

Stellungnahme zu den Eckpunkten (Stand 10.11.2015) für weitere Regelungen für den Einsatz von Antibiotika bei Tieren

Das Problem zunehmender Resistenzen gibt Anlass zu großer Sorge und bedarf wirksamer Gegenmaßnahmen. Die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie und die 16. AMG-Novelle enthalten wichtige Schritte, die teilweise von der Tierärzteschaft vorgeschlagen wurden und stetig weiterentwickelt werden müssen. Insofern begrüßen und unterstützen wir mit Nachdruck die Zielsetzung, eine Ausbreitung der Antibiotikaresistenz einzudämmen und die Wirksamkeit von Antibiotika zu erhalten. Die Minimierung antibiotischer Behandlungen auf das therapeutisch notwendige Maß sowie der sorgfältige Umgang mit Antibiotika werden von der Tierärzteschaft seit vielen Jahren angestrebt und praktiziert.

Die im vorliegenden Eckpunktepapier enthaltenen Maßnahmen sind allerdings aus unserer Sicht nicht geeignet, die angestrebten Ziele zu erreichen und das Resistenzproblem zu lösen.

Wir sind mit den geplanten Einschränkungen der Umwidmung und den starren Regelungen für Resistenztests nicht einverstanden. Eine Empfindlichkeitsprüfung ist immer nur ein Hinweis im Rahmen der tierärztlichen Diagnose und Therapie. Seine Bedeutung darf nicht überschätzt werden. Starre Regeln widersprechen einer guten veterinärmedizinischen Praxis und können aufgrund unzureichender Verfügbarkeit von Arzneimitteln, kostenorientierten Zulassungen für wenige Indikationen und begrenzten diagnostischen Instrumenten und Strukturen dazu führen, dass Tiere nicht mehr angemessen behandelt werden können. Die Praxisführung könnte dadurch sogar derart erschwert werden, dass viele kleine Praxen es nicht leisten können oder wollen und schließen. Politisch motivierte überzogene Anforderungen an Tierärzte und Landwirte können die vorhandenen Strukturen der Tierhaltung in Deutschland ruinieren.

Wünschenswert wäre zugunsten der Wirksamkeit und der Akzeptanz, alle Maßnahmen mit dem Ziel der Reduzierung der Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika auf europäischer Ebene abzustimmen. Wenn dies nicht zeitnah erreichbar ist, können nationale Maßnahmen zunächst vorgezogen werden.

Über arzneimittelrechtliche Regelungen hinaus sind eine Zusammenarbeit mit der **Humanmedizin** im Sinne eines One-Health-Ansatzes und flankierende **Managementmaßnahmen**, z.B. selektives Trockenstellen, weiterzuentwickeln. Eine wirkungsvolle Senkung des Arzneimittelverbrauchs ist nur durch eine deutliche Verbesserung der Tiergesundheit zu erreichen. Eine gesetzliche Verankerung der regelmäßigen tierärztlichen Bestandsbetreuung wäre in diesem Zusammenhang dringend erforderlich.

Verschiedene Vorschläge der Bundestierärztekammer zum künftigen Umgang mit Antibiotika sind einem Positionspapier zu entnehmen, das im Internet zu finden ist: http://www.bundestieraerztekammer.de/downloads/btk/fachausschuesse/Positionspapier_Resistenzen.pdf

Zu Nr. 1: Verbot der Umwidmung von Antibiotika mit besonderer Bedeutung

Die **Umwidmungsmöglichkeit** ist Teil des geltenden Arzneimittelrechts und auf den Therapienotstand beschränkt. Der Gesetzgeber hat mit § 56 a Abs. 2 und 2a AMG anerkannt, dass im Therapienotstand eine Umwidmung von Arzneimitteln erforderlich sein kann. Die Vorschrift definiert die strengen Bedingungen. Umwidmungen sind ein juristisches Konstrukt und unvermeidlich, da im begrenzten Tierarzneimittelmarkt immer wieder Therapielücken und

Lieferengpässe auftreten und viele Arzneimittel nur für eine Tierart und eine Indikation bzw. keimspezifisch zugelassen sind, weil eine Zulassung für weitere Tierarten und Indikationen für die Firmen nicht wirtschaftlich erscheint, wenngleich die Wirksamkeit für weitere Tierarten und Indikationen vorhanden ist. Aus mikrobiologischer Sicht sind solche Einschränkungen der Zulassungen meist nicht zu begründen. Weshalb eine Umwidmung, insbesondere **innerhalb derselben Tierart** zur Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen beitragen könnte, ist fachlich nicht zu begründen, da die Wirkung auf die Keime sich durch die Umwidmung nicht ändert. Da die Behandlung von kranken Tieren zu gewährleisten ist, muss es ohnehin Ausnahmen vom Umwidmungsverbot geben. Aus unserer Sicht ist das Umwidmungsverbot im Sinne der Zielsetzung keine erfolversprechende Maßnahme und vermutlich **wirkungslos, um die Ziele der 16. AMG-Novelle zu erreichen. Im Gegenteil muss mitunter umgewidmet werden, um den Einsatz eines „Reserveantibiotikums“ als einziges zugelassenes Mittel oder als Mittel mit der geringsten Wartezeit zu vermeiden – wenn es ein anderes wirksames Antibiotikum gibt. Ein solches Vorgehen sollte gefördert werden.**

Wir schlagen folglich als **alternative Lösung** vor, dass Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation nur dann eingesetzt werden dürfen, wenn ein Wirkstoff ohne besondere Bedeutung nicht wirksam wäre. Das wirksamste Mittel erzeugt den geringsten Selektionsdruck. Diese Priorisierung (**Mittel der 1. und 2. Wahl**) könnte zu einer spürbaren Verminderung des Einsatzes dieser Wirkstoffe und einer Reduzierung der Resistenzbildung führen.

Ein weiterer Vorschlag ist eine deutliche Verteuerung, z.B. durch eine besondere **Steuer**, auf Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung.

Sollten diese Vorschläge aus rechtstechnischen Gründen nicht realistisch sein, bitten wir darum, ein anderes **Anwendungsgebiet innerhalb derselben Tierart** nicht als Umwidmung im Sinne dieser Eckpunkte zu betrachten, weil derartige Umwidmungen aufgrund hoher Wirksamkeit nach klinischer Erfahrung und wegen keimspezifischer Zulassungen (s.o.) erfolgen und keinen Einfluss auf das Resistenzgeschehen haben können.

Außerdem ist die **Auswahl der Stoffe** zu hinterfragen. Es stellt sich beispielsweise die Frage, weshalb die Makrolide aufgenommen wurden, da sie hauptsächlich gegen grampositive Keime wirken und von der EMA in die Kategorie 1 (geringes Risiko für die öffentliche Gesundheit) eingestuft wurden. Der CVMP der EMA erarbeitet derzeit ein „Reflection-Paper“, das Beispiele für gerechtfertigte und ungerechtfertigte Umwidmungen nennt. Diese Arbeit könnte eine wissenschaftliche Grundlage für rechtliche Regelungen enthalten.

Überdacht werden muss bei Festhalten an Umwidmungsverboten auch die **Auswahl der Tierarten**. Pferd und Pute müssen von den Verboten ausgenommen werden. Für das **Pferd** ist nur ein einziger Wirkstoff mit besonderer Bedeutung als Tierarzneimittel zugelassen. Gilt das Umwidmungsverbot wie geplant auch für die zu den „minor species“ gezählte Tierart Pferd, so kann kein Wirkstoff aus der Gruppe der Cephalosporine der 3. Generation, kein weiterer Wirkstoff der Cephalosporine der 4. Generation, der Fluorchinolone und der Makrolide mehr bei ihnen angewendet werden. Dies würde beispielsweise dazu führen, dass noch nicht einmal die für die Behandlung von Equiden wesentlichen Stoffe (gemäß VO (EU) Nr. 122/2013) Azithromycin (Makrolid) zur Behandlung von Infektionen mit *Rhodococcus equi* und Ofloxacin (Fluorchinolon) zur Behandlung von Augeninfektionen, die gegen die üblichen ophthalmologischen Antibiotika resistent sind, umgewidmet werden dürften. Für **Puten** gibt es für viele Anwendungsgebiete keine zugelassenen Arzneimittel. Ein Umwidmungsverbot der Makrolide wäre besonders problematisch, da viele Indikationen, für deren Behandlung Makrolide gebraucht werden, bisher nicht aufgeführt sind, z.B. *Mycoplasma meleagridis* und *Mycoplasma synoviae* als klinische Erkrankung bei Huhn und Pute, sofern eine effiziente Therapie mit Tetracyclinen/Doxycyclinen nicht möglich ist.

Zu Nr. 2: Pflicht zur Erstellung eines Antibiotogramms

Die Bundestierärztekammer ist Autorin der Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln. Die Umstände bei denen ein **Antibiogramm grundsätzlich** erforderlich ist, hat die BTK in Punkt 3 Absatz 3 definiert. Selbstverständlich halten wir Antibiotogramme für eine wichtige Maßnahme zur Unterstützung der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums. Die Anforderungen der Antibiotika-Leitlinien hat das BMEL im Eckpunktepapier Nr. 2 Ziffern 1-4 übernommen, ohne jedoch, wie es in den Leitlinien durch den Einschub „grundsätzlich erforderlich“ geschehen ist, die Fälle auszunehmen, in denen ein Antibiotogramm **nicht möglich oder nicht sinnvoll** ist. Darüber hinaus wurden im Eckpunktepapier Tatbestände ergänzt, die mehrdeutig sind. Die Antibiotika-Leitlinien der BTK basieren auf dem tierärztlichen Sachverstand, der beim Umgang mit Antibiotika immer im Vordergrund stehen muss. Die Tierärzteschaft hat damit schon vor 16 Jahren vorausschauend einen Beitrag zur Minimierung von Resistenzen im Tierbereich geleistet. Die nicht wortgetreue Wiedergabe in Form einer Rechtsvorschrift wird der schwierigen Materie nicht gerecht. Unterstützt wird jedoch die Feststellung des BMEL, dass die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten „i.d.R. unverzüglich eingeleitet werden muss“.

Es müssen **Ausnahmen** vorgesehen werden für Fälle, in denen ein Antibiotogramm nicht sinnvoll erstellt werden **kann**. Die BTK ist bereit in Zusammenarbeit mit FLI und DVG eine solche Liste zu entwerfen.

Begründung:

In Fällen, in denen ein Antibiotogramm nicht erstellt werden kann, würde die Forderung nach einem Resistenztest einem Anwendungsverbot gleichkommen. Für Geflügelisolate gibt es beispielsweise keine klinischen Grenzwerte. In anderen Fällen ist eine Probenahme nicht möglich oder ein Anzüchten der Erreger gelingt nicht. Die Probleme sind ferner **tierschutzrelevant**, sofern die Probenahme mit erheblichen Belastungen oder Risiken für das erkrankte Tier verbunden ist oder die Verfahren unverhältnismäßige Kosten verursachen. Eine Kotprobenuntersuchung beim Kalb (Probenahme, Aufbereitung, Versand, Bakteriologische Untersuchung; Keimdifferenzierung und ein Antibiotogramm) kostet incl. MwSt. rund 60 €. Die Untersuchung eines Bindehautabstriches beim Hund kann 95 € kosten. Weitere und detaillierte Beispiele können wir Ihnen liefern. Es ist zu befürchten, dass Tierhalter vermeiden, tierärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn die Behandlung von Infektionskrankheiten übermäßige finanzielle Belastungen erwarten lässt. Die Verordnung muss derartige tierschutzrelevante Auswirkungen mit berücksichtigen. Der Erstellung eines Antibiotogramms wird im Eckpunktepapier eine enorme Bedeutung für eine ordnungsgemäße antibiotische Behandlung zugemessen. Es ist aber zu bedenken, dass sich daraus nur ein Hinweis ergibt, der für sich genommen, losgelöst von klinischen Krankheitserscheinungen und dem Krankheitsverlauf, keine Aussagekraft hat und in manchen Fällen auch überhaupt nicht möglich oder zweckmäßig ist.

Beispielhaft einige Fälle von schwierigen bzw. nicht durchführbaren Resistenzuntersuchungen in der Schweinepraxis sind:

1. Oberflächiges und tiefes Panaritium = klinische Diagnose
2. Rotlauf (Hautrotlauf und Gelenkrotlauf) = klinische/serologische Diagnose
3. Bei Mykoplasmen ist ein Resistenztest gar nicht möglich. Die Erreger sind nur mittels molekularbiologischer Untersuchungen nachzuweisen. Ein Antibiotogramm kann mit dieser Methode nicht durchgeführt werden.
4. Chlamydieninfektionen
5. Bei der Lawsonieninfektion ist Tylosin (Makrolid) in der Regel wirksam und Mittel der Wahl. Auf Grund des Erregers (wächst nicht auf Nährböden sondern nur intrazellulär) ist ein Resistenztest in der Routine nicht möglich.
6. Mastitis: oft unspezifische Erreger, endotoxische Prozesse
7. Listeriose
8. Leptospirose = Diagnose per Serologie bzw. PCR
9. Gesäugeaktinomykose: schwieriger kultureller Nachweis

10. Geburtsverletzungen
11. Orchitis durch Eitererreger oder Chlamydien
12. Wundinfektionen nach Kastration
13. Erkrankungen durch *Haemophilus parasuis*.

In der Geflügelpraxis:

1. Bei *Clostridium perfringens*-Infektionen (Makrolid – Tylosin) kann ein Antibiogramm durch den labortechnischen Zeitbedarf für Kultivierung und anschließenden Resistenztest frühestens nach 6 Tage vorliegen. Das im Falle eines Wirkstoffwechsels (hier zu Tylosin – Makrolid-AB) geforderte Antibiogramm kann also als Entscheidungsgrundlage für einen anderen Wirkstoff nicht herangezogen werden.
2. *Ornithobacterium rhinotracheale* und *Avibacterium paragallinarum* sind langsam wachsend und daher häufig von Begleitflora überwuchert. Die Erreger sind nur mittels molekularbiologischer Untersuchungen nachzuweisen.
3. Mycoplasmeninfektionen (s.o.)

In der Kleintierpraxis:

1. Eitrige Hepatitis, Pankreatitis
2. Bestimmte Augenerkrankungen (Uveitis, Retinitis, Entzündung des *N. optikus*, infraorbitale Speicheldrüsenentzündung, eitrige Entzündung der Augenvorderkammer, Tränendrüsenentzündung, Hornhautentzündung ohne Fremdkörpereinwirkung)
3. Bestimmte Ohrerkrankungen (z.B. Otitis media bei Hund und Katze)

Bei einigen Fällen, in denen ein Antibiogramm verpflichtend vorgeschrieben werden soll, bestehen Unklarheiten:

2. Im Falle des **wiederholten oder längerfristigen** Einsatzes eines Antibiotikums....in **regelmäßigen** Abständen

Es muss definiert werden, was ein wiederholter oder längerfristiger Einsatz ist und was regelmäßige Abstände sind.

3. Im Falle der **kombinierten Verabreichung** von Antibiotika bei einer Indikation

Es ist eine Klarstellung erforderlich, dass fixe Kombinationen nicht gemeint sind. Bestimmte zugelassene Tierarzneimittel enthalten sinnvolle fixe Kombinationen von zwei Antibiotika, z.B. Sulfonamid-Trimethoprim, Lincomycin-Spectinomycin.

4. Im Falle der Abweichung von den Vorgaben der Zulassungsbedingungen (**Umwidmung**)

Das Verbot der Umwidmung für „Antibiotika mit besonderer Bedeutung“ macht durch diese Vorschrift noch weniger Sinn. Wenn die Wirksamkeit mithilfe eines Antibiotogramms belegt wurde, sollte deren Anwendung auch erlaubt sein.

Die Vorgabe muss sich auf die in Nr. 1 des Eckpunktepapiers genannten Tierarten beschränken, für die ausreichend Antibiotika zugelassen sind. Bei Tierarten, für die wenige- oder keine antimikrobiell wirksamen Arzneimittel zugelassen sind (dazu gehören auch Pferd, Pute und Schaf), würde eine Antibiotogramm-Pflicht bei Umwidmungen bedeuten, dass bei fast jeder bzw. jeder Antibiotika-Anwendung ein Antibiotogramm anzufertigen ist. Außerdem darf ein anderes Anwendungsgebiet innerhalb derselben Tierart nicht als Umwidmung im Sinne dieser Eckpunkte betrachtet werden, da dies hinsichtlich eines erhöhten Resistenzrisikos fachlich nicht zu begründen ist.

5. Sofern in der **Packungsbeilage** die Durchführung eines Antibiotogramms vor einer Anwendung empfohlen wird

Fast alle für Tiere zugelassenen Antibiotika enthalten diese Empfehlung, wenn der gesamte Text der Fachinformation zugrunde gelegt wird. Daher führt diese Anforderung alle anderen ad absurdum und muss entfallen.

6. Bei der Anwendung von Wirkstoffen mit **besonderer Bedeutung für die Humanmedizin**

Die Definition dieser Wirkstoffe ist zur Erfüllung dieser Regel zwingend erforderlich. Die beanspruchten Wirkstoffe wechseln, sie wirken in speziellen Situationen besonders gut und sind

meist gar nicht für die Anwendung in der Tiermedizin zugelassen (z.B. Carbapeneme, WHO-Liste). Die **Erstellung einer differenzierten Liste** mit antimikrobiell wirksamen Stoffen oder Stoffgruppen mit Anwendungsbeschränkungen wird daher unterstützt. Im Hinblick auf die Erstellung einer solchen Liste wird vorgeschlagen, die Forderung in EMA/381884/2014 für Kat.3-Antibiotika (Wirkstoffgruppen: Carbapeneme, Cyclische Ester, Glykopeptide, Monobactame, Oxazolidinone, Carboxy-Penicilline, Ureido-Penicilline) als Grundlage zu nehmen. Die Humanmedizin sollte zudem befragt werden, welche in der Tiermedizin verwendeten Wirkstoffe für sie besondere Bedeutung haben. Die Bundesärztekammer hat auf Anfrage mitgeteilt, dass eine Priorisierung von Antibiotikaklassen oder die Benennung bestimmter Antibiotika schwer möglich erscheint, weil deren Einsatz indikations- und erregere-/resistenzspezifisch erfolgt.

7. Beim Auftreten **neuer Krankheitsbilder** in einem Betrieb

Es muss klargestellt werden, dass Einzeltiere nicht gemeint sein können. Es ist unverständlich, was mit „neuen Krankheitsbildern“ gemeint ist. Ist es ein unbekanntes oder neues Krankheitsbild oder ein neuer Erreger? Nach welchem Zeitraum und in welcher Hinsicht ist ein Erreger im Bestand „neu“? Beim Wechsel des Tierarztes ist zunächst jedes Krankheitsbild neu. Wir vermuten, dass eine Erkrankung gemeint ist, die von infektionsepidemiologischen Untersuchungen nicht abgedeckt ist. Zumindest in der Begründung der Verordnung sollte dies erläutert werden.

Zu Nr. 3: Anforderungen an die Durchführung von Antibiogrammen

Anforderungen an die Durchführung von Antibiogrammen halten wir für zweckmäßig, da die Qualität der Testverfahren und der Labore sehr unterschiedlich sind. Die Methoden zur Empfindlichkeitsbestimmung und Diagnostik müssen jedoch entscheidend verbessert und vereinheitlicht werden, bevor man sie verpflichtend vorschreiben kann. Art und Umfang der Probenahme hängt vom einzelnen Fall ab. Eine statistisch repräsentative Probenahme ist weder sinnvoll noch durchführbar. Die Regelungen dürfen auch nicht dazu führen, dass Antibiogramme nur noch von einigen wenigen Laboren angefertigt werden können. Ein Kuriersystem zum Transport von Proben besteht nicht. Die Kosten der Labordiagnostik dürfen nicht dazu führen, dass der Tierhalter diese und die empfohlene Behandlung verweigert. Dies wäre tierschutzrelevant. Außerdem ist zu bedenken, dass für viele veterinärmedizinisch relevante Erreger anerkannte validierte Methoden zur quantitativen In-vitro Empfindlichkeitsprüfung fehlen, insbesondere fehlen Testmethoden für das Geflügel und für Fische. Des Weiteren existieren für eine Vielzahl der zugelassenen Wirkstoffe keine klinischen Grenzwerte für die entsprechenden Kombinationen aus Wirkstoff/bakteriellem Erreger/Tierart/betroffenem Organsystem. Eine Verbesserung der verfügbaren Diagnostik wäre erforderlich, um die Erreger und das wirksamste Mittel häufiger identifizieren zu können. Hier besteht noch Forschungsbedarf.

Wir halten es für sinnvoll und schlagen vor, verlässliche, praktikable und anerkannte Normen für die Durchführung von Antibiogrammen unter Beteiligung von Laboren, Tierärzten und Tierhaltern zu erarbeiten und außerhalb der TÄHAV zu beschreiben. Dies ermöglicht eine regelmäßige Anpassung an den Stand der Wissenschaft. In der TÄHAV könnte darauf Bezug genommen werden.

Berlin, den 1. Februar 2016

Die Bundestierärztekammer ist eine Arbeitsgemeinschaft der 17 Landes-/Tierärztekammern in Deutschland. Sie vertritt die Belange aller rund 39.000 Tierärztinnen und Tierärzte, Praktiker Amtsveterinäre, Wissenschaftler und Tierärzte in anderen Berufszweigen gegenüber Politik, Verwaltung und Öffentlichkeit auf Bundes- und EU-Ebene.