



ARCH-Vet

**Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin
und das Antibiotikaresistenzmonitoring bei Nutztieren in der Schweiz**

Kurzfassung

2010

Der Gesamtbericht ist online verfügbar unter:

<http://www.swissmedic.ch/archvet-d.asp>

Herausgeber

Bundesamt für Veterinärwesen BVET
Schwarzenburgstrasse 155
3003 Bern

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut
Hallerstrasse 7
3000 Bern 9

Autoren

Sabina Büttner
Bundesamt für Veterinärwesen
Monitoring / Überwachung Tierseuchen und Zoonosen
sabina.buettner@bvet.admin.ch

Olivier Flechtner
Swissmedic
Abteilung Marktkontrolle Arzneimittel
olivier.flechtner@swissmedic.ch

Cedric Müntener
Swissmedic
Abteilung Arzneimittelsicherheit
cedric.muentener@swissmedic.ch

Gudrun Overesch
Zentrum für Zoonosen, bakterielle Tierkrankheiten und Antibiotikaresistenz (ZOBA)
Universität Bern
Institut für Veterinärbakteriologie
gudrun.overesch@vetsuisse.unibe.ch

Inhalt

ZUSAMMENFASSUNG	4
Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin	4
Antibiotikaresistenz bei Nutztieren	4
Im Fokus	6
Literatur	8

ZUSAMMENFASSUNG

Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin

Erneut ist eine Abnahme der Gesamtmengen zu beobachten: Im Vergleich zum Vorjahr nahm die Menge der verkauften Wirkstoffmengen um 3.9% ab. Im Vergleich zum bisherigen Maximum des Jahres 2008 ist somit ein Rückgang der Gesamtmengen um 9.4% (6'894 kg) zu verzeichnen. Auch dieses Jahr bleibt die Reihenfolge der mengenmässig am meisten verkauften Antibiotika gleich. Am meisten werden Sulfonamide vertrieben, gefolgt von Tetracyclinen und Penicillinen. Der Anteil der Arzneimittelvormischungen (AMV) an den Gesamtmengen lag 2010 bei 67.4% und damit in derselben Grössenordnung wie in den Vorjahren.

Bei Präparaten, die ausschliesslich für Heimtiere zugelassen sind, nahmen die Vertriebsmengen der Fluoroquinolone im Jahr 2010 und gegenüber dem Vorjahr um 12% zu, nachdem sie in den Vorjahren stabil geblieben waren.

Die bereits letztes Jahr festgestellte stete Zunahme bei den Cephalosporinen hält auch dieses Jahr an. Besonders ausgeprägt ist diese bei den Präparaten zur Behandlung von Mastitiden während der Laktation, bei denen 2010 60% mehr Cephalosporine verkauft wurden als 2006. Obwohl Cephalosporine in dieser Präparategruppe nur 1.6% der Vertriebsmengen ausmachen, entspricht dies 16% der potentiellen Behandlungen.

Antibiotikaresistenz bei Nutztieren

Im Jahr 2010 wurden für das Resistenzmonitoring im Schlachthof Proben von Mastpoulets, Mastschweinen und Kälbern gezogen und anschliessend im Zentrum für Zoonosen, bakterielle Tierkrankheiten und Antibiotikaresistenz (ZOBA) untersucht.

Tab.1: Überwachungsprogramm Antibiotikaresistenz 2010

Art der Probe	Probenzahl	Untersuchte Keime	Anzahl Resistenztests
Kloakentupfer Mastpoulets	398 (je 5 gepoolt)	<i>Campylobacter</i> spp.	126
Kloakentupfer Mastpoulets	200 (je 5 gepoolt)	<i>E. coli</i>	183
Kloakentupfer Mastpoulets	219 (je 5 gepoolt)	Enterokokken	185
Kloakentupfer Mastpoulets	398 (je 5 gepoolt)	MRSA	0
Kottupfer Mastschweine	296	<i>Campylobacter</i> spp.	192
Kottupfer Mastschweine	201	<i>E. coli</i>	179
Kottupfer Mastschweine	381	Enterokokken	138
Nasentupfer Mastschweine	392	MRSA	23
Kottupfer Schlachtkälber	245	<i>Campylobacter</i> spp.	37
Kottupfer Schlachtkälber	204	<i>E. coli</i>	184
Kottupfer Schlachtkälber	249	Enterokokken	134
Nasentupfer Schlachtkälber	240	MRSA	5
Klinisches Material / alle Tierarten	nicht anwendbar	<i>Salmonella</i> spp.	105
Klinisches Material / alle Tierarten	nicht anwendbar	<i>S. Typhimurium</i> incl. monophasische Variante	47
Klinisches Material / alle Tierarten	nicht anwendbar	<i>S. Enteritidis</i>	14

Da im Schweizer Tierbestand Salmonellen nur sehr selten vorkommen, wurde darauf verzichtet diese Bakterienart in das aktive Monitoring mit aufzunehmen. Es werden aber sämtliche Salmonellen aus klinischem Material, die dem ZOBA im Rahmen seiner Referenzfunktion zugestellt werden, einer Resistenzuntersuchung unterzogen. Die diesbezüglichen Resultate für Salmonellen aus Vögeln, Rindern und Schweinen wurden in diesem Bericht ebenfalls zusammengestellt.

Resistenzen bei Zoonoseerregern aus gesunden Tieren

Bei *Campylobacter* spp. aus allen drei untersuchten Tierarten wurden hohe Resistenzraten gegenüber (Fluoro-) quinolonen und gegenüber Tetracyclin gefunden. Bei den Schweinen und Kälbern zeigten die *C. coli* Isolate zudem zu einem extrem hohen Prozentsatz eine Resistenz gegenüber Streptomycin. Ein Vergleich der Resistenzsituation von *C. jejuni* und *C. coli* aus Mastpoulets der letzten Jahre zeigt, dass die Resistenzen gegenüber diesen Wirkstoffen zugenommen haben. Diese Entwicklung ist bedenklich, da Fluoroquinolone zu den Antibiotikaklassen mit der grössten Bedeutung sowohl für die Veterinär- als auch für die Humanmedizin gehören.

In den 392 untersuchten Nasentupferproben aus Mastschweinen wurden 23 methicillinresistente Staphylokokken (MRSA) entdeckt. Damit hat das MRSA Vorkommen bei Mastschweinen in der Schweiz im Vergleich zum Vorjahr von 2.2% auf 5.9% signifikant zugenommen. Anhand weiterführender molekularbiologischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Zunahme auf einer Weiterverbreitung von zwei klonalen Linien beruht, wobei es sich bei der einen um eine in Europa weit verbreitete Linie und bei der anderen um eine für die Schweizer Schweinepopulation spezifische Linie handelt (Overesch, 2011). Bei den Kälbern wurde mit 2.1% eine geringe MRSA Prävalenz festgestellt, bei den Mastpoulets wurden keine MRSA positiven Proben entdeckt. Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern ist die MRSA Prävalenz im Schweizer Tierbestand damit nach wie vor gering und das Risiko einer Übertragung von Tieren auf den Menschen kann als gering eingeschätzt werden. Die Situation sollte aber vor allem bei den Mastschweinen weiter verfolgt werden.

Resistenzen bei Indikator Bakterien aus gesunden Tieren

Resistenzen in nicht pathogenen *E. coli* aus Schweizer Nutztieren sind weit verbreitet. Gegenüber den Vorjahren hat sich die Resistenzsituation nicht signifikant verändert. Hohe bis sehr hohe Resistenzraten wurden gegenüber Sulfamethoxazol, Streptomycin, Tetracyclin und Ampicillin festgestellt. Sulfonamide, Tetracycline und Penicilline sind Antibiotika, die in der Veterinärmedizin häufig gebraucht werden. Bei den Mastpoulets wurden zusätzlich häufig Resistenzen gegen Fluoroquinolone gefunden. Werden Mastpoulets gegen bakterielle Erkrankungen behandelt, werden in mehr als 70% der Fälle Fluoroquinolone eingesetzt (ARCH-Vet, 2009). Erstmals konnten im Rahmen des Resistenzmonitorings zwei *E. coli* aus Mastpoulets isoliert werden, die eine extended-spectrum β -Laktamase (ESBL) produzieren und damit gegen sämtliche Penicilline und Cephalosporine resistent sind. Da diesen Resistenzen potentiell eine grosse humanmedizinische Bedeutung zukommt, muss in Zukunft deren Vorkommen weiter überwacht und mittels molekulargenetischen Untersuchungen deren Beziehung zu den bei Menschen gefundenden ESBL-Resistenzgenen näher untersucht werden.

Auch bei den Enterokokken wurden häufig Resistenzen gefunden. Sowohl *E. faecalis* als auch *E. faecium* aus allen drei Tierarten wiesen sehr hohe bis extrem hohe Resistenzraten gegenüber Neomycin und Bacitracin auf. Ebenfalls sehr hoch waren die Resistenzraten bei den *E. faecalis* gegenüber Tetracyclin und bei den *E. faecium* gegenüber Quinupristin/Dalfopristin. Bei beiden Keimen und allen drei Tierarten wurden zudem hohe

Resistenzraten gegenüber Erythromycin gefunden. Im Berichtsjahr wurden keine vancomycinresistenten Enterokokken gefunden.

Resistenzen bei Salmonellen aus klinischem Material

Wie in den letzten Jahren zeigten die *S. Typhimurium* Stämme mehr Resistenzen als die *S. Enteritidis* Stämme. Die im Vergleich zu früheren Jahren höheren Resistenzraten bei *S. Typhimurium* sind dadurch bedingt, dass neu auch der monophasische Stamm 4,12:i:- zu den *S. Typhimurium* gezählt wird und dieser Stamm häufig Multiresistenzen trägt.

Im Fokus

Die gemeinsame Veröffentlichung der Daten zum Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin und zur Antibiotikaresistenz bei Nutztieren macht es möglich, die beobachteten Werte und Entwicklungen in Beziehung zu setzen. Dabei sind Schlussfolgerungen nur in einem eingeschränkten Ausmass möglich, da die Vertriebsstatistik keine genaue Einschätzung der tatsächlich in den verschiedenen Tierarten eingesetzten Wirkstoffe erlaubt und die Beurteilung der Entwicklung der Resistenzen zum Teil nur auf der Grundlage weniger Isolate oder über einen kurzen Beobachtungszeitraum erfolgt. In der Folge werden einzelne bemerkenswerte Ergebnisse aus beiden Bereichen im Zusammenhang diskutiert.

Entwicklung der Resistenzen bei Zoonoseerregern:

Die Resistenzsituation in Zoonoseerregern und Indikatorbakterien von Schweizer Nutztieren hat sich in den letzten Jahren für die meisten Antibiotika nicht wesentlich verändert. Resistenzen gegenüber (Fluoro)-Quinolonen haben jedoch leicht zugenommen. Fluoroquinolone gelten sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin als wichtige Reserveantibiotika.

Zudem wurde im letzten Jahr eine Erhöhung der MRSA-Prävalenz im Schweizer Schweinebestand beobachtet (Overesch, 2011). Diese Stämme sind gegen alle Beta-Laktam-Antibiotika und häufig auch gegen mehrere andere Wirkstoffgruppen resistent, so zB gegen Tetracycline. Die MRSA-Stämme, welche in der Veterinärmedizin von Bedeutung sind, spielen primär bei Menschen eine Rolle, die mit Nutztieren umgehen. In diesem Fall können auch Personen als MRSA-Träger fungieren und eine (Re-)Infektion der Tiere ermöglichen. Antibiotische Bekämpfungsstrategien sind in solchen Situationen häufig kontraproduktiv, da diese Keime oft multiresistent sind. Hygienemassnahmen müssen darum etabliert und favorisiert werden, da ein Einsatz von Antibiotika umgehend zu einer Selektion der resistenten Keime führen kann.

Cephalosporine und ESBL

Über die Periode 2006-2010 hinweg verzeichnen die Cephalosporine als einzige Wirkstoffgruppe eine stete Zunahme im Vertrieb. Besonders ausgeprägt ist diese bei den Cephalosporinen der dritten und vierten Generation. Für einige Wirkstoffe dieser Gruppen gelten hohe Höchstkonzentrationen und somit sehr kurze Absetzfristen, insbesondere für die Milch der behandelten Kühe. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Auswahl des Präparates (Pokludova, 2009). Cephalosporine der 3. und 4. Generation gehören sowohl in der Human- wie auch in der Veterinärmedizin zu den wichtigsten Wirkstoffgruppen. Vor diesem Hintergrund kritisierten Collignon und Aarestup bereits 2007 die hohen zulässigen Höchstkonzentrationen. Sie äusserten den Verdacht, dass diese Präparate auf Grund ihrer kurzen Absetzfristen anstelle von anderen Wirkstoffen eingesetzt würden.

Cephalosporine sind als Beta-Laktam-Antibiotika an der Selektion von β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum (Extended-Spectrum- β -Lactamases, kurz ESBLs) beteiligt. Zwar können alle Antibiotika der Beta-Laktam-Gruppe einen Selektionsdruck ausüben, dieser ist aber bei Cephalosporinen der neueren Generationen (Cavaco, 2008) grösser. Zudem zeigten dieselben Autoren, dass der Selektionseffekt über die vorgesehenen Absetzfristen hinaus aufrecht erhalten bleibt.

In den letzten Jahren haben Stämme, welche ESBLs produzieren, in der Humanmedizin vermehrt zu Problemen geführt. In der Schweiz wurden erstmals ESBL produzierende *E. coli* bei Mastgeflügel im Rahmen des Routinenachweises von *E. coli* für das Resistenzmonitoring nachgewiesen. Eine Studie an Schlacht-Schweinen und Kälbern zeigte ausserdem mittels Selektivnachweis, dass 15% resp. 17% der untersuchten Kotproben ESBL-produzierende Keime enthalten (Geser, 2011). Die Prävalenz von Resistenz ist dabei nur bedingt aussagekräftig, da resistente Stämme oder deren mobile genetische Elemente auf andere Individuen übertragen werden können. Damit steigt das Risiko einer Selektion im Falle eines Einsatzes von Antibiotika. Horton et al. wiesen bei ESBLs, die in Nutztieren nachgewiesen wurden, auf diesen Umstand hin (Horton, 2011). Sie konnten in ihrer Studie zwar niedrige Medianwerte für die Prävalenz von ESBL-exprimierenden *E. coli* bei Rindern (0.013%), Geflügel (0.0197%) oder Schweinen (0.121%) nachweisen, machten aber gleichzeitig darauf aufmerksam, dass bei der Risikoevaluation einer Ausbreitung von Resistenzen die absoluten Zahlen der ESBL-positiven Keime stärker berücksichtigt werden müssen.

Die Rolle von Nutztieren als Reservoir für ESBL produzierende Keime ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine direkte Übertragung von Resistenzen ausgehend vom Geflügel über das verkaufte Fleisch bis zum Menschen wurde zum Beispiel in den Niederlanden und auf der Grundlage der Genotypisierung der Plasmide vermutet (Leverstein-van Hall, 2011). In vitro wurde unter Cefotaxim (ein Cephalosporin der dritten Generation) die horizontale Übertragung von ESBL-Genen zwischen *E. coli*-Isolaten von Geflügel und von Menschen demonstriert (Smet, 2010).

Da diese Resistenzen eine grosse humanmedizinische Bedeutung haben, muss diese Entwicklung sowohl seitens des Resistenzmonitoring wie auch des Antibiotika-Vertriebs weiter überwacht werden.

Cephalosporine werden auch in Präparaten zu intramammären Verabreichung vermehrt in Verkehr gebracht. Auch hier setzt sich damit ein Trend der letzten Jahre fort. Wie bereits im letzten Bericht erwähnt wurde (ARCH-Vet, 2009), wurden bislang im Rahmen des Antibiotikaresistenzmonitorings keine Milchproben auf Resistenzen untersucht. Auch die Resistenzsituation bei Mastitiserregern wird nicht routinemässig erfasst, so dass nicht bekannt ist, ob diese Entwicklung mit einer Zunahme der Resistenzen bei Mastitiserregern oder anderen, nicht primär-pathogenen Keimen einhergeht. In einer Studie aus Italien waren aber 9 von 140 *Klebsiella*-Isolaten aus klinischen Mastitiden gegen Ceftiofur resistent (Locatelli, 2010). Nur eines dieser Isolate wurde eindeutig als ESBL-Produzent identifiziert. Eine Korrelation zwischen dem Einsatz von Cephalosporinen der neueren Generationen (3. und 4.) und der Prävalenz von ESBLs wurde in einer Studie aus Tschechien demonstriert (Dolejska, 2011). Erneut ist darum darauf hinzuweisen, dass eine systematische Überwachung der Resistenzentwicklung in Keimen, welche aus der Milch isoliert werden, wichtig ist, um sie mit der Entwicklung der Verkaufszahlen korrelieren zu können. 2011 wird im Rahmen einer Pilotstudie erstmals die Resistenzsituation bei ausgewählten Keimen aus Tankmilch analysiert.

Literatur

- ARCH-Vet 2009: Bericht über den Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin und das Antibiotikaresistenzmonitoring bei Nutztieren in der Schweiz. Swissmedic / BVET, 2010.
- Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, Guardabassi L. Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008, 52: 3612–3616.
- Collignon P, Aarestrup, FM. Extended-spectrum beta-lactamases, food, and cephalosporin use in food animals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007, 44: 1391-2. doi: 10.1086/516612.
- Dolejska M, Jurcickova Z, Literak I, Pokludova L, Bures J, Hera A, Kohoutova L, Smola J, Cizek A. IncN plasmids carrying bla CTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates on a dairy farm. *Vet Microbiol.* 2011, 149: 513–516.
- Geser N, Stephan R, Kuhnert P, Zbinden R, Kaeppli U., Cernela N, Haechler H. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* in swine and cattle at slaughter in Switzerland. *Journal of Food Protection,* 2011, 74, 446-449.
- Horton RA, Randall LP, Snary EL, Cockrem H, Lotz S, Wearing H, Duncan D, Rabie A, McLaren I, Watson E, La Ragione RM, Coldham NG. Fecal Carriage and Shedding Density of CTX-M Extended-Spectrum {beta}-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Cattle, Chickens, and Pigs: Implications for Environmental Contamination and Food Production. 2011, *Appl Environ Microbiol* 77: 3715-3719.
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJM, Mevius DJ, and National ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect.* 2011, 17: 873–880.
- Locatelli C, Scaccabarozzi L, Pisoni G, Moroni P. CTX-M1 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* isolated from cases of bovine mastitis. *J Clin Microbiol.* 2010, 48: 3822–3823.
- Overesch G, Büttner S, Rossano A, Perreten V. The increase of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and the presence of an unusual sequence type ST49 in slaughter pigs in Switzerland, 2011. *BMC Veterinary Research* (in press).
- Pokludova L, Bures J, Hera A. Evaluation of the sales data of “prudent use” antimicrobials contained in veterinary medicinal products in the Czech Republic, trends and perspectives. 2009, *J. vet. Pharmacol. Therap.* 32 (Suppl. 1): 1340
- Smet A, Rasschaert G, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Butaye P, Catry B, Haesebrouck F, Herman L, Heyndrickx M: In situ ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. *Journal of Applied Microbiology.* 2010, 110: 541–549.