

## Resistenzproblematik in der Veterinärmedizin

**Stefan Schwarz\***

Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler-Institut, Neustadt-Mariensee

### Grundlagen der antimikrobiellen Resistenz

Der Begriff „Resistenz“ bezeichnet eine graduell variierende Unempfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen. Der Grad der Unempfindlichkeit, messbar als minimale Hemmkonzentration (MHK), variiert dabei in Abhängigkeit von: (a) den zu untersuchenden Wirkstoffen, (b) den zu untersuchenden Bakterien und (c) den jeweils vorliegenden Resistenzmechanismen. Hieraus ergibt sich, dass Aussagen zur bakteriellen Resistenz gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen eine ausgesprochen feindifferenzierte Betrachtungsweise zugrunde liegen sollte. Zur Bewertung der Empfindlichkeit/Resistenz im diagnostischen Labor dienen klinische Grenzwerte, die Prognosen hinsichtlich des Therapieerfolgs beim Einsatz eines bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffs erlauben (Bywater *et al.* 2006). Erworbene Resistenz gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen ist eine für einzelne Bakterienstämme spezifische Eigenschaft, die entweder auf resistenzvermittelnden Mutationen chromosomaler Gene oder auf dem Erwerb von Resistenzgenen beruht. Resistenzgene sind häufig auf mobilen DNA-Elementen, wie Plasmiden, Transposons oder Genkassetten (integriert in Integrons), lokalisiert und lassen sich durch Gentransfermechanismen horizontal zwischen Bakterien übertragen. Die Genprodukte der Resistenzgene können entweder Resistenz gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder Vertretern der gleichen Wirkstoffklasse, Resistenz gegenüber Vertretern unterschiedlicher Wirkstoffklassen oder aber Resistenz gegenüber strukturell und funktionell verschiedenen antimikrobiellen Wirkstoffen und anderen Substanzen vermitteln (Schwarz *et al.* 2005).

Mobile genetische Elemente spielen eine Schlüsselrolle bei der Ausbreitung von Resistenzgenen bei den meisten veterinärmedizinisch, humanmedizinisch und zoonotisch bedeutsamen Bakterien. Der Transfer über Spezies- und Gattungsgrenzen ist für die rasche Ausbreitung von Resistenzgenen innerhalb einer bakteriellen Mischpopulation, wie sie im Darm, Respirationstrakt oder auf der Haut von Menschen und Tieren zu finden ist, von großer Bedeutung. Für einen effizienten Transfer sind verschiedene Faktoren unverzichtbar: (a) die Resistenzgene müssen auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert sein, (b) es muss ein enger räumlicher Kontakt zwischen den Bakterien bestehen und (c) ein entsprechender Selektionsdruck, welcher im Wesentlichen auf der Anwendung der entsprechenden antimikrobiellen Wirkstoffe beruht, ist erforderlich.

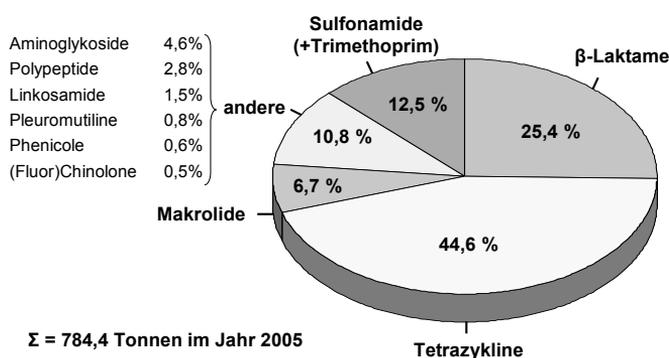
### Antibiotikaaanwendung in der Veterinärmedizin

Da die Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe maßgeblich den auf die Bakterien einwirkenden Selektionsdruck bestimmt, ist es wichtig Daten für den Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe in der Veterinärmedizin zu kennen. Erste im Rahmen der GERMAP-Studie publizierte Daten zum Antibiotikaverbrauch im Veterinärbereich gehen auf eine Initiative des Bundesverbands für Tiergesundheit (BfT) zurück. Die hierbei ermittelten Daten für die Jahre 2003 und 2005 zeigten für

---

\* stefan.schwarz@fli.bund.de

veterinärmedizinisch genutzte antimikrobielle Wirkstoffe Verkaufszahlen von 724,2 t (2003) und 784,4 t (2005). In beiden Jahren stellten Tetracycline (53,2 % bzw. 44,6 %), gefolgt von  $\beta$ -Lactamen (21,5 % bzw. 25,4 %), Sulfonamiden inkl. Trimethoprim (9,9 % bzw. 12,5 %) und Makroliden (5,3 % bzw. 6,7 %) die am häufigsten eingesetzten antimikrobiellen Wirkstoffklassen dar (www.bft-online.org). Diese 4 Wirkstoffklassen repräsentierten in beiden Jahren nahezu 90 % aller für die veterinärmedizinische Nutzung verkauften antimikrobiellen Wirkstoffe. Neuere Wirkstoffe wie die Fluorchinolone waren nur mit einem geringen Anteil von 0,48 % bzw. 0,47 % vertreten. Auch wenn die Verkaufszahlen nicht notwendigerweise den Verbrauchszahlen entsprechen müssen, so geben diese Daten doch einen Einblick in die Mengenverhältnisse bei der Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe in der Veterinärmedizin in Deutschland.



**Abb. 1:**  
Verkaufszahlen für  
Veterinärantibiotika in  
Deutschland 2005

### Empfindlichkeitsstatus veterinärmedizinisch relevanter bakterieller Infektionserreger

Die jüngsten Daten zur Bestimmung der Resistenzsituation im Veterinärbereich basieren auf den Ergebnissen des vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) durchgeführten Nationalen Resistenzmonitorings GERM-Vet sowie den Resultaten der in den Jahren 2004–2006 durchgeführten BfT-GermVet-Studie. Supplementiert werden diese Daten durch zusätzliche Ergebnisse wirkstoffspezifischer Monitoringstudien. Während in GERM-Vet ausschließlich Bakterien von lebensmittelliefernden Tieren untersucht wurden, lag der Fokus der komplementären BfT-GermVet-Studie auf Bakterien der Tierarten Hund, Katze und Pferd. In beiden Studien wurden Isolate von akut erkrankten Tieren aus definierten Krankheitsprozessen gegenüber einer Vielzahl veterinärmedizinisch zugelassener antimikrobieller Wirkstoffe getestet. Die Durchführung der Empfindlichkeitsprüfung mittels Bouillon-Mikrodilution sowie die Auswertung der Ergebnisse folgte den Richtlinien bzw. den klinischen Grenzwerten des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Die Verwendung des Verfahrens der Bouillon-Mikrodilution ermöglichte die Erarbeitung quantitativer Daten zur Bestimmung des Empfindlichkeitsstatus, die im Gegensatz zu den qualitativen Ergebnissen des Agardiffusionstests Aussagen darüber erlauben, wie empfindlich bzw. resistent ein bestimmter Erreger gegenüber einem bestimmten antimikrobiellen Wirkstoff ist (Schwarz *et al.* 2003). Solche quantitativen Daten ermöglichen über die Jahre detaillierte Aussagen zur Resistenzentwicklung. Die Daten aus der BfT-GermVet-Studie und ausgewählte Daten aus GERM-Vet wurden im Herbst 2007 in einem Sonderheft der Berliner und Münchener Tierärztlichen Wochenschrift publiziert und sind diesem zu entnehmen.

In Tabelle 1 ist exemplarisch der Empfindlichkeitsstatus von 100 *Escherichia coli*-Isolaten aus Infektionen des Urogenitaltrakts von Hund/Katze gegenüber ausgewählten antimikrobiellen Wirkstoffen dargestellt.

**Tabelle 1:** Ausgewählte Resistenzdaten aus der BfT-GermVet Studie für 100 *Escherichia coli*-Isolate aus Infektionen des Urogenitaltrakts von Hund/Katze (Grobbel *et al.* 2007)

	MHK-Werte in mg/L											em- pfind- lich (%)	inter- mediär (%)	re- sistent (%)		
	≤0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128				256	≥512
<b>AMP</b>	0	0	0	9	50	16	1	0	0	0	24			76	0	24
<b>AMC</b>	0	0	0	0	31	45	21	2	1					97	2	1
<b>CEZ</b>	0	0	0	29	56	10	2	2	0	1				97	2	1
<b>TET</b>	0	0	0	56	28	0	1	0	1	3	11			84	1	15
<b>GEN</b>	0	0	10	68	18	1	1	0	1	0	1	1		96	1	3
<b>CHL</b>		0	0	0	0	17	73	3	0	0	0	7		90	3	7
<b>ENR</b>	89	0	4	0	0	0	0	3	4					93	0	7
<b>SMZ</b>			0	0	0	3	20	37	16	5	0	1	18	82	-	18
<b>SXT</b>	85	1	3	0	0	0	0	0	0	11				89	-	11

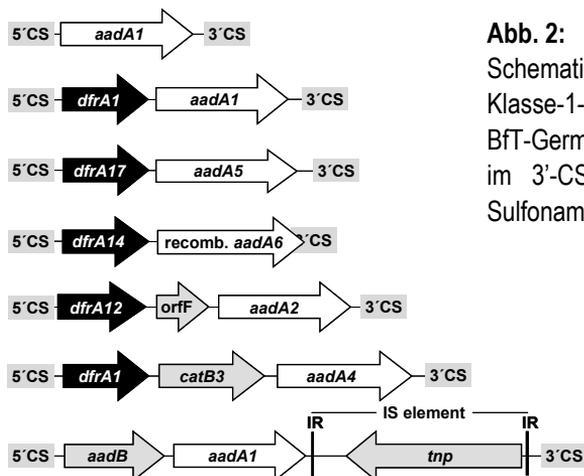
Abkürzungen: AMP (Ampicillin); AMC (Amoxicillin/Clavulansäure 2:1); CEZ (Cefazolin); TET (Tetracyclin); GEN (Gentamicin); CHL (Chloramphenicol); ENR (Enrofloxacin); SMZ (Sulfamethoxazol); SXT (Sulfamethoxazol/Trimethoprim 19:1); die Werte für die beiden Wirkstoffkombinationen AMC und SXT sind als Werte für Amoxicillin bzw. Trimethoprim angegeben.

Die weißen Felder geben den Testbereich an. Die Zahlen in den grauen Feldern zeigen die Isolate an, die noch in der höchsten Testkonzentration gewachsen sind; ihr MHK-Wert gilt als ≥ der Konzentration im betreffenden grauen Feld.

Die schwarzen Balken geben die Trennung zwischen den MHK-Bereichen empfindlich-intermediär-resistent bzw. empfindlich-resistent an.

Bei den insgesamt 424 *E. coli*-Isolaten aus der BfT-GermVet-Studie wurden am häufigsten Resistenzen gegenüber Sulfamethoxazol (15–59 %) gefolgt von Ampicillin (14–39 %), Tetracyclin (14–54 %) und Sulfamethoxazol/Trimethoprim (9–41 %) festgestellt (Grobbel *et al.* 2007). Weiterführende molekularbiologische Untersuchungen zu den an der Sulfonamidresistenz beteiligten Genen identifizierten die Resistenzgene *sul1*, *sul2* und *sul3* alleine oder in verschiedenen Kombinationen bei 121 der insgesamt 125 sulfonamidresistenten *E. coli*-Isolate (Kadlec & Schwarz 2008). Basierend auf der Kenntnis, dass das Gen *sul1* im 3'-konservierten Bereich von Klasse 1-Integrans vorkommt, wurden die entsprechenden *E. coli*-Isolate auf die Präsenz von Integrans untersucht. Hierbei wurden Klasse 1-Integrans, die über eine Vielzahl unterschiedlicher Resistenzgenkassetten verfügten, identifiziert und sequenziert (Abb. 2). Am häufigsten wurden Genkassetten mit unterschiedlichen *dfra*- (Trimethoprimresistenz) und *aadA*-Varianten (kombinierte Resistenz gegenüber Streptomycin und Spectinomycin), seltener hingegen solche mit *aadB*-Genen für kombinierte Resistenz gegenüber Gentamicin und Kanamycin gefunden. Die meisten dieser Integrans wurden zudem auf konjugativen Plasmiden gefunden, die aus eigener Kraft von einer Bakterienzelle in eine andere wechseln können.

Dieses Beispiel zeigt, dass weiterführenden Untersuchungen zur Genetik der Resistenz von großer Relevanz sind, da sie detaillierte Auskunft darüber geben, welche Resistenzgene miteinander gekoppelt auf mobilen genetischen Elementen vorliegen und somit auch gemeinsam übertragen werden können. Im Falle der *sul1*-vermittelten Sulfonamidresistenz wird unter dem durch die Anwendung von Sulfonamiden erfolgten Selektionsdruck nicht nur das *sul1*-Gen selektiert, sondern das *sul1*-tragende Plasmid mit dem entsprechenden Integron. Dies bedeutet, dass im gleichen Prozess neben der Sulfonamidresistenz auch Resistenzen gegenüber Trimethoprim, Streptomycin/Spectinomycin und/oder Gentamicin/Kanamycin co-selektiert werden, ohne dass ein Selektionsdruck durch die Anwendung von Trimethoprim oder Aminoglykosiden bestehen muss.



**Abb. 2:**

Schematische Darstellung der Genkassetten in Klasse-1-Integrons bei *E. coli*-Isolaten aus der BfT-GermVet Studie (Kadlec & Schwarz 2008); im 3'-CS der Integrons befindet sich das Sulfonamidresistenzgen *sul1*

## Fazit

Die antimikrobielle Resistenz bakterieller Erreger ist ein anspruchsvolles und sich ständig weiter entwickelndes Gebiet in der Schnittmenge zwischen Forschung und Praxis. Grundkenntnisse über die bei Bakterien vorkommenden Resistenzmechanismen sind für die in der Praxis tätigen Tierärzte unerlässlich, da sie zu einem größeren Verständnis der bei den Bakterien ablaufenden Überlebensstrategien beitragen und die Einsicht der Notwendigkeit eines verantwortungsbewussten Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe fördern. Da die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfungen richtungsweisend für viele Therapieansätze sind, kommt der korrekten Durchführung der Testung und der Auswertung der Ergebnisse eine Schlüsselposition zu. Kenntnisse zur Genetik der antimikrobiellen Resistenz sind vor allem unter dem Aspekt der Co-Selektion und Transferabilität von Resistenzgenen eine unverzichtbare Ergänzung zu den MHK-Daten aus den Monitoringprogrammen.

## Literatur

1. Bywater R, Silley P, Simjee S (2006): Antimicrobial breakpoints – definitions and conflicting requirements. *Vet Microbiol.* 118:158-159.

2. Grobbel M, Lübke-Becker A, Alešik E, Schwarz S, Wallmann J, Werckenthin C, Wieler LH (2007): Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from swine, horses, dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 120:391-401.
3. Kadlec K, Schwarz S (2008): Analysis and distribution of class 1 and class 2 integrons and associated gene cassettes among *Escherichia coli* isolates from swine, horses, cats and dogs collected in the BfT-GermVet monitoring study. J Antimicrob Chemother. 62:469-473.
4. Schwarz S, Alešik E, Grobbel M, Lübke-Becker A, Wallmann J, Werckenthin C, Wieler LH (2007): The BfT-GermVet monitoring program-aims and basics. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 120:357-362.
5. Schwarz S, Böttner A, Hafez HM, Kehrenberg C, Kietzmann M, Klarmann D, Klein G, Krabisch P, Kühn T, Luhofer G, Richter A, Traeder W, Waldmann K-H, Wallmann J, Werckenthin C (2003): Empfindlichkeitsprüfung bakterieller Infektionserreger von Tieren: Methoden zur *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und deren Eignung in Hinblick auf die Erarbeitung therapeutisch nutzbarer Ergebnisse. Berl Münch Tierärztl Wschr 116:353-361.
6. Schwarz S, Cloeckert A, Roberts MC (2005): Mechanisms and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Aarestrup FM (ed.): Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin, American Society for Microbiology, ASM Press, 73-98.

## **Resistenzproblematik in der Veterinärmedizin: Die aktualisierten Antibiotika-Leitlinien – tierärztliche Besonderheiten für Kleintiere**

**Katrin Hartmann\***

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Bei Kleintieren (Hunden und Katzen) stellt sich die Resistenzproblematik weitestgehend anders dar als bei anderen Tierarten. Dies liegt natürlich vor allem daran, dass Hunde und Katzen (in Deutschland) nicht zu den lebensmittelliefernden Tieren gehören und somit nicht so strengen Auflagen unterliegen wie Nutztiere. So ist bei Hunden und Katzen die Umwidmung humanmedizinischer Antibiotika erlaubt und wird auch sehr häufig angewendet. Dies ist auch unbedingt notwendig, da beispielsweise Antibiotika zur intravenösen Applikation, die bei Intensivpatienten unerlässlich sind, weitgehend fehlen. In speziellen Therapiesituationen kann sich also in der Kleintiermedizin die Frage nach einer Umwidmung von für andere Indikationen oder andere Tierarten oder für den Menschen zugelassenen Wirkstoffen stellen. Grundsätzlich ist festzustellen, dass es zwingend notwendig ist, vor einer eventuellen Umwidmung zu prüfen und schlüssig mittels Antibiotogramm zu belegen, dass kein für die entsprechende Indikation zugelassener antimikrobieller Wirkstoff für eine Therapie zur Verfügung steht. Für bestimmte Therapiesituationen kann es sich aber herausstellen, dass ein für diese Tierarten zugelassener Wirkstoff in einer für die Ausnahmesituation notwendigen Darreichungsform nicht zur Verfügung steht. In diesem Fall wird es notwendig, einen für Hunde und/oder Katzen zugelassenen Wirkstoff in einem nicht für diese Tierarten zugelassenen Präparat einzusetzen, um die fehlende Darreichungsform zu ergänzen. Eine Umwidmung von nicht für Hunde und Katzen zugelassenen Wirkstoffen sollte aber bei sorgfältiger Diagnostik und Abwägung nur die Ausnahme sein.

Antibiotika gehören zu den veterinärmedizinisch am häufigsten eingesetzten Arzneistoffen, eine Tatsache, die sich aus der Vielzahl und Häufigkeit therapiebedürftiger bakterieller Infektionserkrankungen bei unseren Haustieren ergibt. Für Hunde und Katzen sind zur systemischen Anwendung etwa 35 Wirkstoffe aus 14 Wirkstoffklassen als Monopräparat oder in Kombination zugelassen. Zusätzlich zu Monopräparaten, die lediglich einen Wirkstoff enthalten, befinden sich auch verschiedene Kombinationspräparate auf dem Markt. Mit Ausnahme der festen und sinnvollen Kombinationen Amoxicillin/Clavulansäure und Trimethoprim/Sulfonamid stehen jedoch für die bei Hunden und Katzen zugelassenen Wirkstoffkombinationen keine Grenzwerte und generell wenige Daten zu Ergebnissen von *In-vitro*-Empfindlichkeitsbestimmungen zur Verfügung. Es ist außerdem zu beachten, dass die Mischungsverhältnisse der Kombinationen bei den verschiedenen Präparaten variieren können und zudem keine Referenzbereiche für die zur Qualitätskontrolle bei der Empfindlichkeitsprüfung mitgeführten Kontrollstämme existieren. Darüber hinaus ist nach den „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln“ der Einsatz einer Kombination von Wirkstoffen nur gerechtfertigt, wenn nachgewiesen wurde, dass ein einzelner Wirkstoff zum Erreichen des Therapieziels nicht vorhanden ist. Daher sollten Wirkstoffkombinations-

---

\* hartmann@uni-muenchen.de

präparate (mit Ausnahme von Amoxicillin/Clavulansäure und Trimethoprim/Sulfonamid) möglichst nur nach strenger Indikation verwendet werden.

Der Einsatz von Antibiotika ist nur gerechtfertigt, wenn der Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit eine bakterielle Infektion zugrunde liegt. Um eine Aussage darüber zu erhalten, bedarf es entsprechender klinischer und labordiagnostischer Untersuchungen. Fieber und gestörtes Allgemeinbefinden sind allein noch kein Grund für eine Antibiose. Fieber kann zahlreiche andere Ursachen haben, die ursächlich in Frage kommen und abgeklärt werden sollten (z.B. virale Infektionen, Tumoren, Autoimmunkrankheiten), und das gestörte Allgemeinbefinden ist in der Regel die Folge des Fiebers. Spricht der Patient nicht auf Antibiose an, trotz Verdacht auf eine bakterielle Infektion, ist kritisch zu hinterfragen, ob die Erkrankung möglicherweise andere Ursachen haben könnte, die nur durch weiterführende Untersuchungen diagnostiziert werden können. Ein Therapieversagen ist meist nach einer 4- bis 5-tägigen antibakteriellen Behandlung erkennbar, denn in der Regel zeigt sich bei einer effektiven antibiotischen Behandlung erst nach 2–3 Tagen eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Bakterizid wirkende Antibiotika lassen eine schnellere Besserung erwarten (nach 1–2 Tagen) als solche mit bakteriostatischem Wirktyp (2–3 Tage). Auch die Art und Menge des Erregers, die Lokalisation der Infektion, die Dauer der Erkrankung und der Immunstatus des Patienten nehmen Einfluss auf die Zeit bis zum Abklingen der Symptome. Als Faustregel kann gelten, dass nach 4–5 Tagen eine Aussage über das Vorliegen eines Therapieversagens getroffen werden kann.

Leider werden in der Kleintierpraxis sehr oft Antibiotika angewendet ohne klare Indikationsstellung und ohne Resistenzprüfung. Die *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung („Resistenztest“), z.B. durch das Verfahren der „Bouillon-Mikrodilution“, liefert wichtige Informationen für die Auswahl geeigneter Antibiotika und über die Erfolgsaussichten. Allerdings ist nicht jedes „Therapieversagen“ mit einer Antibiotikaresistenz gleichzusetzen, weil die klinische Wirksamkeit (*In-vivo*-Wirksamkeit) eines Antibiotikums nicht allein durch seine *In-vitro*-Wirksamkeit im Resistenztest bestimmt wird. Vielmehr sind zusätzliche Faktoren für die erfolgreiche Therapie wichtig, wie pharmakokinetische Charakteristika des Antibiotikums unter Berücksichtigung der Eignung der galenischen Zubereitung des Präparats und der am Infektionsherd vorherrschenden physikalischen und biochemischen Verhältnisse, wie pH-Wert, Sauerstoffgehalt und Durchblutungsrate. Misserfolge einer antibiotischen Therapie können also verschiedene Ursachen haben. Bakteriologische Untersuchungen zur Erregeridentifizierung und Bestimmung der *In-vitro*-Empfindlichkeit des ursächlichen Keims reduzieren die Gefahr eines Therapieversagens. Daher sollte nach Möglichkeit immer vor der Verabreichung eines Antibiotikums Probenmaterial für die mikrobiologische Diagnostik entnommen und an entsprechende Untersuchungseinrichtungen eingeschickt werden. Zwingend erforderlich ist dies vor allem im Falle einer Umwidmung zur Dokumentation eines Therapienotstands.

Insbesondere septische Infektionen stellen große Anforderungen an die Antibiose. Fast jede lokalisierte Infektion kann sich über den Blutstrom verbreiten und zu einer Bakteriämie führen. Stammt die Infektion aus der Mundflora, werden am häufigsten gramnegative Bakterien, wie Pasteurellen oder Pseudomonaden, grampositive Kokken und/oder Anaerobier gefunden. Wenn der Gastrointestinaltrakt oder der Genitaltrakt als Primärherd dienen, sind gramnegative Stäbchen und anaerobe Bakterien am häufigsten. Bei Harnwegsinfektionen werden meist gramnegative Bakterien, insbesondere Enterobakterien, gefunden. Hautinfektionen und Abszesse sind häufiger mit grampositiven Bakterien assoziiert. Bei Abszessen aufgrund von Bissen sind oft zusätzlich anaerobe

Bakterien beteiligt. Die Primärherde bestimmen das Erregerspektrum. In einer an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführten retrospektiven Studie wurden Daten von 938 Hunden und 292 Katzen mit Verdacht auf Sepsis untersucht. Ziel der Studie war es, die Bakterienverteilung bei Hunden und Katzen mit Sepsisverdacht zu bestimmen und deren Antibiotikawirksamkeit zu ermitteln sowie die Daten der Hunde und Katzen mit Anzeichen einer Sepsis auszuwerten. Von allen untersuchten Blutkulturen waren 24,4 % der Proben von Hunden und 22,6 % von Katzen positiv. Mischinfektionen mit verschiedenen Bakterien wurden bei 11,4 % der Hunde und 12,1 % der Katzen gefunden. Bei beiden Tierarten waren grampositive Bakterien häufiger als gramnegative (Hunde 68,2 %, Katzen 50,7 %). Die häufigsten grampositiven Bakterien waren *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp., die häufigsten gramnegativen Bakterien *Escherichia coli*. Enrofloxacin, Chloramphenicol, Cephalexin und Amoxicillin/Clavulansäure zeigten die höchste *In-vitro*-Gesamtwirksamkeit bei Hunden und bei Katzen. Unter den Antibiotikakombinationen zeigte die Kombination von Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure die beste Wirksamkeit.

Gerade bei Sepsisverdacht müssen Antibiotika häufig gegeben werden, bevor Ergebnisse von bakteriologischen Kulturen und Resistenztests zur Verfügung stehen, da es mindestens 24–72 Stunden dauert, bis ein Bakterium isoliert und sein Resistenzspektrum ermittelt werden kann. Es kann hilfreich sein, den Primärherd der Infektion bei der Antibiotikawahl zu berücksichtigen. Sowohl die Kombination eines Aminoglykosids mit Ampicillin oder einem Cephalosporin I. Generation als auch die Kombination eines Fluoroquinolons mit Amoxicillin/Clavulansäure wird empfohlen. In dieser Studie zeigte bei Hunden die Kombination von Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure die beste Gesamtwirksamkeit von 89,4 %. Die Kombination von Gentamicin mit Ampicillin oder Amoxicillin und mit Cephalexin zeigte eine etwas niedrigere Wirksamkeit von 81,2 % und von 82,5 %. Bei Katzen hatte ebenfalls die Kombination Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure die beste Gesamtwirksamkeit von 84,7 %. Somit kann die Kombination von Enrofloxacin mit Amoxicillin/Clavulansäure bei Patienten mit Sepsisverdacht empfohlen werden.

Zusammenfassend sind folgende Probleme hinsichtlich Resistenzproblematik in der Kleintiermedizin aufzuzählen:

- sehr schneller Einsatz von Antibiotika ohne ausreichende Diagnostik (z.B. Patient mit Fieber)
- sehr kurzer Einsatz von Antibiotika (oft nur einmalige Injektion eines kurzwirksamen Antibiotikums bei Vorstellung des Patienten), welcher zu Resistenzen führen kann
- nur sehr seltene Durchführung von Antibiotogrammen
- nicht sinnvoller Einsatz von Kombinationspräparaten
- keine gezielte Auswahl von Antibiotika (z.B. Verwendung von Antibiotika, die am Wirkort nicht die nötigen Konzentrationen erreichen, Verwendung von Antibiotika mit schlechtem gram-negativen Spektrum bei zu erwartenden Infektionen durch Erreger aus dem Gastrointestinaltrakt)
- unüberlegter Einsatz von „Reserve“-Antibiotika auch aus der Humanmedizin, ohne entsprechende vorherige Resistenztestung (z.B. Imipenem)

## Die neuen Antibiotika-Leitlinien und die Zukunft der Antibiotika in der Veterinärmedizin – tierartliche Besonderheiten für Pferde

**Guido Stadtbäumer\***

Tierklinik Telgte

Infektionskrankheiten mit primärer oder sekundärer bakterieller Ätiologie haben in der Pferdemedizin eine erhebliche Bedeutung. Antibiotika sind deshalb in der Therapie und der peri- und postoperativen Prophylaxe als Einzeltierbehandlung beim Pferd unverzichtbar und ohne Alternative.

Die Vielzahl relevanter Erreger erfordert vom praktizierenden Tierarzt eine differenzierte Anwendung der antimikrobiell wirksamen Substanzen und obwohl diese Arzneimittel beim Pferd sehr häufig eingesetzt werden, geschieht die Anwendung häufig fehlerhaft. Dies führt zu insuffizienter Wirkung mit ausbleibendem Therapieerfolg, begünstigt die Ausbildung von Resistenzen und hat unter Umständen auch forensische Bedeutung für den behandelnden Tierarzt.

Die häufigsten Fehler in der Pferdepraxis sind die Auswahl eines ungeeigneten Antibiotikums, die falsche Dosierung, eine unkorrekte Therapiedauer oder verlängerte Intervalle zwischen den einzelnen Applikationen.

Nach der Diagnosestellung mithilfe von klinischen, labordiagnostischen und apparativen Methoden sollte immer im Einzelfall die Indikation für den Einsatz von Antibiotika verantwortlich geprüft werden.

So ist die antibiotische Versorgung bei Bagatellverletzungen des Pferdes, auch aus forensischer Sicht, nicht zwingend erforderlich. Bei vielen elektiven operativen Eingriffen, die unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden, ist ein peri- oder postoperativer antibiotischer Schutz in der Regel nicht nötig.

Falls möglich, sollte immer vor Beginn der antibiotischen Behandlung ein Antibiotogramm mit Erregerbestimmung und Resistenztest durchgeführt werden.

In Kenntnis aller medizinischen Informationen über die Erkrankung muss der behandelnde Tierarzt im Einzelfall entscheiden, ob und wenn ja, welches Antibiotikum er einsetzt. Er sollte dabei gute Kenntnisse über Wirkungsweise, Erregerspektren, Dosierungen, Behandlungsintervalle, Wechselwirkungen mit anderen Antibiotika bei Kombinationstherapien und unerwünschten Wirkungen haben.

Auch die spezifischen Besonderheiten beim Einsatz von Antibiotika bei Fohlen sind zu berücksichtigen.

Das Pferd ist, wenn keine anderslautende Eintragung im Equidenpass erfolgt ist, ein lebensmittellieferndes Tier. Aus diesem Grund sind beim Einsatz von Antibiotika neben den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes auch die einschlägigen lebensmittelrechtlichen Bestimmungen zu beachten.

Im Rahmen des Referates werden die spezifischen Besonderheiten beim Pferd erörtert und anhand von Antibiotogrammen aus dem eigenen Patientenmaterial beispielhaft die wichtigen Keimspektren beim Pferd und deren Behandlungsregime dargestellt.

---

\* stadtbaeumer@tierklinik-telgte.com

## Resistenzproblematik in der Veterinärmedizin – tierartliche Besonderheiten für Schweine

**Isabel Hennig-Pauka\*, Karl-Heinz Waldmann**

Klinik für kleine Klautiere und Forensische Medizin und Ambulatorische Klinik, Stiftung  
Tierärztliche Hochschule Hannover

In Deutschland wurden 2007 ca. 27,1 Millionen Schweine in rund 80.000 landwirtschaftlichen Betrieben gehalten und 53,3 Millionen Schweine geschlachtet (Gatzka *et al.* 2007). Deutschland belegt in der Europäischen Union damit den Spitzenplatz der schweineproduzierenden Länder. Die Tendenz einer größeren Tieranzahl pro Betrieb nimmt kontinuierlich zu, sodass über 54 % aller Bestände mehr als 1000 Schweine aufweisen. Diese hohe Populationsdichte unter intensiven Haltungsbedingungen erfordert ein hochentwickeltes Gesundheitsmanagement, das es ermöglicht, Gesundheitsstörungen vorzubeugen, frühzeitig zu erkennen und effektiv zu behandeln. Die Medikation von Tiergruppen oder auch des ganzen Bestands erfolgt in der Regel mit oral anzuwendenden Fertigarzneimitteln (OAF) über das Futter, das Trinkwasser oder durch Anwendung von Fütterungsarzneimitteln (FüAM). Sie ermöglicht das unmittelbare tierärztliche Eingreifen ohne Zeitverzug, ist tierschonend und wirtschaftlich. FüAM, die auf Verschreibung von einem nach dem AMG autorisierten Mischbetrieb direkt an den Tierhalter abgegeben werden, sind aufgrund der Zeitverzögerung bis zum eigentlichen Therapiebeginn oft nur für solche Behandlungen geeignet, die vorher geplant werden können. Ein Futterwechsel muss im Zusammenhang mit der Therapie meistens in Kauf genommen werden. OAF und FüAM sind grundsätzlich entsprechend der Kennzeichnung und Packungsbeilage anzuwenden. Abweichungen davon dürfen nur vom behandelnden Tierarzt nach Abwägung von Vor- und Nachteilen unter bestimmten Voraussetzungen (§ 56a AMG) veranlasst werden, wenn sie begründbar sind und den Regeln der veterinärmedizinischen Wissenschaft entsprechen. Eine bedeutende Richtschnur für Entscheidungen sind die Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln („Antibiotika-Leitlinien“).

Für den Verbraucherschutz, den Tierschutz und die Wirtschaftlichkeit der Produktion haben bestandsweise auftretende infektiöse Faktoren- oder Komplexkrankheiten, die sich durch ihre plurikausale und multifaktorielle Genese auszeichnen, die größte Bedeutung, sie sind die häufigste Indikation für eine tierärztliche Intervention. Die Auswirkungen der Infektion mit bakteriellen und viralen Erregern werden durch belastende Ereignisse, wie z.B. Transporte, Neugruppierungen aus mehreren unterschiedlichen Herkunft, hohe Populationsdichten in bestimmten Regionen und gegebenenfalls auch suboptimale Haltungs- und Managementbedingungen, die sich zum großen Teil auch aus der arbeitsteiligen Schweineproduktion und Spezialisierung (Schweinezucht – Ferkelerzeugung – spezialisierte Ferkelaufzucht – Mast) ergeben, verstärkt. In den meisten Fällen erschwert der Nachweis mehrerer unterschiedlicher Erregerarten eine klinisch-ätiologische Diagnose; eine „Leitlinie zur Behandlung einzelner Erkrankungen“, die u.a. Mindestvorgaben für diagnostische und therapeutische Maßnahmen festlegt, ist bisher noch nicht erstellt worden. Die

---

\* isabel.hennig@tiho-hannover.de

Kombination mehrerer Antibiotika kann daher in einigen Fällen sinnvoll sein. Auch hier liefern die Antibiotika-Leitlinien eine Hilfestellung.

Die Anwendung von Antiinfektiva hat bei der Behandlung von Bestandserkrankungen die größte Bedeutung. Häufigste Indikationen sind die Heilung bakteriell bedingter, klinisch manifester Infektionskrankheiten (Therapie) und die Verhinderung von klinischen Symptomen nach Infektion der Tiere in kritischen Produktionsphasen (Metaphylaxe). Bei Mastschweinen stehen an erster Stelle Atemwegserkrankungen (z.B. Sekundärinfektionen bei PRRS-, Influenza- oder Circovirusinfektion, enzootische Pneumonie, *Actinobacillus*-Pleuropneumonie, Erkrankungen durch *Hämophilus parasuis* oder *Streptococcus suis*), gefolgt von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, wie z.B. die Porzine Intestinale Adenomatose, Schweinedysenterie oder E.-coli-Enteritis.

Die Antibiotika-Leitlinien geben die Mindestanforderungen vor, die bei der Anwendung von Antibiotika eingehalten werden müssen, lassen jedoch genug Spielraum, um auf die individuell sehr unterschiedlichen Bestandssituationen eingehen zu können.

Im Rahmen der integrierten tierärztlichen Bestandsbetreuung sollten mikrobiologische Untersuchungen regelmäßig erfolgen, um Therapieerfolge und den Wechsel in der Resistenzsituation ohne Zeitverzug erfassen zu können. Die meisten Situationen, in denen Antiinfektiva angewendet werden, lassen sich einer der 3 Behandlungen zuordnen:

#### 1. Therapie akut verlaufender Infektionskrankheiten

Diese erfordert nach Stellung der klinischen Verdachtsdiagnose in den meisten Fällen den therapeutischen Einsatz von Antiinfektiva ohne Zeitverzögerung. Die Probenentnahme für die weiterführende Diagnostik, insbesondere für mikrobiologische Untersuchungen, sollte gleichzeitig erfolgen, sodass für das aktuelle Problem zeitnah eine ätiologische Diagnose gestellt werden kann. Wenn die Verdachtsdiagnose bestätigt wird, kann die Therapie weitergeführt werden. Bei unerwarteter Diagnose oder ungünstiger Medikamentenwahl wegen vorliegender Erregerresistenzen ist eine unmittelbare Korrektur der Therapie möglich. Beispiele für den Einsatz von OAF und FÜAM bei akuten Infektionskrankheiten sind die Therapie bei Verdacht auf Enzootische Pneumonie (*Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*) mit z.B. Chlortetracyclinhydrochlorid (60 mg/kg KGW) für 10 Tage oder der Einsatz von Tiamulin (10 mg/kg KGW) für 21 Tage bei Verdacht auf Schweinedysenterie. In beiden Fällen wird gruppen- oder sogar bestandsweise behandelt. Eine Indikation für eine parenterale Antibiotikatherapie ist z.B. die MMA-Erkrankung von Sauen (2 mg Marbofloxacin pro kg KGW an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen).

#### 2. Metaphylaxe bei anhaltenden Bestandsproblemen

Metaphylaktische Behandlungen werden erforderlich, wenn auf der Grundlage der Untersuchungsergebnisse weiterführender Diagnostik nach regelmäßiger Probenentnahmen mit dem wiederholten Auftreten von bestimmten Infektionskrankheiten zu rechnen ist, da der Erreger im Bestand vorhanden ist und in der Vergangenheit bereits zu Problemen geführt hat. In diesem Fall werden bestimmte Tiergruppen in risikoreichen Lebensphasen bereits behandelt bevor eine klinische Symptomatik erkennbar wird. Beispiele für den Einsatz von OAF und FÜAM zur Metaphylaxe sind Colistinsulfat (5 mg/kg KGW) für 7 Tage nach dem Absetzen bei Colienterotoxämie oder der Einsatz von Amoxicillin (20 mg/kg KGW) für 7 Tage bei enzootischen Streptokokkenmeningitiden nach dem Absetzen. Ein Beispiel für eine parenterale Behandlung von Einzeltieren wäre die Injektion von

Langzeitpenicillin und Dihydrostreptomycin (12,8 mg Gesamtwirkstoff pro kg KGW) bei Staphylokokken- oder Streptokokkeninfektionen der Saugferkel am 1. Lebenstag in Beständen mit Milchmangel bei den Sauen.

### 3. Behandlung von Einzeltierkrankungen

Einzelne Tiere werden üblicherweise nur beim Auftreten klinischer Symptome gezielt behandelt. Ein Beispiel für den Einsatz von OAF, aber auch für eine parenterale Behandlung, wäre die Therapie eines Panaritiums mit Amoxicillin (20 mg/kg KGW), wobei ein therapeutischer Wirkspiegel über mehrere Tage gewährleistet werden muss. Harnwegsinfektionen bei der Sau können mit dem OAF Trimethoprim-Sulfadimethoxin (50 mg Gesamtwirkstoff pro kg KGW) über 10 Tage behandelt werden. Bei Gelenkentzündungen werden Einzeltiere häufig dreimalig per Injektion behandelt.

Unzulänglichkeiten und Risiken von antibiotischen Behandlungen, die durch die Befolgung der Antibiotika-Leitlinien gemindert werden sollen, ergeben sich durch folgende Punkte:

#### Diagnostik/Indikation:

Gegenwärtig gibt es nur noch wenige staatliche und private Untersuchungseinrichtungen, an denen eine Sektion mit anschließender Probenentnahme für die bakteriologische Untersuchung durchgeführt wird. Die gezielte Organentnahme auf dem Bestand durch den Tierarzt ist bisher nicht erlaubt und Gegenstand aktueller Diskussion. Eine gezielte Organentnahme kann der Verbesserung der Bestandsdiagnostik dienen und eine gezielte Therapie ermöglichen, wenn die entnommenen Organe weiterführend untersucht werden. Die reine Adspektion kann nicht die weiterführende Diagnostik ersetzen, auch wenn sich Hinweise auf einen bestimmten Erreger ergeben, da eine fehlerhafte Wirkstoffauswahl durch Unkenntnis der tatsächlichen Resistenzsituation retrospektiv nicht erfasst wird. Die Auswahl geeigneter Tiere für die weiterführende Diagnostik ist die Voraussetzung für aussagekräftige Untersuchungsergebnisse.

#### Wirkstoffauswahl/Dosierung/Applikation:

Fehlende Kenntnis der Resistenzlage oder eine falsche Diagnose können zur Wahl eines ungeeigneten Wirkstoffs führen. Unterdosierungen und zu kurze Behandlungsdauer, zu schneller Präparatwechsel oder die Anwendung wenig sinnvoller Kombinationen verschiedener Antibiotikagruppen werden mit Misserfolgen in der Therapie und zunehmenden Resistenzentwicklungen in Zusammenhang gebracht. Bei der Futter- und Wassermedikation besteht eine erhöhte Gefahr der Dosierungs- und Mischfehler, der Inaktivierung und Verschleppung des Medikaments. Bei einer nichthomogenen Vermischung von Arzneimitteln mit dem Futter besteht die Gefahr einer ungenauen Dosierung. Ein Leitfaden über die orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Trinkwasser wird gegenwärtig erarbeitet und beinhaltet Anweisungen zur Anwendung von OAF über Futter oder Wasser mit Dosiergeräten. Für einzelne Dosiergeräte sollen DIN-Vorschriften erstellt werden.

#### Begleitmaßnahmen:

Die Medikation von Tiergruppen hat als ausschließliche Behandlungsmaßnahme bei infektiösen Faktorenkrankheiten keinen Erfolg, wenn Mängel in der Haltung (z.B. kontinuierliche Stallbelegung, unzureichende Reinigung und Desinfektion, unzureichende Bodengestaltung), dem Stallklima

(erhöhter Ammoniakgehalt, Zugluft, Temperaturschwankungen), der Fütterung (Futtermitteldarstellung, Energiedefizit, unzureichende Zusammensetzung, ungeeignete Futtermenge, Wassermangel) und dem Management (Überbelegung, kontinuierlicher Zukauf, verschiedene Herkunftsbetriebe, mangelhafte Zootechnik) einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben.

Durch die Einhaltung der Antibiotika-Leitlinien soll langfristig der Resistenzentwicklung von Bakterien entgegengewirkt werden. Die Informationen über die tatsächlichen Resistenzsituationen für einzelne Keime beim Schwein, die sich aus wissenschaftlichen Auswertungen in den vergangenen Jahren ergeben haben, sind für jeden zugänglich (Schwarz *et al.* 2007; Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit *et al.* 2008) und können bei der Entscheidung für oder gegen einen Wirkstoff zusätzlich herangezogen werden.

Obwohl die Medikation über das Futter und das Wasser eine wichtige Säule tierärztlichen Handelns darstellt und für die Betreuung von Schweinebeständen unverzichtbar ist, muss mit Rücksicht auf eine zunehmende Resistenzproblematik, umfassenden Verbraucher- und Tierschutz, Qualitätssicherung und Ökonomie der Anwendung von Antibiotika stets eine strenge Indikationsstellung vorausgehen. Eine Behandlung mit Antibiotika darf nicht dazu benutzt werden, Fehler in anderen Bereichen, wie Fütterung, Haltung, Management oder Hygiene, auszugleichen.

## Literatur

1. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg (Hrsg.) (2008): GERMAP 2008 Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch, Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH.
2. Gatzka EM, Schulz K, Ingwersen J (2007): Schweineproduktion 2007 in Deutschland, Zentralverband der Deutschen Schweineproduktion e.V. (ZDS).
3. Schwarz S, Alesik E, Grobbel M, Lübke-Becker A, Wallmann J, Werckenthin C, Wieler LH (2007): The BfT-GermVet monitoring program-aims and basics, Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 120: 357-362.

## Antibiotika-Leitlinien

### Tierärztliche Besonderheiten für Geflügel

#### Manfred Pöppel\*

Fachtierarzt für Geflügel in der Geflügelveterinärpraxis Delbrück

Wie bei anderen lebensmittelliefernden Tieren ist der Therapienotstand auch beim Geflügel recht häufig und muss in den Leitlinien behandelt werden. Dies liegt zum einen in der sehr geringen Anzahl an zugelassenen Substanzen für die einzelnen Spezies des Geflügels (A) und zum anderen an dem Umstand, dass häufig nicht nur eine Erkrankung vorliegt (B). Nachfolgend sollen die unterschiedlichen Spezies des Geflügels mit den Besonderheiten betrachtet werden.

#### A: Spezies

##### Puten:

Bei Puten gibt es gegen gramnegative Keime lediglich eine zugelassene gut wirksame Substanz (Chinolone), sodass die Bildung von Resistenzen eigentlich vorprogrammiert ist. Zum Schutz der Chinolone als Reserveantibiotikum in Human- und/oder Tiermedizin werden Substanzen wie Colistinsulfat, Neomycinsulfat, Trimethoprim/Sulfadiazin-Na, Ampicillin und Amoxicillin, teilweise auch Doxycyclin, sehr häufig umgewidmet. Dies wurde auch bisher als gängige Praxis toleriert. Die Folge ist, dass die AM-Industrie durch dieses Vorgehen kaum ein Interesse an neuen Zulassungen für andere Zieltiere und/oder Indikationen hat.

Tetracyclin-HCL hat ebenfalls nur eine Zulassung für Hühnervogel. Eine Umwidmung ist wegen der Zulassung von Oxytetracyclin nicht zulässig, wird aber von einigen Veterinärbehörden geduldet.

In der Behandlung von grampositiven Bakterien und der Kokzidiosen ist die Versorgung aus meiner Sicht recht gut geworden, sodass hier in den Leitlinien nur die einzelnen Indikationen und Präparate wie Lincospectin, Tylosintartrat, Tiamulin etc. aufgeführt werden müssten.

##### Wassergeflügel:

Wassergeflügel hat nur wenige Zulassungen, wobei hier die Gänse am besten versorgt sind. Wurmbbehandlungen können mit Levamisol (Concurat-L®) und Kokzidiosen mit Sulfaquinoxalin-Natrium behandelt werden.

Systemische Atemwegsinfektionen, wie z.B. Riemerella-Infektionen der Enten können neuerdings mit Oxytetracyclin (Ursocyclin®) behandelt werden, was aber sehr häufig Resistenzen aufweist. Ein Ausweichen auf andere Substanzen ist nur via Umwidmung mit einer sehr lang zu veranschlagenden Wartezeit zu behandeln. Die Pekingenten, die in der Regel frühestens mit 10–14 Tagen erkranken und dann 4–6 Tage behandelt werden müssten, sind bei einer Wartezeit nach Umwidmung von 28 Tagen nicht vor dem 42–50 Tag zu schlachten. Bei späteren Erkrankungen können die Tiere nur mit Oxytetracyclin behandelt werden oder müssen nach Umwidmung über ihr eigentliches Schlachtalter (Federreife) hinweg gemästet werden. Für Gänse gibt es für eine Behandlung von Riemerella-Infektionen außer Sulfonamiden keine zugelassenen Substanzen.

---

\* praxis.poeppel@t-online.de

Zulassungen für alle unterschiedlichen Wassergeflügelarten sind nicht zu erwarten, aber mithilfe einer Standardzulassung oder Zulassung für eine Wassergeflügelart, die dann auf die anderen Wassergeflügelarten anzupassen wäre, sollte Abhilfe geschaffen werden können.

Gleiches gilt für Strauße, Pfauen, Fasane etc., bei denen aber die lange Wartezeit in der Regel nicht zum Problem wird, jedoch immer das Instrument der Umwidmung angewendet werden muss.

### **Legehennen:**

Bei der Behandlung von Legehennen sind die Behandlungsmöglichkeiten gegen grampositive Bakterien recht gut, jedoch bei der Behandlung von gramnegativen Erregern oder Kokzidien sind die Behandlungen verboten (nicht anwenden bei Tieren, die der Gewinnung von Schaleneiern dienen) oder als kaum resorbierbare Substanzen nicht gut systemisch wirksam (Resistenzsteigerung). Eine Umwidmung ist für Legehennen aus meiner Sicht nicht zulässig.

### **Broiler:**

Bei den Masthähnchen sind deutlich mehr Substanzen zur Behandlung vorhanden als bei der Pute. Trotzdem ist die erfolgreiche Behandlung von systemischen, gramnegativen Bakterien, wie z.B. *E. coli*, mit Ausnahme der Behandlung mit den oben schon beschriebenen Chinolonen, stark begrenzt. Ein Ausweichen auf gut wirksame Substanzen wie Colistinsulfat oder Neomycinsulfat ist hier wegen der schlechten systemischen Wirkung nicht immer ratsam. Die Trimethoprim/Sulfonamid-Präparate, Amoxicillin und Ampicillin sind die einzigen Substanzen, sofern sie keine Resistenzen aufweisen, mit denen der Einsatz von Chinolonen minimiert werden kann.

## **B: verschiedene Erkrankungen**

### **Puten und Hühnervögel:**

Besonders durch die Verwendung von Kokzidienimpfstoffen bei Junghennen und/oder Broilern ist durch den notwendigen Verzicht der Antikokzidia im Futter die Gefahr einer Clostridieninfektion oder ausgeprägter Dysbakteriose stark gestiegen. Bei Impfdurchbrüchen der Broiler oder Junghennen muss dann eine Kokzidiose, die eine Clostridiose stark begünstigt kann, zusammen mit Penicillin oder Makrolidantibiotika gleichzeitig mit einem Sulfonamid oder Tultrazuril behandelt werden.

Auch bei Darmerkrankungen der Puten im Alter von 4–8 Lebenswochen, die ebenfalls oft durch eine Kokzidiose verkompliziert wird, ist häufiger eine Doppelbehandlung notwendig.

In anderen Fällen liegen schwere Atemwegserkrankungen neben starken Darmerkrankungen gleichzeitig vor, sodass in Einzelfällen eine Behandlung einer Erkrankung nicht selten zum Misserfolg führen würde. Besonders Puten müssen häufig am Anfang der Erkrankung behandelt werden, damit sich ein befriedigender Behandlungserfolg einstellen kann.

Die Anwendung bedingt synergistisch wirkender Antibiotika, wie Colistinsulfat und Amoxicillin, hat besonders bei *E. coli* und gleichzeitiger Clostridiose Anwendung gefunden. Es liegen aber auch bessere Behandlungsergebnisse gegen reine *E.-coli*-Infektionen vor, wenn Colistinsulfat in Verbindung mit Amoxicillin eingesetzt wird. Hierbei kann wiederum der Einsatz von Chinolonen meist unterbleiben, wodurch diese Gruppe als Reserve-Antibiotikum geschützt werden kann.

## **Antibiotikaresistenz durch Tierarzneimittel – Risikominimierungsmaßnahmen der Zulassungsbehörde**

**Sabine Klee\***

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

### **Einleitung**

Weltweit wird eine Zunahme von Antibiotikaresistenzen besonders, aber nicht ausschließlich, im humanmedizinischen Bereich registriert. Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-resistenten Enterokokken, multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobakterien stellen ein globales Problem dar (Jansen *et al.* 2006). Praktisch alle für den Menschen klinisch wichtigen Substanzklassen werden auch bei Tieren eingesetzt. Menschen kommen durch den Konsum von Lebensmitteln tierischen Ursprungs und durch Ausbringung von Dung und Gülle in die Umwelt mit resistenten Bakterien von Tieren in Kontakt sowie durch direkte Übertragung. Während der sachgerechte Umgang mit Antibiotika gemäß nationaler und internationaler Leitlinien zur Prävention von bakteriellen Resistenzen beitragen soll, verbindet sich die Forderung nach Verringerung des Antibiotikaverbrauchs mit der Vorstellung, dass durch den verminderten Selektionsdruck ein Rückgang antimikrobieller Resistenzen zu erwarten ist. Dies trifft jedoch keineswegs regelmäßig zu, und die Gründe dafür werden erst allmählich verstanden (Stokes *et al.* 2008).

Bereits 1997 wurde von der World Health Organisation, der Food and Agriculture Organization und der International Organization for Epizootics empfohlen, Antibiotika im landwirtschaftlichen Bereich nur noch zu therapeutischen Zwecken zu verwenden, den Antibiotikaverbrauch in der Human- und Veterinärmedizin systematisch zu erfassen und den Einsatz von Antibiotika bei Tieren tierärztlicher Kontrolle zu unterstellen. Zahlreiche Leitlinien wurden erarbeitet, die Maßstäbe für verantwortliches Verhalten von Behörden, pharmazeutischer Industrie, Großhandel, Tierärzten, Tierhaltern und Erzeugern von tierischen Lebensmitteln zur Prävention bakterieller Resistenzen setzen (WHO 2001; Anonym 2005).

Die Frage der Resistenzentwicklung begleitet ein Antibiotikum in praktisch allen regulatorischen Phasen. Am Anfang steht die Bestimmung der akzeptablen täglichen Aufnahme (Acceptable Daily Intake, ADI), die meistens auf mikrobiologischen Studien beruht. Bei der Zulassung als Tierarzneimittel hat die Behörde eine umfassende Risikoabschätzung zur Resistenz zu erstellen. Treten Gesundheitsrisiken durch bakterielle Resistenzen nach der Zulassung zutage, werden risikominimierende Maßnahmen im Rahmen der Pharmakovigilanz eingeleitet.

### **Rückstandshöchstmengenverfahren**

Für Antibiotikarückstände in essbaren Geweben von Tieren, einschließlich Milch und Eiern, werden Rückstandshöchstmengen gemäß Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 festgesetzt, die sich von der akzeptablen täglichen Aufnahme herleiten. Der ADI von Antibiotika basiert zumeist auf mikrobiologischen Endpunkten: Antibiotika sind imstande, den Barriereeffekt der intestinalen Mikroflora zu schwächen, d.h. den Schutz vor

---

\* sabine.klee@bvl.bund.de

Kolonisation durch exogene Bakterien oder vor übermäßiger Vermehrung indigener pathogener Bakterien zu durchbrechen oder Resistenzen bei Darmbakterien hervorzurufen. Der mikrobiologische ADI schließt solche Effekte mit hinreichender Sicherheit aus. Die Wartezeiten der individuell formulierten Tierarzneimittel stellen sicher, dass die zulässigen Rückstandshöchstmengen unter den zugelassenen Anwendungsbedingungen sicher unterschritten werden, bevor Lebensmittel von den behandelten Tieren gewonnen werden.

### **Zulassung von Antibiotika**

Die Zulassung eines Antibiotikums als Tierarzneimittel erfordert eine eingehende Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit einschließlich der Gesundheitsrisiken für Mensch, Tier und Umwelt, die von bakteriellen Resistenzen ausgehen können. Folgende Informationen müssen vom Antragsteller zur Verfügung gestellt werden: Angaben über die physiko-chemischen Eigenschaften des Antibiotikums, über den Wirkungsmechanismus und das Wirkungsspektrum, zu minimalen Hemmkonzentrationen bei den beanspruchten Krankheitserregern, zur Wahrscheinlichkeit der Resistenzbildung, zu den Resistenzmechanismen, zum Anteil resistenter Isolate und zu klinischen Grenzwerten (Guideline for the Demonstration of Efficacy for Veterinary Medicinal Products Containing Antimicrobial Substances EMEA/CVMP/627/01).

Antibiotika für lebensmittelliefernde Tiere sind zusätzlich auf mögliche Resistenzen bei Zoonoseerregern und Lebensmittel-assoziierten Bakterien und hinsichtlich ihrer Wirkungen auf die Darmflora des Zieltiers bei bestimmungsgemäßer Anwendung zu untersuchen (Guidance on Pre-Approval Information for Registration of Veterinary Medicinal Products for Food Producing Animals with Respect to Antimicrobial Resistance VICH GL27). Die endogene intestinale bakterielle Flora von Mensch und Tier bildet nicht nur ein großes Reservoir für Resistenzgene, vielmehr gilt das Resistenzniveau in der endogenen Mikroflora als Indikator für den Selektionsdruck, den Antibiotika ausüben und für die bei pathogenen Erregern zu erwartenden Resistenzprobleme.

Die wesentlichen Inhalte einer Zulassung sind in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (Summary of Product Characteristics, SPC) wiedergegeben. Für die antimikrobielle Wirksamkeit und den sachgerechten Gebrauch sind vor allem die Angaben in den Abschnitten Zieltierarten, Anwendungsgebiete, besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren und Dosierung und Art der Anwendung relevant.

Die Dosierung und Dauer der Anwendung sind kritische Größen, die in der Praxis gerne modifiziert werden. Unterdosierungen, zu kurze und unnötig lange Behandlungen fördern jedoch die Resistenzselektion. Ein häufiges Problem sind subtherapeutische Expositionen bei der oralen Behandlung von Nutztierbeständen. Hier sollte das Körpergewicht der zu behandelnden Tiere möglichst genau bestimmt werden, ebenso wie die aktuelle Futter- und Trinkwasseraufnahme, die abhängig vom Allgemeinzustand der Patienten erheblich variieren kann. Die Konzentration des Arzneimittels im Futter oder Trinkwasser ist von Fall zu Fall zu berechnen, um Fehldosierungen zu vermeiden. Tiere mit stark gestörtem Allgemeinbefinden und deutlich verminderter Futter- und Wasseraufnahme müssen abgesondert und parenteral behandelt werden. Zum Abschluss der Behandlung sind Futter- und Tränkeeinrichtungen gründlich zu reinigen, um die Verschleppung von Antibiotikarückständen zu verhindern.

Spezielle Empfehlungen für antimikrobielle Tierarzneimittel wurden von der Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entwickelt. SAGAM ist eine Gruppe unabhängiger Experten der Mitgliedstaaten, die das Committee for

Veterinary Medicinal Products (CVMP) bei der EMEA in Fragen des Antibiotikagebrauchs und der Antibiotikazulassung berät. Die Revised Guideline on the SPC for Antimicrobial Products (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) enthält z.B. Standardhinweise für den sachgerechten Gebrauch von Antibiotika, die sich an nationalen und internationalen Leitlinien orientieren.

Aufgrund der schnellen Ausbreitung von Fluorchinolonresistenzen bei Zoonoseerregern (*Salmonella* und *Campylobacter*) nach Einführung dieser Substanzen als Tierarzneimittel und der besonderen Bedeutung der Fluorchinolone in der Human- und Veterinärmedizin wurden spezielle Empfehlungen zu ihrer Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren ausgearbeitet (Reflection Paper on the Use of Fluoroquinolones in Food Producing Animals – Precautions for Use in the SPC Regarding Prudent Use Guidance EMA/CVMP/416168/2006-FINAL). Danach sollen Fluorchinolone nur als Reservemittel bei Infektionen eingesetzt werden, die mit anderen Antibiotika nicht adäquat behandelt werden können. Die Anwendung sollte möglichst auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung erfolgen. Abweichungen von den Anweisungen in der SPC (off-label-use) sind zu vermeiden, da sie die Prävalenz Fluorchinolon-resistenter Bakterien erhöhen und aufgrund von Kreuzresistenzen die Wirksamkeit anderer Chinolone beeinträchtigen können.

### **Post-Marketing und Pharmakovigilanz**

Post-Marketing-Studien können erforderlich werden, wenn die Resistenzsituation zum Zeitpunkt der Zulassung nicht ausreichend bekannt ist. Fallweise können Untersuchungen an Zieltiererregern, Lebensmittel-assoziierten Bakterien oder Indikatororganismen indiziert sein (Reflection Paper on Antimicrobial Resistance Surveillance as Post-Marketing Authorisation Commitment EMA/CVMP/SAGAM/428938/2007).

Zulassungsinhaber sind verpflichtet, regelmäßig Berichte über die Unbedenklichkeit ihrer Arzneimittel (Periodic Safety Update Reports, PSUR) vorzulegen. Diese Berichte dokumentieren und bewerten alle erwarteten und unerwarteten unerwünschten Reaktionen, die im Berichtszeitraum im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels bekannt wurden. Sie enthalten Spontanmeldungen von Tierärzten, Befunde aus klinischen Studien, aus Anwendungsbeobachtungen oder aus der wissenschaftlichen Literatur und sonstiges relevantes Datenmaterial. Berichte über mangelnde Wirksamkeit können auf Resistenzentwicklung bei Bakterien hinweisen. Die Behörde hat eine detaillierte Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen und bei neuen (Resistenz-) Risiken Gegenmaßnahmen einzuleiten. Das gleiche gilt für Verlängerungsverfahren, die 5 Jahre nach der Zulassung erfolgen. Dabei wird das Arzneimittel vor dem Hintergrund der nunmehr 5-jährigen Anwendungserfahrung einer erneuten Prüfung seiner Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit unterzogen.

Risikomanagementmaßnahmen werden im Rahmen der beschriebenen Verfahren, aber auch unabhängig davon in Form von Stufenplanverfahren durchgeführt. Das Stufenplanverfahren auf der Basis von § 63 des Arzneimittelgesetzes stellt eine Besonderheit des deutschen Arzneimittelrechts dar, das der Gefahrenabwehr von Arzneimittelrisiken dient und im Wesentlichen bei national zugelassenen Arzneimitteln eingesetzt wird. Bei Arzneimitteln, die dezentral in mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft zugelassen sind, werden hingegen Verfahren nach Artikel 78 oder 34 der Richtlinie 2001/82/EG geändert durch Richtlinie 2004/28/EG eingeleitet.

Zu Beginn dieser Verfahren werden die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zu dem möglichen Risiko angehört und zu eigenverantwortlichen Maßnahmen aufgefordert. Dabei kann es sich um Änderungen in der SPC handeln, wie Aufnahme von Warnhinweisen oder Gegenanzeigen,

Streichung von Anwendungsgebieten, Änderungen der Dosierung, aber auch um die Bewertung der aktuellen Resistenzsituation auf der Basis vorhandener Daten oder um die Durchführung von weiteren Studien inkl. Monitoringstudien zur Abklärung des Problems. Entsprechende Maßnahmen können auch angeordnet werden.

### **Nationales Resistenzmonitoring bei Tieren – GERM-Vet**

Seit 2001 wird die Empfindlichkeit pathogener Bakterien von akut erkrankten lebensmittelliefernden Tieren im Rahmen des Resistenzmonitorings GERM-Vet im Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit untersucht. Die Probennahme erfolgt durch Veterinäruntersuchungsämter, Tiergesundheitsdienste der Bundesländer, Universitätslabore und private veterinärmedizinische Labore basierend auf einem Stichprobenplan, der u.a. regionale Tierbestandszahlen berücksichtigt. Proben werden nur von Tieren gewonnen, die mindestens 4 Wochen nicht antibiotisch behandelt wurden. Um mit ausreichender Sicherheit (Signifikanzniveau  $p = 0,05$  und Teststärke  $1-\beta = 0,80$ ) Aussagen über Veränderungen der Empfindlichkeit einer Bakterienspezies treffen zu können, müssen bei einer Prävalenz von 10 % resistenten Stämmen in einer Bakterienpopulation jährlich etwa 300 Stämme untersucht werden. Jeder Bakterienstamm wird gegen 22 Einzelwirkstoffe und 2 Kombinationen getestet, darunter Substanzen, die in Deutschland nicht (Vancomycin, Quinopristin/Dalfopristin) bzw. nicht mehr als Tierarzneimittel zugelassen sind (Nitrofurantoin, Chloramphenicol – nicht mehr bei lebensmittelliefernden Tieren zugelassen). Die Daten aus dem Resistenzmonitoring werden vom Bundesamt in Zulassungs- und Post-Marketing-Verfahren genutzt. Sie sind außerdem unverzichtbar für die Beurteilung der Resistenzsituation durch die Behörde im Rahmen ihrer Pharmakovigilanzaufgaben. Die Webseite [www.bvl.bund.de/germap2008](http://www.bvl.bund.de/germap2008) gibt einen Überblick über die Befunde des Jahres 2008.

### **Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Die Zulassungsbehörde für Tierarzneimittel hat in drei wichtigen Arbeitsfeldern mit antimikrobiellen Resistenzen zu tun:

- (1) bei der Festlegung des ADI und der zulässigen Rückstandshöchstmengen von Antibiotika, die bei lebensmittelliefernden Tieren angewendet werden sollen
- (2) bei der Zulassung von Antibiotika
- (3) im Rahmen der Pharmakovigilanz nach der Zulassung

Sie orientiert sich im Wesentlichen an nationalen und internationalen Antibiotika-Leitlinien und Guidelines der europäischen Arzneimittelagentur sowie internationaler Institutionen mit dem Ziel Resistenzentwicklungen in der Veterinärmedizin vorzubeugen und die Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen für Mensch und Tier auf Dauer zu sichern.

### **Literatur**

1. Anonym (2005): Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance (CAC/RCP 61-2005).
2. Jansen WTM, van der Bruggen JT, Verhoef J, Fluit AC (2006): Bacterial resistance: a sensitive issue. Complexity of the challenge and containment strategy in Europe. *Drug Res Updates* 9: 123-133.
3. Stokes DJ, Kelly AF, Gould SWJ, Cassar CA, Fielder MD (2008): The withdrawal of antimicrobial treatment as a mechanism for defeating resistant microorganisms. *FEMS Immunol Med Microbiol* 53: 300-305.
4. World Health Organization (2001): WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001\\_2\\_EN/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/).

## Neu- und Weiterentwicklung von Antibiotika für die Veterinärmedizin

### Peter Schmid\*

Intervet Innovation GmbH, Zur Propstei, Schwabenheim a. d. Selz

#### Einleitung

Die moderne Chemotherapie hat ihren Ursprung mit der Anwendung des Sulphanilamid beim Menschen in 1936. Die gezielte antibakterielle Therapie wurde in 1941 durch die Massenproduktion des Penicillins eingeleitet. Kurz darauf folgten die Entdeckung und Entwicklung von Streptomycin in 1944, Chloramphenicol in 1947, Chlortetracyclin in 1948, der Makrolide in 1952, der halbsynthetischen Penicilline, Cephalosporine und Glykopeptide seit 1958, der Streptogramine und Chinolone in 1962, der Fluorochinolone in den 80er Jahren und schließlich der Oxazolidinone und kationischen Peptide in den 90er Jahren.

Seit Beginn der 50er Jahre leistet die Anwendung von Antibiotika in der Veterinärmedizin einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Gesundheit von Heim- und Nutztieren und zur Bereitstellung qualitativ hochwertiger Lebensmittel tierischen Ursprungs.

Bereits zu Beginn der antibiotischen Ära wurde die Gefahr des Auftretens resistenter Mikroorganismen erkannt. Jede Anwendung einer antibakteriellen Substanz kann die Selektion resistenter Bakterien nach sich ziehen. Mit dem Ziel, diese Resistenzentwicklung so weit wie möglich zu verlangsamen und einzugrenzen, haben in den letzten Jahren zahlreiche nationale und internationale Organisationen, Verbände und Interessengruppen Leitlinien für den sorgfältigen und zielgerichteten Umgang mit diesen wichtigen Arzneimitteln erarbeitet (Bode *et al.* 2000). Völlig verhindern lässt sich die Resistenzentwicklung nach heutigem Wissensstand nicht. Somit besteht ein kontinuierlicher Bedarf an neuen und besser wirksamen antibakteriellen Wirkstoffen.

#### Neue antibakterielle Wirkstoffe

Für die Erforschung und Entwicklung neuer antibakterieller Wirkstoffe gibt es 3 Strategien:

- (1) die chemische Bearbeitung bekannter Wirkstoffgruppen,
- (2) das klassische Screening – vom Bakterium zur Leitstruktur,
- (3) die Target-basierte Wirkstoffsuche – vom Genom zur Leitstruktur.

#### Variation über ein altes Thema

Bis heute ist die chemische Expansion bekannter Wirkstoffklassen eines der wichtigsten Werkzeuge für die Suche nach neuen Wirkstoffen. Ziele der chemischen Bearbeitung sind die Beeinflussung pharmakologischer und toxikologischer Eigenschaften (ADMET), die Modifikation des erfassten Erregerspektrums sowie die Überwindung klinisch bedeutender Resistenzmechanismen.

Alle in den zurückliegenden 15 Jahren für die Veterinärmedizin zugelassenen Wirkstoffe sind auf diesem Weg entstanden. Spektrum und Wirksamkeit der Cephalosporine wurden über die Jahre immer weiter verbessert. Die Einführung von Ceftiofur und Cefquinom erweiterte das therapeutische

---

\* Peter.Schmid@Intervet.com

Arsenal auf inzwischen 4 Cephalosporin-Generationen. Die Makrolide wurden mit dem Ziel bearbeitet, neben Aktivität und Spektrum vor allem die Pharmakokinetik zu verbessern. Tilmicosin, Tulathromycin und Gamithromycin zeichnen sich durch eine sehr lange Halbwertszeit im Organismus aus, wodurch bakterielle Infektionen mit einer Einmalapplikation zuverlässig therapierbar sind. Die Optimierung der Phenicole (Chloramphenicol, Thiamphenicol) führte mit der Entdeckung des Florfenicol neben der Verbesserung der Zieltiersicherheit auch zur Überwindung der durch bakterielle Chloramphenicol-Acetyltransferasen vermittelten Resistenz.

Die wichtigsten Vorteile der Strategie altbekannte Moleküle chemisch zu bearbeiten sind offensichtlich. Bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Forschungs- und Entwicklungsprozess können zuverlässige Prognosen zum möglichen Produktprofil und zur kommerziellen Attraktivität gemacht werden. Das Risiko unerwarteter wirksamkeits- oder sicherheitsrelevanter Erkenntnisse während der Entwicklungsphase ist gering.

### **Der klassische Ansatz**

Das klassische Screening ist gekennzeichnet durch die Anwendung standardisierter mikrobiologischer Techniken zur Untersuchung des wachstumshemmenden Effekts synthetischer Wirkstoffe, von Naturstoffen oder von Extrakten (Coates & Hu 2007). Bis heute wurden alle etablierten antibakteriellen Substanzklassen über die klassische Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien (Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration, MHK) gefunden.

Die Methode erlaubt auch das Auffinden von Wirkstoffen mit neuem Wirkmechanismus. Dies wird deutlich am Beispiel der Oxazolidinone und von Daptomycin.

Linezolid (Zyvoxid™/Pfizer Inc.) ist der erste Vertreter der Klasse der Oxazolidinone, ein sehr vielversprechender neuer Wirkstoff in der Humanmedizin. Oxazolidinone sind synthetisch hergestellt, verfügen über einen einzigartigen Wirkmechanismus, ihr Spektrum schließt multiresistente grampositive Bakterien ein. Vancomycinresistente Enterokokken (VRE), Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistente Staphylokokken (VRSA) werden sicher inaktiviert. Linezolid bindet spezifisch an die 50-S-Untereinheit der Ribosomen und inhibiert die Bildung eines funktionalen Initiierungskomplexes. Bisherige Labor- und klinische Erfahrungen bestätigen, dass die Resistenzinduktion bei Bakterien sehr schwierig ist und extrem langsam erfolgt, sie kann aber bei breiterer Anwendung nicht ausgeschlossen werden. Es besteht keinerlei Kreuzresistenz zu derzeit bekannten Antiinfektiva. Oxazolidinonderivate mit breiterem Wirkspektrum befinden sich bereits in der Entwicklung (Lawrence *et al.* 2008).

Daptomycin (Cubicin™/Cubist Pharmaceuticals), ein zyklisches Lipopeptid, ist ein Fermentationsprodukt von *Streptomyces roseosporus*. Es zeichnet sich ebenfalls durch eine breite Wirksamkeit gegen grampositive Erreger, einschließlich der genannten Problemkeime (VRE, MRSA und VRSA) aus. Daptomycin wirkt bakterizid, hat ebenfalls einen neuartigen Wirkmechanismus ohne Kreuzresistenz zu bekannten Antiinfektiva. Anders als bei Linezolid ist aber die Resistenzentwicklung in der Klinik und im Labor beschrieben.

Eine Entwicklung der beiden beschriebenen Stoffklassen für die veterinärmedizinische Anwendung erscheint aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für die Humanmedizin ausgeschlossen (EMA/CVMP/SAGAM/68290/2009).

Das klassische Screening mit der Anwendung des MHK-Tests spielt auch bei der Suche nach neuen Antibiotika für Tiere eine wichtige Rolle. Die zunehmende Automatisierung im

mikrobiologischen Labor erlaubt hohe Durchsatzraten, die geschickte Auswahl von Bakterienspezies für Screen und Gegenscreen erlaubt das Auffinden von Leitstrukturen mit indikationsoptimiertem Wirkspektrum („so schmal wie möglich, so breit wie nötig“). Das Wirkspektrum und die ADMET-Eigenschaften können in der anschließenden Phase der chemischen Leitstrukturoptimierung sehr zielgerichtet optimiert werden. Damit bietet dieser Ansatz gerade für die Veterinärmedizin große Chancen.

### **Nutzung von Genom- und Post-Genom-Informationen bei der Wirkstoffsuche**

Die erste vollständige bakterielle Gensequenz (*Haemophilus influenzae*) wurde 1995 publiziert. Heute sind bereits etwa 700 bakterielle Genome sequenziert und in öffentlichen Datenbanken zugänglich, mehrere Hundert werden in den kommenden Monaten dazukommen. Neue, ultraschnelle und dabei sehr preiswerte Sequenzieretechniken führen zu einem exponentiellen Anstieg verfügbarer Daten. Funktionale Genomanalysen und Genomvergleiche ermöglichen Einblicke in die Organisation pathogener und apathogener Spezies und liefern die Daten für die Auswahl sehr vieler möglicher Angriffspunkte (Targets) für neue Antibiotika (Selzer *et al.* 2000).

Die Auswahl valider Targets ist dabei nicht trivial. Ein valides Target muss bei allen für die ausgewählte Indikation relevanten bakteriellen Erregern konserviert sein (Wirksamkeit), es muss screenbar (Hochdurchsatz) und arzneimitteltauglich (drugable) sein. Beim Säuger sollte es nicht vorhanden oder zumindest ausreichend verschieden sein (Sicherheit). Proteine aus Gensequenzen, die diese Kriterien erfüllen, werden als Targets zum Aufbau von Hochdurchsatz-Screens (HTS) verwendet. In einem HTS wird eine Vielzahl von Verbindungen auf ihre Wirkung am Target getestet. Aktive Verbindungen werden ganzen Serien weiterer physikalischer, chemischer und biologischer Tests unterzogen, bis sie sich schließlich als Leitstrukturen für die gezielte chemische Optimierung qualifizieren. Die medizinisch-chemische Bearbeitung erfolgt im Idealfall anhand von Modellen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR). Sie beginnt mit der Optimierung der Wirkung am molekularen Target, setzt sich fort in der Optimierung der Wirkung auf die intakte Bakterienzelle und mündet schließlich in die Optimierung der ADMET-Parameter (Wirksamkeit und Sicherheit im Zieltier).

Im Prinzip ist es mit diesem Ansatz möglich, neben essentiellen Targets auch Angriffspunkte zu erschließen, die ausschließlich für die Virulenz eines Erregers bedeutend sind. Diese Strategie bietet damit die meisten Möglichkeiten vollkommen neue Klassen von Antiinfektiva zu finden, die über neuartige Mechanismen die Schädigung von Mikroorganismen im Wirt verhindern und keinerlei Kreuzresistenz zu bekannten Wirkstoffen aufweisen. Gleichzeitig ist sie mit einem sehr hohen Risiko des Scheiterns behaftet. Seit Beginn der Genom-Ära hat die pharmazeutische Industrie zahlreiche Leitstrukturen identifiziert und viele Leitstrukturoptimierungsprogramme initiiert. Trotz größter Anstrengungen hat bislang kein neues Antibiotikum aus diesem Ansatz erfolgreich die klinische Prüfung durchlaufen.

### **Zusammenfassung**

Der sorgfältige und zielgerichtete Umgang mit Antibiotika trägt dazu bei, die Resistenzentwicklung zu kontrollieren. Dennoch besteht ein kontinuierlicher Bedarf an neuen Wirkstoffen, um auch in der Tiermedizin langfristig ein ausreichendes therapeutisches Arsenal verfügbar zu haben.

Das klassische Screening kann, bei kalkulierbarem Risiko, kurz- und mittelfristig maßgeschneiderte Entwicklungskandidaten für die spätere Anwendung bei Tieren liefern. Langfristig bieten modernste biochemische und molekularbiologische Methoden zusammen mit der Bioinformatik die Chance, bakterielle Infektionen mit innovativen Ansätzen zu kontrollieren.

*“The most important change we can make is to supersede the 20<sup>th</sup> century metaphor of war for describing the relationship between people and infectious agents. A more ecologically informed metaphor which includes the germs’ eye view of infection might be more fruitful.” (Joshua Lederberg)*

## Literatur

1. Bode H, Böttner A, Bottermann H, Goossens L, Kietzmann M, Kroker R, Schüller S, Simon K, Ungemach FR, Wieler LH, Wittkowski G (2000): Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln – mit Erläuterungen. Gemeinsame Arbeitsgruppe „Antibiotika-Leitlinien“ der Bundestierärzte-kammer, des Ausschusses für Arzneimittel der ArgeVet und des Bundesverbands für Tiergesundheit. Beilage Dt Tierärztebl. November 2000.
2. Coates AR, Hu Y (2007): Novel approaches to developing new antibiotics for bacterial infections. *British J Pharmacol.* 152:1147-1154.
3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary use (2009): Reflection paper on MRSA in food producing and companion animals in the European Union: epidemiology and control options for human and animal health. EMEA/CVMP/SAGAM/68290/2009.
4. Lawrence L, Danese P, DeVito J (2008): In vitro activities of the Rx-01 oxazolidinones against hospital and community pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 52:1653-1662.
5. Selzer PM, Brutsche S, Wiesner P, Schmid P, Müllner H (2000): Target-based drug discovery for the development of novel antiinfectives. *Int J Med Microbiol.* 290:191-201.

## Gründe für das Versagen einer Antibiotikatherapie

### Angelika Richter\*

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Der Erfolg einer Antibiotikatherapie kann bekanntlich aufgrund von Resistenzen der ursächlichen Erreger ausbleiben, weshalb bakteriologischen Untersuchungen zur Überprüfung der Erregerempfindlichkeit ein hoher Stellenwert zukommt. Die *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung („Resistenztest“) durch ein geeignetes Verfahren, wie die „Bouillon-Mikrodilution“, liefert notwendige Informationen über die Empfindlichkeit der ursächlichen Erreger und damit für die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums (Schwarz *et al.* 2003). Folglich erhöhen sich somit die Erfolgsaussichten im konkreten Behandlungsfall. Andererseits ist nicht jedes Therapieversagen durch eine Antibiotikaresistenz begründet, denn die klinische Wirksamkeit (*In-vivo*-Wirksamkeit) eines Antibiotikums wird nicht allein durch seine *In-vitro*-Wirksamkeit im Resistenztest bestimmt. Vielmehr sind viele weitere Faktoren für die erfolgreiche Therapie wichtig, wie pharmakokinetische Charakteristika des Antibiotikums (auch unter Berücksichtigung der Eignung der galenischen Zubereitung des Präparats) und der am Infektionsort vorherrschenden physikalischen sowie (bio-)chemischen Verhältnisse, wie pH-Wert, Sauerstoffgehalt und Durchblutungsrate. Misserfolge einer antibiotischen Therapie können folglich verschiedene Ursachen haben (Richter *et al.* 2006), über die dieser Beitrag eine Übersicht geben soll. Daraus lassen sich entsprechende Vermeidungsstrategien ableiten.

**Wann von einem Therapieversagen auszugehen ist**, hängt von der Grunderkrankung ab. Bei akuten bakteriellen Erkrankungen wird meistens bereits nach 1- bis 2-tägiger antibakterieller Therapie eine Besserung beobachtet. Von einem Therapieversagen wird häufig spätestens nach einer erfolglosen 4- bis 5-tägigen Behandlung gesprochen. Bei einer lebensbedrohenden Sepsis muss innerhalb 1 Tages eine Ansprechbarkeit auf ein Antibiotikum erfolgen, akute bakterielle Pneumonien und Mastitiden mit bakterieller Beteiligung lassen in Abhängigkeit von der Gewebszerstörung eine Besserung in 1–2 Tagen erwarten (Sequesterbildung und herdförmig eitrig Gewebsnekrosen verschlechtern die Prognose). Enteritiden und Dermatitisbenötigen je nach Schweregrad der Infektion und der Regenerationsfähigkeit des Gewebes zusätzlich einige Tage, sodass hier oft erst nach 4–5 Tagen eine Aussage über das Vorliegen eines Therapieversagens getroffen werden kann. Auch die Art und Menge des Erregers hat neben der Lokalisation der Infektion, Dauer der Erkrankung, eventuelle Vorbehandlungen und Immunstatus des Patienten einen bedeutenden Einfluss auf die Latenz bis zum Abklingen der Symptome. Bakterizid wirkende Antibiotika lassen eine schnellere Besserung erwarten als solche mit bakteriostatischem Wirktyp. Grundsätzlich sind die Herstellerangaben zur voraussichtlichen Besserung der Symptomatik für das ausgewählte Präparat zu berücksichtigen. Als Faustregel kann jedoch gelten, dass nach 2–5 Tagen eine Aussage über das Vorliegen eines Therapieversagens getroffen werden kann.

---

\* richter.angelika@vetmed.fu-berlin.de

Therapieversagen kann schlicht die Folge einer **klinischen Fehldiagnose** sein. Fieberhafte Erkrankungen mit gestörtem Allgemeinbefinden sind allein kein Grund für eine Antibiose, da Fieber zahlreiche andere Ursachen haben kann. Daher ist bei jedem Versagen einer Antibiotikatherapie nach Verdacht auf eine bakterielle Infektion kritisch zu hinterfragen, ob die Erkrankung nicht möglicherweise auf anderen Ursachen beruht, die nur durch weiterführende Untersuchungen diagnostiziert werden können. Bakteriologische Untersuchungen mit Erregeridentifizierung und Bestimmung der *In-vitro*-Empfindlichkeit der ursächlichen Bakterien reduzieren die Gefahr eines Therapieversagens in erheblichem Maße. Daher sollte nach Möglichkeit vor der Verabreichung eines Antibiotikums im Rahmen einer kalkulierten Therapie Probenmaterial für die mikrobiologische Diagnostik entnommen und an eine kompetente Untersuchungseinrichtung eingeschendet werden. Zudem wird die generelle Einschätzung der Resistenzlage in einem Tierbestand dadurch erst möglich.

Ogleich nicht die Regel, sind Diskrepanzen zwischen der ermittelten *In-vitro*-Empfindlichkeit eines Bakteriums und der tatsächlichen Wirksamkeit eines Antibiotikums möglich. Ursachen für **mikrobiologische Fehldiagnosen** können bereits in der Probennahme, im Probenversand und in unzureichenden begleitenden Informationen zur Anamnese/klinischen Diagnostik liegen (Waldmann *et al.* 2008). Als Ursachen für ein Therapieversagen nach dem Einsatz eines Antibiotikums, das eine (vermeintliche) *In-vitro*-Wirksamkeit aufweist, kommen in Frage: (a) die fälschliche Identifizierung eines für die Erkrankung nicht ursächlichen Bakteriums als Erreger, (b) das Vorliegen einer Mischinfektion mit Übersehen eines der Erreger sowie (c) die fehlende oder falsche Identifizierung der Spezies eines Erregers, falls dies für die Auswahl geeigneter Grenzwerte notwendig ist. Um nach korrekter Identifizierung zuverlässige Aussagen über die *In-vitro*-Empfindlichkeit eines Erregers treffen zu können, müssen geeignete Methoden zur Empfindlichkeitsbestimmung in der mikrobiologischen Routinediagnostik verwendet werden, wie die Bouillon-Mikrodilutionsmethode zur Bestimmung von minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werten; Schwarz *et al.* 2003). Der *in-vitro* ermittelte MHK-Wert ist als Maß für die Wirkungspotenz eines Antibiotikums der wichtigste pharmakodynamische Parameter. Je niedriger der MHK-Wert ist, desto größer ist die Wirkungspotenz des Antibiotikums gegen einen bestimmten Erreger unter standardisierten *In-vitro*-Bedingungen. Für die klinische Wirksamkeit ist entscheidend, ob die MHK im infizierten Gewebe erreicht werden kann. Dies hängt von der Dosis und von den pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums ab. Die Dosis kann aufgrund toxikologischer Gesichtspunkte nicht beliebig gesteigert werden (z.B. Nephro- und Neurotoxizität von Aminoglykosiden, Wartezeitproblematik, Verbrauchergefährdung durch Rückstände). Pharmakokinetische und toxikologische Aspekte sind wichtig für die mikrobiologische Einstufung der MHK-Werte im Sinne von Grenzwerten („breakpoints“) als „resistent“ bzw. „empfindlich“. Ist die MHK für den ursächlichen Erreger so hoch, dass sie unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften des Antibiotikums im infizierten Gewebe nicht erreicht werden kann, so muss der Erreger in diesem Fall als „resistent“ eingestuft werden. Die Festlegung sogenannter „breakpoints“, d.h. des MHK-Grenzwerts zur Einstufung in „empfindlich“ vs. „resistent“, bereitet in der mikrobiologischen Diagnostik von veterinärmedizinisch relevanten Erregern Probleme. Abhängig von den in einzelnen Geweben erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen (siehe unten) ist es in der Regel erforderlich, für verschiedene Indikationen unterschiedliche Grenzwerte zu verwenden. So mag ein Penicillin gegen Staphylokokken bei einem bestimmten MHK-Wert gegen eine durch diesen Erreger hervorgerufene

Pneumonie wirksam sein, gegen denselben Erreger als Ursache einer Osteomyelitis hingegen nicht, weil Penicilline nicht ausreichend „knochengängig“ sind.

Ein weiterer Grund für Diskrepanzen zwischen *In-vitro*- und *In-vivo*-Wirksamkeit mag in einer Resistenzentwicklung der Erreger erst unter der Therapie liegen. Weiterhin ist eine *In-vivo*-Unwirksamkeit von Antibiotika mit nachgewiesener *In-vitro*-Empfindlichkeit trotz Erreichens der MHK möglich, wenn der ursächliche Erreger im Gewebe zur Bildung von sogenannten „Biofilmen“ (Schutzmäntel aus Polymeren) befähigt ist (Tabelle 1). Besondere physikalisch-chemische Bedingungen im infizierten Gewebe können ebenfalls abweichend von der *In-vitro*-Empfindlichkeit zu Einschränkungen der klinischen Wirksamkeit führen. Vielen solcher Besonderheiten kann bei der Resistenzprüfung in der Routinediagnostik eines Labors nicht Rechnung getragen werden. So ist die Wirksamkeit von Aminoglykosid-Antibiotika im sauren Milieu, wie es im entzündlichen Gewebe vorliegen kann, stark vermindert. Auch der Sauerstoffpartialdruck hat bei der Testung bestimmter Erreger-Wirkstoff-Kombinationen einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse. Für die Wirksamkeit der Antagonisten des Folsäurestoffwechsels (Sulfonamide, Trimethoprim) ist ausschlaggebend, ob Bakterien exogene Folate nutzen können. Unter *In-vitro*-Bedingungen werden für die Testung folatfreie Medien verwendet, sodass bei einer *in-vitro* ermittelten Empfindlichkeit nicht notwendigerweise auch von einer *In-vivo*-Empfindlichkeit auszugehen ist. Grundsätzlich muss sich der Tierarzt bewusst sein, dass die Aussage des Mikrobiologen „resistent“ verlässlicher ist als die Information „empfindlich“. Der umgekehrte Fall einer *In-vitro*-Unempfindlichkeit bei bestehender *In-vivo*-Empfindlichkeit kann jedoch ebenfalls vorliegen, beispielsweise bei der Anreicherung einiger antimikrobieller Wirkstoffe in bestimmten Zellen oder Geweben oder bei den oben genannten mikrobiologischen Fehldiagnosen. Wenn ein auf Verdacht ausgewähltes Antibiotikum eine deutliche Besserung der Erkrankung bewirkt, ein nachträglich vorliegendes bakteriologisches Ergebnis jedoch eine mangelnde *In-vitro*-Wirksamkeit ausweist, ist ein Wechsel des Antibiotikums somit nicht ratsam.

**Tabelle 1:** Einflussfaktoren auf die Wirkung von Antibiotika *in-vitro* und *in-vivo*

Kofaktor	Standardbedingungen ( <i>in-vitro</i> )	Bedingungen am Infektionsherd ( <i>in-vivo</i> )	Auswirkung auf die antibakterielle Potenz ( <i>in-vivo</i> )
Keimzahl	konstant $10^{5-6}$ log. Wachstum	variabel (u.U. $> 10^9$ ) variable Wachstumsphase	evtl. stark ↓
Leukozyten	fehlen	vorhanden	potenzierend
Zelldebris	fehlen	vorhanden	variabel ↓
Proteine	fehlen	vorhanden	variabel ↓
pH	konstant neutral	variabel sauer	teils stark ↓
pO <sub>2</sub>	konstant hoch (bzw. Anaerobiertestg.)	variabel tief (bis 0)	teils stark ↓
bivalente Kationen	meist unphysiologisch tief	physiologisch	variabel ↓
Biofilmbildung	minimal/fehlend	variabel vorhanden	teils stark ↓
Konzentration des Antibiotikums	konstant	fluktuierend	oft stark

Ein Therapieversagen kann auf **Unterschreiten der MHK durch Therapiefehler** beruhen, wie auf Verabreichung **zu niedriger Dosierungen und zu lang gewählten Dosierungsintervallen**. So täuscht eine mangelnde Compliance der Tierhalter oftmals eine Unwirksamkeit des verordneten Antibiotikums vor. Schriftliche und klare Dosierungsanweisungen an den Tierhalter sowie Erklärungen, warum diese Anweisungen strikt einzuhalten sind, können die Zuverlässigkeit in der Verabreichung verbessern. Kritische Prüfung der Dosierungsangaben auf den Packungsbeilagen und Überlegungen zur Darreichungsform (z.B. Praktikabilität, Wasserlöslichkeit bei Applikation über das Wasser) sowie korrekte Einschätzungen/Erfassungen des Körpergewichts der Tiere (zwecks Dosierung pro kg Körpergewicht) durch den Tierarzt tragen zur Vermeidung von Unterdosierungen erheblich bei. Nicht nur in Tierbeständen bestehen die bekannten Probleme der Unterdosierungen bei der oralen Medikation von Antibiotika über das Futter oder das Trinkwasser durch unzureichende Aufnahme infolge Geschmacksbeeinträchtigung, Inappetenz sowie durch Mindergehalte, Entmischungen und Zersetzung der Wirkstoffe (Ungemach 1999), sondern auch im Kleintierbereich sollten die Voraussetzungen für eine zuverlässige Verabreichung durch den Tierhalter vom Tierarzt geprüft werden. Abgesehen von mangelnden Therapieerfolgen werden durch Unterschreitungen der MHK Antibiotikaresistenzen gefördert, somit langfristig ein Anstieg von durch resistente Erreger bedingtem Therapieversagen. Zu große Dosisintervalle können durch ein zeitweiliges Unterschreiten der MHK-Werte einer erfolgreichen Therapie entgegenwirken. Dies gilt vor allem bei zeitabhängig wirksamen Antibiotika, wozu die meisten veterinärmedizinisch angewendeten Wirkstoffe gehören. Eine scheinbare Unwirksamkeit von Antibiotika kann auf einer **zu kurzen Behandlungsdauer** basieren, weil Tierhalter aus verschiedenen Motiven eine Therapie vorzeitig abbrechen (z.B. die Wartezeit veranlasst zum verfrühten Absetzen). Abgesehen von der präventiven perioperativen Antibiotikagabe, soll die Behandlung allgemein einige Tage über das Abklingen der Symptome hinausgehen, um die Selektion von resistenten Bakterien und Entstehen von Rezidiven zu vermeiden. Dies entspricht in der Regel einer 5- bis 7-tägigen Behandlung. Rezidive können auf zu kurze Behandlungen, **Zweitinfektionen** (Superinfektion) oder auf Exazerbationen (z.B. infolge der Streuung von Abszessbildnern) zurückzuführen sein. Bei mangelnder Immunkompetenz bzw. bei einer Immunsuppression durch eine bereits bestehende Grunderkrankung (z.B. Morbus Cushing) sind bakterizid wirkende Antibiotika zu bevorzugen. Bei bakteriellen Infekten dürfen immunsuppressiv wirkende steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide) nur zusammen mit bakterizid wirksamen Antibiotika eingesetzt werden.

Die klinische Wirksamkeit eines Antibiotikums hängt von der Höhe des MHK-Wertes (pharmakodynamischer Parameter, PD) und den **pharmakokinetischen Eigenschaften** (PK) des Antibiotikums ab. Ob überhaupt ausreichende Plasmakonzentrationen beim Patienten erreicht werden, hängt von der absoluten Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, der galenischen Zubereitung des Arzneimittels und tierartlichen Besonderheiten ab. Untersuchungen werden hierzu durch die pharmazeutischen Hersteller im Rahmen der Arzneimittelzulassung durchgeführt. Seitens des Tierarztes sind unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten (Durchfall, verminderte periphere Durchblutung ...) zusätzlich verschiedene Faktoren, wie die Auswahl der Applikationsart und der Darreichungsform, zu bedenken. Eine gleichzeitige Futteraufnahme kann ebenfalls eine starke Reduktion der Bioverfügbarkeit bewirken (z.B. eingeschränkte Verfügbarkeit von Tetracyclinen in kalziumreichem Hühnerfutter). Symptomatische Behandlungsmaßnahmen interferieren unter Umständen mit der Resorption eines Antibiotikums. Zum Beispiel vermindern oral verabreichte

Präparate zur Durchfallprophylaxe, die Adsorbentien enthalten (wie Pektin oder Kaolin), die Resorption von Aminopenicillinen. Die Applikation eines Antibiotikums über die Tränke bringt nicht selten das Problem mit sich, dass pH-Wert-Abweichungen und Schwebstoffe im Tränkewasser die Löslichkeit und Resorption der Antibiotika beeinträchtigen. Nicht nur bei tierartigen Umwidmungen, auch bei Umwidmungen des Anwendungsgebiets ist neben der Berücksichtigung arzneimittelrechtlicher Vorgaben immer die Frage nach einer ausreichenden Bioverfügbarkeit zu klären. Wird beispielsweise ein Durchfallpulver, das enteral schwer resorbierbare Salze eines Antibiotikums (z.B. Tylosin als Phosphatsalz) enthält, auf die Indikation „Atemwegsinfektion“ umgewidmet, so ist ein Therapieversagen vorhersehbar.

Eine ausreichende Gewebegängigkeit antibakterieller Wirkstoffe ist notwendig, damit wirksame Konzentrationen im infizierten Gewebe erreicht werden. Die Gewebepenetration eines Antibiotikums ist abhängig von dessen chemisch-physikalischen Eigenschaften (Lipophilie, Ionisationsgrad, Molekülgröße, Bindung an Plasma- und Gewebeproteine) und von den Verhältnissen im Gewebe (u.a. pH-Wert, Durchblutungsrate, Kapillartyp, Protein- und Fettgehalt). Bei Infektionen in schwer zugänglichem Gewebe (Knochen-, Knorpelgewebe, Zentralnervensystem) und intrazellulärer Invasion der Erreger in Wirtszellen (z.B. Chlamydien) sind Antibiotika mit hohem Verteilungsvolumen auszuwählen. Zum Beispiel sind Aminoglykosid-Antibiotika (Verteilungsvolumen von ca. 0,2 l/kg) allgemein nicht zur Behandlung von intrazellulär vorliegenden Erregern geeignet, während hingegen Makrolide und Fluorchinolone gut in die Zellen (auch in Lysosomen und Phago lysosomen) penetrieren. Für Beta-Lactamantibiotika ist von einer geringen Knochenpenetration (ca. 10–30 % der Plasmaspiegel) auszugehen, während z.B. Makrolide und Chinolone hohe Konzentrationen in der Knochen spongiosa und -kompakta erreichen. In pharmakokinetischen Untersuchungen werden in der Regel nur Plasmakonzentrationen bestimmt. Leider mangelt es noch oft für ältere, d.h. seit langem auf dem Markt befindliche Wirkstoffe an fundierten Daten zu Konzentrationen veterinärmedizinisch relevanter Antibiotika bei Haustieren im gesunden und erkrankten Gewebe. Diese Erkenntnislücken werden bei aktuellen Zulassungen von Antibiotika verstärkt geschlossen.

Naheliegender ist, dass verschiedene Grunderkrankungen keine ausreichenden Gewebespiegel erlauben. Krankheitsbedingte regionale Mangel durchblutungen und abgekapselte Prozesse bedingen eine verminderte Penetration des Wirkstoffs in die Gewebe. In solchen Fällen sind nach Möglichkeit chirurgische Maßnahmen durchzuführen, wie z.B. die Entfernung nekrotischen Gewebes. Veränderungen des pH-Wertes im hypoxischen (Laktatanstieg) oder entzündlichen Gewebe bewirken eine Abnahme der Verfügbarkeit saurer Antibiotika (z.B. Penicilline). Länger bestehende Erkrankung mit Fibrosen (z.B. *Pasteurellen*-bedingte Pneumonien) und Mikroabszessen (z.B. Endometritis mit Beteiligung von *Arcanobacterium pyogenes*) mindern die Erfolgsaussichten der Antibiose schon infolge einer reduzierten Perfusion deutlich. Bei akuten Bronchopneumonien sollte daher der frühzeitige Einsatz eines Antibiotikums erfolgen. Bei chronischer Endometritis mit Beteiligung von *Arcanobacterium pyogenes* ist aus den genannten Gründen trotz guter *In-vitro*-Wirksamkeit des ausgewählten Antibiotikums nach antibiotischer Behandlung mit fortwährenden Fruchtbarkeitsstörungen zu rechnen.

Die lokale Verabreichung von Antibiotika gewährleistet nicht *per se* hohe Wirkstoffspiegel im betroffenen Gewebe. Bei intrauteriner Antibiotikagabe ist zu bedenken, dass Lochialflüssigkeit im Uterus zu starken Verdünnungen führt, die Verteilung zu den Uterushörnern hin abnimmt und die Resorption in tiefere Schleimhautschichten unzureichend ist. Ungeeignete Formulierungen, wie für einige Euterinjektoren gezeigt wurde (zu große Partikel, die keine homogene Verteilung erlauben),

lassen ebenfalls ein Therapieversagen befürchten. Dermale Applikationen sind höchstens zur Behandlung oberflächlicher bakterieller Dermatitis geeignet (z.B. bakterizid wirksames Antibiotikum zusammen mit Glukokortikoid bei Flohbissallergie mit sekundärer bakterieller Infektion). Aufgrund einer unzureichenden Penetration wird die MHK in tieferen Hautschichten aber oft nicht erreicht (im Gegensatz zur systemischen Gabe von Antibiotika mit hohem Verteilungsvolumen).

Das Versagen einer antibakteriellen Therapie beruht in der Veterinärmedizin zwar häufig – jedoch nicht zwangsläufig – auf erworbenen Resistenzen des Erregers gegen das ausgewählte Antibiotikum oder auf Fehlern seitens des Tierarztes. Klinische Studien im Rahmen der Arzneimittelzulassung sind wegen verschiedener anderer oben angesprochener Einflussfaktoren, die im erkrankten Organismus zum Tragen kommen, entscheidend. Im Sinne der **Pharmakovigilanz** sollte jedes Therapieversagen eines Antibiotikums mit nachgewiesener *In-vitro*-Wirksamkeit bei Anwendung gemäß den Herstellerangaben gemeldet werden. Durch Sammlungen von Erfahrungen zur mangelnden klinischen Wirksamkeit von handelsüblichen Präparaten kann der praktizierende Tierarzt erheblich zur Verbesserung der Sicherheit von Tierarzneimitteln beitragen. Nicht nur zur Vermeidung von Resistenzselektionen, sondern auch zur Vermeidung von Therapieversagen bedarf die Leitlinie zum sorgsamem Umgang mit Antibiotika ihrer Umsetzung in die Praxis. Zur Erleichterung in der Auswahl geeigneter Antibiotika kann die Erarbeitung konkreter Therapieempfehlungen für die häufigsten bakteriellen Infektionserkrankungen der Haustiere (Leitlinien) durch Vertreter aus Klinik und Wissenschaft hilfreich sein. Als Grundlage von Therapieempfehlungen sind jedoch fundierte Kenntnisse notwendig bezüglich (a) der Pharmakokinetik veterinärmedizinisch relevanter Antibiotika bei den verschiedenen Tierarten, (b) der darauf basierenden veterinärspezifischen Grenzwerte und (c) der nach diesen Grenzwerten bewerteten Resistenzlage und regionalen Verteilung von Resistenzen. Leider mangelt es insbesondere bei älteren Wirkstoffen und Produkten in mancher Hinsicht an fundierten Daten.

## Literatur

1. Richter A, Böttner A, Goossens L, Hafez HM, Hartmann K, Kehrenberg C, Kietzmann M, Klarmann D, Klein G, Krabisch P, Kühn T, Luhofer G, Schulz B, Schwarz S, Sigge C, Waldmann K-H, Wallmann J, Werckenthin C (2006): Mögliche Gründe für das Versagen einer antibakteriellen Therapie in der tierärztlichen Praxis. *Prakt Tierarzt* 87, 624-631.
2. Schwarz S, Böttner A, Hafez HM, Kehrenberg C, Kietzmann M, Klarmann D, Klein G, Krabisch P, Kühn T, Luhofer G, Richter A, Sigge C, Traeder W, Waldmann K-H, Wallmann J, Werckenthin C (2003): Empfindlichkeitsprüfung bakterieller Infektionserreger von Tieren gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen: Methoden zur *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und deren Eignung im Hinblick auf die Erarbeitung therapeutisch nutzbarer Ergebnisse. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 116, 353-361.
3. Ungemach FR (1999): Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin: Konsequenzen und rationaler Umgang. *Tierärztl. Prax.* 27 (G), 335-340.
4. Waldmann K-H, Böttner A, Goossens L, Hafez HM, Hartmann K, Kaske M, Kehrenberg C, Kietzmann M, Klarmann D, Klein G, Krabisch P, Kühn T, Luhofer G, Richter A, Schulz B, Schwarz S, Sigge C, Traeder W, Wallmann J, Werckenthin Ch (2008): Empfehlungen zur Probengewinnung für die bakteriologische Diagnostik bei Schweinen, Rindern und Geflügel. *Deutsches Tierärzteblatt* 5, 596-609.