrachteten Tiergruppen zugelassen. Die Abgabemengen von Colistin sanken zwischen 2011 und 2016 um 41,7 %, wobei der Rückgang vor allem zwischen 2013 und 2016 beobachtet wurde. Für 2017 war ein Anstieg der Abgabemengen zu verzeichnen. Die Verbrauchsmengen reduzierten sich bei den beiden Nutzungsgruppen vom Schwein sowie bei Rindern bis 8 Monate deutlich (zwischen -42 % und -62 %), bei den Mastputen dagegen kaum (-9 %). Bei den Masthähnchen stieg die Verbrauchsmenge von Colistin an (+20 %). Bei Rindern ab 8 Monaten wurde kaum Colistin eingesetzt. Die Therapiehäufigkeiten gingen in allen sechs betrachteten Tierpopulationen zwischen den beiden Beobachtungszeiträumen zurück, besonders deutlich bei den Schweinen bis einschließlich 30 kg Körpergewicht.

Die Resistenzen gegenüber Colistin waren bei kommensalen *E. coli* von Mastputen sowie bei klinischen *E. coli* von Mastputen und von Masthähnchen rückläufig. In den anderen Populationen ließ sich kein Rückgang nachweisen, allerdings war die Resistenzlage hier auch durch niedrige Ausgangswerte gekennzeichnet. Ein Anstieg der Resistenz gegenüber Colistin wurde in keiner Population beobachtet.

Die Rückgänge der Resistenzen bei *E. coli* von Mastputen und bei den klinischen *E. coli* von Masthähnchen korrelierten mit den verringerten Therapiehäufigkeiten, nicht aber mit den weitgehend unveränderten bzw. beim Masthähnchen sogar steigenden Verbrauchsmengen.

### 3.4 Penicilline/Ampicillin

Die Abgabemengen von Penicillinen verminderten sich zwischen 2011 und 2017 um 49,1 %, wobei der stärkste Rückgang zwischen 2014 und 2015 beobachtet wurde. Die Verbrauchsmengen sanken vor allem bei Rindern ab 8 Monaten und bei Schweinen (zwischen -31 % und -50 %), während sie bei den Rindern bis 8 Monate leicht anstiegen (+11 %). Beim Geflügel veränderten sich die Verbrauchsmengen kaum. Die Therapiehäufigkeiten verminderten sich in allen betrachteten Populationen signifikant, wobei die stärksten Reduktionen wiederum bei Schweinen bis einschließlich 30 kg Körpergewicht und bei Mastputen beobachtet wurden.

Die Resistenzraten von kommensalen *E. coli* verminderten sich in allen Populationen außer bei den Masthähnchen. Von den klinischen *E. coli* Isolaten wiesen jene von Mastputen, Ferkeln und Kälbern rückläufige Resistenzraten auf, während bei Masthähnchen und Jungrindern keine Veränderungen beobachtet wurden. Isolate von *Pasteurella multocida* von Kälbern und Jungrindern wiesen tendenziell sinkende Resistenzraten auf, allerdings war der Unterschied für die Bewertung nach dem epidemiologischen Cut Off Wert nicht signifikant, wohl aber nach dem in diesem Falle niedrigeren klinischen Grenzwert.

Der fehlende Rückgang der Ampicillinresistenz bei den Isolaten vom Masthähnchen lässt sich nicht aus den vorliegenden Daten zur Therapiehäufigkeit erklären.

### 3.5 Tetrazykline

Die Abgabemengen von Tetrazyklinen verringerten sich zwischen 2011 und 2017 um 66,7 %. Die Verbrauchsmengen verringerten sich vor allem bei Schweinen und bei Rindern ab 8 Monaten sowie bei Mastputen (zwischen -26 % und -77 %). Bei den jüngeren Rindern und den Masthähnchen blieben die Verbrauchsmengen weitgehend unverändert. Die Therapiehäufigkeiten verminderten sich in allen betrachteten Tierpopulationen, wobei wiederum der Rückgang der Therapiehäufigkeit bei den Schweinen bis einschließlich 30 kg Körpergewicht am stärksten war.

In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen verminderten sich auch die Resistenzen von kommensalen *E. coli* in allen betrachteten Tierpopulationen. Klinische *E. coli* Isolate von Masthähnchen, Ferkeln und Kälbern wiesen ebenfalls einen Rückgang der Resistenzraten auf, während die Unterschiede bei Mastputen und Jungrindern hier nicht signifikant waren. *Campylobacter* spp. wiesen nur bei der Pute einen Rückgang der Tetrazyklinresistenz auf. *Pasteurella multocida* Isolate zeigten hingegen signifikant steigende Resistenzraten (von 11,4 auf 17,1 %).

Die Ursachen der Diskrepanzen der Resistenzentwicklungen zwischen den Bakterienspezies lassen sich aus den vorliegenden Daten nicht erklären. Bei kommensalen *E. coli* gehen die rückläufigen Therapiehäufigkeiten mit einem Rückgang der Resistenzraten einher.

### 3.6 Sulfonamide/Folsäureantagonisten

Die Abgabemengen beider Wirkstoffgruppen verringerten sich zwischen 2011 und 2017 um 66,5 bzw. 74,0 %. Die Entwicklungen der Verbrauchsmengen waren auch hier uneinheitlich. Während bei allen Tier- und Nutzungsarten, außer bei Mastputen, die Verbrauchsmengen sanken, stieg bei Mastputen die Verbrauchsmenge von Sulfonamiden insbesondere im Halbjahr 17/2 an. Die Therapiehäufigkeiten verminderten sich zwischen den ersten beiden und den letzten beiden Betrachtungshalbjahren bei allen Tierpopulationen.

Die Datenlage zu den Resistenzraten gegenüber Sulfamethoxazol und Trimethoprim ist insofern heterogen, als dass die kommensalen *E. coli* Isolate gegen die beiden Einzelsubstanzen getestet wurden, die klinischen *E. coli* Isolate aber gegen die Substanzkombination, wie sie in vielen zugelassenen Tierarzneimitteln zur Verfügung steht.

In Übereinstimmung mit dem Trend bei der Antibiotikaaanwendung waren die Resistenzraten von kommensalen *E. coli* gegenüber Sulfonamiden bei allen Tierpopulationen rückläufig. Ob sich der Anstieg der Verbrauchsmenge von Sulfonamiden bei Mastputen im Halbjahr 17/2 auf die Resistenzentwicklung auswirkt, kann erst anhand künftig zu erhebender Daten abgeschätzt werden. Die Resistenzraten bei kommensalen *E. coli* von Masthähnchen gegenüber Trimethoprim gingen nicht zurück. Auch die Resistenzraten gegenüber der Sulfonamid-Trimethoprim-Kombination waren bei den klinischen *E. coli* Isolaten aus den meisten Tierpopulationen rückläufig, klinische *E. coli* Isolate von Masthähnchen zeigten dagegen keine signifikante Veränderung. Isolate von *Pasteurella multocida* vom Rind zeigten einen signifikanten Anstieg der Resistenzrate gegenüber der Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol von 14,6 auf 22,6 %.

Aus den Daten zu den Verbrauchsmengen und Therapiehäufigkeiten lassen sich die Entwicklungen der Resistenzraten gegenüber Trimethoprim und Sulfonamiden bzw. der Kombination bei *E. coli* von Masthähnchen und *Pasteurella multocida* von Rindern nicht erklären.

### 3.7 Aminoglykoside

Die Abgabemengen von Aminoglykosiden, zu denen u. a. Gentamicin gehört, haben sich seit 2011 um 38,3 % vermindert, wobei in 2017 ein Anstieg der Abgabemengen festgestellt wurde. Der stärkste prozentuale Rückgang fand bei dieser Wirkstoffgruppe zwischen 2014 und 2015 statt (-34,2 %). Analog sanken die Verbrauchsmengen zwischen den ersten beiden und den letzten beiden betrachteten Halbjahren bei fast allen Tier- und Nutzungsarten zwischen 30 % und 64 %. Bei den Masthähnchen stieg die Verbrauchsmenge im gleichen Zeitraum um 36 %. Die Therapiehäufigkeiten zeigten für Aminoglykoside keinen einheitlichen Trend. Die Werte verminderten sich bei Rindern und Schweinen in 2017 im Vergleich zum Zeitraum 14/2 bis 15/1 signifikant. Beim Geflügel war diese Tendenz nicht zu beobachten.

Während bei Mastputen keine signifikante Veränderung der Therapiehäufigkeit verzeichnet wurde, stiegen die Werte bei Masthähnchen signifikant an.

Die Resistenzraten gegenüber der Substanz Gentamicin verminderten sich bei kommensalen *E. coli* von Masthähnchen, Mastputen, Mastkälbern und Jungrindern sowie bei den klinischen Isolaten von Ferkeln und Kälbern. Bei den kommensalen *E. coli* von Schweinen und klinischen *E. coli* von Mastputen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Resistenzraten. Isolate von *Campylobacter* spp. und *Pasteurella multocida* waren fast durchgängig sensibel gegenüber Gentamicin.

Die Ursachen für die unterschiedlichen Entwicklungen der Therapiehäufigkeiten und Verbrauchsmengen einerseits und der Resistenzrate der kommensalen *E. coli* gegen Gentamicin andererseits bei den Masthähnchen lassen sich aus den Daten nicht erklären.

### **3.8 Makrolide**

Die Abgabemengen von Makroliden verminderten sich zwischen 2011 und 2017 um 68,2 %. Auch hier wurde der stärkste prozentuale Rückgang zwischen 2014 und 2015 verzeichnet (-52,3 %). In 2016 wurde dann ein leichter Anstieg festgestellt. Die Verbrauchsmengen gingen bei allen Tier- und Nutzungsarten außer den Rindern bis 8 Monaten zurück. Bei letzteren stieg die Verbrauchsmenge um 10 %. In allen betrachteten Populationen sanken die Therapiehäufigkeiten zwischen dem Anfang und dem Ende des Beobachtungszeitraums.

Resistenzen gegenüber vielen Makroliden sind bei *E. coli* intrinsisch, so dass in diesem Bericht nur die Resistenzraten bei *Campylobacter* spp. und bei *Pasteurella multocida* zu bewerten waren. Dabei wurde bei *Campylobacter* spp. Erythromycin als Testsubstanz verwandt. Es zeigte sich bei *Campylobacter coli* von der Pute ein Rückgang der Resistenzrate, während *Campylobacter jejuni* Isolate ohnehin fast durchgehend sensibel gegen Erythromycin waren. Bei Isolaten von *Pasteurella multocida* aus Rindern ergab sich im Laufe der Zeit ein signifikanter Anstieg des Anteils der gegen die neueren Makrolide (Tulathromycin und Tilmicosin) resistenten Isolate, wobei die anhand der festgelegten Grenzwerte ermittelten Resistenzraten aller untersuchten Rinderisolate am Ende des Zeitraums 11,5 % (Tulathromycin) bzw. 13,1 % (Tilmicosin) betragen. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums lagen hier noch keine Resistenzen vor. Diese Wirkstoffe sind in den Long-acting-Präparaten enthalten, so dass hier eine genaue Beobachtung der Entwicklung erfolgen sollte. Die Therapiehäufigkeit mit Makroliden war bei Rindern zwischen den ersten beiden und den letzten beiden Beobachtungshalbjahren rückläufig. Vergleichbare Daten aus den anderen Tierpopulationen zu *Pasteurella multocida* lagen nicht vor.

## 4. Zusammenfassung

Der Vergleich der Abgabemengen, Verbrauchsmengen, Therapiehäufigkeiten und der Resistenzentwicklung zeigt in den meisten Fällen einen Rückgang der Verwendung antibiotisch wirksamer Tierarzneimittel und der ermittelten Resistenzraten. Die entsprechenden Veränderungen der Resistenzraten können insbesondere bei kommensalen *E. coli* beobachtet werden, während sich für die anderen Erreger häufig ein weniger klares Bild ergibt.

Die beobachteten Ausnahmen von dieser Entwicklung bedürfen allerdings einer weiteren Beobachtung und Untersuchung, um bei ansteigenden Resistenzraten gegensteuern zu können. Anhand der derzeit vorliegenden Daten lassen sich diese Ausnahmen nicht zufriedenstellend erklären. Hierzu sind weitere gezielte Untersuchungen erforderlich. Darüber hinaus sollte die weitere Entwicklung der Anwendung von antibiotischen Tierarzneimitteln (betriebliche Therapiehäufigkeiten und Verbrauchsmengen) und der Resistenzraten in regelmäßigen Abständen analysiert werden.

Therapiehäufigkeit	Antibiotikaresistenz				Testsubstanz
	Kommensale <i>E. coli</i>	klinische <i>E. coli</i>	<i>Campylo- bacter coli</i>	<i>Campylo- bacter jejuni</i>	
Wirkstoffgruppe					
Penicilline	■	■	■	■	Ampicillin
Fluorchinolone	■	■	■	■	Ciprofloxacin
		■	■	■	Enrofloxacin
Polypeptid-antibiotika	■	■	■	■	Colistin
Cephalosporine 3./4. Generation	■	■	■	■	Cefotaxim
Aminoglykoside	■	■	■	■	Gentamicin
		■	■	■	Streptomycin
Sulfonamide/ Folsäure-antagonisten	■	■	■	■	Sulfamethoxazol
		■	■	■	Trimethoprim SXT*
Makrolide	■	■	■	■	Erythromycin
Tetrazykline	■	■	■	■	Tetrazyklin
Summe	■	■	■	■	% resistent % MDR**

Abbildung 1: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit bei Mastputen zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen.<sup>2</sup>

Therapiehäufigkeit	Antibiotikaresistenz				Testsubstanz
	Kommensale <i>E. coli</i>	klinische <i>E. coli</i>	<i>Campylo- bacter coli</i>	<i>Campylo- bacter jejuni</i>	
Wirkstoffgruppe					
Penicilline	■	■	■	■	Ampicillin
Fluorchinolone	■	■	■	■	Ciprofloxacin
		■	■	■	Enrofloxacin
Polypeptid-antibiotika	■	■	■	■	Colistin
Cephalosporine 3./4. Generation	■	■	■	■	Cefotaxim
Aminoglykoside	■	■	■	■	Gentamicin
		■	■	■	Streptomycin
Sulfonamide/ Folsäure-antagonisten	■	■	■	■	Sulfamethoxazol
		■	■	■	Trimethoprim SXT*
Makrolide	■	■	■	■	Erythromycin
Tetrazykline	■	■	■	■	Tetrazyklin
Summe	■	■	■	■	% resistent % MDR**

Abbildung 2: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit bei Masthähnchen zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen.<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Grün symbolisiert eine statistisch signifikant gesunkene Therapiehäufigkeit bzw. Resistenz, rot eine statistisch signifikant gestiegene Therapiehäufigkeit bzw. Resistenz. Grau steht für eine nicht signifikant veränderte Situation. Weiße Felder zeigen an, dass die Analyse nicht möglich war, weil entsprechende Daten nicht erhoben wurden. \*SXT: Trimethoprim-Sulfonamid Kombination, \*\*MDR: resistent gegen mehr als 3 Antibiotika

Therapiehäufigkeit			Antibiotikaresistenz				Testsubstanz
Wirkstoffgruppe	<30 kg	>30 kg	Kommensale <i>E. coli</i>	klinische <i>E. coli</i>	<i>Campylo- bacter coli</i>	<i>Campylo- bacter jejuni</i>	
Penicilline							Ampicillin
Fluorchinolone							Ciprofloxacin Enrofloxacin
Polypeptid- antibiotika							Colistin
Cephalosporine 3./4. Generation							Cefotaxim
Aminoglykoside							Gentamicin
Sulfonamide/ Folsäure- antagonisten							Sulfamethoxazol Trimethoprim SXT*
Makrolide							Erythromycin
Tetrazykline							Tetrazyklin
Summe							% resistent % MDR**

Abbildung 3: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit beim Schwein zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen.<sup>3</sup>

Therapiehäufigkeit			Antibiotikaresistenz					Testsubstanz
Wirkstoffgruppe	bis 8 Monate	>8 Monate	Kommensale <i>E. coli</i>	klinische <i>E. coli</i>	<i>Campylo- bacter coli</i>	<i>Campylo- bacter jejuni</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	
Penicilline								Ampicillin
Fluorchinolone								Ciprofloxacin Enrofloxacin
Polypeptid- antibiotika								Colistin
Cephalosporine 3./4. Generation#								Cefotaxim
Aminoglykoside								Gentamicin Streptomycin
Sulfonamide/ Folsäure- antagonisten								Sulfamethoxazol Trimethoprim SXT*
Makrolide								Erythromycin Tilmicosin Tulathromycin
Tetrazykline								Tetrazyklin
Summe								% resistent % MDR**

Abbildung 4: Gegenüberstellung der Entwicklung der Therapiehäufigkeit bei Kälbern und Jungrindern zwischen den ersten beiden Halbjahren (14/2 und 15/1) und den letzten beiden Halbjahren (17/1 und 17/2) und der Resistenzentwicklung in den verschiedenen Bakterienpopulationen zwischen der Zeit vor 2014 und der Zeit ab 2014 gegenüber den jeweiligen Testsubstanzen.<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Grün symbolisiert eine statistisch signifikant gesunkene Therapiehäufigkeit bzw. Resistenz, rot eine statistisch signifikant gestiegene Therapiehäufigkeit bzw. Resistenz. Grau steht für eine nicht signifikant veränderte Situation. Weiße Felder zeigen an, dass die Analyse nicht möglich war, weil entsprechende Daten nicht erhoben wurden. \*SXT: Trimethoprim-Sulfonamid Kombination, \*\*MDR: resistent gegen mehr als 3 Antibiotika, # bei Rinder bis 8 Monate Anstieg bei Cephalosporinen der 3. Generation, Rückgang bei Cephalosporinen der 4. Generation