

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Bärbel Höhn, Friedrich Ostendorff, Birgitt Bender, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN – Drucksache 17/10907 –

Einsatz von Reserveantibiotika in der Tiermedizin

Vorbemerkung der Fragesteller

Aktuell hat das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) erstmalig Daten zum Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin veröffentlicht. Danach wurden im Jahr 2011 insgesamt 1 734 Tonnen Antibiotika von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte in Deutschland abgegeben. Den Schwerpunkt bilden dabei laut BVL Tetrazykline mit etwa 576 Tonnen und Aminopenicilline mit etwa 505 Tonnen. Auffällig ist neben dem sehr hohen Verbrauch dieser auch in der Humanmedizin eingesetzten Antibiotikagruppen, dass auch die allgemein als „Reserveantibiotika“ bekannten Wirkstoffgruppen Fluorchinolone (8 Tonnen) sowie Cephalosporine der dritten und vierten Generation (3,8 Tonnen) eingesetzt wurden.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) hat erstmalig die Daten zur Abgabemenge von Antibiotika an Tierärzte berichtet. Die Erfassung und Meldung durch die pharmazeutische Industrie und den Großhandel erfolgt auf der Basis der DIMDI-Arzneimittel-Verordnung (DIMDI-AMV). Die Erfassung, Analyse und Veröffentlichung der Daten zu den Abgabemengen ist Teil der Deutschen Antibiotikaresistenzstrategie (DART, www.bmelv.bund.de) des Jahres 2008. Den Schwerpunkt hinsichtlich der Abgabemengen bilden die Gruppen der Tetrazykline und Aminopenicilline. Die so genannten Reserveantibiotika (hier Fluorchinolone und Cephalosporine 3. und 4. Generation) machen in der reinen Mengenbetrachtung unter 1 Prozent der gesamten Antibiotikamenge aus.

Grundsätzlich weist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte darauf hin, dass die genannten Antibiotikaklassen (Fluorchinolone und Cephalosporine der Generation 3 und 4) in der Humanmedizin nicht allgemein als Reserveantibiotika Verwendung finden, sondern teilweise Mittel der Wahl für die Therapie spezifischer Infektionserkrankungen sind.

1. Wie beurteilt die Bundesregierung den im Vergleich zu Schätzungen deutlich höheren Einsatz von Antibiotika in der Tiermedizin?

Hält sie diesen für zu hoch?

Wenn ja, aus welchen Gründen?

Die jetzt vom BVL vorgelegte und auf der DIMDI-AMV basierende Abgabemengenerfassung von Antibiotika im Bereich der Veterinärmedizin stellt erstmals ein realistisches Abbild der heutigen Situation bei der Abgabe von Antibiotika in die Tiermedizin dar. Diese Zahl kann daher nur als Ausgangsbasis für belastbare Vergleiche für die kommenden jährlichen Abgabemengenerfassungen betrachtet werden. Ein Vergleich mit Zahlen auf Basis von Schätzungen der vergangenen Jahre ist fachlich falsch. Auf die eingehenden Erörterungen im BT-ELV-Ausschuss am 26. September 2012 wird verwiesen.

Die Bundesregierung hat sich im Übrigen zum Einsatz von Antibiotika in Humanmedizin und in der Tierhaltung bereits in der DART positioniert.

2. Wie beurteilt die Bundesregierung den Einsatz der genannten Reserveantibiotika in der Tiermedizin?

Hält sie diesen für zu hoch?

Wenn ja, aus welchen Gründen?

Der Einsatz der betreffenden Antibiotika bei Tieren ist unter bestimmten Bedingungen zugelassen. In den Gebrauchsinformationen zu den zugelassenen Arzneimitteln wird darauf hingewiesen, dass Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation der Behandlung klinischer Erkrankungen vorbehalten bleiben sollen, die auf andere Klassen von Antibiotika unzureichend angesprochen haben bzw. bei denen mit einem unzureichenden Ansprechen zu rechnen ist (Second-line-Antibiotika).

3. Wie stellt sich die Resistenzsituation bei Mensch und Tier bei allen oben genannten Wirkstoffgruppen, insbesondere bei Fluorchinolonen bzw. Cephalosporinen, derzeit dar?

Die Resistenzsituation bei Menschen wird seit dem Jahr 2007 intensiv u. a. mit dem Antibiotika Resistenz Surveillance-System (ARS) am Robert Koch-Institut verfolgt (www.ars.rki.de (Resistenzübersicht)). Hier kann auch historisch die Resistenzsituation bei einzelnen Bakterien eingesehen werden. Die Datenbasis beruht auf den Resistenzdaten von ca. 200 Krankenhäusern und ca. 3 000 niedergelassenen Arztpraxen. Es werden Daten von ausgewählten Erregern, die als Infektionserreger sowohl im Krankenhaus als auch im ambulanten Bereich eine große Rolle spielen, präsentiert. Die Daten können unter dem folgenden Link abgerufen werden: <https://ars.rki.de/CommonReports/Resistenzuebersicht.aspx>. Darüber hinaus wird auf den Bericht GERMAP 2010 (www.bvl.bund.de) verwiesen, der eine gute Übersicht zur Resistenzsituation in Deutschland liefert.

Für den Veterinärbereich ist festzustellen, dass die Resistenzeigenschaften der kommensalen Bakterien und Zoonoseerreger hinsichtlich der Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation zunehmen und sich ausbreiten. Diese sind bei Masthähnchen und Puten weit verbreitet, bei Rindern und Schweinen sind die Resistenzraten deutlich geringer (Deutsche Antibiotikaresistenzsituation in der Lebensmittelkette 2000 bis 2008, 2009; www.bfr.bund.de).

4. Wie stellt sich die Resistenzsituation bei Legehennen und Milchvieh im Vergleich zum Masttierbereich dar?

Aus den von BVL und dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) veröffentlichten Monitoringuntersuchungen wird grundsätzlich abgeleitet, dass die Resistenzsituation bei Legehennen und Milchvieh günstiger ist als bei Masttieren (hier insbesondere Kälber, Schweine und Geflügel). Dies spiegelt sich auch im Monitoring der Lebensmittel (z. B. Fleisch) wider.

5. Wie hat sich die Resistenzsituation in den letzten zehn Jahren entwickelt (bitte nach Wirkstoffgruppen und Tierarten aufschlüsseln)?

Eine Aussage über die Entwicklung der Resistenzsituation während der letzten zehn Jahre ist punktuell in einigen Bereichen möglich. Das BfR hat z. B. über die Resistenzen bei Zoonoseerregern (z. B. Salmonellen, später auch Campylobacter, MRSA, verotoxin bildende Escherichia coli oder kommensale Escherichia coli) insbesondere bei Geflügel (Deutsche Antibiotikaresistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2000 bis 2008 und DARLink 2009, www.bfr.bund.de) berichtet. Seit dem Jahr 2001 verfolgt das BVL die Resistenzentwicklung tierpathogener Erreger (GermVet). Im Übrigen wird auf die Antwort zu Frage 3 verwiesen.

6. Wie beurteilt die Bundesregierung die Gefahr einer beschleunigten Resistenzentwicklung im Hinblick auf die soeben bekannt gewordenen Daten (aufgeschlüsselt nach Wirkstoffgruppen und Tierarten)?

Ob eine beschleunigte Resistenzentwicklung vorliegt, kann aus den aktuell vom BVL veröffentlichten Zahlen nicht abgeleitet werden.

Weitere Monitoringuntersuchungen an Bakterienisolaten, die in Zukunft einen Trend erkennen lassen können sollen, sind erforderlich. Erst mehrere Jahre der Beobachtung werden eine seriöse Beurteilung ermöglichen. Aus den jetzt veröffentlichten Verkaufszahlen allein lässt sich nicht auf eine Resistenzentwicklung schließen.

7. Wie haben sich die in der Veterinärmedizin eingesetzten Mengen an Fluorchinolonen und Cephalosporinen seit 2005 entwickelt (bitte nach Jahren und Menge in Tonnen aufschlüsseln)?

Zur Entwicklung der Mengen einzelner Antibiotikaklassen liegen keine Erkenntnisse für Deutschland vor, da der Erfahrungszeitraum nach der DIMDI-AMV vom 24. Februar 2010 mit dem Jahr 2011 begann (siehe Antwort zu Frage 1).

8. In welchem Verhältnis stehen die in der Tiermedizin eingesetzten 8 bzw. 3,8 Tonnen zu den in der Humanmedizin laut Arzneimittelreport 2011 im Jahr 2010 verordneten 38 Millionen definierten Tagesdosen (DDD) Fluorchinolone bzw. 66 Millionen DDD Cephalosporine (in Prozent, höher oder niedriger)?
9. In welchem Verhältnis stehen die in der Tiermedizin eingesetzten 576 bzw. 505 Tonnen zu den in der Humanmedizin laut Arzneimittelreport 2011 im Jahr 2010 verordneten 59 Millionen DDD Tetrazykline bzw. 84 Millionen DDD Aminopenicilline (in Prozent, höher oder niedriger)?

Die Fragen 8 und 9 werden wegen ihres Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Grundsätzlich lässt sich die Angabe der DDD (Defined Daily Doses) nicht mit Angaben in Gewichtseinheiten, wie sie im Rahmen der Abgabemengenerfassung nach DIMDI-AMV erhoben werden, vergleichen. Hierzu müsste über die tatsächliche Verbrauchsmenge bei den einzelnen Tierarten auf die standardisierte Dosis umgerechnet werden, was mit Blick auf die verschiedenen Tierarten von Geflügel bis Rind oder Pferd an praktische Grenzen stößt.

10. Welche weiteren Reserveantibiotika neben den genannten stehen nach Kenntnis der Bundesregierung in der Humanmedizin zur Verfügung, bzw. wie ist der Stand der Forschung und Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffgruppen, gegen die noch keine Resistenzen entwickelt sind?

Einleitend wird hinsichtlich der Begrifflichkeit der Reserveantibiotika in der Humanmedizin auf den Hinweis des BfArM in der Vorbemerkung der Bundesregierung verwiesen.

Zur Frage, welche antimikrobiellen Wirkstoffgruppen sich derzeit noch in Forschung und Entwicklung befinden, informiert der Verband Forschender Arzneimittelhersteller in seiner Pressemitteilung vom 5. Oktober 2012 und auf seiner Webseite (siehe: www.vfa.de/print/de/anzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-antibiotika-den-vorsprung-wahren.html) über den aktuellen Stand wie folgt:

„... So befinden sich drei neue, kürzlich zugelassene Antibiotika vor der Markteinführung, ein weiteres im europäischen Zulassungsverfahren, neun weitere in der letzten Phase der klinischen Erprobung, der sogenannten Phase III (siehe Tabelle). Die meisten der Antibiotika in fortgeschrittener Entwicklung oder vor der Markteinführung sind Breitband-Antibiotika; zwei wurden aber auch speziell zur Bekämpfung von *Clostridium difficile* und anderen Problemkeimen entwickelt. Eine Reihe weiterer Antibiotika befinden sich in früheren Stadien der klinischen und vorklinischen Entwicklung“.

Tabelle: Antibiotika in Entwicklung, die mindestens Phase III erreicht haben (Stand: 5. Oktober 2012)

Wirkstoff des neuen Antibiotikums (Klasse)	Status in der EU	Anwendungsgebiete
Ceftarolin (ein Cephalosporin)	zugelassen, noch nicht auf dem Markt	Bakterielle Infektionen mit MRSA und anderen Gram-positiven Bakterien, darunter komplizierte Hautinfektionen und Lungenentzündung
Fidaxomicin (ein makrozyklisches Antibiotikum; neue Klasse)	zugelassen, noch nicht auf dem Markt	Infektionen durch <i>Clostridium difficile</i> und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), bei Antibiotika-induzierter Colitis
Ceftobiprol (ein Cephalosporin)	im Zulassungsverfahren	Lungenentzündung durch Gram-positive und Gram-negative Bakterien, auch durch MRSA
Dalbavancin (ein Lipoglycopeptid)	Phase III	komplizierte Hautinfektionen durch gram-positive Bakterien, auch durch MRSA
Oritavancin (ein Lipoglycopeptid)	Phase III	komplizierte Haut- und Weichteil-Infektionen, auch durch MRSA
Tedizolid = Torezolid (ein Oxazolidinon)	Phase III	Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen durch Gram-positive Bakterien, auch MRSA

Wirkstoff des neuen Antibiotikums (Klasse)	Status in der EU	Anwendungsgebiete
Omadacyclin (ein Tetrazyklin)	Phase III	komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen u. a.; gegen Gram-positive Bakterien (einschließlich MRSA), Gram-negative, atypische und anaerobe Bakterien
Nemonoxacin (ein nicht-fluoriertes Chinolon)	Phase III	Lungenentzündung; komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen, auch durch MRSA
Finafloxacin (ein Fluorchinolon)	Phase III	Mittelohrentzündung, Harnwegsinfektionen, H. pylori-Infektionen
CB-183315 (ein Lipopeptid)	Phase III	Clostridium difficile
HT-61 (ein Chinolon-Derivat neuer Klasse zur topischen Anwendung)	Phase III	Infektionen mit S. aureus, auch MRSA , u. a.; wirksam auch gegen andere Gram-positive Bakterien
Ceftazidime + Avibactam (Cephalosporin + neuer Betalactamase-Inhibitor)	Phase III	Infektionen mit Gram-negativen Bakterien inkl. Pseudomonas

Quelle: vfa, PharmaProjects

Trotz dieser Fortschritte besteht mittelfristig weiterer Bedarf, vor allem an Antibiotika mit neuartigen Wirkprinzipien. Diese sollen insbesondere sogenannte Gram-negative Bakterien sowie von je her schwer therapierbare Infektionen wie Pseudomonas-Befall der Lunge, Spät-Borreliose und Burili-Ulcus bekämpfen. Allerdings hat sich die Entdeckung neuartiger antibakterieller Wirkprinzipien als besonders schwierig erwiesen. Auch stehen die Firmen vor dem Problem, dass der teuren Forschung nur vergleichsweise geringe Ertragsmöglichkeiten gegenüberstehen, da neue Antibiotika vorzugsweise in Reserve gehalten und möglichst selten eingesetzt werden.

Auswege soll das Forschungsprogramm „NewDrugs4BadBugs“ (ND4BB) der europäischen Innovative Medicines Initiative (IMI) weisen. In diesem seit März 2012 laufenden Programm können akademische Forschergruppen und Firmen binnen sieben Jahren gemeinsam mehr als 220 Mio. Euro für Antibiotika-Forschung aufwenden. Fünf Mitgliedsunternehmen des vfa wirken daran mit. ND4BB ist Teil des „Aktionsplans zur Abwehr antimikrobieller Resistenzen“ der Europäischen Kommission vom November 2011. IMI ist eine Public-Private Partnership der Europäischen Kommission und der forschenden Pharmaindustrie in Europa.

Alle Projektpartner von ND4BB werden sich gegenseitig Einblick in ihre gescheiterten Antibiotika-Projekte der jüngeren Vergangenheit gewähren und daraus Schlüsse ziehen, wie sich die Chancen neuer Projekte verbessern lassen. Diese sollen dann vor allem gegen gramnegative Bakterien gerichtet sein.

11. Welche antimikrobiellen Wirkstoffgruppen sind der ausschließlichen Anwendung beim Menschen vorbehalten?

Für folgende Wirkstoffe gibt es bislang in der Tiermedizin keine Zulassung: Carbapeneme, Glycopeptide, Monobactame, Streptogramine, Quinoxaline, Ansamycine, Lipopeptide, Oxazolidinone.

Im Falle eines Therapienotstandes können Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen grundsätzlich umgewidmet werden. Bei Lebensmittel liefernden Tieren gilt dies jedoch nur, wenn eine EU-weit geltende Rückstandshöchstmenge festgelegt ist.

12. Ist aus Sicht der Bundesregierung eine Reduktion des Einsatzes von Fluorchinolonen bzw. Cephalosporinen in der Tiermedizin notwendig, und wenn ja, in welchem Umfang?

Auf die Antwort zu Frage 2 und 15 wird verwiesen.

13. Welche Alternativen zum Einsatz von Fluorchinolonen bzw. Cephalosporinen stehen zur Verfügung, und wie erfolgt die Prüfung durch die Tierärztin/den Tierarzt, ob die Anwendung eines anderen Wirkstoffs zu dem gleichen Behandlungsergebnis führen würde?

Alternativen sind abhängig von den die Krankheit auslösenden Bakterien und können grundsätzlich mittels Resistenztest geprüft werden. Ein solches Antibiogramm erlaubt im Falle einer Isolierung dieser Bakterien eine Beurteilung der potentiellen Wirksamkeit von antimikrobiellen Wirkstoffen und somit die Auswahl eines geeigneten Therapeutikums. Insofern wird auf die Ermächtigung, Resistenztests in bestimmten Fällen verbindlich vorschreiben zu können in § 56a Absatz 3 in der Fassung der 16. AMG-Novelle verwiesen.

14. Welche konkreten Maßnahmen hat die Bundesregierung bislang ergriffen, um den Einsatz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen in der Tiermedizin zu reduzieren?
15. Welche konkreten Einschränkungen der Anwendung und Verschreibung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen sind geplant?

Die Fragen 14 und 15 werden wegen ihres Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

In der vorgelegten 16. AMG-Novelle sind Ermächtigungen aufgenommen worden, durch Verordnung eine Beschränkung der Anwendung auf die in der Gebrauchsinformation festgelegten Bedingungen vorzuschreiben. Außerdem soll die Pflicht zum Resistenztest hier aufgenommen werden. Insofern wird auf die Antwort zu Frage 13 verwiesen.

16. Aus welchen Gründen werden bei der aktuellen Arzneimittelgesetznovelle der Bereich der Aufzucht von Tieren sowie der Haltung von Tieren, die nicht zu Mastzwecken gehalten werden, nicht berücksichtigt?

Es wird auf die Begründung der 16. AMG Novelle verwiesen (Bundsratsdrucksache 555/12, S. 25).

17. Sieht die Bundesregierung für die Aufzucht von Tieren sowie die Haltung von Tieren zu anderen Zwecken als der Mast keinen Handlungsbedarf zur Dokumentation und Reduktion des Antibiotikaeinsatzes?

Wenn ja, wie soll dieser erreicht werden?

Wenn nein, warum nicht?

Auch für die übrigen Bereiche der Haltung von Lebensmittel liefernden Tieren besteht für den Tierhalter zwingend die Dokumentationspflicht für die Anwendung der Arzneimittel gemäß Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung (ANTHV). Diese Nachweise zu führen ist seit langem geltendes Recht und kann von den zuständigen Behörden geprüft werden. Darüber hinaus wird auf die Antworten zu den Fragen 3 bis 5 und 16 verwiesen.

18. Welche Mengenreduktion erwartet die Bundesregierung durch die geplanten Maßnahmen, und bis wann?

Aufgrund der eingeleiteten Maßnahmen wird eine nachweisbare Reduktion erwartet, deren Menge sich derzeit nicht quantifizieren lässt.

19. Ist eine Verabreichung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen über das Tränkwasser, die von Experten als besonders kritisch für die Resistenzentwicklung beurteilt wird, aus Sicht der Bundesregierung zu verantworten?

Arzneimittel dürfen nur zugelassen werden, wenn die Nutzen-/Risikoabwägung positiv verlaufen ist. Dies gilt auch für oral anzuwendende Fertigarzneimittel. Im Rahmen der Zulassung ergehen auch Auflagen für die Anwendung. Eine Zulassung von Cephalosporinen zur oralen Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist nicht bekannt.

20. Erwägt die Bundesregierung ein Verbot der Anwendung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen in der Tiermedizin?

Wenn nein, warum nicht?

21. Teilt die Bundesregierung die Einschätzung des Bundesverbandes Praktizierender Tierärzte e. V. (bpt), dass „im Falle eines Verbotes wichtiger Antibiotikagruppen (z.B. Fluorchinolone und Cephalosporine) [...] auf Antibiotika älterer Generationen mit entsprechend sehr viel höheren Mengen zurückgegriffen werden [müsste]“ (bpt info 9/12, S. 5)?

Wenn ja, wie beurteilt sie dies?

Die Fragen 20 und 21 werden wegen ihres Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Für Cephalosporine und Fluorchinolone zur Anwendung bei Tieren bestehen nationale und EU-weite Zulassungen, die Bestandsschutz genießen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass im Falle eines Verbotes der Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation auf andere Antibiotika mit höheren Einsatzmengen ausgewichen werden würde.

22. Welche Staaten haben nach Kenntnis der Bundesregierung Beschränkungen hinsichtlich des Einsatzes von Cephalosporinen und Fluorchinolonen in der Tiermedizin vorgenommen, welcher Art, und seit wann?

Nach hiesigen Erkenntnissen wurden z. B. in skandinavischen Nachbarstaaten freiwillige Vereinbarungen der Tierhalter (in Dänemark der Schweinehalter) eingeführt, auf bestimmte Reserveantibiotika zu verzichten. In den Niederlanden war zunächst ein Verbot diskutiert worden. Jedoch wird auch dort auf die Initiative der Tierhalter gesetzt.

23. Welche Staaten haben nach Kenntnis der Bundesregierung Verbote der Anwendung von Fluorchinolonen und Cephalosporinen in der Nutztierhaltung erlassen, für welche Tierarten, und seit wann?

Nach Kenntnis der Bundesregierung hat kein EU-Mitgliedstaat ein Verbot der Anwendung von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation oder Fluorchinolonen erlassen.

24. Wie stellt sich die Resistenzentwicklung in den Staaten dar, die (Teil-) Verbote der Anwendung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen in der Veterinärmedizin erlassen haben?

Auf die Antwort zu Frage 23 wird verwiesen.