

**Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz  
des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)  
und des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)**

**Lagebild zur Antibiotikaresistenz  
im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette**

**2021**

## Inhalt

1. Zusammenfassung.....	4
1.1. Entwicklung der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel.....	4
1.2. Entwicklung der Therapiehäufigkeiten von Mastbetrieben.....	5
1.3. Daten aus dem Monitoring von Zoonoseerregern und Kommensalen .....	5
1.4. Daten aus dem Monitoring für tierpathogene Bakterien .....	6
1.5. Kernbotschaften - Take-home messages .....	6
2. Einleitung.....	8
3. Die Entwicklung der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel .....	10
3.1. Die Erfassung der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel .....	10
3.2. Auswertung der Daten durch das BVL.....	10
3.3. Ergebnisse .....	12
3.3.1. Gesamtabgabemengen und Wirkstoffklassen .....	12
3.3.2. Anwendungsarten .....	15
3.3.3. Tierarten .....	15
3.3.4. Regionalisierte Auswertung .....	15
4. Die Entwicklung der Therapiehäufigkeiten von Mastbetrieben .....	17
4.1. Die Erfassung der betrieblichen Therapiehäufigkeiten.....	17
4.2. Das Benchmarking.....	17
4.3. Ergebnisse .....	18
5. Resistenzraten nach Tierarten .....	21
5.1. Masthähnchen.....	21
5.1.1. Lebensmittelkette Masthähnchen .....	21
5.1.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: <i>E. coli</i> , isoliert von Masthähnchen .....	26
5.2. Mastputen .....	28
5.2.1. Lebensmittelkette Mastputen.....	28
5.2.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: Puten .....	32
5.3. Schwein .....	34
5.3.1. Lebensmittelkette Schweinefleisch.....	34
5.3.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: Schwein, Beispiel Ferkel .....	37
5.4. Rind/Kalb .....	39
5.4.1. Lebensmittelkette Kalbfleisch/Rindfleisch .....	39
5.4.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: Kalb.....	42

6.	Resistenz von <i>E. coli</i> gegen bestimmte Antibiotikaklassen .....	44
6.1.	Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation .....	44
6.1.1.	Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation bei Isolaten aus den Lebensmittelketten .....	44
6.1.2.	Nachweis von ESBL-/AmpC-bildenden <i>E. coli</i> in den Lebensmittelketten mit selektiven Nachweisverfahren .....	45
6.1.3.	Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation bei Isolaten aus erkrankten Tieren ..	46
6.2.	Resistenz gegen Fluorchinolone.....	49
6.2.1.	Isolate aus verschiedenen Lebensmittelketten.....	49
6.2.2.	Resistenz gegen Ciprofloxacin bei klinischen Isolaten .....	51
6.3.	Resistenz gegen Colistin .....	52
6.3.1.	Isolate aus verschiedenen Lebensmittelketten.....	52
6.4.	Resistenz gegen Colistin bei klinischen Isolaten .....	53
6.5.	Resistenz gegen Carbapeneme .....	55
7.	Ökologische vs. konventionelle Landwirtschaft.....	56
7.1.	Resistenz in der Lebensmittelkette Putenfleisch .....	56
7.1.1.	<i>E. coli</i> .....	56
7.1.2.	<i>Campylobacter</i> .....	57
7.2.	Resistenz in der Lebensmittelkette Schweinefleisch .....	59
	Literatur.....	60

## 1. Zusammenfassung

Seit dem Jahr 2011 werden in Deutschland die Abgabemengen für antimikrobielle Wirkstoffe an Tierärztinnen und Tierärzte von den pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern auf der Basis des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der BfArM-Arzneimitteldatenverordnung (vormals DIMDI-AMV) gemeldet. Die Erfassung der vom Tierhalter zu meldenden Behandlungen mit antibakteriell wirksamen Arzneimitteln in der Masttierhaltung gemäß 16. Novelle des AMG erfolgt über eine Datenbank des Herkunftssicherungs- und Informationssystems für Tiere (HI-Tier). Resistenzdaten werden seit 2014 im Monitoring von Zoonoseerregern und kommensalen Keimen aus der Lebensmittelkette unter Beachtung des Durchführungsbeschlusses 2013/652/EU sowie im Resistenzmonitoring klinischer Bakterienisolate von erkrankten Nutztieren gewonnen.

Dieses „Lagebild 2021“ bildet Erkenntnisse aus den in den verschiedenen Aktivitäten gesammelten verfügbaren Daten zu Antibiotikaabgabe, -einsatz und -resistenzen im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette ab. Es zeigt damit die wesentlichen Entwicklungen seit Veröffentlichung des Lagebilds im Jahr 2018 auf Basis der zusätzlich verfügbaren Daten von 2017 bis 2020 exemplarisch auf.

### 1.1. Entwicklung der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel

Die Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel konnten seit der Einführung der Erfassung im Jahr 2011 bis zum Jahr 2020 um insgesamt 58,9 % (1.005 t) reduziert werden. In den Jahren von 2016 bis 2018 wurden mit 1,2 % (2016 zu 2017) und 1,5 % (2017 zu 2018) geringe jährliche Abnahmen verzeichnet. Eine prägnantere Reduktion wurde mit 7,2 % (52,1 t) vom Jahr 2018 zum Jahr 2019 erfasst. Von 2019 zu 2020 wurde erstmals ein Anstieg der Abgabemengen verzeichnet, dieser betrug 4,6 % (30,4 t).

Die Abgabemengen der Cephalosporine der 3. Generation und der Fluorchinolone lagen im Jahr 2016 über dem Ausgangswert der initialen Erfassung im Jahr 2011, während die der Cephalosporine der 4. Generation geringfügig reduziert wurden. Im Jahr 2018 wurde durch die „Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken“ eine Antibiotigrammpflicht eingeführt, die unter anderem beim Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation sowie beim Einsatz von Fluorchinolonen greift. Seither kam es bei diesen Wirkstoffklassen zu einer deutlichen Reduktion der Abgabemengen. Vom Jahr 2016 bis zum Jahr 2019 verringerten sich die Abgabemengen der Cephalosporine der 3. Generation um 55,4 % (1,3 t), die der Cephalosporine der 4. Generation um 73,7 % (0,8 t) und die der Fluorchinolone um 35,7 % (3,3 t). Im Jahr 2020 blieben die Abgabemengen der Cephalosporine der 3. und 4. Generation konstant auf dem Niveau von 2019, während bei den Fluorchinolonen ein Anstieg von 0,4 t (6,7 %) im Vergleich zum Vorjahr verzeichnet wurde. Vom Jahr 2011 bis zum Jahr 2020 betrug die Reduktion bei den Cephalosporinen der 3. Generation insgesamt 52,1 % und die bei den Cephalosporinen der 4. Generation 79,7 % (jeweils 1,1 t). Die Abgabemengen der Fluorchinolone wurden in diesem Zeitraum um insgesamt 22,3 % (1,8 t) verringert.

Eine weitere Wirkstoffklasse, die von der Antimicrobial Advice *ad hoc* Expert Group (AMEG) in die Kategorie B „Restrict“ eingestuft wurde, ist die der Polymyxine (zugehörig zu den Polypeptid-Antibiotika)[1]. Antibiotika dieser Kategorie sollen nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Antibiotika der für den Menschen weniger bedeutsamen Kategorien C und D nicht verfügbar sind. Die Behandlung soll soweit möglich nur auf Grundlage eines Resistenztests erfolgen [1]. Während sich die Abgabemengen der Polypeptid-Antibiotika vom Jahr 2016 bis zum Jahr 2019 mit einer Reduktion um 3,9 % (2,7 t) nur geringfügig veränderten, kam es vom Jahr 2019 zum Jahr 2020 zu einer deutlichen Verringerung. Diese betrug 9,2 % (6,1 t). Über den gesamten Erfassungszeitraum von 2011 bis 2020 betrachtet wurden die Abgabemengen der Polypeptid-Antibiotika um 52,8 % (67,2 t) reduziert.

## 1.2. Entwicklung der Therapiehäufigkeiten von Mastbetrieben

Die Kennzahlen zu den Therapiehäufigkeiten nahmen nach der Einführung des Antibiotikaminimierungskonzepts im 2. Halbjahr 2014 durch die 16. AMG-Novelle zunächst bei allen erfassten Nutzungsarten ab. Während sich die Kennzahlen für Mastschweine seit dem 1. Halbjahr 2016 nur noch geringfügig veränderten, war bei den Mastferkeln eine weitere, wenn auch weniger ausgeprägte Abnahme bis zum 2. Halbjahr 2018 zu verzeichnen. Ab dem 1. Halbjahr 2019 kam es zu einer Zunahme, der zum 2. Halbjahr 2020 erneut eine Abnahme folgte. Bei den Masthühnern wurden ab dem 1. Halbjahr 2016 weitere Anstiege der Kennzahlen verzeichnet. Vom 2. Halbjahr 2019 bis zum 2. Halbjahr 2020 überschritt die Kennzahl 1 den Wert der initialen Erfassung aus dem 2. Halbjahr 2014. Bei den Mastputen war ein Anstieg im Verlauf des Jahres 2017 zu verzeichnen, seither veränderten sich die Kennzahlen jedoch nur noch geringfügig. Die Kennzahlen für Mastkälber und Mastrinder blieben von 2016 bis 2020 auf konstant niedrigem Niveau.

## 1.3. Daten aus dem Monitoring von Zoonoseerregern und Kommensalen

Die Resistenzdaten von nicht-klinischen Isolaten aus Tieren und aus Lebensmitteln werden nachfolgend getrennt von den klinischen Isolaten, die im Rahmen des Monitorings von tierpathogenen Bakterien vom BVL ermittelt werden, dargestellt. Im Rahmen der Evaluierung der 16. AMG-Novelle hatte sich gezeigt, dass die Entwicklung der Resistenzraten von nicht-klinischen und klinischen Isolaten nicht immer parallel erfolgt und dass es auch Unterschiede im Resistenzniveau gibt.

Isolate von *Escherichia (E.) coli* aus Blinddarminhalten und Fleisch der verschiedenen betrachteten Tierpopulationen wiesen gegenüber den meisten Antibiotika unveränderte Resistenzraten auf. Rückgänge zeigten sich gegenüber Sulfamethoxazol bei Isolaten aus Hähnchenfleisch und bei Isolaten von Blinddarminhalten von Mastkälbern und Jungrindern sowie gegenüber Tetrazyklin bei Isolaten von Schweinen und gegenüber Ampicillin bei Isolaten aus Schweinefleisch.

*Campylobacter (C.)* wiesen gegenüber den (Fluor)chinolonen (*C. jejuni*, Masthähnchen und Putenfleisch, *C. coli*, Schwein) steigende Resistenzraten auf.

Beim selektiven Nachweis ESBL/AmpC bildender *E. coli* zeigte sich beim Masthähnchen ein Rückgang der Nachweisraten, während diese bei der Pute und beim Kalb anstiegen.

Der Anteil gegen Colistin resistenter Isolate war in den untersuchten Populationen weitgehend unverändert, wobei die meisten phänotypisch resistenten Isolate das übertragbare Resistenzgen *mcr-1* trugen. Allerdings wurden 2019 in Isolaten von Schweinen keine Colistin-Resistenzen gefunden. Unterschiede in der Resistenz zeigten sich zwischen Isolaten von Puten und Putenfleisch aus konventioneller und ökologischer Produktion, wobei die Isolate aus ökologischer Produktion weniger häufig Resistenzen aufwiesen. Zwischen Isolaten aus konventionellem und ökologisch erzeugtem Schweinefleisch zeigten sich jedoch nur sehr geringe Unterschiede.

## 1.4. Daten aus dem Monitoring für tierpathogene Bakterien

*E. coli*-Isolate von klinischen Proben von Masthähnchen zeigten einen Anstieg der Resistenzraten vom Jahr 2016 zum Jahr 2019. Besonders hervorzuheben ist hier der Wirkstoff Enrofloxacin (ein Fluorchinolon), der einen Anstieg der Resistenzrate von 13 % zeigte. Über den gleichen Zeitraum zeigte sich beim Wirkstoff Colistin ein Anstieg des  $MHK_{90}$ -Wertes von 0,5 auf 2 mg/L.

Bei *E. coli*-Isolaten von der Pute stiegen die Resistenzraten für die Wirkstoffe Ampicillin und Enrofloxacin an (2019 im Vergleich zu 2016), gleiches galt auch für den  $MHK_{90}$ -Wert des Wirkstoffes Colistin.

Bei den *E. coli*-Isolaten vom Ferkel hingegen konnte für nahezu alle geprüften Wirkstoffe eine abnehmende Tendenz bei Vergleich der Studienjahre 2016 bis 2019 gezeigt werden. Einzige Ausnahme war das Colistin: hier stieg der  $MHK_{90}$ -Wert von 0,5 auf 2 mg/L.

Die Resistenzraten für *E. coli*-Isolate vom Kalb zeigten im Vergleich der Studienjahre 2016 bis 2019 eine leicht ansteigende Tendenz, die beim Wirkstoff Ampicillin am stärksten ausfiel (10 %). Bei den Isolaten vom Kalb wurden im Vergleich zu den anderen untersuchten Tierarten die höchsten Resistenzraten gegenüber Cefotaxim (Cephalosporin der 3. Generation) gefunden. Diese nahmen jedoch im Vergleich der Jahre 2019 zu 2016 ab.

Im Vergleich zwischen den Tierarten war bei den untersuchten *E. coli*-Isolaten der beim Masthähnchen deutlich höhere Anteil an mikrobiologisch resistenten Isolaten gegenüber Ciprofloxacin auffällig.

Colistin-resistente Isolate (bewertet nach dem epidemiologischen Cut off (ECOFF)) wurden am häufigsten beim Ferkel nachgewiesen, jedoch mit abnehmender Tendenz.

## 1.5. Kernbotschaften - Take-home messages

### Antibiotika-Abgabemengen

Die Gesamtabgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel konnten seit der Einführung der Erfassung im Jahr 2011 deutlich reduziert werden (-58,9 %). Vom Jahr 2016 bis zum Jahr 2019 war eine Abnahme zu verzeichnen (-9,7 %), für den Zeitraum von 2019 bis 2020 ein leichter Anstieg (+4,6 %). Für die Wirkstoffklassen, die nach der AMEG-Einteilung in die Kategorie B („Restrict“) und von der WHO als „highest priority critically important antimicrobials“ eingestuft werden, wurden von 2016 bis 2020 die folgenden Entwicklungen beobachtet:

- Die Abgabemengen der Cephalosporine der 3. Generation reduzierten sich um 57,2 % (1,3 t).

- Die Abgabemengen der Cephalosporine der 4. Generation reduzierten sich um 74,2 % (0,8 t).
- Die Abgabemengen der Fluorchinolone reduzierten sich um 31,4 % (2,9 t).
- Die Abgabemengen der Polypeptidantibiotika reduzierten sich um 12,8 % (8,8 t).

Insgesamt sank der prozentuale Anteil der Wirkstoffklassen der AMEG Kategorie B („Restrict“) in Bezug auf die Gesamtabgabemenge im Zeitraum von 2016 bis 2020 kontinuierlich von 11,9 % auf 9,7 %.

#### Therapiehäufigkeiten

Vom 1. Halbjahr 2016 bis zum 2. Halbjahr 2018 war bei den Kennzahlen zu den Therapiehäufigkeiten von Mastferkeln eine Abnahme zu beobachten. Es folgte eine Zunahme bis zum 1. Halbjahr 2020, gefolgt von einer erneuten Abnahme zum 2. Halbjahr 2020. Bei den Masthühnern und den Mastputen waren Anstiege insbesondere im Verlauf des Jahres 2017 zu verzeichnen. Bei den Mastputen blieben die Kennzahlen seither weitestgehend konstant. Bei den Masthühnern kam es zu weiteren Anstiegen, so dass ab dem 2. Halbjahr 2019 der Initialwert der Kennzahl 1 aus dem 2. Halbjahr 2014 überschritten wurde. Die Kennzahlen der Mastschweine >30 kg Körpergewicht sowie der Mastkälber bis 8 Monate und der Mastrinder über 8 Monate blieben zwischen 2016 und 2020 weitgehend konstant.

#### Resistenzsituation

Die Entwicklung der Resistenzsituation seit 2014 bei klinischen Isolaten von erkrankten Tieren und bei den nicht-klinischen Isolaten aus Tieren und aus Lebensmitteln war heterogen. Auffällige Unterschiede bestanden wie in der Vergangenheit zwischen Isolaten vom Geflügel und Isolaten von Rindern und Schweinen im Hinblick auf die Resistenz gegen die Fluorchinolone. Diese war bei Bakterien vom Geflügel signifikant höher als bei solchen von Rindern und Schweinen. Daneben bestanden deutliche Unterschiede zwischen Isolaten aus ökologischer Tierhaltung und konventioneller Tierhaltung. Hier waren die Resistenzraten von Isolaten aus ökologischer Tierhaltung insgesamt geringer, wobei es sowohl im Hinblick auf die einzelnen Antibiotika als auch zwischen den Tierarten und Bakterienspezies Unterschiede gab.

## 2. Einleitung

Dieses „Lagebild 2021“ bildet Erkenntnisse aus den in den verschiedenen Aktivitäten gesammelten verfügbaren Daten zu Antibiotikaabgabe, -einsatz und -resistenzen im Bereich Tierhaltung und Lebensmittelkette ab und zeigt damit die wesentlichen Entwicklungen seit dem Lagebild aus dem Jahr 2018 exemplarisch auf. Es wird dabei insbesondere auf nach der AMEG-Kategorisierung [1] in die Kategorie B („Restrict“) eingestuftem Antibiotika eingegangen. Weitergehende Darstellungen der Daten finden sich in den einschlägigen Berichten zum Zoonosen-Monitoring, zum Monitoring bei tierpathogenen Bakterien, den Mitteilungen des BVL zu den jährlichen Abgabemengen sowie den halbjährlichen Therapiehäufigkeiten.

Seit dem Jahr 2011 werden in Deutschland die Abgabemengen für antimikrobielle Wirkstoffe an Tierärztinnen und Tierärzte von den pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern auf der Basis des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der BfArM-Arzneimitteldatenverordnung (vormals DIMDI-AMV) gemeldet.

Die jährlich zentral an das „Tierarzneimittelregister zur Erfassung von Abgabemengen von Antibiotika in Deutschland“ (TAR) zu meldenden Abgabemengen von antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln an in Deutschland ansässige Tierärzte werden vom BfArM formal validiert sowie kumuliert und anschließend vom BVL inhaltlich validiert, ausgewertet und in jährlichen Berichten veröffentlicht.

Mit Wirkung vom 1. April 2014 trat die 16. Novelle des AMG in Kraft, die die Basis für die Ermittlung der Kennzahlen der Therapiehäufigkeiten schuf. Ausgangslage für die AMG-Novelle war, dass in einigen Bereichen, insbesondere bei den Masttieren, sehr hohe Resistenzraten gegen verschiedene Antibiotika beobachtet wurden.

Die Erfassung der vom Tierhalter zu meldenden Behandlungen mit antibakteriell wirksamen Arzneimitteln in der Masttierhaltung erfolgt über eine Datenbank des Herkunftssicherungs- und Informationssystems für Tiere (HI-Tier). Die betrieblichen Therapiehäufigkeiten aller Betriebe derselben Nutzungsart werden für die Berechnung der bundesweiten Kennzahlen für das Benchmarking genutzt. Durch das BVL werden jeweils die Kennzahl 1 (Median; Wert, unter dem 50 % aller erfassten Betriebe liegen) und die Kennzahl 2 (3. Quartil; Wert, unter dem 75 % aller erfassten Betriebe liegen) bestimmt und im Bundesanzeiger veröffentlicht.

Im März 2018 wurde eine Änderung der Tierärztlichen Hausapothekenverordnung verabschiedet. Die Änderung sieht besondere Regelungen für den Einsatz von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation sowie bei Fluorchinolonen vor, zwei Substanzklassen, die von der Europäischen Arzneimittelbehörde als Kategorie B „Restrict“ eingestuft wurden. Antibiotika dieser Kategorie sollen nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Antibiotika der für den Menschen weniger bedeutsamen Kategorien C und D nicht verfügbar sind. Die Behandlung soll soweit möglich nur auf Grundlage eines Resistenztests erfolgen [1]. Die ebenfalls in die Kategorie B eingestuften Polymyxine fallen nicht unter die neuen Regelungen.

Im Jahr 2019 wurden von der Arbeitsgruppe Antibiotikaresistenz von BVL und BfR Berichte im Rahmen der Evaluierung der 16. AMG-Novelle vorgelegt. In diesen Berichten wird die Entwicklung des Antibiotikaeinsatzes in den betrachteten Tierpopulationen sehr differenziert für den Zeitraum vom



01.07.2014 bis zum 31.12.2017 dargestellt. Da die zugrundeliegenden Daten seither nicht mehr zur Verfügung stehen, kann im vorliegenden Bericht wiederum nur auf die Abgabemengen sowie die veröffentlichten Kennzahlen der Therapiehäufigkeit referenziert werden.

Im Folgenden soll gezeigt werden, wie sich aktuell die Situation hinsichtlich der Anwendung der Antibiotika und der Resistenz der untersuchten Bakterien darstellt. Dabei werden die Daten der jeweils letzten vollständig verfügbaren Untersuchungsjahre (aktuell 2018 bis 2020) den vorhergehenden Jahren gegenübergestellt. Die Daten für den Zeitraum von 2011 bis 2017 waren im Lagebild aus dem Jahr 2018 dargestellt worden.

Die Resistenzdaten werden getrennt für klinische Isolate von erkrankten Tieren und für nicht-klinische Isolate von gesunden Tieren und aus Lebensmitteln dargestellt. Im Rahmen der Evaluierung der AMG-Novelle sowie weiteren wissenschaftlichen Analysen hat sich gezeigt, dass die Entwicklung der Resistenzraten von nicht-klinischen und klinischen Resistenzraten nicht immer parallel erfolgt und dass es auch Unterschiede im Resistenzniveau gibt [2-4]

Im Monitoring von Zoonoseerregern und kommensalen Keimen aus der Lebensmittelkette stammen die Isolate von gesunden Tieren (am Schlachthof) und aus Lebensmitteln (im Einzelhandel). Die gemessenen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) werden entsprechend den rechtlichen Vorschriften im Durchführungsbeschluss 2013/652/EU nach den von EUCAST festgelegten ECOFFs bewertet. Der ECOFF ist der Grenzwert zwischen Wildtyp- und Nicht-Wildtyp-Population. Für die Nicht-Wildtyppopulation wird postuliert, dass die Bakterien bereits Resistenzgene aufgenommen haben bzw. über neue Resistenzmechanismen verfügen.

Im Monitoring des BVL stammen die Isolate von kranken Tieren. Hier werden die gemessenen minimalen Hemmkonzentrationen in der Regel nach klinischen Grenzwerten, die vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) festgelegt wurden, bewertet. Liegen solche nicht vor, ist in den Abbildungen die  $MHK_{90}$  angegeben, d.h. die minimale Hemmkonzentration, die mindestens 90 % der Isolate im Wachstum hemmt. Nimmt die Resistenz in der untersuchten Population einer Erregerspezies zu, steigt der  $MHK_{90}$ -Wert, nimmt sie ab, sinkt er.

Der Unterschied zwischen ECOFFs und klinischen Grenzwerten ist für die meisten Substanzen gering, d.h. betrifft meist nur eine Verdünnungsstufe. In dem Kapitel über die Resistenz der Bakterien gegen bestimmte Substanzen wurde teilweise der Anteil resistenter Isolate nach beiden Kriterien dargestellt.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Veränderungen der Resistenzraten und der Entwicklung des Antibiotikaeinsatzes, stellvertretend beobachtet anhand der Abgabemengen und/oder der Therapiehäufigkeiten, kann anhand der vorliegenden Daten nicht geprüft werden. Hierzu wurden im Rahmen der Evaluation der 16. AMG-Novelle umfangreiche Analysen präsentiert [2].

## **3. Die Entwicklung der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel**

### **3.1. Die Erfassung der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel**

Seit dem Jahr 2011 sind in Deutschland pharmazeutische Unternehmer und Großhändler nach § 47 Abs. 1c AMG verpflichtet, jährlich ihre Abgabemengen von antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln an in Deutschland ansässige Tierärzte zentral an das „Tierarzneimittelregister zur Erfassung von Abgabemengen von Antibiotika in Deutschland“ (TAR) zu melden. Weitere rechtliche Rahmenbedingungen sind durch § 67a AMG und die BfArM-Arzneimitteldatenverordnung (vormals DIMDI-AMV) gegeben. Die Meldungen haben aufgegliedert anhand der Postleitregionen zu erfolgen, in die meldepflichtige Tierarzneimittel abgegeben wurden. Das TAR wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) betreut, in welches das vormals zuständige Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 26.05.2020 eingegliedert wurde. Die an das TAR gemeldeten Daten werden vom BfArM formal validiert sowie kumuliert und anschließend dem BVL zur Auswertung übermittelt. Die Liste der zu meldenden Arzneimittel und Wirkstoffe ist auf der PharmNet.Bund Webseite öffentlich einsehbar (<https://www.pharmnet-bund.de/static/de/unternehmen/tierarzneimittel-abgabemengen/meldepflichtig/index.html>). Die antibakteriellen Wirkstoffe und Wirkstoffklassen, zu denen im Jahr 2019 Abgabemengen gemeldet wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

### **3.2. Auswertung der Daten durch das BVL**

Die vom BfArM übermittelten Daten werden vom BVL zunächst inhaltlich validiert. Ist dies erfolgt, werden die Mengen antibakteriell wirksamer Grundsubstanz berechnet, die im jeweiligen Jahr an in Deutschland ansässige Tierärzte abgegebenen wurden. Der Ausdruck „antibakteriell wirksame Grundsubstanz“ bedeutet, dass ausschließlich der Komponentenanteil eines pharmazeutischen Wirkstoffes berücksichtigt wird, der die antibakterielle Wirkung ausübt. Liegen pharmazeutische Wirkstoffe in Tierarzneimitteln z.B. in Form von Salzen vor, so wird der Salzanteil durch die Verwendung von Umrechnungsfaktoren herausgerechnet. Die Auswertung erfolgt hinsichtlich der Gesamtabgabemenge antibakteriell wirksamer Grundsubstanz für Deutschland insgesamt sowie regionalisiert anhand der Postleitregion (erste zwei Ziffern der Postleitzahl), in die die Abgabe erfolgte. Des Weiteren werden die Abgabemengen für alle erfassten Wirkstoffklassen und Wirkstoffe berechnet. Weitere Auswertungen erfolgen entsprechend der Zulassung der meldepflichtigen antibakteriell wirksamen Tierarzneimittel hinsichtlich ihrer Darreichungsform bzw. Anwendungsart sowie der Zuordnung zu Lebensmittel liefernden bzw. Nicht-Lebensmittel liefernden Zieltierarten.

Tabelle 1: Antibakterielle Wirkstoffe und Wirkstoffklassen, die im Jahr 2020 in verkehrsfähigen Tierarzneimitteln enthalten waren.

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe	Wirkstoffklasse	Wirkstoffe
Aminoglykoside	<i>Apramycin</i>	Nitrofurane	<i>Furazolidon</i>
	<i>Dihydrostreptomycin</i>	Nitroimidazole	<i>Metronidazol</i>
	<i>Framycetin</i>		<i>Dimetridazol</i>
	<i>Gentamicin</i>	Penicilline	<i>Amoxicillin</i>
	<i>Kanamycin</i>		<i>Ampicillin</i>
	<i>Neomycin</i>		<i>Benethamin-Penicillin</i>
	<i>Paromomycin</i>		<i>Benzylpenicillin</i>
<i>Spectinomycin</i>	<i>Cloxacillin</i>		
Cephalosporine 1. Gen.	<i>Cefalexin</i>		<i>Nafcillin</i>
	<i>Cefalonium</i>		<i>Oxacillin</i>
	<i>Cefapirin</i>	<i>Penethamathydroiodid</i>	
Cephalosporine 3. Gen.	<i>Cefoperazon</i>	<i>Phenoxymethylpenicillin</i>	
	<i>Cefovecin</i>	Pleuromutiline	<i>Tiamulin</i>
<i>Ceftiofur</i>	<i>Valnemulin</i>		
Cephalosporine 4. Gen.	<i>Cefquinom</i>	Polypeptid-Antibiotika	<i>Bacitracin</i>
Fenicole	<i>Chloramphenicol</i>		<i>Colistin</i>
	<i>Florfenicol</i>		<i>Polymyxin B</i>
	<i>Thiamphenicol</i>	Sulfonamide	<i>Formosulfathiazol</i>
Fluorchinolone	<i>Danofloxacin</i>		<i>Sulfaclozin</i>
	<i>Enrofloxacin</i>		<i>Sulfadiazin</i>
	<i>Marbofloxacin</i>		<i>Sulfadimethoxin</i>
	<i>Orbifloxacin</i>		<i>Sulfadimidin</i>
	<i>Pradofloxacin</i>		<i>Sulfadoxin</i>
Folsäureantagonisten	<i>Trimethoprim</i>		<i>Sulfamerazin</i>
Fusidinsäure	<i>Fusidinsäure</i>	<i>Sulfamethoxazol</i>	
Ionophore	<i>Monensin</i>	Tetracycline	<i>Chlortetrazyklin</i>
Lincosamide	<i>Clindamycin</i>		<i>Doxycyclin</i>
	<i>Lincomycin</i>		<i>Oxytetrazyklin</i>
	<i>Pirlimycin</i>		<i>Tetracyclin</i>
Makrolide	<i>Erythromycin</i>		
	<i>Gamithromycin</i>		
	<i>Spiramycin</i>		
	<i>Tildipirosin</i>		
	<i>Tilmicosin</i>		
	<i>Tulathromycin</i>		
	<i>Tylosin</i>		
<i>Tylvalosin</i>			

### 3.3. Ergebnisse

#### 3.3.1. Gesamtabgabemengen und Wirkstoffklassen

Die jährliche Gesamtabgabemenge antibakteriell wirksamer Grundsubstanz in Deutschland sank seit der initialen Erfassung im Jahr 2011 von 1.705,7 Tonnen (t) auf 700,7 t im Jahr 2020 (Tabelle 2). Dies entsprach einer Reduktion um insgesamt 58,9 % (1.000,5 t).

**Tabelle 2: Gesamtabgabemengen in Deutschland von 2011 bis 2020. Dargestellt sind die Mengen antibakteriell wirksamer Grundsubstanz in Tonnen [t], die im jeweiligen Jahr an in Deutschland ansässige Tierärzte abgegeben wurden. Die angegebene Differenz bezieht sich jeweils auf das Vorjahr.**

Jahr	Abgabemenge [t]	Differenz [t]	Differenz [%]
2011	1.705,7		
2012	1.619,0	-86,7	-5,1
2013	1.451,6	-167,4	-10,3
2014	1.238,3	-213,3	-14,7
2015	805,3	-433,0	-35,0
2016	742,3	-63,0	-7,8
2017	733,1	-9,2	-1,2
2018	722,4	-10,7	-1,5
2019	670,3	-52,1	-7,2
2020	700,7	+30,4	+4,6
<b>Gesamt</b>		<b>-1005</b>	<b>-58,9</b>

Die bisher größte Reduktion der Abgabemengen um 35,0 % (433,0 t) erfolgte vom Jahr 2014 auf das Jahr 2015 und damit unmittelbar nach Inkrafttreten des Antibiotikaminimierungskonzeptes durch die 16. AMG-Novelle. Im weiteren zeitlichen Verlauf setzte sich die Abnahme in deutlich geringerer Ausprägung fort (2015 zu 2016: -7,8 %, 2016 zu 2017: -1,2 %, 2017 zu 2018: -1,5 %). Vom Jahr 2018 auf das Jahr 2019 war mit einer Reduktion um 7,2 % (52,1 t) wieder eine prägnantere Abnahme der Abgabemengen zu verzeichnen. Von 2019 bis 2020 ließ sich hingegen ein leichter Anstieg um 4,6% (30,4 t) erkennen.

Die größte Menge abgegebener antibakteriell wirksamer Grundsubstanz entfiel zu Beginn der Erfassung im Jahr 2011 zunächst auf die Wirkstoffklasse der Tetracycline mit 564,4 t, gefolgt von den Penicillinen mit 527,9 t (Abbildung 1). Im Jahr 2013 kehrte sich die Reihenfolge um, so dass seither die Penicilline den größten Anteil der jährlichen Gesamtabgabemenge ausmachten. Im Jahr 2020 waren es noch 277,7 t Penicilline und 147,8 t Tetracycline, die abgegeben wurden. Im Vorjahr (2019) betragen die Abgabemengen der Penicilline 263,6 t und die der Tetracycline 140,5 t, so dass hier leichte Anstiege um 5,3 % (14,1 t) bzw. 5,2 % (7,3 t) zu verzeichnen waren. Über den gesamten Erfassungszeitraum von 2011 bis 2020 betrachtet betrug die Reduktion bei den Penicillinen 47,4 % (250,3 t) und bei den Tetracyclinen 73,8 % (416,7 t). Die dritt- bzw. viertgrößten Abgabemengen des Jahres 2020 entfielen, wie bereits in den Jahren 2011 bis 2014, auf die Sulfonamide und die Makrolide. Betrogen diese zu Beginn der Erfassung im Jahr 2011 noch 184,9 t bzw. 173,1 t, so waren es im Jahr 2020 65,3 t Sulfonamide und 60,8 t Makrolide, die abgegeben wurden. Dies entsprach einer Reduktion von insgesamt 64,7 % (119,6 t) bzw. 64,9 % (112,3 t), wobei von 2019 zu 2020 ist ein leichter Anstieg um 9,8 % (5,8 t) bei den Sulfonamiden und 6,4% (3,7 t) bei den Makroliden zu beobachten war. Machten von 2015 bis 2019 die Polypeptid-Antibiotika noch den drittgrößten Anteil an den Abgabemengen aus, so fielen sie im Jahr 2020 auf den 5.

Rang zurück. Es wurden im Jahr 2020 noch 60,1 t dieser Wirkstoffklasse abgegeben, so dass seit dem Jahr 2011 mit 127,4 t insgesamt ein Rückgang um 52,8 % (67,2 t) verzeichnet wurde. Von 2019 bis 2020 betrug die Reduktion der Polypeptid-Antibiotika 9,8 % (6,1 t).

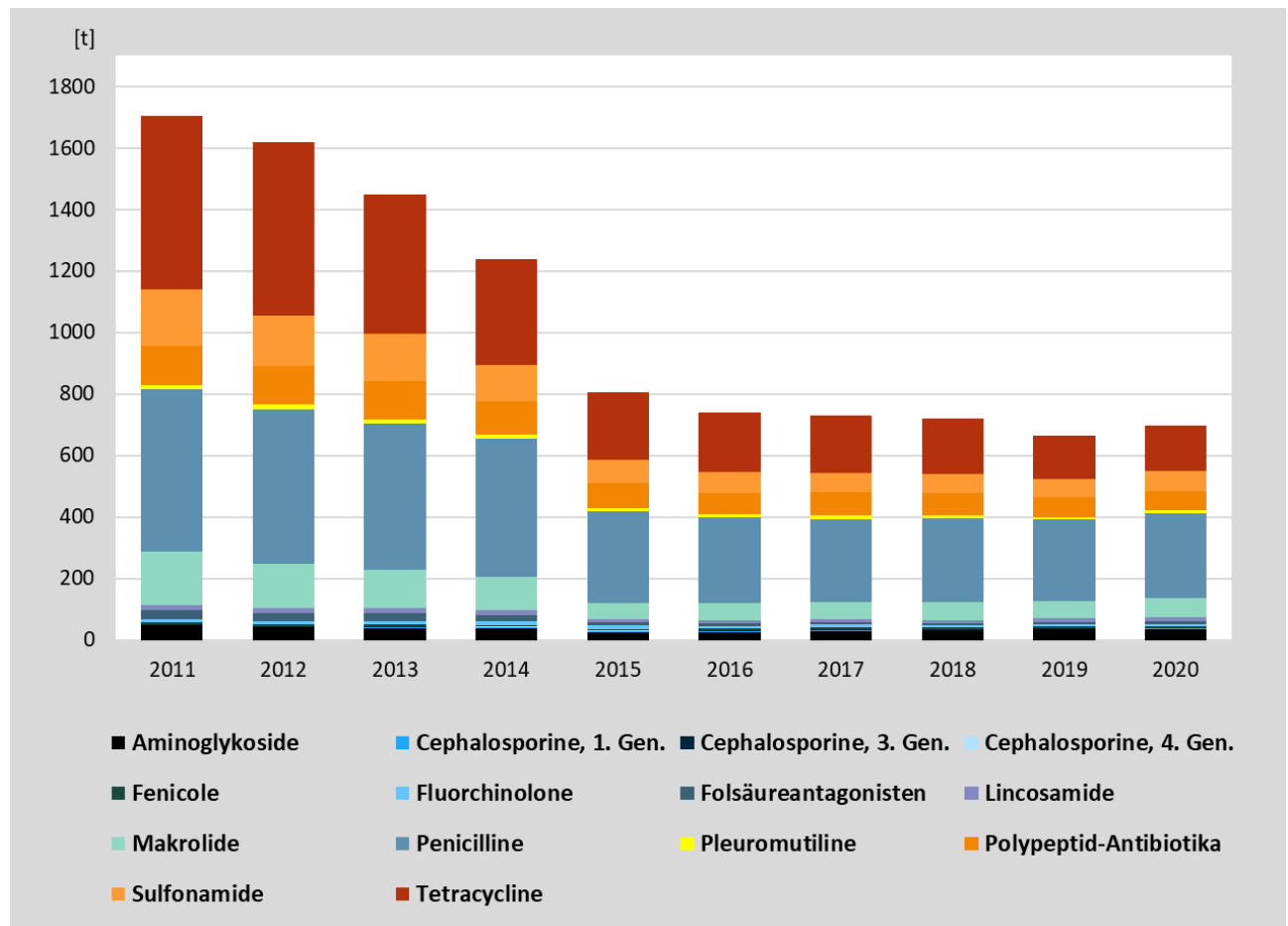


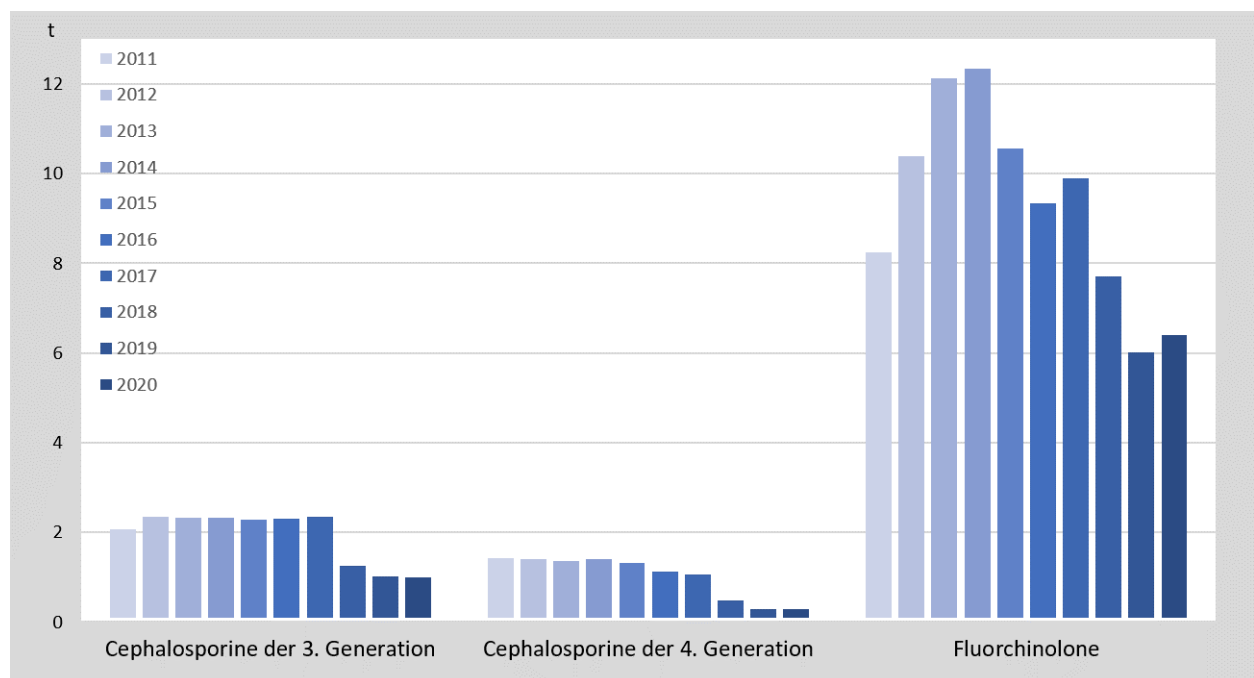
Abbildung 1: Abgabemengen nach Wirkstoffklassen in Deutschland von 2011 bis 2020. Dargestellt sind die Mengen antibakteriell wirksamer Grundsubstanz in Tonnen [t], die im jeweiligen Jahr an in Deutschland ansässige Tierärzte abgegeben wurden. Aus Gründen der Wahrung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen sind bestimmte Wirkstoffklassen (Fusidinsäure, Ionophore, Nitrofurane und Nitroimidazole) nicht dargestellt.

Am 1. März 2018 trat die „Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken“ in Kraft. Durch sie wurden unter anderem ein Umwidmungsverbot und eine Antibiotagrammpflicht für den tiermedizinischen Einsatz von Arzneimitteln eingeführt, die Wirkstoffe aus der Klasse der Cephalosporine der 3. Generation, der Cephalosporine der 4. Generation oder der Fluorchinolone enthalten.

Bei der initialen Erfassung im Jahr 2011 wurden für Cephalosporine der 3. und 4. Generation Abgabemengen von 2,1 t bzw. 1,4 t verzeichnet (Abbildung 2). Bis zum Jahr 2017, also unmittelbar vor

Einführung der Antibiogrammpflicht, waren die Abgabemengen der Cephalosporine der 3. Generation um 13,5 % auf 2,3 t gestiegen, während die der 4. Generation um 25,6 % auf 1,1 t gesunken waren. Vom Jahr 2017 auf das Jahr 2018 reduzierten sich die Abgabemengen dann deutlich auf 1,3 t bzw. 0,5 t. Im Jahr 2019 betragen sie für Cephalosporine der 3. Generation noch 1,0 t und für Cephalosporine der 4. Generation noch 0,3 t. Im Jahr 2020 blieben die Abgabemengen nahezu konstant auf dem Niveau des Vorjahres. Über den gesamten Erfassungszeitraum ab dem Jahr 2011 betrachtet erfolgte eine Abnahme um jeweils 1,1 t, was einer Reduktion um 52,1 % bei den Cephalosporinen der 3. Generation und um 79,8 % bei den Cephalosporinen der 4. Generation entspricht.

Für die Abgabemengen der Fluorchinolone wurde in den ersten Jahren der Erfassung ein deutlicher Anstieg verzeichnet, von 8,2 t im Jahr 2011 auf 12,3 t im Jahr 2014 (Abbildung 2). Auch im Jahr 2017 lag die Abgabemenge mit 9,9 t weiterhin über der aus der initialen Erfassung. Ähnlich wie bei den Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, erfolgte auch bei den Fluorchinolone eine deutliche Reduktion ab dem Jahr 2018. So waren es im Jahr 2018 7,7 t, die abgegeben wurden, und im Jahr 2019 noch 6,0 t. Vom 2019 zu 2020 erfolgte dann ein Anstieg um 0,4 t (6,7 %). Über den gesamten Erfassungszeitraum seit 2011 betrachtet wurden die Abgabemengen der Fluorchinolone um 22,3 % (1,8 t) reduziert.



**Abbildung 2: Abgabemengen der Cephalosporine 3. Generation, der Cephalosporine 4. Generation und der Fluorchinolone in Deutschland von 2011 bis 2020. Dargestellt sind die Mengen antibakteriell wirksamer Grundsubstanz in Tonnen [t], die im jeweiligen Jahr an in Deutschland ansässige Tierärzte abgegeben wurden.**

Zu den Wirkstoffklassen, die in Deutschland für die tiermedizinische Anwendung zugelassen sind und von der AMEG in die Kategorie B „Restrict“ eingestuft wurden (gemäß der Aktualisierung aus dem Jahr 2019), zählen die Cephalosporine der 3. und 4. Generation, die Fluorchinolone und die Polymyxine [1]. Letztere sind Bestandteil der Klasse der Polypeptid-Antibiotika, an der die Polymyxine im Rahmen der Abgabemengenerfassung durchgängig einen Anteil von mehr als 99 % hatten. Antibiotika der Kategorie

B sollen nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Antibiotika der für den Menschen weniger bedeutsamen Kategorien C und D nicht verfügbar sind. Die Behandlung soll soweit möglich nur auf Grundlage eines Resistenztests erfolgen [1].

Von den Wirkstoffklassen der Kategorie B "Restrict" wurden im Jahr 2011 insgesamt 139,1 t abgegeben. Im Jahr 2020 betrug diese Menge noch 67,8 t, was einer Reduktion um 51,3 % (71,3 t) entsprach. Der prozentuale Anteil der Kategorie B "Restrict" an der jährlichen Gesamtabgabemenge stieg zunächst von 8,2 % im Jahr 2011 auf 11,9 % im Jahr 2017 an, sank seither jedoch konstant. Im Jahr 2020 machte er noch 9,7 % aus.

### **3.3.2. Anwendungsarten**

Bei den Anwendungsarten wird unterschieden zwischen einer oralen, parenteralen, intramammären, intrauterinen und einer sonstigen Anwendung. Den bei weitem größten Anteil an den Abgabemengen hatten seit Beginn der Erfassung die oral anzuwendenden antibakteriell wirksamen Tierarzneimittel. Von 2011 bis 2020 betrug dieser jeweils mehr als 88 % der jährlichen Gesamtabgabemenge. Dennoch zeigte sich ein Trend zur Zunahme des Anteils parenteraler Anwendungen. Das Verhältnis der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Tierarzneimittel für die orale Anwendung zu denen für eine parenterale Anwendung betrug im Jahr 2020 9,7:1. Im Jahr 2019 lag dieses Verhältnis bei 9,8:1, im Jahr 2018 bei 11,1:1 und im Jahr 2017 bei 11,7:1.

### **3.3.3. Tierarten**

Da die Mehrzahl der Präparate für mehrere Tierarten zugelassen ist, ist eine eindeutige Zuordnung von entsprechenden Abgabemengen zu einzelnen Tierarten nicht möglich. Es ist daher auch nicht möglich, die Behandlungshäufigkeit für einzelne Tierarten und den damit verbundenen Wirkstoffeinsatz aus den Abgabemengen abzuleiten.

### **3.3.4. Regionalisierte Auswertung**

Eine regionalisierte Auswertung der Abgabemengen antibakteriell wirksamer Grundsubstanz erfolgte anhand der Postleitregionen, in die die meldepflichtigen Tierarzneimittel abgegeben wurden. Die Abgabemengen liefern keinen Rückschluss darauf, in welcher Region die abgegebenen Mengen tatsächlich eingesetzt wurden, da Tierärzte überregional tätig sein können. Veränderungen innerhalb einer Region können auch durch einen Weg- oder Zuzug von Tierarztpraxen bedingt sein.

Einen Überblick über die Veränderungen in den Abgabemengen nach Postleitregion von 2011 bis 2020 bietet Abbildung 3. Ein Vergleich der Karten veranschaulicht die generelle Reduktion der Abgabemengen in Deutschland, verdeutlicht allerdings auch die vergleichsweise hohen Mengen abgegebener antibakteriell wirksamer Grundsubstanz in Regionen mit einer hohen Viehdichte. Zu nennen sind hier insbesondere der Nordwesten und der Süden Deutschlands, wobei in die Postleitregion 49 seit Beginn der Erfassung in jedem Jahr die größten Mengen abgegeben wurden. Während sich die Abgabemengen in 27 Postleitregionen über den gesamten Erfassungszeitraum von 2011 bis 2020 um jeweils mehr als 60 % verringerten, waren 2020 in 15 Postleitregionen leichte Zunahmen um bis zu 0,5 t zu verzeichnen. Lediglich in den Postleitregionen 12 (südliches und südöstliches Berlin) und 87 (Kempten, Kaufbeuren,

Memmingen, Marktobderdorf)) trat mit 4,3 t bzw. 0,6 t ein deutlicherer Anstieg auf.

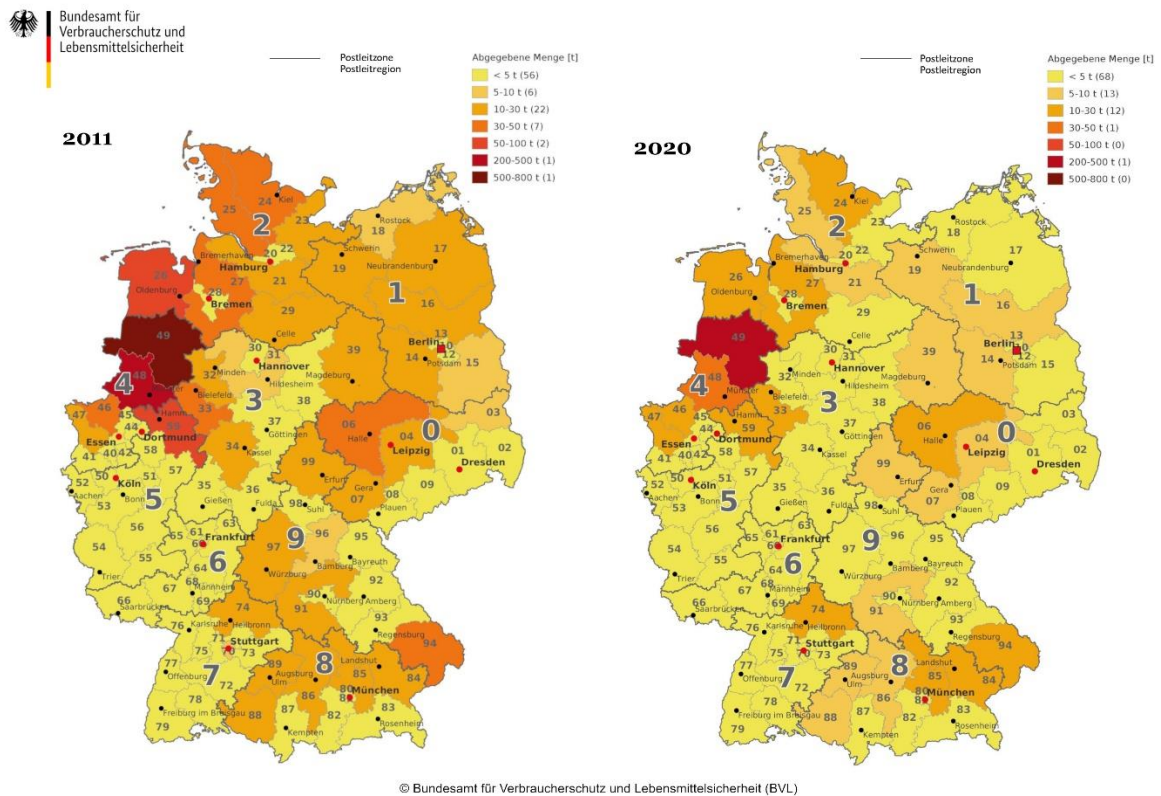


Abbildung 3: Abgabemengen aufgeschlüsselt nach Postleitregionen in den Jahren 2011 und 2020. Dargestellt sind die Mengen antibakteriell wirksamer Grundsubstanz in Tonnen [t], die in die jeweilige Postleitregion abgegeben wurden. Die regionale Zuordnung erfolgte anhand der Standorte der Praxen und Kliniken, an die meldepflichtige Tierarzneimittel abgegeben wurden.



## 4. Die Entwicklung der Therapiehäufigkeiten von Mastbetrieben

### 4.1. Die Erfassung der betrieblichen Therapiehäufigkeiten

Mit der 16. AMG-Novelle wurde in Deutschland zum 2. Halbjahr 2014 ein Konzept zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes in der Masttierhaltung eingeführt. Die gesetzliche Grundlage ist durch §§ 58a bis 58g AMG in Verbindung mit der Tierarzneimittel-Mitteilungendurchführungsverordnung (TAMMitDurchfV) sowie der Verordnung mit arzneimittelrechtlichen Vorschriften über die Arzneimittelanwendung in landwirtschaftlichen Betrieben (AMVLBV) gegeben. Es handelt sich dabei um ein Benchmarking-System, für das die Therapiehäufigkeiten meldepflichtiger Mastbetriebe zu erfassen sind. Die Meldepflicht ergibt sich aus der Nutzungsart, wobei Betriebe, die einen festgelegten Grenzwert der durchschnittlich im Betrieb gehaltenen Tiere nicht überschreiten (Bestandsuntergrenze), von der Meldepflicht ausgenommen sind (§ 2 TAMMitDurchfV). Dies betrifft Tierhaltungen von nicht mehr als 250 Mastschweinen, 20 Mastrindern, 1.000 Mastputen oder 10.000 Masthühnern. Für Rindermastbetriebe ist vorgeschrieben, dass die Meldung getrennt nach Mastkälbern (bis zu einem Alter von 8 Monaten) und Mastrindern (älter als 8 Monate) erfolgt. Im Bereich der Schweinemast wird unterteilt in Mastferkel (bis einschließlich 30 kg Körpergewicht) und Mastschweine (mehr als 30 kg Körpergewicht). Die Erfassung der Meldungen erfolgt über eine Datenbank des Herkunftssicherungs- und Informationssystems für Tiere (HI-Tier).

Auf Basis der vom Tierhalter zu meldenden Behandlungen mit antibakteriell wirksamen Arzneimitteln wird durch die nach Landesrecht zuständige Behörde halbjährlich die Therapiehäufigkeit eines jeden Betriebes ermittelt (betriebliche Therapiehäufigkeit). Sie errechnet sich aus der Anzahl behandelter Tiere multipliziert mit der Anzahl der Behandlungstage, die für alle durchgeführten Behandlungen eines Betriebes im Halbjahr aufsummiert und durch die durchschnittliche Gesamtzahl der im Halbjahr gehaltenen Tiere geteilt werden. Die insgesamt angewendete Menge an antibakteriell wirksamem Tierarzneimittel ist für jede Behandlung mitzuteilen, fließt aber nicht in die Formel zur Berechnung der betrieblichen Therapiehäufigkeit ein.

### 4.2. Das Benchmarking

Die betrieblichen Therapiehäufigkeiten aller Betriebe derselben Nutzungsart werden für die Berechnung der bundesweiten Kennzahlen für das Benchmarking genutzt, für die das BVL zuständig ist. Nach der Übermittlung der Daten in anonymisierter Form durch die nach Landesrecht zuständige Behörde werden jeweils die Kennzahl 1 (Median; Wert, unter dem 50 % aller erfassten Betriebe liegen) und die Kennzahl 2 (3. Quartil; Wert, unter dem 75 % aller erfassten Betriebe liegen) bestimmt und im Bundesanzeiger veröffentlicht. Der Tierhalter ist verpflichtet, die von der zuständigen Behörde berechnete und übermittelte Therapiehäufigkeit für seinen Betrieb mit den vom BVL veröffentlichten Kennzahlen zu vergleichen. Im Falle einer Überschreitung der Kennzahl 1 muss der Tierhalter in Zusammenarbeit mit einem Tierarzt die Gründe für die häufige Therapie analysieren und prüfen, ob eine Verringerung des Antibiotikaeinsatzes möglich ist. Wurde auch die Kennzahl 2 überschritten, muss innerhalb von zwei Monaten ein schriftlicher Maßnahmenplan zur Minimierung des Antibiotikaeinsatzes erstellt und der zuständigen Behörde zur Evaluierung vorgelegt werden. Die zuständige Behörde kann in

diesem Fall Maßnahmen gegenüber dem Tierhalter anordnen, die bei wiederholter Überschreitung bis hin zu einem Ruhen der Tierhaltung für bis zu drei Jahre reichen können.

### 4.3. Ergebnisse

Die absoluten Werte der Kennzahlen zu den Therapiehäufigkeiten erlauben es, im zeitlichen Verlauf Trends und Tendenzen der Entwicklung der betrieblichen Therapiehäufigkeiten innerhalb einer Nutzungsrichtung abzuschätzen. Sie ermöglichen allerdings keinen Rückschluss auf die durchschnittliche Anzahl der Behandlungstage pro Tier je Halbjahr und sind auch nicht geeignet, einen Vergleich der Anwendungshäufigkeiten zwischen den einzelnen Nutzungsarten zu ziehen.

Die betrieblichen Therapiehäufigkeiten in Schweinemastbetrieben werden separat für Mastferkel mit bis zu 30 kg Körpergewicht und Mastschweine mit mehr als 30 kg Körpergewicht betrachtet (Abbildung 4). In beiden Kategorien konnten die Kennzahlen zu den betrieblichen Therapiehäufigkeiten über den Erfassungszeitraum hinweg deutlich verringert werden, wobei die Abnahmen überwiegend auf den Zeitraum der ersten anderthalb Jahre nach Einführung des Benchmarkings zurückzuführen waren (2. Halbjahr 2014 bis 2. Halbjahr 2015). Während sich der Wert für die Kennzahl 2 (3. Quartil) bei den Mastschweinen ab dem 1. Halbjahr 2016 nur noch geringfügig änderte, war bei den Mastferkeln bis zum 2. Halbjahr 2018 eine weniger stark ausgeprägte, aber kontinuierliche weitere Abnahme zu verzeichnen. Vom 1. Halbjahr 2019 bis zum 1. Halbjahr 2020 nahm der Wert für die Kennzahl 2 dann allerdings wieder zu. Vom 1. Halbjahr 2020 zum 2. Halbjahr 2020 war erneut eine Abnahme zu verzeichnen, auf ein vergleichbares Niveau wie im Jahr 2018.

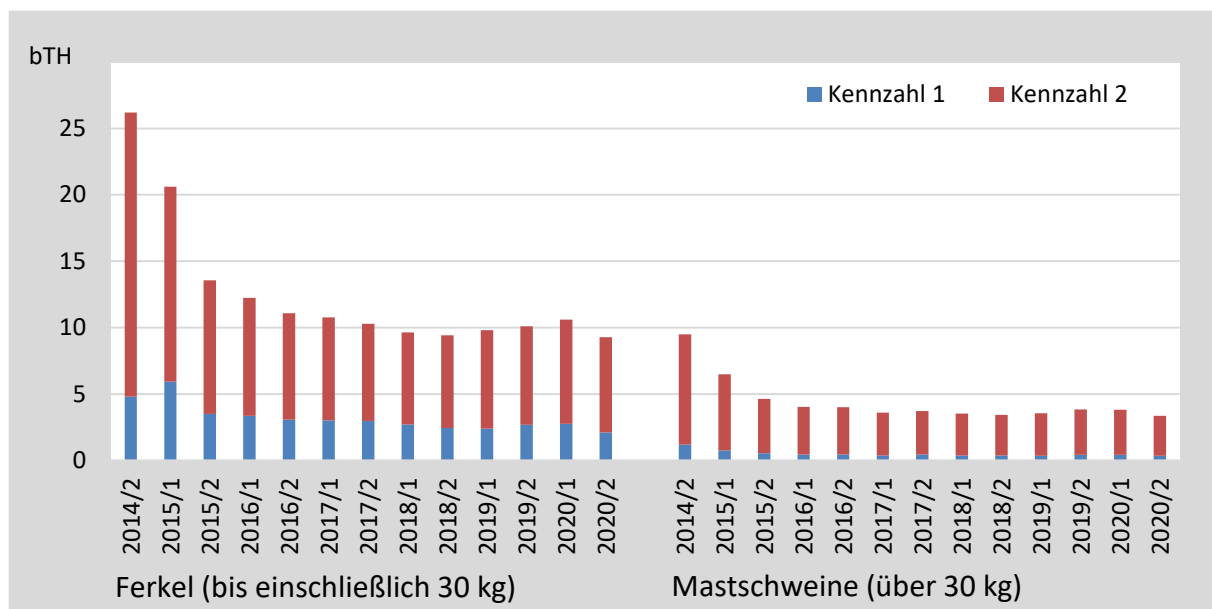


Abbildung 4: Die Entwicklung der bundesweiten Kennzahlen zu den Therapiehäufigkeiten bei Ferkeln und Mastschweinen vom 2. Halbjahr 2014 bis zum 2. Halbjahr 2020. Der obere Rand der blauen Markierung stellt jeweils die Kennzahl 1 dar, der obere Rand der roten Markierung Kennzahl 2. Kennzahl 1 ist jeweils der Median aller betrieblichen Therapiehäufigkeiten der jeweiligen Nutzungsart, Kennzahl 2 das 3. Quartil. bTH: betriebliche Therapiehäufigkeit

Ähnlich wie bei den Mastferkeln und Mastschweinen kam es auch bei Masthühnern zu einer deutlichen Reduktion der Werte für die Kennzahlen vom 2. Halbjahr 2014 bis zum 2. Halbjahr 2015 (Abbildung 5). Seitdem nahm die betriebliche Therapiehäufigkeit bei den Masthühnern wieder zu, wobei die Kennzahl 1 (Median) im 2. Halbjahr 2019 erstmals den Initialwert des 2. Halbjahres 2014 überschritt. Vom 2. Halbjahr 2019 zum 1. Halbjahr 2020 kam es zu einer weiteren deutlichen Zunahme. Für das 2. Halbjahr 2020 blieben die Kennzahlen nahezu unverändert auf dem Niveau des vorherigen Halbjahres. In den Mastputen haltenden Betrieben verringerten sich die Kennzahlen vom 2. Halbjahr 2014 bis zum 2. Halbjahr 2016 zunächst deutlich, anschließend kam es bis zum 2. Halbjahr 2017 zu einem leichten Anstieg. Seither veränderten sich die Werte für die Kennzahlen nur geringfügig.

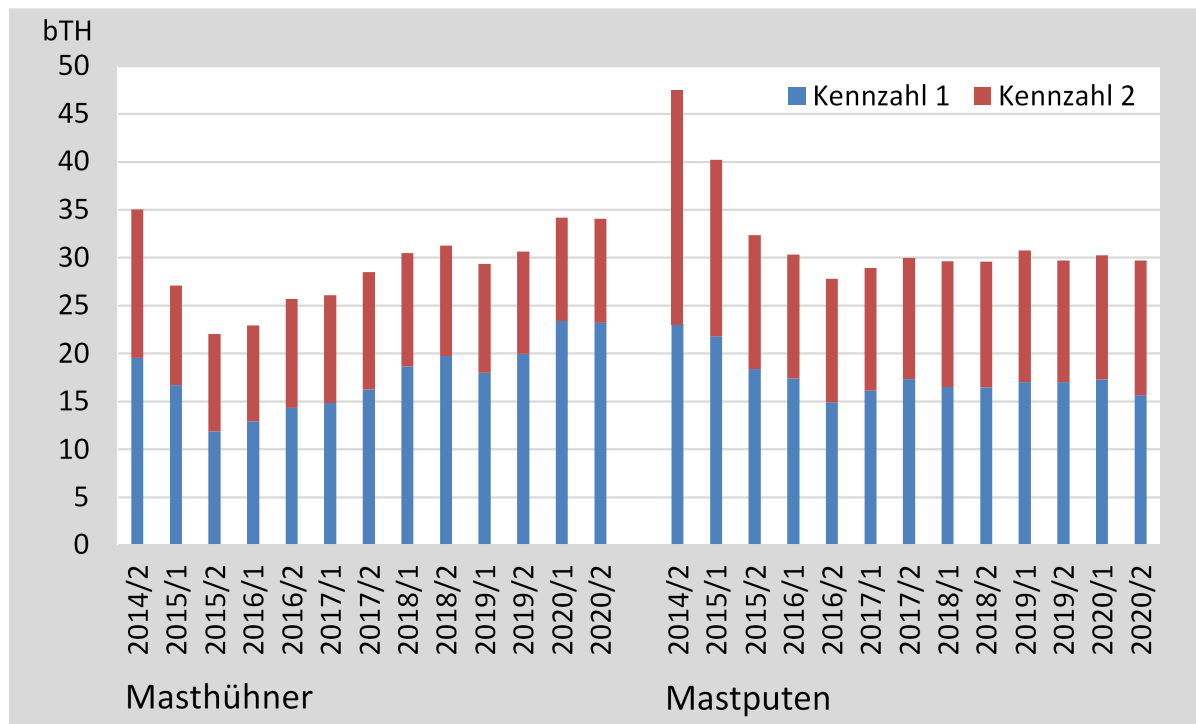


Abbildung 5: Die Entwicklung der bundesweiten Kennzahlen zu den Therapiehäufigkeiten bei Masthühnern und Mastputen vom 2. Halbjahr 2014 bis zum 2. Halbjahr 2020. Der obere Rand der blauen Markierung stellt jeweils die Kennzahl 1 dar, der obere Rand der roten Markierung Kennzahl 2. Kennzahl 1 ist jeweils der Median aller betrieblichen Therapiehäufigkeiten der jeweiligen Nutzungsart, Kennzahl 2 das 3. Quartil. bTH: betriebliche Therapiehäufigkeit

Im Bereich der Rindermast waren es nahezu ausschließlich Mastkälber, die mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln behandelt wurden (Abbildung 6). Mit Ausnahme der Kennzahl 2 bei der initialen Erfassung im 2. Halbjahr 2014 betragen die Kennzahlen für Mastrinder durchweg 0. Bei den Mastkälbern betrug die Kennzahl 1 über den gesamten Erfassungszeitraum hinweg 0. Eine Reduktion der Werte für die Kennzahl 2 war vom 2. Halbjahr 2014 bis zum 1. Halbjahr 2015 zu verzeichnen. Seither blieben die betrieblichen Therapiehäufigkeiten konstant auf niedrigem Niveau.

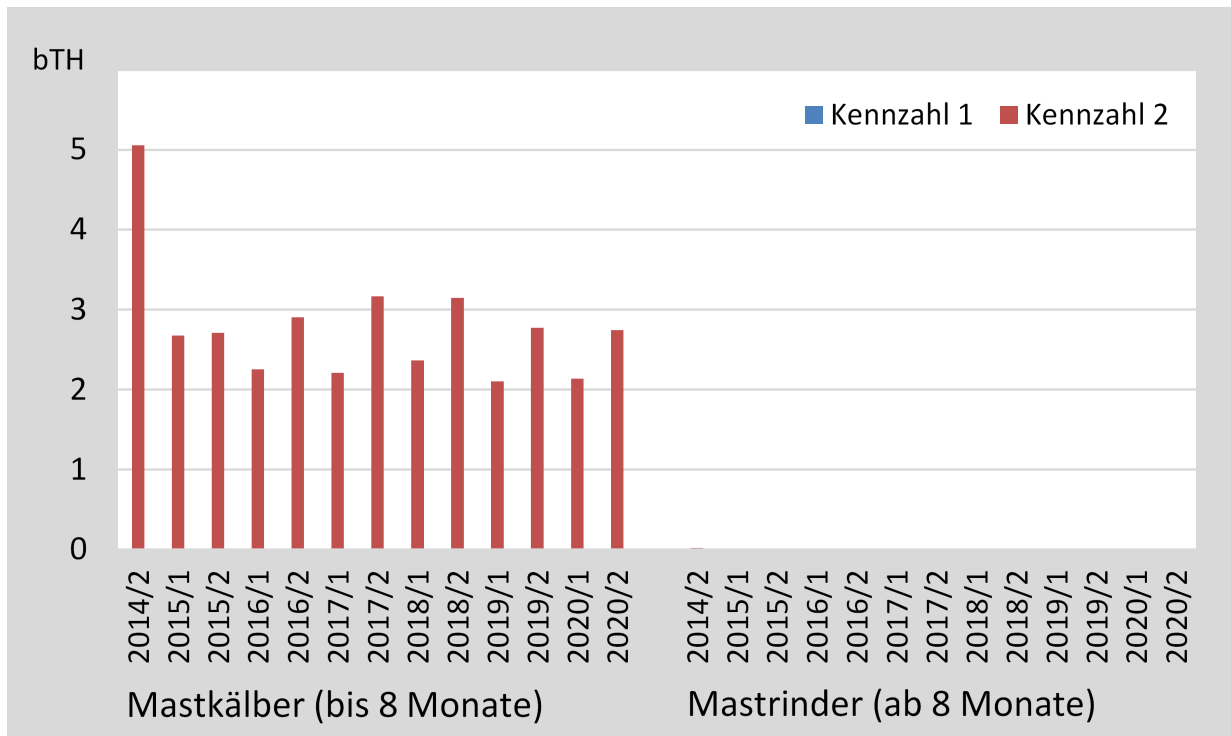


Abbildung 6: Die Entwicklung der bundesweiten Kennzahlen zu den Therapiehäufigkeiten bei Mastkälbern und Mastrindern vom 2. Halbjahr 2014 bis zum 2. Halbjahr 2020. Der obere Rand der blauen Markierung stellt jeweils die Kennzahl 1 dar, der obere Rand der roten Markierung Kennzahl 2. Kennzahl 1 ist jeweils der Median aller betrieblichen Therapiehäufigkeiten der jeweiligen Nutzungsart, Kennzahl 2 das 3. Quartil. bTH: betriebliche Therapiehäufigkeit

## 5. Resistenzraten nach Tierarten

### 5.1. Masthähnchen

#### 5.1.1. Lebensmittelkette Masthähnchen

##### 5.1.1.1. *Escherichia coli*

*Escherichia (E.) coli* aus Proben von Blinddarminhalt am Schlachthof werden gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU alle zwei Jahre entnommen und untersucht. Die höchsten Resistenzraten (40-65 %) wurden in allen Jahren gegenüber Ampicillin, den (Fluor)chinolonen und Sulfamethoxazol beobachtet. Etwas niedriger waren die Resistenzraten gegenüber Trimethoprim und Tetrazyklin (25-40 %) (Abbildung 7).

Die Isolate wiesen 2018 gegenüber den meisten Substanzen weitgehend unveränderte Resistenzraten im Vergleich zu 2016 auf. Leichte Rückgänge wurden gegenüber den (Fluor)chinolonen, Trimethoprim und Tetrazyklin verzeichnet, ein leichter Anstieg gegenüber Ampicillin.

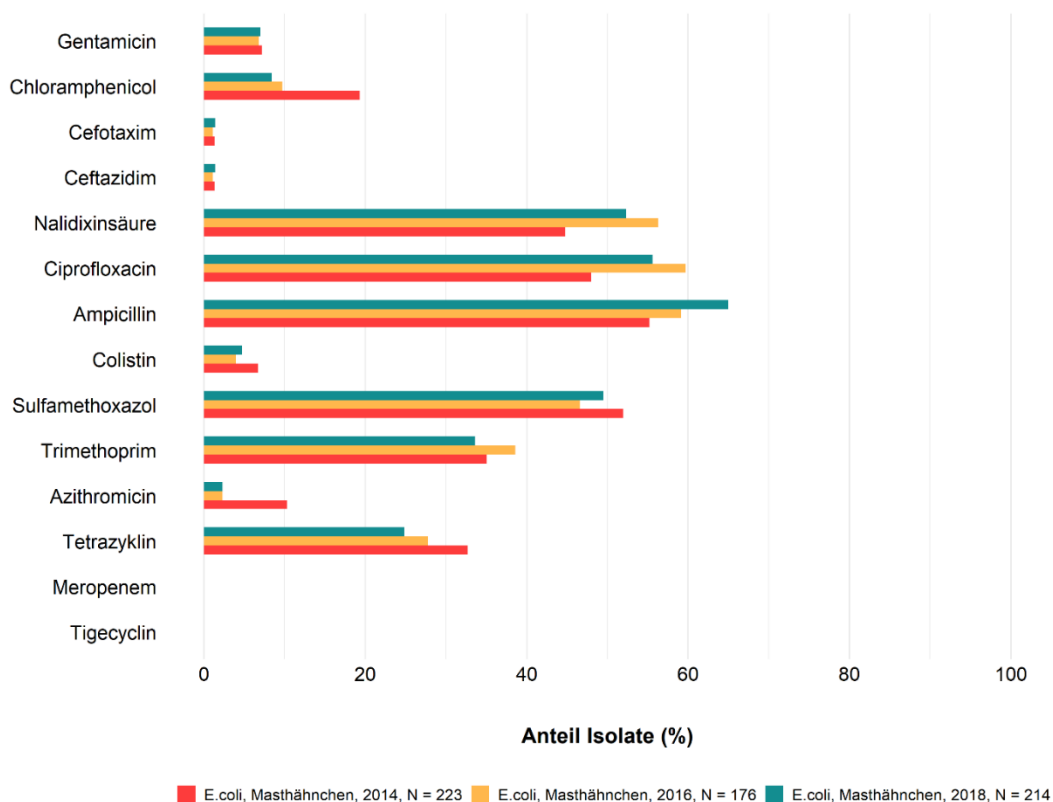


Abbildung 7: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* aus Blinddarmhalten von Masthähnchen am Schlachthof aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

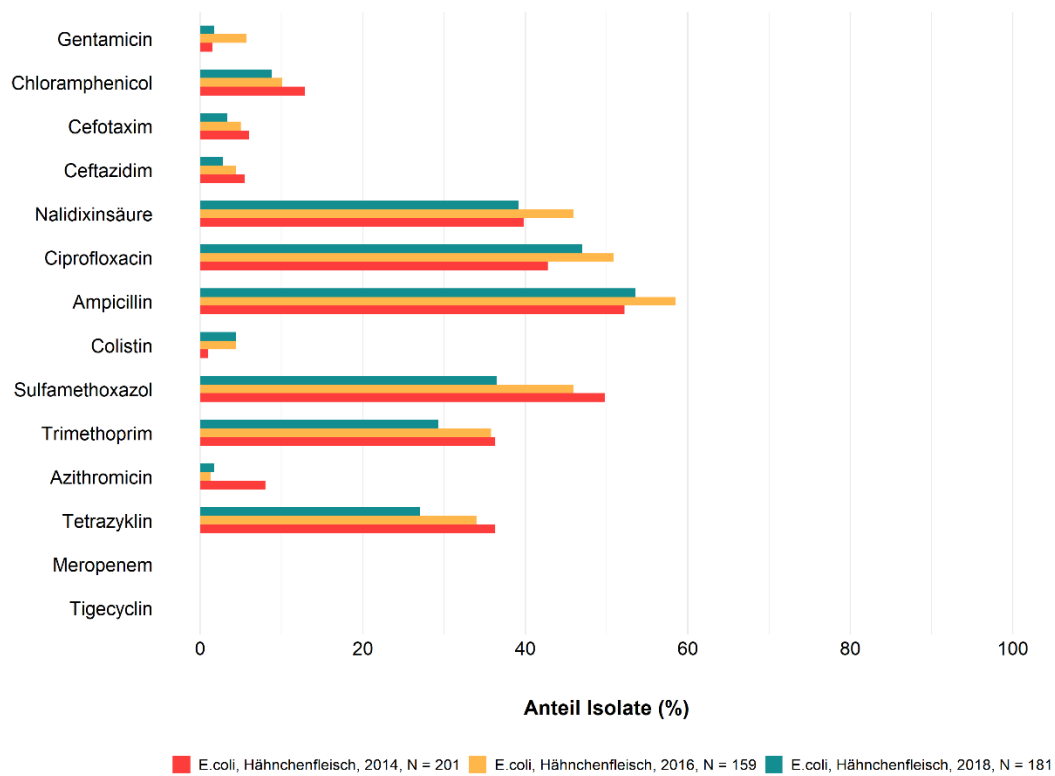


Abbildung 8: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* aus Fleisch von Masthähnchen im Einzelhandel aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

Die Resistenzraten von Isolaten aus Hähnchenfleisch im Einzelhandel zeigten ein ähnliches Muster hinsichtlich der Häufigkeit der unterschiedlichen Resistenzen. Hier sank in 2018 im Vergleich zu 2014 die Resistenzrate gegenüber Sulfamethoxazol ab, während die anderen Unterschiede nicht signifikant waren (Abbildung 8).

### 5.1.1.2. *Campylobacter*

Auch *C. jejuni* und *C. coli* aus Proben von Blinddarminhalten wurden in den Jahren 2014, 2016 und 2018 im Hinblick auf Resistenzen untersucht. Wie in der Vergangenheit waren die Resistenzraten gegenüber den meisten Substanzen bei *C. coli* deutlich höher als bei *C. jejuni*. Hohe Resistenzraten von *C. jejuni* aus Masthähnchen wurden vor allem gegen die (Fluor)chinolone und gegen Tetrazyklin beobachtet (>50 %). Es zeigte sich bei *C. jejuni* gegenüber den (Fluor)chinolonen ein deutlicher Anstieg der Resistenzrate (Abbildung 9). Dieser wurde in geringerem Ausmaß auch bei *C. coli* beobachtet (Abbildung 10). Gegenüber Tetrazyklin stieg der Anteil resistenter Isolate von *C. jejuni* ebenfalls an, während er bei *C. coli* auf sehr hohem Niveau konstant blieb. Resistenzen gegenüber Erythromycin waren bei beiden Spezies in 2018 niedriger als 2014, aber höher als 2016.

Insgesamt erscheint die Resistenzsituation gegenüber dem letzten Lagebild weitgehend unverändert. Der Trend zu sinkenden Resistenzraten, der in früheren Jahren beobachtet wurde, hat sich nicht fortgesetzt.

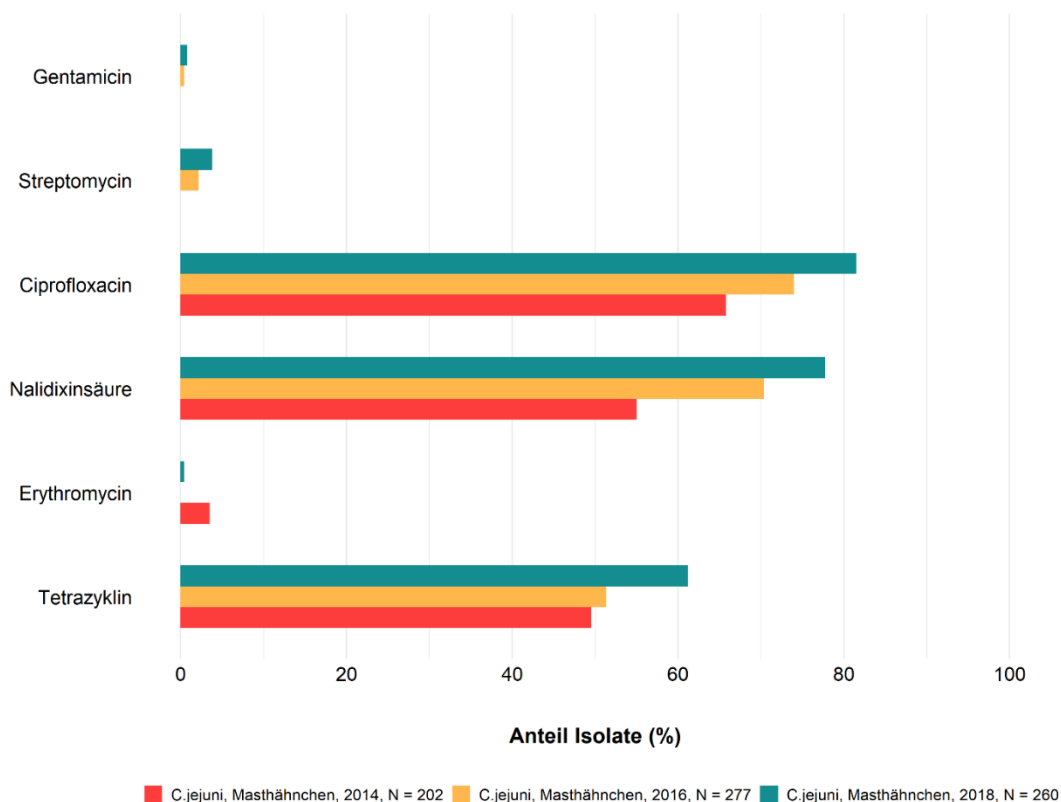


Abbildung 9: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *C. jejuni* aus Blinddarminhalten von Masthähnchen am Schlachthof aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

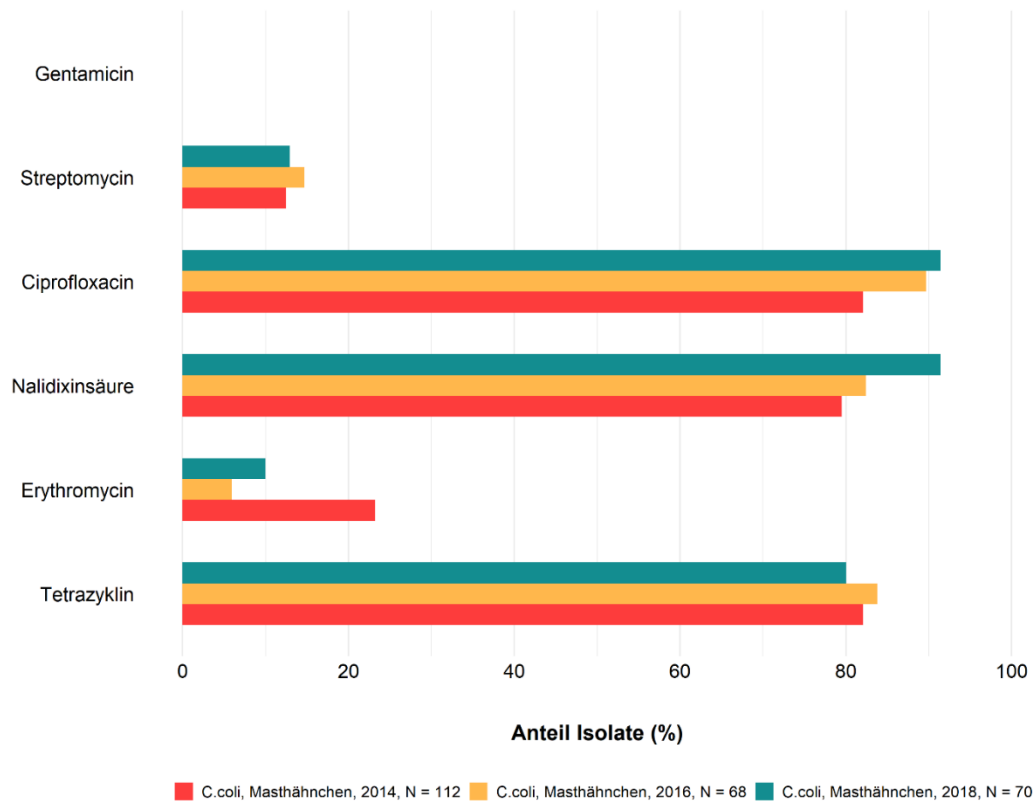


Abbildung 10: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *C. coli* aus Blinddarminhalten von Masthähnchen am Schlachthof aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

In Isolaten aus Hähnchenfleisch bildeten sich wiederum dieselben Resistenzmuster ab wie in den Isolaten aus dem Blinddarm am Schlachthof (Abbildungen 11 und 12). Auch hier waren die Resistenzraten von *C. coli* höher als die von *C. jejuni*. Die Zahl resistenter Isolate von *C. jejuni* gegenüber den Fluorchinolonen stieg tendenziell, aber nicht signifikant an, während sie bei *C. coli* gleichbleibend hoch war. Resistenz gegen Erythromycin und Streptomycin war bei *C. jejuni* die Ausnahme, während sie bei *C. coli* häufiger war. Bei *C. coli* stieg die Resistenzrate gegenüber Streptomycin 2018 im Vergleich zu 2014 an.



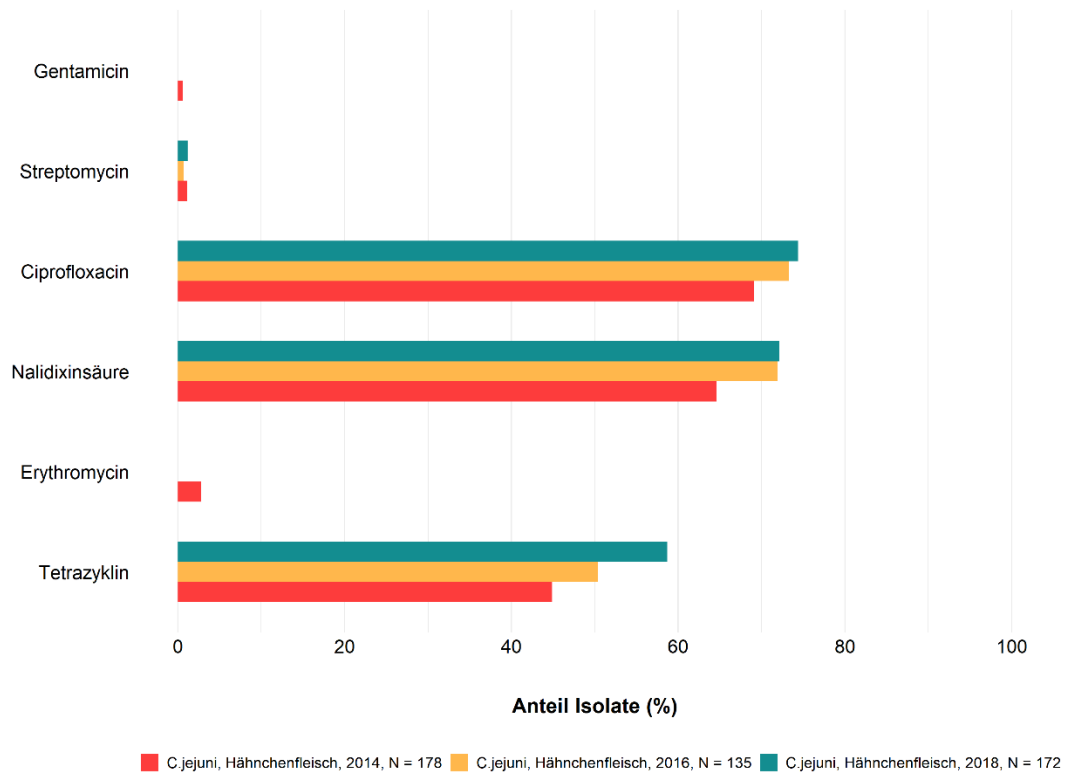


Abbildung 11: Vergleich der Resistenzraten von *C. jejuni* aus Fleisch von Masthähnchen im Einzelhandel aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

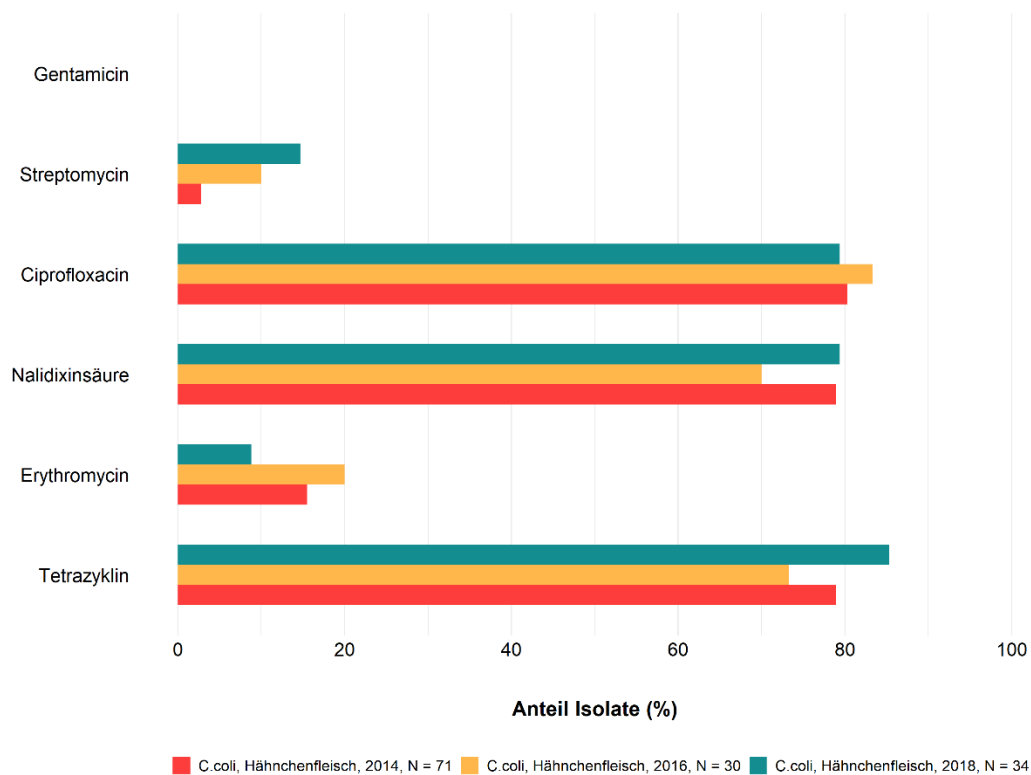


Abbildung 12: Vergleich der Resistenzraten von *C. coli* aus Fleisch von Masthähnchen im Einzelhandel aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

### 5.1.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: *E. coli*, isoliert von Masthähnchen

Pathogene *E. coli*-Isolate beim Masthähnchen zeigten ein uneinheitliches Resistenzverhalten (Untersuchungszeitraum 2014-2019). Bei den Altwirkstoffen Tetrazyklin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol stiegen die Resistenzraten im Jahr 2019 im Vergleich zum Vorjahr leicht um ca. 3 % an, während sie für Ampicillin um ca. 12 % anstieg. Die Raten der Wirkstoffe Amoxicillin/Clavulansäure und Gentamicin bewegten sich im Untersuchungszeitraum jeweils in etwa auf gleicher Höhe und liegen derzeit unter 10 %. Einen deutlichen Anstieg um ca. 13 % resistente Isolate zeigte sich für den Wirkstoff Enrofloxacin (Abbildung 13).

Die  $MHK_{90}$ -Daten, die zur Bewertung von Wirkstoffen herangezogen wurden, für die keine klinischen Grenzwerte vorlagen, werden zur besseren Übersicht logarithmisch skaliert ( $\log_2$ ) dargestellt.

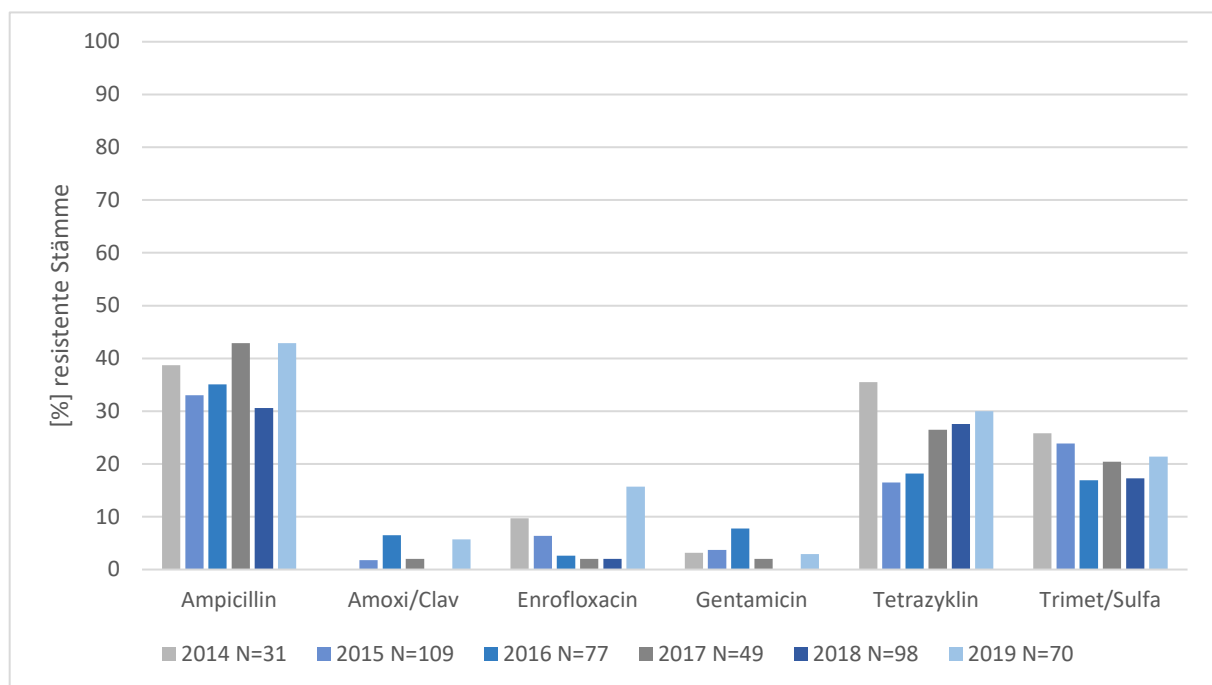


Abbildung 13: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* isoliert aus erkrankten Masthähnchen (Untersuchungszeitraum 2014-2019)

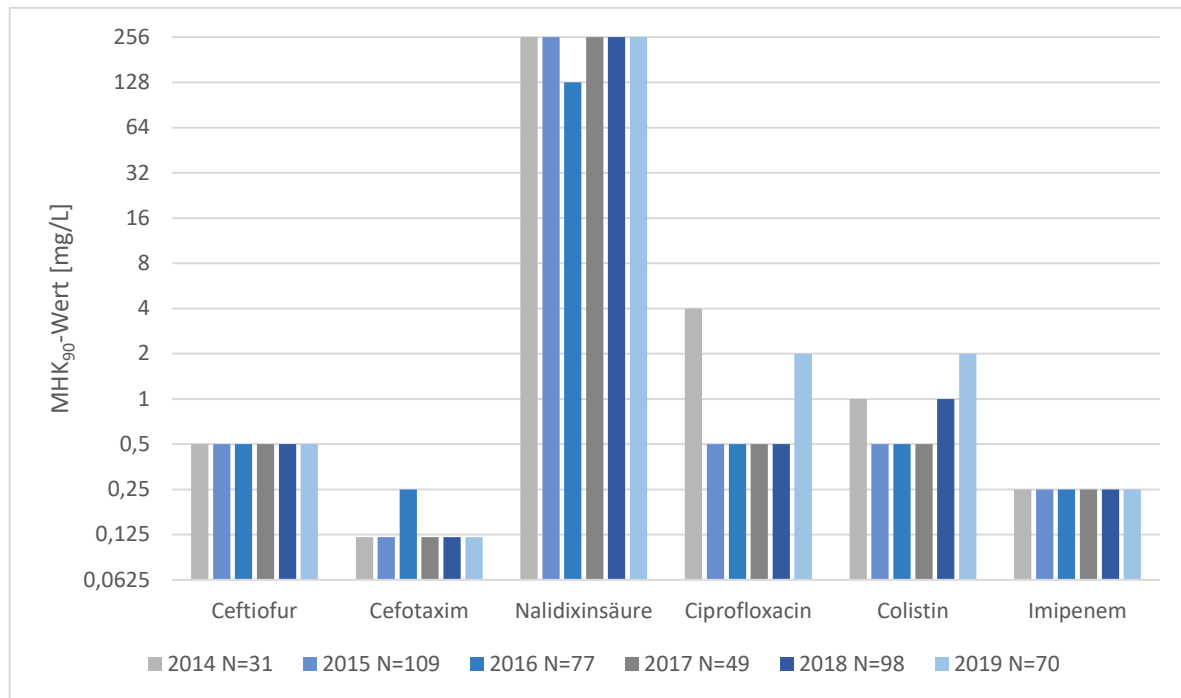


Abbildung 14: Vergleich der  $MHK_{90}$ -Daten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli*, isoliert aus erkrankten Masthähnchen (Untersuchungszeitraum 2014-2019, die  $MHK_{90}$ -Achse ist log2 skaliert dargestellt)

Die  $MHK_{90}$ -Werte lagen beim Wirkstoff Colistin über die Untersuchungsjahre hinweg auf etwa gleicher Höhe, stiegen im Studienjahr 2019 jedoch erstmals auf 2 mg/L an (vgl. Kapitel 6.3, Abbildung 14). Die Cephalosporine der neueren Generation (Cephalosporine sind nicht zur Behandlung beim Geflügel zugelassen) lagen mit ihren  $MHK_{90}$ -Werten, abgesehen von wenigen Ausreißern, auf gleichem Niveau (vgl. Kapitel 6.1).

Insgesamt konnten in einigen Studienjahren nur wenige Isolate von erkrankten Masthähnchen untersucht werden, so dass diese Daten hier nur einen Anhaltspunkt geben können. Die getesteten Fluorchinolone lagen mit ihrer Resistenzrate von fast 16 %, bzw. mit ihrem  $MHK_{90}$ -Wert von 2 mg/L über den langjährig ermittelten Werten (vgl. Kapitel 6.2). Diese Wirkstoffe gehören zu den wichtigen Wirkstoffen für die Behandlung des Menschen (Highest Priority Critically Important Antimicrobials [5]) und werden von der Europäischen Arzneimittelbehörde in die Kategorie B („Restrict“) eingeordnet. Antibiotika dieser Kategorie sollen nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Antibiotika der für den Menschen weniger bedeutsamen Kategorien C und D nicht verfügbar sind. Die Behandlung soll soweit möglich nur auf Grundlage eines Resistenztests erfolgen [1]. Aus diesem Grund sind diese Veränderungen besonders aufmerksam zu betrachten.

## 5.2. Mastputen

### 5.2.1. Lebensmittelkette Mastputen

#### 5.2.1.1. *Escherichia coli*

Auch *E. coli* aus Blinddarmproben von Puten werden seit 2014 im zweijährigen Rhythmus untersucht. Hier hatten sich 2016 gegenüber früheren Jahren tendenziell niedrigere Resistenzraten gegenüber den meisten getesteten Substanzen gezeigt. Dieser Trend setzte sich 2018 nicht fort.

Besonders hohe Resistenzraten wurden in im Zeitraum 2014 bis 2018 gegenüber Ampicillin nachgewiesen, gefolgt von Tetrazyklin, Sulfamethoxazol und den (Fluor)chinolonen.

Im Vergleich zu 2016 zeigte sich bei keiner Testsubstanz ein deutlicher Rückgang der Resistenzrate. Gegenüber Sulfamethoxazol, Trimethoprim und Tetrazyklin zeigte sich ein Anstieg um mehrere Prozentpunkte (Abbildung 15).

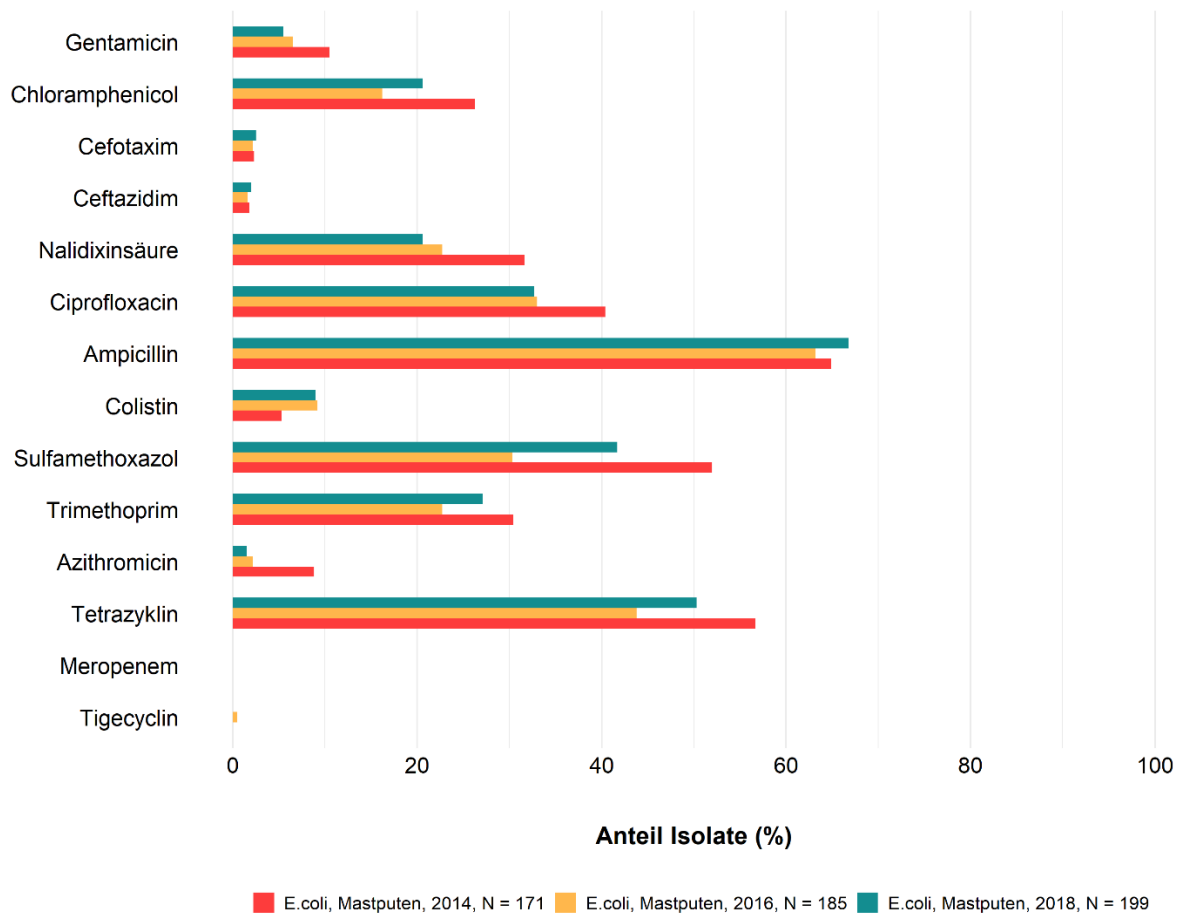


Abbildung 15: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* aus Blinddarminhalten von Mastputen am Schlachthof aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

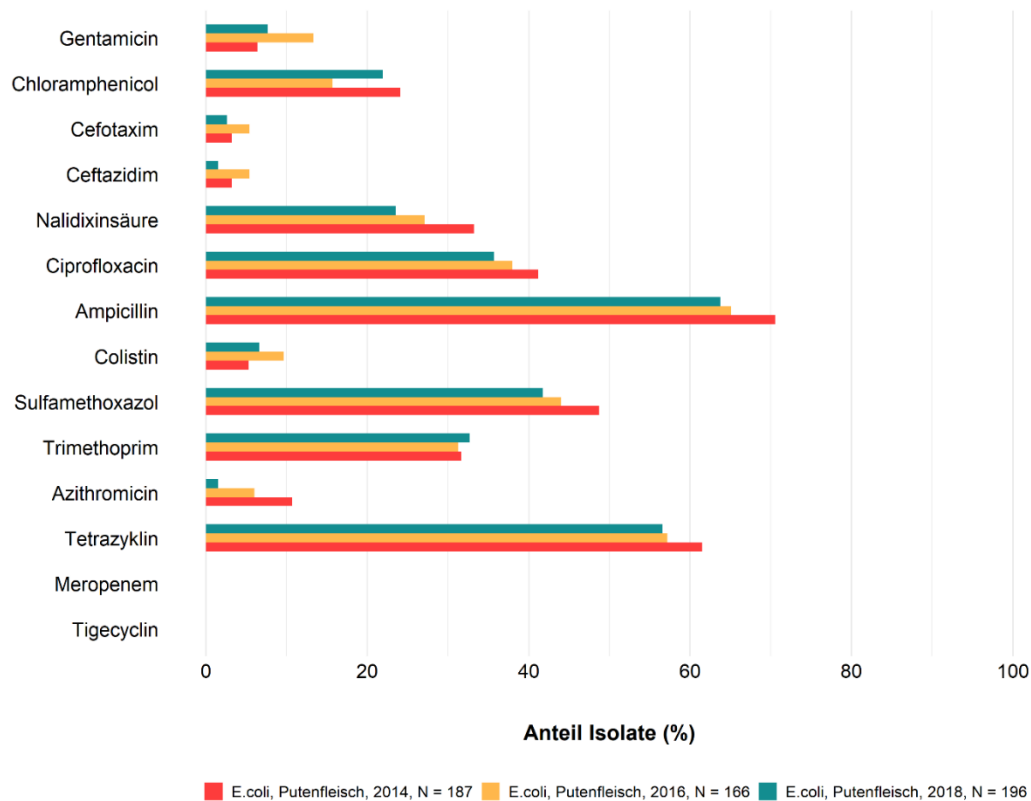


Abbildung 16: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* aus Putenfleisch im Einzelhandel aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

### 5.2.1.2. *Campylobacter*

*Campylobacter jejuni* und *C. coli* wurden ebenfalls im Rahmen des Monitorings nach Durchführungsbeschluss 2013/652/EU untersucht. Auch hier liegen die Resistenzraten bei *C. coli* über denen von *C. jejuni*. Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kommt bei beiden Spezies nur ganz vereinzelt vor, während Resistenzen gegenüber den Fluorchinolonen und Tetrazyklin bei *C. coli* die Regel sind, aber auch bei *C. jejuni* häufig auftreten (Abbildungen 17 und 18).

Eine Resistenz gegen Erythromycin wird vor allem bei *C. coli* beobachtet, während sie bei *C. jejuni* sehr selten ist.

Im Vergleich zu 2014 waren die Resistenzraten der *C. jejuni* und *C. coli* 2018 weitgehend unverändert.

Bei den Isolaten aus Putenfleisch zeigten sich über die Jahre insgesamt ähnlich Resistenzmuster (Abbildungen 19 und 20). Hier kam es gegenüber Ciprofloxacin bei *C. jejuni* zu einem signifikanten Anstieg der Resistenzrate zwischen 2014 und 2018. Die anderen zu beobachtenden Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

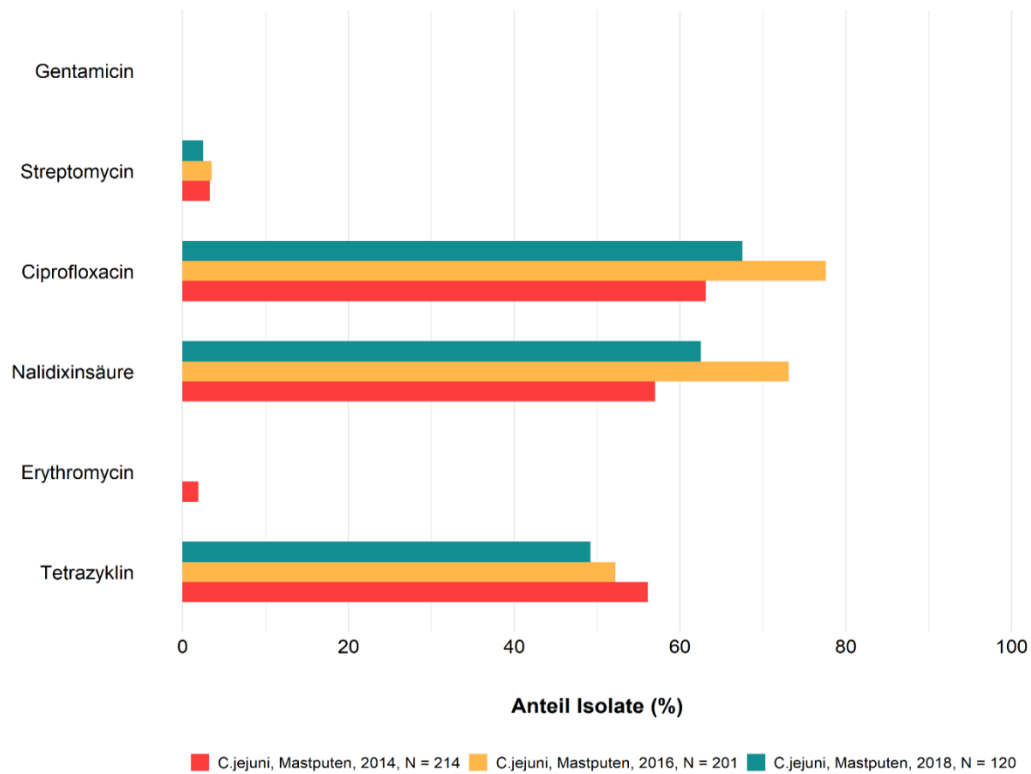


Abbildung 17: Vergleich der Resistenzraten von *C. jejuni* aus Blinddarminhalten von Mastputen am Schlachthof aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

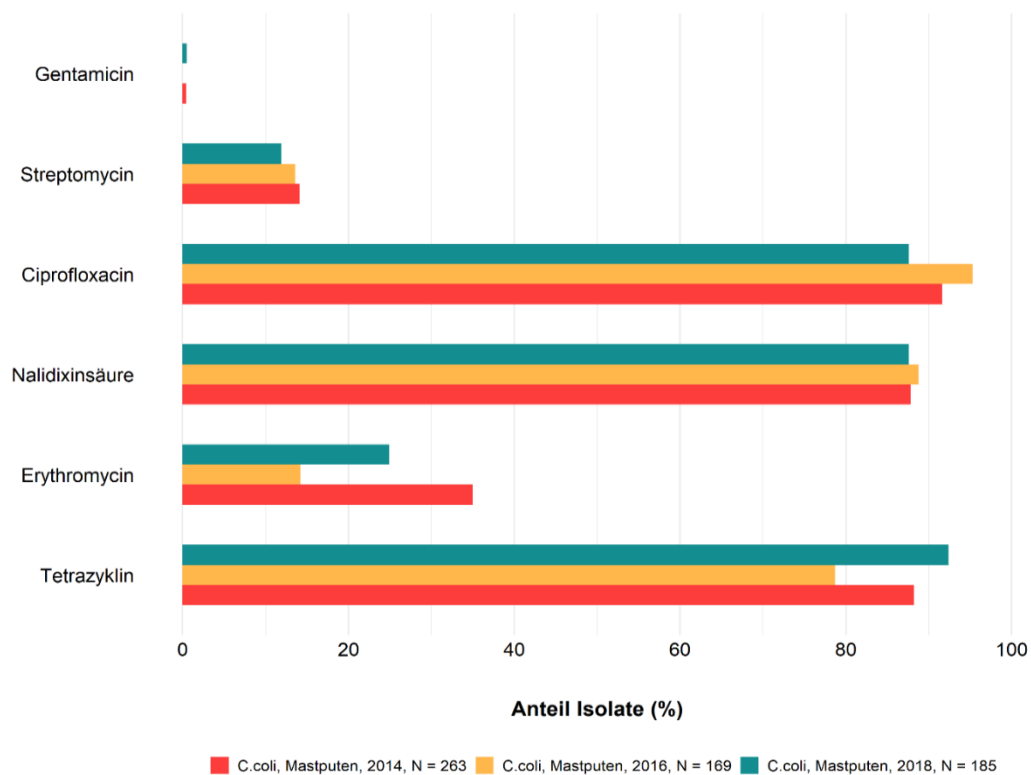


Abbildung 18: Vergleich der Resistenzraten von *C. coli* aus Blinddarminhalten von Mastputen am Schlachthof aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU

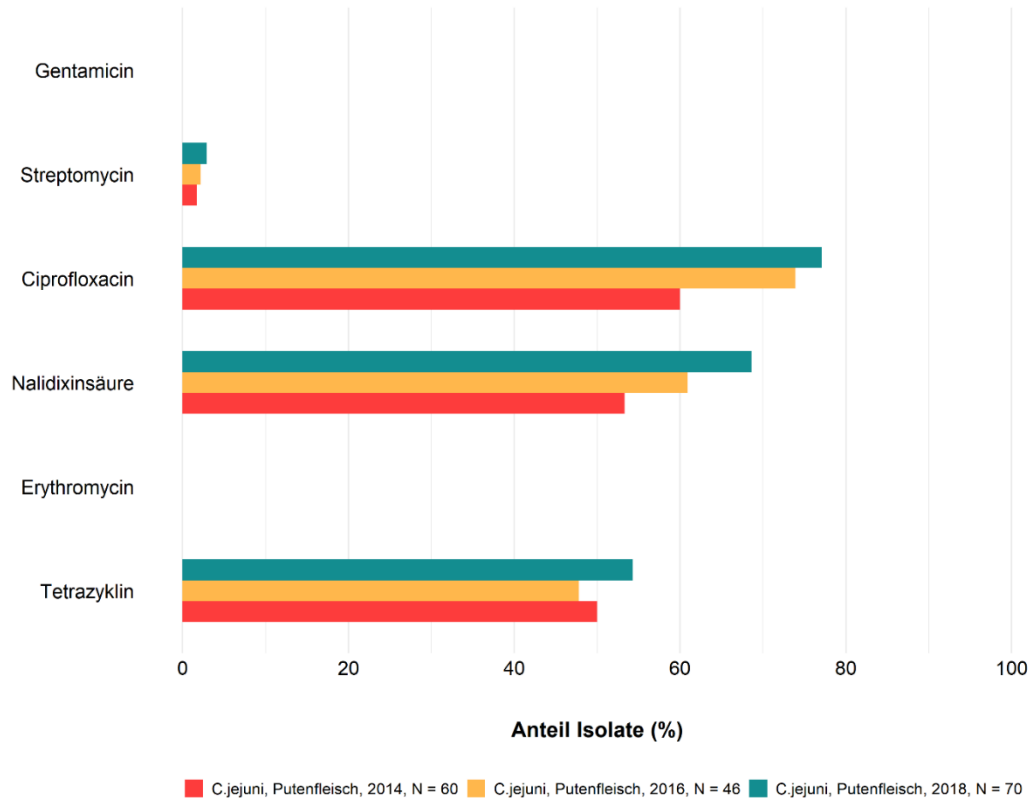


Abbildung 19: Vergleich der Resistenzraten von *C. jejuni* aus Putenfleisch im Einzelhandel aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

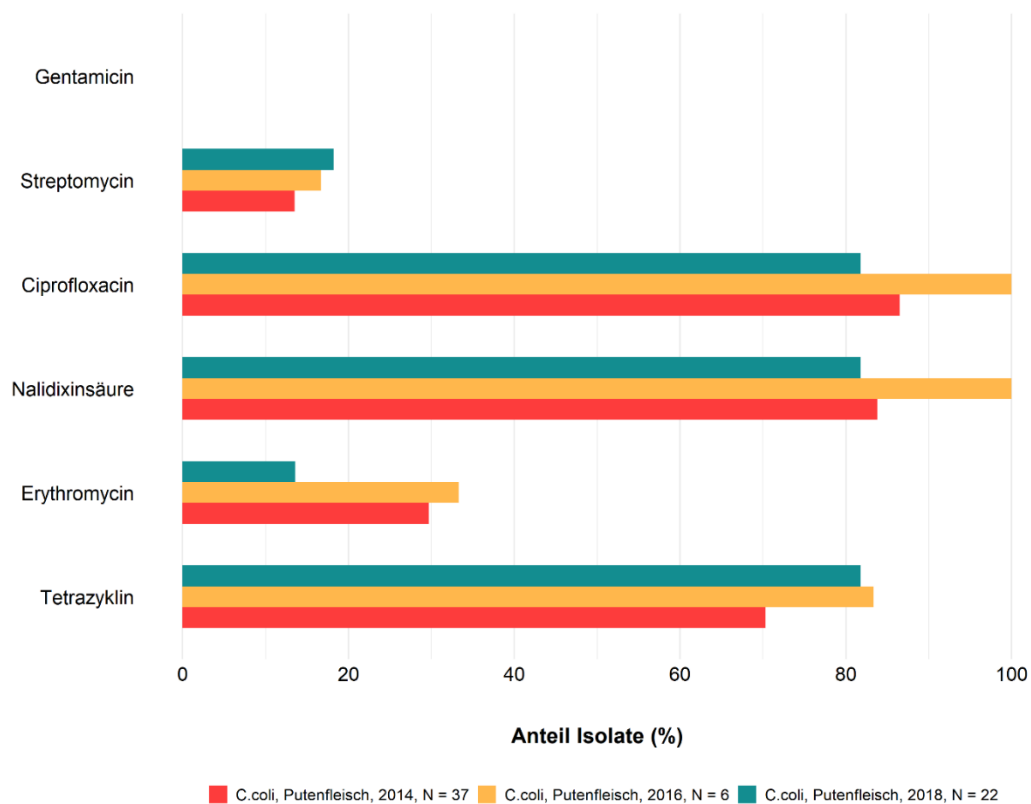


Abbildung 20: Vergleich der Resistenzraten von *C. coli* aus Putenfleisch im Einzelhandel aus den Jahren 2014, 2016 und 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

### 5.2.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: Puten

Pathogene *E. coli*-Isolate bei der Pute zeigten im Untersuchungszeitraum 2014-2019 ein ebenfalls uneinheitliches Resistenzverhalten (Abbildung 21). Bei den Altwirkstoffen Ampicillin, Tetrazyklin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol sanken die Resistenzraten bereits über einen Zeitraum von mehreren Jahren, wobei es zwischenzeitlich immer wieder kurze Anstiege gab, wie auch im Jahr 2019. Die Resistenzraten gegenüber den Wirkstoffen Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin und Gentamicin bewegten sich im Untersuchungszeitraum auf sehr niedrigem Niveau und liegen derzeit deutlich unter 10 %.

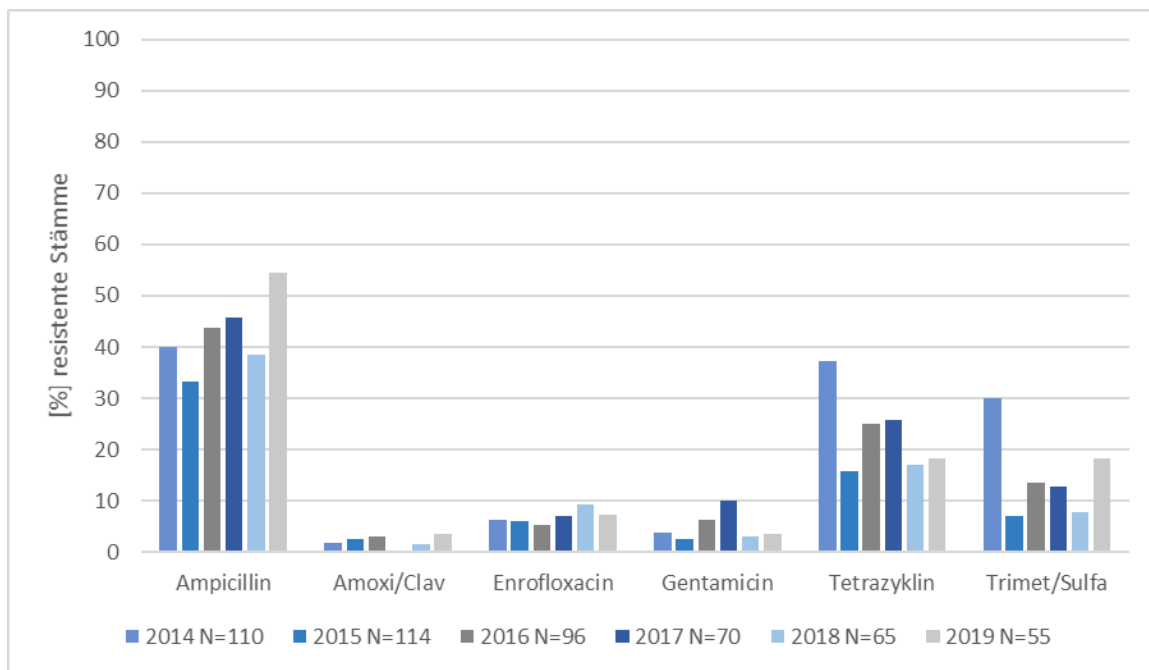


Abbildung 21: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* isoliert aus erkrankten Puten (Untersuchungszeitraum 2014-2019).



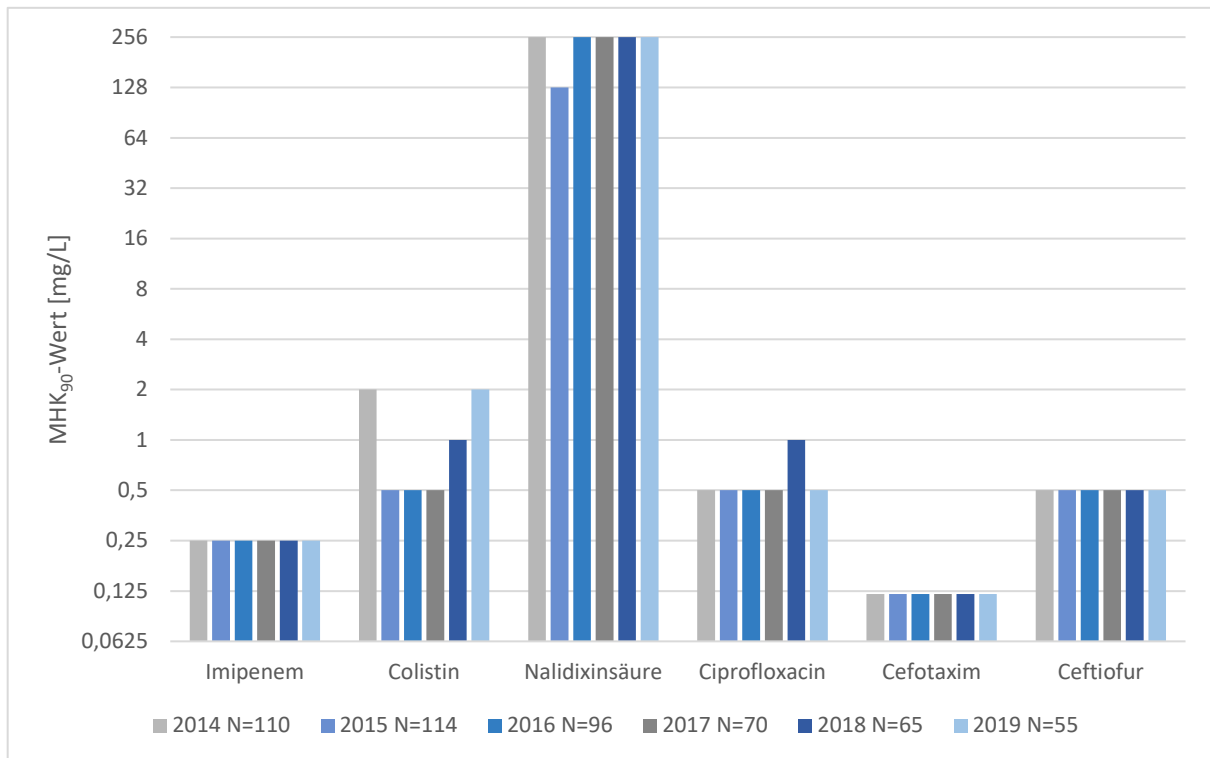


Abbildung 22: Vergleich der  $MHK_{90}$ -Daten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli*, isoliert aus erkrankten Puten (Untersuchungszeitraum 2014-2019, die  $MHK_{90}$ -Achse ist  $\log_2$  skaliert dargestellt)

Die  $MHK_{90}$ -Werte beim Wirkstoff Colistin zeigten sich bei der Pute über die Untersuchungsjahre hinweg uneinheitlich (Abbildung 22). Es gab in früheren Studienjahren bereits immer wieder Anstiege auf bis zu 8 mg/L, zuletzt lag der  $MHK_{90}$ -Wert bei 2 mg/L. Die Cephalosporine der neueren Generation, die nicht zur Behandlung beim Geflügel zugelassen sind, lagen mit ihren  $MHK_{90}$ -Werten über die Untersuchungszeiträume hinweg auf gleichem Niveau.

Die getesteten Fluorchinolone lagen mit ihren Resistenzraten unter 10 %, bzw. zeigten  $MHK_{90}$ -Werte, die auf eine noch gute Empfindlichkeit hinweisen.

## 5.3. Schwein

### 5.3.1. Lebensmittelkette Schweinefleisch

#### 5.3.1.1. *Escherichia coli*

*Escherichia coli* aus Blinddarmproben von Schweinen werden seit 2015 alle zwei Jahre gemäß CID 2013/652/EU untersucht, so dass hier Daten aus den Jahren 2015, 2017 und 2019 vorliegen (Abbildung 23). Hohe Resistenzraten finden sich vor allem gegen Ampicillin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim und Tetrazyklin (24-45 %). Im Gegensatz zur Situation beim Geflügel finden sich beim Schwein deutlich weniger Resistenzen gegen die (Fluor)chinolone (3-8 %). Ähnlich wie beim Geflügel zeigte sich zwischen den ersten beiden betrachteten Jahren ein Rückgang bei vielen Substanzen, der 2019 aber meist wieder ausgeglichen wurde. Lediglich gegenüber Gentamicin und Tetrazyklin gingen 2019 die Resistenzraten gegenüber 2017 zurück, wobei der Unterschied zwischen 2015 und 2019 bei Tetrazyklin signifikant war.

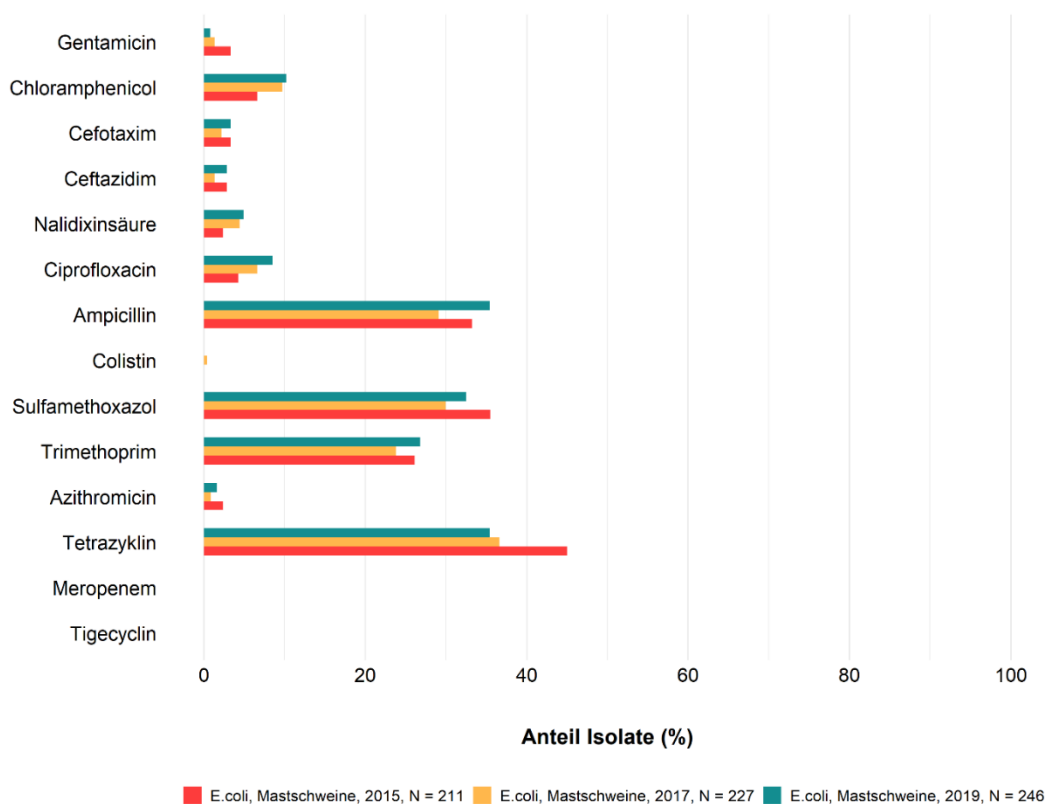


Abbildung 23: Vergleich der Resistenz von *E. coli* aus Blinddarmproben von Mastschweinen am Schlachthof 2015, 2017 und 2019 (jeweils Zoonosen-Monitoring). Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

Im Schweinefleisch stellte sich die Situation insgesamt günstiger dar als in den Isolaten aus Blinddarmproben am Schlachthof (Abbildung 24). Auch zeigte sich bei Isolaten aus Schweinefleisch über die Jahre ein Rückgang der Resistenzrate gegenüber Ampicillin. In der Folge sind die Resistenzraten gegenüber den vier Substanzen mit hohen Resistenzraten bei Isolaten aus Schweinefleisch im Jahr 2019 jeweils signifikant niedriger als in Isolaten aus Blinddarmproben ( $p < 0,05$ ). Die Ursache für diese Differenz ist nicht geklärt, allerdings stammen die Proben von Schweinefleisch nicht nur aus der nationalen Produktion.

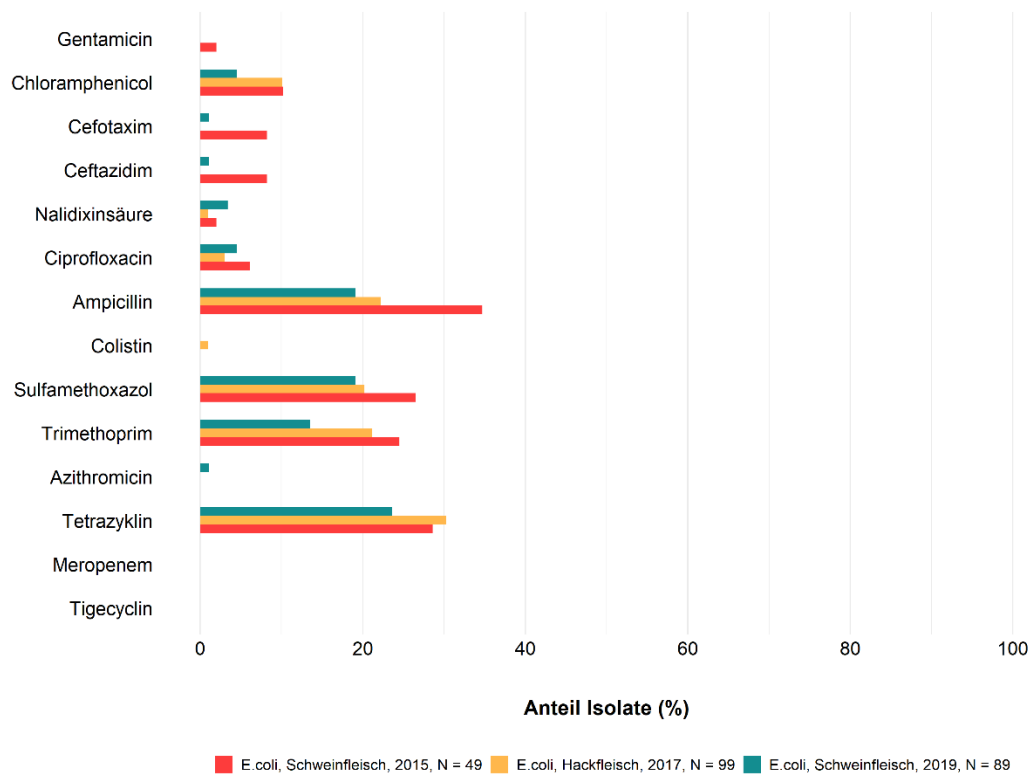


Abbildung 24: Vergleich der Resistenz von *E. coli* aus Proben von Schweinefleisch im Einzelhandel 2015, 2017 und 2019 (jeweils Zoonosen-Monitoring). Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

### 5.3.1.2. *Campylobacter*

Im Blinddarminhalt von Mastschweinen wurde fast ausschließlich *Campylobacter coli* nachgewiesen, So wurden in den Jahren 2015, 2017 und 2019 nur jeweils 5-8 Isolate von *C. jejuni* an das BfR geschickt, was eine Bewertung der Resistenz von *C. jejuni* beim Schwein unmöglich macht.

*C. coli* vom Schwein sind häufig gegen Tetrazyklin, die Fluorchinolone und auch das Aminoglykosid Streptomycin resistent (Abbildung 25). Resistenzen gegen Erythromycin sind eher selten, solche gegen Gentamicin kommen nur in Ausnahmefällen vor. Während die Resistenzen von *C. coli* gegenüber Tetrazyklin und Streptomycin weitgehend gleichblieben, stieg der Anteil von Isolaten, die gegen Ciprofloxacin resistent sind, von 42 auf 55 % an ( $p < 0,05$ ).

Gegenüber Erythromycin waren 2019 geringfügig weniger Isolate resistent als 2017 und 2015.

Im Schweinefleisch werden nur sehr vereinzelt *Campylobacter* spp. gefunden, so dass eine sinnvolle Bewertung der Resistenz dieser Isolate nicht möglich ist.

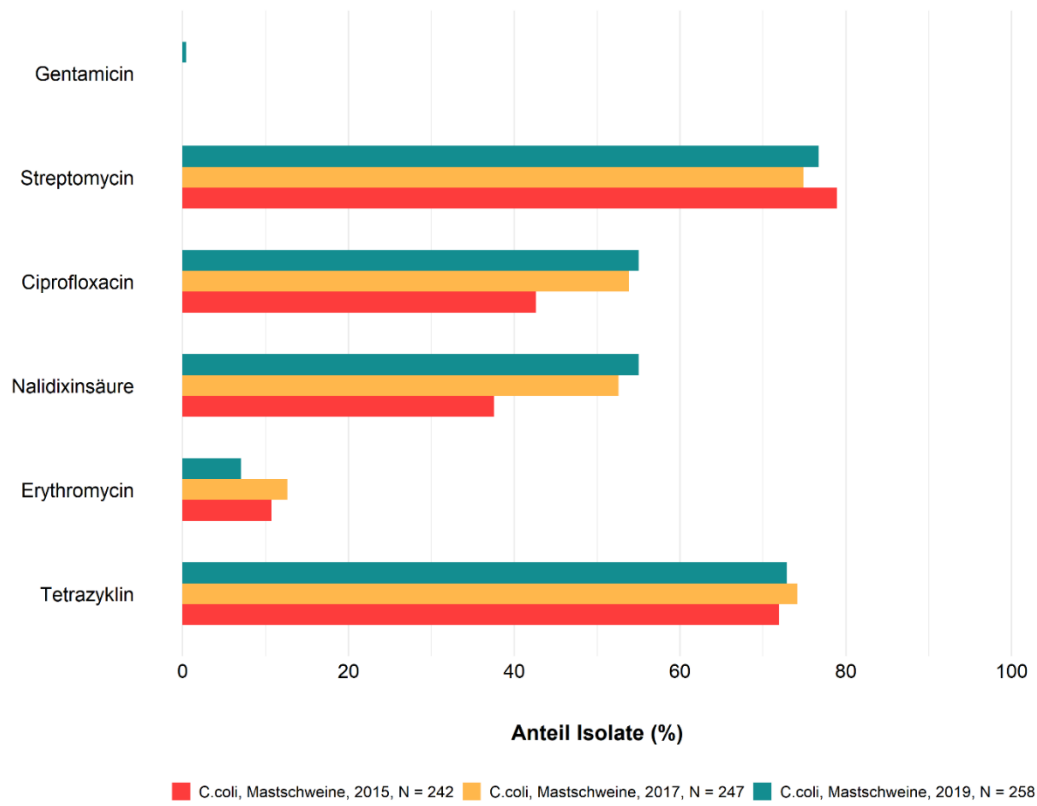


Abbildung 25: Resistenz von *C. coli* aus Blinddarminhalten von Mastschweinen am Schlachthof gegenüber antimikrobiellen Substanzen 2015, 2017 und 2019.

### 5.3.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: Schwein, Beispiel Ferkel

Die verschiedenen Produktionsstufen bei der Tierart „Schwein“ (Ferkel, Läufer, Mastschwein) zeigten nur wenige Unterschiede in ihren MHK-Werte-Verteilungen, so dass hier beispielhaft nur die Produktionsstufe „Ferkel“ im Untersuchungszeitraum 2012-2019 dargestellt wird (Abbildung 26). Die hohen Resistenzraten schwankten im Studienjahr 2019 bei den verschiedenen Wirkstoffen zwischen 41 % und 57 %. Resistenzraten unter 10 % wurden für Gentamicin und Amoxicillin/Clavulansäure ermittelt. Bei den älteren Wirkstoffen wie Ampicillin, Tetrazyklin und Gentamicin fielen die Resistenzraten leicht ab. Die Resistenzraten für die fixe Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol hingegen stieg seit 2018 wieder auf 41 % an.

Für Colistin wurde mehrfach ein  $MHK_{90}$ -Wert von 8 mg/L ermittelt (Abbildung 27). Im Jahr 2019 sank der  $MHK_{90}$ -Wert wieder auf 2 mg/L. Enrofloxacin (Ferkel:  $MHK_{90}$  = 1 mg/L; adultes Schwein:  $MHK_{90}$  = 0,25 mg/L) zeigte bei Isolaten von Ferkeln einen  $MHK_{90}$ -Wert von 1 mg/L, der seit dem Studienjahr 2016 stabil bei dieser Konzentration liegt. Eine weitere intensive Beobachtung ist jedoch notwendig. Dabei müssen auch die sehr hohen  $MHK_{90}$ -Werte für Nalidixinsäure (128 mg/L und darüber) beachtet werden, die hier einen Hinweis auf eine Einfachmutation der Isolate liefern, so dass mit der zweiten, die volle Fluorchinolonresistenz auslösenden Mutation gerechnet werden muss. Eine gute Resistenzlage zeigten weiterhin die Cephalosporine. Hier bewegen sich die  $MHK_{90}$ -Werte zwischen 0,12 und 1 mg/L im niedrigen Bereich. Insgesamt müssen die Veränderungen im Resistenzniveau weiter beobachtet werden, um dann signifikante Änderungen verifizieren zu können.

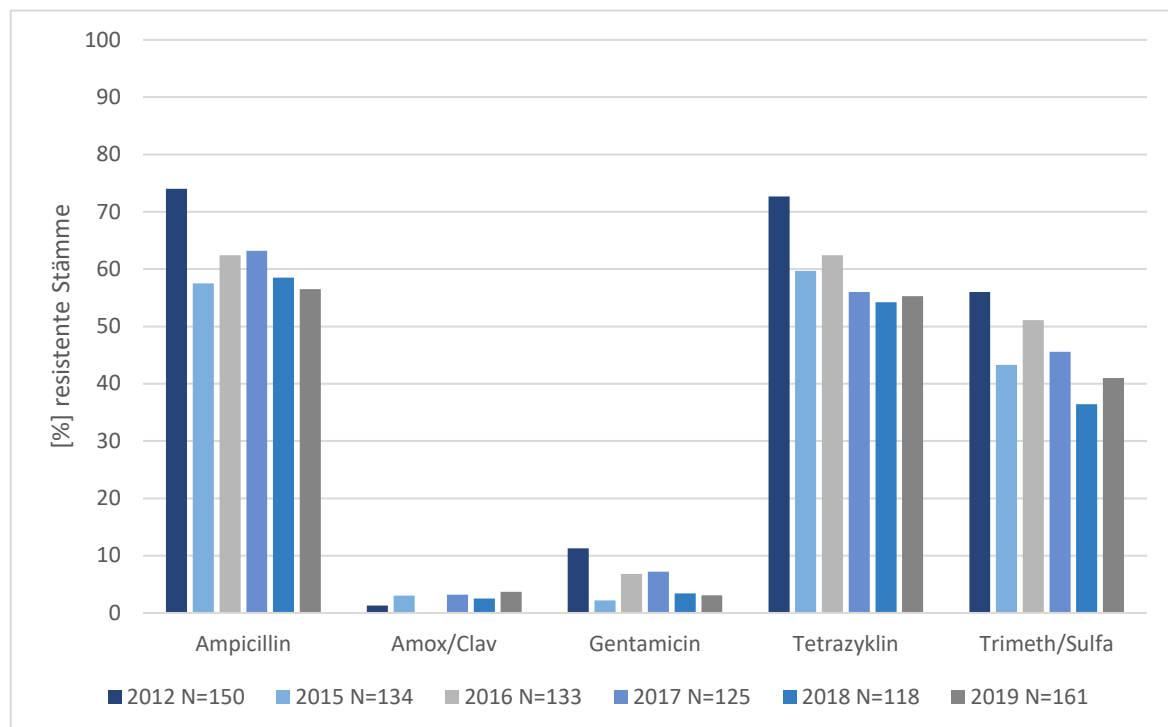


Abbildung 26: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* isoliert aus erkrankten Ferkeln (Untersuchungszeitraum 2012-2019)

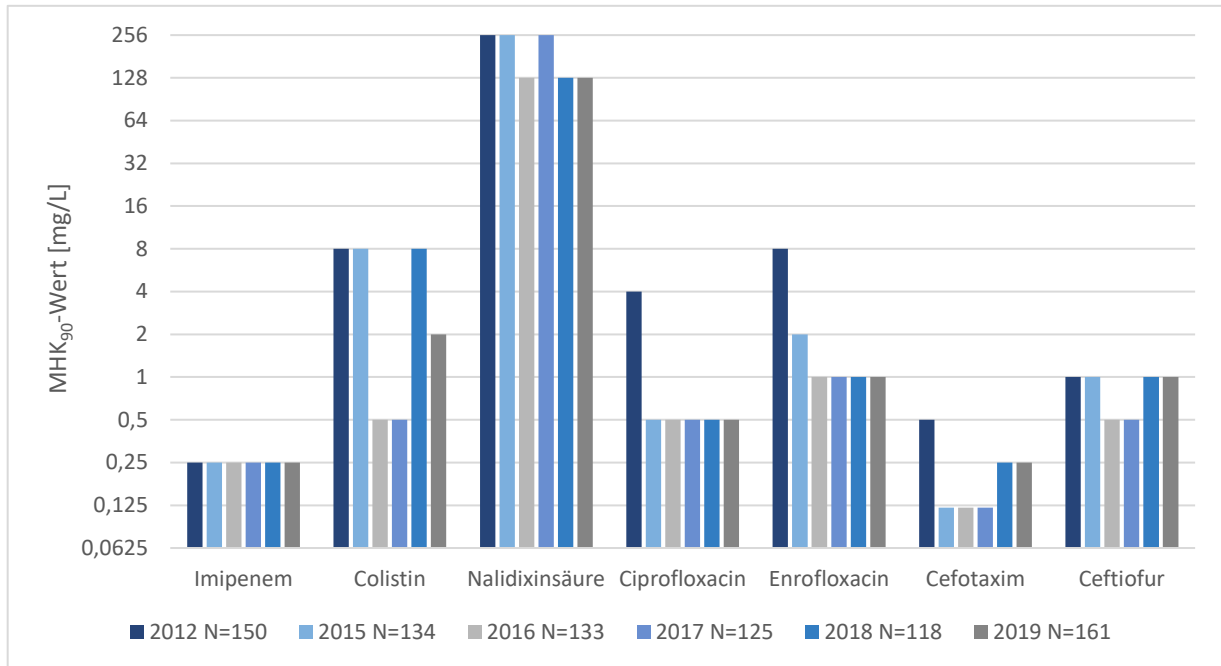


Abbildung 27: Vergleich der  $MHK_{90}$ -Daten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli*, isoliert aus erkrankten Ferkeln (Untersuchungszeitraum 2012-2019, die  $MHK_{90}$ -Achse ist log2 skaliert dargestellt)

## 5.4. Rind/Kalb

### 5.4.1. Lebensmittelkette Kalbfleisch/Rindfleisch

#### 5.4.1.1. *Escherichia coli*

Der Durchführungsbeschluss der Kommission 2013/652/EU sieht die Untersuchung von Blinddarmproben von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof vor. Hierzu liegen Daten aus den Jahren 2015, 2017 und 2019 vor (Abbildung 28).

Hohe Resistenzraten finden wir gegenüber Ampicillin, Sulfamethoxazol, Trimethoprim und Tetrazyklin. Im Vergleich zur Situation beim Schwein finden wir höhere Resistenzraten gegenüber den (Fluor)chinolonen. Allerdings sind diese auch deutlich niedriger als bei Isolaten vom Geflügel.

Ein leichter Rückgang der Resistenzraten ist gegenüber Nalidixinsäure ( $p > 0,05$ ) und gegenüber Sulfamethoxazol ( $p < 0,05$ ) zu beobachten. Interessanterweise stiegen die Resistenzraten gegenüber dem Fluorchinolon Ciprofloxacin im Gegensatz zur Nalidixinsäure leicht an ( $p > 0,05$ ). Auch gegenüber Gentamicin stiegen die Resistenzraten leicht an, während sie gegenüber Azithromycin leicht rückläufig waren.

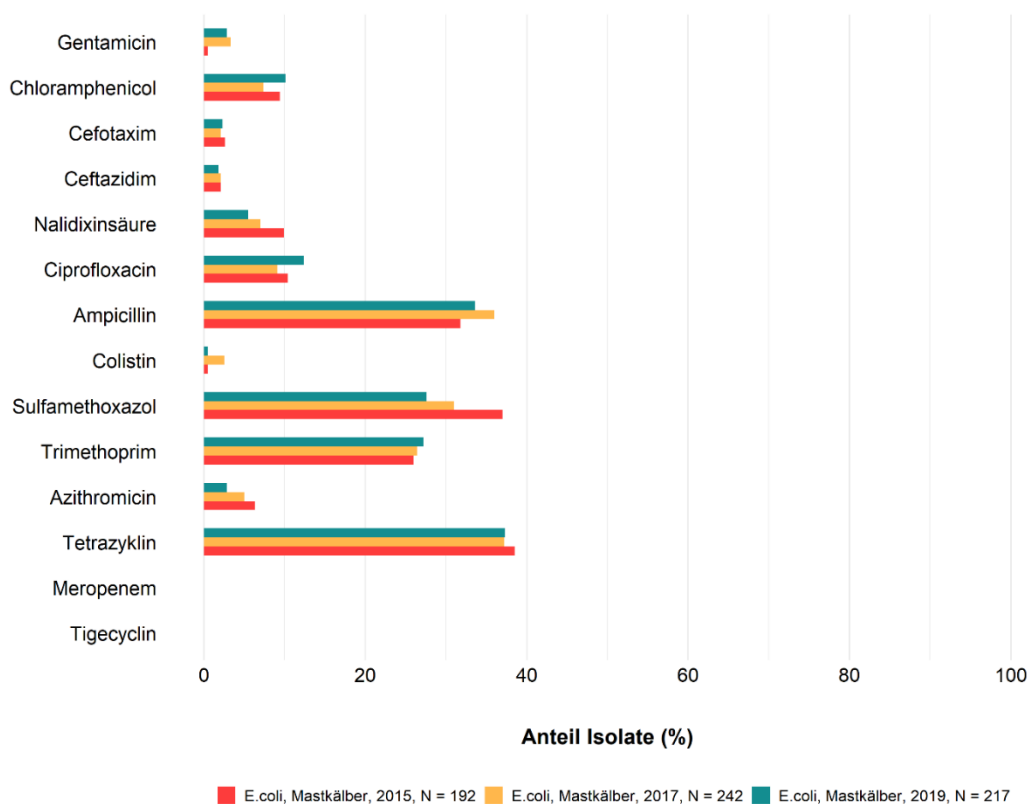


Abbildung 28: Vergleich der Resistenz von *E. coli* aus Blinddarmproben von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof aus den Jahren 2015, 2017 und 2019 (jeweils Zoonosen-Monitoring). Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

Isolate aus Rindfleisch wiesen bereits in der Vergangenheit relativ niedrige Resistenzraten auf. Dies zeigt sich auch in den Daten aus 2015, 2017 und 2019. Die höchsten Resistenzraten (zwischen 10 und 20 %) wurden gegenüber Ampicillin und Tetrazyklin beobachtet. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Isolaten waren die numerischen Unterschiede zwischen den Jahren nicht signifikant und wiesen auch keine generelle Tendenz auf. Ob die numerisch etwas höheren Resistenzraten beim Schabefleisch/Tatar auf die weitere Verarbeitung des Fleisches zurückzuführen sind oder Unterschiede zwischen den Jahren widerspiegeln, ist aus den Daten nicht sicher abzulesen.

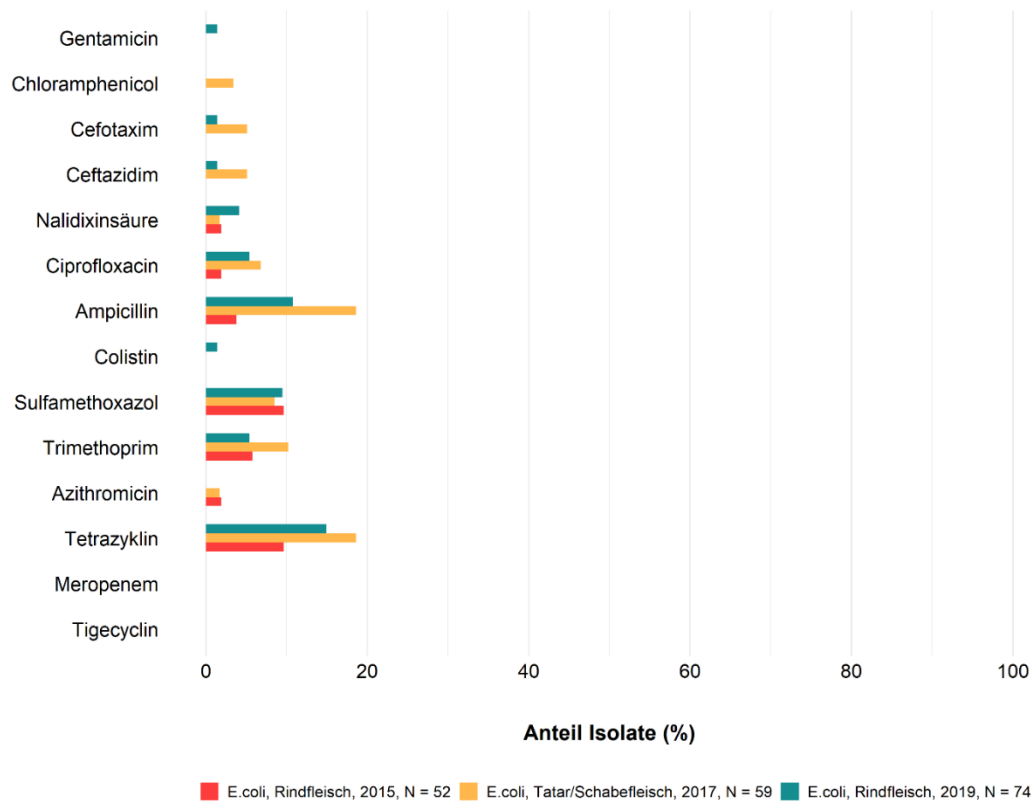


Abbildung 29: Vergleich der Resistenz von *E. coli* von Rindfleisch aus den Jahren 2015, 2017 und 2019 (jeweils Zoonosen-Monitoring). Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU. Im Jahr 2017 wurde Tatar/Schabefleisch untersucht.



#### 5.4.1.2. *Campylobacter*

Die Untersuchung von *Campylobacter* aus Blinddarmproben von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof ist vom Durchführungsbeschluss der Kommission 2013/652/EU nicht vorgeschrieben, wird aber in Deutschland im Rahmen des Zoonosen-Monitorings in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Aus dem Zeitraum 2014 bis 2019 liegen Daten aus den Jahren 2015 und 2019 vor (Abbildungen 30 und 31). Die höchsten Resistenzraten zeigen beide Spezies gegenüber Tetrazyklin und den (Fluor-)chinolonen. Resistenz gegen Streptomycin wird vor allem bei *C. coli* beobachtet während der Anteil bei *C. jejuni* bei unter 10 % liegt. Resistenzen gegen Gentamicin und Erythromycin wurden nur bei *C. coli* beobachtet. Insgesamt waren die Resistenzraten gegen alle betrachteten Substanzen bei *C. jejuni* 2019 etwas höher als 2015, bei *C. coli* war das Bild heterogen, mit höheren Resistenzraten gegenüber Erythromycin und Tetrazyklin und etwas niedrigeren Resistenzraten gegen die (Fluor)chinolone und Streptomycin.

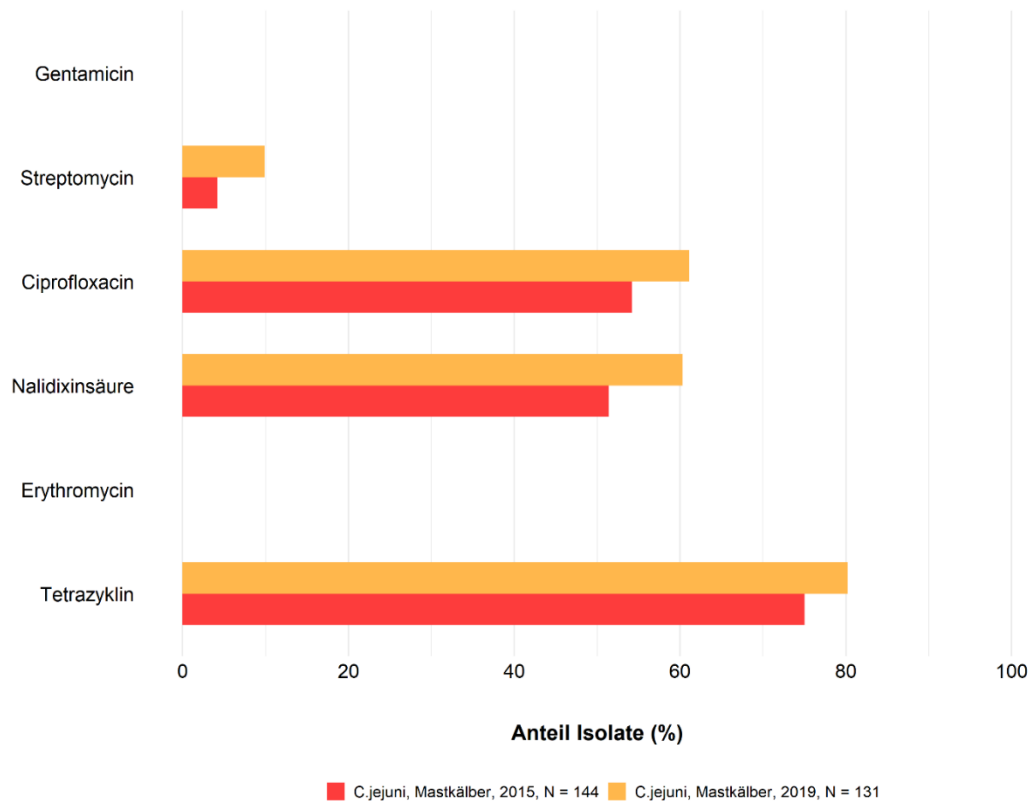


Abbildung 30: Vergleich der Resistenz von *C. jejuni* aus Blinddarmproben von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof aus den Jahren 2015 und 2019 (jeweils Zoonosen-Monitoring). Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

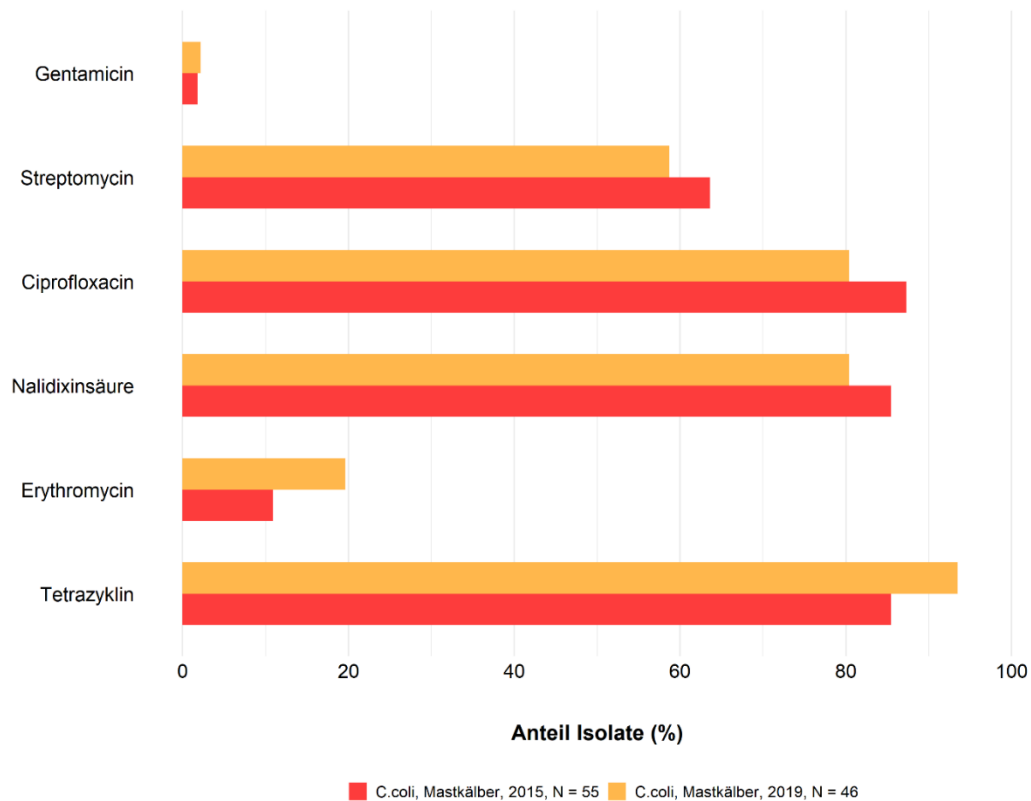


Abbildung 31: Vergleich der Resistenz von *C. coli* aus Blinddarmproben von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof aus den Jahren 2015 und 2019 (jeweils Zoonosen-Monitoring). Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

#### 5.4.2. Monitoring tierpathogener Bakterien: Kalb

Hier dargestellt werden Resistenzdaten aus dem Zeitraum 2014 bis 2019, in dem insgesamt 833 *E. coli*-Isolate vom Kalb mit der Indikation Enteritis untersucht worden sind. Für die Wirkstoffe, für die nach CLSI gültige klinische Grenzwerte existieren, zeigten sich in allen Studienjahren sehr hohe Resistenzraten (Abbildung 32). Diese schwankten im Studienjahr 2019 bei den verschiedenen Wirkstoffen zwischen 19 und 77 %.

Die  $MHK_{90}$ -Werte der Wirkstoffe, für die keine klinischen Grenzwerte existieren, lagen für die meisten Wirkstoffe im gesamten Untersuchungszeitraum in einem hohen Konzentrationsbereich (Abbildung 33). Dies gilt insgesamt für die getesteten Cephalosporine der neueren Generation wie auch für Enrofloxacin. Sowohl die hohen  $MHK_{90}$ -Werte für Cefotaxim als auch die Resistenzrate für die Wirkstoffkombination Amoxicillin/Clavulansäure (19 %) sind hier als Hinweise für das vermehrte Auftreten von ESBL bildenden *E. coli* zu werten. Dieses Bild spiegelt sich z.T. im Anteil der ESBL-bildenden *E. coli* beim Kalb wider. Hier zeigte sich eine Prävalenzrate von 34 % im Jahr 2014 als bisherigem Höchstwert. Bis zum Jahr 2019 sank die Prävalenzrate auf 22 %. Das zur Therapie der Enteritis beim Kalb zugelassene Colistin zeigte nach einem Anstieg des  $MHK_{90}$ -Wertes auf 2 mg/L im Studienjahr 2014 einen Rückgang auf 0,5 mg/L bis zum Jahr 2017. Derzeit liegt der  $MHK_{90}$ -Wert bei 1 mg/L. Für die weiteren Wirkstoffe zeigte sich ein vergleichbar hohes Resistenzniveau wie in den vorherigen Studien.

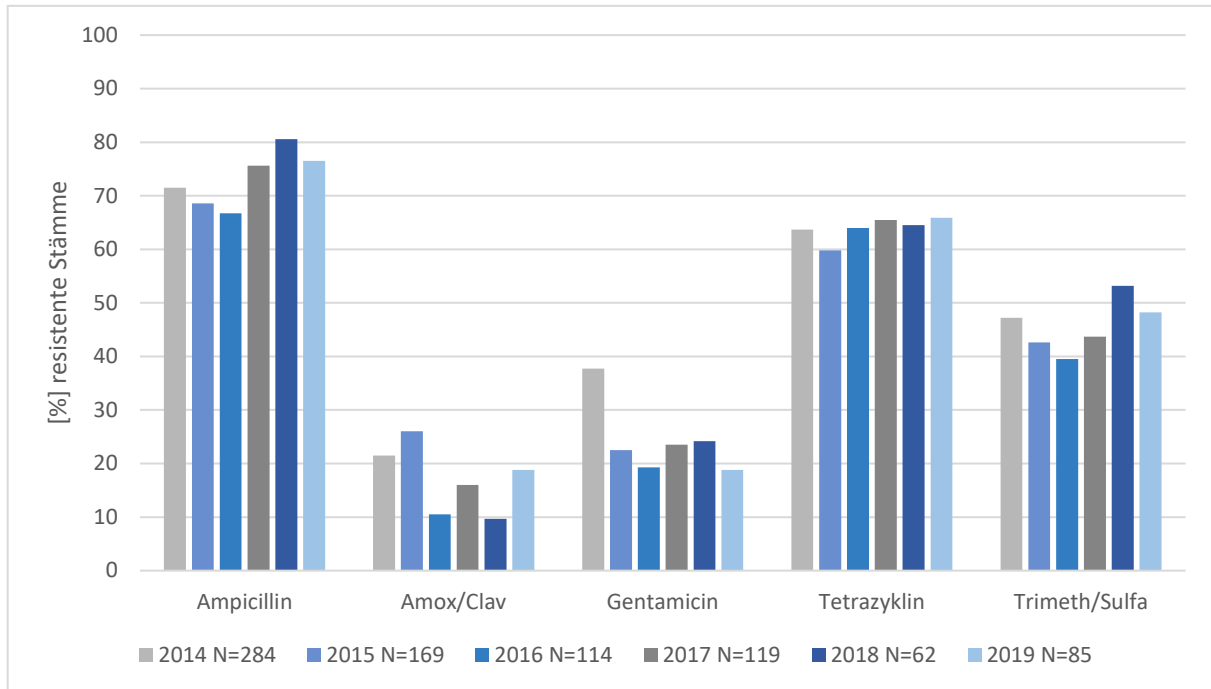


Abbildung 32: Vergleich der Resistenzraten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli* isoliert aus an Enteritis erkrankten Kälbern (Untersuchungszeitraum 2014-2019).

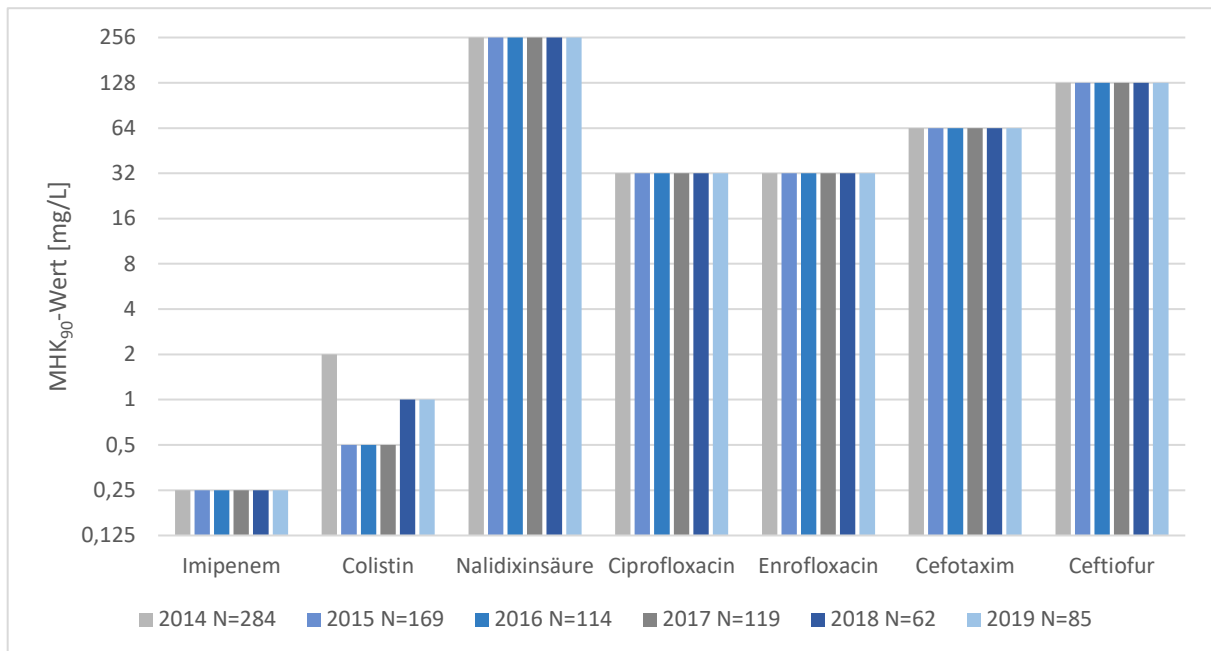


Abbildung 33: Vergleich der  $MHK_{90}$ -Daten gegenüber antimikrobiellen Substanzen von *E. coli*, isoliert aus an Enteritis erkrankten Kälbern (Untersuchungszeitraum 2014-2019, die  $MHK_{90}$ -Achse ist log2 skaliert dargestellt)

## 6. Resistenz von *E. coli* gegen bestimmte Antibiotikaklassen

### 6.1. Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation

#### 6.1.1. Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation bei Isolaten aus den Lebensmittelketten

Resistenzen gegen Cephalosporine der 3. Generation werden derzeit auf zwei unterschiedlichen Wegen untersucht. Einerseits werden Proben gezielt mit selektiven Nachweisverfahren auf das Vorkommen von *E. coli* mit einer Cephalosporin-Resistenz hin untersucht (s. Kapitel 6.1.2), andererseits werden aus diesen Proben *E. coli*-Isolate zufällig ausgewählt und einer Resistenztestung unterzogen. Letztere Vorgehensweise ist Basis für die bisher dargestellte Betrachtung der Resistenzsituation. Aufgrund ihrer Bedeutung als „highest priority critically important antimicrobials“ der WHO und der Kategorisierung dieser Substanzen in Kategorie B („Restrict“) durch die Europäische Arzneimittelbehörde gilt der Resistenz gegen Cephalosporine der 3. und 4. Generation besondere Aufmerksamkeit. Antibiotika dieser Kategorie sollen nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Antibiotika der für den Menschen weniger bedeutsamen Kategorien C und D nicht verfügbar sind. Die Behandlung soll soweit möglich nur auf Grundlage eines Resistenztests erfolgen [1].

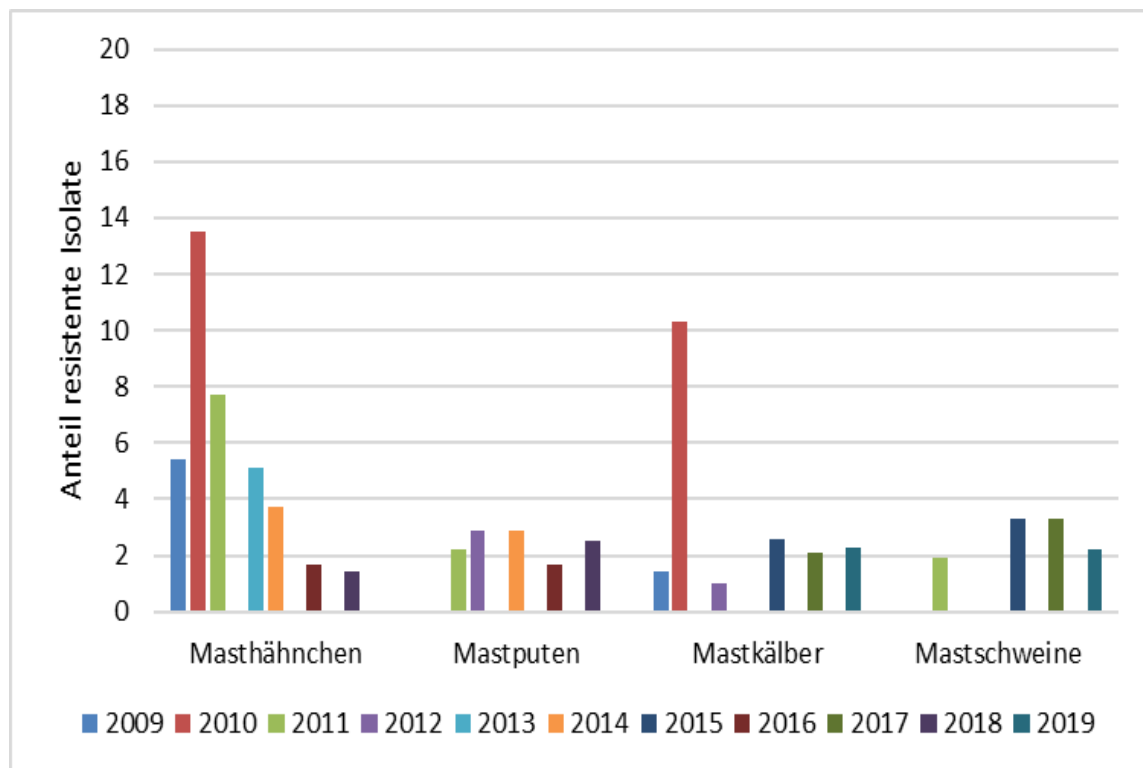


Abbildung 34: Anteil Cefotaxim-resistenter *E. coli* aus nicht-selektiver Anzucht von Masthähnchen, Mastputen, Mastkälbern und Mastschweinen 2009-2019. Proben wurden nicht jährlich entnommen und untersucht. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

Die Abgabemengen für Cephalosporine der dritten und vierten Generation an Tierärztinnen und Tierärzte veränderten sich zwischen 2011 und 2017 kaum, sind seither aber deutlich gesunken (vgl. Kapitel 3.3.1). Cephalosporine haben für die Anwendung beim Geflügel keine Zulassung. Für die anderen betrachteten Nutztierarten stehen sie zur Injektion und zur intrazisternalen Behandlung von Euterentzündungen beim Rind zur Verfügung.

Bei den meisten Tierarten und Altersgruppen waren die Resistenzraten gegen diese Substanzklassen über die Jahre durchweg niedrig. Isolate von Masthähnchen wiesen 2010 die höchste Resistenzrate auf, seitdem gingen die Resistenzraten kontinuierlich zurück. Mastkälber wiesen 2010 einmalig einen hohen Wert auf (Abbildung 34).

### **6.1.2. Nachweis von ESBL-/AmpC-bildenden *E. coli* in den Lebensmittelketten mit selektiven Nachweisverfahren**

Basierend auf der Kommissionsentscheidung 2013/652/EU werden Proben von Blinddarminhalt von Masthähnchen, Mastputen, Kälbern und Jungrindern sowie Mastschweinen mit selektiven Nachweisverfahren auf das Vorhandensein von Cephalosporin-resistenten *E. coli* untersucht. Diese Untersuchung ist seit 2015 verbindlich und soll alle 2 Jahre durchgeführt werden.

Es zeigte sich, dass der Anteil der positiven Proben bei Masthähnchen und Hähnchenfleisch in 2018 im Vergleich zu 2016 zurückging. Dies spiegelte sich auch in dem Rückgang des Anteils gegen Cephalosporin-resistenter *E. coli* nach nicht-selektiver Kultur in dieser Population wider. Bei den Proben aus der Lebensmittelkette Putenfleisch zeigte sich dagegen ein leichter Anstieg des Anteils positiver Proben für ESBL/AmpC produzierende Isolate. Bei ökologisch erzeugtem Putenfleisch waren ESBL/AmpC Nachweise seltener als im konventionell erzeugten Fleisch (Abbildung 35).

In der Lebensmittelkette Schweinefleisch stieg der Anteil positiver Blinddarmproben zwischen 2015 und 2019 ganz geringfügig an. Dies wurde aber im Schweinefleisch nicht beobachtet. Bei dem 2019 durchgeführten Vergleich ökologischen und konventionellen Schweinefleischs wurde kein Unterschied in der Nachweisrate ESBL/AmpC bildender *E. coli* gefunden.

Bei den Mastkälbern und Jungrindern stieg der Anteil positiver Blinddarmproben ebenfalls an, und zwar etwas deutlicher als beim Mastschwein. Auch hier bildete sich dieser Anstieg nicht in den Proben vom Rindfleisch ab.

Auffällig ist der deutliche Unterschied in den Nachweisraten für ESBL/AmpC-bildende *E. coli* im Fleisch der verschiedenen Tierarten. Während Rind- und Schweinefleisch relativ niedrige Nachweisraten zeigen, liegen diese bei Hähnchen- und Putenfleisch deutlich höher. Dies entspricht auch der höheren Nachweisrate für andere Erreger im Geflügelfleisch. In der Lebensmittelkette Rindfleisch kommt hinzu, dass die Blinddarmproben von Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof stammen, während das Rindfleisch überwiegend nicht von diesen Tieren sondern von Mastrindern stammt, die im Alter von etwa 2 Jahren geschlachtet werden und deren Resistenzraten deutlich niedriger sind als die der Mastkälber (Tenhagen et al. 2020). Der Unterschied zwischen den Blinddarmproben und den Rindfleischproben wird hier also einerseits durch die geringere Kontaminationsrate des Rindfleischs (im Vergleich zum Geflügelfleisch) und andererseits durch die Unterschiede in der Resistenzrate zwischen

Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof und Mastrindern hervorgerufen. Beim Schweinefleisch ist die niedrige Nachweisrate allein durch die relativ geringe bakterielle Kontamination der Schlachtkörper bedingt.

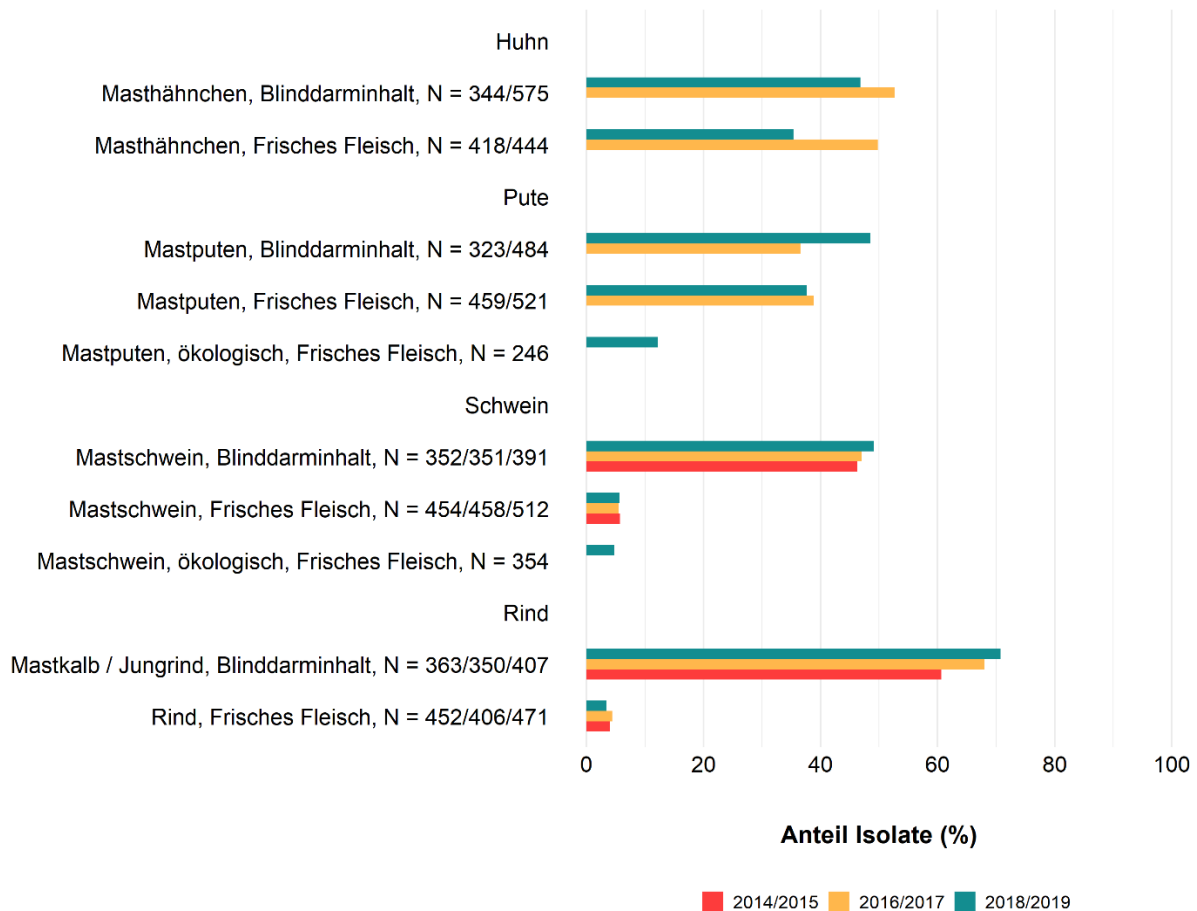


Abbildung 35: Nachweis Cephalosporin-resistenter *E. coli* mit selektiven Nachweisverfahren in verschiedenen Lebensmittelketten seit 2015 im Zoonosen-Monitoring. Da die Programme jeweils alle 2 Jahre durchgeführt werden, wurden in der Darstellung diese 2 Jahre jeweils zusammengefasst.

### 6.1.3. Resistenz gegen Cephalosporine der 3. Generation bei Isolaten aus erkrankten Tieren

Insbesondere bei Isolaten vom Kalb zeigten sich sowohl hohe Resistenzraten (Bewertung nach klinischem Grenzwert) als auch hohe mikrobiologische Resistenzraten (Bewertung nach ECOFF, Abbildung 36). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der phänotypischen ESBL-Resistenz insofern, als dass man beim Kalb die höchsten Prävalenzraten an ESBL-Bildnern findet. Es zeigt sich allerdings seit dem Studienjahr 2018, dass die Resistenzrate bewertet nach humanmedizinischem Grenzwert (EUCAST) abnimmt und gleichzeitig die Zahl der mikrobiologisch resistenten Isolate zunimmt. Mit der Ausnahme der Untersuchung aus dem Jahr 2012 für Isolate von erkrankten Masthähnchen lagen alle Resistenzraten für die übrigen untersuchten Tierarten deutlich unter den Resistenzraten von Kälbern.

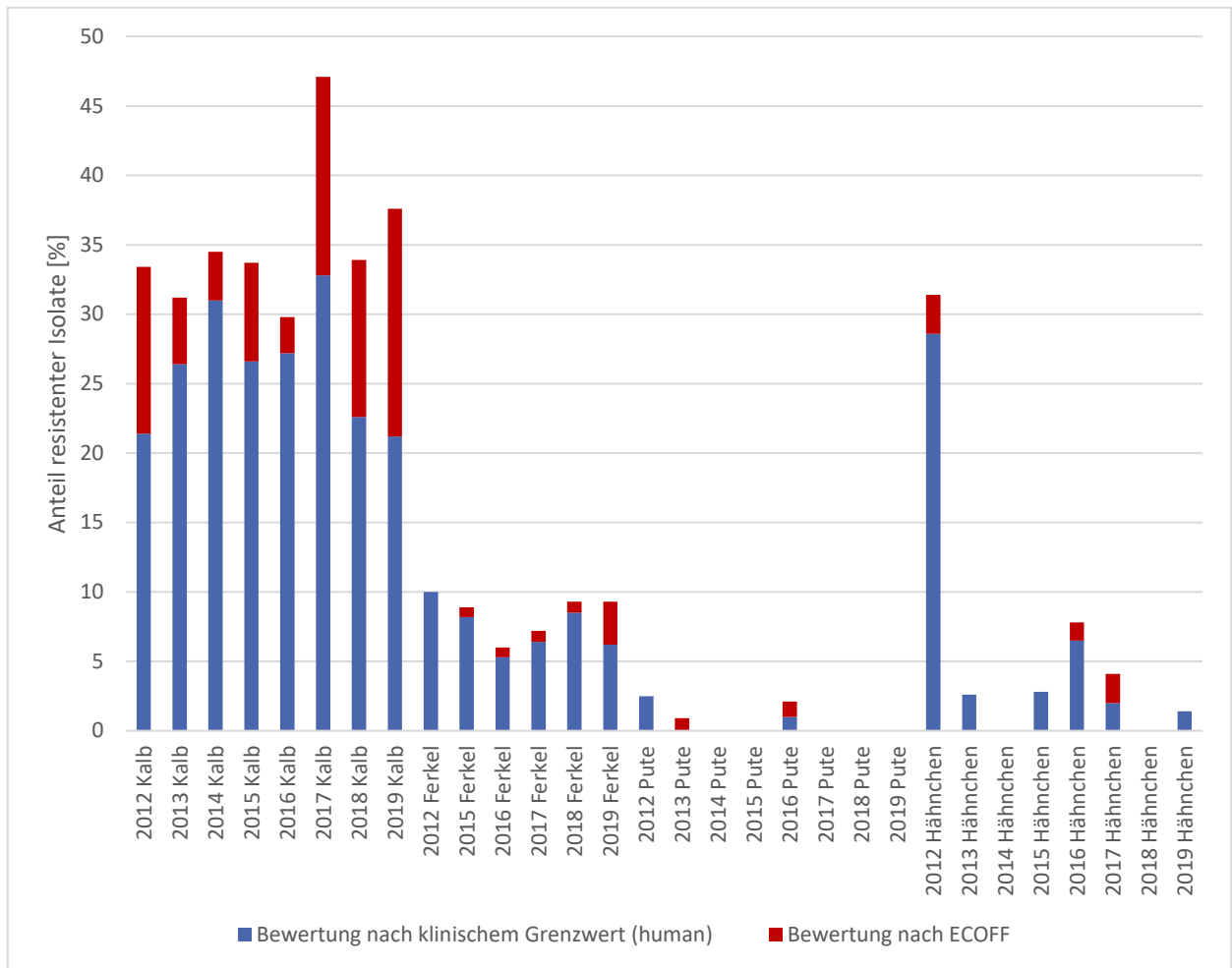


Abbildung 36: Anteil Cefotaxim-resistenter, klinischer *E. coli*-Isolate bei verschiedenen Tierarten, klinische Isolate 2012-2019 mit minimaler Hemmkonzentration über 0,5 mg/L (ECOFF) bzw. 2 mg/L (klinischer Breakpoint nach EUCAST), Isolate vom Schwein 2013 und 2014 nicht untersucht.

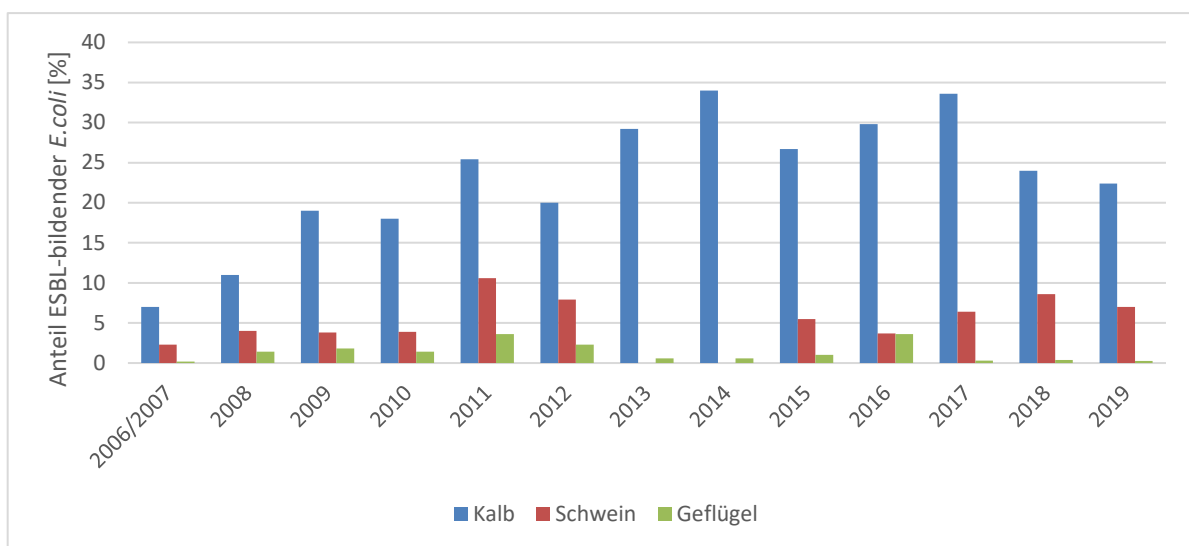


Abbildung 37: Anteil ESBL-bildender klinischer *E. coli*-Isolate bei den Tierarten Kalb, Schwein und Geflügel, Isolate vom Schwein 2013 und 2014 nicht untersucht.

Die untersuchten klinischen Isolate stammten nicht aus selektiven Anreicherungsverfahren, so dass hier tendenziell eine niedrigere Prävalenzrate von ESBL-Bildnern vorliegt, als bei Verfahren, bei denen bei der Isolierung eine selektive Anreicherung vorgenommen wurde. Am häufigsten wurden ESBL-bildende *E. coli*-Isolate bei der Tierart Kalb gefunden, am seltensten beim Geflügel. Die dargestellten Raten (Abbildung 37) zeigen den Anteil phänotypisch ESBL-positiver Isolate an eingegangenen *E. coli*-Isolaten.



## 6.2. Resistenz gegen Fluorchinolone

### 6.2.1. Isolate aus verschiedenen Lebensmittelketten

Fluorchinolone werden von der Europäischen Arzneimittelbehörde in die Kategorie B („Restrict“) eingeordnet. Antibiotika dieser Kategorie sollen nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Antibiotika der für den Menschen weniger bedeutsamen Kategorien C und D nicht verfügbar sind. Die Behandlung soll soweit möglich nur auf Grundlage eines Resistenztests erfolgen [1]. Sie gehören gemäß der Kategorisierung der WHO zu den „highest priority critically important antimicrobials“ [6]. Sie werden in der Humanmedizin und der Tiermedizin breit eingesetzt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Antibiotika ging ihr Einsatz in der Tierhaltung zunächst nicht deutlich zurück. Nach einem Anstieg von 8,2 auf 12,3 t zwischen 2011 und 2014, folgte eine Reduktion der Abgabemengen auf 9,2 t im Jahr 2016 und 6,0 t im Jahr 2019 (vgl. Abbildung 2).

Eine Besonderheit beim Fluorchinolon Ciprofloxacin ist eine deutliche Differenz zwischen dem von EUCAST definierten epidemiologischen cut-off-Wert ( $\leq 0,06$  mg/L) und dem klinischen Grenzwert ( $\leq 0,5$  mg/L). Entsprechend unterscheidet sich der Anteil resistenter Isolate deutlich in Abhängigkeit vom verwendeten Bewertungskriterium für die minimale Hemmkonzentration. In diesem Kapitel werden deshalb beide Werte dargestellt.

Für Rind und Schwein sind Fluorchinolone als Injektionspräparate zugelassen. Als orale Formulierung zur Verabreichung über das Trinkwasser stehen Präparate für Ferkel, Rind, Kalb, Huhn und Pute zur Verfügung. Für das Rind ist auch die uterine Anwendung mit Uterusstäben zugelassen.

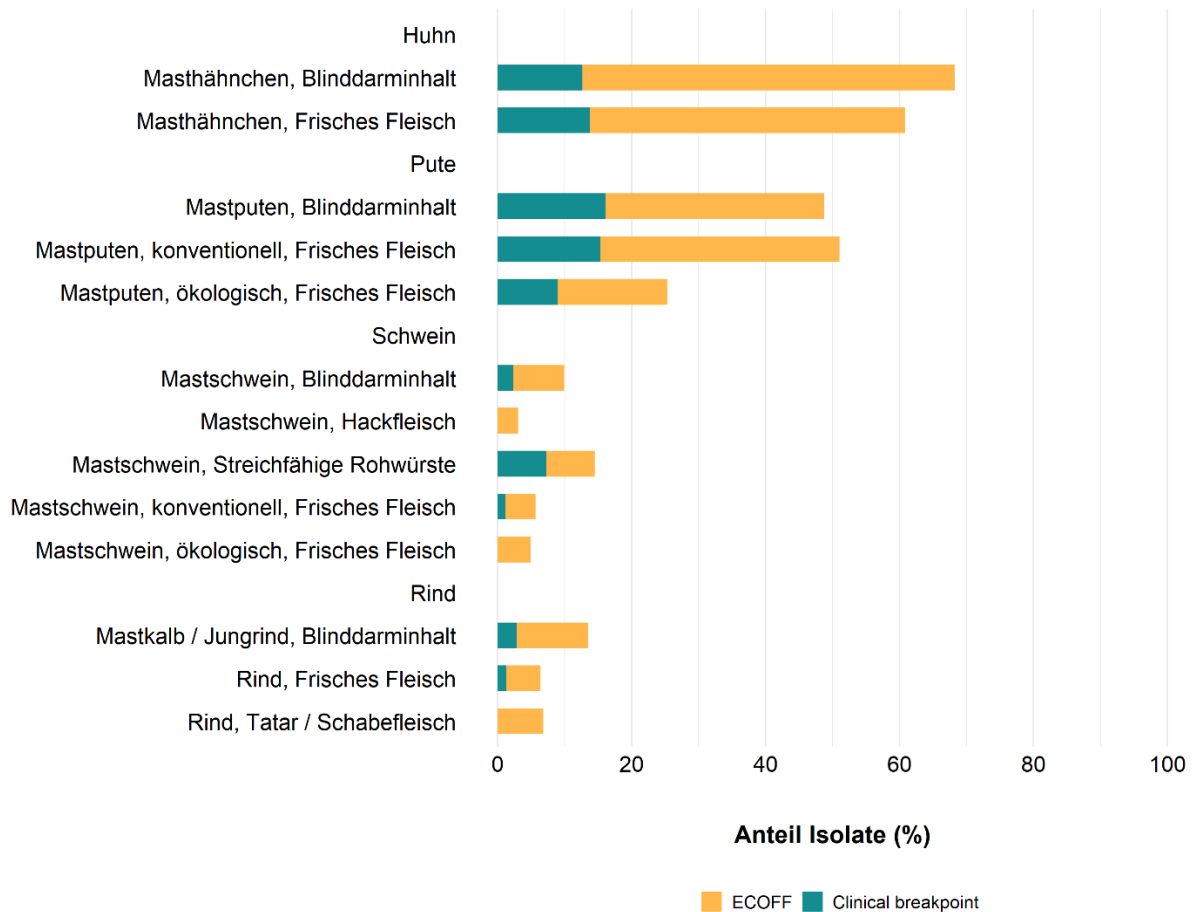


Abbildung 38: Anteil Ciprofloxacin-resistenter *E. coli*-Isolate in den verschiedenen Lebensmittelketten 2017-2019. Bewertung nach klinischem Grenzwert (> 0,5 mg/L) und epidemiologischem cut-off-Wert (ECOFF, ≤ 0,06 mg/L)

Abbildung 38 zeigt die deutlichen Unterschiede in der Einschätzung Ciprofloxacin-resistenter Isolate, je nach Auswahl des Bewertungskriteriums. Der von EUCAST veröffentlichte ECOFF liegt deutlich niedriger als der klinische Breakpoint von CLSI, so dass mehr Isolate als resistent charakterisiert werden. Dieser Unterschied ist für alle untersuchten Matrices zu beobachten, wobei das Niveau der Resistenzraten sich vor allem zwischen Masthähnchen und Mastputen auf der einen Seite und Rind und Schwein auf der anderen Seite deutlich unterscheidet. In die Abbildung wurden die Untersuchungen aus den Jahren 2017-2019 einbezogen. Der Vergleich der anhand des ECOFFs ermittelten Resistenzraten zwischen den Jahren ist in den jeweiligen *E. coli* Kapiteln in Kapitel 5 dargestellt.

Für *Campylobacter* liegen ECOFF und klinischer Breakpoint bei der gleichen Konzentration, es gibt also keinen Unterschied zwischen den Bewertungskriterien.

### 6.2.2. Resistenz gegen Ciprofloxacin bei klinischen Isolaten

Auch bei den Isolaten, die von kranken Tieren isoliert wurden, zeigten sich tierartige Unterschiede. Insbesondere bei Isolaten vom Geflügel lag der Anteil der mikrobiologisch resistenten Isolate deutlich über dem Anteil der klinisch resistenten Isolate (bewertet nach dem humanmedizinischen klinischen Grenzwert, EUCAST). Hierbei zeigten die Isolate vom Masthähnchen höhere Anteile mikrobiologischer Resistenzen als die Isolate von der Pute. Der Anteil klinisch resistenter Isolate war bei Isolaten vom Kalb am höchsten (Abbildung 39).

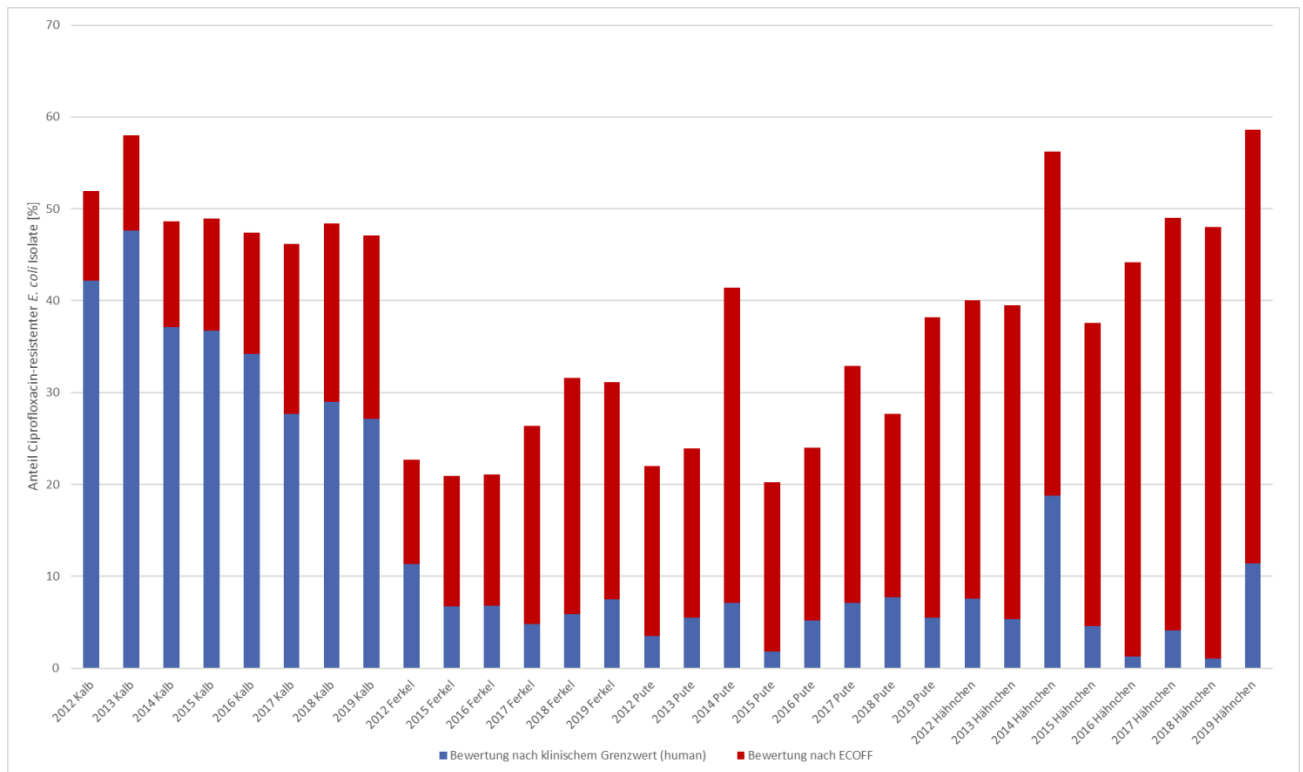


Abbildung 39: Anteil Ciprofloxacin-resistenter *E. coli* Isolate bei verschiedenen Tierarten, klinische Isolate 2012-2019 mit minimaler Hemmkonzentration über 0,06 mg/L (ECOFF) bzw. 0,5 mg/L (klinischer Breakpoint nach EUCAST).

## 6.3. Resistenz gegen Colistin

### 6.3.1. Isolate aus verschiedenen Lebensmittelketten

Colistin ist ein Polypeptidantibiotikum aus der Gruppe der Polymyxine. Es wird von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA in die Kategorie B („Restrict“) eingeordnet [1]. Antibiotika dieser Kategorie sollen nur zur Behandlung klinischer Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen Antibiotika der für den Menschen weniger bedeutsamen Kategorien C und D nicht verfügbar sind. Die Behandlung soll soweit möglich nur auf Grundlage eines Resistenztests erfolgen. Von der WHO werden Polymyxine als „highest priority critically important antimicrobials“ eingestuft [6]. Colistin ist durch die verbreitete Resistenz von Bakterien gegen andere therapeutisch sehr wichtige Antibiotika in der Humanmedizin zu einem Mittel der letzten Wahl geworden. Nachdem 2015 eine chinesische Arbeitsgruppe erstmals ein übertragbares Gen für Colistin-Resistenz bei *E. coli* beschrieben hat [7], haben eine Vielzahl von Untersuchungen dazu geführt, dass mehrere weitere Colistin-Resistenzgene beschrieben wurden. Bisher wurden die Gene *mcr-1* bis *mcr-10* sowie verschiedene Modifikationen hiervon beschrieben. Zuvor war man davon ausgegangen, dass die Resistenz gegen Colistin nicht horizontal zwischen Bakterien übertragbar ist, sondern nur über die Zellteilung an nachfolgende Bakteriengenerationen weitergegeben wird. Diese Einschätzung musste revidiert werden.

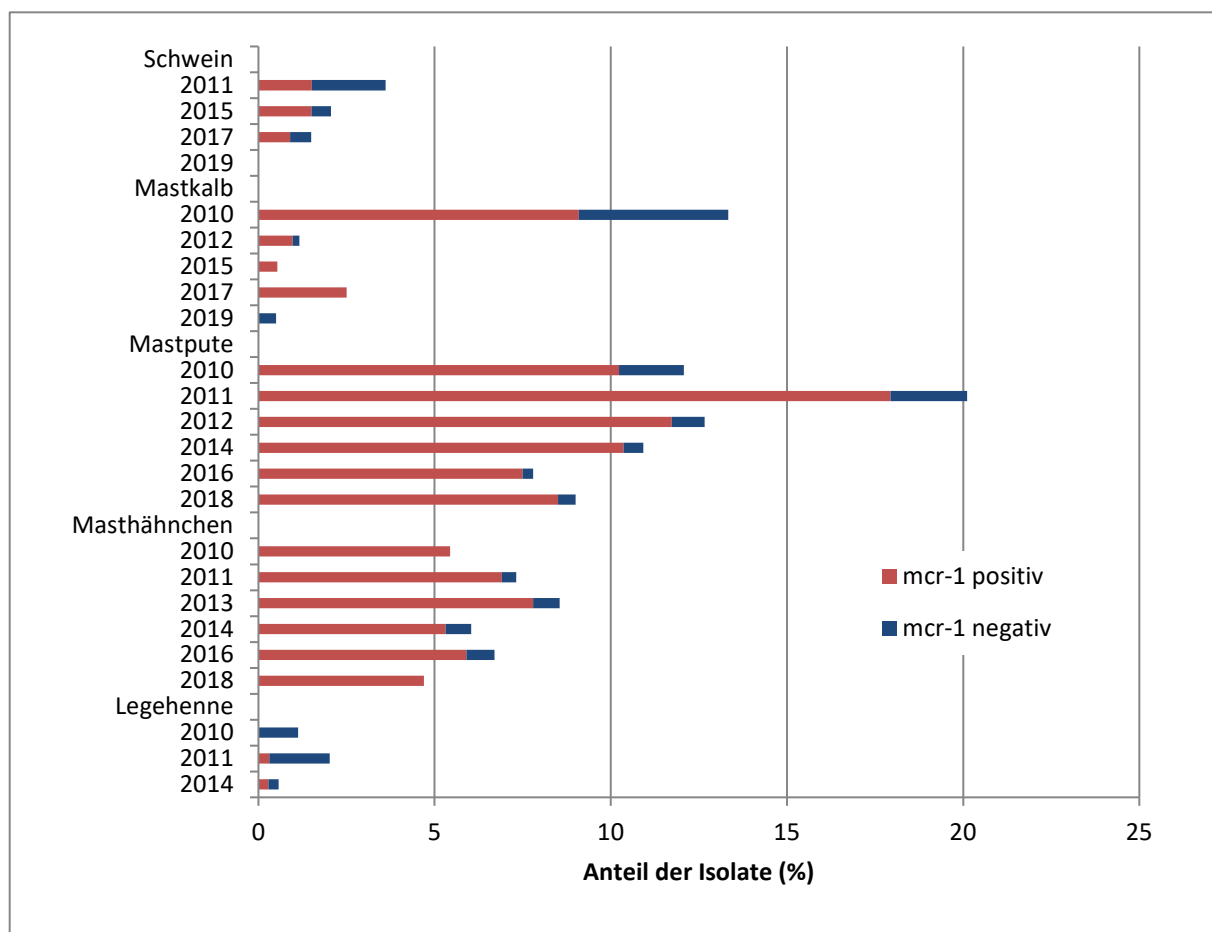


Abbildung 40: Colistin-Resistenz von *E. coli* von Tieren aus dem Zoonosen-Monitoring mit (rot) und ohne (blau) *mcr-1* Gen (Irrgang et al 2016, aktualisiert bis 2019)

Die an Tierärztinnen und Tierärzte abgegebene Menge an Polypeptid-Antibiotika (dies ist im wesentlichen Colistin) hat sich seit 2011 von 127 t auf 66 t (2019) sehr deutlich verringert (-48 %).

In Deutschland wird die Resistenz gegenüber Colistin bei *E. coli* und Salmonellen seit 2010 im Rahmen des Zoonosen-Monitorings untersucht. Das Resistenzgen *mcr-1* ist in den unterschiedlichen Tierpopulationen relativ weit verbreitet [8]. Die vorliegenden Daten deuten aber nicht auf eine Zunahme der Colistinresistenz hin. Im Jahr 2019 wurden unter den Isolaten von Mastschweinen keine Colistin-resistenten mehr gefunden, bei den Isolaten aus Mastkälbern und Jungrindern am Schlachthof war es nur noch je eines (0,5 %). Beim Geflügel waren die Nachweisraten im letzten betrachteten Jahr (2018) mit 9 % bei Puten und 4,7 % bei Hähnchen noch deutlich höher. Dabei trugen fast alle phänotypisch resistenten Isolate (MHK > 2 mg/L) ein *mcr*-Gen (Abbildung 40).

#### 6.4. Resistenz gegen Colistin bei klinischen Isolaten

Das auf einem Plasmid lokalisierte Resistenzgen *mcr-1* ist in den unterschiedlichen Tierpopulationen relativ weit verbreitet, dies zeigte sich auch bei klinischen Isolaten. Erstmals konnte das Gen *mcr-1* in den Isolaten des Studienjahres 2006/2007 nachgewiesen werden.

Es konnten tierartliche Unterschiede gezeigt werden. Am häufigsten wurde das übertragbare Resistenzgen *mcr-1* bei Isolaten vom Schwein (bis zu 9 %) und beim Geflügel (bis zu 8 %) nachgewiesen (Abbildung 41). Ganz vereinzelt konnte auch das Resistenzgen *mcr-4* gefunden werden (Daten nicht gezeigt).

Auch bei den mikrobiologisch gegen Colistin-resistenten Isolaten konnten tierartliche Unterschiede gezeigt werden. Die Raten der mikrobiologisch resistenten Isolate waren im Verlauf der Studienjahre insbesondere beim Geflügel uneinheitlich. Bei Isolaten von erkrankten Kälbern waren sie durchweg unter 5 %, bei solchen von Ferkeln über 10 %. Die Isolate von Pute und Masthähnchen zeigten mikrobiologische Resistenzraten von unter 5 %. Für das Masthähnchen konnten in den letzten Studienjahren keine solchen Isolate gefunden werden (Abbildung 42).

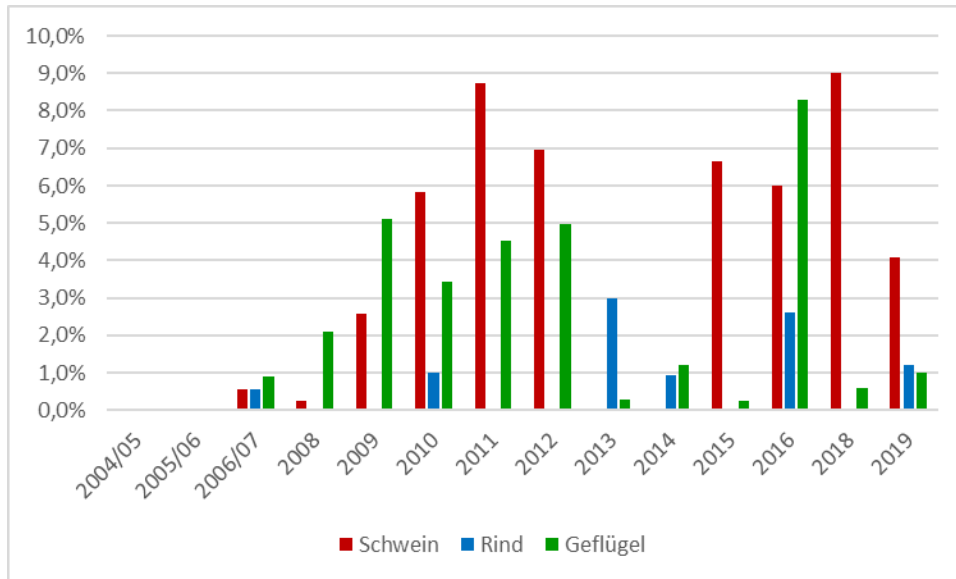


Abbildung 41: Anteil *mcr-1* positiver Isolate am gesamten Probeneingang (*E. coli*), Untersuchungszeitraum 2004/2005 bis 2019, 2017 wurden keine Isolate auf *mcr-1* untersucht.

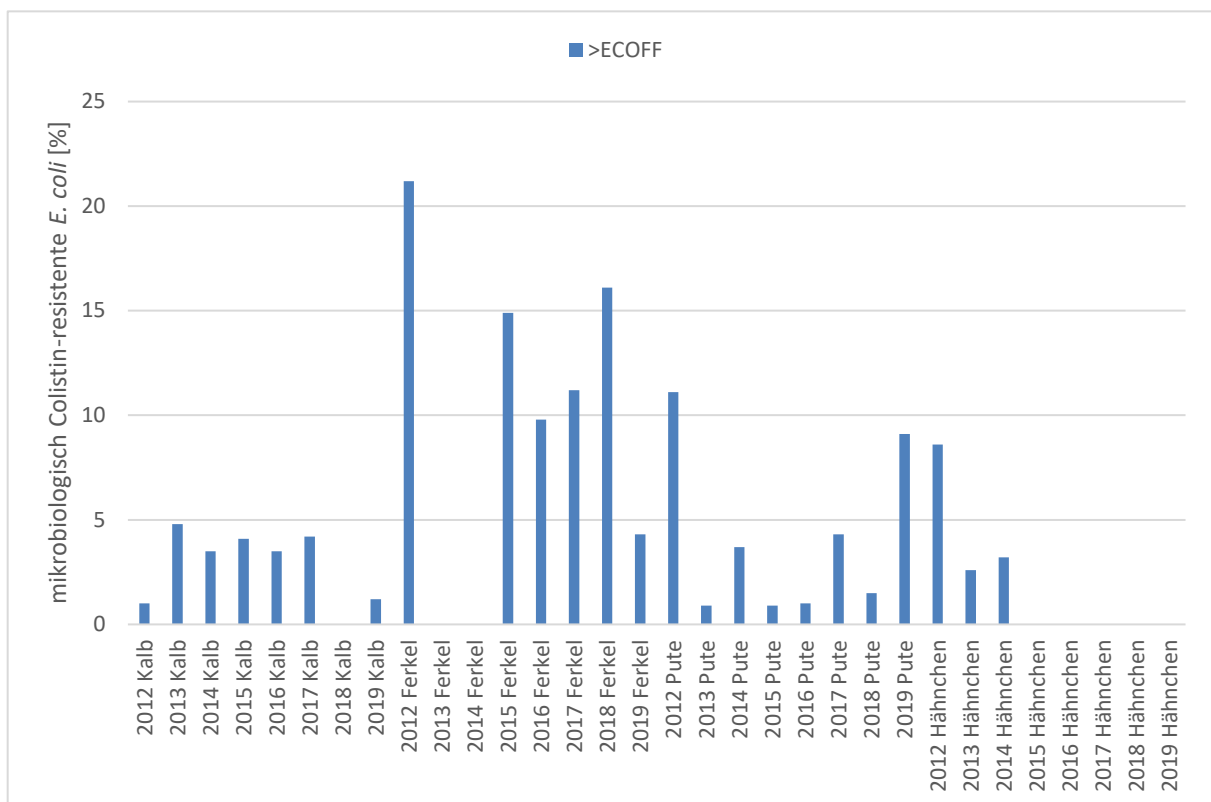


Abbildung 42: Anteil Colistin-resistenter *E. coli* Isolate bei verschiedenen Tierarten, klinische Isolate 2012-2019 mit minimaler Hemmkonzentration über 2 mg/L (ECOFF).

## 6.5. Resistenz gegen Carbapeneme

Carbapeneme sind im Gegensatz zu den bisher genannten Substanzklassen für den Einsatz beim Nutztier nicht zugelassen. Es wurde auch kein Rückstandshöchstwert definiert.

Resistenzen gegen Carbapeneme werden bei *E. coli* und *Salmonella* spp. von Nutztieren, Klein- und Heimtieren sporadisch nachgewiesen. In der Humanmedizin nimmt die Zahl an das Nationale Referenzzentrum eingesandter Carbapenem-resistenter Keime seit Jahren zu [9].

Auf europäischer Ebene werden *E. coli* aus den Lebensmittelketten auf Resistenz gegen das Carbapenem Meropenem getestet. Dies gilt auch für *E. coli*-Isolate aus dem selektiven Nachweisverfahren für Cephalosporin-resistente *E. coli*. Daneben gibt es auch ein freiwilliges spezifisches Monitoring auf Carbapenem-resistente *E. coli*, an dem Deutschland sich beteiligt. Im Rahmen dieser Monitoringaktivitäten wurden 2015, 2017 und 2019 insgesamt 6 Carbapenem-resistente *E. coli*-Isolate beim Schwein bzw. im Schweinefleisch gefunden. Die Isolate aus den Jahren 2015 und 2017 trugen das Gen für VIM-1 und wurden aus Blinddarminhalten am Schlachthof isoliert. Während das Isolat aus dem Jahre 2015 eine enge genetische Verwandtschaft zu den sporadischen Funden aus dem Zeitraum 2012/2013 aufwies [10], unterschieden sich die beiden in 2017 gefundenen Isolate hiervon. Die Isolate des Jahres 2019 wiesen drei verschiedene Gene auf: das Gen für VIM-1 wurde in einem Isolat aus einer Probe von Schweinefleisch nachgewiesen [11]. Die Gene für die Carbapenemasen OXA-48 und GES-5 wurden in Isolaten aus Kotproben von Mastschweinen nachgewiesen [12,13].

Ergänzend zu den Funden aus dem Monitoring und entsprechenden Verfolgsuntersuchungen wurden in den letzten Jahren auch ein *Salmonella*-Isolat mit dem Gen für VIM-1 aus Hackfleisch und ein *E. coli*-Isolat aus Meeresfrüchten gewonnen, die aus Italien importiert worden waren [14,15].

Nachverfolgungsuntersuchungen des positiven Funds aus dem Jahre 2015 haben gezeigt, dass diese Keime nur in sehr geringer Menge in dem Tierbestand bzw. in den Proben vorkommen [10]. Dies stellt besondere Anforderungen an die Sensitivität und die Spezifität des Nachweisverfahrens, die bisher nicht erfüllt werden. Hier wurden durch das BfR in Zusammenarbeit mit den Untersuchungseinrichtungen der Länder Forschungsarbeiten zur Verbesserung der Methode durchgeführt [16,17].

Im Rahmen des Resistenzmonitorings tierpathogener Erreger wird Imipenem als Stellvertretersubstanz für die Carbapeneme eingesetzt. Bislang wurden keine Imipenem-resistenten *E. coli*-Isolate gefunden.

## 7. Ökologische vs. konventionelle Landwirtschaft

Im Lagebild aus dem Jahr 2018 wurde über Resistenzen bei Isolaten aus konventionellen und ökologisch wirtschaftenden Milchviehbeständen und Hähnchenbeständen berichtet. In den Jahren 2018 und 2019 wurde die Resistenz von Zoonoseerregern und kommensalen Keimen aus Mastputen und deren Fleisch (2018) sowie aus Schweinefleisch (2019) aus konventioneller und ökologischer Produktion verglichen.

### 7.1. Resistenz in der Lebensmittelkette Putenfleisch

#### 7.1.1. *E. coli*

Bei der Untersuchung der Isolate aus Puten und ihrem Fleisch zeigte sich, dass die Resistenzraten in *E. coli* aus den ökologisch wirtschaftenden Herden und dem ökologisch erzeugten Fleisch niedriger waren als in denen aus den konventionellen Beständen und dem konventionell erzeugten Fleisch (Abbildungen 43 und 44). Dies galt numerisch für fast alle Wirkstoffe. Eine Ausnahme bei den Isolaten aus Tierbeständen bildeten die Cephalosporine der 3. Generation und das Azithromycin, bei denen die Resistenzraten numerisch in den Isolaten aus ökologisch wirtschaftenden Beständen höher waren. Dies ist insofern bemerkenswert, als weder Cephalosporine noch die Azyklzykline für den Einsatz bei Nutztieren zugelassen sind und somit der Einsatz dieser Substanzen nicht die Ursache für Resistenzen gegen diese Substanzen sein kann.

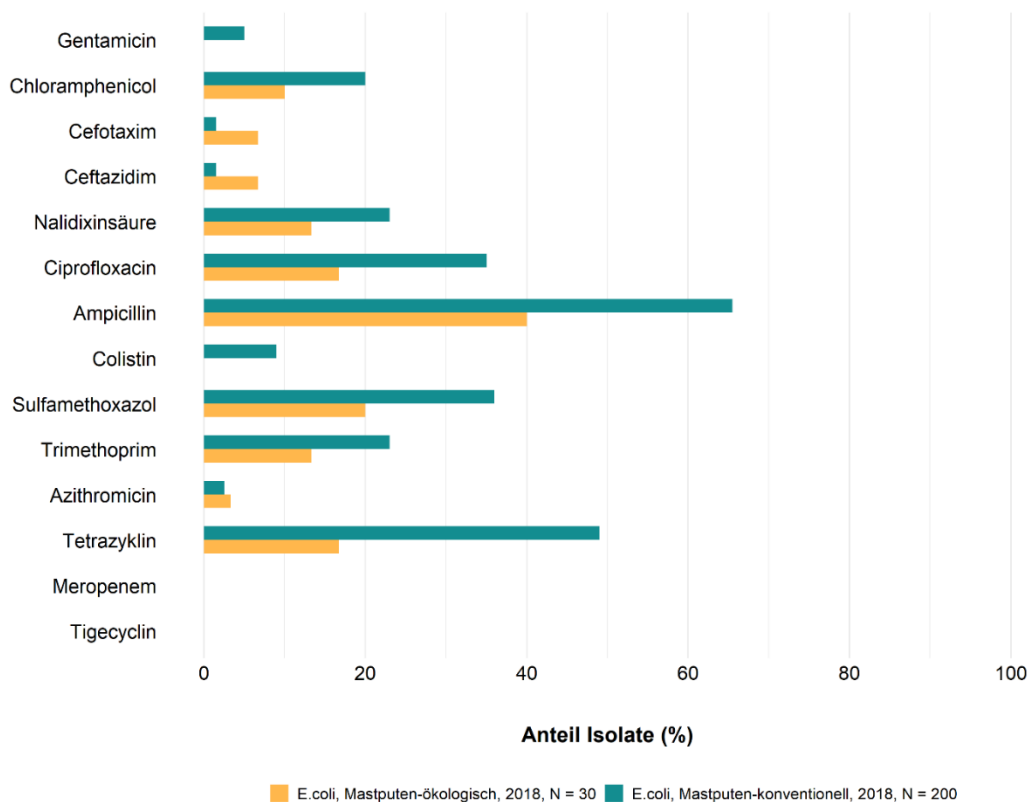


Abbildung 43: Vergleich der Resistenzraten von *E. coli* aus konventioneller und ökologischer Putenhaltung, Zoonosen-Monitoring 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.



Die Unterschiede zeigten sich analog bei der Untersuchung von Putenfleisch, wobei hier die Unterschiede bei den Cephalosporinen und dem Azithromycin nicht beobachtet wurden (Abb. 44)

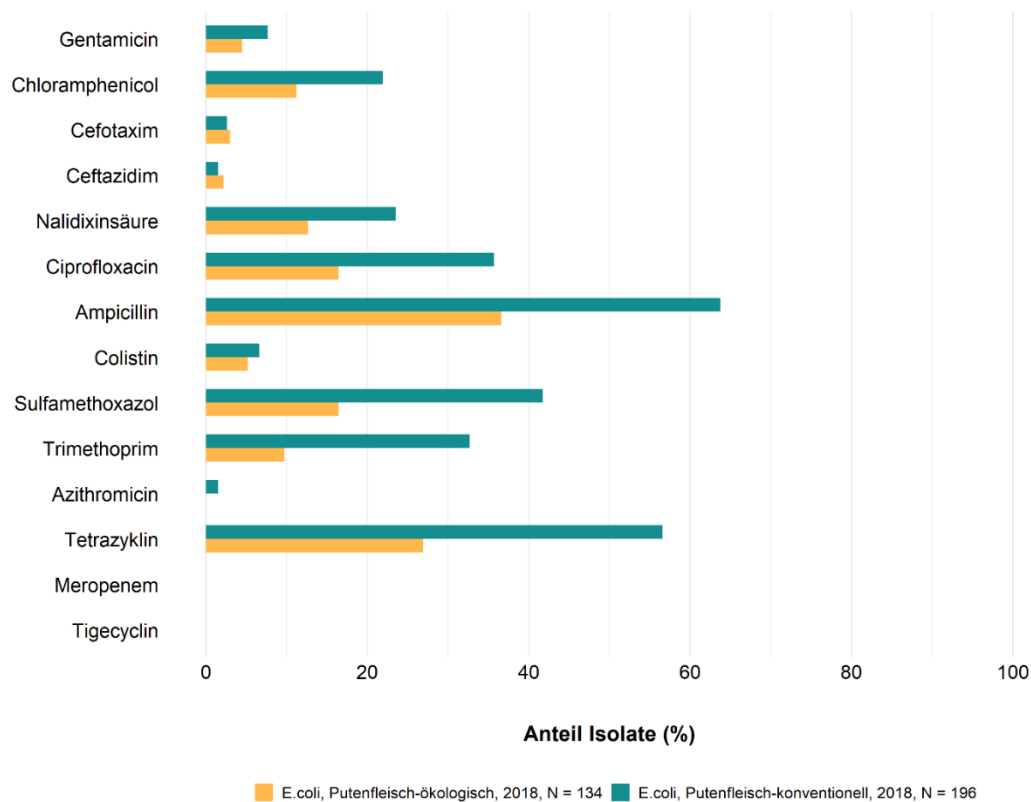


Abbildung 44: Vergleich der Resistenzraten von *E. coli* aus konventionellem und ökologisch erzeugtem Putenfleisch, Zoonosen-Monitoring 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

### 7.1.2. *Campylobacter*

Konventionell und ökologisch erzeugtes Putenfleisch wurde auch auf *Campylobacter* untersucht. Dabei zeigte sich, dass *Campylobacter* spp. häufiger auf ökologisch erzeugtem als auf konventionell erzeugtem Putenfleisch nachgewiesen werden konnte [18].

Die festgestellten Resistenzraten waren jeweils bei *C. coli* höher als bei *C. jejuni*. Bei den Isolaten von *C. jejuni* aus konventionellem Fleisch waren die Resistenzraten gegenüber den (Fluor)chinolonen und Tetrazyklin signifikant höher als bei den Isolaten aus ökologisch erzeugtem Putenfleisch. Die Resistenzraten gegenüber Streptomycin waren bei den Isolaten beider Herkünfte sehr niedrig. Gegen Gentamicin und Erythromycin resistente *C. jejuni* wurden nicht gefunden (Abbildung 45).

Die Resistenzraten zwischen Isolaten von *C. coli* aus konventioneller und ökologischer Produktion unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Abbildung 46) [18].

Dabei ist zu bedenken, dass die Zahl untersuchter Isolate deutlich niedriger als die von *C. jejuni* und damit die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied statistisch zu belegen, gering war.

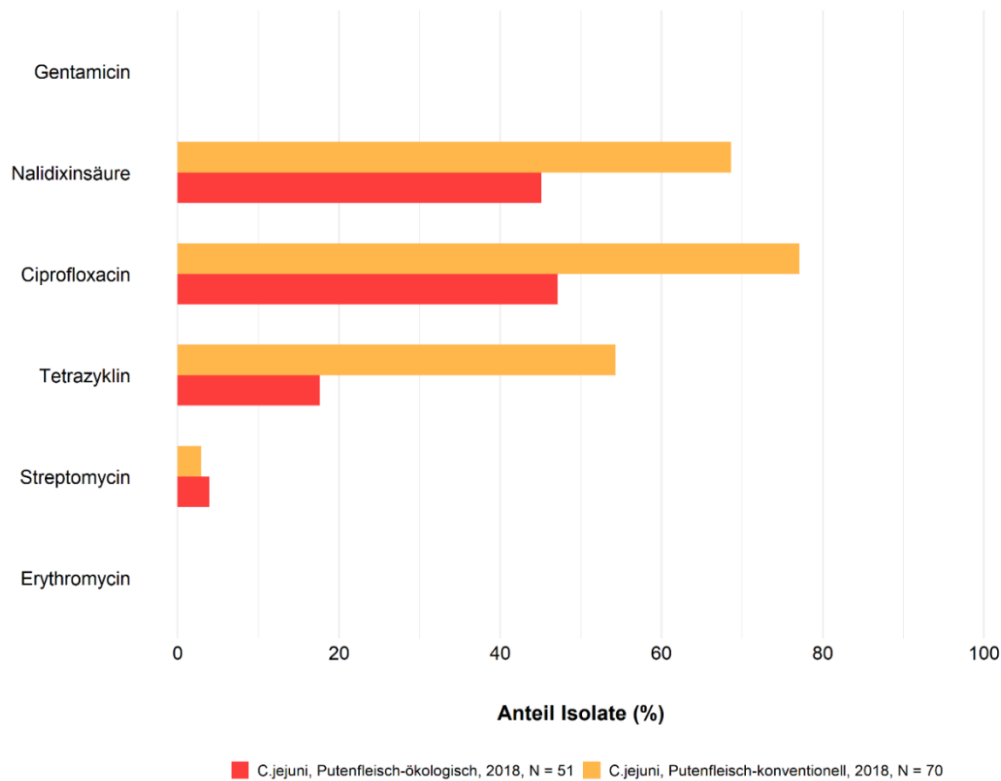


Abbildung 45: Vergleich der Resistenzraten von *C. jejuni* aus konventionell und ökologisch erzeugtem Putenfleisch, Zoonosen-Monitoring 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

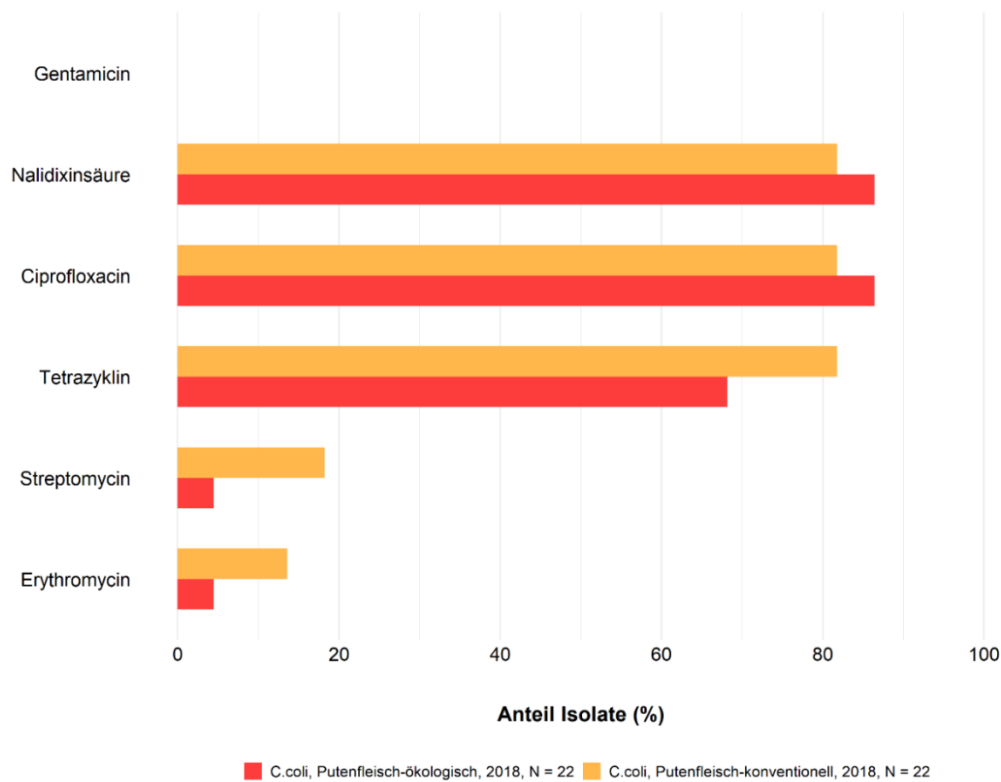


Abbildung 46: Vergleich der Resistenzraten von *C. coli* aus konventionell und ökologisch erzeugtem Putenfleisch, Zoonosen-Monitoring 2018. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

## 7.2. Resistenz in der Lebensmittelkette Schweinefleisch

Im Gegensatz zur Situation in der Lebensmittelkette Putenfleisch wurden beim Schweinefleisch weniger deutliche Unterschiede zwischen Isolaten aus Fleisch aus konventioneller und ökologischer Produktion festgestellt (Abbildung 47). Zwar waren auch hier gegenüber mehreren antimikrobiellen Substanzen höhere Resistenzraten bei Isolaten aus konventioneller Produktion zu beobachten, allerdings waren dies im Gegensatz zum Putenfleisch nur 7 (beim Putenfleisch 10) Substanzen und die Unterschiede waren weniger deutlich. Aufgrund der beim Schweinefleisch begrenzten Zahl von *E. coli*-Isolaten waren diese numerischen Unterschiede durchweg nicht signifikant.

Untersuchungen zur Resistenz von *Campylobacter* spp. wurden im Schweinefleisch aufgrund der geringen Anzahl nachgewiesener Isolate nicht durchgeführt.

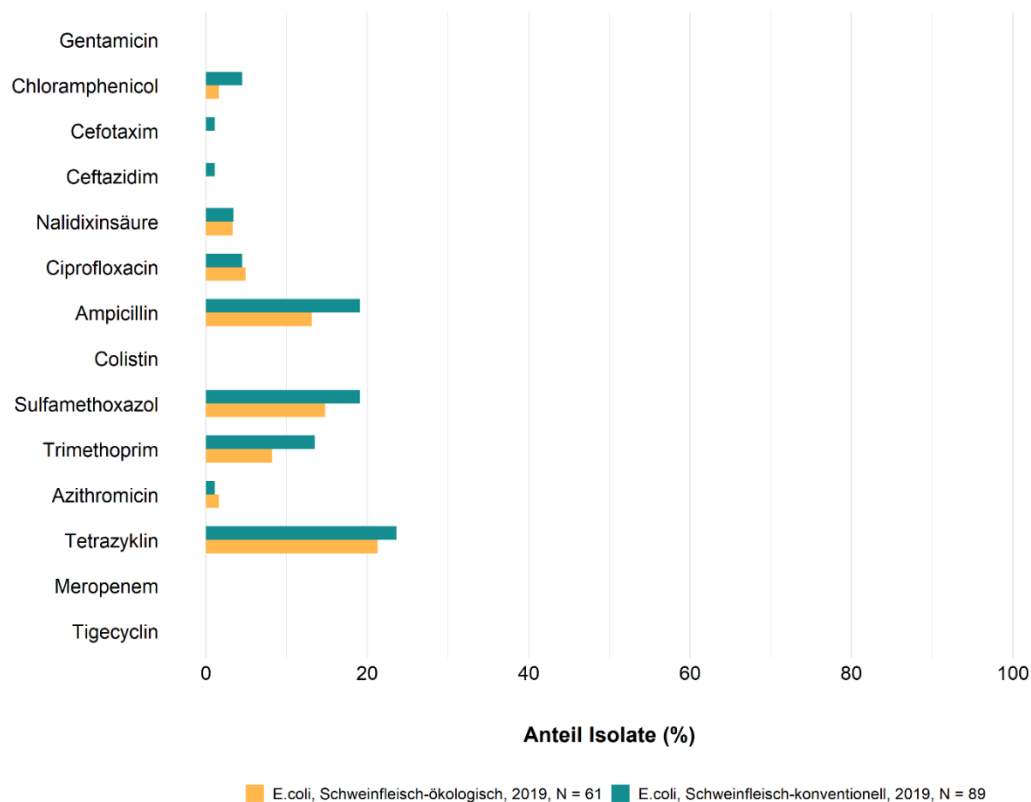


Abbildung 47: Vergleich der Resistenzraten von *E. coli* aus konventionell und ökologisch erzeugtem Schweinefleisch, Zoonosen-Monitoring 2019. Bewertung gemäß Durchführungsbeschluss 2013/652/EU.

## Literatur

1. European Medicines Agency. Categorisation of antibiotics in the European Union - Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. European Medicines Agency: Amsterdam, NL, 2020; p 73.
2. BMEL. *Bericht des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft über die Evaluierung des Antibiotikaminimierungskonzepts der 16. AMG-Novelle*; Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; 12.06.2019, 2019.
3. Mesa-Varona, O.; Kaspar, H.; Grobbel, M.; Tenhagen, B.A. Phenotypical antimicrobial resistance data of clinical and non-clinical *Escherichia coli* from poultry in Germany between 2014 and 2017. *Plos One* **2020**, *15*, e0243772, doi:10.1371/journal.pone.0243772.
4. Tenhagen, B.-A.; Käsbohrer, A.; Grobbel, M.; Hammerl, J.A.; Kaspar, H. Antibiotikaresistenz von *E. coli* aus Rinderpopulationen in Deutschland. *Tierärztliche Praxis - Ausgabe Großtiere* **2020**, *48*, 218-227.
5. WHO. WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics World Health Organization: 2019.
6. WHO. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th Revision 2018*; World Health Organisation: Genf, CH, 2019; p 52.
7. Liu, Y.Y.; Wang, Y.; Walsh, T.R.; Yi, L.X.; Zhang, R.; Spencer, J.; Doi, Y.; Tian, G.; Dong, B.; Huang, X., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* **2016**, *16*, 161-168, doi:10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
8. Irrgang, A.; Roschanski, N.; Tenhagen, B.-A.; Grobbel, M.; Skladnikiewicz-Ziemer, T.; Thomas, K.; Roesler, U.; Käsbohrer, A. Prevalence of mcr-1 in *E. coli* from Livestock and Food in Germany, 2010–2015. *Plos One* **2016**, *11*, e0159863, doi:10.1371/journal.pone.0159863.
9. Pfennigwerth, N. Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger, 2018. *Epidemiologisches Bulletin* **2019**, *2019*, 289-294, doi:10.25646/6210.
10. Irrgang, A.; Fischer, J.; Grobbel, M.; Schmoger, S.; Skladnikiewicz-Ziemer, T.; Thomas, K.; Hensel, A.; Tenhagen, B.A.; Kasbohrer, A. Recurrent detection of VIM-1-producing *Escherichia coli* clone in German pig production. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2017**, *72*, 944-946, doi:10.1093/jac/dkw479.
11. Pauly, N.; Hammerl, J.A.; Schwarz, S.; Grobbel, M.; Meemken, D.; Malorny, B.; Tenhagen, B.A.; Kasbohrer, A.; Irrgang, A. Co-occurrence of the blaVIM-1 and blaSHV-12 genes on an IncHI2 plasmid of an *Escherichia coli* isolate recovered from German livestock. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2021**, *76*, 531-533, doi:10.1093/jac/dkaa436.
12. Irrgang, A.; Pauly, N.; Tenhagen, B.A.; Grobbel, M.; Kaesbohrer, A.; Hammerl, J.A. Spill-Over from Public Health? First Detection of an OXA-48-Producing *Escherichia coli* in a German Pig Farm. *Microorganisms* **2020**, *8*, doi:10.3390/microorganisms8060855.
13. Irrgang, A.; Tausch, S.H.; Pauly, N.; Grobbel, M.; Kaesbohrer, A.; Hammerl, J.A. First Detection of GES-5-Producing *Escherichia coli* from Livestock-An Increasing Diversity of Carbapenemases Recognized from German Pig Production. *Microorganisms* **2020**, *8*, doi:10.3390/microorganisms8101593.
14. Roschanski, N.; Guenther, S.; Thi Thu Tra Vu; Fischer, J.; Semmler, T.; Huehn, S.; Alter, T.; Roesler, U. Carbapenemase producing *Escherichia coli* isolated from German retail seafood In Proceedings of 7th Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment (ARAE), Braunschweig; p. 42.
15. Borowiak, M.; Szabo, I.; Baumann, B.; Junker, E.; Hammerl, J.A.; Kaesbohrer, A.; Malorny, B.; Fischer, J. VIM-1-producing *Salmonella Infantis* isolated from swine and minced pork meat in Germany. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2017**, *72*, 2131-2133, doi:10.1093/jac/dkx101.
16. Pauly, N.; Hammerl, J.A.; Grobbel, M.; Tenhagen, B.A.; Kasbohrer, A.; Bisenius, S.; Fuchs, J.; Horlacher, S.; Lingstadt, H.; Mauermann, U., et al. ChromID((R)) CARBA Agar Fails to Detect Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae With Slightly Reduced Susceptibility to Carbapenems. *Front Microbiol* **2020**, *11*, 1678, doi:10.3389/fmicb.2020.01678.
17. Pauly, N.; Klaar, Y.; Skladnikiewicz-Ziemer, T.; Juraschek, K.; Grobbel, M.; Hammerl, J.A.; Hemmers, L.; Käsbohrer, A.; Schwarz, S.; Meemken, D., et al. Isolation Procedure for CP *E. coli* from Caeca Samples under Review towards an Increased Sensitivity. *Microorganisms* **2021**, *9*, 1105.
18. Tenhagen, B.A.; Alt, K.; Kasbohrer, A.; Kollas, C.; Pfefferkorn, B.; Naumann, S.; Wiehle, L.; Thieck, M.; Stingl, K. Comparison of Antimicrobial Resistance of Thermophilic *Campylobacter* Isolates from Conventional and Organic Turkey Meat in Germany. *Foodborne Pathog Dis* **2020**, *17*, 750-757, doi:10.1089/fpd.2020.2815.