

# Antiinfektiva

Verantwortungsvoller Umgang  
mit Antiinfektiva zum Schutz von Tier,  
Mensch und Umwelt

## Inhalt

<b>VORWORT</b>	Seite 2
<b>ANTIINFJEKTIVA - BAKTERIEN UND VIREN</b>	Seite 3
Der unterschiedliche Aufbau von Bakterien und Viren	
Die Einteilung der Antiinfektiva	
Die Entwicklungsgeschichte der Antiinfektiva	Seite 4
<i>Zusammenfassung</i>	
<b>ANTIINFJEKTIVA - WIRKUNGSMECHANISMUS</b>	Seite 5
Die verschiedenen Wirkungstypen der Antiinfektiva	
Die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der Antiinfektiva	
<b>ANTIINFJEKTIVA - WIRKUNGSPEKTREN</b>	Seite 6
Die Gruppeneinteilung der Antiinfektiva	
<i>Zusammenfassung</i>	Seite 7
<b>GESUNDERHALTUNG VON HAUS- UND NUTZTIEREN</b>	Seite 8
Bakterielle Infektionskrankheiten	
Behandlung bakterieller Infektionen	
<i>Zusammenfassung</i>	Seite 9
<b>SICHERHEITSPRÜFUNG</b>	Seite 10
<i>Zusammenfassung</i>	Seite 11
<b>WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT</b>	Seite 12
Pharmakodynamik	
Pharmakokinetik	
<i>Zusammenfassung</i>	Seite 13
<b>RÜCKSTANDSNACHWEIS UND WARTEZEITEN</b>	Seite 14
<i>Zusammenfassung</i>	Seite 15
<b>ABGABE UND ANWENDUNG BEI TIERARZNEIMITTELN</b>	Seite 16
Abgabe und Anwendung von Tierarzneimitteln in Deutschland	
Tierarzneimittelverkehr in der europäischen Union	Seite 17
<i>Zusammenfassung</i>	Seite 18
<b>EINSATZ VON ANTIINFJEKTIVA BEI TIEREN</b>	Seite 19
Resistenz- und Empfindlichkeitsprüfung	
Resistenzmechanismen	
Empfindlichkeitsprüfung	
Resistenzmonitoring	Seite 20
Umgang mit Antiinfektiva	
<i>Zusammenfassung</i>	Seite 22

## VORWORT

### **Kontrollierter Einsatz von Antiinfektiva zur Gesunderhaltung der Tiere und zum Schutz des Menschen**

Veränderte Lebenshaltungsbedingungen und die steigende Weltbevölkerungszahl stellen neue Anforderungen an die Produktion von tierstammender Lebensmittel. Der Verbraucher erwartet, dass seine Bedürfnisse durch das Nahrungsmittelangebot und die Lebensmittelqualität befriedigt werden, wobei auf die Gesundheit der Tiere und ihre artgerechte Haltung zunehmend Wert gelegt wird.

Der therapeutische Einsatz von Antiinfektiva dient der Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier.

Das europaweit gültige MRL-Konzept, das unbedenkliche Höchstmengen für jedes Tierarzneimittel festlegt, hat zu einer entscheidenden Verbesserung der Verbrauchersicherheit und des Verbraucherschutzes gegenüber Rückständen von Tierarzneimitteln in Lebensmitteln geführt.

Der Entwicklung und -übertragung von Resistenzen bei Mikroorganismen liegen komplexe Mechanismen zugrunde, die keineswegs auf die Tier/Mensch-Beziehung beschränkt sind. Durch eine Risikobewertung wird derzeit abgeschätzt, inwieweit durch Resistenzübertragung nach Anwendung von Antiinfektiva in der Tierhaltung eine tatsächliche Gefährdung der menschlichen Gesundheit besteht.

Nur der verantwortungsvolle Umgang mit Antiinfektiva garantiert ein Höchstmaß an Schutz für das Tier, den Verbraucher und die Umwelt.

Eine wettbewerbsfähige Tierproduktion, die sichere Lebensmittel erzeugt, ist nur dann gewährleistet, wenn wissenschaftliche Erkenntnisse und Innovation auf dem Gebiet der Prophylaxe und Therapie von Tierkrankheiten genutzt werden können. Die Rahmenbedingungen müssen so gestaltet werden, dass es gelingt, den Verbraucherschutz und die Ökonomie der Erzeugung tierischer Lebensmittel in Einklang zu bringen.

Ziel der Informationsbroschüre ist es, einen Beitrag zum Verständnis des Einsatzes und der Bedeutung von Antiinfektiva zur Gesunderhaltung der Tiere zu bieten.

*BfT e.V., 1999*

## ANTIINFJEKTIVA – BAKTERIEN UND VIREN

### Der unterschiedliche Aufbau von Bakterien und Viren

Bakterien sind selbständige Kleinlebewesen mit eigenem Stoffwechsel und daher zumeist auf künstlichem, unbelebtem Nährboden züchtbar. Im Gegensatz zu Tieren und Pflanzen, die aus vielen organisierten Zellen zusammengesetzt sind, bestehen Bakterien nur aus Einzelzellen. Das Erbgut (Genom bzw. Chromosom) der Bakterien, ein doppelsträngiges DNS-Molekül, befindet sich frei im Zytoplasma der Zelle. Dieses Zytoplasma enthält alle für das Bakterium lebensnotwendigen Stoffe (Enzyme, Speicherstoffe u.a.) sowie die für die Proteinsynthese erforderlichen Ribosomen.

Das Zytoplasma wird von der Zytoplasmamembran umgeben, die zusammen mit der Zellwand eine den Stoffwechseltransport kontrollierende Barriere bildet. Primär fungiert die Zellwand als Stützgerüst (Mureingerüst).

Das Mureingerüst ist bei den einzelnen Bakterienarten unterschiedlich aufgebaut und reagiert bei Anfärbung mit bestimmten Farbstoffen (Färbung nach GRAM) verschiedenartig. Grampositive Bakterien sind blau und gramnegative Bakterien rot anfärbbar und können somit voneinander differenziert werden. Den Mykoplasmen fehlt eine feste Zellwand (kein Mureingerüst), weshalb sie nach Gram nicht anfärbbar sind.

Eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit besteht aufgrund der äußeren Bakteriengestalt. Ausgehend von den zwei Grundformen, kugel- und stäbchenförmig, kann zwischen Spermelformen, Lanzett- und Staketform sowie ovoid elliptischen, spindeligen und rechteckigen Bakteriengestalten unterschieden werden. Bestimmte Bakterien besitzen an ihrer Oberfläche zusätzlich Proteinfäden (Pili), die für die Haftung und Kolonisation von Bedeutung sind.

Viren sind dagegen keine eigenständig vermehrungsfähigen Lebewesen, da sie selbst nicht über die für Wachstum und Teilung erforderlichen Enzyme verfügen. Sie müssen deshalb in lebende Wirtszellen (von Mensch, Tier oder Pflanze) eindringen und dort zu ihrer Vermehrung die unterschiedlichen Einrichtungen des Wirtszellstoffwechsels benutzen. Der genaue Aufbau dieser einzelligen Krankheitserreger mit innenliegender Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder Ribonukleinsäure (RNS) ist nur im Elektronenmikroskop erkennbar. Einige Viren werden von einer lipidhaltigen Hülle umgeben: So zum Beispiel die Masern- und Pockenviren, ebenso wie die Virions und die Prionen (Haufen von infektiösen Eiweißmolekülen), die als infektiöses Agens für die Krankheit BSE diskutiert werden.

### Die Einteilung der Antiinfektiva

Bisher ordnete man antibakteriell wirksame Substanzen aufgrund ihres Ursprungs bzw. anhand des jeweiligen Herstellungsverfahrens entweder den Antibiotika oder den Sulfonamiden zu. Antibiotika sind nach der ursprünglichen Definition natürlich auftretende Stoffwechselprodukte, vor allem von Bakterien und Pilzen, die diesen als Überlebensschutz gegen andere Mikroorganismen dienen.

Seit die chemische Struktur vieler dieser Stoffe bekannt ist, werden zahlreiche Antibiotika halb- oder vollsynthetisch hergestellt (z.B. Penicillin). Sulfonamide sind dagegen rein synthetische Substanzen. Eine Sonderstellung unter den antibakteriellen Chemotherapeutika nehmen die Chinolone ein, da sie dem Wirkungsprinzip der Antibiotika folgen, aber rein synthetisch hergestellt werden.

Heute werden deshalb alle antibakteriell wirksamen Chemotherapeutika mit dem Begriff „Antiinfektiva“ bezeichnet.

*Antiinfektiva ermöglichen die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten und dienen somit der Erhaltung der Tiergesundheit. Gegen Viren sind sie jedoch unwirksam, da sich diese im Aufbau grundsätzlich von Bakterien unterscheiden.*

## Die Entwicklungsgeschichte der Antiinfektiva

Der Chemiker und Arzt PAUL EHRLICH (1854–1915) prägte den Begriff Chemotherapie. Er stellt fest, dass unterschiedliche Zellstrukturen durch bestimmte Farbstoffe anfärbbar sind und geeignete Farbstoffe Bakterien abtöten oder vermehrungsunfähig machen müssten, ohne den Wirtsorganismus (Mensch, Tier, Pflanze) zu beeinträchtigen. Ihm gelang mit der erfolgreichen Behandlung der Syphilis erstmals eine gezielte Therapie, die spezifisch die Ursachen einer Infektion bekämpft. Dieses Prinzip der selektiven Toxizität ist auch heute noch die Grundlage jeder antiinfektiven Therapie.

Im Jahr 1932 wies DOMAGK (1895–1964) die antibakterielle Wirksamkeit der Sulfonamide nach. Mit der Einführung des Prontosil (ein roter Farbstoff) im Jahre 1935 erhielt die Medizin eine Substanzklasse mit breitem antibakteriellen Wirkungsspektrum. FLEMING (1881–1955) entdeckte im Jahre 1928 das Penicillin, dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit später alle Erwartungen übertraf. Mit der erfolgreichen Isolierung von Penicillin aus Kulturfiltraten begann 1940 die eigentliche „Ära“ der Antibiotika.

Seither wurde in der Natur eine fast unüberschaubare Anzahl antibakteriell wirkender Substanzen entdeckt und isoliert. Heute werden zahlreiche Antiinfektiva halb- oder vollsynthetisch hergestellt.

## Zusammenfassung

Antiinfektiva sind nur bei Bakterien, nicht aber bei Viren wirksam. Bakterien haben im Gegensatz zu den Viren einen zelleigenen Stoffwechsel, sie lassen sich anhand ihres Zellwandaufbaus mittels Färbung nach GRAM in Grampositive (blau) oder Gramnegative (rot) unterteilen. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die äußere Gestalt der einzelnen Bakterienarten. Grundformen sind Kokken und Stäbchen.

## Definition der Antiinfektiva

### Antibiotika

sind Stoffwechselprodukte, vor allem von Pilzen und Bakterien, die diesen als Überlebensschutz dienen.

### Chinolone

sind rein synthetisch hergestellte Substanzen, die ein ähnliches Wirkungsprinzip wie Antibiotika haben.

### Sulfonamide

sind synthetisch hergestellte Substanzen mit speziellem Wirkungsprinzip.

Heute werden alle antibakteriell wirksamen Produkte mit dem Begriff „Antiinfektiva“ bezeichnet.

## Geschichte der Antiinfektiva

PAUL EHRLICH behandelte eine Infektionskrankheit (Syphilis) erstmals gezielt nach dem Prinzip der selektiven Toxizität. Die Wirkung der Sulfonamide wurde 1932 von DOMAGK nachgewiesen und ermöglichte ebenfalls eine erfolgreiche Behandlung von Infektionskrankheiten. Das von FLEMING entdeckte Penicillin konnte 1940 isoliert werden und hat noch heute einen wesentlichen Anteil an der antibakteriellen Therapie.

## ANTIINFJEKTIVA – WIRKUNGSMECHANISMUS

### Die verschiedenen Wirkungstypen der AntiinfJEktiva

Ein Teil der als AntiinfJEktiva bezeichneten Substanzen greift in den Stoffwechsel der Bakterien ein. Hierdurch werden das Wachstum bzw. die Vermehrung der Bakterienzelle blockiert, ohne diese jedoch abzutöten. Die hemmende Wirkung wird als Bakterio­stase bezeichnet. Therapeutika mit diesem Wirkungstyp verhindern bei Keimen im Ruhestadium das Einsetzen einer neuen Vermehrungsphase. Zur Substanzklasse der Bakterio­statika gehören die Sulfonamide und Tetracycline. Die in ihrer Vermehrung gehemmten Erreger werden mit Hilfe der körpereigenen Abwehr eliminiert. Andere antibakterielle Chemotherapeutika hemmen die Erreger nicht nur in ihrem Wachstum, sondern schädigen auch die Zellwandstruktur oder andere lebensnotwendige Vorgänge (z.B. den Nukleinsäurestoffwechsel) der Bakterien irreversibel. Als Folge sterben die Bakterienzellen ab. Man bezeichnet diesen Wirkungstyp als Bakterizide. Bakterizid wirkende Substanzen, wie z.B. Penicillin und Streptomycin, führen also bei ausreichend hoher Dosierung zu einer irreversiblen Keimabtötung. Die Einteilung in bakterizid und bakterio­statisch wirksame Substanzklassen ist jedoch nicht absolut gültig, da einige keimhemmende (bakterio­statische) AntiinfJEktiva in hoher Dosierung auch keimabtötend (bakterizid) wirken.

*AntiinfJEktiva haben spezifische Angriffspunkte in den Bakterien, wobei entweder das Wachstum der Bakterien gehemmt wird, Wechselwirkungen mit lebensnotwendigen Stoffwechselveränderungen eintreten oder eine Schädigung der Zellwandstrukturen zum Absterben der Bakterien führt.*

### Die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der AntiinfJEktiva

AntiinfJEktiva haben spezifische Angriffspunkte in den Bakterien, z.B. die Zellwand, die Funktion der Zytoplasmamembran und intrazelluläre Stoffwechselvorgänge wie die Nukleinsäuresynthese, die Proteinsynthese der Ribosomen sowie intermediäre Stoffwechselreaktionen.

#### 1. Hemmung der Zellwandsynthese

Penicilline und Cephalosporine hemmen die Zellwandsynthese, indem sie die Verknüpfung von Bausteinen behindern. So wird der Aufbau der Zellwand im Wachstumsstadium gehemmt und bei höherer Konzentration eine vollständige Auflösung (Lysis) der Zellwand erreicht. Die Bakterien sterben ab (Bakterizide).

#### 2. Störung der Funktion der Zytoplasmamembran

Die Zytoplasmamembran wirkt zwischen Bakterienzelle und Umgebung wie eine Barriere. Diese Schranke kontrolliert den Transport und Austausch der für die Krankheitserreger lebensnotwendigen Stoffe (Permeabilität der Zytoplasmamembran). Polymyxine können sich in der Zytoplasmamembran einlagern und diesen Kontrollmechanismus stören, die Bakterien sterben ab.

#### 3. Hemmung der Proteinsynthese

In den Bakterien sind die Ribosomen für die Proteinsynthese verantwortlich. Aminoglykoside (z.B. Streptomycin), Makrolide (z.B. Erythromycin) und Lincosamide (z.B. Lincomycin) heften sich an die Ribosomen an und beeinträchtigen den lebensnotwendigen Eiweißaufbau. Die Bakterien werden abgetötet oder an ihrer Vermehrung gehindert.

#### 4. Hemmung der Synthese der Nukleinsäuren

Nukleinsäuren sind Träger der bakteriellen Erbinformation und bilden die meist doppelsträngigen DNS-Moleküle des Bakteriengenoms. Wichtige Enzyme im Nukleinsäurestoffwechsel sind die Gyrase und die Topoisomerasen. Chinolone hemmen die Funktion dieser Enzyme und beeinträchtigen damit lebensnotwendige Stoffwechselabläufe, die Bakterienzelle stirbt ab.

#### 5. Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels

Der Wirkungsmechanismus der Sulfonamide und Aminopyridine beruht auf einer Beeinträchtigung der bakteriellen Folsäuresynthese im Intermediärstoffwechsel. Die Folsäure bzw. ihre Abkömmlinge (Derivate) spielen als Koenzyme für die Nukleinsäuresynthese eine wichtige Rolle. Aufgrund ihrer großen strukturellen Ähnlichkeit verdrängen die Sulfonamide die p-Aminobenzoesäure aus dem lebensnotwendigen Folsäurestoffwechsel der Bakterien. Die Nukleinsäuresynthese wird dadurch blockiert und das Bakterium an der Vermehrung gehindert (Bakterio­stase).

## ANTIINFJEKTIVA – WIRKUNGSSPEKTREN

Werden von einem Antiinfektivum sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien erfasst, so gehört dieses zu den Breitspektrum-Antiinfektiva. Eine sinnvolle Kombination verschiedener Antiinfektiva kann das Wirkungsspektrum erweitern. Ein besonderer Vorteil liegt zum Beispiel in der Wirkungssteigerung bei schwer beeinflussbaren Infektionskrankheiten oder der Therapie von Mischinfektionen.

### Die Gruppeneinteilung der Antiinfektiva

Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur werden antibakteriell wirksame Substanzen in folgende Gruppen eingeteilt:

#### 1. Die Beta-Laktame

Alle Vertreter dieser Gruppe weisen als gemeinsamen Grundkörper einen Beta-Laktamring auf, hierzu zählen Penicilline und Cephalosporine. Durch die Produktion von Betalaktamasen, d.h. Enzymen, die die Beta-Laktamstruktur aufspalten, können die Wirkstoffe inaktiviert werden. Unter den Penicillinen gibt es Substanzen mit schmalen Wirkungsspektrum, welche vorwiegend gegen grampositive Erreger wirksam sind, so das Benzylpenicillin und die halbsynthetischen, penicillinasefesten Substanzen Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin. Das Wirkungsspektrum der beiden Breitspektrumantibiotika Ampicillin und Amoxicillin umfasst grampositive und -negative Keime. Die Kombination mit dem  $\beta$ -Laktamase Hemmer Clavulansäure, das selbst nicht antibakteriell wirksam ist, erweitert das Wirkungsspektrum auf Beta-Laktamase bildenden Bakterien. Die Cephalosporine besitzen je nach Generation unterschiedliche Wirkungsspektren. Ältere Cephalosporine (1. und 2. Generation) wirken hauptsächlich gegen grampositive Bakterien; die Cephalosporine der neueren (3. und 4. Generation) gelten als Breitspektrum-Antiinfektiva.

#### 2. Die Tetracycline

Das chemische Grundgerüst aller Tetracycline ist der viergliedrige Naphtacen-Kern. Alle älteren Vertreter dieser Gruppe (Tetracyclin, Chlor- und Oxytetracyclin) besitzen annähernd das gleiche breite Wirkungsspektrum, die neueren Präparate (Doxycyclin) haben im Vergleich zur ersten Gruppe eine höhere Wirksamkeit. Neben grampositiven und -negativen Erregern werden von den Tetracyclinen auch Mykoplasmen, Chlamydien und Rickettsien erfasst.

#### 3. Die Aminoglykoside

In dieser Gruppe werden eine Reihe von Substanzen mit gemeinsamer Grundstruktur (Aminozucker) zusammengefasst. Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Neomycin und Gentamicin besitzen ein vergleichbares, breites Wirkungsspektrum.

#### 4. Die Makrolide

Die Substanzen dieser Gruppe haben ihren Wirkungsschwerpunkt bei grampositiven Keimen sowie gegenüber Mykoplasmen. Der Hauptvertreter ist das Erythromycin, daneben werden Spiramycin, Tylosin und das Tilmicosin verwendet.

#### 5. Die Lincosamide

Die Grundstruktur der Lincosamide besteht aus einer Aminosäure und einem schwefelhaltigen Zucker. Das Wirkungsspektrum von Lincomycin und Clindamycin umfasst überwiegend grampositive Kokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Rickettsien.

#### 6. Die Polypeptidantibiotika

Die wichtigsten Vertreter sind Polymyxine, die aus Aminosäuren mit Ringstruktur aufgebaut sind. Sie haben ein schmales Wirkungsspektrum, wobei Polymyxin B und Colistin gegen gramnegative Erreger sowie Bacitracin und Tyrothricin gegen grampositive Bakterien wirken.

*Das Wirkungsspektrum eines Antiinfektivums gibt an, welche Erregerart durch die jeweilige Substanz gehemmt oder abgetötet wird. Es macht aber keine Aussage, bei welchen Infektionskrankheiten es angewendet werden sollte, da für die Wirksamkeit des Antiinfektivums die verursachenden Erreger von Bedeutung sind und nicht das Krankheitsbild.*

## 7. Die Sulfonamide

Diese älteste Gruppe der Antiinfektiva besteht heute aus einer Vielzahl an Derivaten mit breitem Wirkungsspektrum. Neben grampositiven und -negativen Keimen erfasst diese Substanzklasse auch Chlamydien und einige Protozoenarten (Kokzidien, Toxoplasmen). Sulfonamide werden häufig in Kombination mit Trimethoprim wegen der Steigerung der antibakteriellen Aktivität (Synergismus) eingesetzt.

## 8. Die Chinolone

Die Fluorchinolone zählen unter den Antiinfektiva zu den bedeutendsten Entwicklungen der letzten Jahrzehnte mit sehr breitem Wirkungsspektrum gegenüber fast allen gramnegativen Bakterien und einer guten Wirkung bei grampositiven Bakterien sowie Mykoplasmen. Erster Vertreter dieser Substanzklasse war Enrofloxacin, als weitere Fluorchinolone kamen Danofloxacin, Difloxacin, Marbofloxacin und Orbifloxacin hinzu.

## 9. Sonstige Antiinfektiva

Weitere in der Tiermedizin verwendete Antiinfektiva sind Trimethoprim (in Kombination mit Sulfonamiden) und Florphenicol (breites Spektrum).

## Zusammenfassung

Das Wirkungsspektrum eines Antiinfektivums kann auf einzelne Bakterienarten beschränkt sein (Schmalspektrum-Antiinfektivum) oder grampositive und gramnegative Keime umfassen (Breitspektrum-Antiinfektivum).

## Gruppeneinteilung:

### 1. Beta-Laktame

Benzylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Oxa-, Cloxacillin  
Cefacetril, Cephalexin, Cefoperazon, Ceftiofur  
Cefquinom  
Clavulansäure

### 2. Tetracycline

Tetracyclin, Chlor-, Oxytetracyclin, Doxycyclin

### 3. Aminoglykoside

Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Neomycin, Gentamicin

### 4. Makrolide

Erythromycin, Tylosin, Spiramycin  
Tilmicosin

### 5. Lincosamide

Lincomycin, Clindamycin

### 6. Polypeptide

Polymyxin B, Colistin, Bacitracin

### 7. Sulfonamide

Sulfadiazin  
Sulfadoxin

### 8. Fluorchinolone

Enrofloxacin, Danofloxacin  
Difloxacin, Marbofloxacin, Orbifloxacin

### 9. Sonstige

Trimethoprim, Florphenicol



## GESUNDERHALTUNG VON HAUS- UND NUTZTIEREN

### Bakterielle Infektionskrankheiten

Durch Bakterien verursachte Krankheiten treten sowohl beim Menschen als auch bei Tieren auf und können zu lebensbedrohlichen Erkrankungen führen. Sie betreffen praktisch alle Organsysteme, wie zum Beispiel die Lunge (Bronchitis, Lungenentzündung), Magen und Darm (Durchfallerkrankungen mit und ohne Erbrechen), Harnorgane (Nieren- und Blasenentzündung), den Geschlechtsapparat (Gebärmutter- und Hodenentzündung) sowie die Haut. Die Übertragung der Infektionserreger ist auf verschiedene Weise möglich. So können Bakterien auf direktem Weg durch Schmier- und Tröpfcheninfektionen, z. B. durch direkte Berührung infizierter Menschen oder Tiere oder indirekt durch Mittler (Vektoren), z.B. unsauberes Stallgerät oder Zecken übertragen werden.

Es gibt auch Bakterien, die zwischen Tier und Mensch übertragbar sind und schwerwiegende Erkrankungen verursachen können. Solche Erkrankungen werden als bakterielle Zoonosen bezeichnet. Beispiele hierfür sind die Brucellose, die Tuberkulose, der Rotlauf und die Salmonellose.

### Behandlung bakterieller Infektionen

An erster Stelle bei der Behandlung der bakteriellen Krankheiten stehen die Antiinfektiva. Insbesondere bei akuten, fieberhaften Allgemeinerkrankungen ist die rechtzeitige und zielgerichtete Behandlung der Tiere mit Antiinfektiva unbedingt erforderlich.

Immer größere Bedeutung gewinnen krankheitsvorbeugende Maßnahmen, wie die Tier- und Stallhygiene, der Impfschutz, die Stärkung der körpereigenen Abwehrkräfte und die Anwendung des „competitive exclusion-Prinzips“. Entsprechende Produkte enthalten natürliche tierspezifische Keime, die eine Ansiedlung potentiell krankmachender Erreger behindern (competitive exclusion = Ausschluss durch Verdrängung). Krankheitsvorbeugende Maßnahmen tragen dazu bei, die Infektionsgefahr für Mensch und Tier zu verringern.

Da es eine Vielzahl verschiedener Bakterien mit unterschiedlichem Stoffwechsel gibt, sind zur gezielten Behandlung der einzelnen Infektionskrankheiten Antiinfektiva mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus und -spektrum erforderlich. Bei sachgemäßer Anwendung wählt der Tierarzt das Antiinfektivum, das gegen den jeweiligen Erreger die beste Wirkung hat.

Hierzu stehen die Medikamente in geeigneten Darreichungsformen zur Verfügung. In der Tiermedizin werden Medikamente vorwiegend über das Maul (oral), durch Injektion (parenteral), in die Vene (intravenös), in den Muskel (intramuskulär) oder unter die Haut (subkutan) verabreicht.

Die orale Gabe über Trinkwasser oder Futter ist oft bei großen Tierbeständen zur Behandlung aller Tiere sinnvoll. Bei bestimmten Erkrankungen besteht die Notwendigkeit, dass das Medikament direkt an den Infektionsort gebracht wird (lokale Anwendung), so zum Beispiel bei Euterentzündungen (intramammär). Die Vielzahl der gewünschten und erforderlichen Darreichungsformen macht eine intensive Forschungs- und Entwicklungsarbeit in der pharmazeutischen Industrie erforderlich, um Antiinfektiva in der jeweils optimalen, d.h. tier- und anwendergerechtesten Form zur Verfügung zu stellen.

In der Tierhaltung muss zwischen Nutztier- und Hobbytierhaltung unterschieden werden. Während für die Besitzer von Hunden, Katzen und anderen Hobbytieren der Besuch des Tierarztes und die Behandlung von Infektionskrankheiten mit Antiinfektiva zur Selbstverständlichkeit geworden ist, bestehen von Seiten der Verbraucher gegen den Einsatz von Antiinfektiva beim Nutztier Bedenken. Qualitativ hochwertige Lebensmittel können in ausreichenden Mengen jedoch nur durch gesunde Tiere erzeugt werden.

*Antiinfektiva leisten einen wertvollen Beitrag zur Gesunderhaltung von Haus- und Nutztieren. Sie können auf unterschiedlichem Weg verabreicht werden und garantieren eine erfolgreiche Behandlung der bakteriellen Infektionskrankheiten. Bei kontrollierter Anwendung dienen sie dem Tierschutz und der Gewinnung von hochwertigen tierischen Lebensmitteln.*

Veränderte Verbraucheransprüche an das Lebensmittelangebot und die Nahrungsmittelqualität sowie die Produktionssteigerung bei sinkenden Tierzahlen stellen an die Erzeuger tierischer Lebensmittel höchste Anforderungen.

Der Pro-Kopf-Verbrauch an tierischen Lebensmitteln ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen. Produzierten 1950 noch 5,7 Mio. Kühe rd. 14 Mio. Tonnen Milch, wurde 1996 in Gesamtdeutschland mit etwas weniger Tieren (5 Mio. Kühe) eine deutlich höhere Milchmenge von 28 Mio. Tonnen erzeugt. Der Pro-Kopf-Verbrauch an Milch und Milchprodukten inklusive Käse und Butter betrug 1996 rd. 125 kg in Deutschland (Quelle: ZMP).

Die Landwirtschaft kann die an sie gestellten hohen Anforderungen nur erfüllen, wenn die Tiere optimal gehalten und gefüttert werden und außerdem eine adäquate tierärztliche Überwachung und Behandlung erfolgt. Der rechtzeitige und gezielte Einsatz von Antiinfektiva garantiert die rasche Gesundung des Tieres. Kühe mit infektiösen Euterentzündungen (Mastitis) liefern z.B. veränderte, als Lebensmittel ungeeignete Milch.

In derartigen Fällen dient die tierärztliche Behandlung nicht nur der Tiergesundheit, sondern ermöglicht die Produktion einwandfreier Milch, wirtschaftliche Verluste werden hierdurch auf ein Minimum begrenzt. Auch während der Mast sind die Tiere unterschiedlichen Infektions- und Erkrankungsrisiken ausgesetzt. Verzichtet man bei Erkrankungen auf die notwendige Behandlung, so kann durch den schlechten Allgemeinzustand des Tieres eine Qualitätsminderung des späteren Lebensmittels entstehen oder das produzierte Fleisch muss sogar verworfen werden.

Es ist weder im Sinne des Verbraucherschutzes noch aus der Sicht des Tierschutzes gerechtfertigt, auf eine gezielte Behandlung erkrankter Tiere zu verzichten. Nur gesunde Tiere garantieren die Erzeugung qualitativ hochwertiger Lebensmittel. Durch die Festlegung von Rückstandshöchstmengen und Wartezeiten nach der letzten Behandlung ist der Verbraucher vor bedenklichen Restmengen von Antiinfektiva in Lebensmitteln geschützt.

Der verantwortungsvolle Einsatz von Antiinfektiva dient der Gesunderhaltung der Nutztiere und trägt den gestiegenen Verbrauchererwartungen Rechnung.

## **Zusammenfassung**

Tiere können genau wie Menschen an bakteriell bedingten Erkrankungen leiden. Die Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten mittels Antiinfektiva bei Tieren ist aus tierärztlicher Sicht und aus Gründen des Tierschutzes notwendig.

Dank der intensiven Forschungs- und Entwicklungsarbeit der veterinärpharmazeutischen Industrie stehen gegen die jeweiligen Krankheitserreger spezielle Antiinfektiva für jede Tierart und in verschiedenen Darreichungsformen zur Verfügung.

Die hohen Anforderungen an die Erzeugung von Lebensmitteln mit ausgezeichneter Qualität kann der Landwirt nur erfüllen, wenn die Tiere optimal gehalten und gefüttert werden und – in Zusammenarbeit mit dem Tierarzt – ein optimales Gesundheitsmanagement besteht, das durch Vorbeugung und Behandlung die Gesundheit der Tiere schützt.

Der verantwortungsvolle Einsatz von Antiinfektiva durch den Tierarzt ist für die Gesunderhaltung der Nutztiere von großer Bedeutung. Er gewährleistet, dass dem Verbraucher gesunde und qualitativ hochwertige Lebensmittel in ausreichender Menge angeboten werden können.

## SICHERHEITSPRÜFUNG

Jeder Arzneistoff, gleich ob er bei Mensch oder Tier verwendet werden soll, muß vor seiner Markteinführung eine europaweit vorgeschriebene Palette von pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen durchlaufen. Je nach Stoffklasse erfolgt sowohl eine Prüfung durch die Europäische Agentur zur Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) als eine Zulassungsprüfung durch die nationale Behörde, das ist in der Bundesrepublik Deutschland das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BfV).

Spezielle Prüfrichtlinien für Tierarzneimittel (Richtlinien 81/852 EWG u. 92/18/EWG) schreiben für jeden Arzneistoff detailliert vor, wie die toxikologischen Untersuchungen konzipiert und durchgeführt werden müssen. Die Sicherheitsanforderungen für Arzneimittel sind gesetzlich festgelegt und werden ständig nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen auf ihre Richtigkeit geprüft. Als Voraussetzung, dass für die jeweilige Substanz überhaupt ein Zulassungsantrag bei der EMA oder dem BfV gestellt werden kann, müssen zuvor langjährige wissenschaftliche Forschungsarbeiten durch den Hersteller durchgeführt werden.

Die für alle geforderten Untersuchungen aufzuwendende Zeitspanne kann bis zu 10 Jahre benötigen und nicht selten müssen von der Forschung bis zur Marktreife eines neuen Arzneistoffes bis zu mehrere hundert Millionen DM investiert werden.

Da jedes Arzneimittel bei Überdosierung unerwünschte Wirkungen haben kann, muss zuerst dessen Toxizität (Giftigkeit) untersucht werden. Die sogenannte LD<sub>50</sub> (letale Dosis 50 %) ist ein allgemeines Maß für die toxische Potenz einer Substanz nach einmaliger Gabe (akute Toxizität). Danach wird die Wirkung des Stoffes nach wiederholter Anwendung in unterschiedlichen Dosierungen über einen längeren Zeitraum von 30 bzw. 90 aufeinanderfolgenden Tagen (subchronische Toxizität) und auch über 12–24 Monate (chronische Toxizität) beurteilt.

Für die vorgeschriebenen Sicherheitsprüfungen sind zunächst Untersuchungen am Labortier, danach auch an der Tierart, bei der das Medikament angewendet werden soll, erforderlich (Zieltiersicherheit). Versuche am Labor- und Zieltier bleiben notwendig, solange es keine sicheren, auf den Gesamtorganismus übertragbaren Ersatzmethoden zur Prüfung von Arzneimitteln gibt. In Frage kommen könnten Prüfmethode an Bakterien- oder Zellkulturen sowie an isolierten Organen.

Aus den Toxizitätsstudien werden mögliche, ungewollte Nebenwirkungen auf einzelne Organsysteme abgeleitet. Weiterhin bilden diese Prüfungen die Grundlage für die Festlegung der Rückstandshöchstmenge, die mit den von den behandelten Tieren produzierten Nahrungsmitteln aufgenommen werden können.

Es werden folgende, potenzielle Eigenschaften der Wirkstoffe geprüft und zwar ihre Mutagenität (Auslösung von erblichen Veränderungen des genetischen Materials), Kanzerogenität (krebsauslösende Wirkung), Teratogenität (Auslösung von Missbildungen), Foeto- und Embryotoxizität (Beeinflussung der Keimentwicklung) und Einflüsse auf Fertilität (Fruchtbarkeit) sowie Immunotoxizität und das allergene Potenzial (Beeinträchtigung des körpereigenen Abwehrsystems mit Allergiebegünstigung). Der Einfluss, den Arzneistoffe bei trächtigen Tieren auf die Entwicklung der Embryonen haben (Foetotoxizität), wird besonders berücksichtigt.

Um mögliche Einflüsse der Substanz auf die Fortpflanzung und die Nachkommen auszuschließen, ist ein über mindestens zwei Generationen auszudehnender Test (Multigenerationtoxizität), bei dem Fertilität und Kanzerogenität überprüft werden, vorgeschrieben.

Die Mutagenität (Veränderung des Erbgutes) wird sowohl an speziell dafür geeigneten Bakterienkulturen (in vitro Tests) als auch an Labortieren überprüft.

**An Tierarzneimittel werden die gleichen hohen Anforderungen gestellt wie an Medikamente, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Bei Tierarzneimitteln wird darüber hinaus untersucht, welchen Einfluss die jeweilige Substanz auf die Lebensmittelherstellung hat und inwiefern sie nach der Ausscheidung durch das Tier die Umwelt beeinflusst.**

Wenn sich aus den beschriebenen Prüfungen Hinweise auf eine krebsauslösende Wirkung des Stoffes ergeben, sind weitere Untersuchungen an Labortieren erforderlich, bei denen der Wirkstoff täglich über einen Zeitraum von 24 Monaten über das Futter verabreicht wird. Bei bestimmten Substanzen muß auch der Einfluß auf die Immunitätsausbildung oder das allergische Potenzial beim Konsumenten, der diese Substanzen eventuell mit Lebensmitteln aufnimmt, ermittelt werden.

Bei Antiinfektiva sind mögliche Auswirkungen von Rückständen auf die menschliche Darmflora zu untersuchen. Hierzu werden Sensibilitätsuntersuchungen an repräsentativen Darmbakterien des Menschen durchgeführt.

Tierarzneimittel müssen auch im Hinblick auf ihre Umweltverträglichkeit geprüft werden. Hierzu muss untersucht werden, welchen Einfluss die Substanzen oder ihre Abbauprodukte auf Pflanzen und tierische Organismen im Boden und im Wasser haben können. Außerdem muß nachgewiesen werden, auf welche Weise die jeweilige Substanz in der Umwelt abgebaut wird.

Wird ein neues Arzneimittel entwickelt, so muß nicht nur auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geachtet werden. Ein wesentlicher Anteil der Entwicklungsarbeit besteht darin herauszufinden, welches die günstigste pharmazeutische Darreichungsform eines Medikamentes ist.

Die Entscheidung für eine bestimmte Zubereitungsform hängt von den verschiedenen Eigenschaften der jeweiligen Substanz wie Löslichkeit, Bioverfügbarkeit, Verstoffwechselung, Ausscheidung und Verträglichkeit, der Art der Infektionskrankheit und der zu behandelnden Tierart ab.

Außerdem sind Haltungsbedingungen und -techniken im Nutztierbereich (z.B. Löslichkeit und Mischbarkeit der Medikamente bei verschiedenen Fütterungs- und Tränkeverfahren) sowie die Akzeptanz durch das Tier und die Praktikabilität für den Tierhalter im Hobbytierbereich (z. B. Tablettengröße, Geschmack und Konsistenz von Pasten und Tropfen) von Bedeutung. Um allen Anforderungen gerecht werden zu können, ist es meist notwendig, für einen Wirkstoff verschiedene Darreichungsformen zu entwickeln.

Auch wenn das Arzneimittel bereits im Handel ist, erfolgen ständig weitere Überprüfungen durch die Behörden. Der Hersteller ist verpflichtet, regelmäßige Erfahrungsberichte über beobachtete Nebenwirkungen an die Behörden zu melden (Pharmakovigilanz).

Die Zulassungsbehörden beurteilen jedes Tierarzneimittel nach jeweils fünf Jahren erneut auf seine pharmazeutische Qualität, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

## **Zusammenfassung**

Jeder Arzneistoff muß vor seiner Zulassung durch die Behörden zunächst einer Reihe von toxikologischen Sicherheitsprüfungen unterzogen und anschließend in klinischen Versuchen geprüft werden. Die Sicherheitsprüfungen sind europaweit vorgeschrieben (Richtlinien 81/852 EWG u. 92/18/EWG).

Das toxische Potenzial einer Substanz wird durch die LD50 ermittelt. Außerdem werden in Langzeitversuchen und Multigenerationsstudien Mutagenität, Kanzerogenität, Teratogenität und die Einflüsse auf Fertilität sowie Foetotoxizität untersucht. Bei bestimmten Tierarzneien ist auch das für den Konsumenten wichtige allergene Potenzial in tierischen Lebensmitteln zu überprüfen.

Insbesondere muß bei Tierarzneimitteln auch die Umweltverträglichkeit von mit Harn und Kot ausgeschiedenen Substanzen nachgewiesen werden und auf welche Art und Weise der Substanzabbau geschieht.

Die Darreichungsform des Arzneimittels hängt von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanz ab, aber auch von der zu behandelnden Tierart und deren Haltungsform (z.B. Geflügel über das Trinkwasser). Deshalb sind nicht selten mehrere Zubereitungsformen eines Arzneimittels notwendig.

## WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT

Die Pharmakologie untersucht die Wirkung chemischer Stoffe, die natürlicher oder synthetischer Herkunft sind, auf die belebte Materie wie z. B. Mensch und Tier. Ein Teilgebiet der allgemeinen Pharmakologie ist die Pharmakodynamik, welche die Wirkung von Arzneimitteln auf tierische oder menschliche Zellen sowie Organsysteme beschreibt.

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Untersuchung des gesetzmäßigen Schicksals von Arzneimitteln im Körper, also mit der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung aus dem Organismus.

Jede pharmakologische Wirkung am intakten Organismus beruht auf zwei prinzipiellen Abläufen und zwar zum einen auf den Einflüssen des Pharmakons auf den Organismus (Pharmakodynamik), zum anderen auf den Einflüssen des Organismus auf das Pharmakon (Pharmakokinetik).

### Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik gibt generell Auskunft über den Angriffsort, die Wirkungsweise und das Wirkungsspektrum von Arzneimitteln, also auch von antimikrobiellen Substanzen. Außerdem beschreibt sie deren Nebenwirkungen sowie die Wechselwirkungen zwischen gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen. Viele Arzneistoffe zeigen, in Abhängigkeit von der Höhe der aufgenommenen Dosis und der Verabreichungsdauer, entweder die gewünschte pharmakologische Wirkung oder unerwünschte, den Organismus schädigende Nebenwirkungen. Die Konzentrationsspanne von der erforderlichen therapeutischen Dosis bis zum Auftreten unerwünschter Wirkungen auf lebenswichtige Körperfunktionen, Organe und Sekretionssysteme, wird als therapeutische Breite eines Arzneistoffes bezeichnet.

Um herauszufinden, welche therapeutische Breite eine Substanz besitzt und welches Zusammenwirken (Interferenz) bzw. welche Wechselwirkungen (Interaktionen) zwischen gleichzeitig aufgenommenen Arzneistoffen oder Fremdstoffen (z.B. Futterinhaltsstoffe) bestehen, muß das pharmakologische Verhalten dieses Stoffes im Organismus des Patienten genau überprüft werden.

Die therapeutische Verwendungsmöglichkeit eines Stoffes hängt von seinem Angriffspunkt im Organismus ab und bei den Antiinfektiva von der Wirkungsweise gegenüber Krankheitserregern. Hat man diese überprüft, so sind anschließend Untersuchungen zur Ermittlung des Wirkungsspektrums sowie zur potentiellen Resistenzentwicklung eines Antiinfektivums notwendig. Hierbei wird die Empfindlichkeit der verschiedenen Erreger bestimmt.

Die „Minimale Hemmkonzentration“ (MHK) gibt an, bei welcher Menge des Wirkstoffes die Erreger ihr Wachstum und ihre Vermehrung einstellen (bakteriostatische Wirkung) bzw. absterben (bakterizide Wirkung). Für den Arzt oder Tierarzt sind diese Daten Voraussetzung dafür, Antiinfektiva gezielt einsetzen zu können.

### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung von Arzneimitteln. Nur in Einzelfällen bestehen Medikamente allein aus dem Arzneistoff. Meist ist dieser in Hilfsstoffe „verpackt“, die selbst keine direkte Arzneiwirkung haben. Hilfsstoffe sind Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Emulgatoren, Tablettierstoffe, Farb- oder Geschmacksstoffe sowie Konservierungsstoffe etc.

Die galenischen Hilfsstoffe können einen ganz erheblichen Einfluß auf die Bioverfügbarkeit einer Arzneisubstanz haben. Sie beeinflussen die Geschwindigkeit und das Ausmaß, in dem der therapeutisch wirksame Anteil eines Arzneimittels aus der jeweiligen Arzneiformulierung freigesetzt und aufgenommen bzw. am Wirkort verfügbar wird. Die

***Sowohl für Tierarzneimittel als auch Medikamente für den Menschen werden beim Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit hohe Maßstäbe angesetzt. Neben der Bioverfügbarkeit und der Verstoffwechslung der einzelnen Substanzen müssen auch die Ausscheidungswege untersucht und bei Tierarzneimitteln zusätzlich Rückstandsermittlungen durchgeführt werden.***

Resorption (Aufnahme) kann durch die Formulierung verzögert oder beschleunigt und somit die Arzneistoffkonzentration am Wirkort und die Wirkdauer beeinflusst werden.

Auch die Verteilung des Arzneistoffes in Geweben und Organen nach der Resorption ist für den Behandlungserfolg von Bedeutung. Anhand dieser Einzeldaten kann die Dosis bestimmt sowie das Dosierungsschema und die Behandlungsdauer festgesetzt werden.

Es ist wichtig, dass am Ort der Infektion der MHK-Wert des Erregers mindestens erreicht wird und für eine ausreichend lange Zeit aufrechterhalten bleibt. Dieser Wert wird als Grenzwert (break-point) bezeichnet. Nur die Überschreitung dieses Grenzwertes sichert den Behandlungserfolg und beugt einer potentiellen Resistenzentwicklung vor.

Auch das weitere Schicksal des Arzneistoffes im Organismus wird lückenlos verfolgt. Interessant sind insbesondere die Verstoffwechslung (Metabolisierung) sowie der Ausscheidungsweg (z.B. mit dem Kot oder Harn). Die Dauer der Ausscheidung ist vor allem für Tierarzneimittel, die an lebensmittelliefernde Tiere verabreicht werden, von Bedeutung. Hier bildet der Ausscheidungszeitraum die Grundlage zur Festsetzung von Wartezeiten (vorgeschriebene Zeit zwischen letzter Behandlung mit einem Arzneimittel und der Schlachtung) für vom Tier gewonnene Lebensmittel.

Außerdem wird festgestellt, ob das Tierarzneimittel für den Anwender unschädlich und für das Tier auch bei eventueller Überdosierung gut verträglich ist. Aufgrund lebensmittelhygienischer Aspekte muß die lokale Verträglichkeit eines Arzneimittels (z.B. Injektionsstelle) und aus tierschützerischen Gesichtspunkten die systemische Verträglichkeit sichergestellt sein.

## **Zusammenfassung**

### **Pharmakodynamik und Pharmakokinetik**

Fast alle pharmakologisch wirksamen Substanzen können in Abhängigkeit von der Dosishöhe unerwünschte Wirkungen zeigen. Deswegen werden Arzneistoffe auf ihre therapeutische Breite und Wechselwirkungen mit anderen Substanzen überprüft. Für ein Antiinfektivum sind die Kenntnis des Wirkungsspektrums und der Empfindlichkeit Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie bakterieller Infektionen. Ein gezielter Einsatz von Antiinfektiva ist nur möglich, wenn deren Angriffspunkte, Wirkungsweise und Wirksamkeit gegenüber dem Krankheitserreger bekannt sind.

Arzneimittel bestehen fast immer aus einer Kombination von Wirk- und Hilfsstoffen. Die Hilfsstoffe haben häufig erhebliche Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffes, da sie dessen Resorption und Verteilung in Geweben und Organen beeinflussen. Eine ausreichende Wirkstoffkonzentration in den Geweben und Organen ist für den Behandlungserfolg erforderlich und beugt einer potentiellen Resistenzentwicklung vor. Außerdem ist die Kenntnis der Verstoffwechslung und Ausscheidung eines Wirkstoffes für die Festsetzung von Wartezeiten von Bedeutung. So wird sichergestellt, dass Lebensmittel tierischen Ursprungs keine gesundheitlich bedenklichen Arzneimittelrückstände enthalten.

## RÜCKSTANDSNACHWEIS UND WARTEZEITEN

Bei jedem Einsatz von Arzneimitteln bleiben für einen gewissen Zeitraum Restmengen im menschlichen oder tierischen Organismus zurück. Damit diese Rückstände in Tieren nicht zu einer Gefährdung des Verbrauchers führen, müssen die Hersteller dem BgVV bzw. der EMEA für alle Tierarzneimittel zur Anwendung bei lebensmittelliefernden Tieren Rückstandsnachweisverfahren vorlegen.

Die Zulassungsbehörden verlangen Auskunft über Art und Menge der Rückstände. Dazu werden Rückstandsuntersuchungen verlangt mit Angabe einer spezifischen Nachweismethode, die von jedem Untersuchungsamt routinemäßig durchführbar ist. Zum Rückstandsnachweis werden hochempfindliche, physikalisch-chemische Testmethoden entwickelt, die mögliche Restmengen eines Wirkstoffes in essbaren Geweben, Milch und Eiern aufspüren.

Die Nachweiskonzentrationen befinden sich im ppb-Bereich (parts per billion, d.h. Anzahl der Wirkstoffanteile auf 1 Milliarde Lösungsstoffanteile, also 1/1000 mg/kg).

In der Europäischen Union wird für jeden Arzneistoff, der bei lebensmittelliefernden Tieren verwendet wird, eine maximale Rückstandsmenge („Maximum Residue Limit“, MRL) festgelegt. Dies ist in der Verordnung (EWG) 2377/90 bindend vorgeschrieben. Erst nach der Festlegung der MRL-Werte kann eine Zulassung des Tierarzneimittels für die entsprechende Tierart erfolgen.

Der MRL-Wert ist ein Grenzwert, der beim innereuropäischen Lebensmittelverkehr den Verbraucherschutz sicherstellt. Auf internationaler Ebene werden die Rückstandshöchstmengen von dem Expertengremium JECFA (Joint Expert Committee of Food Additives) des Codex Alimentarius, einem Gremium der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltlandwirtschaftsorganisation (FAO) festgelegt.

Der MRL-Wert wird aus der „akzeptablen Tagesdosis“ (ATD-Wert = ADI acceptable daily intake) eines Arzneistoffes abgeleitet. Dieser Wert stellt die Rückstandsmenge dar, die ein Mensch lebenslang täglich mit der Nahrung ohne Schaden aufnehmen kann.

### Der ATD-Wert wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{ATD} = \frac{\text{NOEL} \times 60 \text{ kg KGW}}{\text{SF}}$$

NOEL („no observed effect level“) ist der Wert, der in den Sicherheitsprüfungen bei der empfindlichsten Tierart nach mehrfacher Verabreichung (meist 90 Tage), keinerlei toxische Wirkung mehr erkennen läßt. Je nach Substanz leitet sich daraus ein toxikologischer, pharmakologischer oder mikrobiologischer NOEL ab. Als KGW (Körpergewicht) werden in Deutschland für einen Erwachsenen durchschnittlich 60 kg veranschlagt.

Ein Sicherheitsfaktor (SF) von zumeist 100 oder 1000 wird zur Berechnung herangezogen, wenn bei den toxikologischen Untersuchungen eines Arzneistoffes ein mehr oder weniger großes toxikologisches Potenzial festgestellt wurde. Die MRL-Werte werden nun unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik des Arzneistoffes so festgesetzt, dass der ATD-Wert selbst dann nicht überschritten wird, wenn von einem Erwachsenen täglich die nachfolgenden Lebensmittelmengen verzehrt werden:

- 300 g Fleisch
- 100 g Leber
- 50 g Niere
- 50 g Fett
- 1,5 l Milch
- 100 g Ei
- 20 g Honig

*Sollen Tierarzneimittel bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, eingesetzt werden, so sind Nachweise über die Art und Menge möglicher Rückstände zu führen. Von behandelten Tieren dürfen Lebensmittel erst nach Ablauf der amtlich festgesetzten Wartezeiten gewonnen werden.*

Wird ein Tier mit einem Medikament behandelt, so vergeht für jeden Arzneistoff ein bestimmter Zeitraum, bis er vom Organismus abgebaut und ausgeschieden wird. Es muß also bis zur Schlachtung eines Tieres oder dem Genuß von Milch und Eiern solange gewartet werden, bis der MRL-Wert unterschritten ist. Diese Frist, die sog. Wartezeit zwischen der letzten Verabreichung eines Medikamentes bis zur frühestmöglichen Schlachtung bzw. Milch- oder Eiergewinnung für die menschliche Ernährung, wird von der Zulassungsbehörde anhand der vom Hersteller durchgeführten Rückstandsuntersuchungen festgesetzt.

Bei regelmäßig durchgeführten amtlichen Rückstandskontrollen wird in Lebensmittelstichproben auf Basis der MRL-Werte überprüft, ob die gesetzlichen Wartezeiten eingehalten wurden. Verstöße werden streng bestraft. Somit ist der Verbraucher vor bedenklichen Restmengen von Arzneimitteln in Lebensmitteln geschützt.

Rückstände von Antiinfektiva können technologische Prozesse in der industriellen Lebensmittelverarbeitung stören. Antibiotikarückstände in der Milch können beispielsweise die Aktivität milchsäureproduzierender Bakterien hemmen und dadurch die Käseherstellung negativ beeinflussen. Dieser Aspekt muss bei der Festlegung der Rückstandshöchstmenge ebenfalls berücksichtigt werden.

### **Zusammenfassung**

Das Arzneimittelgesetz schreibt für Tierarzneimittel die gleiche Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit vor wie für Arzneimittel, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind. Darüber hinaus müssen Tierarzneimittel auch unbedenklich für den Verbraucher der vom Tier stammenden Lebensmittel sein. Deswegen sind vom Gesetzgeber für jedes bei lebensmittelliefernden Tieren eingesetzte Arzneimittel routinemäßig durchführbare, dem neuesten Stand entsprechende Rückstandsnachweisverfahren vorgeschrieben.

Werden Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen, medikamentell behandelt, so sind Rückstände in den eßbaren Geweben unvermeidlich. Die Verordnung (EWG) 2377/90 hat europaweit bindend maximale Rückstandsmengen (MRL-Werte) in tierischen Lebensmitteln vorgeschrieben.

Der MRL-Wert ist Voraussetzung für die Anwendung eines Arzneistoffes beim lebensmittelliefernden Tier. Um eine Verbrauchergefährdung auszuschließen, setzt die Zulassungsbehörde für alle in der Tierproduktion verwendeten Arzneimittel die „Wartezeit“, d.h. eine Frist von der letzten Verabreichung eines Medikamentes bis zur frühestmöglichen Schlachtung bzw. Milch- oder Eiergewinnung amtlich fest.

Bei Antiinfektiva wird ausserdem der Einfluß von Rückständen auf die Lebensmittelherstellung (z.B. Käse oder Joghurt) untersucht.



## ABGABE UND ANWENDUNG BEI TIERARZNEIMITTELN

### Abgabe und Anwendung von Tierarzneimitteln in Deutschland

Als Ausnahme vom Apothekenmonopol besitzen die Tierärzte in Deutschland das Dispensierrecht, um eine rasche und effiziente tierärztliche Betreuung, insbesondere mit Blick auf gesunde Nutztierbestände, sicher stellen zu können. Das Dispensierrecht wird jedoch restriktiv gehandhabt und unterliegt, besonders bei Arzneimitteln für Nutztiere, erheblichen Einschränkungen.

Der Tierarzt darf im Grundsatz nur zugelassene, verschreibungs- oder apothekenpflichtige Fertigarzneimittel anwenden. Ausnahmen bestehen für Arzneimittel, die von der Zulassung freigestellt sind oder die vom Tierarzt selbst für die von ihm behandelten Tiere hergestellt sind. Die Herstellung von Arzneimitteln kann dabei nicht nur für Einzeltiere, sondern auch für Tiere eines bestimmten Bestandes erfolgen. Bei allen Tieren ist aber aus Gründen der Sicherheit für das Tier zunächst ein zugelassenes Tierarzneimittel anzuwenden. Bei Hobbytieren kann der Tierarzt im Notfall auch auf Arzneimittel für den Menschen ausweichen.

Unter dem Aspekt des Verbraucherschutzes ist die Nutzung von Arzneimitteln für lebensmittelliefernde Tiere stark eingeschränkt. Bei diesen Tieren dürfen nur Arzneimittel eingesetzt werden, die für mindestens eine Lebensmitteltierart zugelassen sind. Nur im Therapienotstand ist eine Eigenherstellung durch den Tierarzt, die über das reine Umfüllen und Abpacken hinausgeht, zulässig.

Das heißt, Arzneimittel mit verschreibungs- oder apothekenpflichtigen Stoffen dürfen nur dann vom Tierarzt hergestellt werden, wenn kein zugelassenes Arzneimittel für die Tierart zur Behandlung einer bestimmten Krankheit zur Verfügung steht und die Tiere sonst nicht in geeigneter Weise behandelt werden können. Bei der Herstellung und auch bei der Anwendung dürfen, auch im Therapienotstand, nur Stoffe eingesetzt werden, die in zugelassenen Arzneimitteln für lebensmittelliefernde Tiere enthalten sind. Bei der Umwidmung von Arzneimitteln für eine andere Tierspezies muß die Wartezeit so bemessen sein, dass die Rückstandshöchstmengen in den Nahrungsmitteln nicht überschritten werden.

Für den Fall, dass auf dem Fertigarzneimittel keine Wartezeit für die betreffende Tierart angegeben ist, sind spezielle – besonders lange – Wartezeiten für die einzelnen tierischen Produkte gesetzlich festgelegt. Verstöße gegen diese Regelungen können mit Freiheitsstrafen oder Geldbußen geahndet werden.

Der Tierarzt darf Arzneimittel – auch verschreibungspflichtige – direkt an den Tierhalter zur Behandlung seines Tierbestandes in gerechtfertigter Menge für den zu erwartenden Behandlungsumfang abgeben. Voraussetzung ist allerdings, dass der Bestand dem Tierarzt bekannt ist und er die Diagnose, welche die Verabreichung des Medikamentes erforderlich macht, selbst gestellt hat. Die Anwendung des Medikamentes erfolgt also unter tierärztlicher Kontrolle.

Weitere Maßnahmen, wie die Dokumentationspflicht schaffen noch mehr Kontrolle. Der Tierhalter darf u.a. bei lebensmittelliefernden Tieren Arzneimittel nur nach der Behandlungsanweisung des Tierarztes, die schriftlich per Abgabebeleg gegeben werden muß, anwenden. Diesen Abgabebeleg müssen Tierarzt und Landwirt drei Jahre aufbewahren. Durch die Angaben, die jeder Beleg beinhalten muß, wird eine ordnungsgemäße Arzneimittelabgabe überschaubar und dadurch besser kontrollierbar.

Gegen die Abgabe auf Vorrat im größeren Umfang wendet sich das Abgabeverbot von Arzneimitteln für Tiere, die noch nicht im Bestand des künftigen Tierhalters sind. Eine Ausnahme wurde geschaffen für Tiere, die nach Abgabe der Arzneimittel eingestellt werden, sofern die Anwendung der Arzneimittel im Rahmen eines für den ordnungsgemäß behandelten Bestand festgelegten Hygiene- und Prophylaxeprogrammes am Tag der Einstellung notwendig ist.

*Die Verantwortung für die Sorge um die Gesundheit der Tiere liegt beim Tierhalter, der dabei vom Tierarzt unterstützt wird. Wirksame Arzneimittel sind dabei ein bedeutendes Mittel zur Gesunderhaltung von Tieren, wozu schon der Tierschutzgedanke verpflichtet. Für den Vertrieb, den Erwerb und die Anwendung von Tierarzneimitteln bestehen strenge Vorschriften. Ein besonderes öffentliches Interesse kommt hinzu, wenn es sich um Tiere handelt, die der Lebensmittelgewinnung dienen.*

Im kleinen Grenzverkehr können Tierärzte aus angrenzenden Mitgliedstaaten Arzneimittel, die am Ort ihrer Niederlassung zugelassen sind, für die eigene Anwendung mitführen. Alle Arzneimittel dürfen nur in der Originalverpackung und in begrenzter Menge (Tagesbedarf) mitgeführt werden. Das Arzneimittel muß einem in Deutschland zugelassenen Produkt in Zusammensetzung und Anwendungsgebiet entsprechen. Außerdem muß der Tierarzt auf die Wartezeit, die in Deutschland gilt, hinweisen.

Zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln dürfen nur zugelassene Arzneimittelvormischungen verwendet werden. Herstellen dürfen nach Auftrag des Tierarztes nur besonders qualifizierte Betriebe mit arzneimittelrechtlicher Herstellungserlaubnis oder futtermittelrechtlicher Anerkennung.

Der Tierarzt darf Fütterungsarzneimittel nur in seiner Hausapotheke herstellen, wenn er die gleichen Anforderungen wie die anerkannten Betriebe erfüllt. Das Einmischen von Tierarzneimitteln in Futtermittel vor Ort beim Tierhalter wird nicht als Inverkehrbringen verstanden, so dass hofeigenes Futter verwendet werden kann.

Fütterungsarzneimittel aus anderen Mitgliedstaaten der EU sind ebenfalls verkehrsfähig, wenn die Arzneimittelvormischung entweder in Deutschland zugelassen ist oder eine vergleichbare Zusammensetzung hat. Um unüberschaubare Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Wirkstoffen zu vermeiden, hat der Gesetzgeber untersagt, mehr als eine Arzneimittelvormischung für die Herstellung des Fütterungsarzneimittels einzusetzen.

Eine Ausnahme gilt, wenn für ein bestimmtes Anwendungsgebiet eine zugelassene Arzneimittelvormischung nicht zur Verfügung steht. Allerdings muß der Tierarzt die Notwendigkeit für die Verwendung von mehr als einer Arzneimittelvormischung begründen können. Außerdem darf das Mischfuttermittel kein Antibiotikum oder Kokzidiostatikum als Zusatzstoff enthalten, das Bestandteil der verwendeten Arzneimittelvormischung ist, also therapeutisch eingesetzt werden soll.

### **Tierarzneimittelverkehr in der Europäischen Union**

In der Europäischen Union bestehen unterschiedliche Vertriebswege, über die Tierarzneimittel vom Hersteller zum Tier gelangen. Dies sind im wesentlichen die Wege über den Tierarzt, die Apotheken und über lizenzierte Händler.

Diese Unterschiede in den nationalen Systemen zum Verkehr mit Tierarzneimitteln haben sich abhängig von den jeweiligen Traditionen und nationalen Gesetzgebungen entwickelt. Daraus ergeben sich unterschiedliche Verantwortlichkeiten der beteiligten Berufsgruppen.

Die existierenden Vertriebswege für nicht freiverkäufliche Tierarzneimittel lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Restriktive Systeme, wie sie z.B. in Belgien, Dänemark, Deutschland, Italien und Luxemburg existieren, erlauben die Abgabe an den Tierhalter nur durch Apotheker und /oder Tierärzte. In Deutschland, wo der Tierarzt das Dispensierrecht besitzt, werden rund 90 % der Tierarzneimittel über den Tierarzt vertrieben.

In Dänemark und Belgien ist dagegen der Apotheker Hauptvertreiber. Gegenüber Deutschland wird in diesen beiden Ländern mit restriktiven Systemen ohne tierärztliches Dispensierrecht, jedoch die Klassifizierung von Präparaten anders gehandhabt. Ähnliche Apothekenmonopole wie in Dänemark und Belgien existieren in Italien und Luxemburg. Auch in den skandinavischen Ländern sind Tierarzneimittel vor allem über Apotheken zu beziehen.

In einigen Mitgliedstaaten mit flexibleren Systemen bestehen neben dem Tierarzt oder dem Apotheker weitere abgabeberechtigte Personenkreise wie lizenzierte Händler oder landwirtschaftliche Genossenschaften.

Großbritannien ist ein typisches Beispiel für ein flexibles System. Tierärzte besitzen das Dispensierrecht. Sie beziehen ihre Arzneimittel vom Hersteller oder über spezialisierte Großhändler. Verschreibungspflichtige Tierarzneimittel werden weitgehend direkt über den

Tierarzt vertrieben. Die Abgabe auf Rezept sowie die Abgabe rezeptfreier Arzneimittel durch die Apotheken ist praktisch bedeutungslos. In Großbritannien beträgt der Anteil verschreibungspflichtiger Tierarzneimittel weniger als die Hälfte und ist damit geringer als in den übrigen Mitgliedstaaten. Viele Produkte, z. B. aus der Gruppe der Antiparasitika, aber auch inaktivierte Impfstoffe, werden als Managementprodukte für den Tierhalter verstanden. Diese in etwa den apothekenpflichtigen Arzneimitteln entsprechende Gruppe, wird zum großen Teil über landwirtschaftliche Händler abgegeben. Diese Händler sind keine qualifizierten Apotheker, unterliegen aber den gleichen berufsrechtlichen Vorschriften. Der Rest der Produkte ist freiverkäuflich.

In Frankreich sind zentralisierte Einkaufsgenossenschaften mit über 90 % Marktanteil die wichtigste Vertriebsstufe. Sie liefern Tierarzneimittel an anerkannte Organisationen, wie landwirtschaftliche Genossenschaften, die Tierärzte beschäftigen. Produkte, die in regional zugelassenen Gesundheitsprogrammen verwendet werden, werden nahezu vollständig in der sogenannten 'Liste positive' geführt und können damit unter der Aufsicht des angestellten Tierarztes von den angeschlossenen Betrieben direkt eingesetzt werden.

### **Zusammenfassung**

Die Anwendung von Tierarzneimitteln erfordert eine hohe Sachkenntnis, um den Tier- als auch den Verbraucherschutz zu gewährleisten. Das notwendige Wissen wird dem Tierarzt bei seiner Ausbildung vermittelt. Der Tierhalter kann aufgrund seiner Sachkunde bestimmte Tierarzneimittel direkt anwenden.

Vor diesem Hintergrund differenziert das deutsche Arzneimittelgesetz zwischen verschreibungspflichtigen, nur über den Tierarzt anzuwendenden Arzneimitteln, apothekenpflichtigen Arzneimitteln und sonstigen freiverkäuflichen Arzneimitteln, die ohne Überwachung durch den Tierarzt anwendbar sind.

Ähnliche Klassifikationen finden sich auch in den anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union. Gemeinsame Basis sind Kriterien für die Verschreibungspflicht, die in europäischen Rechtsvorschriften niedergelegt sind. Alle erstmalig zugelassenen Tierarzneimittel unterliegen für fünf Jahre der Verschreibungspflicht. Die Möglichkeiten zur vorzeitigen Aufhebung dieses Status sind in den Mitgliedsstaaten nicht einheitlich geregelt. Traditionell gewachsene Unterschiede ergeben sich in den einzelnen Ländern in der Produktklassifikation und in der Auffassung über die jeweilige Funktion der am Tierarzneimittelverkehr beteiligten Gruppen innerhalb des Vertriebssystems.

## EINSATZ VON ANTIINFJEKTIVA BEI TIEREN

### Resistenz- und Empfindlichkeitsprüfung

Man unterscheidet aufgrund des Empfindlichkeitsverhalten der Bakterien zwischen der natürlichen (primären, intrinsischen) und der erworbenen (sekundären) Resistenz. Die natürliche Resistenz ist eine stets vorhandene Unempfindlichkeit einer Erregerart für einen bestimmten Wirkstoff, wie z.B. die beta-Laktam-Resistenz der Mykoplasmen.

Die erworbene Resistenz beruht im wesentlichen auf resistenzvermittelnden Mutationen oder auf dem Erwerb mobiler resistenzmittelnder genetischer Elemente. Dabei kann die Resistenz gegenüber einzelnen Wirkstoffen, Vertretern der gleichen Wirkstoffgruppe oder auch unterschiedlichen Wirkstoffgruppen, sogenannte Mehrfachresistenz, ausgeprägt sein.

### Resistenzmechanismen

Generell lassen sich mehrere Resistenzmechanismen unterscheiden, die z.T. gleichzeitig für eine Wirkstoffgruppe Anwendung finden.

1. Enzymatische Inaktivierung (z.B. beta-Laktamase gegen Penicillin).
2. aktiver Transport der Antiinfektiva aus der Bakterienzelle (z.B. Tetracycline und Makrolide).
3. Schutz der Angriffsstelle oder deren chemische Veränderung (Schutzproteine gegen Tetracycline).
4. Ersetzen der empfindlichen Angriffsstruktur durch eine analoge aber nicht empfindliche (Trimethoprim: resistente Dihydrofolatreduktase).

Für die erworbene Resistenz sind insbesondere resistenzvermittelnde, mobile genetische Elemente und Mutationen von Bedeutung. Bei den mobilen Elementen unterscheidet man zwischen Plasmiden, Transposons und sogenannten Genkassetten. Diese Strukturen unterscheiden sich hinsichtlich Replikationsfähigkeit, tragen von Ein- oder Mehrfachresistenzgenen und ihrer Lokalisation in der Bakterienzelle.

Zufällige Veränderungen an Bakterienchromosomen, die zu resistenten Keimvarianten (Mutanten) führen, treten bei der Spontanmutation auf. Ein Kontakt mit dem Antiinfektivum ist nicht erforderlich. Aufgrund des Selektionsvorteiles können sich die resistenten Bakterien ungehindert vermehren und nehmen rasch den Platz der sensiblen, durch das Antiinfektivum abgetöteten Stämme ein.

### Empfindlichkeitsprüfung

Der einfache und schnell durchführbare Blättchentest (Agardiffusionstest) hat sich als semiquantitative Bestimmungsmethode weltweit durchgesetzt, da mit geringem Aufwand, preisgünstig und relativ schnell ein Übersichtsergebnis erzielt werden kann.

Das Prinzip beruht darauf, dass der zu testende antimikrobielle Wirkstoff aus einem Trägerstoff, zumeist Papierblättchen, in den Agar diffundiert, der homogen mit dem Erreger beimpft ist. Die Größe des nach Bebrütung entstandenen Hemmhofes (gemessen in mm) ist Ausdruck für die Empfindlichkeit des Bakteriums. Die Durchführung des Agardiffusionstestes ist in Vorschriften und Empfehlungen geregelt: Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN 58940)

Die Ergebnisse der Diffusionstests liefern schnelle Aussagen über die Empfindlichkeit von Krankheitserregern. Bei Vorliegen valider Hemmhof-Grenzwerte ist es möglich, auf Basis dieser Ergebnisse Therapieempfehlungen für den Einzelfall abzuleiten. Die semiquantitative Technik eignet sich jedoch nicht zur Erarbeitung eines für allgemeine Aussagen über den Resistenzstatus und die Resistenzentwicklung brauchbaren Datenmaterials.

Bei den Dilutionstests (Reihenverdünnungstest) handelt es sich um quantitative Bestimmungsmethoden. Es wird die Wirkstoffkonzentration ermittelt (minimale Hemmkonzentration, MHK, gemessen in µg/ml), die den Erreger am Wachstum hindert oder abtötet. Die

*Bakterien sind in der Lage, gegen Antiinfektiva eine verminderte Empfindlichkeit zu entwickeln, um zu überleben. Dabei gibt es natürliche und erworbene Resistenzen. Vor der Verwendung ist es wichtig, zu prüfen, ob das Bakterium empfindlich gegenüber dem Antiinfektivum ist. Außerdem ist die Kenntnis der allgemeinen Resistenzsituation eine entscheidende Hilfe für eine zielgerichtete Therapie.*

Ausführung erfolgt sowohl auf festen wie auch in flüssigen Nährmedien; Modifikationen, vorwiegend als Mikrodilutionsteste, die auch käuflich industriell vorgefertigt und standardisiert sind, kommen ebenfalls zum Einsatz.

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen liefert am ehesten einen korrekten Wert für die Empfindlichkeit von Mikroorganismen.

Im E-Test ist das Prinzip des Agardiffusionstestes mit der MHK-Wertbestimmung kombiniert. Die Wirkstoffträger bestehen aus Kunststoffstreifen, die einen Wirkstoffgradienten enthalten (Chemotherapeutikakonzentrationen von 0.016-256 µg/ml bzw. von 0.002-32 µg/ml). Analog zum Agardiffusionstest wird der Streifen auf eine beimpfte Agarplatte aufgelegt. Bei den gegenüber dem Wirkstoff sensiblen Keimen kommt es zur Ausbildung eines ellipsoiden Hemmhofes. Am Schnittpunkt des Hemmhofes mit den Streifen kann der MHK-Wert anhand einer aufgedruckten Skala abgelesen werden.

## Resistenzmonitoring

Für die zielgerichtete Therapie mit Antiinfektiva ist die Kenntnis der aktuellen Resistenzsituation eine entscheidende Hilfestellung.

Hierbei sind zahlreiche Forderungen an die Durchführung und Auswertung solcher Untersuchungen zu stellen. Grundsätzlich muß das für ein Resistenzmonitoring benötigte Untersuchungsmaterial in statistisch repräsentativer Art gesammelt werden. Die Charakterisierung des Probenmaterials muß hinsichtlich Herkunftsbetrieb, Medikamenteneinsatz, Art und Dauer der Erkrankung, der Tierart und der Nutzungsrichtung sowie der Probenart lückenlos dokumentiert sein. Vorselektiertes Probenmaterial oder Material aus Problembeständen eignen sich nicht für ein Resistenzmonitoring.

Die Prüfung der Erregerempfindlichkeit erfolgt quantitativ (Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration, MHK) und muß nach einheitlichen und verbindlichen Vorschriften durchgeführt werden. Die MHK wird zur Zuordnung eines Keimes zu den Gruppen sensibel (s), intermediär (i) oder resistent (r) in Relation gesetzt zu sogenannten Grenzkonzentrationen (break points).

Die Grenzkonzentrationen müssen wirkstoffspezifisch nach nachvollziehbaren Kriterien für Tierpathogene festgelegt werden. Viele Grenzwerte beruhen noch überwiegend auf Humandaten und sind damit nicht anwendbar.

## Umgang mit Antiinfektiva

(Quelle: Bundesverband für Tiergesundheit e.V., Juli 1999)

### 1. Antibiotika dürfen nur ihrer Bestimmung gemäß eingesetzt werden

- Der Einsatz von Antibiotika ist durch gesetzliche Bestimmungen geregelt. Zugelassene Tierarzneimittel sind hinsichtlich der Tierart und ihres Anwendungsgebietes geprüft.
- Die Anwendung von Antibiotika darf nicht als Ersatz für Stallhygiene und vorbeugende Maßnahmen, wie z.B. Schutzimpfungen, angesehen werden.

### 2. Die sachgemäße Anwendung von Antibiotika garantiert ein Höchstmaß an Schutz für das Tier, den Verbraucher, die Umwelt

- Dosierung, Dosierungsintervalle und Wartezeiten sind wissenschaftlich begründet.
- Bei der Umsetzung der gesetzlichen Bestimmungen und Anwendungsempfehlungen müssen Behörden, Tierärzte, Tierhalter und die Arzneimittelhersteller eng zusammenarbeiten.

### **3. Therapeutische Antibiotika dürfen nur unter Aufsicht des Tierarztes angewendet werden**

- Antibiotikahaltige Tierarzneimittel sind verschreibungspflichtig.
- Der Tierarzt entscheidet, ob ihre Anwendung notwendig ist.
- Der Tierarzt klärt den Tierhalter über Nutzen und Risiken des Antibiotika-Einsatzes auf.

### **4. Antibiotika werden nach sorgfältiger Diagnose zielgerichtet eingesetzt**

- Vor der Behandlung stehen Untersuchung und Diagnose. Zur Absicherung der Diagnose sollten eine Keimisolierung und eine Sensitivitätsprüfung erfolgen.
- In bestimmten Situationen, wie z.B. der Einstallung von Ferkeln aus unterschiedlichen Beständen, kann zur Verminderung des Erkrankungsrisikos eine Behandlung mit Antibiotika sinnvoll sein.

### **5. Bei der Auswahl des Präparates ist die Resistenzsituation zu berücksichtigen**

- Die Wahl des Präparates durch den Tierarzt wird durch das Erregerspektrum, den Wirkmechanismus des Arzneimittels, die Schwere der Erkrankung und die Resistenzsituation bestimmt.
- Möglichst vor Beginn der Behandlung sollte der Tierarzt prüfen, ob der Erreger auf den Wirkstoff anspricht.
- Weil die Schwere der Erkrankung oftmals eine Soforttherapie notwendig macht, sind für den Tierarzt zur Auswahl des Präparates Kenntnisse zur allgemeinen Resistenzsituation, zur Resistenzsituation im betroffenen Tierbestand sowie Erfahrungen mit dem Einsatz des Arzneimittels wesentlich.

### **6. Art und Dauer der Anwendung müssen der Entwicklung resistenter Bakterien entgegenwirken**

- Eine möglichst rasche und vollständige Eliminierung der Erreger ist mit der Anfangstherapie anzustreben.
- Die Behandlung muß ausreichend lange mit der empfohlenen Dosierung fortgesetzt werden.
- Das Antibiotikum soll nicht länger als notwendig eingesetzt werden.

### **7. Bei größeren Tierbeständen ist die Verabreichung über Trinkwasser oder Futter sinnvoll**

- Alle Tiere eines Bestandes können so gleichzeitig und schonend behandelt werden.
- Auch beim Einsatz über Trinkwasser oder Futter werden Antibiotika stets unter Aufsicht des Tierarztes angewendet.
- Um Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen zu vermeiden, darf prinzipiell nur eine Arzneimittelvormischung zur Herstellung des Fütterungsarzneimittels eingesetzt werden.

## **Zusammenfassung**

Bakterien sind in der Lage, eine Resistenz gegenüber Antiinfektiva auszubilden. Neben der natürlichen Resistenz spielt vor allem die erworbene Resistenz eine wichtige Rolle. Die erworbene Resistenz entwickelt sich zufällig oder wird durch den Einsatz von Antiinfektiva selektiert.

Insgesamt lassen sich mehrere Resistenzmechanismen unterscheiden. Sie beruhen entweder auf enzymatischer Inaktivierung des Wirkstoffes oder dem aktiven Transport des Antiinfektivums aus der Bakterienzelle. Andere Mechanismen betreffen eine direkte oder indirekte Veränderung an der Angriffsstelle des Antiinfektivums. Für die erworbene Resistenz spielen insbesondere resistenzvermittelnde Mutationen und der Erwerb von mobilen, genetischen Elementen mit Resistenzeigenschaften eine wichtige Rolle.

Für die Empfindlichkeitsprüfung der Bakterien gegenüber Antiinfektiva stehen verschiedene Testsysteme zur Verfügung. Der einfache und schnell durchführbare Blättchentest (Agardiffusionstest) liefert ein grobes Raster zur Ermittlung der Empfindlichkeit. Der Dilutionstest zeigt die minimale Hemmkonzentration (MHK) der einzelnen Stämme und liefert einen korrekten Wert für die Empfindlichkeit von Mikroorganismen.

Für die zielgerichtete Therapie mit Antiinfektiva ist dann die Kenntnis der aktuellen Resistenzsituation von großer Bedeutung. Um sichere und repräsentative Aussagen zum Resistenzgeschehen machen zu können, sind zahlreiche Forderungen an die Durchführung und Auswertung von Resistenzmonitoringprogrammen zu stellen.

### **Herausgegeben vom:**

**Bundesverband für Tiergesundheit e.V.  
Aennchenplatz 6  
53173 Bonn**

**Telefon 02 28/31 82 96**

**Telefax 02 28/31 82 98**

**E-mail [bft-animalhealth@t-online.de](mailto:bft-animalhealth@t-online.de)**

**Internet [www.bft-online.de](http://www.bft-online.de)**