



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
**Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und
Veterinärwesen BLV**
Tiergesundheit

ARCH-Vet

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

Kurzversion

2015

1 VERTRIEB VON ANTIBIOTIKA IN DER VETERINÄRMEDIZIN

1.1 Vertriebene Gesamtmenge Antibiotika

Die stetige Abnahme der verkauften Menge Antibiotika setzte sich auch im Jahr 2015 fort. Insgesamt wurden 42'188 kg Antibiotika für die Veterinärmedizin verkauft, was einer Abnahme von 10 % im Vergleich zum Vorjahr entspricht. Seit 2008 beträgt der gesamte Rückgang 40 % (-27'706 kg). Diese Abnahme basierte hauptsächlich auf einem Rückgang der Verkäufe von Arzneimittelvormischungen.

Unverändert blieb die Reihenfolge der verkauften Wirkstoffklassen: An erster Stelle stehen die Sulfonamide, gefolgt von Penicillinen und Tetracyclinen. Diese drei Wirkstoffklassen sind häufig in Arzneimittelvormischungen enthalten, deren verkaufter Anteil knapp 60 % der Gesamtmenge (24'000 kg) beträgt. Die Menge Wirkstoffe, die nur für Heimtiere zugelassen ist, umfasst 2 % der Gesamtmenge.

Ein systematischer Fehler bei der Umrechnung der Depotpenicilline (Benzylpenicillin-Procaïn und -Benzathin) von Internationalen Einheiten IU in mg Wirkstoff führte zu einer Überschätzung der verkauften Menge Penicillin von knapp 20% seit Erfassungsbeginn. Das bedeutet, dass jährlich knapp 2000 kg Penicillin weniger verkauft wurden als in den bisherigen Berichten ausgewiesen. Die Zahlen wurden rückwirkend korrigiert und werden im vorliegenden Bericht korrekt dargestellt.

Von den kritischen Antibiotikaklassen mit höchster Priorität für die Humanmedizin (sog. highest priority critically important antimicrobials, HPCIA; WHO 2011) nahmen die Verkäufe der Makrolide seit 2008 um knapp 40% ab (-1655kg). Die Verkäufe der Fluorchinolone und der Cephalosporine der dritten und vierten Generation blieben unverändert hoch.

Aus vertraulichkeitsgründen wird eine Wirkstoffklasse in der Statistik separat ausgewiesen, wenn mindestens drei verschiedene Präparate von drei verschiedenen Zulassungsinhaberinnen auf dem Markt sind. Ansonsten erfolgt eine Zusammenfassung in der Rubrik „Andere“.

Table 1.a: Vertriebsmengen verschiedener Antibiotika-Wirkstoffklassen in den Jahren 2008 bis 2015

Verkäufe (kg)								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Sulfonamide	29'129	27'261	25'696	23'123	21'556	18'942	17'009	14'959
Penicilline	11'275	10'698	11'272	11'516	11'055	10'930	10'389	10'057
Tetracycline	16'719	15'559	14'749	13'737	12'043	11'631	10'402	8'683
Aminoglycoside	3'721	3'573	3'222	3'324	3'207	3'124	3'125	3'104
Macrolide / Lincosamide	4'384	4'109	3'910	3'551	3'369	3'166	2'858	2'680
Trimethoprim	1'858	1'752	1'704	1'549	1'368	1'148	1'102	904
Polymyxine	1'577	1'544	1'489	1'454	1'058	855	773	503
Cephalosporine	501	520	568	565	542	530	522	495
Fluorchinolone	433	427	415	394	359	413	404	407
Amphenicole	253	271	258	284	232	202	188	217
Andere (*)	42	52	83	407	262	290	222	179
Total	69'894	65'766	63'367	59'904	55'050	51'231	46'995	42'188

(*) Imidazole, Nitrofurane, Pleuromutiline, Polypeptide (ausser Polymyxine), Steroidantibiotika, Quinolones (bis 2014)

Die Verteilung der vertriebenen Antibiotikamenge aufgeteilt nach Applikationsart ist seit Messbeginn relativ unverändert (Tabelle 1b). Der Hauptanteil (71 %) sind Antibiotika, die oral appliziert werden. 18 % sind für die parenterale, 8 % für die intramammäre, 2 % für die intrauterine und 1 % für die topische Anwendung. Wirkstoffe, die für die orale Verabreichung zugelassen sind, wurden zu 81 % in Form von Arzneimittelvormischungen verkauft.

Tabelle 1.b: Vertriebsmenge von Antibiotika aufgeteilt nach Applikationsart in den Jahren 2008-2015

Verkäufe (kg)								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Oral	55'132	51'993	50'143	46'476	42'005	38'756	34'697	30'015
Arzneimittelvormischungen	48'794	45'714	44'125	40'606	36'181	33'021	29'079	24'336
Andere (*)	6'338	6'279	6'017	5'871	5'824	5'735	5'618	5'679
Intramammär	4'505	4'015	3'595	3'734	3'655	3'482	3'375	3'193
Trockensteller	1'439	1'291	1'209	1'323	1'315	1'336	1'343	1'064
Laktation	3'066	2'724	2'386	2'411	2'340	2'146	2'033	2'129
Parenteral	9'050	8'597	8'419	8'487	8'258	7'931	7'768	7'974
Intrauterin	870	870	905	857	815	767	864	719
Topisch / Extern	337	291	306	350	318	296	290	286
Sprays	241	253	280	321	299	278	272	270
Andere (**)	96	38	27	30	18	18	19	16
Total	69'894	65'766	63'367	59'904	55'050	51'231	46'995	42'188

(*) Tabletten, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Granulate

(**) Salben, Tropfen, Gel

1.2 Präparate für Nutztiere

Zu den für Nutztiere zugelassenen Präparaten werden seit 2012 die Vertriebsmengen der Präparate hinzugerechnet, die sowohl für Nutz- wie auch für Heimtiere zugelassen sind. Dies in Anlehnung an das ESVAC Projekt der Europäischen Zulassungsbehörde [1].

Die Verkäufe sind seit dem Jahr 2008 deutlich rückläufig (– 40 %). Am meisten wurden Sulfonamide verkauft, gefolgt von Penicillinen und Tetracyclinen (Tabelle 1c). Die Verkäufe der Makrolide haben seit 2008 rund 40 % abgenommen, wobei ein ansteigender Trend bei den Verkäufen von einmalig zu applizierenden, langwirkenden Injektionspräparaten mit solchen Wirkstoffen zu verzeichnen ist. Verschiedene solcher Präparate sind zugelassen für die Behandlung von respiratorischen Erkrankungen von Kälbern und Schweinen. Verkäufe von Fluorquinolonen und Cephalosporinen der dritten und vierten Generation bleiben seit Beginn der Erfassung relativ unverändert.

Die Verkaufsmenge von Colistin, das seit der Entdeckung eines horizontal übertragbaren Resistenzmechanismus (MCR-1) im Fokus des Interesses steht, hat seit 2008 um knapp 70% abgenommen und belief sich im Berichtsjahr auf 502 kg. Präparate mit Colistin sind hauptsächlich zugelassen für die Anwendung bei Schweinen mit Gram-negativen gastrointestinalen Infektionen für die Verabreichung über das Futter. Pro produziertes kg Nutztier (Population correction unit PCU [1]) wurde in der Schweiz 0.6 mg Colistin/PCU verkauft. Dies liegt unter dem Europäischen Durchschnitt und entspricht der Forderung der EU, Colistin auf 1 mg oder unter 1 mg/PCU zu reduzieren, damit die Wirksamkeit für die Behandlung von schwerwiegenden Infektionen bei Menschen erhalten bleibt [2].

Tabelle 1.c: Vertriebsmengen von für Nutztiere zugelassenen Antibiotikaklassen in den Jahren 2008-2015

Verkäufe (kg)								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Sulfonamide	29'088	27'231	25'672	23'118	21'556	18'942	17'009	14'959
Penicilline	10'890	10'286	10'855	11'078	10'640	10'492	9'938	9'614
Tetracycline	16'704	15'546	14'746	13'731	12'038	11'626	10'398	8'679
Aminoglycoside	3'688	3'549	3'215	3'317	3'199	3'115	3'114	3'095
Macrolide / Lincosamide	4'338	4'063	3'864	3'508	3'326	3'125	2'816	2'641
Trimethoprim	1'854	1'749	1'702	1'548	1'368	1'148	1'102	904
Colistin	1'577	1'543	1'489	1'454	1'057	854	773	502
Fluorchinolone	408	403	388	371	335	384	379	384
Cephalosporine 3. + 4. Gen.	127	147	176	185	175	177	179	166
Cephalosporine 1. Gen.	43	56	61	65	62	52	62	67
Amphenicole	-	-	-	-	-	183	169	199
Andere (*)	191	211	245	568	413	274	208	166
Total	68'906	64'784	62'413	58'942	54'169	50'370	46'147	41'378

(*) Pleuromutiline, Quinolones, Amphenicole (bis 2012)

1.3 Präparate für Heimtiere

Gemessen an der verkauften Gesamtmenge beträgt der Anteil der ausschliesslich für Heimtiere zugelassenen Präparate 2 %. Präparate, die sowohl für Nutz- wie auch für Heimtiere zugelassen sind, werden (analog dem Projekt ESVAC) seit dem Jahr 2012 bei den Nutzieren dazu gerechnet [1]. Dies ist insbesondere bei den parenteral applizierten Wirkstoffen von Bedeutung, bei denen der grösste Anteil der Präparate für Heimtiere und Nutztiere zugelassen ist. Damit wird der Einsatz bei den Heimtieren tendenziell etwas unterschätzt. Die Gesamtmenge Antibiotika, die für Heimtiere verkauft wurde, hat seit 2008 um 18% abgenommen (-178kg). Nach wie vor stellen Penicilline mengenmässig die wichtigste Wirkstoffgruppe bei den Präparaten dar, die nur für Heimtiere zugelassen sind, gefolgt von Cephalosporinen, Makroliden und Lincosamiden sowie Fluorchinolonen (Tabelle 1.f).

Table 1 f: Vertrieb von Antibiotika für Heimtiere aufteilt nach Wirkstoffklassen in den Jahren 2008 bis 2015

Verkäufe (kg)								
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Penicilline	385	412	417	438	415	438	450	443
Cephalosporine	332	317	331	316	304	302	281	262
Makrolide / Lincosamide	46	45	46	44	43	41	42	38
Andere (*)	125	129	102	129	86	41	38	35
Fluorchinolone	25	24	27	23	24	29	25	23
Aminoglycoside	33	24	7	7	8	9	10	9
Sulfonamide (**)	41	30	24	5	-	-	-	-
Total	988	982	955	962	881	860	847	810

(*) Imidazole, Nitrofurane, Polypeptide, Steroidantibiotika, Tetracycline, Trimethoprim, Amphenicole

(**) keine zugelassenen Präparate in dieser Kategorie ab 2012

1.4 Diskussion

Seit dem Jahr 2008 ist eine generelle Abnahme der verkauften Menge Antibiotika festzustellen. Diese Abnahme basiert hauptsächlich auf einer Reduktion der Verkäufe von Arzneimittelvormischungen. Die stete Abnahme der Milligramm Wirkstoffe normiert auf die Populationsbiomasse in den letzten Jahren lässt zudem vermuten, dass der sinkende Verbrauch von Antibiotika tatsächlich mit einem Rückgang der Anzahl Behandlungen, und nicht mit einer Abnahme der zu behandelnden Tierzahlen erklärt werden kann. Dennoch sind diese Daten reine Verkaufszahlen und deshalb vorsichtig zu interpretieren. Welche Präparate tatsächlich bei welchen Tieren einge-

setzt wurden, ist nicht bekannt, da die relevanten Informationen aus den Zulassungsinformationen (Arzneimittelinformation) stammen. Die meisten Präparate sind für mehrere Tierarten zugelassen. Auch unterschiedliche Dosierungen zwischen den Antibiotikaklassen und den Tierarten werden bei Verkaufszahlen nicht berücksichtigt. Diese können erheblich schwanken. Die unterschiedliche Potenz der Antibiotika kann nur mit der Anwendung von standardisierten Tagesdosen (analog der „DDD: defined daily dose“ der Humanmedizin) korrigiert werden. Aus diesem Grund publizierte ESVAC technische Messgrößen für die Veterinärmedizin, damit der Antibiotikakonsum bei Tieren standardisiert ausgedrückt werden kann [3]. Damit werden unterschiedliche Dosierungen und Behandlungsdauer berücksichtigt.

Klarheit über effektive Behandlungsintensitäten – also die Anzahl behandelter Tiere bezogen auf eine bestimmte Population – können nach wie vor nur Verschreibungsdaten auf Tierarztebene oder Verbrauchsdaten auf Betriebsebene liefern, die bis dato in der Schweiz nicht verfügbar sind. Im Zusammenhang mit der Resistenzbildung und der Resistenzentwicklung ist nicht die Abnahme der Gesamtmenge relevant, sondern die Anzahl Behandlungen pro Tier resp. die Anzahl behandelter Tiere pro Zeiteinheit. Aktuell ist das BLV daran, eine Datenbank zur Erfassung von Antibiotikaverschreibungen auf Ebene Tierarzt aufzubauen. Diese bildet eine Grundvoraussetzung dafür, Massnahmen aus dem Bereich Prävention und Prudent Use sinnvoll aufzubauen, so dass deren Wirkungen letztlich gemessen werden kann.

2 Antibiotikaresistenz bei Nutztieren

Seit dem Jahr 2006 werden in der Schweiz im Rahmen eines nationalen Überwachungsprogrammes verschiedene standardisierte Untersuchungen zur Situation der Antibiotikaresistenz bei Mastgeflügel, Mastschweinen und Rindern durchgeführt.

Die kontinuierliche Überwachung der Entwicklung von Resistenzen in Zoonoseerregern und Indikatorkeimen in Nutztieren ist eine Grundvoraussetzung, um das Risiko der Ausbreitung von Resistenzen in den Tierbeständen und über die Lebensmittelkette hin zum Menschen besser zu verstehen. Damit ist die Überwachung auch Grundlage für die Evaluation von Massnahmen zur Verbesserung der Situation.

Um weiterhin international vergleichbare Daten zu erhalten, wurde das Monitoring im Jahr 2014 an die neuen Vorgaben der EU angepasst. Insbesondere werden die Untersuchungen bei den verschiedenen Nutztierarten abwechselnd nur noch alle zwei Jahre durchgeführt. Zusätzlich werden von den untersuchten Tierarten auch Frischfleischproben im Detailhandel erhoben und auf das Vorkommen von resistenten Keimen untersucht. Im Jahr 2015 wurden Mastschweine und Mastkälber jünger als ein Jahr sowie Schweine- und Rindfleisch untersucht.

2.1 Resistenzen bei Zoonoseerreger

Bei Mastschweinen war die Resistenzrate von *Campylobacter coli* (*C. coli*) gegen Streptomycin von 2006 bis 2012 rückläufig, hat aber in den letzten 3 Jahren wieder signifikant zugenommen und belief sich 2015 auf 86.5 %. Auch die Resistenzraten gegen Tetracyclin (63.5 %) und Ciprofloxacin (46.8 %) haben in den letzten Jahren signifikant zugenommen.

Salmonellen kommen in Schweizer Tierbeständen selten vor. Deshalb ist das Risiko der Übertragung von Salmonellen auf den Menschen durch Lebensmittel, die aus Schweizer Tierproduktion stammen, gering. Zudem ist die Resistenzrate bei Salmonellen tief, insbesondere bei *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium*.

2.2 Resistenzen bei Indikatorkeimen

Antibiotikaresistenzen sind weit verbreitet in Enterokokken und Kolibakterien von Nutztieren in der Schweiz. In kommensalen *E. coli* Isolaten aus Mastgeflügel, -schweinen und -kälbern wurden häufig Resistenzen gegen Ampicillin, Sulfamethoxazol und Tetracyclin gefunden. Beim Mastgeflügel zusätzlich auch gegen Ciprofloxacin. Nachdem die Resistenzraten beim Mastgeflügel gegen diese Wirkstoffe von 2006–2012 zugenommen haben, zeigen sie seither allerdings eine deutliche Abnahme. Auch bei den Kälbern ist seit 2006 eine abnehmende Tendenz der Resistenzraten

zu beobachten, Tetracyclin- und Ampicillinresistenzen jedoch haben seit 2013 wieder zugenommen. Die Resistenzraten bei *E. coli* von Mastschweinen haben sich in den letzten Jahren nicht signifikant verändert.

Mittels selektiver Nachweismethoden wurden bei 41.8 % der Mastpouletherden, 25.7 % der Mastschweine und 37.6 % der Mastkälber ESBL/pAmpC produzierende *E. coli* nachgewiesen. Die starke Zunahme der ESBL/pAmpC-Prävalenz bei Masttieren im Vergleich zu den Vorjahren kann vermutlich auf die Einführung einer sensitiveren Labormethode zurückgeführt werden. In 73.3 % der Pouletfleischproben, in 1 % der Schweinefleischproben und in keiner Rindfleischprobe wurden ESBL/pAmpC produzierende *E. coli* nachgewiesen. Das Vorkommen von ESBL-bildenden *E. coli* im Pouletfleisch ausländischer Herkunft (85.6 %) lag signifikant höher als das Vorkommen in Fleisch aus Schweizer Produktion (65.5 %). Die Prävalenzen im Rind- und Schweinefleisch sind sehr tief oder sogar null. Dies kann u. a. mit Unterschieden im Schlachtprozess zusammenhängen. Bei keiner Nutztierart und deren Fleisch wurden Carbapenemase-bildende *E. coli* gefunden.

Die Enterokokkenspezies *E. faecalis* und *E. faecium* aus Mastgeflügel, Kälber und Mastschweinen weisen häufig Resistenzen gegen Erythromycin und Tetracyclin auf, wobei die Resistenzraten gegen diese Antibiotika bei *E. faecalis* von Mastgeflügel und Mastkälbern in den letzten Jahren abgenommen haben. Hingegen sind die Resistenzraten bei Enterokokken aus Mastschweinen in den letzten Jahren generell angestiegen. Viele Jahre konnten im Resistenzmonitoring keine Vancomycin resistente Enterokokken (VRE) nachgewiesen werden. In 2013 jedoch war ein Isolat aus einem Mastkalb und in 2015 zwei Isolate aus Mastschweinen resistent gegen Vancomycin.

E. faecium Isolate von allen untersuchten Tierarten wiesen hohe Resistenzraten gegen Quinupristin/Dalfopristin auf, eine Wirkstoffkombination, die in den USA als Therapiemöglichkeiten von humanen Infektionen mit VRE zugelassen ist. Quinopristin/Dalfopristin wird in der Veterinärmedizin nicht eingesetzt. Die Wirkstoffe gehören zu den Streptograminen, die Kreuzresistenzen mit Makroliden und Lincosamiden aufweisen, welche häufig bei Nutztieren eingesetzt werden.

Das Vorkommen von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) bei Mastschweinen im Schlachthof in der Schweiz ist zwischen 2009 und 2013 signifikant von 2 % auf 20.8 % angestiegen. Seitdem blieb die Prävalenz konstant. Die Daten zu MRSA bestätigen, dass sich insbesondere *spa*-Typ t034, und in geringerem Ausmass auch *spa*-Typ t011, in der Population der Schlachtschweine in der Schweiz ausbreiten. Beide Genotypen gehören zum klonalen Komplex CC398 und sind typische Nutztier-assoziierte MRSA. Diese können zwischen Mensch und Tier übertragen werden. Auch in anderen europäischen Ländern werden diese *spa*-Typen bei Schweinen am häufigsten gefunden.

Die Untersuchungen von Schweinefleisch ergaben eine MRSA-Prävalenz von 0.7 % (zwei Isolate aus 300 Proben), was darauf hindeutet, dass MRSA auch in Schweinefleisch vorkommen kann, wenn auch auf sehr niedrigem Niveau. Beim Kalbfleisch wurde MRSA hingegen gar nicht nachgewiesen. Beim Pouletfleisch wurden in insgesamt 6.9 % der Proben MRSA nachgewiesen, wobei das Vorkommen im Fleisch aus heimischer Produktion mit 1 % deutlich niedriger war als beim Fleisch aus dem Ausland (16 %). Lebensmittel gelten derzeit nicht als Übertragungsquelle von MRSA auf den Menschen.

Literatur

[1] European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2015. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013'. (EMA/387934/2015)

[2] European Medicines Agency 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health (EMA/CVMP/CHMP/231573/2016)

[3] European Medicines Agency 2015. Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet) (EMA/710019/2014)