

Einfluss der Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken auf  
den Antibiotikaeinsatz bei Hund und Katze

von Kaye Bahni Anna Mohr

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Einfluss der Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken auf  
den Antibiotikaeinsatz bei Hund und Katze

von Kaye Bahni Anna Mohr

aus Nürnberg

München 2023

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:  
Priv.-Doz., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil. Bianka Schulz

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

**Berichterstatter:** Priv.-Doz., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil. Bianka Schulz

**Korreferent:** Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 22. Juli 2023

**Meiner Familie**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Antibiotika .....</b>	<b>3</b>
1.1.	Definitionen und Allgemeines .....	3
1.2.	Die geschichtliche Entwicklung der Antibiotika .....	3
1.2.1.	Die Entdeckung und Entwicklung antimikrobieller Wirkstoffe .....	3
1.2.1.1.	Mycophenolat.....	3
1.2.1.2.	Arsphenamin .....	4
1.2.1.3.	Sulfonamide .....	5
1.2.1.4.	$\beta$ -Laktame .....	5
1.2.1.4.1.	Penicilline.....	5
1.2.1.4.2.	Cephalosporine.....	7
1.2.1.4.3.	Carbapeneme .....	8
1.2.1.4.4.	$\beta$ -Laktamase-Inhibitoren .....	8
1.2.1.5.	Streptomycin .....	9
1.2.1.6.	Chloramphenicol .....	10
1.2.1.7.	Tetracycline.....	10
1.2.1.8.	Makrolide .....	12
1.2.1.9.	Lincosamide .....	13
1.2.1.10.	Nitroimidazole.....	13
1.2.1.11.	Polymyxine.....	14
1.2.1.12.	Chinolone .....	15
1.2.1.13.	Trimethoprim .....	16
1.3.	Weiterentwicklung antimikrobiell wirksamer Substanzen .....	17
1.4.	Die Anwendung von Antibiotika in Zahlen .....	18
1.4.1.	Daten zur Anwendung in der Humanmedizin.....	18
1.4.2.	Daten zur Anwendung in der Tiermedizin .....	19
<b>2.</b>	<b>Antimikrobielle Resistenzen.....</b>	<b>23</b>
2.1.	Natürliche Resistenzen .....	23
2.2.	Erworbene Resistenzen .....	23
2.3.	Multiresistente Bakterien .....	25
2.4.	Verbreitungsmechanismen von Resistenzen.....	26

---

2.5.	Folgen von antimikrobiellen Resistenzen .....	28
2.5.1.	Problematik in der Humanmedizin .....	28
2.5.2.	Problematik in der Tiermedizin.....	29
2.5.3.	Speziesübergreifende Problematik.....	30
2.6.	Resistenzmonitoring.....	33
2.6.1.	Zeitliche Resistenzentwicklung.....	34
2.6.2.	Strategien und Bekämpfungsprogramme .....	36
2.6.2.1.	One Health-Ansatz .....	36
2.6.2.2.	Global Action Plan on Antimicrobial Resistance .....	36
2.6.2.3.	EU One Health Action Plan against AMR.....	37
2.6.2.4.	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) 2020.....	38
<b>3.</b>	<b>Rechtliche Grundlagen .....</b>	<b>39</b>
3.1.	Nationales Recht .....	39
3.1.1.	Arznei- und Tierarzneimittelgesetz.....	39
3.1.2.	Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV).....	40
3.2.	EU-Verordnungen .....	41
3.3.	Leitlinien .....	42
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION: ORIGINALARTIKEL.....</b>	<b>45</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>71</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>81</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>83</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>85</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>110</b>
<b>IX.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>114</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

6-APA	6-Aminopenicillansäure
7-ACA	7-Aminocephalosporansäure
AGISAR	Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (Beratungsgruppe der integrierten Überwachung von antimikrobiellen Resistenzen)
AMEG	Antimicrobial Ad Hoc Expert Group (Ad-hoc-Expertengruppe für die Beratung zu antimikrobiellen Fragen)
AMG	Arzneimittelgesetz
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
B	<i>Bacillus</i>
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
bzw.	beziehungsweise
bspw.	beispielsweise
DDD	Defined Daily Doses (Definierte Tagesdosen)
E	<i>Escherichia</i>
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Europäisches Netzwerk für Antibiotikaresistenzüberwachung)
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Europäisches Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten)
EEA	European Economic Area (Europäischer Wirtschaftsraum)
EFSA	European Food Safety Authority (Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (Europäisches Netzwerk für die Überwachung des Antibiotikaverbrauchs)
ESBL	Extended-Spectrum- $\beta$ -Laktamase
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (Europäische Überwachung des veterinärmedizinischen Antibiotikaverbrauchs)
et al.	<i>et alii</i> (und andere)
EU	Europäische Union



FAO	Food and Agriculture Organization (Welternährungsorganisation)
FLUTD	Feline Lower Urinary Tract Disease (Erkrankung der unteren Harnwege der Katze)
GB	Großbritannien
GLASS	Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (Globales System zur Überwachung der antimikrobiellen Resistenzen und des Verbrauchs)
LGL	Landesamt für Gesundheit und Lebensmittel
K	<i>Klebsiella</i>
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
Mibi	mikrobiologische Untersuchung
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSP	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
n	Anzahl der Probanden
p	Signifikanzwert
PCU	Population Correction Unit (Bevölkerungskorrektureinheit)
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
RKI	Robert-Koch-Institut
S	<i>Staphylococcus</i>
SARI	Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen
spp.	Spezies
t	Tonnen
TÄ	Tierärzte/-innen
TÄHAV	Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken
TAMG	Tierarzneimittelgesetz
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VO	Verordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WOAH	World Organization for Animal Health (Weltorganisation für Tiergesundheit)
z. B.	zum Beispiel

## I. EINLEITUNG

Antibiotisch wirksame Arzneimittel spielen in vielen Bereichen der humanen und tierischen Patientenversorgung eine wichtige Rolle: von der ambulanten Therapie einer bakteriellen Harnwegsinfektion, über den Einsatz zur Infektionsprävention bei Transplantationen, bis hin zur Bekämpfung der Sepsis eines Intensivpatienten. Antibiotika sind aus der Medizin, unabhängig ob Human- oder Tiermedizin, nicht mehr wegzudenken.

Dennoch warnte Alexander Fleming bereits 1945, als er den Nobelpreis für die Entdeckung des Penicillins erhielt, vor dem übermäßigen Gebrauch von Antibiotika und den dadurch entstehenden Penicillin-resistenten Bakterien (SIR ALEXANDER FLEMING, 2023). Tatsächlich zählen Antibiotikaresistenzen heute laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu einer der zehn größten Bedrohungen für die Gesundheit der Menschheit (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). Insbesondere die übermäßige und unkontrollierte Anwendung von Antibiotika trägt zur raschen Entstehung und Ausbreitung antimikrobieller Resistenzen bei, was immer häufiger zu Therapieversagen durch ineffiziente antibiotische Wirkstoffe bei Mensch und Tier führt (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). Um eine adäquate medizinische Versorgung möglichst lange sicher zu stellen, ist ein moderater, verantwortungsbewusster Umgang mit diesen Wirkstoffen äußerst wichtig. Der rationale Antibiotikaeinsatz soll unter anderem durch die Veröffentlichung von nationalen und internationalen Leitlinien, die den aktuellen Stand der veterinärmedizinischen Wissenschaft beinhalten, gefördert werden (BUNDESTIERÄRZTEKAMMER, 2015; FEDERATION OF EUROPEAN COMPANION ANIMAL VETERINARY ASSOCIATIONS, 2019; VETSUISSE-FAKULTÄT et al., 2019; INTERNATIONAL SOCIETY FOR COMPANION ANIMAL INFECTIOUS DISEASES, 2023).

Neben Richt- und Leitlinien, die nicht rechtlich binden sind, ist es wichtig, die Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe auch mit gesetzlichen Vorschriften zu beschränken. In einer Metaanalyse verglichen Jacobs und Mitarbeiter verschiedene Studien, welche die Auswirkungen gesetzlicher Restriktionen des Antibiotikavertriebs in unterschiedlichen Ländern untersuchten. Hierbei konnte in

den meisten Fällen ein Rückgang der abgegebenen Antibiotika nach Einführung einer neuen gesetzlichen Beschränkung beobachtet werden, auch wenn sich dieser nicht immer in der gesamten Verkaufstendenz der einzelnen Länder widerspiegelte (JACOBS et al., 2019).

Anfang 2018 wurde die Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) novelliert mit dem Ziel, die Anwendung von Antibiotika in der Tiermedizin, insbesondere der für die Humanmedizin wichtigen Wirkstoffe, zu optimieren. Zum einen wurde in § 12b ein Umwidmungsverbot eingeführt, das den Einsatz von Arzneimitteln, die Fluorchinolone oder Cephalosporine der dritten oder vierten Generation enthalten, nur bei den Tierarten erlaubt, für die sie zugelassen sind (§ 12b Satz 1 TÄHAV). Zum anderen wurde mit § 12c beschlossen, dass bei der Anwendung von Arzneimitteln, welche die oben genannten Wirkstoffe enthalten, ein Antibiogramm zu erstellen ist (§ 12c Absatz 1 Satz 3 TÄHAV).

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, vor und nach Novellierung der TÄHAV 2018 Daten zu erheben bezüglich des Antibiotikaeinsatzes bei Hunden und Katzen in Kleintierpraxen und -kliniken in Bayern sowie des aktuellen Wissensstands der teilnehmenden Tierärzte/-innen (TÄ) über die Resistenzentwicklung in der Kleintiermedizin und zu überprüfen, ob und welche Änderungen sich durch die Novellierung ergeben haben.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Antibiotika

#### 1.1. Definitionen und Allgemeines

Antibiotika (von griechisch *anti* = „gegen“ und *bios* = „Leben“) sind Substanzen, die in geringen Mengen eine selektive Wirkung gegen Bakterien aufweisen. Dabei unterscheidet man bakterizide Antibiotika, die Bakterien abtöten, sowie bakteriostatische Antibiotika, die das Wachstum von Bakterien hemmen (SPENCKER, 2014).

Der Begriff der „antimikrobiellen Substanz“ wird häufig als Synonym verwendet, da hierfür genau genommen eine Wirkung gegen andere Mikroorganismen wie Pilze oder Protozoen eingeschlossen wird (RICHTER & SCHERKL, 2016).

#### 1.2. Die geschichtliche Entwicklung der Antibiotika

Im Bereich der Antibiotikaentwicklung wurden in den vergangenen Jahrzehnten beeindruckende Fortschritte erzielt. Anfang des Jahrhunderts wurden die ersten antibiotischen Wirkstoffe entdeckt, und Mitte des Jahrhunderts brachten groß angelegte Screening Projekte zahlreiche neue Wirkstoffklassen hervor, sodass Antibiotika heute weder aus der Human- noch aus der Tiermedizin wegzudenken sind.

##### 1.2.1. Die Entdeckung und Entwicklung antimikrobieller Wirkstoffe

Heutzutage sind zahlreiche antibiotische Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen bekannt. Einige dieser Wirkstoffe wurden zufällig entdeckt, andere bei der gezielten Suche nach neuen antimikrobiell wirksamen Stoffen aus Boden- oder Wasserproben isoliert und wieder andere wurden rein synthetisch hergestellt. Im Folgenden soll die geschichtliche Entwicklung einiger dieser Wirkstoffklassen erläutert werden.

###### 1.2.1.1. Mycophenolat

Die erste antibiotisch wirksame Substanz, Mycophenolsäure, wurde von dem italienischen Arzt Bartolomeo Gosio im Jahr 1893 entdeckt, als er die Krankheit *Pellagra* erforschte (NICOLAOU & RIGOL, 2018). Gosio beobachtete, dass Mycophenolsäure, ein Metabolit des Pilzes *Penicillium glaucum* (*Penicillium*

*brevicompectum*), das Wachstum von *Bacillus anthracis*, dem Erreger des Milzbrands, hemmte (BENTLEY, 2000; NICOLAOU & RIGOL, 2018). Dieser Entdeckung wurde jedoch zunächst wenig Beachtung geschenkt. Erst Mitte des 20. Jahrhunderts wurde Mycophenolsäure wieder entdeckt und weiter erforscht (BENTLEY, 2000). Zwar konnte der Substanz eine antibakterielle und antifungale Wirkung nachgewiesen werden (FLOREY et al., 1946), jedoch tat sich Mycophenolsäure in den 1970er Jahren vor allem durch ihre antivirale und antineoplastische Wirkung hervor (FRANKLIN & COOK, 1969; MITSUI & SUZUKI, 1969). Aufgrund dieser immunsuppressiven Wirkung findet Mycophenolsäure heute weltweite Anwendung als Immunsuppressivum insbesondere bei Organtransplantationen (BENTLEY, 2000; FERREIRA et al., 2020).

#### 1.2.1.2. Arsphenamin

Anfang des 20. Jahrhunderts machte der deutsche Mediziner und Wissenschaftler Paul Ehrlich die Entdeckung, dass sich bestimmte Zellstrukturen selektiv durch Anilin oder andere synthetische Farben anfärben ließen (AMINOV, 2010; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). Darauf basierend begann seine Suche nach einem Wirkstoff, der selektiv toxisch auf ein bestimmtes Pathogen im Menschen wirken sollte, ohne aber den Wirt selbst zu schädigen (BOSCH & ROSICH, 2008). Zusammen mit dem Chemiker Alfred Bertheim untersuchte Ehrlich verschiedene Arsenverbindungen auf deren antimikrobielle Wirkung; so unter anderem chemische Modifikationen von p-Amidophenylarsinsäure (Handelsname Atoxyl<sup>®</sup>) und wurde schließlich bei Präparat 606 (Arsphenamin) fündig (BOSCH & ROSICH, 2008). Als Ehrlich und der japanische Bakteriologe Sahachiro Hata wenig später bei einer groß angelegten systematischen Suche nach einem Heilmittel gegen Syphilis die verschiedenen Arsenverbindungen als mögliche Therapeutika untersuchten, stellte sich Arsphenamin als wirksam gegen das die Syphilis verursachende Bakterium *Treponema pallidum* heraus und kam schließlich 1910 unter dem Handelsnamen Salvarsan<sup>®</sup> als Chemotherapeutikum gegen Syphilis auf den Markt (BOSCH & ROSICH, 2008; VALENT et al., 2016). Dieses Medikament wurde im Jahr 1914 zu Neoarsphenamin (Neosalvarsan<sup>®</sup>) weiterentwickelt, welches sich durch eine bessere Wasserlöslichkeit und geringere Toxizität auszeichnete (BOSCH & ROSICH, 2008; CHRISTENSEN, 2021). 1930 fand man schließlich die aktive Komponente von Arsphenamin, Oxophenarsin

(Mapharsen<sup>®</sup>), welches bis zur Entdeckung des Penicillins als Therapie der Wahl bei Syphilis eingesetzt wurde (BOSCH & ROSICH, 2008; CHRISTENSEN, 2021).

### **1.2.1.3. Sulfonamide**

Angelehnt an die Arbeit von Paul Ehrlich untersuchte der deutsche Pathologe Gerhard Domagk 1932 verschiedene Stoffe auf ihre Wirksamkeit gegen Streptokokken. Hierbei erwies sich der auf der klassischen Farbe Chrysoidin basierende Azofarbstoff Prontosil ergänzt durch eine Sulfonamidgruppe, als wirksam (BICKEL, 1988). 1935 entdeckte eine Arbeitsgruppe des Pasteur Instituts dessen aktiven Metaboliten Sulfanilamid (p-Aminobenzolsulfonsäureamid), der einen nachweisbaren antimikrobiellen Effekt aufwies und ab 1936 breite klinische Anwendung vor allem bei Streptokokkeninfektionen wie z.B. Kindbettfieber oder Meningitis fand (BICKEL, 1988).

Schließlich wurden 1937, basierend auf der Arbeit der Gruppe des Pasteur Instituts, die ersten Sulfanilamid-Derivate durch eine Substitution des Amidstickstoffs entwickelt (BICKEL, 1988; RICHTER & SCHERKL, 2016). Damit entstand die Wirkstoffgruppe der Sulfonamide, die nicht nur eine bessere Verträglichkeit und überlegene chemische Eigenschaften aufweisen, sondern auch über eine gesteigerte Effektivität sowie ein breiteres Einsatzgebiet verfügen (BICKEL, 1988). Sulfonamide haben einen bakteriostatischen Effekt, indem sie in die für Bakterien essentielle Folsäuresynthese eingreifen (RICHTER & SCHERKL, 2016).

### **1.2.1.4. $\beta$ -Laktame**

Die Antibiotikaklasse der  $\beta$ -Laktame ist eine sehr umfangreiche und für die Medizin sehr bedeutsame Wirkstoffklasse. Hierzu gehören Penicilline und Cephalosporine sowie die lediglich in der Humanmedizin angewendeten Carbapeneme und Monobactame (BUSH & BRADFORD, 2016; RICHTER & SCHERKL, 2016).

#### **1.2.1.4.1. Penicilline**

Der schottische Arzt Alexander Fleming wurde durch seine Entdeckung des Penicillins 1929 weltweit bekannt. Bei seiner Forschung über Staphylokokken

kam es durch Zufall zu einer Kontamination einer mit *Staphylococcus (S.) aureus* besiedelten Petrischale mit Schimmel, wodurch das Wachstum der Bakterien gehemmt wurde (FLEMING, 2001; FRIEDRICH, 2006). Fleming ordnete den Schimmel zunächst fälschlich der Gattung *Penicillium rubrum* zu, welcher später als *Penicillium notatum* (heute *Penicillium chrysogenum*) identifiziert wurde und erkannte, dass bereits geringe Konzentrationen von „Penicillin“, wie er die bakterienhemmende Substanz nannte, eine inhibitorische Wirkung auf bestimmte Bakterien besaßen (FLEMING, 2001; FRIEDRICH, 2006; NICOLAOU & RIGOL, 2018). Erst 1939 gelang es dem Pathologen Howard Walter Florey und den Chemikern Ernst Boris Chain und Norman Heatley an der Oxford University in England, Penicillin in größeren Mengen zu isolieren, herzustellen und zu testen, sodass 1941 der erste Patient mit Penicillin behandelt werden konnte (NICOLAOU & RIGOL, 2018).

Ende 1945 konnte schließlich die synthetische Struktur von Penicillin entschlüsselt und auf den  $\beta$ -Laktam Ring zurück verfolgt werden, welcher die Grundlage für die Benennung dieser Antibiotikaklasse -  $\beta$ -Laktam-Antibiotika - bildet (NICOLAOU & RIGOL, 2018; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). Die erste synthetische Herstellung von Penicillin (Penicillin V oder Phenylpenicillin) gelang John Sheehan im Jahr 1957, gefolgt von der Herstellung von 6-Aminopenicillansäure (6-APA) ein Jahr später (SHEEHAN & HENERY-LOGAN, 1957). Durch Hydrolyse des von Fleming entdeckten Penicillin G (Benzylpenicillin) entstehen Phenyllessigsäure und 6-APA, welches im Anschluss gereinigt und chemisch verändert werden kann, sodass weitere semi-synthetische Penicillin-Derivate hergestellt werden können (RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019).

Penicilline verfügen über ein bakterizides Wirkspektrum, indem sie die Mureinsynthese und somit den vollständigen Aufbau der bakteriellen Zellwand verhindern, was zur Autolyse des Bakteriums führt (RICHTER & SCHERKL, 2016). Die zusätzliche äußere Zellwandmembran von gramnegativen Bakterien erschwert es dem Antibiotikum jedoch, an die entsprechende Penicillin-Bindungsstelle zu gelangen, was die eingeschränkte Wirkung mancher  $\beta$ -Laktam-Antibiotika, insbesondere Penicillinen der älteren Generation, bei gramnegativen Bakterien erklärt (RICHTER & SCHERKL, 2016).

Mit der Entschlüsselung des Grundgerüsts von Penicillin wurde es möglich,

mittels Hinzufügen unterschiedlicher funktioneller Gruppen an 6-APA zahlreiche verschiedene Penicillinderivate zu synthetisieren, die sich in ihrer oralen Bioverfügbarkeit, Wirkungsdauer, Wirkspektrum, Säurestabilität und vor allem in ihrer Stabilität gegenüber der deaktivierenden Penicillinase unterscheiden (RICHTER & SCHERKL, 2016; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). So lässt sich bspw. die Wirkungsdauer des ältesten Penicillinderivates Benzylpenicillin durch die Substitution von Procain oder Benzathinsalz deutlich verlängern, da es die Löslichkeit des Antibiotikums und somit die Geschwindigkeit der Resorption herabsetzt (RICHTER & SCHERKL, 2016). Insbesondere Penicilline der älteren Generation wirken nicht gegen gramnegative Bakterien, da sie deren äußere Zellmembran nicht passieren können, um zu den Penicillin-bindenden-Proteinen wie der Mureinsynthase an der inneren Zellmembran zu gelangen (RICHTER & SCHERKL, 2016). Durch die Substitution einer Aminogruppe an der 6-APA gelingt es den sogenannten Aminopenicillinen, auch die Zellwand gramnegativer Bakterien zu durchdringen, was diese Penicillinderivate als Breitspektrumantibiotika auszeichnet (RICHTER & SCHERKL, 2016).

#### 1.2.1.4.2. Cephalosporine

Einen weiteren Teil der  $\beta$ -Laktam-Familie stellen die Cephalosporine dar. Erstmals entdeckt wurde diese Stoffgruppe von dem Italiener Giuseppe Brotzu, der auf der Suche nach neuen antimikrobiell wirksamen Stoffen die mikrobielle Flora des Meerwassers vor Sardinien untersuchte und schließlich 1945 daraus einen Metaboliten des Pilzes *Cephalosporium acremonium* isolierte (ABRAHAM & LODER, 1972). Eine weitergehende Erforschung des neuen Stoffes wurde ab 1948 an der Sir William Dunn School of Pathology in Oxford durchgeführt, wo 1949 schließlich Cephalosporin N aus der von Brotzu übersendeten Probe extrahiert werden konnte, welches eine ausgeprägte Aktivität gegen grampositive sowie gramnegative Bakterien aufwies und aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Penicillin zu Penicillin N umbenannt wurde (ABRAHAM et al., 1953; ABRAHAM & LODER, 1972). 1953 gelang es den Chemikern Edward P. Abraham und Guy G. F. Newton, einen weiteren Metaboliten (Cephalosporin C) zu isolieren, welches im Vergleich zu dem zuvor entdeckten Penicillin N zwar deutlich weniger aktiv war, sich aber durch einige andere chemischen Eigenschaften hervorhob - so war es unter anderem resistent gegen Hydrolyse durch Penicillinase (ABRAHAM & LODER, 1972). Ausgehend von diesem



vielversprechenden Metaboliten konnte 1959 schließlich die synthetische Struktur, 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA), isoliert werden, welche in den folgenden Jahren als Schlüsselkomponente für die Herstellung der halbsynthetischen Cephalosporine fungieren würde (ABRAHAM & LODER, 1972; GRÖGER et al., 2017; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). Durch die Substitution von 7-ACA mit verschiedenen funktionellen Gruppen können Cephalosporine mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften und Wirkspektren hergestellt werden, welche sich in mittlerweile fünf Gruppen bzw. Generationen einteilen lassen (RICHTER & SCHERKL, 2016; CHRISTENSEN, 2021). Jede Generation verfügt über ein erweitertes Wirkspektrum sowie angepasste pharmakokinetische Eigenschaften (RICHTER & SCHERKL, 2016; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019).

#### **1.2.1.4.3. Carbapeneme**

Die Carbapeneme gehören ebenfalls zu den  $\beta$ -Laktam-Antibiotika und sind strukturell eng mit Penicillin verwandt (CHRISTENSEN, 2021). Der erste Vertreter der Carbapeneme, Thienamycin, wurde in den 1980er Jahren aus *Streptomyces cattleya* isoliert (PAPP-WALLACE et al., 2011; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). Carbapeneme entfalten ihre bakterizide Wirkung, indem sie, wie die anderen  $\beta$ -Laktame auch, die Zellwandsynthese stören (NICOLAU, 2008). Sie verfügen über ein sehr breites Wirkspektrum, das grampositive, gramnegative und anaerobe Mikroorganismen umfasst. Da sie auch eine gute Wirksamkeit gegen resistente Pathogene aufweisen, werden Carbapeneme insbesondere bei nosokomialer Pneumonie, Sepsis und anderen komplizierten bakteriellen Infektionen angewendet und sind für den Einsatz bei schweren Infektionen in der Humanmedizin reserviert (NICOLAU, 2008; PAPP-WALLACE et al., 2011).

#### **1.2.1.4.4. $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren**

Die Anwendung der Penicilline und auch der Cephalosporine wird häufig mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, insbesondere Clavulansäure, ergänzt. Dieser Wirkstoff ähnelt den oben genannten Antibiotika in deren  $\beta$ -Laktam-Ring, besitzt aber selbst nur sehr schwache antibakterielle Eigenschaften (RICHTER & SCHERKL, 2016). Durch die strukturelle Ähnlichkeit passt die Clavulansäure gut in das Zentrum vieler  $\beta$ -Laktamasen. Dies sind Enzyme, die etliche Antibiotika dieser Klasse

deaktivieren und Laktamase-produzierende Bakterien somit resistent gegenüber deren Einfluss machen (RICHTER & SCHERKL, 2016). Die Clavulansäure wurde in den 70er Jahren aus *Streptomyces clavuligerus* isoliert und zeichnet sich durch die irreversible Deaktivierung verschiedener  $\beta$ -Laktamasen aus, weshalb sie seit 1982 als Ergänzung von  $\beta$ -Laktamase-labilen Penicillinen und Cephalosporinen angewendet wird (BROWN et al., 1976; READING & COLE, 1977; ROLINSON, 1982).

#### 1.2.1.5. Streptomycin

In den 1940er Jahren begann die Zeit, die aufgrund der vielen neu entdeckten Antibiotikaklassen rückblickend als das „Goldene Zeitalter der Antibiotikaentwicklung“ bezeichnet wird. Gemeinsam mit dem Mikrobiologen Albert Schatz begann der Biochemiker und Mikrobiologe Selman Waksman 1939 an der Rutgers University in New Jersey mit der systematischen Isolation von Bakterien aus Bodenproben, insbesondere Streptomyces, um diese auf ihre natürliche antimikrobielle Wirkung zu untersuchen (WAINWRIGHT, 1991). Dieses systematische Untersuchungsvorgehen wird rückblickend auch als die „Waksman-Plattform“ bezeichnet, welche 1943 schließlich zur Entdeckung von Streptomycin, dem ersten Aminoglykosid-Antibiotikum, aus *Streptomyces griseus* führte (NICOLAOU & RIGOL, 2018; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019).

Streptomycin verursacht eine Fehlsteuerung der bakteriellen Proteinsynthese, indem es an die ribosomale 30S-Untereinheit bindet und somit zur Bildung von nichtfunktionellen Proteinen, sogenannten Nonsense-Proteinen, führt (RICHTER & SCHERKL, 2016). Der neu entdeckte Wirkstoff erwies sich als wirksam gegen sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien, bei welchen Penicillin häufig nutzlos war, stach aber insbesondere durch seine Einsatzmöglichkeit gegen die durch *Mycobacterium tuberculosis* ausgelöste Tuberkulose hervor (WAINWRIGHT, 1991; NICOLAOU & RIGOL, 2018). Die erste klinische Anwendung von Streptomycin erfolgte 1944 bei einem Säugling mit Sepsis infolge einer schweren Harnwegsinfektion, gefolgt von der erfolgreichen Therapie einer Frau mit Lungentuberkulose 1944/45 (WAINWRIGHT, 1991). 1946 wurde das neue Antibiotikum schließlich offiziell für den klinischen Einsatz freigegeben (NICOLAOU & RIGOL, 2018).

### 1.2.1.6. Chloramphenicol

Im Rahmen der Waksman-Plattform wurden in den kommenden Jahren noch weitere antimikrobielle Wirkstoffe aus *Streptomyces*-Spezies isoliert. So entstanden unter anderem 1947 Chloramphenicol sowie 1948 der erstere Vertreter der Tetracycline, Chlortetracyclin (NICOLAOU & RIGOL, 2018; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). Chloramphenicol, oder Chloromycetin, wie es bei seiner Entdeckung genannt wurde, wurde zeitgleich von drei unabhängigen Arbeitsgruppen aus *Streptomyces venezuela* isoliert. Die erste Veröffentlichung gelang Ehrlich und Mitarbeitern an den Research Laboratories in Parke (EHRlich et al., 1947; EHRlich et al., 1948) gefolgt von Gottlieb et al. an der Universität von Illinois (GOTTLIEB et al., 1948) sowie Umezawa et al. am Nationalen Gesundheitszentrum in Japan (UMEZAWA et al., 1948).

Dieser neue Wirkstoff Chloramphenicol hemmt ebenfalls die Proteinsynthese, indem er an die ribosomale 50S-Untereinheit bindet und somit genau wie Streptomycin eine bakteriostatische Wirkung gegen sowohl grampositive wie gramnegative Bakterien aufweist (RICHTER & SCHERKL, 2016). Aufgrund seiner einfachen chemischen Struktur konnte Chloramphenicol bereits 1949 komplett synthetisch hergestellt werden und wurde im selben Jahr zur klinischen Anwendung freigegeben (NICOLAOU & RIGOL, 2018).

### 1.2.1.7. Tetracycline

Der bereits erwähnte antimikrobielle Wirkstoff Chlortetracyclin wurde 1948 erstmals von Benjamin Minge Duggar, einem amerikanischen Botaniker und Mikrobiologen, beschrieben (DUGGAR, 1948; NELSON & LEVY, 2011). Duggar untersuchte wie Waksman Bodenproben auf antimikrobiell wirksame Stoffe, wobei er schließlich auf die Probe „A-377“ stieß, welche das Wachstum von außergewöhnlich vielen grampositiven wie gramnegativen Bakterien hemmte (DUGGAR, 1948). Aufgrund der Goldfärbung der Pilzkolonien benannte Duggar diese *Streptomyces aureofaciens* und das daraus gewonnenen Antibiotikum Aureomycin (Chlortetracyclin) (DUGGAR, 1948; NELSON & LEVY, 2011), welches bereits im Entdeckungsjahr zur klinischen Anwendung freigegeben wurde (NELSON & LEVY, 2011). Zwei Jahre später veröffentlichten Finlay und Kollegen ihre Entdeckung von einem ähnlich wirksamen Stoff, gewonnen aus *Streptomyces rimosus*, welches Terramycin (Oxytetracyclin) genannt wurde und ebenfalls im selben Jahr für die klinische Anwendung zugelassen wurde

(FINLAY et al., 1950; NELSON & LEVY, 2011).

Die chemische Struktur beider Stoffe wurde schließlich 1952 von Wissenschaftlern der Forschungsabteilung bei Pfizer entschlüsselt (HOCHSTEIN et al., 1953; STEPHENS et al., 1954). Dabei handelt es sich um vier linear kondensierte Sechseringe (tetrazyklisches Kerngerüst) mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen (RICHTER & SCHERKL, 2016). Das Grundgerüst oder minimale Pharmakophor ist 6-Deoxy-6-demethyltetracyclin. Durch Modifikation der funktionellen Gruppen lassen sich jeweils unterschiedliche Stoffe mit ähnlicher antimikrobieller Wirksamkeit und ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften synthetisieren (CHOPRA & ROBERTS, 2001). So entwickelte Lloyd Conover 1953 mittels katalytischer Hydrierung von Aureomycin das deutlich potentere Tetracyclin, welches im Jahr 1954 für die klinische Anwendung freigegeben wurde (NELSON & LEVY, 2011). Tetracycline verfügen über ein breites Wirkspektrum und wirken bakteriostatisch, indem sie durch die Blockade der Verbindung von Aminoacyl-tRNA mit dem Ribosom die Proteinsynthese inhibieren (NELSON & LEVY, 2011; RICHTER & SCHERKL, 2016).

In den darauffolgenden Jahren wurden weitere semisynthetische Tetracyclin-Antibiotika generiert, unter anderem Doxycyclin (CHOPRA & ROBERTS, 2001; NELSON & LEVY, 2011). Dieses Tetracyclinderivat der zweiten Generation hob sich durch eine verbesserte Stabilität, längere Halbwertszeit sowie ein weites Wirkspektrum hervor, wurde 1967 für die klinische Anwendung zugelassen und wird auch heute noch in Human- und Tiermedizin häufig angewendet (CHOPRA & ROBERTS, 2001; NELSON & LEVY, 2011). Nachdem es lange keinen signifikanten Fortschritt bei der Synthese neuer Derivate dieser Klasse gab, führte der zunehmende Resistenzdruck schließlich knapp 50 Jahre später zur Entwicklung der dritten Generation, den Glycycyclinen. Als synthetische Analoge der Tetracycline verfügen die Glycycycline über ein vergleichbares Wirkspektrum und können obendrein einige wichtige, für die Tetracycline problematische, Resistenzmechanismen der Zielorganismen umgehen (ZHANEL et al., 2004; ZHANEL et al., 2016). 2005 gelang es Myers und Kollegen (CHAREST et al., 2005; BRUBAKER & MYERS, 2007) eine Methode zu entwickeln, Tetracycline vollsynthetisch herzustellen, was zur Entdeckung des vielversprechenden Fluorocyclin Eravacyclin führte und somit einen weiteren wesentlichen Fortschritt

bei der Weiterentwicklung dieser Antibiotikaklasse darstellte (CLARK et al., 2012; XIAO et al., 2012; ZHANEL et al., 2016).

#### 1.2.1.8. Makrolide

Ein weiteres aus einem *Streptomyces*-Stamm generiertes Antibiotikum ist Erythromycin, welches 1952 von McGuire und Kollegen aus *Streptomyces erythraeus* isoliert werden konnte (MCGUIRE et al., 1952; MALMBORG, 1986; BLONDEAU et al., 2002; DINOS, 2017). Es ist der erste Vertreter der Klasse der Makrolid-Antibiotika, welche nach der chemischen Grundstruktur mit dem makrozyklischen Laktonring in Verbindung mit Neutral- oder Aminozuckern benannt wurde, welche 1960 von Abraham und Newton entdeckt wurde (MALMBORG, 1986; RICHTER & SCHERKL, 2016; DINOS, 2017).

Die Makrolide wirken bakteriostatisch, indem sie an die ribosomale 50S-Untereinheit binden und somit die bakterielle Proteinsynthese unterbrechen (RICHTER & SCHERKL, 2016). Unter bestimmten Voraussetzungen (abhängig von Konzentration, pH-Wert und Organismus) verfügen einige Makrolid-Antibiotika obendrein über eine bakterizide Wirkung (BLONDEAU et al., 2002). Wegen seiner Wirkung gegen vornehmlich grampositive Bakterien und seiner guten Verträglichkeit, diente Erythromycin vor allem als Alternative zu Penicillin, insbesondere bei Personen, die allergische Reaktionen auf Letzteres zeigten (MALMBORG, 1986). Darüber hinaus zeichnete es sich ebenfalls durch seine Wirkung gegen *Mycoplasma pneumoniae* sowie intrazellulär gelegene Organismen wie Chlamydien und Legionellen aus (MALMBORG, 1986; BLONDEAU et al., 2002; DINOS, 2017). Ein Nachteil von Erythromycin war und ist allerdings die geringe orale Bioverfügbarkeit aufgrund der Instabilität in saurer Umgebung, weshalb man auf der Suche nach neuen Makrolidderivaten mittels chemischer Modifikation des makrozyklischen Lakton-Grundgerüsts eine neue Generation an Makrolid-Antibiotika synthetisierte (BLONDEAU et al., 2002; DINOS, 2017). Diese semisynthetisierten Modifikationen, unter anderem Azithromycin (1987) und Clarithromycin (1992), zeichnen sich durch bessere Stabilität und Absorption sowie weniger Nebenwirkungen und ein noch breiteres Wirkspektrum aus (DINOS, 2017).

### 1.2.1.9. Lincosamide

Kurz nach der Entdeckung der Makrolide im Jahr 1955 wurde die antimikrobiell wirksame Substanz Lincomycin aus *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* isoliert, welches dem Antibiotikum Erythromycin in dessen Wirkspektrum sehr ähnelt (GEDDES et al., 1964; MACLEOD et al., 1964). Erstmals beschrieben wurde das neue Antibiotikum 1962 von Mason und Mitarbeitern (MASON et al., 1962), gefolgt von dem Beginn der klinischen Evaluation ein Jahr später (MACLEOD et al., 1964) und der chemischen Entschlüsselung 1967 durch die Chemiker R. R. Herr und G. Slomp der Research Laboratories der Upjohn Company in Michigan (HERR & SLOMP, 1967).

Trotz der Unterschiede in ihrer chemischen Struktur, sind das Wirkspektrum und die Pharmakodynamik der Lincosamide denen der Makrolide sehr ähnlich. Ebenso wie die Makrolide wirken die Lincosamide bakteriostatisch, indem sie an die 50S-Untereinheit des Ribosoms anknüpfen, um die Verbindung der Aminoacyl-tRNA mit der Peptidyltransferase und infolgedessen die bakterielle Proteinsynthese zu unterbinden (RICHTER & SCHERKL, 2016). Aufgrund der fast identischen Wirkungsweise dieser beiden Wirkstoffklassen kann es zu Wechselwirkungen und Kreuzresistenzen kommen (BARBER & WATERWORTH, 1964; RICHTER & SCHERKL, 2016). Das Wirkspektrum umfasst grampositive, anaerobe gramnegative Bakterien sowie Mykoplasmen (RICHTER & SCHERKL, 2016).

### 1.2.1.10. Nitroimidazole

Im Jahr 1953 isolierten japanische Wissenschaftler aus *Nocardia mesenterica* die antimikrobiell wirksame Substanz Azomycin (MAEDA et al., 1953), welche der Ausgangspunkt für die Entwicklung von Metronidazol werden würde. Später konnte Azomycin ebenfalls aus anderen Actinobakterien wie *Streptomyces* spp. und Proteobacteria isoliert werden (GUPTA et al., 2022). Azomycin (2-Nitroimidazol) erwies sich als wirksam gegen *Trichomonas vaginalis*, den Auslöser der damals weit verbreiteten, sexuell übertragbaren Vaginitis (GUPTA et al., 2022). Auch wenn Azomycin zu toxisch für die klinische Anwendung war, so inspirierte es doch Wissenschaftler zur Herstellung neuer chemischer Analoge, was schließlich zur Entwicklung von Metronidazol (5-Nitroimidazol) führte (ANONYMUS, 1978; NICOLAOU & RIGOL, 2018; GUPTA et al., 2022). Diese Substanz war deutlich potenter, aber weniger toxisch als Azomycin und fand ab

1960 klinische Anwendung bei der Therapie der Trichomoniasis (NICOLAOU & RIGOL, 2018; GUPTA et al., 2022).

Metronidazol selbst ist eine inaktive Vorstufe, welche unter anaeroben oder mikroaeroben Bedingungen durch die Reduktion der Nitrogruppe aktiviert wird und so seine bakterizide Wirkung entfaltet (DINGS DAG & HUNTER, 2018; GUPTA et al., 2022). Der genaue Wirkungsmechanismus der Nitroimidazole ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch wird vermutet, dass die durch Reduktion aktivierten Metaboliten mit der bakteriellen DNA, RNA und Zellproteinen interagieren (DINGS DAG & HUNTER, 2018; LEITSCH, 2019; GUPTA et al., 2022). Die für die Wirkung verantwortliche Reduktion der Nitrogruppe kann nur durch anaerobe oder mikroaerobe Organismen initiiert werden, was das besondere Wirkspektrum von Metronidazol gegen anaerobe und mikroaerobe Bakterien sowie einige Parasiten (z.B. *Giardia* spp., *Trichomonas* spp., *Clostridium* spp.) erklärt (DINGS DAG & HUNTER, 2018; LEITSCH, 2019; GUPTA et al., 2022).

#### 1.2.1.11. Polymyxine

Ende der 1940er Jahre erwiesen sich bei der systematischen Suche nach weiteren antibakteriell wirksamen Stoffen mehrere Stämme des Bakteriums *Bacillus* (*B.*) *polymyxa* als vielversprechend. Innerhalb einiger Jahre ließen sich insgesamt fünf antibiotisch wirksame Stoffe aus fünf verschiedenen Stämmen des Bakteriums isolieren, welche unter dem Namen „Polymyxin“ als neue Antibiotikaklasse zusammengefasst wurden. In den Wellcome Research Laboratories in Großbritannien konnten Ainsworth, Brown und Brownlee 1945 das Antibiotikum „Aerosporin“ aus *Bacillus aerosporus* isolieren. Hierbei stellt sich später heraus, dass *B. aerosporus* und *B. polymyxa* identisch sind, weshalb Aerosporin in Polymyxin A umbenannt wurde (AINSWORTH et al., 1947; BROWNLEE, 1949). Etwa zur selben Zeit isolierten in den USA zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander dasselbe Antibiotikum aus einem weiteren *B. polymyxa* Stamm, welches später als Polymyxin D bezeichnet wurde (BENEDICT & LANGLYKKE, 1947; STANSLY et al., 1947; BROWNLEE, 1949). Weitere Polymyxine (B, C und E) wurden wenig später ebenfalls in den Wellcome Research Laboratories in Kent aus *B. polymyxa* isoliert (BROWNLEE et al., 1952). In Japan konnten Forschende ein strukturell ähnliches Antibiotikum aus *B. colistinus* isolieren und nannten es „Colistin“, welches sich bald als identisch zu Polymyxin E herausstellte (NANG et al., 2021). Auch heute noch werden die

beiden Namen synonym verwendet.

Die Polymyxine weisen eine bakterizide Wirkung gegen gramnegative Bakterien auf, da sie mit den Lipopolysacchariden in der Zellmembran gramnegativer Bakterien agieren und somit die Permeabilität und Integrität der Zellwand zerstören, was zum Verlust von Plasmabestandteilen und somit zum Absterben der Zelle führt (RICHTER & SCHERKL, 2016). Bedauerlicherweise weisen Polymyxine neben einer schlechten enteralen Absorption eine schwerwiegende Nephrotoxizität auf, die bei den Polymyxinen B und E am wenigsten ausgeprägt ist (BROWNLEE, 1949; BROWNLEE et al., 1952). Aufgrund dieser Nebenwirkung und der Tatsache, dass in den folgenden Jahren viele neue, besser wirksame Antibiotika auf den Markt kamen, ging die Anwendung dieser Antibiotika in den 1970er Jahren deutlich zurück, wurde jedoch kürzlich infolge steigender Antibiotikaresistenzen sowie mangelnder Entwicklung neuer Antibiotikaklassen wiederentdeckt (NANG et al., 2021).

#### **1.2.1.12. Chinolone**

Bei der Synthese des Antimalaria-Medikaments Chloroquin am Sterling-Winthrop Research Institute in Rensselaer, New York, stellten G. Lesher und Kollegen 1962 fest, dass ein bei der Herstellung entstandenes Nebenprodukt eine schwache antimikrobielle Wirkung aufwies. Diese war zu gering, um interessant für den klinischen Einsatz zu sein, jedoch diente die Substanz als Ausgangspunkt für die Entwicklung des 1,8-Naphthyridinderivats Nalidixinsäure, dem ersten Vertreter der Quinolon-Antibiotikaklasse (LESHER et al., 1962; APPELBAUM & HUNTER, 2000; EMMERSON & JONES, 2003; BISACCHI, 2015). Nalidixinsäure verfügt über ein schmales Wirkspektrum gegen gramnegative Bakterien und wird seit 1967 aufgrund seiner niedrigen Serum-, aber hohen Harnkonzentration, vor allem bei Harnwegsinfektionen angewendet (LESHER et al., 1962; EMMERSON & JONES, 2003). In den darauffolgenden Jahren wurden einzelne Derivate der Nalidixinsäure entwickelt, die jedoch keinen Vorteil gegenüber dem Ausgangsstoff aufwiesen (APPELBAUM & HUNTER, 2000). Durch das Hinzufügen einer Piperazinyl-Seitenkette konnte das Wirkspektrum auch auf Pseudomonaden ausgeweitet werden (APPELBAUM & HUNTER, 2000). Erst als 1973 das Naphthyridingrundgerüst mit einer Fluorgruppe an Position 6 substituiert wurde und somit das erste Monofluorchinolon Flumequin entstand, stellte man fest, dass diese Fluorsubstitution das Wirkspektrum des Antibiotikums



auch auf grampositive Bakterien ausweitete (APPELBAUM & HUNTER, 2000). Mit dem 1978 patentierten Norfloxacin gelang schließlich ein bedeutsamer Schritt in der Entwicklung der Fluorchinolone-Antibiotika, indem hier sowohl eine Piperazinyl-Seitenkette als auch eine Fluorgruppe substituiert wurden und somit eine immense Wirkungsverbesserung erzielt werden konnte (NORRBY & JONSSON, 1983; APPELBAUM & HUNTER, 2000; EMMERSON & JONES, 2003). In den 1980er Jahren wurden noch weitere Fluorchinolone entwickelt und zugelassen, unter anderem Ciprofloxacin, welches auch heute noch häufig zum Einsatz kommt (APPELBAUM & HUNTER, 2000; EMMERSON & JONES, 2003). Die bakterizide Wirkung der Fluorchinolone beruht auf der Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II, auch Gyrase genannt, wodurch die bakterielle DNA-Biosynthese unterbrochen wird (RICHTER & SCHERKL, 2016).

#### **1.2.1.13. Trimethoprim**

Ende der 1950er Jahre untersuchten die Wissenschaftler Hitchings und Elion in den Wellcome Research Laboratories in New York die Rolle von Pyrimidin- und Purinbasen bei der Nukleinsäure-Biosynthese. Hierbei stellten sie fest, dass synthetische Analoge von Pyrimidin das Wachstum von *Lactobacillus casei* sowie von pathogenen Bakterien hemmen (HITCHINGS et al., 1950; HITCHINGS, 1988). Somit wurde 1962 das Diaminopyrimidinderivat „Trimethoprim“ synthetisiert, welches die bakterielle Nukleinsäuresynthese inhibiert, indem es, ähnlich wie die Sulfonamide, die für Bakterien essenzielle Folsäuresynthese unterbindet. Im Gegensatz zu den Sulfonamiden greift Trimethoprim zu einem späteren Zeitpunkt in den Folsäurestoffwechsel ein, indem es die Dihydrofolsäurereductase hemmt (HITCHINGS, 1988; RICHTER & SCHERKL, 2016). Schon bald stellte sich heraus, dass Trimethoprim und Sulfonamide in Kombination synergistisch wirken, da sie die Folsäuresynthese sequenziell an zwei verschiedenen Stellen hemmen und somit eine breite Aktivität gegen gramnegative und grampositive Bakterien aufweisen, woraufhin Trimethoprim in Kombination mit Sulfonamiden ab 1969 kommerziell vermarktet wurde (HITCHINGS, 1988; RICHTER & SCHERKL, 2016; NICOLAOU & RIGOL, 2018).

### 1.3. Weiterentwicklung antimikrobiell wirksamer Substanzen

In den vergangenen Kapiteln wurde die Entdeckung einiger wichtiger Antibiotikaklassen erläutert. Auch wenn etliche davon auch heute noch klinische Anwendung in der Human- und Veterinärmedizin finden, unterscheiden sich nicht wenige der heutzutage verwendeten Wirkstoffe immens von den ersten Versionen der jeweiligen Antibiotikaklasse. So wurden die einzelnen Wirkstoffe häufig durch chemische Modifikation verändert, mit dem Ziel Wirkspektrum, Wirkdauer, Stabilität, Applikationswege und Bioverfügbarkeit anzupassen sowie toxische Nebenwirkungen zu reduzieren (RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). Wurden im 20. Jahrhundert, vor allem in der Mitte des Jahrhunderts, etliche antibakteriell wirksame Substanzen entwickelt, so ist die Entwicklung neuer Substanzen in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zurückgegangen.

Die Art der Entdeckung bzw. Entwicklung der bisher bekannten Antibiotikaklassen reicht von einem Zufall, wie bei der Entdeckung des Penicillins durch A. Fleming 1928 (FLEMING, 2001), bis zur gezielten Suche nach antimikrobiell wirksamen Stoffen im Bereich der synthetischen Farben, wie bei Ehrlich und Domagk, die zur Entdeckung von Arsphenamin und Sulfonamiden führte (BICKEL, 1988; CHRISTENSEN, 2021). Die ebenfalls gezielte Suche (Screening-Plattform) nach antimikrobiellen Wirkstoffen in Bodenproben, begonnen durch S. Waksman, führte im sogenannten „Goldenen Zeitalter der Antibiotika“ zur Isolierung vieler heute relevanter Antibiotikaklassen aus verschiedenen *Streptomyces*-Spezies – bspw. Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracyclin, Makrolide sowie Lincosamide (NICOLAOU & RIGOL, 2018; RIBEIRO DA CUNHA et al., 2019). Komparabel dazu konnten die ersten Cephalosporine aus marinen Wasserproben isoliert werden (ABRAHAM & LODER, 1972). Ebenfalls als Zufall könnte man die Entdeckung antimikrobiell wirksamer Nebenprodukte bei der Herstellung anderer Medikamente bezeichnen, wie bspw. die der Nalidixinsäure bei der Synthese des Antimalariamedikaments Chloroquin und der daraus resultierenden Entwicklung der heute häufig eingesetzten Klasse der Fluorchinolone (APPELBAUM & HUNTER, 2000).

Seit 2000 kamen jedoch weltweit lediglich 38 neue Antibiotika und 4 neue  $\beta$ -Laktam-Inhibitoren auf den Markt (BUTLER et al., 2017; BUTLER & PATERSON, 2020). Die Mehrheit der neu entwickelten Antibiotika wurde aus bereits bekannten Wirkstoffen mittels chemischer Modifikation synthetisiert, und

es gibt keine Stoffe, die gänzlich neue Wirkmechanismen offenbaren (BUTLER & PATERSON, 2020; CHRISTENSEN, 2021).

Es gibt einige Gründe, weshalb die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe stagniert, auf die hier nur kurz eingegangen werden soll. Zum einen sind viele der natürlichen Ressourcen, wie bspw. Erdboden oder Wasserproben, aus denen antibakterielle Stoffe isoliert werden können, bereits ausgeschöpft (FERNANDES & MARTENS, 2017). Des Weiteren ist die systematische Untersuchung natürlicher Proben auf antibakterielle Aktivität ein zeit- und kostenintensiver Prozess. Eines der größten Hindernisse bei der Entwicklung neuer Antibiotika ist die fehlende Finanzierung, gefolgt von hohen regulatorischen Vorschriften zur Testung und Zulassung neuer Wirkstoffe (BETTIOL et al., 2015; FERNANDES & MARTENS, 2017).

#### **1.4. Die Anwendung von Antibiotika in Zahlen**

Angesichts der stetig zunehmenden antimikrobiellen Resistenzen, ist eine möglichst genaue Überwachung der abgegebenen und angewendeten antimikrobiellen Wirkstoffe in Human- und Tiermedizin von großer Bedeutung. Im Folgenden wird erläutert, wie die Menge des Antibiotikaverbrauchs erfasst wird und wie sich dieser in den letzten Jahren entwickelt hat.

##### **1.4.1. Daten zur Anwendung in der Humanmedizin**

Die Menge der angewendeten Antibiotika wird für die Humanmedizin in den von der WHO definierten „Defined Daily Doses“ (DDD) angegeben, welche die durchschnittliche Erhaltungsdosis eines Antibiotikums pro Tag für die Hauptindikation eines Wirkstoffs bei einem erwachsenen Menschen beschreiben. In der Regel werden die DDD pro 1000 Einwohner pro Tag angegeben (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Laut dem letzten Bericht der WHO zum weltweiten Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin gab es sehr große Unterschiede zwischen den partizipierenden Ländern. So bewegte sich die gesamte Verbrauchsmenge länderabhängig zwischen 4,4 bis 64,4 DDD pro 1000 Einwohner pro Tag (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Der Verbrauch von Reserveantibiotika lag bei den meisten einkommensstarken Ländern bei < 2 %, wohingegen häufig einkommensschwächere Länder gar keine Anwendung von Reservesubstanzen dokumentierten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass

einkommensschwache Regionen keinen ausreichenden Zugang zu den meist kostspieligen Reservesubstanzen haben (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

In der europäischen Region (EU/EEA und Großbritannien (GB)) zeigen sich ebenfalls große länderbezogene Unterschiede bei den angewendeten Antibiotikamengen in der Humanmedizin. Die Gesamtmenge (ambulante Grundversorgung und Kliniksektor) der systemisch angewendeten Antibiotika in der EU/EEA betrug 2020 im Median 16,4 DDD (Spannweite: 8,5 Niederlande - 28,9 Zypern) pro 1000 Einwohner pro Tag (**Tabelle 1**) (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2021). Insgesamt ging der Verbrauch zwischen 2011-2022 in der EU/EEA zurück. Ein statistisch signifikanter Rückgang des Verbrauchs zwischen 2019 und 2020 konnte für acht Länder (Belgien, Dänemark, Estland, Finnland, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden), eine statistisch signifikante Zunahme für zwei Länder (Bulgarien, Zypern) beobachtet werden (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2021).

**Tabelle 1: Antibiotikaverbrauch in der EU/EEA und GB, 2015-2020. Angegeben in DDD pro 1000 Einwohner pro Tag sowie Spannweite. Tabelle angefertigt nach EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (2021), modifiziert und übersetzt durch Autorin K. Mohr**

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Mediane Gesamtmenge (ambulant und Klinik) der systemisch angewendeten Antibiotika in der EU/EEA und GB	21,7 (10,4- 33,2)	20,9 (10,1- 33,1)	20,4 (9,8- 34,2)	20,3 (9,7- 34,1)	19,9 (9,5- 34,1)	16,4 (8,5- 28,9)
Mediane Menge der ambulanten, systemisch angewendeten Antibiotika in der EU/EEA und GB	19,9 (9,5- 31,3)	19,2 (9,2- 31,0)	18,8 (8,9- 32,1)	18,7 (8,9- 32,5)	18,3 (8,7- 32,4)	15,0 (7,1- 25,4)
Mediane Menge der ambulanten, systemisch angewendeten Antibiotika in Deutschland	13,1	12,8	12,6	11,7	11,4	8,9
Mediane Menge der im Krankenhaus verbrauchten, systemisch angewendeten Antibiotika in der EU/EEA und GB	1,75 (0,87- 2,49)	1,76 (0,85- 2,52)	1,71 (0,83- 2,78)	1,69 (0,84- 2,28)	1,64 (0,80- 2,25)	1,57 (0,76- 2,27)

#### 1.4.2. Daten zur Anwendung in der Tiermedizin

Eine weltweite, einheitliche Datenerhebung zur Abgabe und Anwendung von antimikrobiellen Substanzen fehlt zum jetzigen Zeitpunkt in der Veterinärmedizin. Ein direkter Vergleich mit Daten aus der Humanmedizin ist schwierig, allein aufgrund des unterschiedlichen Körpergewichts der behandelten

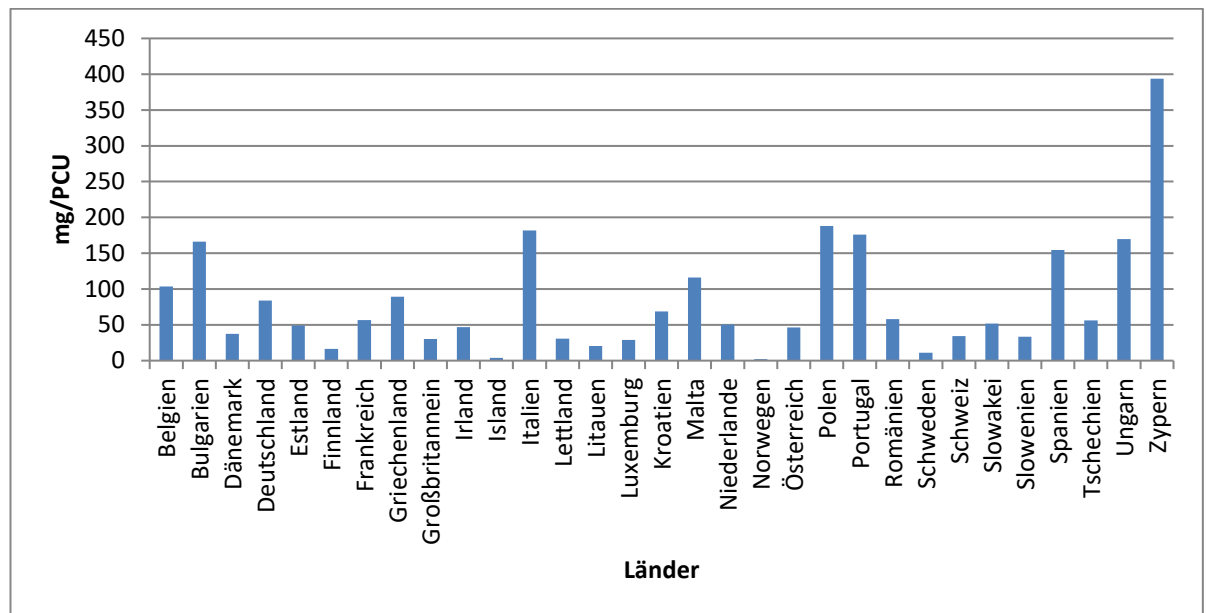
Patienten. Z. B. benötigt ein Rind oder ein Pferd mit etwa 700 kg Körpergewicht für dieselbe Indikation eine deutlich größere Menge eines Antibiotikums im Vergleich zu einem 80 kg Menschen.

Um unterschiedlich große Länder mit verschiedenen großen Tierpopulationen besser vergleichen zu können, errechnet die EMA die „population correction unit“ (PCU), eine Bezugsgröße für die Größe der Population an Lebensmittel liefernden Tieren eines Landes. Die Menge der angewendeten Antibiotika pro PCU wird in Milligramm (mg) der aktiven Substanz eines Antibiotikums pro PCU angegeben (EUROPEAN MEDICINES AGENCY & EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION, 2021).

Im Jahr 2020 wurden in 31 europäischen Ländern, die im Bericht der ESVAC erfasst wurden, insgesamt 5577,8 Tonnen (t) Antibiotika verkauft. Hiervon entfallen etwa 1,3 % (70,4 t) auf Tabletten, die vor allem bei Haustieren angewendet wurden. Die restlichen 5507,4 t (98,7 %) wurden dementsprechend primär bei Lebensmittel liefernden Tieren angewendet, was 89,00 mg/PCU entspricht. Ähnlich wie in der Humanmedizin sind auch in der Veterinärmedizin große Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern für die PCU zu verzeichnen (**Abbildung 1**). Deutschland lag mit 83,8 mg/PCU im Mittelfeld, während Zypern mit 393,4 mg/PCU, ähnlich wie in der Humanmedizin, am meisten Antibiotika verbrauchte (EUROPEAN MEDICINES AGENCY & EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION, 2021). Wie die EMA im Bericht betont, gilt es bei der Interpretation der länderbezogenen Unterschiede immer zu beachten, dass sowohl die Zusammensetzung der Tierpopulationen als auch das Auftreten von Infektionskrankheiten und somit die benötigte Therapie in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich sein kann.

In den 25 Ländern, die seit Beginn der Erfassung im Jahr 2011 Daten an die EMA melden, sind die verkauften Antibiotikamengen von 161,4 mg/PCU in 2011 auf 91,6 mg/PCU in 2020 zurückgegangen, was einem Rückgang von 43,2 % entspricht. Insbesondere bei den für die Humanmedizin wichtigen Antibiotikaklassen lässt sich ein deutlicher Rückgang beobachten: der Verkauf von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation ist um 32,8 % (von 0,24 mg/PCU auf 0,16 mg/PCU), von Fluorchinolonen um 12,8 % (2,53 mg/PCU auf 2,58 mg/PCU) und von Polymyxinen sogar um 76,5 % (10,98 mg/PCU auf

2,58 mg/PCU) zurückgegangen (EUROPEAN MEDICINES AGENCY & EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION, 2021).



**Abbildung 1: Verkaufte Antibiotikamengen für Lebensmittel liefernde Tiere für 31 europäische Länder in 2020 in mg/PCU. Quelle: EUROPEAN MEDICINES AGENCY and EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION (2021), Abb. modifiziert durch Autorin K. Mohr**

Die vom BVL ermittelten Daten der Antibiotikaabgabemengen in Deutschland für das Jahr 2021 spiegeln diesen Rückgang ebenfalls wider. Seit 2011 werden die gesamten Abgabemengen für Antibiotika in der Veterinärmedizin an das BVL gemeldet. Die hier gemeldeten Mengenangaben der einzelnen Wirkstoffgruppen lassen sich jedoch keiner Tierart zuordnen, da die meisten Präparate für mehrere Tierarten zugelassen sind. Es ist lediglich eine ungefähre Unterteilung in Präparate, die für Lebensmittel liefernde Tiere bzw. für nicht Lebensmittel liefernde Tiere zugelassen sind, möglich. In Deutschland wurden im Jahr 2021 600,6 t Antibiotika abgegeben. Dies sind 100,1 t weniger als im Vorjahr, also ein Rückgang von 14 %. Seit dem Beginn der Aufzeichnung 2011 sind die Abgabemengen in Deutschland von 1705,7 t 2011 auf 600,6 t 2021 um insgesamt 1105,1 t (65 %) zurückgegangen (SANDER et al., 2022). Die zeitliche Entwicklung der Antibiotikaabgabemengen in Deutschland ist in **Tabelle 2** dargestellt. Die Angabe für die Wirkstoffklassen Fusidinsäure, Ionophore, Nitrofurane und Nitroimidazole ist aufgrund zu weniger Hersteller nicht erlaubt, um das Geschäfts- und Betriebsgeheimnis zu wahren (SANDER et al., 2022).

**Tabelle 2: Antibiotikaabgabemengen je Wirkstoffklasse in Deutschland, Angabe in Tonnen. Tabelle angefertigt nach SANDER et al. (2022), modifiziert durch Autorin K. Mohr**

Antibiotika Wirkstoffklasse	2011 (in t)	2017 (in t)	2018 (in t)	2019 (in t)	2020 (in t)	2021 (in t)	Differenz 2011 bis 2021 (in t und %)
<b>Aminoglykoside</b>	47,145	29,303	29,506	34,023	36,292	30,186	-16,959 (36 %)
<b>Cephalosporine 1. Gen.</b>	2,030	1,974	2,100	2,091	1,976	2,157	0,127 (6 %)
<b>Cephalosporine 3. Gen.</b>	2,057	2,335	1,256	1,025	0,986	0,926	-1,131 (55 %)
<b>Cephalosporine 4. Gen</b>	1,427	1,062	0,474	0,295	0,290	0,252	-1,175 (82 %)
<b>Fenicole</b>	6,119	5,577	6,036	6,318	6,306	5,768	-0,351 (6 %)
<b>Fluorchinolone</b>	8,247	9,905	7,717	6,003	6,408	5,570	-2,677 (32 %)
<b>Folsäure- antagonisten</b>	29,884	7,808	7,997	8,124	8,886	9,098	-20,786 (70 %)
<b>Lincosamide</b>	16,809	10,857	9,910	13,285	12,870	12,718	-4,091 (24 %)
<b>Makrolide</b>	173,137	54,723	58,677	57,115	60,788	46,453	-126,684 (73 %)
<b>Penicilline</b>	527,939	269,056	271,168	263,607	277,673	234,993	-292,946 (55 %)
<b>Pleuromutiline</b>	14,101	13,374	8,233	7,732	10,527	7,973	-6,128 (43 %)
<b>Polypeptid- antibiotika</b>	127,357	73,576	73,600	66,236	60,116	51,257	-76,100 (60 %)
<b>Sulfonamide</b>	184,855	62,399	63,341	59,414	65,254	63,535	-121,320 (66 %)
<b>Tetracycline</b>	564,429	187,753	178,498	140,496	147,751	124,991	-439,438 (78 %)
<b>Gesamtmenge</b>	<b>1 705,7</b>	<b>733,1</b>	<b>722,4</b>	<b>670,3</b>	<b>700,7</b>	<b>600,6</b>	<b>1 105,1 (65 %)</b>

## **2. Antimikrobielle Resistenzen**

Als antimikrobielle Resistenz oder auch Antibiotikaresistenz beschreibt man die Widerstandsfähigkeit eines Bakteriums gegen ein Antibiotikum, sodass dieses in Anwesenheit des Antibiotikums weiter fortbestehen oder sich weiterhin vermehren kann (RICHTER & SCHERKL, 2016; DUGASSA & SHUKURI, 2017). Man unterscheidet natürlich vorkommende (intrinsische) und erworbene (extrinsische) Resistenzen (SPENCKER, 2014; RICHTER & SCHERKL, 2016).

### **2.1. Natürliche Resistenzen**

Natürliche oder intrinsische Resistenzen beschreiben eine grundsätzliche Unempfindlichkeit eines Bakteriums gegen ein bestimmtes Antibiotikum, da dem Bakterium von Natur aus der Angriffspunkt fehlt (RICHTER & SCHERKL, 2016). Zum Beispiel können die frühen Penicilline die äußere Zellwand gramnegativer Bakterien nicht penetrieren, um zu den Penicillin-Bindungs-Proteinen zu gelangen, wodurch gramnegative Bakterien eine natürliche Resistenz gegen diese Wirkstoffe besitzen (RICHTER & SCHERKL, 2016). Ein weiteres Beispiel ist die Resistenz von Mykoplasmen gegenüber allen  $\beta$ -Laktamen, da diese die Murein-Synthese und somit den Zellwandaufbau manipulieren, was bei den zellwandlosen Mykoplasmen keine Rolle spielt (BEBEAR & PEREYRE, 2005).

### **2.2. Erworbene Resistenzen**

Neben natürlich vorkommenden Resistenzmechanismen können Bakterien auch neue Resistenzstrategien entwickeln oder erwerben. Erworbene oder extrinsische Resistenzen sind neu ausgebildete Abwehrmechanismen bei Bakterien, die dazu führen, dass ein einst wirksames Antibiotikum seine Wirkung gegenüber diesen Bakterien verliert (SPENCKER, 2014; RICHTER & SCHERKL, 2016).

Bakterien können Resistenzen durch zufällige Mutationen in ihrem Genom oder durch den Austausch von Resistenzgenen mit anderen Bakterien entwickeln (DUGASSA & SHUKURI, 2017). Die Spontanmutationen sind meist unabhängig von der vorherigen Exposition zu Antibiotika, da sie rein zufällig bei der DNA-Replikation oder -Transkription des Bakteriums auftreten können (BARBIER & LUYT, 2016; HASAN et al., 2022). Diese chromosomalen Mutationen können zu einer Veränderung der Bindungsstelle des Antibiotikums führen, so z. B. bei der Veränderung der Penicillin-Bindungs-Proteine bei Pneumokokken (BARBIER &



LUYT, 2016). Des Weiteren kann es zu der Ausbildung von Efflux-Pumpen kommen, die den antimikrobiellen Wirkstoff wieder aus der Bakterienzelle hinaus transportieren, zur Produktion von Enzymen, die das Antibiotikum eliminieren (z.B.  $\beta$ -Laktamase) oder zur Anpassung der Zellwand-Porine, die den Eintritt des Wirkstoffs in die Zelle durch Veränderung der Permeabilität erschweren. In all diesen Fällen kann die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Antibiotikums in der Zelle nicht erreicht werden und die erwünschte Wirkung bleibt aus (TENOVER, 2006; BARBIER & LUYT, 2016; HASAN et al., 2022). Eine zufällig auftretende Mutation im Bakteriengenom kann obendrein zur vermehrten Expression von bereits vorhanden Resistenzgenen, die zuvor nur in kleinen Mengen exprimiert wurden, führen, sodass die Resistenzfähigkeit des Organismus erhöht wird (HASAN et al., 2022).

Der Austausch von Resistenzgenen mit anderen Bakterien derselben Spezies oder sogar einer anderen Spezies wird auch als horizontaler Gentransfer bezeichnet. Hierbei erlangt ein Bakterium neues genetisches Material mittels Transformation, Transduktion oder Konjugation (BARBIER & LUYT, 2016; HASAN et al., 2022). Bei der Transformation wird freie fremde bakterielle DNA aufgenommen und in das eigene Chromosom integriert (HASAN et al., 2022). Die Transduktion beschreibt die Übertragung von DNA-Fragmenten zwischen zwei Bakterien bei der Infektion der Bakterienzelle durch Bakteriophagen (RICHTER & SCHERKL, 2016; HASAN et al., 2022). Bei der Konjugation werden Resistenzgene bei direktem Zellkontakt über sogenannte mobile genetische Elemente, wie bspw. Plasmide, Integrons oder Transposons, weitergegeben (BARBIER & LUYT, 2016; RICHTER & SCHERKL, 2016). Plasmide sind extrachromosomale, ringförmige, doppelsträngige DNA-Moleküle, die sich eigenständig und unabhängig vom Rest der Bakterienzelle replizieren können und die mehrere Resistenzgene beherbergen können, welche bei der Konjugation von einer Spender-Zelle an die Empfänger-Zelle weitergegeben werden (BARBIER & LUYT, 2016; RICHTER & SCHERKL, 2016). Integrons sind definiert als genetische Elemente, die exogene Genabschnitte, sogenannte offene Leseraster (open reading frames), von mobilen genetischen Einheiten, sogenannten Genkassetten, erwerben, neu anordnen und in funktionelle Gene umwandeln können (HALL & COLLIS, 1995; MAZEL, 2006; CAMBRAY et al., 2010). Ein Transposon wird auch als springendes Gen bezeichnet, da es nicht an einen

Genabschnitt gebunden ist, sondern seine Position innerhalb des Genoms verändern kann (RAVINDRAN, 2012).

Die Entwicklung von Resistenzen, egal ob extrinsisch oder intrinsisch, verschafft dem jeweiligen Bakterium bei der Exposition mit einem antimikrobiellen Wirkstoff einen selektiven Vorteil. Somit kann das resistente Bakterium überleben, sich weiter replizieren und die Resistenzgene weitergeben. Dabei ist es nicht von Bedeutung, ob es sich hierbei um ein pathogenes Bakterium oder einen Kommensalen, also einen apathogenen Organismus handelt, der ebenfalls Resistenzen ausbilden und diese dank seines selektiven Vorteils wiederum weitergeben kann (RICHTER & SCHERKL, 2016).

Zwar können Bakterien auch ohne den Einfluss der menschlichen Zivilisation, also ohne die Exposition mit einem Antibiotikum, Resistenzen entwickeln, um sich gegen natürlich vorkommende antimikrobielle Stoffe zu behaupten (ALLEN et al., 2010), allerdings gilt es mittlerweile als bewiesen, dass ein erhöhter Selektionsdruck durch den exzessiven und teilweise überflüssigen Antibiotikaeinsatz zur rasch fortschreitenden Ausbreitung von Resistenzen führt (GOOSSENS et al., 2005; COSTELLOE et al., 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b).

### **2.3. Multiresistente Bakterien**

Unter einem multiresistenten Bakterienstamm versteht man die Unempfindlichkeit der Bakterien gegenüber drei oder mehr Antibiotikaklassen zugleich (RICHTER & SCHERKL, 2016; HASAN et al., 2022). Da Plasmide und Transposons auch mehr als ein Resistenzgen besitzen können, spielt die Konjugation eine große Rolle bei der Entstehung von sogenannten Multiresistenzen, indem Bakterien auf diese Art und Weise unterschiedliche Resistenzgene ansammeln können (NIKAIDO, 2009). Ein weiterer wichtiger Mechanismus multiresistenter Bakterien sind sogenannte „Multidrug Efflux Pumps“. Dies sind große Transportpumpen in der Zellmembran, die verschiedene Substrate, unter anderem antimikrobielle Wirkstoffe, aktiv binden und aus der Zelle hinaus schleusen können (NIKAIDO, 2009; COLLU & CASCELLA, 2013; HENDERSON et al., 2021).

Die WHO veröffentlichte 2017 eine Liste mit den wichtigsten antibiotikaresistenten Bakterien, für die es aufgrund ihrer Multiresistenz

besonders wichtig ist, neue wirksame antimikrobielle Substanzen zu entwickeln (**Tabelle 3**). Die Liste wurde abhängig von der Mortalität der auslösenden Infektion, erforderlichen Therapiedauer mit Krankenhausaufenthalt, bereits bestehenden Antibiotikaresistenzen, möglichen Ausbreitungsgeschwindigkeit zwischen Menschen und/oder Tieren, weiteren Therapieoptionen sowie verfügbarer Präventionsmaßnahmen erstellt (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

**Tabelle 3: WHO Dringlichkeitsliste für die Suche und Entwicklung neuer Antibiotika für kritische resistente Pathogene. Quelle: WORLD HEALTH ORGANIZATION (2017), Übersetzung und Modifikation durch Autorin K. Mohr**

Priorität	Bakterienstamm	Von Resistenz betroffene Antibiotikaklasse
1: Kritisch	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapeneme
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapeneme Produktion von ESBL
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapeneme
2: Hoch	<i>Campylobacter</i> spp.	Fluorchinolone
	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin
	<i>Helicobacter pylori</i>	Clarithromycin
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cephalosporine Fluorchinolone
	<i>Salmonellae</i>	Fluorchinolone
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin Vancomycin
3: Mittel	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin
	<i>Shigella</i> spp.	Fluorchinolone
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin
ESBL = Extended-Spectrum-Betalaktamase		

#### 2.4. Verbreitungsmechanismen von Resistenzen

Jede Anwendung eines Antibiotikums übt einen gewissen Selektionsdruck auf die Bakterienpopulation aus, wodurch die Selektion bereits resistenter Organismen, aber auch die Entstehung neuer Resistenzmechanismen begünstigt wird. Einer der größten Faktoren, der zur Entwicklung und Ausbreitung von Resistenzen beiträgt, ist der überflüssige Einsatz von Antibiotika (MACHOWSKA & STALSBY LUNDBORG, 2018; CHOKSHI et al., 2019; DADGOSTAR, 2019). Zum einen werden Antibiotika häufig fälschlicherweise bei harmlosen viralen Erkrankungen verschrieben (CHOKSHI et al., 2019). Dies kann aufgrund einer gefühlten Erwartungshaltung von Patienten oder Patientenbesitzern gegenüber Arzt/Ärztin

oder Tierarzt/-ärztin zustande kommen oder aber aufgrund von fehlender Diagnostik zum Nachweis einer bakteriellen Infektion (MACHOWSKA & STALSBY LUNDBORG, 2018; SMITH et al., 2018). Zum anderen sind Antibiotika in vielen Ländern der Welt immer noch ohne Rezept erhältlich, was zur unangebrachten Selbstmedikation von Mensch und Tier führt (CHOKSHI et al., 2019). Eine weitere Facette des vermeidbaren Einsatzes von Antibiotika ist eine unnötig lange Anwendung. Galt es früher noch als äußerst wichtig, die Antibiotikatherapie auch über das Abklingen der Symptome fortzuführen, um auf jeden Fall alle pathogenen Keime zu beseitigen, so weiß man mittlerweile, dass eine kürzere Anwendung vorzuziehen ist, um nicht nur resistente Organismen, sondern auch eine gesunde Bakterienflora zu hinterlassen (SPELLBERG, 2016; LANGFORD & MORRIS, 2017).

Nicht nur die suboptimale Anwendung von Antibiotika in der Humanmedizin trägt zur Entstehung von Resistenzen bei, sondern auch der übermäßige Einsatz in der Nutztierhaltung. Noch immer kommen in vielen Teilen der Welt antimikrobielle Wirkstoffe als Wachstumsförderer zum Einsatz oder auch, um die Fütterungseffizienz zu erhöhen (LANDERS et al., 2012; SALIM et al., 2018). In der Europäischen Union (EU) ist dies seit 2006 verboten (Verordnung (VO) (EG) 1831/2003). Zusätzlich werden Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht nur zur Behandlung von entstandenen Krankheiten bei Einzeltieren angewendet, sondern häufig bereits als Prophylaxe, um der Entwicklung von Krankheiten vorzubeugen (z.B. lokale Antibiotikaaanwendung vor dem Trockenstellen zur Reduktion von Mastitis bei Milchkühen) oder als Metaphylaxe bei gesunden Einzeltieren, um die Ausbreitung von Krankheiten in einem großen Bestand zu verhindern (LANDERS et al., 2012; HAO et al., 2014; KRÖMKER & LEIMBACH, 2017; CHOKSHI et al., 2019).

Des Weiteren spielen auch die Globalisierung und der internationale Tourismus eine Rolle bei der Verbreitung von Resistenzen. Frost und Mitarbeiter postulieren, dass Reisen in Länder mit einem hohen Aufkommen an resistenten Mikroorganismen ein Risiko darstellen, sich dort mit selbigen zu infizieren und diese unbewusst mit in das Heimatland zurückzunehmen (FROST et al., 2019). So z. B. bei drei gesunden Reiserückkehrern aus Indien, die sich, ohne Kontakt zum indischen Gesundheitssystem gehabt zu haben, mit Carbapenemase-produzierenden *Enterobacteriaceae* infiziert hatten (RUPPE et al., 2014).

## 2.5. Folgen von antimikrobiellen Resistenzen

Laut der WHO stellen antimikrobielle Resistenzen eine der zehn größten Bedrohungen der öffentlichen Gesundheit der heutigen Zeit dar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). Sie haben nicht nur schwere Erkrankungen mit schwer zu kontrollierenden Krankheitsverläufen oder gar Therapieversagen und Tod zur Folge, sondern daraus resultierend auch hohe finanzielle Kosten (CECCHINI et al., 2015; DADGOSTAR, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b).

Infektionen mit resistenten oder sogar multiresistenten Erregern erfordern oftmals ausführlichere Diagnostik, wie wiederholte bakteriologische Untersuchungen und Antibiogramme, mehrmalige Vorstellungen bei Ärzten/-innen oder gar längere Klinikaufenthalte mit intensiveren Behandlungen auf Intensiv- und/oder Isolationsstationen, folglich mehr Verbrauchsmaterialien sowie die Anwendung teurerer Medikamente (DADGOSTAR, 2019).

### 2.5.1. Problematik in der Humanmedizin

Weltweit kommen jährlich etwa 700 000 Menschen durch Infektionen mit arzneimittelresistenten Bakterien, Viren oder Pilzen zu Tode (CECCHINI et al., 2015). Laut einer vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) durchgeführten Analyse erkranken in Europa jährlich etwa 670 000 Menschen an Infektionen mit resistenten Erregern, wovon etwa 33 000 sterben. In Deutschland allein sind es etwa 54 500 Erkrankungen, von denen etwa 2400 den Tod zur Folge haben (CASSINI et al., 2019). Im Zeitraum von 2007 bis 2015 sind die Todesfälle durch carbapenemresistente *Klebsiella (K.) pneumoniae* um das Sechsfache angestiegen. Todesfälle durch *K. pneumoniae*, die gegen Cephalosporine der dritten Generation, welche auch in der Veterinärmedizin häufig Anwendung finden, resistent sind, haben sich in dieser Zeit fast vervierfacht (CASSINI et al., 2019). Im Durchschnitt entstehen bei der Behandlung eines Patienten mit einer arzneimittelresistenten Infektion etwa 10 000 bis 40 000 US-Dollar zusätzliche Kosten (CECCHINI et al., 2015).

Antimikrobiell resistente Erreger sind nicht nur für kompliziertere Verläufe bei Intensivpatienten und schwerwiegende Erkrankungen wie bspw. Pneumonie oder Sepsis verantwortlich, sondern auch bei einfachen, eigentlich leicht therapiebaren Krankheitsbildern wie bspw. Harnwegsinfektionen, Durchfallerkrankungen oder

sexuell übertragbaren Krankheiten (DADGOSTAR, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b).

### 2.5.2. Problematik in der Tiermedizin

In der Tiermedizin stellen Infektionen mit resistenten Erregern ebenfalls ein zunehmendes Problem dar (KÖCK & CUNY, 2020). Allerdings gibt es aufgrund mangelnder flächendeckender Überwachung oder groß angelegter Studien in der Tiermedizin kaum genaue Zahlen über Infektionen und Mortalität durch resistente Erreger (OGEER-GYLES et al., 2006).

In der Veterinärmedizin sollte zunächst zwischen Haus- und Nutztieren unterschieden werden. Zu den Haustieren zählen Hunde, Katzen, Heimtiere und teilweise auch Pferde. Sie haben meist engen Kontakt zum Menschen und nehmen einen wichtigen Stellenwert im Leben des Menschen ein (BARKER & WOLEN, 2008; O'HAIRE, 2010). Nutztiere sind vor allem Lebensmittel liefernde Tiere wie bspw. Rinder, Schweine und Geflügel.

Auch in der Tiermedizin lassen sich immer häufiger resistente Erreger bei einfachen Infektionen nachweisen (OGEER-GYLES et al., 2006). So konnte beispielsweise bei 6-22 % von insgesamt 5229 Wundabstrichen von Hunden (5,8 %), Katzen (12,2 %) und Pferden (22,8 %) *S. aureus* nachgewiesen werden, wovon es sich bei 41-63 % (Hunde 62,7 %, Katzen 46,4 %, Pferde 41,3 %) um Methicillin-Resistente *S. aureus* (MRSA) handelte (VINCZE et al., 2014). Des Weiteren gibt es einen deutlichen Anstieg von resistenten Erregern bei Harnwegsinfektionen bei Hunden und Katzen (CHANG et al., 2015; WONG et al., 2015; MARQUES et al., 2018).

Die weltweite Ausbreitung von antimikrobiellen Resistenzen führt unter anderem auch dazu, dass viele Antibiotikaklassen mittlerweile der Humanmedizin vorbehalten sind und somit nicht zur Therapie von Haus- und Nutztieren zur Verfügung stehen, was die veterinärmedizinischen Behandlungsoptionen erheblich reduziert (SILLEY & STEPHAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019c). Eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten können nicht nur eine längere Krankheitsdauer durch Therapieversagen und somit erhebliches Tierleid, sondern auch den Tod des Tieres zur Folge haben. Da langanhaltende Schäden oder Leiden eines Tieres ethisch nur begrenzt vertretbar sind (§ 1 Tierschutzgesetz), zieht dies häufig die Euthanasie aus

Tierschutzgründen nach sich (BENGTSSON & GREKO, 2014). Des Weiteren sind die mit einer intensiven Behandlung verbundenen Kosten für viele Tierbesitzer/-innen als Selbstzahler nicht tragbar oder aber sie übersteigen schnell den wirtschaftlichen Wert des Tieres, was vor allem bei Nutztieren eine Rolle spielt. Bei Lebensmittel liefernden Tieren muss bei der Anwendung bestimmter Medikamente, z. B. Antibiotika, eine Wartezeit eingehalten werden, bis von dem Tier erzeugte Produkte wie Fleisch, Milch oder Eier wieder als Lebensmittel verwendet werden dürfen (VO) (EU) 2019/6 Art. 4 Nr. 34). Ferner können schwere Krankheiten beim Nutztier mit reduziertem Wachstum einhergehen, welches wiederum längere Aufzuchtzeiten, mehr Futterkosten oder verminderte Produktion für den Landwirt zur Folge hat (CHI et al., 2002). Auch für Zucht- oder im Sport geführte Tiere kann ein Therapieversagen einen immensen ökonomischen Verlust für den Tierbesitzer bedeuten, da Zuchttiere in der Zeit der Krankheit keine Nachkommen hervorbringen können oder schwerwiegende Erkrankungen der Reproduktionsorgane sogar zum kompletten Zuchtausschluss führen können. Ähnliches gilt für Sporttiere, die aufgrund langer Krankheitsdauer womöglich längere Zeit ausfallen.

### **2.5.3. Speziesübergreifende Problematik**

Wenn es um antimikrobielle Resistenzen geht, ist es wichtig, nicht nur einen betroffenen Bereich wie etwa die Veterinär- oder die Humanmedizin isoliert zu betrachten, sondern die speziesübergreifenden Zusammenhänge zu sehen, da sich die wenigsten Mikroorganismen nur auf eine Spezies beschränken.

In den vergangenen Jahrzehnten oder Jahrhunderten hat sich die Rolle des Haustieres im Leben des Menschen stark gewandelt. Wurden Hunde früher vor allem zum Schutz des Grundstücks, der Herde oder als Jagdbegleiter, Katzen in erster Linie zur Schädlingsbekämpfung oder Pferde vorrangig als Transport-, Sport- oder Arbeitstier gehalten, werden diese Tierarten zunehmend als persönliche Begleiter des Menschen oder sogar als Familienmitglied angesehen. Hierdurch kommt ein viel engerer Kontakt zwischen Mensch und Tier zustande und somit auch ein möglicher Austausch der Mikroorganismen (OVERGAAUW et al., 2020). Die Übertragung von Krankheiten oder antimikrobiellen Resistenzen kann sowohl von Mensch auf Tier (Anthropozoonose) als auch von Tier auf Mensch (Zooanthroponose) stattfinden (KLOUS et al., 2016; POMBA et al., 2017; RENDLE & PAGE, 2018; XIONG et al., 2018; OVERGAAUW et al.,

2020). Die in **Tabelle 4** aufgelisteten Beispiele legen dar, dass interspezifische Übertragungen von Krankheiten und resistenten Mikroorganismen keine Seltenheit sind. Hierbei spielt nicht nur der oben erläuterte engere Kontakt des Haustieres zum Menschen eine große Rolle. Mehrere Studien belegen, dass vornehmlich Menschen, die beruflich engen Kontakt zu Tieren haben, wie Tierärzte/-innen, Tierpfleger/-innen, Schlachthofpersonal oder Landwirte/-innen, einem höheren Risiko ausgesetzt sind, resistente Keime zu tragen (VAN DUIJKEREN et al., 2010; GRAVELAND et al., 2011b; GRAVELAND et al., 2011a; KLOUS et al., 2016).

Eine weitere Möglichkeit des interspezifischen Austauschs resistenter Mikroorganismen sind Lebensmittel, vor allem diejenigen tierischen Ursprungs wie Fleisch, Eier und Milchprodukte. Es existieren multiple Studien, die den Zusammenhang des Antibiotikaeinsatzes bei Lebensmittel liefernden Tieren mit dem Vorkommen resistenter Mikroorganismen beim Menschen untersuchen. So konnten in mehreren Fällen resistente Bakterien bei zum Verkauf stehenden Lebensmitteln gefunden werden (LANDERS et al., 2012). Verraes und Mitarbeiter argumentieren, dass Lebensmittel in verschiedensten Stufen der Produktionskette mit antimikrobiellen Resistenzen kontaminiert werden können, sei es durch den Einsatz von Antibiotika in Aufzucht und Haltung oder aber durch den gezielten Zusatz von Bakterien, um ein Lebensmittel haltbar zu machen (VERRAES et al., 2013). Es wurden wiederholt signifikante Übereinstimmungen zwischen antibiotikaresistenten Bakterienisolaten bei Menschen und Tieren gefunden, dennoch mangelt es an Studien, die die Übertragung resistenter Mikroorganismen auf den Menschen durch Lebensmittel tierischen Ursprungs *in vivo* eindeutig beweisen (GUERRA et al., 2014; HAO et al., 2014; XIONG et al., 2018; BENNANI et al., 2020).



**Tabelle 4: Beispiele zu Studien über interspezifische Übertragung von Krankheitserregern**

Autor und Quelle	Titel	Ergebnisse
EWERS et al. (2010)	Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> among companion animals	Nachweis eines mit dem Menschen assoziierten ESBL-produzierenden <i>Escherichia (E.) coli</i> Stranges bei Haustieren in Europa
FERNANDES et al. (2018)	Zoonothronotic Transmission of Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Brazil	Isolation VIM-2 carbapenemase-produzierendem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei einem Hund und dessen Besitzer nach Klinikaufenthalt des Besitzers
GRAVELAND et al. (2011b)	Livestock-associated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in animals and humans	Personen mit engem Kontakt zu MRSA positiven Tieren sind höherem Risiko ausgesetzt, MRSA positiv zu werden
GRONTHAL et al. (2018)	Sharing more than friendship - transmission of NDM-5 ST167 and CTX-M-9 ST69 <i>Escherichia coli</i> between dogs and humans in a family, Finland, 2015	Nachweis derselben resistenten <i>E.coli</i> Stränge bei zwei Hunden und Menschen einer Familie in Finnland
KLOUS et al. (2016)	Human-livestock contacts and their relationship to transmission of zoonotic pathogens, a systemic review of literature	Literaturübersicht: Zoonoserisiko v.a. bei Personen mit beruflichem Tierkontakt
MESSENGER et al. (2014)	Reverse Zoonotic Disease Transmission (Zoonothronosis): A Systematic Review of Seldom-Documented Human Biological Threats to Animals	Literaturübersicht: Vorkommen von Zoonothronosen weltweit
OVEJERO et al. (2017)	Highly Tigecycline-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 11 (ST11) and ST147 Isolates from Companion Animals	Isolierung zweier Tigecyclin-resistenter <i>K. pneumoniae</i> Isolate aus Urinproben zweier Hunde
VAN DUIJKEREN et al. (2010)	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in horses and horse personnel: An investigation of several outbreaks	Untersuchung mehrerer MRSA-Ausbrüche bei Pferden und Personal in Pferdekliniken in Holland
VERKADE et al. (2013)	Dynamics and Determinants of <i>Staphylococcus aureus</i> Carriage in Livestock Veterinarians: A Prospective Cohort Study	44 % untersuchter Großtierärzte wurden positiv auf MRSA CC398 getestet, welcher seit 2003 v.a. bei Nutztieren in Holland vorkommt
WEESE and VAN DUIJKEREN (2010)	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> in veterinary medicine	Starke Übereinstimmung von MRSA & MRSP Strängen bei Menschen und Kleintieren
ESBL = Extended-Spectrum- $\beta$ -Laktamase MRSA = Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> MRSP = Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>		

Ogleich antimikrobielle Resistenzen in der Natur auch in Bakterien ohne den Kontakt zu Antibiotika, wie z. B. in jahrtausendalten Permafrost Höhlen (D'COSTA et al., 2011), aufzufinden sind, ist die Umweltbelastung mit

antibiotischen Wirkstoffen durch den Kontakt mit menschlichen und tierischen Abfallprodukten nicht zu vernachlässigen (GOTHWAL & SHASHIDHAR, 2015). Durch die Verwendung von Antibiotika in Aquakultur und Landwirtschaft oder auch unsachgemäße Entsorgung von medizinischen Abfällen, gelangen die teils noch aktiven Wirkstoffe in den Boden, Grundwasser sowie Flüsse und Seen, wo sie wiederum die dort vorhandene Bakterienflora beeinflussen (BARTELT-HUNT et al., 2011; KIM et al., 2011; CABELLO et al., 2013; SZYMAŃSKA et al., 2019; ANWAR et al., 2020).

## **2.6. Resistenzmonitoring**

Derzeit existieren keine einheitlichen internationalen Resistenzmonitoring-Programme, die den Antibiotikaeinsatz sowie die Resistenzentwicklung sowohl in der Human- als auch der Tiermedizin vereinen. Das 2015 von der WHO ins Leben gerufene Programm „GLASS“ (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System) kommt dem noch am nächsten, in dem es das Ziel verfolgt, die Datenerhebung, -verarbeitung und -interpretation international zu standardisieren (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a).

Für die Humanmedizin gibt es sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene deutlich mehr Überwachungsprogramme als für die Veterinärmedizin. In Deutschland gibt es für die Humanmedizin vor allem die PEG-Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) sowie einzelne Überwachungsprogramme wie bspw. SARI (Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen), welches die Ausbreitung nosokomialer Infektionen und resistenter Erreger auf Intensivstationen erfasst (CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, 2022). Ferner gibt es das Projekt ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) am Robert-Koch-Institut (RKI), welches laborgestützt Resistenzdaten sammelt und unter anderem als nationale Grundlage für das europäische Überwachungsprogramm EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) dient. Dieses dem ECDC angehörige Überwachungsprogramm sammelt und analysiert Resistenzdaten aus 29 europäischen Ländern (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2022a). Ebenfalls durch das ECDC koordiniert, erhebt das European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-NET) den Antibiotikaverbrauch im stationären und ambulanten Bereich der Humanmedizin in Europa (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND

CONTROL, 2022b). Die Untersuchung auf Antibiotikaresistenzen speziell bei Zoonoseerregern und Kommensalen wird von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) vorgenommen (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2022).

Für die Veterinärmedizin in Deutschland analysiert das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) im Rahmen des Nationalen Resistenzmonitorings tierpathogener Bakterien (GERM-Vet) seit 2001 die Resistenzdaten von Bakterienisolaten klinisch kranker Tiere (BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT & PAUL-EHRLICH-GESELLSCHAFT FÜR CHEMOTHERAPIE E.V., 2016). Des Weiteren analysiert das Nationale Referenzlabor für Antibiotikaresistenz des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) das Vorkommen von Zoonoseerregern und Resistenzen entlang der Lebensmittelkette (BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG, 2022). Das von der Europäischen Medicines Agency (EMA) durchgeführte Projekt ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) sammelt und vergleicht Daten der Antibiotika-Anwendung bei Tieren in 31 europäischen Ländern (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2022b).

### **2.6.1. Zeitliche Resistenzentwicklung**

Auch wenn es noch keine einheitliche internationale Überwachung der Resistenzentwicklung gibt, ist dennoch erkennbar, dass es deutliche regionale Unterschiede gibt. Zum Beispiel weisen südeuropäische Länder vergleichsweise einen höheren Antibiotikakonsum sowie höhere Resistenzraten auf als skandinavische Länder (BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT et al., 2015). Des Weiteren sind in einkommensschwachen Ländern höhere mediane Resistenzraten als in einkommensstarken Ländern zu erkennen (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

Grundsätzlich ist die Resistenzlage bei grampositiven Erregern in den letzten Jahren etwa gleichbleibend oder in vereinzelt Ländern sogar rückläufig, während gramnegative Erreger zunehmend mehr Antibiotikaresistenzen entwickeln ((BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT et al., 2015; BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT & PAUL-EHRLICH-GESELLSCHAFT FÜR

CHEMOTHERAPIE E.V., 2016). So nahm der Anteil der MRSA-Isolate bei Staphylokokken sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin in Deutschland in den vergangenen Jahren ab (BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT & PAUL-EHRLICH-GESELLSCHAFT FÜR CHEMOTHERAPIE E.V., 2016; BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT, 2020).

Ferner gibt es deutliche Unterschiede bei den Resistenzraten zwischen verschiedenen Tier- und Nutzungsarten. In Deutschland ist die Resistenzlage vieler Erreger bei Kleintieren, also Hunden und Katzen, besser als bei Nutztieren (Rind, Schwein, Geflügel). Laut dem Bericht zur Resistenzmonitoringstudie 2018 des BVL lassen sich z. B. hohe Resistenzraten gegen Ampicillin bei dem Atemwegserkrankungen beim Rind auslösenden Keim *Pasteurella multocida* feststellen, wohingegen die Resistenzlage bei der Katze stabil niedrig bleibt. *Salmonella*-spp.-Isolate vom Schwein wiesen im Vergleich zu Isolaten von Hund und Katze häufiger Resistenzen gegen Ampicillin (Schwein 66 %, Kleintier 36 %) auf. Besorgniserregend sind die hohen Resistenzraten bei Staphylokokken der Intermediusgruppe bei Hund und Katze, vor allem gegen Penicillin (78 %), Ampicillin (67 %), Erythromycin (36 %), Clindamycin (34 %) und Tetrazykline (33 %) (BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT, 2020).

Erwähnenswert ist jedoch der rückläufige Trend der Antibiotikaabgabemengen in der Tiermedizin in Deutschland. Im Erfassungszeitraum 2011 bis 2021 hat sich die Gesamtabgabemenge um 65 % (1105 t) reduziert. Insbesondere die Abgabemengen der für die Humanmedizin bedeutsamen Fluorchinolone sowie Cephalosporine der dritten und vierten Generation sind seit 2011 deutlich zurückgegangen (Fluorchinolone: 33 %, Cephalosporine 55 % und 82 %) (SANDER et al., 2022). Europaweit sind die Antibiotikaabgabemengen an Lebensmittel liefernde Tiere zwischen 2011 und 2020 um 43 % gesunken (EUROPEAN MEDICINES AGENCY & EUROPEAN SURVEILLANCE OF VETERINARY ANTIMICROBIAL CONSUMPTION, 2021).

### 2.6.2. Strategien und Bekämpfungsprogramme

Neben der Überwachung der Resistenzentwicklung werden vielmehr komplexe Strategien mit multimodalen Ansätzen auf globaler und nationaler Ebene benötigt, um die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen einzudämmen und somit die Wirkung antimikrobieller Wirkstoffe so lange wie möglich zu erhalten. Im Folgenden werden einige dieser Initiativen vorgestellt.

#### 2.6.2.1. One Health-Ansatz

Das Fortschreiten der antimikrobiellen Resistenzentwicklung betrifft sowohl die Menschheit als auch die Tierwelt und das gesamte Ökosystem weltweit, was eine intensive Zusammenarbeit und Kommunikation zur Lösungsfindung unabdingbar macht. Dies lässt sich unter dem „One Health“-Ansatz zusammenfassen, welcher nicht nur einen interdisziplinären Austausch anspricht, sondern obendrein ein Zusammenwirken auf regionaler, nationaler und globaler Ebene fördert, da keine Nation allein dieses Problem bewältigen kann (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b).

#### 2.6.2.2. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance

2015 entwarf die WHO in Zusammenarbeit mit der World Organization for Animal Health (WOAH, gegründet als Office International des Epizooties (OIE)) und der Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) den „Global Action Plan on Antimicrobial Resistance“. Die hier formulierten Ziele (**Tabelle 5**) sollten als globale Richtlinie für die Mitgliedsstaaten dienen, welche aufgefordert wurden, eigene nationale Strategien aufzustellen (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

**Tabelle 5: Ziele des Global Action Plan der WHO. Quelle: WORLD HEALTH ORGANIZATION (2015), Übersetzung durch Autorin K. Mohr**

	Zielformulierung	Spezifizierung
1.	Verbesserung des Verständnisses und Bewusstseins bezüglich antimikrobieller Resistenzen durch effektive Kommunikation, Aufklärung und Ausbildung	Förderung der Öffentlichkeitsarbeit, Aufnahme des Themas in Schullehrpläne und Berufsaus- und Weiterbildungen
2.	Wissen und Evidenz stärken durch Überwachung und Forschung	Überwachung des Resistenzauftommens bei verschiedenen Erregern sowie regionaler Unterschiede, Erforschung von Resistenzentwicklung und -ausbreitung, Formulierung von optimierten Therapieansätzen für verschiedene Infektionskrankheiten, Erforschung von Alternativen zu Antibiotika

3.	Infektionsaufkommen verhindern durch effektive sanitäre Anlagen, Hygiene und Infektionsprävention	Förderung von Hygiene- und Präventionsmaßnahmen wie Impfungen und Lebensmittelsicherheit, Prävention durch nachhaltige Nutztierhaltung und Landwirtschaft
4.	Optimierung des Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe in Human- und Tiermedizin	Reduktion des Antibiotikaeinsatzes, Entwicklung effektiver, günstiger Diagnostik
5.	Entwicklung eines Wirtschaftsplans für nachhaltige Investitionen, welcher den Bedarf aller Länder berücksichtigt sowie Förderung der Investitionen in neue Medikamente, diagnostische Mittel, Impfungen und andere Interventionen	Ausbildung auch in ressourcenschwachen Regionen, Einschätzung der wirtschaftlichen Folgen durch antimikrobielle Resistenzen, Förderung von Investitionen in Diagnostik, Impfungen und neue Medikamente, Sicherstellung der Verfügbarkeit und Umsetzbarkeit neuer Techniken auch in einkommensschwachen Ländern

### 2.6.2.3. EU One Health Action Plan against AMR

Die Europäische Kommission setzte die im Global Action Plan der WHO formulierten Ziele (**Tabelle 5**) 2017 mit dem „EU One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)“ um. Die 3 Hauptziele lauten:

1. „Entwicklung Europas zu einer "Best-Practice"-Region“
2. „Förderung von Forschung, Entwicklung und Innovation“
3. „Mitgestaltung der globalen Agenda“ (EUROPEAN COMMISSION, 2017b).

Darauffolgend entwarf die Europäische Kommission Leitlinien für die Human- und Tiermedizin, um einen bewussten und restriktiven Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen zu begünstigen. Neben den Leitlinien wurden noch verschiedene Bekämpfungsprojekte gegründet, unter anderem das Projekt "Farm to Fork" im Mai 2020, welches das Ziel formulierte, den „Gesamtumsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen in der EU für Nutztiere und Aquakultur bis 2030 um 50 % zu senken“ (EUROPEAN COMMISSION, 2017a).

Im Rahmen des One Health Ansatzes teilt die Ad-hoc-Expertengruppe für die Beratung zu antimikrobiellen Fragen (Antimicrobial Ad Hoc Expert Group, AMEG) der EMA Antibiotika anhand des Risikos für die öffentliche Gesundheit durch Resistenzselektion in der Veterinärmedizin in vier Kategorien ein, welche in **Tabelle 6** zusammengefasst sind (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020). Mit dieser Einteilung wird die Bedeutung für die Zusammenarbeit zwischen Human- und Tiermedizin hervorgehoben.

**Tabelle 6: Kategorisierung von Antibiotika zur Anwendung bei Tieren anhand des Risikos für den Menschen durch Resistenzselektion in der Veterinärmedizin, AMEG; (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020)**

Kategorie	Kriterien	Beispiele
A „Vermeiden“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Zulassung für die Anwendung in der Tiermedizin in der EU</li> <li>- Anwendung beim Tier nur in Ausnahmefällen</li> <li>- Keine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren</li> </ul>	Carbapeneme, Glycopeptide, Glycylcycline
B „Einschränken“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Von besonderer Bedeutung für die Humanmedizin</li> <li>- Anwendung nur wenn keine klinisch wirksame Alternative aus Kategorie C oder D vorhanden</li> <li>- Anwendung wenn möglich nur nach Antibiogramm</li> </ul>	Cephalosporine 3./4. Generation, Fluorchinolone, Polymyxine
C „Vorsicht“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorhandene Alternative in Humanmedizin</li> <li>- Nur wenige Alternativen in Tiermedizin für bestimmte Indikationen</li> <li>- Anwendung nur wenn keine klinisch wirksame Alternative in Kategorie D</li> </ul>	Aminopenicilline in Kombination mit $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, Makrolide
D „Sorgfalt“	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anwendung als erste Wahl</li> <li>- Verantwortungsbewusster Umgang</li> </ul>	Aminopenicilline, Nitroimidazole, Aminoglykoside

#### 2.6.2.4. Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) 2020

Auf nationaler Ebene hat das Bundesministerium für Gesundheit 2015 zusammen mit dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung die „Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie“ (DART 2020) entwickelt und hier 6 Ziele verfasst (**Tabelle 7**) (BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT et al., 2015).

**Tabelle 7: Ziele der DART 2020. Quelle: BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT et al. (2015)**

Ziel	
1.	„One-Health-Ansatz national und international stärken“
2.	„Resistenz-Entwicklung frühzeitig erkennen“
3.	„Therapie-Optionen erhalten und verbessern“
4.	„Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden“
5.	„Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken“
6.	„Forschung und Entwicklung unterstützen“

Gleichgültig, ob auf globaler oder nationaler Ebene, haben all diese Initiativen ähnliche Ziele erarbeitet, um die zunehmende Entwicklung antimikrobieller Resistenzen einzudämmen. Durch die Vermittlung von Informationen über Antibiotikaresistenzen in der allgemeinen Öffentlichkeit und bei Mitarbeiter/-innen des Gesundheitswesens in der Human- und Tiermedizin, gezielte Infektionspräventionsmaßnahmen, verbesserte diagnostische Möglichkeiten,

Förderung von Forschung und Wissenschaft sowie optimierte Therapieansätze von Infektionskrankheiten sollen antimikrobielle Wirkstoffe somit gezielt und restriktiv eingesetzt werden, um deren Wirkung so lange wie möglich zu erhalten.

### **3. Rechtliche Grundlagen**

Das Tierarzneimittelrecht wurde Anfang 2022 neu organisiert. Seit dem 28. Januar 2022 gilt die VO (EU) 2019/6, welche unter anderem eine bessere Wettbewerbsfähigkeit, bessere Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln sowie die Förderung des Binnenmarkts gewährleisten soll. National wurde dies in dem neuen Tierarzneimittelgesetz (TAMG) umgesetzt.

#### **3.1. Nationales Recht**

Vor dem Inkrafttreten der VO (EU) 2019/6 wurden Human- und Tierarzneimittel gemeinsam über das Arzneimittelgesetz (AMG) geregelt und von der TÄHAV ergänzt.

##### **3.1.1. Arznei- und Tierarzneimittelgesetz**

Das AMG gilt als Grundlage für die Anwendung, Zulassung und Verordnung von Arzneimitteln. Unter anderem wird hierin auch die Verschreibungspflicht für antimikrobielle Wirkstoffe festgelegt (§ 48 AMG). Wichtige Änderungen für den Umgang mit Antibiotika brachten die 16. und 17. AMG-Novelle mit sich. In der 16. AMG-Novelle, die 2014 in Kraft trat, wurde die Meldepflicht des Antibiotikaeinsatzes bei Masttieren eingeführt. Bei übermäßiger Anwendung müssen Tierhalter gezielte Maßnahmen ergreifen, um die Tiergesundheit zu verbessern und somit die Anwendung von Antibiotika zu reduzieren (BAYERISCHES LANDESAMT FÜR GESUNDHEIT UND LEBENSMITTELSICHERHEIT, 2021a). Die 17. AMG-Novelle, die 2021 in Kraft trat, ergänzte dies um die Mitteilung über Behandlungsdauer sowie die verpflichtende Nullmeldungen, also Meldungen, auch wenn keine antimikrobiellen Wirkstoffe angewendet wurden (BAYERISCHES LANDESAMT FÜR GESUNDHEIT UND LEBENSMITTELSICHERHEIT, 2021b).

Im Januar 2022 trat die Verordnung (EU) 2019/6 in Kraft und somit auf nationaler Ebene das neue TAMG, welches das deutsche Tierarzneimittelrecht auf die EU-Verordnung anpasst. Die Inhalte der 16. und 17. AMG-Novelle wurden in das



TAMG übernommen. Da das TAMG an vielen Stellen auf die EU-Verordnung verweist, sind seit ihrem Inkrafttreten immer beide Gesetzestexte zusammen zu Rate zu ziehen. Auf einzelne Änderungen bezüglich des Umgangs mit antimikrobiellen Wirkstoffen wird unter 3.2. genauer eingegangen.

### **3.1.2. Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)**

Die TÄHAV ergänzt das AMG bzw. das TAMG und regelt „den Erwerb, die Herstellung, die Prüfung, die Lagerung und die Abgabe von Arzneimitteln durch Tierärzte durch Apotheken der tierärztlichen Bildungsstätten sowie [...] die Verabreichung und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte“ (§ 1 TÄHAV). Unter anderem ist in § 12 geregelt, dass die Abgabe von apotheken- und verschreibungspflichtigen Arzneimitteln an den Tierhalter nur im Rahmen einer „ordnungsgemäßen Behandlung“ erfolgen darf (§ 12 Satz 1 TÄHAV).

Im März 2018 wurde die TÄHAV zuletzt novelliert, wodurch der Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin eingeschränkt wurde. Für die Kleintiermedizin sind insbesondere die §§ 12b und 12c relevant. Zum einen wurde in § 12b ein Umwidmungsverbot beschlossen, das den Einsatz von Arzneimitteln, die Cephalosporine der dritten oder vierten Generation oder Fluorchinolone enthalten, nur bei den Tierarten erlaubt, für die sie zugelassen sind (§ 12b Satz 1 TÄHAV). Eine Ausnahme ist möglich, wenn die notwendige arzneiliche Versorgung des Tieres im Einzelfall ernsthaft gefährdet ist (§ 12b Satz 2 TÄHAV). Ferner wurde in § 12c die Antibioigrammpflicht eingeführt, die das Erstellen eines AntibioGRAMMS im Rahmen der Behandlung einzelner Tiere vorschreibt, wenn die Anwendung von den Vorgaben der Zulassungsbedingungen von Arzneimitteln mit antimikrobiellen Wirkstoffen bezüglich der Tierart abweicht sowie bei jeglicher Anwendung von Arzneimitteln, die Cephalosporine der dritten oder vierten Generation oder Fluorchinolone enthalten (§ 12c Absatz 1 Satz 3 TÄHAV).

Für die Tierarten Rind, Schwein, Huhn oder Pute ist das Erstellen eines AntibioGRAMMS auch dann vorgeschrieben, wenn im Verlauf der Behandlung das Arzneimittel mit antibakterieller Wirkung gewechselt wird (§ 12c Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 TÄHAV), wenn das Antibiotikum in einem bestimmten Alters- und Produktionsabschnitt wiederholt angewendet wird oder die Anwendung länger als sieben Tage dauert (§ 12c Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 TÄHAV), außerdem wenn

mehrere Arzneimittel mit antibakteriellen Wirkstoffen kombiniert werden (§ 12c Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 TÄHAV).

### 3.2. EU-Verordnungen

Am 28.01.2022 traten drei neue Verordnungen in Kraft (**Tabelle 8**), die das bisherige europäische Tierarzneimittelrecht ablösten und neu organisierten, mit dem Ziel, die Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln und die Wettbewerbsfähigkeit zu verbessern sowie die Entstehung von Antibiotikaresistenzen zu reduzieren (EMMERICH, 2021).

**Tabelle 8: Neue EU-Verordnungen ab dem 28.01.2022**

VO (EU)	Inhalt
2019/6	Über Tierarzneimittel
2019/4	Über die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Arzneifuttermitteln
2019/5	Zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln

Neben der Vorschrift, Tierarzneimittel nur noch in Übereinstimmung mit den Zulassungsbedingungen anzuwenden (VO (EU) 2019/6 Artikel 106) und der neu definierten Umwidnungskaskade (VO (EU) 2019/6 Artikel 112-114), wurde auch die Anwendung von Arzneimitteln mit antimikrobiellen Wirkstoffen bei Tieren angepasst. Unter anderem schreibt Artikel 57 der VO (EU) 2019/6 eine Meldepflicht der angewendeten antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln bei Tieren an die EMA vor, die sowohl das Verkaufsvolumen als auch die Anwendung je Tierart und Art des Arzneimittels umfasst. Diese Meldungen sollen zeitlich gestaffelt eingeführt werden: ab 2024 müssen die Verbrauchsmengen bei Rindern, Schweinen, Hühnern und Truthühnern unabhängig von der Nutzungsart gemeldet werden, ab 2027 für alle Lebensmittel liefernden Tiere und ab 2030 für alle restlichen Tiere (VO (EU) 2019/6 Artikel 57 Absatz 5). Deutschland hat sich allerdings vorgenommen, die Verbrauchsmengen für Hund und Katze bereits ab 2026 an die EMA zu melden (§ 45 Absatz 10 TAMG).

Des Weiteren wurde der Einsatz von antimikrobiellen Tierarzneimitteln als Wachstumsförderer verboten (VO (EU) 2019/6 Artikel 37 Absatz 2d), wenn „das Risiko für die öffentliche Gesundheit durch die Entwicklung antimikrobieller Resistenz [...] den Nutzen des Tierarzneimittels für die Tiergesundheit [überwiegt]“ (VO (EU) 2019/6 Artikel 37 Absatz 2f) und wenn der antimikrobiell

wirksame Stoff für die Behandlung bestimmter Infektionen beim Menschen vorbehalten ist (VO (EU) 2019/6 Artikel 37 Absatz 3). Die Kriterien, die zur Erstellung einer Liste der für die Humanmedizin vorbehaltenen Arzneimittel dienen, sind in der EU-Verordnung 2021/1760 festgelegt und in **Tabelle 9** zusammengefasst. Ein Medikament, auf welches alle drei oben genannten Kriterien zutreffen, wird der Anwendung in der Humanmedizin vorbehalten (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2022a). Eine entsprechende Empfehlung veröffentlichte die EMA im März 2022, welche einzig antimikrobielle Wirkstoffe auflistet, die derzeit nicht als Tierarzneimittel in der EU zugelassen sind, wodurch die tiermedizinische Versorgung nicht gefährdet wird.

Darüber hinaus soll gemäß Artikel 37 Absatz 5 eine Liste mit Antibiotika erstellt werden, die nicht mehr umgewidmet werden dürfen (VO (EU) 2019/6 Artikel 107 Absatz 5).

**Tabelle 9: Kriterien, nach denen ein Antibiotikum der Humanmedizin vorbehalten wird nach VO (EU) 2021/1760 (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2022a), Übersetzung durch Autorin K. Mohr**

Kriterium	
A	Große Bedeutung für die Humanmedizin, um schwere, lebensbedrohliche Infektionen zu behandeln, für die es keine oder nur wenige alternative Behandlungsmöglichkeiten gibt
B	Risiko für die Übertragung von Resistenzen gegen jenes Antibiotikum von Tier auf Menschen, einschließlich Kreuzresistenz oder Co-Selektion zu anderen wichtigen antimikrobiellen Wirkstoffen
C	Nicht unbedingt notwendig für die Tiergesundheit, d.h. das Fehlen dieses Medikaments hat keine signifikante Auswirkung auf die Tiergesundheit, Tierschutz oder die öffentliche Gesundheit

Des Weiteren wird in Artikel 107 der VO (EU) 2019/6 die Anwendung von antimikrobiell wirksamen Arzneimitteln weiter eingeschränkt. So dürfen diese nicht eingesetzt werden, um mangelhafte Hygiene- oder Haltungsbedingungen auszugleichen (Artikel 107 Absatz 1), um das Wachstum zu fördern oder den Ertrag zu erhöhen (Artikel 107 Absatz 2) und nur noch in bestimmten Einzelfällen als Prophylaxe oder Metaphylaxe dienen (Artikel 107 Absatz 3 und 4).

### 3.3. Leitlinien

Um die gesetzliche Grundlage zu ergänzen, gibt es internationale und nationale Leit- und Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika, die zwar nicht rechtlich bindend sind, aber dennoch den aktuellen Stand der veterinärmedizinischen Wissenschaft darstellen. Eine Auswahl an verschiedenen Leitlinien ist in

**Tabelle 10** aufgelistet.

National veröffentlichte die Bundestierärztekammer die „Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln“, zuletzt aktualisiert im Januar 2015, in denen allgemeine Hinweise zum Umgang mit Antibiotika, Empfehlungen zur Erstellung eines Antibiogramms sowie Kriterien für die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums erläutert werden (BUNDESTIERÄRZTEKAMMER, 2015).

Allgemeine Empfehlungen für eine optimale Hygienepraxis sowie den sinnvollen Antibiotikaeinsatz stellt die Federation of European Companion Animal Veterinary Associations (FECAVA) bereit (FEDERATION OF EUROPEAN COMPANION ANIMAL VETERINARY ASSOCIATIONS, 2019).

Genauere Therapieempfehlungen zu einzelnen Krankheitsbildern wie bspw. Infektionen der Haut, des Harn- oder Respirationstrakts brachte die International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) hervor (INTERNATIONAL SOCIETY FOR COMPANION ANIMAL INFECTIOUS DISEASES, 2023). Des Weiteren wurde 2016 mit dem „GRAM-Book“ (Guidance for the rational use of antimicrobials) ein Therapieleitfaden von zehn Experten in Europa veröffentlicht, der die Beteiligung von Bakterien bei verschiedenen Krankheitsbildern, die empfohlene Diagnostik und die jeweiligen Therapieoptionen für Kleintiere zusammenfasst (BRISSOT et al., 2016).

**Tabelle 10: Überblick über nationale und internationale Leitlinien zur Anwendung von Antibiotika bei Haustieren. Tabelle basiert auf Auflistung von ALLERTON et al. (2021)**

Land/ Organisation	Titel	Referenz
Australien	Australian Veterinary Prescribing Guidelines	THE UNIVERSITY OF MELBOURNE (2022)
Belgien	Formularium Antimicrobial Consumption and Resistance in Animals (AMCRA)	FORMULARIUM ANTIMICROIBAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS (2022)
Dänemark	Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice	JESSEN et al. (2019)
Finnland	Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin	ELFING et al. (2016)
Großbritannien	Guide to Responsible Use of Antibacterials: PROTECT ME	BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION (2018)
Italien	LINEE GUIDA Uso prudente dell'antibiotico negli animali da compagnia	BARBAROSSA et al. (2018)
	Linee Guida sul corretto uso degli antibiotici nella clinica del cane e del gatto	ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI VETERINARI ITALIANI and SOCIETÀ CULTURALE ITALIANA VETERINARI PER ANIMALI DA CAMPAGNIA (2017)
Niederlande	Formularium Gezelschapsdieren Hond, Kat en Konijn	VAN BEUSEKOM et al. (2017)
Norwegen	Terapianbefaling: Bruk Av Antibakterielle Midler Til Hund Og Katt	BANGEN et al. (2014)
Schweden	Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats	BERGVALL et al. (2010)
Schweiz	Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte	VETSUISSE-FAKULTÄT et al. (2019)
Türkei	Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Pratik Bilgiler Rehberi	YARSAN (2013)
USA (Ohio)	OSU VMC Antimicrobial Use Guidelines	THE OHIO STATE UNIVERSITY COLLEGE OF VETERINARY MEDICINE (2018)
FECAVA	FECAVA Recommendations for Appropriate Antimicrobial Therapy	FEDERATION OF EUROPEAN COMPANION ANIMAL VETERINARY ASSOCIATIONS (2019)
ISCAID	Antimicrobial Guidelines (Urinary, Respiratory, Dermatology)	INTERNATIONAL SOCIETY FOR COMPANION ANIMAL INFECTIOUS DISEASES (2023)
GRAM	Guidance for the rational use of antimicrobials	BRISSOT et al. (2016)

### **III. PUBLIKATION: ORIGINALARTIKEL**

#### **Einfluss der Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken auf den Antibiotikaeinsatz bei Hund und Katze in Bayern**

**Kaye Mohr**

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Mirja Nolff**

Klinik für Kleintierchirurgie, Tierspital Universität Zürich

**Yury Zablotski**

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Thomas Dittus**

Tierklinik Stadtsteinach, Stadtsteinach

**Rüdiger Korbel**

Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische der Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Andrea Meyer-Lindenberg**

Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Georg Wolf**

Institut für Infektionsmedizin und Zoonosen der Ludwig-Maximilians-Universität,  
München

**Katrin Hiss**

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Erlangen

**Hannah Peters**

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Erlangen

**Bianka Schulz**

Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Bibliografie**

Tierärztliche Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere 2022; 1-10

DOI 10.1055/a-1949-0407

ISSN 1434-1239

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

**Veröffentlicht in „Tierärztliche Praxis Kleintiere/Heimtiere“ am 02.11.2022**

***Vom Verlag zum Druck freigegebene Version der Publikation*****1 Originalartikel****2 Einfluss der Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken auf den Antibiotikaeinsatz  
3 bei Hund und Katze in Bayern****4 Influence of the Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken on antimicrobial use in dogs  
5 and cats in Bavaria****6 Autoren****7 Kaye Mohr<sup>1</sup>, Mirja Nolf<sup>2</sup>, Yury Zablotki<sup>1</sup>, Thomas Dittus<sup>3</sup>, Rüdiger Korbel<sup>4</sup>, Andrea Meyer-  
8 Lindenberg<sup>5</sup>, Georg Wolf<sup>6</sup>, Katrin Hiss<sup>7</sup>, Hannah Peters<sup>7</sup>, Bianka Schulz<sup>1</sup>****9 Institute****10 1 Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München****11 2 Klinik für Kleintierchirurgie, Tierspital Universität Zürich****12 3 Tierklinik Stadtsteinach, Stadtsteinach****13 4 Klinik für Vögel, Kleinsäuger, Reptilien und Zierfische der Ludwig-Maximilians-Universität,  
14 München****15 5 Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität,  
16 München****17 6 Institut für Infektionsmedizin und Zoonosen der Ludwig-Maximilians-Universität, München****18 7 Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Erlangen****19****20 Schlüsselwörter****21 Fluorchinolone, Cephalosporine, Resistenztest, Antibiotikaresistenz****22 Key words****23 Fluoroquinolones, cephalosporins, resistance test, antibiotic resistance****24****25 eingereicht 01.12.2021****26 akzeptiert 21.03.2022****27****28 Korrespondenzadresse****29 Kaye Mohr****30 Medizinische Kleintierklinik**



31 Veterinärstraße 13  
32 80539 München  
33 Deutschland  
34 K.Mohr@medizinische-kleintierklinik.de  
35  
36  
37

38

39 Zusammenfassung

40 Gegenstand und Ziel

41 Ziel der Studie war es, Daten über den Einsatz von Antibiotika (AB) bei Hunden und Katzen  
42 in Tierarztpraxen und -kliniken in Bayern zu erheben. Dabei sollte evaluiert werden, ob sich  
43 Änderungen hinsichtlich des Antibiotikaeinsatzes nach Novellierung der Verordnung über  
44 Tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV) im März 2018 ergeben haben.

45 Material und Methoden

46 Mittels zweier anonymisierter Online-Umfragen wurden 2017 und 2020 Tierärzte/-innen (TÄ)  
47 in Bayern, zu deren Patienten Hunde und Katzen zählen, zur Anwendung von AB sowie zur  
48 Einschätzung der Resistenzsituation befragt. Die Ergebnisse der beiden Umfragen wurden  
49 anschließend miteinander verglichen.

50 Ergebnisse

51 Für 2017 konnten 238 Fragebögen ausgewertet werden; 2020 waren es 160.

52 Die 3 am häufigsten zur systemischen Therapie beim Kleintier angewendeten AB waren  
53 2017 Amoxicillin/Clavulansäure (74,8 % der TÄ), Enrofloxacin (56,7 %) und Amoxicillin  
54 (53,4 %). 2020 wurden Amoxicillin/Clavulansäure (88,8 %), Amoxicillin (67,5 %) und  
55 Metronidazol (33,8 %) genannt. Die teilnehmenden TÄ gaben an, signifikant weniger  
56 Cephalosporine der 3. und 4. Generation (von 20,2 % der teilnehmenden TÄ in 2017 auf  
57 9,4 % in 2020,  $p = 0,005$ ) und Fluorchinolone (von 80,3 % auf 33,1 %,  $p < 0,001$ )  
58 einzusetzen. Die Wahl eines AB wurde 2020 bei 83,8 % der befragten TÄ durch rechtliche  
59 Vorgaben beeinflusst; weitere Einflussfaktoren waren Verträglichkeit (81,3 %),  
60 Applikationsart (76,9 %), Akzeptanz durch den Patienten (70,0 %) und Häufigkeit der  
61 Anwendung (64,4 %), wobei letzterer von TÄ aus der Praxis (83,8 %,  $p = 0,004$ ) signifikant  
62 häufiger genannt wurden als von TÄ aus Kliniken.

63 Schlussfolgerung

64 Im Vergleich zu 2017 gaben TÄ 2020 einen signifikant geringeren Einsatz von  
65 Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation bei Hund und Katze an.  
66 Diese Änderungen im Verschreibungsverhalten könnten Folgen der Novellierung der TÄHAV  
67 sein, die ein Umwidmungsverbot sowie eine Antibiotigrammpflicht dieser AB-Klassen vorgibt.  
68 Klinische Relevanz  
69 Rechtliche Vorgaben können möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Menge und Art  
70 der in der Kleintiermedizin eingesetzten Antibiotika haben und somit bei der Vermeidung von  
71 Antibiotikaresistenzen helfen.

72

73

74

75 Abstract

76 Objective

77 Aim of the study was to collect data concerning the use of antibiotics (AB) in dogs and cats in  
78 veterinary practices and clinics in Bavaria, Germany. It was evaluated, whether changes in  
79 the use of AB since the amendment of the *Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken*  
80 (*TÄHAV, German Regulation on the Veterinary In-house Pharmacy*) in March 2018 could be  
81 documented.

82 Material and methods

83 Using 2 anonymous online surveys in 2017 and 2020, veterinarians treating dogs and cats in  
84 Bavaria were questioned about their usage of AB and their assessment of the current  
85 antimicrobial resistance situation. The results of both surveys were evaluated statistically and  
86 compared with each other.

87 Results

88 While in 2017 a total of 238 questionnaires were evaluated, 160 could be included in 2020.  
89 The three most commonly used antibiotics for systemic therapy were Amoxicillin/Clavulanic  
90 acid (74.8 % of veterinarians), Enrofloxacin (56.7 %) and Amoxicillin (53.4 %) in 2017; and  
91 Amoxicillin/Clavulanic acid (88.8 %), Amoxicillin (67.5 %) and Metronidazole (33.8 %) in  
92 2020, respectively. The participating veterinarians stated that their overall use of 3rd and 4th  
93 generations cephalosporins (from 20.2 % of veterinarians in 2017 to 9.4 % in 2020,  
94  $p = 0.005$ ) as well as fluoroquinolones (from 80.3 % to 33.1 %,  $p < 0.001$ ) had significantly  
95 declined. In 2020, the choice of AB in veterinarians was affected by legal requirements  
96 (83.8 %), tolerability (81.3 %), way of application (76.9 %), acceptance by the patient  
97 (70.0 %), and frequency of application (64.4 %), with the last parameter being significantly  
98 more important to veterinarians working in a practice (83.8 %,  $p = 0.004$ ) than to  
99 veterinarians in a clinic.

100 Conclusion

101 Veterinarians report a significantly reduced usage of fluoroquinolones and 3rd and 4th  
102 generation cephalosporines in dogs and cats compared to 2017. These changes in  
103 prescribing practice could be a consequence of the amendment of the TÄHAV, which  
104 dictates a prohibition of rededication as well as an obligation for microbial sensitivity testing  
105 for these AB classes.

106 Clinical relevance

107 Legal restrictions could have a positive influence on the amount and type of antibiotics used  
108 and therefore help to prevent antimicrobial resistance.

109

110

## 111 Einleitung

112 Bereits Alexander Fleming warnte 1945 vor der Entstehung von Resistenzen bei einem  
113 übermäßigen Gebrauch von Penicillin [1]. Dennoch hat sich die zunehmende Bildung von  
114 antimikrobiellen Resistenzen mittlerweile zu einem weltweiten Problem für die Gesundheit  
115 von Mensch und Tier entwickelt. Die World Health Organisation (WHO) hat mit dem 2015  
116 veröffentlichten "Global Action Plan on Antimicrobial Resistance" wichtige Ziele definiert,  
117 unter anderem soll „der Gebrauch von antimikrobiellen Medikamenten in Human- und  
118 Tiermedizin optimiert werden“ [2]. Um den rationalen Einsatz von Antibiotika (AB) zu fördern,  
119 wurden national und international verschiedene Leitlinien und Therapieempfehlungen  
120 formuliert [3-9], welche zwar nicht rechtlich bindend sind, aber den aktuellen Stand der  
121 veterinärmedizinischen Wissenschaft widerspiegeln.

122 Das Arzneimittelgesetz (AMG) als Gesetzesgrundlage regelt vor allem den Verkehr mit  
123 Arzneimitteln und wird von der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)  
124 ergänzt, welche im März 2018 zuletzt novelliert wurde. Für die Kleintiermedizin ist unter  
125 anderem das in § 12b geregelte Umwidmungsverbot relevant, welches besagt, dass  
126 Antibiotika, die Cephalosporine der 3. oder 4. Generation oder Fluorchinolone enthalten, nur  
127 bei der Tierart eingesetzt werden dürfen, für die sie zugelassen sind (§ 12b, Satz 1, TÄHAV).  
128 Dieses Verbot gilt nicht, wenn die notwendige arzneiliche Versorgung des Tieres im  
129 Einzelfall ernsthaft gefährdet ist (§ 12b, Satz 2, TÄHAV) [10]. Des Weiteren gibt es die in  
130 § 12c geregelte Antibigrammpflicht, welche das Erstellen eines Antibigramms im Rahmen  
131 der Behandlung einzelner Tiere erfordert, wenn eine Abweichung von den Vorgaben der  
132 Zulassungsbedingungen von Arzneimitteln mit antimikrobiellen Wirkstoffen bezüglich der  
133 Tierart gegeben ist sowie bei allen Behandlungen mit Arzneimitteln, die Cephalosporine der  
134 3. oder 4. Generation oder Fluorchinolone enthalten (§12 c, Absatz 1, Satz 3, TÄHAV) [10].  
135 Um die medizinische Versorgung der Tiere sicherzustellen, liegt hier die Wahl des  
136 Zeitpunktes – ob zu Beginn oder im Laufe der Behandlung – für die Erstellung eines  
137 Antibigramms im fachlichen Ermessen des Tierarztes [3, 10, 11]. Die Probenahme zur  
138 Einleitung eines Antibigramms hat jedoch zu dem Zeitpunkt zu erfolgen, an dem die  
139 rechtlichen Bedingungen laut § 12c, Absatz 1, TÄHAV zutreffen.

140 Die Erfassung der Abgabemengen für Antibiotika in der Veterinärmedizin, die von  
141 pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an in Deutschland niedergelassene  
142 Tierärzte/-innen (TÄ) mit tierärztlicher Hausapotheke abgegeben werden (§ 47, Absatz 1c,  
143 AMG) und deren Auswertung durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und  
144 Lebensmittelsicherheit (BVL) erfolgt seit 2011 und konnte bereits 2018, im Jahr der  
145 Novellierung der TÄHAV, einen Rückgang der Abgabemengen von Fluorchinolonen und  
146 Cephalosporinen der 3. und 4. Generation in der Tiermedizin verzeichnen. Diese fielen 2018

147 das erste Mal seit der Erfassung der Daten unter den Wert von 2011 [12]. Die vom BVL  
148 gemeldeten Mengenangaben der einzelnen Wirkstoffgruppen lassen sich jedoch keiner  
149 Tierart zuordnen, da die meisten Wirkstoffe in Präparaten enthalten sind, die für mehrere  
150 Tierarten zugelassen sind. Eine Unterteilung in Präparate, die für Lebensmittel liefernde  
151 Tiere bzw. für nicht Lebensmittel liefernde Tiere zugelassen sind, ist wiederum möglich.  
152 Das Ziel dieser Studie war es, den aktuellen Wissenstand in Hinblick auf Antibiotikaeinsatz  
153 und Resistenzentwicklung bei TÄ im Kleintierbereich in Bayern zu untersuchen sowie Daten  
154 zum Antibiotikaeinsatz bei Hund und Katze in dieser Gruppe zu sammeln und zu prüfen, ob  
155 und wie sich dieser seit Novellierung der TÄHAV im März 2018 verändert hat.

156

#### 157 Material und Methoden

158 Mittels zweier anonymisierter Online-Umfragen wurden 2017 und 2020 TÄ in Bayern, zu  
159 deren Patienten Hunde und Katzen zählen, zur Anwendung von AB und zur Einschätzung  
160 der Resistenzsituation befragt. Zur Erstellung der Umfragen wurde 2017 die Software  
161 UNIPARK (© UNIPARK, QuestBack GmbH, Köln, Deutschland) und 2020 die Software  
162 EvaSys (© evasys GmbH, Lüneburg, Deutschland) verwendet. Um die Vergleichbarkeit der  
163 beiden Umfragen zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, die Fragen zu beiden  
164 Zeitpunkten auf dieselbe Art und Weise zu stellen. Zusätzlich wurden 2020 einige Fragen  
165 hinzugefügt und separat ausgewertet.

166 Der Fragebogen umfasste Fragen (2017: n = 16; 2020: n = 22) zu Demografie,  
167 Tätigkeitsgebiet und Berufserfahrung, den häufigsten vom Umfrageteilnehmer/-in systemisch  
168 bei Hund und Katze angewendeten AB, Einschätzung der Resistenzsituation in der  
169 Kleintiermedizin sowie zum Einsatz von AB mit oder ohne mikrobiologischer Untersuchung  
170 bei verschiedenen klinischen Indikationen. 2020 wurden außerdem Fragen zu Indikationen  
171 zur Anfertigung eines Resistenztests und den persönlichen Einflussfaktoren für die Auswahl  
172 eines AB hinzugefügt. Der Fragebogen von 2020 ist im Zusatzmaterial (Zusatz-Abb. 1)  
173 einsehbar.

174 Es wurden Fragen mit Einfach- und Mehrfachauswahl, mit Antwortauswahl aus Dropdown-  
175 Listen, skalierte Fragen mit kontinuierlichen Skalen sowie halboffene Textfelder verwendet.  
176 Einladungen zur Teilnahme an der Umfrage wurden per E-Mail, Newsletter der Bayerischen  
177 Landestierärztekammer (BLTK), über soziale Medien und 2017 zusätzlich mit Flyern auf  
178 Tagungen verteilt. Über einen Einladungslink oder QR-Code konnten die TÄ direkt zu der  
179 Umfrage gelangen. Die Teilnahme war freiwillig und anonymisiert. Die Bestätigung einer  
180 entsprechenden Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Umfrage sowie die  
181 Datenschutzinformation gemäß Art. 13 DSGVO war dem Fragebogen vorangestellt. Die  
182 Umfragen waren jeweils von September 2017 bis Januar 2018 sowie von Juli bis Oktober  
183 2020 online.

184 Die Studie wurde der Ethikkommission der Tierärztlichen Fakultät der LMU zur Beurteilung  
185 vorgelegt und von dieser genehmigt (AZ 220-17-06-2020).

186

#### 187 **Statistische Auswertung**

188 Die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel (2007) und der statistischen Software  
189 R (Version 4.0.3 (2020-10-10)) [13].

190 Es wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt und absolute Zahlen (n) sowie relative  
191 Häufigkeiten in Prozent ermittelt. Bei numerischen Daten wurde der Shapiro-Wilk-Test  
192 durchgeführt, um auf Normalverteilung zu testen. Nicht normal verteilte Daten (Alter der  
193 Teilnehmer/-innen, skalierte Fragen) wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen sowie  
194 Median (m) und Interquartilsabstand (IQA) berechnet. Die Ergebnisse beider Umfragen  
195 wurden mittels Fisher's-Exact-Test auf Unabhängigkeit untersucht. Um die  
196 Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art (Type 1 Error) durch multiples Testen zu  
197 reduzieren, wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  festgelegt. P-Werte zwischen 0,01 und  
198 0,05 wurden als Trend interpretiert. Eine Bonferroni-Korrektur wurde nicht durchgeführt, da  
199 sie sehr konservativ ist und bei kleiner Anzahl an Daten in dieser Studie die  
200 Wahrscheinlichkeit des Fehlers zweiter Art (Type 2 Error) steigen würde.

201 Die Teilnehmer/-innen wurden gebeten, bei 26 verschiedenen klinischen Indikationen  
202 anzugeben, ob sie ein systemisch verabreichtes Antibiotikum anwenden und ob sie dieses  
203 mit oder ohne Durchführung einer mikrobiologischen Untersuchung (Mibi) tun. Für die  
204 jeweilige Indikation sollte zwischen 4 Antwortmöglichkeiten ausgewählt werden: „*Ja, ich*  
205 *wende ein AB mit Mibi an*“, „*Ja, ich wende ein AB ohne Mibi an*“, „*Ja, ich wende ein AB an*  
206 *und leite eine Mibi ein*“ oder „*Nein, ich wende kein AB an*“. Die Teilnehmer/-innen hatten die  
207 Wahl, eine Indikation unbeantwortet zu lassen, wenn sie diese in ihrer Praxis oder Klinik  
208 nicht behandelten oder durchführten (bspw. operative Eingriffe). Für Indikationen mit mehr  
209 als 25 % Enthaltungen („keine Angabe“) in einer der beiden Umfragen wurden die Werte  
210 unter Nicht-Berücksichtigung der Enthaltungen erneut ausgewertet.

211

#### 212 **Ergebnisse**

##### 213 **Demografie**

214 Die 1. Umfrage 2017 wurde von 242 Teilnehmern/-innen beendet, wovon 4 Fragebögen  
215 ausgeschlossen wurden, da die Teilnehmer/-innen angaben, ausschließlich andere Tiere als  
216 Hunde und Katzen zu behandeln. 2020 nahmen 170 TÄ teil, von denen 160 die Umfrage  
217 beendeten. Somit wurden insgesamt 398 Fragebögen ausgewertet, 238 von 2017 und 160  
218 von 2020.

219 4,4 % (n = 7) der Teilnehmer/-innen von 2020 hatten bereits an der ersten Umfrage  
220 teilgenommen; 33,8 % (n = 54) waren sich bei der Frage nach wiederholter Teilnahme nicht  
221 sicher.

222 Die meisten Teilnehmer/-innen waren weiblich (2017: 74,5 %, n = 175; 2020: 76,3 %,  
 223 n = 119) ( $p = 0,721$ ), 7 Teilnehmende gaben kein Geschlecht an. Das durchschnittliche Alter  
 224 betrug 2017 44 Jahre (IQA = 17,75); 2020 lag es bei 46 Jahren (IQA = 20,00) ( $p = 0,312$ ).  
 225 Die Verteilung der Teilnehmer/-innen auf die Tätigkeitsbereiche sowie die Angaben zur  
 226 Berufserfahrung sind in Tab. 1 aufgelistet.

227

228 Tab. 1 Tätigkeitsbereiche und Berufserfahrung der Teilnehmer/-innen. \*Mehrfachnennungen  
 229 möglich

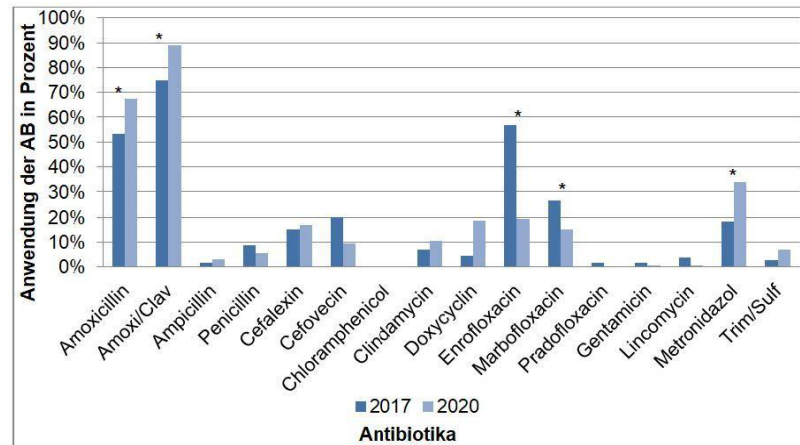
230 Table 1 Type of practice and level of experience of the participants. \*Multiple answers  
 231 possible

	2017	2020	
Tätigkeitsbereiche*	n (%)	n (%)	p-Wert
Klinik	46 (19,3)	33 (20,6)	0,789
Praxis	190 (79,8)	127 (79,4)	1,000
Fahrpraxis	58 (24,2)	25 (15,6)	0,044
Berufserfahrung*			
Praktizierender Tierarzt (> 2 Jahre)	171 (71,8)	116 (72,5)	0,910
Intern/Assistent (< 2 Jahre)	20 (8,4)	21 (13,1)	0,134
Fachtierarzt	52 (21,8)	30 (18,8)	0,528
Resident/Diplomate	8 (3,4)	10 (6,2)	0,219

#### 232 Anwendung von Antibiotika

233 Die drei am häufigsten zur systemischen Therapie beim Kleintier angewendeten AB waren  
 234 2017 Amoxicillin/Clavulansäure, Enrofloxacin und Amoxicillin. 2020 wurden  
 235 Amoxicillin/Clavulansäure, Amoxicillin und Metronidazol am häufigsten genannt.  
 236 Cephalosporine der 3. und 4. Generation gehörten 2017 bei 20,2 % der TÄ zu den 3  
 237 häufigsten bei Hunden und Katzen angewendeten AB; 2020 bei 9,4 %. Fluorchinolone  
 238 wurden 2017 von 80,3 % der TÄ häufig angewendet; 2020 gaben dies nur noch 33,1 % an.  
 239 Ein signifikanter Rückgang der Anwendung wurde für Cefovecin, Enrofloxacin und  
 240 Marbofloxacin angegeben, eine signifikante Zunahme für Amoxicillin,  
 241 Amoxicillin/Clavulansäure, Doxycyclin und Metronidazol (Abb. 1, Tab. 2).

242



243 Abb.1 Häufigste zur systemischen Therapie angewendete Antibiotika in 2017 und 2020.

244 \*Signifikanter Unterschied zwischen 2017 und 2020.

246 Amoxi/Clav = Amoxicillin/Clavulansäure, Trim/Sulf = Trimethoprim/Sulfonamid.

247 Quelle: K. Mohr.

248 Fig. 1: Most commonly used antibiotics for systemic therapy in 2017 and 2020. \*Significant  
249 difference between 2017 and 2020. Amoxi/Clav = Amoxicillin/Clavulanic acid,

250 Trim/Sulf = Trimethoprim/Sulfonamid. Source: K. Mohr

251 Tab. 1 Häufigste zur systemischen Therapie angewendete Antibiotika in 2017 und 2020.

252 Table 1 Most commonly used antibiotics for systemic therapy in 2017 and 2020.

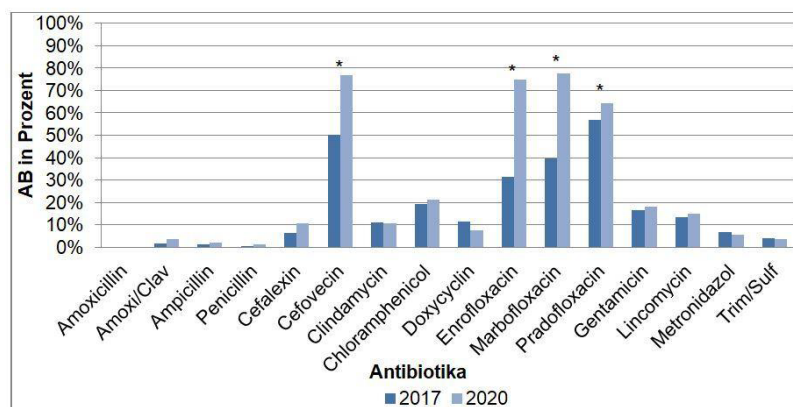
Antibiotika	2017 n (%)	2020 n (%)	p-Wert
Amoxicillin	127 (53,4)	108 (67,5)	<b>0,005</b>
Amoxicillin/Clavulansäure	178 (74,8)	142 (88,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Ampicillin	4 (1,7)	5 (3,1)	0,494
Penicillin	21 (8,8)	9 (5,6)	0,253
Cefalexin	36 (15,1)	27 (16,9)	0,675
Cefovecin	48 (20,2)	15 (9,4)	<b>0,005</b>
Chloramphenicol	1 (0,4)	0 (0,0)	1,00
Clindamycin	17 (7,1)	17 (10,6)	0,273
Doxycyclin	11 (4,6)	30 (18,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Enrofloxacin	135 (56,7)	31 (19,4)	<b>&lt; 0,001</b>
Marbofloxacin	63 (26,5)	24 (15,0)	<b>0,007</b>
Pradofloxacin	4 (1,7)	0 (0,0)	0,152
Gentamicin	4 (1,7)	1 (0,6)	0,652
Lincomycin	9 (3,8)	1 (0,6)	0,055
Metronidazol	43 (18,1)	54 (33,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Trimethoprim/Sulfonamid	7 (2,9)	11 (6,9)	0,084

253 Bei der Frage, welche AB als Reservesubstanz eingestuft würden, wurde bei beiden

254 Umfragen am häufigsten Cefovecin, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Pradofloxacin und



255 Chloramphenicol ausgewählt. 2020 wurden Cefovecin, Enrofloxacin und Marbofloxacin von  
 256 signifikant mehr Teilnehmern/-innen als Reservesubstanz genannt als 2017 (Abb. 2, Tab. 3).



257  
 258 Abb. 2 Häufigste als Reservesubstanz eingestufte Antibiotika in 2017 und 2020.

259 \*Signifikanter Unterschied zwischen 2017 und 2020.

260 Amoxi/Clav = Amoxicillin/Clavulansäure, Trim/Sulf = Trimethoprim/Sulfonamid.

261 Quelle: K. Mohr

262 Fig. 2 Antibiotics most commonly classified as last resort antibiotics in 2017 and 2020.

263 \*Significant difference between 2017 and 2020. Amoxi/Clav = Amoxicillin/Clavulanic acid,

264 Trim/Sulf = Trimethoprim/Sulfonamid. Source: K. Mohr

265 Tab. 3 Häufigste als Reservesubstanz eingestufte Antibiotika in 2017 und 2020.

266 Table 3 Antibiotics most commonly classified as last resort antibiotics in 2017 and 2020.

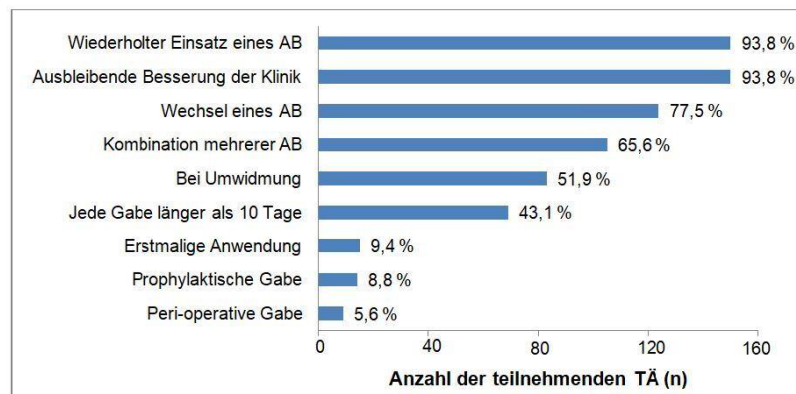
Antibiotika	2017 n (%)	2020 n (%)	p-Wert
Amoxicillin	0	0	1,00
Amoxicillin/Clavulansäure	4 (1,7)	6 (3,8)	0,210
Ampicillin	3 (1,3)	3 (1,9)	0,688
Penicillin	1 (0,4)	2 (1,2)	0,567
Cefalexin	15 (6,3)	17 (10,6)	0,135
Cefovecin	119 (50,0)	123 (76,9)	< 0,001
Chloramphenicol	46 (19,3)	34 (21,2)	1,00
Clindamycin	26 (10,9)	17 (10,6)	1,00
Doxycyclin	27 (11,3)	12 (7,5)	0,232
Enrofloxacin	75 (31,5)	120 (75,0)	< 0,001
Marbofloxacin	94 (39,4)	124 (77,5)	< 0,001
Pradofloxacin	135 (56,7)	103 (64,4)	0,145
Gentamicin	39 (16,4)	29 (18,1)	0,685
Lincomycin	32 (13,4)	24 (15,0)	0,662
Metronidazol	16 (6,7)	9 (5,6)	0,834
Trimethoprim/Sulfonamide	10 (4,2)	6 (3,8)	1,00

267 Die Teilnehmer/-innen wurden gebeten, bei 26 verschiedenen klinischen Indikationen  
 268 anzugeben, ob sie ein systemisch verabreichtes Antibiotikum anwenden und ob sie dieses  
 269 mit oder ohne Durchführung einer mikrobiologischen Untersuchung (Mibi) anwenden. Einen  
 270 statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Umfragen gab es bei insgesamt  
 271 11 der 26 abgefragten Indikationen, bei 7 weiteren lag  $p < 0,05$ , was als Trend interpretiert  
 272 wurde. Bei insgesamt 7 der 26 Indikationen gab es in mindestens einer der beiden Umfragen  
 273  $> 25\%$  Enthaltungen, weshalb die Werte unter Nicht-Berücksichtigung der Enthaltungen  
 274 erneut ausgewertet wurden. Hierbei gab es 2/7 Indikationen, die weiterhin einen statistisch  
 275 signifikanten Unterschied aufwiesen („Meningitis, Enzephalitis“, und „Organbiopsie“); 4/7  
 276 blieben statistisch nicht signifikant („OP des Magen-Darm-Trakts“, „Arthritis“, „Orthopädische  
 277 Eingriffe“ und „Einsetzen einer Endoprothese“) und 1/7 war ohne Berücksichtigung der  
 278 Enthaltungen nicht mehr statistisch signifikant („OP  $> 2$  Stunden“). Die Ergebnisse sind in  
 279 (Zusatz-Tab. 1) zusammengefasst.

280

#### 281 Anfertigung eines Antibigramms

282 Als wichtigste Gründe für die Anfertigung eines Antibigramms wurden 2020 die AB-Gabe  
 283 bei Reinfektion sowie bei ausbleibender Besserung der Klinik trotz AB-Gabe genannt,  
 284 weiterhin bei Wechsel eines AB, bei kombinierter Anwendung von mehreren AB für eine  
 285 Indikation und bei Umwidmung (Abb. 3).

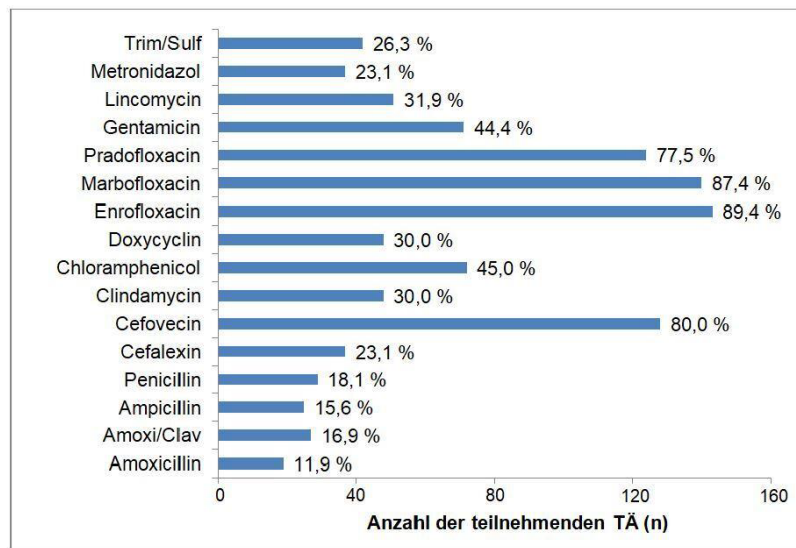


286

287 Abb. 3 Indikationen für die Anfertigung eines Antibigramms (2020). Quelle: K. Mohr

288 Fig. 3 Indications for microbial sensitivity testing (2020). Source: K. Mohr

289 Die Teilnehmer/-innen 2020 gaben weiterhin an, die Anfertigung eines Antibigramms  
 290 besonders bei Einsatz von Enrofloxacin, Marbofloxacin, Cefovecin und Pradofloxacin für  
 291 sinnvoll zu halten (Abb. 4).



292

293 Abb. 4 Antibiotika, für deren Anwendung ein Antibiogramm als sinnvoll erachtet wird (2020).

294 Quelle: K. Mohr.

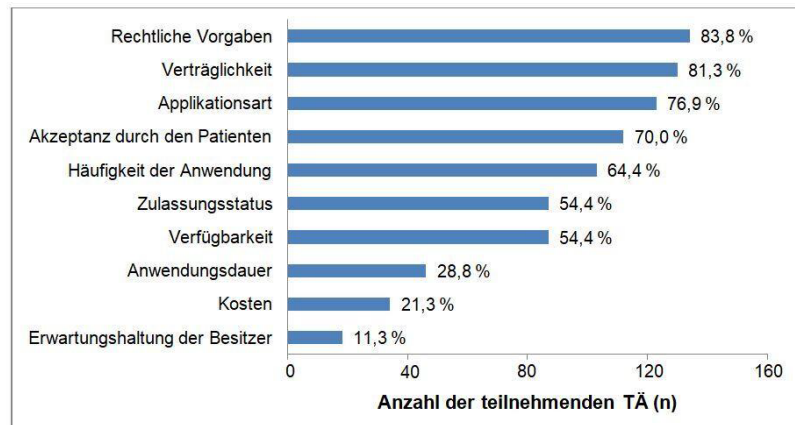
295 Fig. 4 Antibiotics, for that a microbial sensitivity test before usage is considered reasonable

296 (2020). Source: K. Mohr.

297 **Auswahl eines Antibiotikums**

298 Die Wahl eines AB wurde 2020 bei 83,8 % der TÄ durch rechtliche Vorgaben beeinflusst;  
 299 gefolgt von Verträglichkeit und Applikationsart. Die Erwartungshaltung der Besitzer sowie die  
 300 Kosten schienen nur für 11,3 % bzw. 21,3 % der TÄ ein Einflussfaktor bei der Wahl des AB  
 301 zu sein (Abb. 5).

302 Einen signifikanten Unterschied zwischen den Antworten von in Klinik und Praxis tätigen TÄ  
 303 gab es für den Faktor „Häufigkeit der Anwendung“ (Praxis 86,4 %, Klinik 13,6 %,  $p = 0,004$ ).  
 304 Der Unterschied zwischen in Klinik und Praxis tätigen TÄ bei dem Einflussfaktor „Akzeptanz  
 305 durch den Patienten“ (Praxis 83,8 %, Klinik 16,2 %,  $p = 0,045$ ) war zwar nicht signifikant,  
 306 dennoch schien dieser Punkt für TÄ aus der Praxis tendenziell ( $p < 0,05$ ) eine höhere  
 307 Bedeutung zu haben, als für TÄ, die in der Klinik tätig sind. Bei den restlichen abgefragten  
 308 Einflussfaktoren gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden  
 309 Gruppen.



310

311 Abb. 5 Einflussfaktoren auf die Auswahl eines Antibiotikums (2020). Quelle: K. Mohr.

312 Fig. 5 Influencing factors on the choice of antibiotics (2020). Source: K. Mohr.

313 **Einschätzung der Resistenzsituation**

314 Die Teilnehmer/-innen wurden gebeten, einige Aussagen mittels skaliertes Antwortoptionen  
 315 zu bewerten (Skala 0–10; 0 = „Trifft überhaupt nicht zu“, 10 = „Trifft sehr zu“). Die Frage, ob  
 316 es ein Resistenzproblem in der Kleintiermedizin gibt, wurde 2017 im Median mit 6 (IQA = 4);  
 317 2020 mit 7 (IQA = 4) ( $p = 0,834$ ) beantwortet. Die Frage, ob TÄ ein erhöhtes Risiko haben,  
 318 resistente Erreger zu tragen, wurde 2017 im Median mit 8 (IQA = 4,75) bewertet; 2020 mit 7  
 319 (IQA = 4) ( $p = 0,901$ ). Desweiteren gaben die TÄ an, eher selten Handschuhe bei der  
 320 Anwendung von Antibiotika (Tabletten verabreichen, Injektionslösung aufziehen oder  
 321 applizieren) zu tragen (2017:  $m = 1$ , IQA = 2; 2020:  $m = 0$ ; IQA = 2) ( $p = 0,001$ ). 2020 wurden  
 322 die Teilnehmer/-innen zusätzlich gefragt, wie verantwortungsbewusst sie ihren Umgang mit  
 323 AB hinsichtlich Resistenzvermeidung auf einer Skala von 0–10 einschätzen würden. Im  
 324 Durchschnitt bewerteten die Teilnehmer/-innen diesen mit 8 (IQA = 2).

325 **Bekanntheit der Leitlinien**

326 76,9 % ( $n = 183/238$ ) der teilnehmenden TÄ gaben 2017 an, die AB-Leitlinien der  
 327 Bundestierärztekammer (BTK) zu kennen; 2020 gaben dies 90,6 % ( $n = 145/160$ ) ( $p = 0,001$ )  
 328 an. Die AB-Leitlinien der Federation of European Companion Animal Veterinary Associations  
 329 (FECAVA) kannten 2017 34,9 % ( $n = 83/238$ ) und 2020 41,4 % ( $n = 65/160$ ) ( $p = 0,130$ ) der  
 330 TÄ. Die Novellierung der TÄHAV im März 2018 gaben 96,2 % ( $n = 154/160$ ) der Teilnehmer/-  
 331 innen 2020 als bekannt an.

332

333

334 Diskussion

335 Die Umfrage zeigt einen signifikanten Rückgang des Einsatzes der als besonders  
336 bedeutsam für die Humanmedizin eingeordneten Fluorchinolone und Cephalosporine der  
337 3./4. Generation bei den an der Umfrage teilnehmenden TÄ in Bayern. Da Präparate, die die  
338 oben genannten antibiotisch wirksamen Stoffe enthalten, in der Novellierung der TÄHAV im  
339 März 2018 durch das Umwidmungsverbot und die Antibigrammpflicht stärker reglementiert  
340 werden (§§ 12b, 12c, TÄHAV) [10], könnte dieser Rückgang auf die Novellierung der TÄHAV  
341 zurückzuführen sein, was sich auch in der Abgabemengenerfassung durch das BVL  
342 erkennen lässt [12]. Andererseits ist eine signifikante Zunahme des Einsatzes von  
343 Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Doxycyclin und Metronidazol bei den  
344 Umfrageteilnehmern/-innen zu verzeichnen, welcher sich bei den Penicillinderivaten  
345 zumindest teilweise auch in der Abgabemengenerfassung nachvollziehen lässt. Die vorher  
346 rückläufigen Abgabemengen stiegen von rund 269 t in 2017 auf 271 t in 2018, dem Jahr der  
347 Novellierung der TÄHAV, an; bereits 2019, dem zum Zeitpunkt der Auswertung der Umfrage  
348 letzten Jahr der Erfassung, fiel die Abgabemenge der Penicillinderivate jedoch auf  
349 2634 t [12].

350 Das Wirkspektrum des Aminopenicillins Amoxicillin [14, 15] lässt sich durch die Kombination  
351 mit dem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor Clavulansäure noch erweitern [15] und ist vergleichbar mit  
352 dem Wirkspektrum von Cephalosporinen der 3./4. Generation [14, 15] und Fluorchinolonen  
353 [15]. Letztere sind den Aminopenicillinen insbesondere durch ihre Wirksamkeit gegen  
354 intrazelluläre Keime und Mykoplasmen sowie ihre bislang gute Resistenzlage überlegen [15].  
355 Im Gegensatz zu den Aminopenicillinen wirken sie, mit Ausnahme von Pradofloxacin, jedoch  
356 nicht gegen obligat anaerobe Keime [15]. Das ähnliche Wirkspektrum erklärt vermutlich den  
357 zunehmenden Einsatz der Aminopenicilline, welche anstelle von Fluorchinolonen und  
358 Cephalosporinen eingesetzt werden. Hinzu kommt, dass der Einsatz dieser beiden AB-  
359 Klassen durch die in der Novellierung der TÄHAV eingeführten Antibigrammpflicht deutlich  
360 erschwert wurde: Es müssen für die Erregerisolierung geeignete Proben entnommen und  
361 „die isolierten bakteriellen Erreger auf ihre Empfindlichkeit gegen antibakteriell wirksame  
362 Stoffe“ (§ 12d, Absatz 1, Satz 1, Nummer 1 und 3, TÄHAV) [10] untersucht werden, was  
363 sowohl mit einem zeitlichen Aufwand als auch mit erhöhten Kosten für den Tierbesitzer  
364 verbunden ist. Durch die stärkere Reglementierung dieser Wirkstoffgruppen in der TÄHAV ist  
365 außerdem ein gesteigertes Bewusstsein für die Resistenzproblematik bei TÄ und somit ein  
366 eher restriktiver Einsatz der relevanten AB-Klassen denkbar.

367 Der vermehrte Einsatz von Doxycyclin bei den Umfrageteilnehmern/-innen 2020 spiegelt  
368 sich, anders als bei den Penicillinen, allerdings nicht in der Abgabemengenerfassung der AB  
369 wider. Hier ist ein Rückgang der abgegebenen Tetracycline von rund 188 t 2017 auf rund  
370 148 t in 2020 [16] zu verzeichnen [12]. Da bei den AB-Klassen jedoch keine Zuordnung zu

371 einzelnen Tierarten möglich ist, ist ein geringer Anstieg des Einsatzes von Doxycyclin bei  
372 Hund und Katze in den vergangenen Jahren bei zeitgleichem Rückgang bei anderen  
373 Tierarten nicht auszuschließen. Doxycyclin wird bei Kleintieren häufig zur Therapie von  
374 systemischen Infektionen mit obligat intrazellulären Pathogenen wie *Anaplasma*, *Chlamydia*,  
375 *Ehrlichia*, *Rickettsia* oder auch *Mycoplasma* eingesetzt [15, 17]. Diese Infektionserreger  
376 spielen auch in Deutschland eine zunehmend wichtige Rolle, begünstigt durch den  
377 vermehrten Reiseverkehr und Import von Hunden und Katzen aus endemischen Gebieten  
378 sowie den in Europa fortschreitenden Klimaveränderungen [18, 19].  
379 Der Anstieg des Einsatzes von Metronidazol bei den teilnehmenden TÄ lässt sich mit der  
380 Abgabemengenerfassung der AB nicht vergleichen, da die Angabe für dieses AB aufgrund  
381 einer geringen Anzahl von Herstellern nicht erlaubt ist, um das Geschäfts- und  
382 Betriebsgeheimnis zu wahren [12]. Metronidazol wird zur Behandlung von anaeroben  
383 Infektionen eingesetzt, unter anderem gegen Clostridien- oder Giardien-induzierte  
384 Enteritiden sowie zur Behandlung von Dysbiosen bei chronisch-entzündlichen  
385 Darmerkrankungen (IBD) [14]. Aktuelle Untersuchungen, die sich mit der Ätiologie des  
386 kaninen akuten hämorrhagischen Durchfallsyndroms (AHDS) beschäftigen, konnten zeigen,  
387 dass *Clostridium perfringens* hier ebenfalls eine Rolle zu spielen scheint [20, 21]. Studien  
388 ergaben allerdings, dass die Gabe von Metronidazol zusammen mit Amoxicillin-  
389 Clavulansäure keine Verbesserung der klinischen Symptome bei AHDS bewirkt [22, 23].  
390 Eine weitere Erklärung für den zunehmenden Einsatz von Metronidazol könnte sein, dass  
391 dieses AB von einigen TÄ als Ersatz für Tylosin verwendet wird, welches in manchen Fällen  
392 für die Therapie von chronischem Durchfall beim Hund empfohlen wurde [24]. Die  
393 Anwendung von Tylosin beim Hund entspricht allerdings nicht den Zulassungsbedingungen  
394 und muss für den Einsatz beim Kleintier umgewidmet werden [25]. Mittlerweile ist auch  
395 bekannt, dass es durch den Einsatz von Tylosin zu einer signifikanten Dysbiose des  
396 Darmmikrobioms bei Hunden kommen kann, welche auch Wochen nach dem Absetzen des  
397 AB noch bestehen bleibt [26].  
398 Die AB Cefovecin, Enrofloxacin und Marbofloxacin wurden 2020 von signifikant mehr  
399 Teilnehmern/-innen als Reservesubstanz eingestuft als 2017. Dies ist möglicherweise  
400 ebenfalls auf den positiven Einfluss der Novellierung der TÄHAV Anfang 2018  
401 zurückzuführen, da hier der Einsatz der genannten AB stärker reglementiert wurde (§ 12c,  
402 Absatz 1, Satz 2, Nummer 5, TÄHAV) [10] und diese somit bei noch mehr TÄ als sparsam  
403 einzusetzende Substanzen ins Bewusstsein gebracht wurden.  
404 Der Begriff „Reserve-Antibiotikum“ wird zwar häufig verwendet, es gibt jedoch keine  
405 einheitliche Definition dafür. Die WHO hat unter anderem die AB-Klassen in 3  
406 Verantwortungsgruppen eingeteilt: „Access, Watch and Reserve“ [27]. Die in der  
407 Novellierung der TÄHAV reglementierten Gruppen sind laut dieser Einteilung der „Watch“-

408 Gruppe zugeordnet und sollten „nur für spezifische, limitierte Indikationen“ eingesetzt werden  
409 [28]. Ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet ist Lincomycin, welches 2017 von nur 13,4 % und  
410 2020 von lediglich 15,0 % der Teilnehmer/-innen als Reservesubstanz eingestuft wurde,  
411 allerdings auch nur selten eingesetzt wurde. Streng genommen ist jedoch keines der in der  
412 Umfrage aufgelisteten AB ein sogenanntes „Reserve-AB“, da die der „Reserve“-Gruppe  
413 zugeteilten AB der Humanmedizin vorbehalten sind. Da die AB, die der „Watch“-Gruppe  
414 angehören (Fluorchinolone, Cephalosporine 3./4. Generation, Lincomycin), den in der  
415 Veterinärmedizin am stärksten reglementierten AB-Klassen entsprechen, kann man diese,  
416 für die Humanmedizin besonders wichtigen Wirkstoffe dennoch als Reservesubstanzen der  
417 Veterinärmedizin interpretieren. Die Einteilung der AB-Klassen durch die WHO ist jedoch in  
418 erster Linie auf die Humanmedizin anzuwenden, weshalb die World Organisation for Animal  
419 Health (OIE) eine ähnliche Einteilung für Lebensmittel liefernde Tiere in „Veterinary  
420 Important“, „Veterinary Highly Important“ sowie „Veterinary Critically Important“ vornimmt.  
421 Fluorchinolone und Cephalosporine der 3./4. Generation sind hier der letztgenannten Gruppe  
422 zugeordnet [29]. Eine weitere mögliche Klassifizierung führt die Europäische  
423 Arzneimittelagentur (EMA) an, die die AB-Klassen nach dem Risiko für den Menschen durch  
424 Resistenzselektion in der Veterinärmedizin in 4 Kategorien („Avoid, Restrict, Caution und  
425 Prudence“) einteilt [30].  
426 Diese Einschätzung spiegelt sich auch in der 2020 neu hinzugefügten Frage wider, bei  
427 welchen AB-Klassen die TÄ die Anfertigung eines Antibiogramms für sinnvoll hielten. Die  
428 Mehrheit der teilnehmenden TÄ hielt die Anfertigung eines Antibiogramms bei  
429 Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3./4. Generation für empfehlenswert, was seit  
430 Novellierung der TÄHAV 2018 auch gesetzlich vorgeschrieben ist (§ 12c, Absatz 1, Satz 2,  
431 Nummer 5, TÄHAV) [10]. Desweiteren wurden von fast der Hälfte der Teilnehmer/-innen  
432 Chloramphenicol und Gentamicin als Reservesubstanzen genannt, welche laut WHO der  
433 „Access“-Gruppe zugeteilt sind [27] und bislang über eine relativ günstige Resistenzlage  
434 verfügen [15]. Allerdings sollte Gentamicin aufgrund des hohen Potentials für  
435 Nebenwirkungen bei der systemischen Anwendung nur bei schweren Infektionen und bei  
436 durch ein Antibiogramm nachgewiesenen Gentamicin-empfindlichen Erregern angewendet  
437 werden [15, 31]. Chloramphenicol verfügt im Vergleich dazu über weniger Nebenwirkungen  
438 bei Hund und Katze, kann jedoch beim Menschen eine irreversible aplastische Anämie  
439 auslösen, weshalb die Anwendung dieses AB bei Lebensmittel-liefernden Tieren strengstens  
440 untersagt ist [15, 31]. Beim Tier kann hingegen, insbesondere bei Langzeittherapien, eine  
441 dosisabhängige, reversible Knochenmarksuppression beobachtet werden [31]. Das AB wird  
442 vor allem in der Leber über Konjugation mit Glukuronsäure metabolisiert und wird zu ca.  
443 80 % als inaktiver Metabolit über die Niere eliminiert [15, 31]. Allerdings läuft der Vorgang  
444 der Glukuronidierung bei der Katze nur eingeschränkt ab, sodass ca. 25 % oder mehr

445 unverändert über den Harn ausgeschieden werden [15, 31]. Aufgrund der hochgradigen  
446 Toxizität von Chloramphenicol für den Menschen sollte dieses AB beim Tier mit Vorsicht  
447 eingesetzt und direkter Kontakt mit dem Medikament oder dem Harn des Tieres vermieden  
448 werden. Demzufolge ist auch für Chloramphenicol eine strenge Indikationsstellung und die  
449 Anfertigung eines AntibioGRAMMS zu empfehlen.

450 Bei vielen der abgefragten Indikationen für den AB-Einsatz gab es statistisch signifikante  
451 Unterschiede in den Antworten zwischen 2017 und 2020. Insgesamt wurde 2020 häufiger ein  
452 AB in Kombination mit einer mikrobiologischen Untersuchung verabreicht oder bei vielen  
453 Indikationen häufiger auf den Einsatz eines AB verzichtet als 2017. Die Entscheidung der  
454 Teilnehmer/-innen, bei verschiedenen Indikationen ein AB (mit oder ohne Mibi) zu  
455 verabreichen, ist allerdings nicht immer konform mit den publizierten Leitlinien und  
456 Therapieempfehlungen. So beispielsweise bei der Indikation „Kastration“, bei der fast die  
457 Hälfte der Befragten angab (2017: 47,5 %; 2020: 41,9 %), ein AB ohne Mibi zu verabreichen;  
458 ein weiterer Teil (2017: 36,1 %; 2020: 47,5 %) gab an, auf ein AB zu verzichten. Laut den  
459 publizierten evidenzbasierten Empfehlungen [7, 8] handelt es sich bei der Kastration um  
460 einen Routineeingriff und eine saubere Wunde, wobei die postoperative Komplikationsrate  
461 bei 2,5–6 % liegt und somit keine Indikation für eine prophylaktische AB-Gabe gegeben ist,  
462 solange die Regeln der Asepsis befolgt werden und keine weiteren negativen  
463 Einflussfaktoren (bspw. eine bestehende Infektion) zu Grunde liegen [4, 6-8]. Ebenfalls nicht  
464 mit den Therapieempfehlungen übereinstimmend waren die Umfrageergebnisse der AB-  
465 Verabreichung bei einem Abszess. 2017 gaben 68,5 %, 2020 63,7 % der Teilnehmer/-innen  
466 an, hier eine systemische Antibiose zu verabreichen. In erster Linie ist die Drainage und das  
467 Spülen der Wundhöhle bei der Behandlung eines Abszesses von Bedeutung und eine  
468 antibiotische Therapie lediglich indiziert, wenn ein reduziertes Allgemeinbefinden, Gelenks-  
469 oder diffuse Gewebeteilnahme vorliegt oder es sich um einen immunsupprimierten  
470 Patienten handelt [4, 7, 9].

471 Bei der Frage, in welchen Situationen die TÄ die Anfertigung eines AntibioGRAMMS für  
472 sinnvoll halten, deckten sich die 5 am häufigsten ausgewählten Punkte mit dem Inhalt der  
473 AB-Leitlinien der BTK [3]. Überraschend ist dennoch, dass lediglich die Hälfte (51,9 %) der  
474 Teilnehmer/-innen 2020 die Anfertigung eines Resistenztests bei Umwidmung, also bei  
475 Anwendung eines Arzneimittels mit Abweichungen von den Zulassungsbedingungen, für  
476 sinnvoll hielt, obwohl dieser Punkt ebenfalls in den AB-Leitlinien aufgeführt und zudem für  
477 die Tierarten Hund und Katze durch § 12c, Satz 2, Nummer 4, TÄHAV rechtlich  
478 vorgeschrieben ist.

479 Desweiteren wurden die persönlichen Einflussfaktoren der teilnehmenden TÄ auf die  
480 Auswahl eines AB abgefragt. Interessant ist hierbei vor allem der signifikante Unterschied  
481 zwischen TÄ aus Klinik und Praxis. Für TÄ, die in der Praxis tätig sind, scheinen



482 insbesondere die Häufigkeit der Anwendung sowie die Akzeptanz durch den Patienten eine  
483 deutlich größere Rolle bei der Selektion eines AB zu spielen als für TÄ, die in einer Klinik  
484 arbeiten. Der Unterschied zwischen in Praxis und Klinik tätigen TÄ bei der Akzeptanz durch  
485 den Patienten war bei dem für diese Studie gewählten Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  zwar  
486 nicht signifikant, wurde aber als Trend ( $p < 0,05$ ) interpretiert. Eine Erklärung für diesen  
487 Unterschied zwischen beiden Gruppen könnte sein, dass Hunde und Katzen in Kliniken  
488 häufiger stationär behandelt werden und somit die parenterale Gabe eines AB möglich ist,  
489 bei der die Akzeptanz des Patienten eher eine untergeordnete Rolle spielt. Handelt es sich  
490 um eine orale Eingabe des AB, würde diese durch erfahrenes Klinikpersonal durchgeführt  
491 statt durch den Patientenbesitzer, der meist über weniger Erfahrung bei der  
492 Tabletteneingabe verfügt. Bei einem stationären Aufenthalt spielt auch die Häufigkeit der  
493 Anwendung keine Rolle, wohingegen die dreimal tägliche Gabe eines Medikaments für einen  
494 Tierbesitzer eine Herausforderung darstellen kann. Studien aus der Human- als auch der  
495 Tiermedizin belegen, dass die Compliance deutlich sinkt, je häufiger das Medikament  
496 eingenommen bzw. verabreicht werden muss [32-34]. TÄ, die in der Praxis tätig sind,  
497 müssen demnach diesen Faktoren bei der Auswahl eines AB deutlich mehr Bedeutung  
498 zukommen lassen, um die Besitzercompliance sicherzustellen, als TÄ, die in einer Klinik  
499 arbeiten. Der häufigste genannte Einflussfaktor auf die Wahl eines AB waren rechtliche  
500 Vorgaben, was darauf hindeutet, dass eine gesetzliche Reglementierung der Art und  
501 Anwendung von antimikrobiellen Substanzen, wie bspw. in der Novellierung der TÄHAV  
502 2018 erfolgt, eine wesentliche Grundlage für den verantwortungsvollen Umgang und somit  
503 die Vermeidung von Resistenzen darstellt.

504 Die Frage nach dem Vorliegen eines Resistenzproblems in der Kleintiermedizin wurde im  
505 Median mit 6 bzw. in der zweiten Umfrage 7 auf einer 11-Punkte-Skala bewertet, was  
506 daraufhin deutet, dass die teilnehmenden TÄ zwar von einem gewissen Resistenzdruck  
507 ausgehen, ihn aber nicht besonders hoch einschätzen. Studien zeigten jedoch, dass bei  
508 Skalen mit vielen Antwortoptionen eine niedrigere Punktzahl in Relation zur Obergrenze der  
509 Skala erzielt wird [35], sodass man hier von einem tendenziell höheren Median ausgehen  
510 könnte. Dennoch werden AB-Resistenzen bei Nutztieren wie Geflügel, Schweinen und  
511 Rindern medial häufiger diskutiert als AB-Resistenzen bei Haustieren, was auch bei TÄ zu  
512 einer verzerrten Wahrnehmung führen könnte und die Bedeutung der Entwicklung von  
513 Resistenzen im Haustierbereich geringer erscheinen lässt.

514 Die Mehrheit der Teilnehmer/-innen in beiden Jahren gab an, fast nie Handschuhe bei der  
515 Anwendung von AB zu tragen. Kimbel und Mitarbeiter (36) untersuchten die Kontamination  
516 der Hände und Arbeitsflächen bei experimentell nachgestellten Tätigkeiten, wie Tabletten  
517 Mörsern, Vorbereiten und Verabreichen von Infusionen sowie Anmischen von AB-  
518 Trockensäften. Dabei zeigte sich bei allen Tätigkeiten eine nachweisbare Kontamination [36].

519 Auch wenn nicht bekannt ist, ob durch diese Art der Exposition der Hände mit AB auch  
520 Resistenzen entstehen können, könnte sie zur Entstehung einer Kontaktdermatitis beitragen  
521 [37, 38].

522 Die Studie weist mehrere Limitationen auf. Eine Limitation ist die relativ geringe  
523 Teilnehmeranzahl. Laut einer von der BTK in Auftrag gegebenen Statistik zur Tierärzteschaft  
524 in der Bundesrepublik Deutschland waren in Bayern 2017 5781 und 2020 6189 TÄ als  
525 „tierärztlich tätig“ bei der BTK gemeldet, wovon 3827 (2017) bzw. 4113 (2020) praktisch, als  
526 niedergelassene TÄ, Praxisassistenten/-innen oder Praxisvertreter/-innen, arbeiteten. Eine  
527 genaue Zuordnung aller TÄ zu den von ihnen behandelten Tierarten lässt sich der Statistik  
528 nicht entnehmen [39, 40]. Die 238 Umfrageteilnehmer/-innen 2017 entsprechen damit 4,1 %  
529 der gesamten tierärztlich tätigen Tierärzteschaft in Bayern, bzw. 6,2 % der praktisch tätigen  
530 TÄ. Für die 160 Umfrageteilnehmer/-innen 2020 sind dies 2,6 %, bzw. 3,9 %. Eine weitere  
531 Limitation ist die Tatsache, dass 2020 nicht dieselben TÄ an der Befragung teilgenommen  
532 haben wie 2017. Lediglich 4,4 % gaben an, bereits an der ersten Umfrage teilgenommen zu  
533 haben, 33,8 % waren sich nicht sicher. Dadurch ist nicht sicher nachweisbar, dass sich das  
534 Verschreibungsverhalten der einzelnen TÄ durch die Novellierung der TÄHAV tatsächlich  
535 geändert hat und unklar, wie das Verschreibungsverhalten der Teilnehmer/-innen, die nur an  
536 der zweiten Umfrage teilgenommen haben, vor Änderung der TÄHAV war. Bei Einsatz eines  
537 Fragebogens sind außerdem selection bias zu beachten. Es ist möglich, dass die  
538 teilnehmenden TÄ besonderes Interesse am rationalen AB-Einsatz und Resistenzmonitoring  
539 hatten. Desweiteren können Teilnehmer/-innen eventuell, beeinflusst durch sozialen und  
540 beruflichen Druck, ihren Umgang mit AB positiver geschildert haben als tatsächlich  
541 zutreffend, sodass Antworten möglicherweise positiver ausfielen. Eine weitere Limitation  
542 betrifft die Frage, ob die Teilnehmer/-innen bei verschiedenen klinischen Indikationen ein AB  
543 mit oder ohne Mibi einsetzen würden. Die Indikationen wurden hier jeweils durch einen  
544 Überbegriff beschrieben, ohne weitere Details zu nennen. Jedoch kann ein Begriff wie  
545 beispielsweise „Magen-Darm-Infektion“ viele verschiedene Krankheitsbilder umfassen, die im  
546 Einzelfall, auch abhängig von den Symptomen und diagnostischen Befunden des Patienten,  
547 durchaus unterschiedliche Therapieansätze erfordern, einschließlich der Entscheidung für  
548 oder gegen einen AB-Einsatz. Für eine genauere Einschätzung des  
549 Verschreibungsverhaltens in Einzelfällen und dem Übereinstimmen der  
550 Therapieentscheidung mit den aktuellen Therapieempfehlungen wären weitere Studien mit  
551 detaillierten Fallbeispielen hilfreich.

552

553 **Fazit für die Praxis**

554 Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz von Fluorchinolonen und  
555 Cephalosporinen der 3. und 4. Generation bei Hund und Katze von 2017 auf 2020 bei den

556 Teilnehmern/-innen der Umfrage signifikant zurückgegangen ist. Diese Änderungen im  
557 Verschreibungsverhalten könnten Folgen der Novellierung der TÄHAV im Jahr 2018 sein, die  
558 ein Umwidmungsverbot sowie eine Antibigrammpflicht dieser AB-Klassen vorgibt.  
559 Desweiteren wurde 2020 bei vielen klinischen Indikationen häufiger auf ein AB verzichtet  
560 oder ein AB in Kombination mit einer bakteriologischen Untersuchung verabreicht als 2017,  
561 was auf einen zielgerichteteren AB-Einsatz schließen lässt.

562

563 Anmerkung

564 Inhalt der Arbeit mündlich vorgetragen bei der 29. Jahrestagung der Fachgruppe "Innere Medizin und  
565 klinische Labordiagnostik (InnLab)" der DVG 2021 sowie bei den "30. Bayerischen Tierärztetagen"

566 2021

567

568 Interessenkonflikt

569 Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

570

571 Literatur

572

- 573 1. Sir Alexander Fleming. Nobel Lecture. In: Nobel Media AB 2021; 2021, Wed. 31 Mar.  
574 Im Internet: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>; Stand:  
575 22.11.2021
- 576 2. Eurosurveillance editorial team. WHO member states adopt global action plan on  
577 antimicrobial resistance. Euro Surveill 2015; 20(21)
- 578 3. Bundestierärztekammer. Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell  
579 wirksamen Tierarzneimitteln. In, Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt; 2015
- 580 4. Federation of European Companion Animal Veterinary Associations (FECAVA).  
581 Guidelines on Antimicrobial resistance. In; 2019. Im Internet:  
582 <https://www.fecava.org/policies-actions/guidelines/>; Stand: 22.11.2021
- 583 5. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID).  
584 Guidelines. In; 2021; Im Internet: <https://iscaid.org/guidelines/>; Stand: 22.11.2021
- 585 6. Brissot H, Cercantes S, Guardabassi L et al. GRAM: Guidance for the rational use of  
586 antimicrobials: Recommendations for dogs and cats. 2nd. Aufl. France: Ceva Santé  
587 Animale; 2016
- 588 7. vetsuisse-fakultät, SVK, (GST) GSTuT et al. Therapieleitfaden für Tierärztinnen und  
589 Tierärzte; 2019
- 590 8. Jessen L, Damborg P, Spohr A et al. Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal  
591 Practice (2 nd edition); 2018
- 592 9. The University of Melbourne. Australian Veterinary Prescribing Guidelines. In; Im  
593 Internet: <https://vetantibiotics.fvas.unimelb.edu.au/>; Stand 22.11.2021
- 594 10. Bundestierärztekammer. Synopse zur zweiten Verordnung zur Änderung der  
595 Verordnung über tierärztliche Hausapotheken vom 21. Februar 2018 (BGBl. I S. 213-  
596 6). In; 2018, 21. Februar
- 597 11. Bundestierärztekammer. Die neue TÄHAV ist in Kraft. Deutsches Tierärzteblatt 2018;  
598 66 (4): 484-489
- 599 12. Wallmann J, Bode C., Köper L., Heberer T. Abgabemengenerfassung von Antibiotika  
600 in Deutschland 2019 Deutsches Tierärzteblatt 2020. 1102-1109
- 601 13. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. In. Boston, MA:  
602 RStudio, PBC; 2020

- 603 14. Giguère S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine; 2013. doi:10.1002/9781118675014
- 604
- 605 15. Abraham G, Ammer H, Bankstahl M et al. Lehrbuch der Pharmakologie und  
606 Toxikologie für die Veterinärmedizin. In: Löscher W, Richter A eds. 4., vollständig  
607 überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. doi:10.1055/b-004-  
608 129671
- 609 16. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Abgabemengen  
610 von Antibiotika in der Tiermedizin leicht gestiegen. In; 2021
- 611 17. del Castillo JRE. Tetracyclines. In Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine;  
612 2013: 257-268. doi:https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch15
- 613 18. Schäfer I, Kohn B, Volkmann M et al. Retrospective evaluation of vector-borne  
614 pathogens in cats living in Germany (2012-2020). Parasit Vectors 2021; 14: 123.  
615 doi:10.1186/s13071-021-04628-2
- 616 19. Schäfer I, Volkmann M, Beelitz P et al. Retrospective analysis of vector-borne  
617 infections in dogs after travelling to endemic areas (2007-2018). Vet Parasitol X 2019;  
618 2: 100015. doi:10.1016/j.vpoa.2019.100015
- 619 20. Leipzig-Rudolph M, Busch K, Prescott JF et al. Intestinal lesions in dogs with acute  
620 hemorrhagic diarrhea syndrome associated with netF-positive Clostridium perfringens  
621 type A. J Vet Diagn Invest 2018; 30: 495-503. doi:10.1177/1040638718766983
- 622 21. Sindern N, Suchodolski JS, Leutenegger CM et al. Prevalence of Clostridium  
623 perfringens netE and netF toxin genes in the feces of dogs with acute hemorrhagic  
624 diarrhea syndrome. J Vet Intern Med 2019; 33: 100-105.  
625 doi:https://doi.org/10.1111/jvim.15361
- 626 22. Unterer S, Strohmeyer K, Kruse BD et al. Treatment of Aseptic Dogs with  
627 Hemorrhagic Gastroenteritis with Amoxicillin/Clavulanic Acid: A Prospective Blinded  
628 Study. J Vet Intern Med 2011; 25: 973-979. doi:https://doi.org/10.1111/j.1939-  
629 1676.2011.00765.x
- 630 23. Ortiz V, Klein L, Channell S et al. Evaluating the effect of metronidazole plus  
631 amoxicillin-clavulanate versus amoxicillin-clavulanate alone in canine haemorrhagic  
632 diarrhoea: a randomised controlled trial in primary care practice. J Small Anim Pract  
633 2018; 59: 398-403. doi:10.1111/jsap.12862
- 634 24. Westermarck E, Skrzypczak T, Harmonien J et al. Tylosin-responsive chronic  
635 diarrhea in dogs. J Vet Intern Med 2005; 19: 177-186. doi:10.1892/0891-  
636 6640(2005)19<177:tcdid>2.0.co;2
- 637 25. VETIDATA. Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittel Anwendung,  
638 Toxikologie und Arzneimittelrecht. In; Im Internet: <https://www.vedidata.de/>; Stand:  
639 22.11.2021
- 640 26. Manchester AC, Webb CB, Blake AB et al. Long-term impact of tylosin on fecal  
641 microbiota and fecal bile acids of healthy dogs. J Vet Intern Med 2019; 33: 2605-  
642 2617. doi:10.1111/jvim.15635
- 643 27. World Health Organization. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for  
644 evaluation and monitoring of use. In. Geneva: World Health Organization; 2019
- 645 28. World Health Organization. Adopt AWaRe: Handle antibiotics with care. In; 2019; Im  
646 Internet: <https://adoptaware.org/>; Stand: 22.11.2021
- 647 29. World Organisation for Animal Health. OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary  
648 Importance. In; 2018; Im Internet: [https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/a-oie-list-  
649 antimicrobials-may2018.pdf](https://www.oie.int/app/uploads/2021/03/a-oie-list-antimicrobials-may2018.pdf); Stand: 05.02.2022
- 650 30. European Medicines Agency. Categorisation of antibiotics used in animals promotes  
651 responsible use to protect public and animal health. In; 2020; Im Internet:  
652 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/categorisation-antibiotics-  
653 used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health_en.pdf); Stand:  
654 05.02.2022
- 655 31. Plumb DC. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 6th. Aufl. Stockholm, Wisconsin,  
656 Ames, Iowa: Blackwell Publishing; 2008

- 657 32. Adams VJ, Campbell JR, Waldner CL et al. Evaluation of client compliance with  
658 short-term administration of antimicrobials to dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226:  
659 567-574. doi:10.2460/javma.2005.226.567
- 660 33. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS et al. The Effect of Prescribed Daily Dose  
661 Frequency on Patient Medication Compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1881-  
662 1884. doi:10.1001/archinte.1990.00390200073014
- 663 34. Kruse W, Eggert-Kruse W, Rampmaier J et al. Dosage frequency and drug-  
664 compliance behaviour — a comparative study on compliance with a medication to be  
665 taken twice or four times daily. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 589-592.  
666 doi:10.1007/BF00314990
- 667 35. Dawes J. Do Data Characteristics Change According to the Number of Scale Points  
668 Used? An Experiment Using 5-Point, 7-Point and 10-Point Scales. *International*  
669 *Journal of Market Research* 2008; 50: 61-104. doi:10.1177/147078530805000106
- 670 36. Kimbel R, Roßbach B, Segner V et al. Bereitstellung von sicherheitsrelevanten  
671 Informationen zu Arzneistoffen und damit verbundenen Tätigkeiten (BESI). Teil 2:  
672 Hospitationsbericht & Ermittlung der Freisetzung im Umgang mit Arzneimitteln. In;  
673 2015
- 674 37. Gielen K, Goossens A. Occupational allergic contact dermatitis from drugs in  
675 healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 273-279.  
676 doi:https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450504.x
- 677 38. Pinheiro V, Pestana C, Pinho A et al. Occupational allergic contact dermatitis caused  
678 by antibiotics in healthcare workers - relationship with non-immediate drug eruptions.  
679 *Contact Dermatitis* 2018; 78: 281-286. doi:10.1111/cod.12960
- 680 39. Bundestierärztekammer. Statistik 2020: Tierärzteschaft der Bundesrepublik  
681 Deutschland. *Deutsches Tierärzteblatt* 2020; 5/2021: S. 558-568
- 682 40. Bundestierärztekammer. Statistik 2017: Tierärzteschaft in der Bundesrepublik  
683 Deutschland. *Deutsches Tierärzteblatt* 2017; 6/2018: S. 786-779
- 684
- 685
- 686

687 Zusatz-Tab. 1: Anwendung von Antibiotika durch die Umfrageteilnehmer/-innen mit und ohne  
 688 mikrobiologische Untersuchung bei verschiedenen Indikationen (Teilnehmer in %) \*Erneute  
 689 Auswertung unter Nicht-Berücksichtigung der Enthaltungen  
 690 Additional-Tab. 1: Use of antibiotics in combination with a microbial sensitivity test in different  
 691 clinical scenarios (participants in %) \*Re-assessment without taking the abstentions into  
 692 consideration

Indikation	2017 n (%)					2020 n (%)					p-Wert
	k. A.	AB, ohne Mibi	AB, mit Mibi	AB, mit Einleitung	Kein AB	k. A.	AB, ohne Mibi	AB, mit Mibi	AB, mit Einleitung	Kein AB	
Abszess	31 (13,0)	163 (68,5)	10 (4,2)	20 (8,4)	14 (5,9)	9 (5,6)	102 (63,7)	7 (4,4)	28 (17,5)	14 (8,8)	0,013
Wundtherapie/ Wundinfektion/ Nahtdehiszenz	6 (2,5)	150 (63,0)	16 (6,7)	9 (3,8)	57 (23,9)	9 (5,6)	59 (36,9)	20 (12,5)	64 (40,0)	8 (5,0)	<0,001
Prädisponierende Grunderkrankung	17 (7,1)	57 (23,9)	15 (6,3)	108 (45,4)	41 (17,2)	24 (15,0)	21 (13,1)	13 (8,1)	7 (4,4)	95 (59,4)	<0,001
Organbiopsie	39 (16,4)	61 (25,6)	12 (5,0)	112 (47,1)	14 (5,9)	41 (26,2)	24 (15,0)	1 (0,6)	5 (3,1)	88 (55,0)	<0,001
OP < 2 Stunden	13 (5,5)	143 (60,1)	3 (1,3)	75 (31,5)	4 (1,7)	28 (17,5)	69 (43,1)	1 (0,6)	2 (1,2)	60 (37,5)	<0,001
OP > 2 Stunden	29 (12,2)	173 (72,7)	5 (2,1)	18 (7,6)	13 (5,5)	41 (25,6)	92 (57,5)	3 (1,9)	5 (3,1)	19 (11,9)	<0,001
Otitis externa	32 (13,4)	84 (35,3)	40 (16,8)	48 (20,2)	34 (14,3)	15 (9,4)	42 (26,2)	20 (12,5)	56 (35,0)	27 (16,9)	0,013
Augeninfektion	31 (13,0)	140 (58,8)	10 (4,2)	19 (8,0)	38 (16,0)	13 (8,1)	80 (50,0)	12 (7,5)	33 (20,6)	22 (13,8)	0,002
Meningitis, Encephalitis	51 (21,4)	96 (40,3)	41 (17,2)	48 (20,2)	2 (0,8)	57 (35,6)	51 (31,9)	10 (6,2)	32 (20,0)	10 (6,2)	<0,001
Therapieresistentes Fieber	35 (14,7)	82 (34,5)	44 (18,5)	70 (29,4)	7 (2,9)	19 (11,9)	55 (34,4)	23 (14,4)	55 (34,4)	8 (5,0)	0,582
Therapieresistente Infektion	35 (14,7)	14 (5,9)	116 (48,7)	69 (29,0)	4 (1,7)	11 (6,9)	9 (5,6)	73 (45,6)	61 (38,1)	6 (3,8)	0,068
Harnwegsinfektion	33 (13,9)	88 (37,0)	46 (19,3)	69 (29,0)	2 (0,8)	6 (3,8)	37 (23,1)	29 (18,1)	82 (51,2)	6 (3,8)	<0,001
Magen-Darm-Infektion	34 (14,3)	99 (41,6)	8 (3,4)	12 (5,0)	85 (35,7)	15 (9,4)	51 (31,9)	8 (5,0)	10 (6,2)	76 (47,5)	0,095
Septische Ergüsse	38 (15,9)	49 (20,6)	58 (24,4)	93 (39,1)	0 (0,0)	31 (19,4)	20 (12,5)	27 (16,9)	80 (50,0)	2 (1,2)	0,013
Wundsekretion	33 (13,9)	87 (36,6)	28 (11,8)	43 (18,1)	47 (19,7)	15 (9,4)	41 (25,6)	12 (7,5)	47 (29,4)	45 (28,1)	0,004
Offene Wunde	34 (14,3)	143 (60,1)	14 (5,9)	23 (9,7)	24 (10,1)	11 (6,9)	89 (55,6)	4 (2,5)	25 (15,6)	31 (19,4)	0,004
Phlegmone	35 (14,7)	144 (60,5)	15 (6,3)	33 (13,9)	11 (4,6)	18 (11,2)	91 (56,9)	9 (5,6)	38 (23,8)	4 (2,5)	0,143
Dermatitis	31 (13,0)	103 (43,3)	42 (17,6)	38 (16,0)	24 (10,1)	13 (8,1)	61 (38,1)	16 (10,0)	37 (23,1)	33 (20,6)	0,002

Bissverletzung	29 (12,2)	181 (76,1)	5 (2,1)	18 (7,6)	5 (2,1)	9 (5,6)	121 (75,6)	5 (3,1)	24 (15,0)	1 (0,6)	0,033
Arthritis	53 (22,3)	53 (22,3)	24 (10,1)	30 (12,6)	78 (32,8)	32 (20,0)	36 (22,5)	12 (7,5)	14 (8,8)	66 (41,2)	0,359
Nach Ziehen eines Harnkatheters	46 (19,3)	51 (21,4)	16 (6,7)	16 (6,7)	109 (45,8)	29 (18,1)	20 (12,5)	15 (9,4)	14 (8,8)	82 (51,2)	0,175
Kastration	35 (14,7)	113 (47,5)	4 (1,7)	0 (0,0)	86 (36,1)	16 (10,0)	67 (41,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	76 (47,5)	0,099
OP Magen-Darm-Trakt	52 (21,8)	155 (65,1)	5 (2,1)	13 (5,5)	13 (5,5)	37 (23,1)	94 (58,8)	3 (1,9)	9 (5,6)	17 (10,6)	0,377
Große Hauttumorchirurgie	46 (19,3)	141 (59,2)	4 (1,7)	7 (2,9)	40 (16,8)	20 (12,5)	84 (52,5)	4 (2,5)	6 (3,8)	46 (28,7)	0,033
Einsetzen Endoprothese	127 (53,4)	67 (28,2)	15 (6,3)	17 (7,1)	12 (5,0)	103 (64,4)	39 (24,4)	1 (0,6)	9 (5,6)	8 (5,0)	0,014
Orthopädische Eingriffe	103 (43,3)	94 (39,5)	12 (5,0)	13 (5,5)	16 (6,7)	93 (58,1)	48 (30,0)	2 (1,2)	5 (3,1)	12 (7,5)	0,015
<b>Erneute Auswertung unter Nicht-Berücksichtigung der Enthaltungen</b>											
	n (%)					n (%)					
*Organbiopsie	-	61 (30,7)	12 (6,0)	112 (56,3)	14 (7,0)	-	24 (20,3)	1 (0,8)	5 (4,2)	88 (74,6)	<0,001
*OP > 2 Stunden	-	173 (82,8)	5 (2,4)	18 (8,6)	13 (6,2)	-	92 (77,3)	3 (2,5)	5 (4,2)	19 (16,0)	0,021
*Meningitis, Encephalitis	-	96 (51,3)	41 (21,9)	48 (25,7)	2 (1,1)	-	51 (49,5)	10 (9,7)	32 (31,1)	10 (9,7)	<0,001
*Arthritis	-	53 (28,6)	24 (13,0)	30 (16,2)	78 (42,2)	-	36 (28,1)	12 (9,4)	14 (10,9)	66 (51,6)	0,293
*OP Magen-Darm-Trakt	-	155 (83,3)	5 (2,7)	13 (7,0)	13 (7,0)	-	94 (76,4)	3 (2,4)	9 (7,3)	17 (13,8)	0,260
*Einsetzen einer Endoprothese	-	67 (60,4)	15 (13,5)	17 (15,3)	12 (10,8)	-	39 (68,4)	1 (1,8)	9 (15,8)	8 (14,0)	0,076
*Orthopädische Eingriffe	-	94 (69,6)	12 (8,9)	13 (9,6)	16 (11,9)	-	48 (71,6)	2 (3,0)	5 (7,5)	12 (17,9)	0,309

693

694

## IV. DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war es, den aktuellen Wissenstand in Hinsicht auf Resistenzentwicklung und Antibiotikaeinsatz sowie Daten über Anwendung und Verschreibungsverhalten von Antibiotika bei Hund und Katze in Kleintierpraxen und -kliniken in Bayern zu sammeln. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob und wie sich das Anwendungs- und Verschreibungsverhalten nach der Novellierung der TÄHAV 2018 verändert hat. Die Datenerhebung erfolgte mittels Onlineumfrage. Dabei handelt es sich um eine kostengünstige, zeiteffektive und mittlerweile in der Forschung häufig angewendete Befragungsmethode, die in ihrer Reliabilität mit anderen Umfragemethoden vergleichbar ist (TADDICKEN, 2013; BALL, 2019). Der Weblink zum Fragebogen wurde per E-Mail, Newsletter der Bayerischen Landestierärztekammer, über soziale Medien und 2017 zusätzlich mit Flyern auf Tagungen verteilt. Aufgrund der Maßnahmen zur Eindämmung der SARS-COVID-19-Pandemie 2020 war Letzteres bei der Wiederholung der Umfrage 2020 keine Option. Die Teilnahme an der Umfrage war freiwillig und anonymisiert. Um die Vergleichbarkeit der Umfragen 2017 und 2020 zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, die Fragen auf dieselbe Art und Weise zu stellen. Darüber hinaus wurden 2020 einige Fragen hinzugefügt und separat ausgewertet.

Die Umfrage zeigt einen signifikanten Rückgang des Einsatzes der für die Humanmedizin wichtigen Wirkstoffklassen der Cephalosporine der dritten und vierten Generation sowie der Fluorchinolone bei den an der Umfrage teilnehmenden Tierärzte/-innen in Bayern. Mit der Novellierung der TÄHAV im März 2018 wurden Präparate, die die oben genannten Wirkstoffe enthalten, durch das Umwidmungsverbot sowie die Antibiotigrammpflicht stärker reglementiert (§§ 12b, 12c TÄHAV), sodass der rückläufige Einsatz dieser Wirkstoffe auf die Novellierung der TÄHAV zurückzuführen sein könnte. Dieser rückläufige Trend spiegelt sich auch in der Abgabemengenerfassung durch das BVL wider (**Tabelle 2**). Wurden im Jahr 2017 2,3 t Cephalosporine der dritten Generation sowie 1,1 t der vierten Generation abgegeben, so ist die Abgabemenge dieser Klassen 2020 um mehr als die Hälfte gesunken (1,0 t und 0,3 t) (SANDER et al., 2022). Auch die abgegebene Menge der Fluorchinolone ist deutlich zurückgegangen: von 9,9 t 2017 auf 6,4 t 2020. Hier muss jedoch erwähnt



werden, dass im Jahr 2019 die Menge zunächst auf 6,0 t anstieg. Generell ist jedoch ein rückläufiger Trend zu verzeichnen, da bereits im Jahr 2021 die Abgabemenge weiter auf 5,6 t sank (SANDER et al., 2022). Insgesamt wurde 2020 jedoch nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Mitgliedstaaten der EU eine Zunahme der abgegebenen Antibiotikamengen beobachtet (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2022b). Dieser Trend könnte auf den Ausbruch der COVID-19-Pandemie in jenem Jahr sowie der damit zunächst unsicheren Arzneimittelversorgung und einer daraus folgenden stärkeren Bevorratung von Medikamenten zurückzuführen sein.

Des Weiteren zeigt die Umfrage eine signifikante Zunahme des Einsatzes von Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Doxycyclin und Metronidazol bei Hunden und Katzen bei den Umfrageteilnehmern/-innen. Diese Beobachtung lässt sich in der deutschlandweiten Abgabemengenerfassung lediglich bei den Penicillinderivaten nachvollziehen. Hier ist eine Zunahme von rund 269 t 2017 auf rund 278 t 2020 zu verzeichnen (SANDER et al., 2022). Eine mögliche Erklärung für den zunehmenden Einsatz der Aminopenicilline könnte sein, dass deren Wirkspektrum mit dem der Fluorchinolone und Cephalosporine der dritten und vierten Generation vergleichbar ist und sie somit anstelle der für die Humanmedizin wichtigen Wirkstoffe eingesetzt werden. Die Fluorchinolone verfügen im Vergleich zu den Aminopenicillinen über eine bessere Wirksamkeit gegen intrazelluläre Keime und Mykoplasmen, wirken jedoch nicht, mit Ausnahme von Pradofloxacin, gegen obligat anaerobe Bakterien (RICHTER & SCHERKL, 2016).

Der von den Umfrageteilnehmern/-innen angegebene vermehrte Einsatz von Doxycyclin spiegelt sich nicht in der Abgabemengenerfassung des BVL wider. Hier ist, bis auf einen einmaligen Anstieg 2020, ebenfalls ein rückläufiger Trend zu verzeichnen mit einem Rückgang von 188 t 2017 auf 124 t 2021 (SANDER et al., 2022). Die Abgabemenge für den Wirkstoff Metronidazol ist aufgrund der nur wenigen verfügbaren Präparate auf dem Arzneimittelmarkt und der damit verbundenen Pflicht zur Wahrung des Geschäfts- und Betriebsgeheimnisses nicht öffentlich einsehbar (SANDER et al., 2022).

Es gilt jedoch zu beachten, dass sich die vom BVL erfassten Antibiotikaabgabemengen auf alle Tierarten beziehen und eine Zuordnung zu einzelnen Tierarten nicht möglich ist, da die meisten Wirkstoffe in Präparaten

enthalten sind, die für mehrere Tiere zugelassen sind. Es ist lediglich eine Unterteilung in Präparate, die für Lebensmittel liefernde Tiere bzw. für nicht Lebensmittel liefernde Tiere zugelassen sind, möglich. Die bei Hunden und Katzen angewendeten Antibiotika machen in der Gesamtmenge der erfassten Abgabemengen vermutlich nur einen kleinen Anteil aus, wodurch ein Anstieg oder Rückgang des Einsatzes einzelner Wirkstoffe bei Hunden und Katzen bei zeitgleichem Rückgang oder Anstieg bei anderen Tierarten nicht auszuschließen ist. Folglich ist eine Nachvollziehbarkeit der Umfragetrends in der Abgabemengenerfassung nur begrenzt möglich.

Die Antibiotika Cefovecin, Enrofloxacin und Marbofloxacin wurden 2020 von signifikant mehr Umfrageteilnehmern/-innen als Reservesubstanz eingestuft als 2017. Dies ist womöglich ebenfalls auf den positiven Einfluss der Novellierung der TÄHAV zurückzuführen, da es sich hierbei um ein Cephalosporin der dritten Generation bzw. um Fluorchinolone handelt, deren Anwendung in der Novellierung stärker reglementiert wurde (§ 12c Absatz 1 Satz 2 Nummer 5 TÄHAV) und somit auch eher als reglementiert einzusetzende Substanzen ins Bewusstsein gebracht wurden.

Der Begriff „Reserveantibiotikum“ wird zwar häufig verwendet, jedoch gibt es keine einheitliche Definition dafür. Die WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) teilt antimikrobielle Wirkstoffe nach zwei Kriterien in drei Kategorien ein. Kriterium 1 trifft zu, wenn „das Antibiotikum die einzige oder eine der wenigen Optionen ist, um schwere bakterielle Infektionen beim Menschen zu therapieren“. Kriterium 2 trifft zu, wenn „das Antibiotikum zur Therapie bei Infektionen beim Menschen angewendet wird, die durch Bakterien ausgelöst werden, die entweder von einer nicht-menschlichen Quelle auf den Menschen übertragen wurden oder die Resistenzgene von einer nicht-menschlichen Quelle erwerben könnten“ (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019c). Wenn beide dieser Kriterien zutreffen, wird ein Antibiotikum als „*critically important antimicrobial*“, wenn ein Kriterium zutrifft als „*highly critically important antimicrobial*“ und wenn keines zutrifft als „*important antimicrobial*“ eingestuft. Nach dieser Einteilung fallen Fluorchinolone und Cephalosporine der dritten und vierten Generation in die Kategorie der „*critically important antimicrobials*“, welche unbedingt sehr zurückhaltend eingesetzt werden sollten (WORLD HEALTH ORGANIZATION,

2019c). Eine vergleichbare Einteilung nimmt die WOAAH vor. Auch hier werden die Antibiotika anhand zweier Kriterien in drei Kategorien eingeteilt, die die Bedeutung der jeweiligen Antibiotikaklassen in der Veterinärmedizin widerspiegelt (WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH, 2018). Eine Einteilung der Antibiotika anhand des Risikos für die öffentliche Gesundheit durch Resistenzselektion in der Veterinärmedizin wurde durch die AMEG der EMA vorgenommen und ist in **Tabelle 6** zusammengefasst (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020). Die Einteilung der WHO in drei Verantwortungsgruppen („Access, Watch and Reserve“) beinhaltet zumindest den Begriff des „Reserveantibiotikums“ (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019a, 2019b). Die in der Novellierung der TÄHAV reglementierten Gruppen sind laut dieser zuletzt genannten Einteilung der „Watch“-Gruppe zugeordnet, welche die Anwendung „nur für spezifische, limitierte Indikationen“ vorschreibt (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019b). Streng genommen ist keines der in der Umfrage gelisteten Antibiotika ein sogenanntes „Reserveantibiotikum“, da solche in der Regel nicht für die Anwendung in der Tiermedizin zugelassen sind. Einzig in der von der WOAAH vorgenommenen Kategorisierung sind diese Wirkstoffe (Cephalosporine der dritten und vierten Generation, Fluorchinolone) der am strengsten regulierten Kategorie („*Veterinary Critically Important*“) zugeteilt, weshalb man diese, für die Humanmedizin besonders wichtigen Wirkstoffe, dennoch als Reserveantibiotika der Veterinärmedizin interpretieren kann.

Bei vielen der abgefragten Indikationen für den Einsatz eines systemischen Antibiotikums gab es statistisch signifikante Unterschiede in den Antworten zwischen 2017 und 2020. Insgesamt wurde 2020 häufiger ein antibiotischer Wirkstoff in Kombination mit einer mikrobiologischen Untersuchung (Mibi) verabreicht oder bei vielen Indikationen häufiger auf den Einsatz eines Antibiotikums verzichtet als 2017. Auch wenn diese Entwicklung als positiv zu bewerten ist, stimmt die Entscheidung der befragten Tierärzte/-innen, bei verschiedenen Indikationen ein Antibiotikum mit oder ohne mikrobielle Untersuchung zu verabreichen, nicht immer mit den in den publizierten Leitlinien empfohlenen Therapieansätzen überein.

So gaben 2017 45 % (41,6 % ohne Mibi, 3,4 % mit Mibi) der Tierärzte/-innen an, ein Antibiotikum bei Magen-Darm-Infektionen zu verabreichen. 2020 gaben dies

36,9 % (31,9 ohne Mibi, 5,0 % mit Mibi) der Teilnehmenden an; es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen 2017 und 2020. Laut verschiedenen publizierten Leitlinien sind akute Magen-Darm-Infektionen nur selten bakteriell bedingt, die Symptome häufig selbst limitierend und ein Antibiotikum nicht indiziert (BRISSOT et al., 2016; FEDERATION OF EUROPEAN COMPANION ANIMAL VETERINARY ASSOCIATIONS, 2019; VETSUISSE-FAKULTÄT et al., 2019; THE UNIVERSITY OF MELBOURNE, 2022). Der Einsatz eines Antibiotikums für diese Indikation kann sogar kontraindiziert sein, da es die Entwicklung einer Dysbiose begünstigen kann (BRISSOT et al., 2016; MANCHESTER et al., 2019; ESPINOSA-GONGORA et al., 2020). Im Falle einer Infektion mit *Salmonella* spp. oder *Campylobacter* spp. kann der Einsatz eines Antibiotikums obendrein die dauerhafte Ausscheidung des Keims sowie die Ausbildung von antimikrobiellen Resistenzen begünstigen, weshalb der Einsatz lediglich bei immunsupprimierten Patienten oder einer systemischen Beteiligung empfohlen wird (SIRINAVIN & GARNER, 2000; MARKS et al., 2011; ONWUEZOBE et al., 2012). Das Auftreten von systemischen Entzündungszeichen wie Fieber, Störung des Allgemeinbefindens, Hypotension oder Leukozytose/Leukopenie kann ein Hinweis auf eine Translokation pathogener Bakterien aus dem Magen-Darm-Trakt ins Blut sein und ist somit eine klare Indikation für den Einsatz eines Antibiotikums (BRISSOT et al., 2016; FEDERATION OF EUROPEAN COMPANION ANIMAL VETERINARY ASSOCIATIONS, 2019; VETSUISSE-FAKULTÄT et al., 2019).

Einen signifikanten Unterschied gab es bei den Antworten von 2017 und 2020 bezüglich des Antibiotikaeinsatzes bei Harnwegsinfektionen. 2017 gaben 37,0 % der Tierärzte/-innen an, ein Antibiotikum ohne Mibi zu verabreichen, 2020 waren es 23,1 %. Insgesamt gaben 2020 51,2 % der Teilnehmenden an, ein Antibiotikum mit Einleitung einer Mibi anzuwenden, wohingegen dies 2017 nur 29,0 % angaben. Eine Limitation der Studie ist, dass bei dieser Frage nicht weiter nach der Lokalisation oder Tierart differenziert wurde, da die Therapieempfehlungen diesbezüglich variieren. Zum Beispiel wird laut den aktuellen Leitlinien bei Verdacht auf eine Pyelonephritis der umgehende Einsatz eines Antibiotikums mit gleichzeitiger Einleitung einer Mibi empfohlen (BRISSOT et al., 2016; WEESE et al., 2019). Des Weiteren wird eine Zystitis beim Hund häufig durch Bakterien ausgelöst, was eine empirische Antibiotikatherapie ohne Mibi bei sporadischer

Zystitis rechtfertigt (WEESE et al., 2019). Dahingegen ist die bakterielle Zystitis bei der Katze eher selten, und somit wird der routinemäßige Einsatz eines Antibiotikums nicht empfohlen (BRISSOT et al., 2016; DORSCH et al., 2019; WEESE et al., 2019). Jedoch stellten Schmitt und Mitarbeiter bei einer retrospektiven Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes bei Katzen mit Erkrankungen der unteren Harnwege (Feline Lower Urinary Tract Disease [FLUTD]) in Kliniken und Praxen in der Schweiz fest, dass in 200 von 333 Fällen (60 %) ein Antibiotikum verabreicht wurde, wovon lediglich 24 % (n = 81) der Verschreibungen komplett mit den Therapieempfehlungen der Leitlinien übereinstimmten (SCHMITT et al., 2019).

Interessanterweise differierte die Meinung der befragten Tierärzte/-innen bezüglich der Verabreichung eines Antibiotikums bei Kastration erheblich. Knapp die Hälfte der Befragten gab an (2017: 47,5 %, 2020: 41,9 %), bei Kastration ein Antibiotikum zu verabreichen. Laut den publizierten Leitlinien handelt es sich bei der Kastration um einen elektiven Routineeingriff und eine saubere Wunde, wobei die postoperative Komplikationsrate bei 2,5 - 6 % liegt und somit keine Indikation für einen prophylaktischen oder perioperativen Einsatz eines Antibiotikums darstellt (EUGSTER et al., 2004; JESSEN et al., 2019; VETSUISSE-FAKULTÄT et al., 2019). Dies gilt für die Versorgung aller sauberen, unkomplizierten Wunden, solange die Regeln der Aseptik eingehalten werden und keine weiteren negativen Einflussfaktoren wie Immunsuppression oder bestehende Infektionen vorliegen (JESSEN et al., 2019). Laut der GRAM-Leitlinie ist der pauschale Einsatz eines peri- oder postoperativen Antibiotikums nicht gerechtfertigt (BRISSOT et al., 2016). Eine Ausnahme stellen jedoch orthopädische Eingriffe wie das Einsetzen eines Implantats, Operationen in einem kontaminierten Operationsfeld (infizierte Wunde, Eröffnung des Magen-Darm-Trakts) sowie eine Narkosedauer über 90 Minuten dar, da sich das Risiko einer Infektion mit jeder Stunde verdoppelt (BRISSOT et al., 2016). Diese Empfehlungen stimmen teilweise mit den Antworten der Umfrageteilnehmer/-innen überein. Die Mehrheit (2017: 82,8 %, 2020: 77,3 %) gab an, bei einer Operationsdauer von mehr als zwei Stunden ein Antibiotikum ohne Mibi zu verabreichen. 2017 gab jedoch ebenfalls ein Großteil der teilnehmenden Tierärzte/-innen an, bei einer Operationsdauer unter zwei Stunden ein Antibiotikum ohne Mibi (60,1 %) oder ein Antibiotikum mit Einleitung einer

Mibi (31,5 %) anzuwenden. Lediglich 1,7 % gaben an, auf ein Antibiotikum zu verzichten. 2020 gaben dies signifikant mehr Teilnehmer/-innen (37,5 %) an. Grundsätzlich gilt es, individuell prädisponierende Faktoren wie massives Übergewicht oder endokrinologische Störungen bei der Risikoabwägung für das Auftreten einer Infektion bei operativen Eingriffen und somit bei der Entscheidung für oder gegen die Anwendung eines Antibiotikums, mit einzubeziehen (VETSUISSE-FAKULTÄT et al., 2019; THE UNIVERSITY OF MELBOURNE, 2022).

Auch wenn die Entscheidung der teilnehmenden Tierärzte/-innen bezüglich des Antibiotikaeinsatzes bei verschiedenen Indikationen nicht immer konform mit den publizierten Leitlinien und Therapieempfehlungen ist, wurde 2020 insgesamt häufiger auf ein Antibiotikum verzichtet oder die Anwendung erfolgte in Kombination mit einer Mibi. Die zunehmende Bereitschaft bei vielen Indikationen, z.B. bei elektiven Routineeingriffen wie Kastration oder Operationen kurzer Dauer auf ein Antibiotikum zu verzichten, könnte auf ein gesteigertes Bewusstsein für einen leitlinienkonformen, restriktiveren Umgang mit antimikrobiellen Substanzen hindeuten.

Eine der 2020 neu hinzugefügten Fragen betraf die persönlichen Einflussfaktoren der teilnehmenden Tierärzte/-innen auf die Auswahl eines Antibiotikums. Als besonders wichtig wurden rechtliche Vorgaben (83,8 %), Verträglichkeit (81,3 %), Applikationsart (76,9 %) sowie Akzeptanz durch den Patienten (70,0 %) eingestuft. Die Bedeutung rechtlicher Vorgaben bei der Auswahl eines Antibiotikums lässt darauf schließen, dass eine gesetzliche Reglementierung der Art und Anwendung von antimikrobiellen Substanzen, wie unter anderem in der Novellierung der TÄHAV 2018 erfolgt, eine wichtige Grundlage für den verantwortungsbewussten Umgang und folglich die Vermeidung von Resistenzen darstellt. Interessant ist auch der signifikante Unterschied zwischen Tierärzten/-innen aus Klinik und Praxis bezüglich der Einflussfaktoren „Häufigkeit der Anwendung“ ( $p = 0,004$ ) sowie „Akzeptanz durch den Patienten“ ( $p = 0,045$ ). Diese scheinen für Tierärzte/-innen, die in der Praxis arbeiten, eine größere Rolle bei der Auswahl eines Antibiotikums zu spielen als für Tierärzte/-innen, die in der Klinik tätig sind. Auch wenn der Unterschied zwischen in Klinik und Praxis tätigen Tierärzten/-innen bei der Akzeptanz durch den Patienten bei dem für diese Studie gewählten Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  nicht signifikant war, wurde

dies dennoch als Trend ( $p < 0,05$ ) interpretiert. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Relevanz der Faktoren für die beiden verglichenen Gruppen könnte sein, dass die Behandlung von Hunden und Katzen in Kliniken häufig stationär erfolgt und somit eine häufigere Medikamentenapplikation einfacher durchzuführen ist, wohingegen die dreimal tägliche Gabe eines Medikaments für einen Tierbesitzer eine Herausforderung darstellen kann. Human- als auch tiermedizinische Studien belegen, dass die Compliance deutlich sinkt, je häufiger ein Medikament eingenommen oder verabreicht werden muss (EISEN et al., 1990; KRUSE et al., 1991; ADAMS et al., 2005). Des Weiteren stehen bei einem stationären Aufenthalt mehrere Möglichkeiten ein Medikament zu applizieren zur Verfügung (orale Gabe, intravenöse oder subkutane Injektion), wodurch die Akzeptanz des Patienten eine untergeordnete Rolle spielt. Im Falle einer mangelnden Akzeptanz eines Medikaments durch den Patienten wird die Eingabe in der Klinik durch erfahrenes Personal durchgeführt oder eine andere Applikationsart gewählt, wohingegen insbesondere die orale Eingabe eines Antibiotikums bei mangelnder Kooperation des Tieres für Besitzer/-innen eine immense Herausforderung darstellen kann. In der Praxis tätige Tierärzte/-innen müssen demnach diesen Faktoren bei der Auswahl eines Antibiotikums mehr Bedeutung zukommen lassen, um die Besitzercompliance und somit die korrekte Anwendung des Antibiotikums sicherzustellen, als Tierärzte/-innen, die in der Klinik arbeiten.

Die Umfrageteilnehmer/-innen wurden in beiden Jahren gefragt, ob ihrer Meinung nach ein Resistenzproblem in der Kleintiermedizin vorliegt, welches 2017 im Median mit 6 und 2020 mit 7 auf einer 11-Punkte-Skala bewertet wurde. Dies signalisiert, dass sich die befragten Tierärzte/-innen zwar durchaus eines gewissen Resistenzdrucks bewusst sind, diesen aber nicht besonders hoch einschätzen. Bei der Interpretation muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass bei der Verwendung von Skalen mit vielen Antwortoptionen häufig eine niedrigere Punktzahl in Relation zur Obergrenze der Skala erzielt wird, sodass man bei dieser 11-Punkte-Skala von einem tendenziell höheren Median ausgehen könnte (DAWES, 2008). Eine mögliche Erklärung für die unterschätzte Resistenzproblematik in der Kleintiermedizin könnte sein, dass antimikrobielle Resistenzen bei Nutztieren medial häufiger diskutiert werden als bei Haus- und Kleintieren, was auch bei Tierärzten/-innen zu einer verzerrten Wahrnehmung

führen könnte und somit die Bedeutung der Entwicklung von Resistenzen im Kleintierbereich geringer erscheinen lässt. Des Weiteren wurde die Frage, ob Tierärzte/-innen einem höheren Risiko ausgesetzt sind, resistente Erreger zu tragen, 2017 im Median mit 8, 2020 im Median mit 7 beantwortet. Dies weist darauf hin, dass sich die teilnehmenden Tierärzte/-innen durchaus darüber im Klaren sind, dass sie durch den beruflich engen Kontakt zu Tieren einem höheren Risiko ausgesetzt sind, Träger resistenter Bakterien zu sein (VAN DUIJKEREN et al., 2010; GRAVELAND et al., 2011b; GRAVELAND et al., 2011a; KLOUS et al., 2016). Dieses Bewusstsein trägt hoffentlich dazu bei, im Praxisalltag entsprechende Hygieneregeln zu befolgen, um so das Risiko einer Übertragung resistenter Mikroorganismen vom Tier auf den Menschen oder auch auf andere tierische Patienten zu reduzieren. Um die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen zu verhindern, ist die Prävention von Infektionen neben einem restriktiven und verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Substanzen besonders wichtig (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b).

Die Studie weist mehrere Limitationen auf. Eine Limitation ist die relativ geringe Teilnehmeranzahl. Vergleicht man diese mit der von der BTK in Auftrag gegebenen Statistik zur Tierärzteschaft in der Bundesrepublik Deutschland, so entsprechen die 238 Umfrageteilnehmer/-innen der ersten Umfrage 2017 4,1 % ( $n = 238/5781$ ) der gesamten tierärztlich tätigen Tierärzteschaft in Bayern, und 6,2 % ( $n = 238/3827$ ) der praktisch tätigen TÄ. Für die 160 Umfrageteilnehmer/-innen 2020 entspricht dies 2,6 % ( $n = 160/6189$ ) bzw. 3,9 % ( $n = 160/4113$ ). Des Weiteren wurde die Umfrage in beiden Jahren nicht von denselben TÄ beantwortet. Lediglich 4,4 % der Teilnehmer/-innen 2020 gaben an, bereits an der ersten Umfrage 2017 teilgenommen zu haben, wohingegen sich 33,8 % nicht sicher waren. Dadurch ist nicht sicher zu belegen, dass sich das Verschreibungsverhalten der 2017 teilnehmenden Tierärzte/-innen durch die Novellierung der TÄHAV tatsächlich geändert hat. Außerdem ist nicht bekannt, wie das Verschreibungsverhalten der Tierärzte/-innen, die nur an der Umfrage 2020 teilnahmen, vor der Änderung der TÄHAV war, sodass ein direkter Vergleich der beiden Umfragen nur eingeschränkt möglich ist. Eine weitere Limitation betrifft die Verwendung eines Fragebogens als Datenerhebung, da hierbei sogenannte Selection bias zu beachten sind. Tierärzte/-innen, die ein besonderes Interesse am rationalen Antibiotikaeinsatz und Resistenzmonitoring



haben, sind womöglich eher gewillt, an dieser Umfrage teilzunehmen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die Umfrageteilnehmer/-innen, beeinflusst durch sozialen oder beruflichen Druck, ihren Umgang mit Antibiotika positiver geschildert haben, als tatsächlich zutreffend, sodass Antworten womöglich positiver ausfielen. Wie zuvor bereits angeschnitten, wurde bei der Frage, ob und wie die teilnehmenden Tierärzte/-innen bei verschiedenen Indikationen einen antimikrobiellen Wirkstoff einsetzen würden, in der Regeln nur ein Überbegriff angegeben, um eine Indikation zu beschreiben, ohne weitere Details zu nennen. Zum einen gibt es für verschiedene Tierarten (Hund *versus* Katze) häufig bei der gleichen Indikation (z.B. Zystitis) sehr unterschiedliche Therapieempfehlungen. Zum anderen kann ein Begriff wie „Magen-Darm-Infektion“ viele verschiedene Krankheitsbilder umfassen, z.B. eine unkomplizierte Gastroenteritis, das akut hämorrhagische Diarrhö Syndrom mit oder ohne septische Komplikation oder die antibiotikaresponsive Enteropathie. All diese Krankheitsbilder erfordern, abhängig von der Ausprägung der klinischen Symptome und diagnostischen Befunden des Patienten, sehr unterschiedliches therapeutisches Vorgehen, einschließlich der Entscheidung für oder gegen die Verwendung eines Antibiotikums. Um das Verschreibungsverhalten in genau solchen Einzelfällen sowie deren Übereinstimmung mit den publizierten Leitlinien adäquat evaluieren zu können, sind weitere Studien mit detaillierten Fallbeispielen sowie retrospektive Analysen der angewandten Therapie von Tierärzten/-innen in Praxen und Kliniken notwendig.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie ergab, dass insgesamt ein signifikanter Rückgang des Einsatzes von Cephalosporinen der dritten und vierten Generation sowie von Fluorchinolonen bei Hund und Katze von 2017 auf 2020 bei den Umfrageteilnehmer/-innen zu verzeichnen war. Diese Entwicklung könnte auf die Novellierung der TÄHAV zurückzuführen sein, die 2018 sowohl ein Umwidmungsverbot als auch eine Antibioqrammpflicht der oben genannten Wirkstoffe einführte.

Zudem wurden Cefovecin, Enrofloxacin und Marbofloxacin 2020 signifikant häufiger als Reservesubstanzen eingestuft als 2017. Da diese Wirkstoffe zu den oben genannten, durch die Novellierung der TÄHAV stärker reglementierten, Antibiotikaklassen gehören, ist eine gesteigertes Bewusstsein für die Bedeutung dieser Wirkstoffe als sparsam einzusetzende Substanzen denkbar.

Des Weiteren zeigte die Studie, dass bei der Auswahl eines Antibiotikums nicht nur die rechtlichen Vorgaben von Bedeutung sind, sondern ebenfalls die Verträglichkeit, die Applikationsart und die Akzeptanz durch den Patienten. Letzteres war neben der Häufigkeit der Anwendung insbesondere für Tierärzte/-innen relevant, die in der Praxis tätig sind, im Vergleich zu TÄ, die in einer Klinik arbeiten. Da die Medikamentengabe häufig durch den Patientenbesitzer durchgeführt wird, muss der/die verschreibende Tierarzt/-ärztin diese Faktoren bei der Auswahl eines Antibiotikums beachten, um eine adäquate Besitzercompliance sicherzustellen. Dies verdeutlicht, dass für eine erfolgreiche Medikation nicht nur der passende Wirkstoff selbst, sondern auch die passende Applikationsart bzw. -häufigkeit eine wichtige Rolle spielen.

Zusätzlich wurde 2020 bei vielen klinischen Indikationen insgesamt seltener ein Antibiotikum eingesetzt oder häufiger ein Antibiotikum in Kombination mit einer bakteriologischen Untersuchung angewendet als 2017. Dies lässt auf einen zunehmend zielgerichteten Einsatz sowie ein gesteigertes Bewusstsein für einen verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Substanzen schließen. Auch wenn die Entscheidung der teilnehmenden Tierärzte/-innen, bei einigen Indikationen ein Antibiotikum anzuwenden, nicht immer mit den aktuellen evidenzbasierten Leitlinien übereinstimmte, ist dieser Trend dennoch als positiv zu bewerten.

---

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass neben der Implementation von evidenzbasierten Leitlinien und Therapieempfehlungen rechtliche Maßnahmen zur Anwendungsbeschränkung mancher antimikrobiellen Wirkstoffe für die Veterinärmedizin von Bedeutung sind, um einen verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika zu fördern und der Resistenzentwicklung entgegen zu wirken.

## VI. SUMMARY

The study found that overall, there was a significant decrease in the use of third and fourth generations cephalosporins and fluoroquinolones in dogs and cats from 2017 to 2020 among survey participants. This development could be due to the amendment of the TÄHAV, which in 2018 introduced both an obligation for microbial sensitivity testing as well as a prohibition of rededication for above mentioned antibiotic classes.

In addition, Cefovecin, Enrofloxacin and Marbofloxacin were classified as antibiotics of last resort significantly more often in 2020 than in 2017. Since those agents belong to the above mentioned antibiotic classes that were more closely regulated in the amendment of the TÄHAV, an enhanced awareness of the importance for these agents as substances to be used sparingly is conceivable.

Furthermore, the study showed that when choosing an antibiotic not only the legal requirements are important, but also the tolerability, the way of application and the acceptance by the patient. The latter, together with dosing frequency, was particularly relevant for veterinarians working in praxis compared to veterinarians working in clinics. Since medication is often administered by the patient's owner, the prescribing veterinarian must consider these factors when selecting an antibiotic in order to ensure adequate patient owner compliance. This illustrates that not only the appropriate antibiotic agent itself, but also the appropriate dosing frequency and the way of administration play an important role in successful medication.

Additionally, for many clinical indications, antibiotics were used less often overall or more frequently in combination with microbial sensitivity testing in 2020 than in 2017, suggesting increasingly targeted use and increased awareness of responsible practice with antimicrobial agents. Although the veterinarian's decision to prescribe an antimicrobial agent for some indications was not always compliant with current evidence based guidelines, this trend can still be considered positive.

In summary it can be concluded that, in addition to implementing evidence based guidelines and therapeutic recommendations, also legal regulations to restrict the use of some antimicrobial agents are important for veterinary medicine in order to

promote responsible interaction with antibiotics and counteract the development of resistant organisms.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abraham E, Loder P. Cephalosporin C. In: Cephalosporins and penicillins: chemistry and biology. Flynn EH, ed.: Academic Press, Inc. 1972: 2-26.

Abraham EP, Newton GGF, Crawford K, Burton HS, Hale CW. Cephalosporin N: a New Type of Penicillin. *Nature* 1953; 171: 343.

Adams VJ, Campbell JR, Waldner CL, Dowling PM, Shmon CL. Evaluation of client compliance with short-term administration of antimicrobials to dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 226: 567-74.

Ainsworth GC, Brown AM, Brownlee G. 'Aerosporin', an antibiotic produced by *Bacillus aerosporus* Greer. *Nature* 1947; 160: 263.

Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews: Microbiology* 2010; 8: 251-9.

Allerton F, Prior C, Bagcigil AF, Broens E, Callens B, Damborg P, Dewulf J, Filippitzi ME, Carmo LP, Gomez-Raja J, Harpaz E, Mateus A, Nolff M, Phythian CJ, Timofte D, Zendri F, Jessen LR. Overview and Evaluation of Existing Guidelines for Rational Antimicrobial Use in Small-Animal Veterinary Practice in Europe. *Antibiotics* 2021; 10: 409.

Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology* 2010; 1: 134.

ANONYMUS. The nitroimidazole family of drugs. *British Journal of Venereal Diseases* 1978; 54: 69-71.

Anwar M, Iqbal Q, Saleem F. Improper disposal of unused antibiotics: an often overlooked driver of antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2020; 18: 697-9.

Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 16: 5-15.

Associazione Nazionale Medici Veterinari Italiani, Società Culturale Italiana Veterinari per Animali da Campagna (2017) Linee Guida sul corretto uso degli antibiotici nella clinica del cane e del gatto. Andrea Corbari ed Aldo Vezzoni, Cremona. 96

Ball HL. Conducting Online Surveys. *Journal of Human Lactation* 2019; 35: 413-7.

Bangen M, Bergendahl H, Bergsjø B, Blakstad E, Grave K, Ingebrigtsen K, Innerå M, Lium M, Lysvåg C, Maclean I (2014) Terapiabefaling: bruk av antibakterielle midler til hund og katt. Statens legemiddelverk, Norwegian Medicines Agency

Barbarossa A, Casadio C, Diegoli G, Fontana M, Giunti M, Miraglia V, Rambaldi J, Rubini M, Torresani G, Trambajolo G, Zaghini A (2018) LINEE GUIDA Uso Prudente Dell'antibiotico Negli Animali da Compagnia. 2018. Regione Emilia-Romagna

Barber M, Waterworth PM. Antibacterial Activity of Lincomycin and Pristinamycin: A Comparison with Erythromycin. *British Medical Journal* 1964; 2: 603-6.

Barbier F, Luyt CE. Understanding resistance. *Intensive Care Medicine* 2016; 42: 2080-3.

Barker SB, Wolen AR. The benefits of human-companion animal interaction: a review. *Journal of Veterinary Medical Education* 2008; 35: 487-95.

Bartelt-Hunt S, Snow DD, Damon-Powell T, Miesbach D. Occurrence of steroid hormones and antibiotics in shallow groundwater impacted by livestock waste

control facilities. *Journal of Contaminant Hydrology* 2011; 123: 94-103.

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Informationen zur 16. AMG-Novelle. 2021a; 13.01.2022: [https://www.amgnovelle.bayern.de/amgnovelle\\_informationen.htm](https://www.amgnovelle.bayern.de/amgnovelle_informationen.htm). 28.10.2022.

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Informationen zur 17. AMG-Novelle. 2021b; 13.01.2022: [https://www.amgnovelle.bayern.de/amgnovelle\\_informationen\\_17.htm](https://www.amgnovelle.bayern.de/amgnovelle_informationen_17.htm). 28.10.2022.

Bebear CM, Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Current Drug Targets - Infectious Disorders* 2005; 5: 263-71.

Benedict RG, Langlykke AF. Antibiotic activity of *Bacillus polymyxa*. *Journal of Bacteriology* 1947; 54: 24.

Bengtsson B, Greko C. Antibiotic resistance--consequences for animal health, welfare, and food production. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2014; 119: 96-102.

Bennani H, Mateus A, Mays N, Eastmure E, Stärk KDC, Häsler B. Overview of Evidence of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in the Food Chain. *Antibiotics* 2020; 9: 49.

Bentley R. Mycophenolic Acid: a one hundred year odyssey from antibiotic to immunosuppressant. *Chemical Reviews* 2000; 100: 3801-26.

Bergvall K, Greko C, Ingman J, Larsson CI, Mannerfelt T, Odensvik K, Pelander L, Sjöström L, Holst BS, Weidman A, Wellander M (2010) Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats. Swedish Veterinary Association (SVA)



Bettioli E, Wetherington JD, Schmitt N, Harbarth S, Consortium C. Challenges and solutions for clinical development of new antibacterial agents: results of a survey among pharmaceutical industry professionals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2015; 59: 3695-9.

Bickel MH. The Development of Sulfonamides (1932—1938) as a Focal Point in the History of Chemotherapy. *Gesnerus* 1988; 45: 67-86.

Bisacchi GS. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story". *Journal of Medicinal Chemistry* 2015; 58: 4874-82.

Blondeau JM, DeCarolis E, Metzler KL, Hansen GT. The macrolides. *Expert opinion on investigational drugs* 2002; 11: 189-215.

Bosch F, Rosich L. The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology* 2008; 82: 171-9.

Brissot H, Cercantes S, Guardabassi L, Hibbert A, Lefebvre H, Mateus A, Noli C, Nuttall T, Pomba C, Schulz B (2016) GRAM: Guidance for the rational use of antimicrobials: Recommendations for dogs and cats, 2nd edn. Ceva Santé Animale, France

British Small Animal Veterinary Association (2018) BSAVA/SAMSoc Guide to Responsible Use of Antibacterials: PROTECT ME. British Small Animal Veterinary Association

Brown AG, Butterworth D, Cole M, Hanscomb G, Hood JD, Reading C, Rolinson GN. Naturally-occurring beta-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)* 1976; 29: 668-9.

Brownlee G. Chemotherapeutic drugs; a review. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1949; 5: 367-93.

Brownlee G, Bushby SR, Short EI. The chemotherapy and pharmacology of the polymyxins. *British Journal of Pharmacology* 1952; 7: 170-88.

Brubaker JD, Myers AG. A practical, enantioselective synthetic route to a key precursor to the tetracycline antibiotics. *Organic Letters* 2007; 9: 3523-5.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2016) GERMAP 2015: Antibiotika-Resistenz und -verbrauch: Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH, Rheinbach

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2020) Bericht zur Resistenzmonitoringstudie 2018 - Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien, Berlin

Bundesinstitut für Risikobewertung. Fachgruppe Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenz. 2022:  
[https://www.bfr.bund.de/de/fachgruppe\\_epidemiologie\\_\\_zoonosen\\_und\\_antibiotikaresistenz-10914.html](https://www.bfr.bund.de/de/fachgruppe_epidemiologie__zoonosen_und_antibiotikaresistenz-10914.html). 27.10.2022.

Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015) DART 2020 - Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier, 1. Auflage edn, Berlin

Bundestierärztekammer (2015) Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln. In: Beilage zum Deutschen Tierärzteblatt. schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. 24

Bush K, Bradford PA. beta-Lactams and beta-Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2016; 6

Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)* 2017; 70: 3-24.

Butler MS, Paterson DL. Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)* 2020; 73: 329-64.

Cabello FC, Godfrey HP, Tomova A, Ivanova L, Dolz H, Millanao A, Buschmann AH. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental Microbiology* 2013; 15: 1917-42.

Cambray G, Guerout AM, Mazel D. Integrons. *Annual Review of Genetics* 2010; 44: 141-66.

Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL, Burden of AMRCG. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2019; 19: 56-66.

Cecchini M, Langer J, Slawomirski L (2015) Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action, September 2015. 75

Chang SK, Lo DY, Wei HW, Kuo HC. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from canine urinary tract infections. *Journal of Veterinary Medical Science* 2015; 77: 59-65.

Charest MG, Lerner CD, Brubaker JD, Siegel DR, Myers AG. A convergent enantioselective route to structurally diverse 6-deoxytetracycline antibiotics. *Science* 2005; 308: 395-8.

Charité - Universitätsmedizin Berlin. SARI - Surveillance der Antibiotika-Anwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen. 2022: <http://sari.eu-burden.info/>. 25.10.2022.

Chi J, VanLeeuwen JA, Weersink A, Keefe GP. Direct production losses and treatment costs from bovine viral diarrhoea virus, bovine leukosis virus, *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis, and *Neospora caninum*. *Preventive Veterinary Medicine* 2002; 55: 137-53.

Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *Journal of Global Infectious Diseases* 2019; 11: 36-42.

Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2001; 65: 232-60 ; second page, table of contents.

Christensen SB. Drugs That Changed Society: History and Current Status of the Early Antibiotics: Salvarsan, Sulfonamides, and beta-Lactams. *Molecules* 2021; 26

Clark RB, Hunt DK, He M, Achorn C, Chen CL, Deng Y, Fyfe C, Grossman TH, Hogan PC, O'Brien WJ, Plamondon L, Ronn M, Sutcliffe JA, Zhu Z, Xiao XY. Fluorocyclines. 2. Optimization of the C-9 side-chain for antibacterial activity and oral efficacy. *Journal of Medicinal Chemistry* 2012; 55: 606-22.

Collu F, Cascella M. Multidrug resistance and efflux pumps: insights from molecular dynamics simulations. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2013; 13: 3165-83.

Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c2096.

D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457-61.

Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and Drug Resistance* 2019; 12: 3903-10.

Dawes J. Do Data Characteristics Change According to the Number of Scale Points Used? An Experiment Using 5-Point, 7-Point and 10-Point Scales. *International Journal of Market Research* 2008; 50: 61-104.

Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; 73: 265-79.

Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *British Journal of Pharmacology* 2017; 174: 2967-83.

Dorsch R, Teichmann-Knorrn S, Sjetne Lund H. Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats: A clinical update. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2019; 21: 1023-38.

Dugassa J, Shukuri N. REVIEW ON ANTIBIOTIC RESISTANCE AND ITS MECHANISM OF DEVELOPMENT. *Journal of Health, Medicine and Nursing* 2017; 1: 1-17.

Duggar BM. Aureomycin; a product of the continuing search for new antibiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1948; 51: 177-81.

Ehrlich J, Bartz QR, Smith RM, Joslyn DA, Burkholder PR. Chloromycetin, a New Antibiotic From a Soil Actinomycete. *Science* 1947; 106: 417.

Ehrlich J, Gottlieb D, Burkholder PR, Anderson LE, Pridham TG. *Streptomyces*

venezuelae, N. Sp., the source of chloromycetin. *Journal of Bacteriology* 1948; 56: 467-77.

Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150: 1881-4.

Elfing S, Hakkarainen K, Heinonen ML, Karikoski NP, Kilpinen TS, Koskinen HS, Lasonen RM, Laurila HP, Moisander AM, Mustonen EAI (2016) Mikrobilääkkeiden käyttösuositukset eläinten tärkeimpiin tulehdus- ja tartuntatauteihin. Finnish Food Safety Authority Evira, Helsinki. 48

Emmerich IU. Das neue EU-Tierarzneimittelrecht – wichtige Änderungen für die Kleintierpraxis ab 28.01.2022. *Der Praktische Tierarzt* 2021; 102: 368-76.

Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51, Issue suppl\_1: 13-20.

Espinosa-Gongora C, Jessen LR, Kieler IN, Damborg P, Bjornvad CR, Gudeta DD, Pires Dos Santos T, Sablier-Gallis F, Sayah-Jeanne S, Corbel T, Neviere A, Hugon P, Saint-Lu N, de Gunzburg J, Guardabassi L. Impact of oral amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid treatment on bacterial diversity and beta-lactam resistance in the canine faecal microbiota. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020; 75: 351-61.

Eugster S, Schawalder P, Gaschen F, Boerlin P. A prospective study of postoperative surgical site infections in dogs and cats. *Veterinary Surgery* 2004; 33: 542-50.

European Centre for Disease Prevention and Control (2021) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2020, Stockholm

European Centre for Disease Prevention and Control. About EARS-NET. 2022a; 8.1.2021: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>. 25.10.2022.

European Centre for Disease Prevention and Control. About ESAC-Net. 2022b: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net-about>. 25.10.2022.

European Commission. EU Action on Antimicrobial Resistance. 2017a: [https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance\\_en](https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en). 26.10.2022.

European Commission (2017b) A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 23

European Food Safety Authority. Antimicrobial resistance. 2022: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/antimicrobial-resistance>. 25.10.2022.

European Medicines Agency (2020) Categorisation of antibiotics in the European Union - Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals

European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (2021) Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020, Luxembourg

European Medicines Agency (2022a) Advice on the designation of antimicrobials or groups of antimicrobials reserved for treatment of certain infections in humans - in relation to implementing measures under Article 37(5) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products 234

European Medicines Agency. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial

Consumption (ESVAC). 2022b: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>. 25.10.2022.

Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, Fruth A, Beutlich J, Guerra B, Wieler LH, Guenther S. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 65: 651-60.

Federation of European Companion Animal Veterinary Associations. Guidelines on Antimicrobial resistance. 2019: <https://www.fecava.org/policies-actions/guidelines/>. 26.01.2023.

Fernandes MR, Sellera FP, Moura Q, Carvalho MPN, Rosato PN, Cerdeira L, Lincopan N. Zooanthroponotic Transmission of Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Brazil. *Emerging Infectious Disease journal* 2018; 24: 1160-2.

Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology* 2017; 133: 152-63.

Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, Zimmer AR, Fröhlich PE. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clinical Transplantation* 2020; 34: e13997.

Finlay AC, Hobby GL, P'an SY, Regna PP, Routien JB, Seeley DB, Shull GM, Sobin BA, Solomons IA, Vinson JW, Kane JH. Terramycin, a New Antibiotic. *Science* 1950; 111: 85.

Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 780-90.



Florey HW, Jennings MA, et al. Mycophenolic acid; an antibiotic from *Penicillium brevicompactum* Dierckx. *Lancet* 1946; 1: 46-9.

Formularium Antimicroöbal Consumption and Resistance in Animals. AMCRA FORMULARIUM voor verantwoord gebruik van antibacteriële middelen bij dieren. 2022: <https://formularium.amcra.be/>. 07.11.2022.

Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochemical Journal* 1969; 113: 515-24.

Friedrich C. Die Geschichte der beta-Lactam-Antibiotika: Zwischen Zufall und gezielter Entwicklung. *Pharmazie in Unserer Zeit* 2006; 35: 392-8.

Frost I, Van Boeckel TP, Pires J, Craig J, Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *Journal of Travel Medicine* 2019; 26: taz036.

Geddes AM, Sleet RA, Murdoch JM. Lincomycin Hydrochloride: Clinical and Laboratory Studies. *British Medical Journal* 1964; 2: 670-2.

Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group EP. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* 2005; 365: 579-87.

Gothwal R, Shashidhar T. Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *CLEAN - Soil, Air, Water* 2015; 43: 479-89.

Gottlieb D, Bhattacharyya PK, Anderson HW, Carter HE. Some Properties of an Antibiotic Obtained from a Species of *Streptomyces*. *Journal of Bacteriology* 1948; 55: 409-17.

Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal

contact. PloS One 2011a; 6: e16830.

Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *International Journal of Medical Microbiology* 2011b; 301: 630-4.

Gröger H, Pieper M, König B, Bayer T, Schleich H. Industrial landmarks in the development of sustainable production processes for the  $\beta$ -lactam antibiotic key intermediate 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA). *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 2017; 5: 72-9.

Gronthal T, Osterblad M, Eklund M, Jalava J, Nykasenoja S, Pekkanen K, Rantala M. Sharing more than friendship - transmission of NDM-5 ST167 and CTX-M-9 ST69 *Escherichia coli* between dogs and humans in a family, Finland, 2015. *Eurosurveillance* 2018; 23: 1700497.

Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Veterinary Microbiology* 2014; 171: 290-7.

Gupta R, Sharma S, Singh R, Vishwakarma RA, Mignani S, Singh PP. Functionalized Nitroimidazole Scaffold Construction and Their Pharmaceutical Applications: A 1950-2021 Comprehensive Overview. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 2022; 15

Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Molecular Microbiology* 1995; 15: 593-600.

Hao H, Cheng G, Iqbal Z, Ai X, Hussain HI, Huang L, Dai M, Wang Y, Liu Z, Yuan Z. Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. *Frontiers in Microbiology* 2014; 5: 288.

Hasan CM, Dutta D, Nguyen ANT. Revisiting Antibiotic Resistance: Mechanistic Foundations to Evolutionary Outlook. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 40.

Henderson PJF, Maher C, Elbourne LDH, Eijkelkamp BA, Paulsen IT, Hassan KA. Physiological Functions of Bacterial "Multidrug" Efflux Pumps. *Chemical Reviews* 2021; 121: 5417-78.

Herr RR, Slomp G. Lincomycin. II. Characterization and gross structure. *Journal of the American Chemical Society* 1967; 89: 2444-7.

Hitchings GH, Elion GB, Falco EA, Russell PB, Vanderwerff H. Studies on analogs of purines and pyrimidines. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1950; 52: 1318-35.

Hitchings GH. Nobel Lecture. [NobelPrize.org](https://www.nobelprize.org)

Nobel Prize Outreach AB 2023 1988; Fri. 27 Jan 2023: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/hitchings/lecture/>>.

Hochstein FA, Stephens CR, Conover LH, Regna PP, Pasternack R, Gordon PN, Pilgrim FJ, Brunings KJ, Woodward RB. The Structure of Terramycin<sup>1,2</sup>. *Journal of the American Chemical Society* 1953; 75: 5455-75.

International Society for Companion Animal Infectious Diseases. Guidelines and Consensus Statements. 2023: <https://www.iscaid.org/guidelines>. 07.11.2022.

Jacobs TG, Robertson J, van den Ham HA, Iwamoto K, Bak Pedersen H, Mantel-Teeuwisse AK. Assessing the impact of law enforcement to reduce over-the-counter (OTC) sales of antibiotics in low- and middle-income countries; a systematic literature review. *BMC Health Services Research* 2019; 19: 536.

Jessen LR, Damborg P, Spohr A, Goericke-Pesch S, Langhorn R, Houser G, Willesen J, Schjaerff M, Sørensen T, Eriksen T, Jensen VF, Obling F, Guardabassi L (2019) Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice

(2 nd edition). Companion Animal Group, Danish Veterinary Association

Kim KR, Owens G, Kwon SI, So KH, Lee DB, Ok YS. Occurrence and Environmental Fate of Veterinary Antibiotics in the Terrestrial Environment. *Water, Air, & Soil Pollution* 2011; 214: 163-74.

Klous G, Huss A, Heederik DJJ, Coutinho RA. Human-livestock contacts and their relationship to transmission of zoonotic pathogens, a systematic review of literature. *One Health* 2016; 2: 65-76.

Köck R, Cuny C. Multiresistente Erreger bei Tier und Mensch. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2020; 115: 189-97.

Krömker V, Leimbach S. Mastitis treatment-Reduction in antibiotic usage in dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals* 2017; 52 Suppl 3: 21-9.

Kruse W, Eggert-Kruse W, Rampmaier J, Runnebaum B, Weber E. Dosage frequency and drug-compliance behaviour--a comparative study on compliance with a medication to be taken twice or four times daily. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1991; 41: 589-92.

Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Reports* 2012; 127: 4-22.

Langford BJ, Morris AM. Is it time to stop counselling patients to "finish the course of antibiotics"? *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada* 2017; 150: 349-50.

Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology* 2019; 146: 1167-78.

Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine

Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* 1962; 91: 1063-5.

Machowska A, Stalsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018; 16

Macleod AJ, Ross HB, Ozere RL, Digout G, Van R. Lincomycin: A New Antibiotic Active against Staphylococci and Other Gram-Positive Cocci: Clinical and Laboratory Studies. *Canadian Medical Association Journal* 1964; 91: 1056-60.

Maeda K, Osato T, Umezawa H. A new antibiotic, azomycin. *Journal of Antibiotics* 1953; 6: 182.

Malmberg AS. The renaissance of erythromycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1986; 18: 293-6.

Manchester AC, Webb CB, Blake AB, Sarwar F, Lidbury JA, Steiner JM, Suchodolski JS. Long-term impact of tylosin on fecal microbiota and fecal bile acids of healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2019; 33: 2605-17.

Marks SL, Rankin SC, Byrne BA, Weese JS. Enteropathogenic Bacteria in Dogs and Cats: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Control. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011; 25: 1195-208.

Marques C, Belas A, Franco A, Aboim C, Gama LT, Pomba C. Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018; 73: 377-84.

Mason DJ, Dietz A, DeBoer C. Lincomycin, a new antibiotic. 1. Discovery and biological properties. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1962: 554-9.

Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Reviews Microbiology* 2006; 4: 608-20.

McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, Boaz HE, Flynn EH, Powell HM, Smith JW. Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother (Northfield)* 1952; 2: 281-3.

Messenger AM, Barnes AN, Gray GC. Reverse zoonotic disease transmission (zooanthroponosis): a systematic review of seldom-documented human biological threats to animals. *PloS One* 2014; 9: e89055.

Mitsui A, Suzuki S. Immunosuppressive effect of mycophenolic acid. *Journal of Antibiotics (Tokyo)* 1969; 22: 358-63.

Nang SC, Azad MAK, Velkov T, Zhou QT, Li J. Rescuing the Last-Line Polymyxins: Achievements and Challenges. *Pharmacological Reviews* 2021; 73: 679-728.

Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011; 1241: 17-32.

Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *Journal of Antibiotics (Tokyo)* 2018; 71: 153-84.

Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008; 9: 23-37.

Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annual Review of Biochemistry* 2009; 78: 119-46.

Norrby SR, Jonsson M. Antibacterial activity of norfloxacin. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1983; 23: 15-8.

O'Haire M. Companion animals and human health: Benefits, challenges, and the

road ahead. *Journal of Veterinary Behavior* 2010; 5: 226-34.

Ogeer-Gyles JS, Mathews KA, Boerlin P. Nosocomial infections and antimicrobial resistance in critical care medicine. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2006; 16: 1-18.

Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 11: CD001167.

Ovejero CM, Escudero JA, Thomas-Lopez D, Hoefler A, Moyano G, Montero N, Martin-Espada C, Gonzalez-Zorn B. Highly Tigecycline-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 11 (ST11) and ST147 Isolates from Companion Animals. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2017; 61: e02640-16.

Overgaauw PAM, Vinke CM, Hagen M, Lipman LJA. A One Health Perspective on the Human-Companion Animal Relationship with Emphasis on Zoonotic Aspects. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17: 3789.

Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2011; 55: 4943-60.

Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, Mateus A, Moreno MA, Pyöralä S, Ruzauskas M, Sanders P, Teale C, Threlfall EJ, Kunsagi Z, Torren-Edo J, Jukes H, Törneke K. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017; 72: 957-68.

Ravindran S. Barbara McClintock and the discovery of jumping genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109: 20198-9.

Reading C, Cole M. Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1977; 11: 852-7.

Rendle DI, Page SW. Antimicrobial resistance in companion animals. *Equine Veterinary Journal* 2018; 50: 147-52.

Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics* (Basel) 2019; 8

Richter A, Scherkl R. Antibiotika und antibakteriell wirksame Chemotherapeutika. In: *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, 4., vollständig überarbeitete Auflage* edn. Löscher W, Richter A, eds. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2016: 402-49.

Rolinson GN. The history and background of Augmentin. *South African Medical Journal* 1982; 62: 3A-4A.

Ruppe E, Armand-Lefevre L, Estellat C, El-Mniai A, Boussadia Y, Consigny PH, Girard PM, Vittecoq D, Bouchaud O, Pialoux G, Esposito-Farese M, Coignard B, Lucet JC, Andreumont A, Matheron S. Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Euro Surveillance* 2014; 19

Salim HM, Huque KS, Kamaruddin KM, Beg M. Global restriction of using antibiotic growth promoters and alternative strategies in poultry production. *Science Progress* 2018; 101: 52-75.

Sander S, Klabunde-Negatsch A, Hofman K, Daher R, Heberer T. Abgabemengenerfassung von Antibiotika in Deutschland 2021. *Deutsches Tierärzteblatt* 2022: 1316-24.

Schmitt K, Lehner C, Schuller S, Schüpbach-Regula G, Mevissen M, Peter R,



Müntener CR, Naegeli H, Willi B. Antimicrobial use for selected diseases in cats in Switzerland. *BMC Veterinary Research* 2019; 15: 94.

Sheehan JC, Henery-Logan KR. The Total Synthesis of Penicillin V. *Journal of the American Chemical Society* 1957; 79: 1262-3.

Silley P, Stephan B. Prudent use and regulatory guidelines for veterinary antibiotics-politics or science? *Journal of Applied Microbiology* 2017; 123: 1373-80.

Sir Alexander Fleming. Nobel Lecture, December 11, 1945. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023 2023: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>>. 27.01.2023.

Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000: CD001167.

Smith M, King C, Davis M, Dickson A, Park J, Smith F, Currie K, Flowers P. Pet owner and vet interactions: exploring the drivers of AMR. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018; 7: 46.

Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *Journal of the American Medical Association Internal Medicine* 2016; 176: 1254-5.

Spencer FB. Definitionen. In: *Antibiotika und Antimykotika*, 4. Auflage edn. Ackermann G, ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2014: 3-7.

Stansly PG, Shepherd RG, White HJ. Polymyxin: a new chemotherapeutic agent. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1947; 81: 43-54.

Stephens CR, Conover LH, Pasternack R, Hochstein FA, Moreland WT, Regna PP, Pilgrim FJ, Brunings KJ, Woodward RB. The Structure of Aureomycin1. *Journal of the American Chemical Society* 1954; 76: 3568-75.

Szymańska U, Wiergowski M, Sołtyszewski I, Kuzemko J, Wiergowska G, Woźniak MK. Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: Recent trends and perspectives. *Microchemical Journal* 2019; 147: 729-40.

Taddicken M. Online-Befragung. In: Handbuch standardisierte Erhebungsverfahren in der Kommunikationswissenschaft. Möhring W, Schlütz D, eds. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden 2013: 201-17.

Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American Journal of Medicine* 2006; 119: S3-10.

The Ohio State University College of Veterinary Medicine (2018) OSU VMC Antimicrobial Use Guidelines. The Ohio State University

The University of Melbourne. Australian Veterinary Prescribing Guidelines. 2022: <https://vetantibiotics.fvas.unimelb.edu.au/>. 07.11.2022.

Umezawa H, Tazaki T, Kanari H, Okami Y, Fukuyama S. Isolation of a Crystalline Antibiotic Substance from a Strain of *Streptomyces* and Its Identity with Chloromycetin. *The Japanese Medical Journal* 1948; 1: 358-63.

Valent P, Groner B, Schumacher U, Superti-Furga G, Busslinger M, Kralovics R, Zielinski C, Penninger JM, Kerjaschki D, Stingl G, Smolen JS, Valenta R, Lassmann H, Kovar H, Jager U, Kornek G, Muller M, Sorgel F. Paul Ehrlich (1854-1915) and His Contributions to the Foundation and Birth of Translational Medicine. *Journal of Innate Immunity* 2016; 8: 111-20.

Van Beusekom C, Van Dijk M, Winter E, Van der Kolk A, Kitslaar W, Haringsma P, Stembert F (2017) Formularium gezelschapsdieren hond, kat en konijn. Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid, Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde, Houten

van Duijkeren E, Moleman M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Mullem J, Troelstra A, Fluit AC, van Wamel WJ, Houwers DJ, de Neeling AJ, Wagenaar JA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. *Veterinary Microbiology* 2010; 141: 96-102.

Verkade E, van Benthem B, den Bergh MK, van Cleef B, van Rijen M, Bosch T, Kluytmans J. Dynamics and determinants of *Staphylococcus aureus* carriage in livestock veterinarians: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57: e11-7.

Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E, Van Coillie E, Butaye P, Catry B, de Schaezen MA, Van Huffel X, Imberechts H, Dierick K, Daube G, Saegerman C, De Block J, Dewulf J, Herman L. Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2013; 10: 2643-69.

vetsuisse-fakultät, SVK, Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte (GST), Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (2019) Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte, Zürich

Vincze S, Stamm I, Kopp PA, Hermes J, Adlhoch C, Semmler T, Wieler LH, Lubke-Becker A, Walther B. Alarming proportions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in wound samples from companion animals, Germany 2010-2012. *PloS One* 2014; 9: e85656.

Wainwright M. Streptomycin: discovery and resultant controversy. *Hist Philos Life Sci* 1991; 13: 97-124.

Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Veterinary Microbiology* 2010; 140: 418-29.

Weese JS, Blondeau J, Boothe D, Guardabassi LG, Gumley N, Papich M, Jessen

LR, Lappin M, Rankin S, Westropp JL, Sykes J. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 2019; 247: 8-25.

Wong C, Epstein SE, Westropp JL. Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 1045-52.

World Health Organization (2015) Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization, Geneva

World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. GENEVA: 2017; <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. 14. September 2022.

World Health Organization (2018) WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. World Health Organization, Geneva

World Health Organization (2019a) The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. World Health Organization, Geneva

World Health Organization. Adopt AWaRe: Handle antibiotics with care. 2019b; <https://adoptaware.org/>.

World Health Organization (2019c) Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision edn. World Health Organization, Geneva

World Health Organization (2021a) Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021. World Health Organization, Geneva

World Health Organization. Antimicrobial resistance (WHO Fact sheet). 2021b: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. 13.09.2022.

World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). 2022a: <https://www.who.int/initiatives/glass>. 25.10.2022.

World Health Organization. One Health. 2022b; 3.10.2022: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/one-health>. 26.10.2022.

World Organisation for Animal Health (2018) OIE List of Antimicrobial Agents of Veterinary Importance

Xiao XY, Hunt DK, Zhou J, Clark RB, Dunwoody N, Fyfe C, Grossman TH, O'Brien WJ, Plamondon L, Ronn M, Sun C, Zhang WY, Sutcliffe JA. Fluorocyclines. 1. 7-fluoro-9-pyrrolidinoacetamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline: a potent, broad spectrum antibacterial agent. *Journal of Medicinal Chemistry* 2012; 55: 597-605.

Xiong W, Sun Y, Zeng Z. Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals. *Environmental Science and Pollution Research International* 2018; 25: 18377-84.


Yarsan E (2013) Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Pratik Bilgiler Rehberi

Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, Gin A, Karlowsky JA, Hoban DJ. The glycylcyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004; 64: 63-88.

Zhanel GG, Cheung D, Adam H, Zelenitsky S, Golden A, Schweizer F, Gorityala B, Lagace-Wiens PR, Walkty A, Gin AS, Hoban DJ, Karlowsky JA. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. *Drugs* 2016; 76: 567-

88.

## VIII. ANHANG



Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes

0 %

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Liebe Kollegin, Lieber Kollege,

Die Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika hat sich weltweit zu einem gravierenden Problem für die Gesundheit von Mensch und Tier ausgeweitet. Auch wir Tierärzte stehen in der Verantwortung, dieser Entwicklung mit fachlich fundierten Maßnahmen konsequent entgegenzuwirken.

Im Rahmen meines Promotionsvorhabens an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München führe ich in Zusammenarbeit mit der Facharbeitsgruppe Klein- und Heimtiere der "Arbeitsgemeinschaft Resistente Erreger in der Veterinärmedizin" (ARE-Vet) aus diesem Grund eine Umfrage zum Thema "Einsatz von Antibiotika" durch. Sie richtet sich an praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte in Tierarztpraxen und -kliniken in Bayern, zu deren Patienten Hunde und Katzen zählen.

Eine erste Umfrage zu diesem Thema wurde bereits 2017 durchgeführt, wobei die jetzige Umfrage umfassend gekürzt wurde und das Ausfüllen des Fragebogens damit deutlich weniger Zeit in Anspruch nehmen wird. Sollten Sie bereits an der damaligen Umfrage teilgenommen haben, möchten wir Sie dennoch herzlich bitten sich NOCH EINMAL an dieser Umfrage zu beteiligen. Ziel der Wiederholung der Umfrage ist unter anderem, Veränderungen im Umgang mit Antibiotika und den Stand der Entwicklung zu untersuchen.

Sie können die Umfrage sowohl von einem Laptop als auch von einem mobilen Endgerät bearbeiten. Die Umfrage wird bis zum 31. Oktober 2020 online sein.

Diese Umfrage ist freiwillig, selbstverständlich anonym und das Ausfüllen des Fragebogens wird ca. 10 Minuten Zeit beanspruchen.


Als Dankeschön für die Teilnahme können Sie unter Angabe einer Emailadresse an der Verlosung für 3 Teilnehmerplätze an einer "Münchner Kleintierreihe" der Medizinischen Kleintierklinik der LMU teilnehmen.

Sollten Sie Fragen haben, können Sie sich gerne an uns wenden.

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Unterstützung!

**Kaye Mohr**, Doktorandin der Tiermedizin an der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München  
**E-Mail:** K.Mohr@medizinische-kleintierklinik.de  
**Blanka Schulz**, Privatdozentin, Dr. med. vet., Dr. habil., Oberärztin der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München  
**E-Mail:** Blanka.Schulz@LMU.de

---



Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes

0 %

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Umfrage zum Thema "Einsatz von Antibiotika in Praxen und Kliniken für Kleintiere in Bayern"**

Auf den folgenden Seiten wollen wir Ihnen Fragen zum Einsatz von Antibiotika stellen. Die Umfrage richtet sich an praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte in Tierarztpraxen und -kliniken in Bayern, zu deren Patienten Hunde und Katzen zählen.

Im Rahmen der Umfrage wollen wir zudem nähere Informationen zu Ihrer Person abfragen, um dadurch bei den Ergebnissen auch soziale Faktoren (Alter, Geschlecht, Tätigkeitsfeld und Berufserfahrung) einzubeziehen und so die Auswertung verbessern zu können.

Wir versichern Ihnen, dass alle Ihre Antworten absolut anonym und vertraulich behandelt werden. Ihre Antworten werden lediglich in Form allgemein statistischer Daten zur Auswertung herangezogen.

Bevor Sie Ihre Antworten abschließend absenden, haben Sie die Möglichkeit, Ihre Antworten über die Seitennavigation noch einmal einzusehen und ggf. abzuändern.

Als Dankeschön für Ihre Teilnahme können Sie freiwillig unter Angabe einer E-Mailadresse an der Verlosung für 3 Teilnehmerplätze an der "Münchner Kleintierreihe" der Medizinischen Kleintierklinik teilnehmen. Die von Ihnen angegebene E-Mailadresse wird lediglich für die Auslosung des Gewinnspiels gespeichert und steht in keinerlei Zusammenhang zu Ihren Antworten in der Umfrage.


Die Teilnahme an dieser Umfrage ist auch ohne Teilnahme an dem Gewinnspiel möglich.

JA, ich bin einverstanden und möchte an der Umfrage teilnehmen. Nach Beantwortung der Fragen kann ich mich separat entscheiden, ob ich am Gewinnspiel teilnehmen möchte.  
 NEIN, ich bin nicht einverstanden und möchte nicht an der Umfrage teilnehmen

<< Zurück
Weiter >>

Impressum | Datenschutzhinweise

---



Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes

4 %

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----


**Demografie**

Bitte geben Sie Ihr Geschlecht an:  männlich  weiblich

Bitte geben Sie Ihr Alter (in Jahren) an:

<< Zurück
Weiter >>

Impressum | Datenschutzhinweise


 Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Medizinische Kleintierklinik

Evaluierung des Antibiotikaeinsatzes

4 %

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

### Tätigkeit - Dauer und Art

Ihr Tätigkeitsgebiet:  
(Mehrfachnennung möglich)

Ihre Berufserfahrung:  
(Mehrfachnennung möglich)

Wie viele Patienten haben Sie durchschnittlich pro Tag?

Welche der folgenden Patienten behandeln Sie in Ihrer Praxis?  
(Mehrfachnennung möglich)

Klinik  Praxis

Fahrpraxis/Hausbesuche

Intern/Anfangsassistenz (≤ 2 Jahre Berufserfahrung)

Praktizierender Tierarzt (≥ 2 Jahre Berufserfahrung, niedergelassen oder angestellt)

Internationale Spezialisierung (Residency Programm oder Diplomate)

Fachtierarztausbildung (abgeschlossen oder in Ausbildung)

Bitte wählen... ▾

Katze  Hund  kleine Heimtiere

Reptilien/Amphibien  Zierfische  Vogel

andere

**Welchen prozentualen Anteil Ihrer täglichen Patienten machen die jeweiligen Tierarten schätzungsweise aus?**  
(Bitte geben Sie für die jeweilige Tierart einen Wert zwischen 1-100 an und achten Sie darauf, dass die Gesamtwerte 100% ergeben.)

---

*Die folgende Umfrage bezieht sich nur auf die Patienten Hund und Katze.*

<< Zurück

Impressum | Datenschutzhinweise

Weiter >>

4 %

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

### Einsatz von Antibiotika

Welche **drei** Antibiotika nutzen Sie am häufigsten zur systemischen Therapie?  
(Bitte wählen sie drei Stück aus)

Welches Antibiotikum würden Sie als Reservesubstanz einstufen?  
(Mehrfachnennung möglich)

Ampicillin (z.B. Ampitab)

Amoxicillin (z.B. Amox, Amoxitab, Wedemox, Duphamox)

Amoxicillin/Clavulansäure (z.B. Synulox, Clavaseptin, AmoxiClav, Clavudale, Kesium)

Cefalexin (1.Generation) (z.B. Cephacare, Rilixine, Therios, Cefaseptin, Cefatab)

Cefovecin (3. Generation) (z.B. Convenia)

Lincomycin (z.B. Lincospectin, Lincobel, Pyanosid)

Gentamicin (z.B. Genta 100, Genta 5%)

Metronidazol (z.B. Metrobactin, Suanatem, Spizobactin)

Clindamycin (z.B. Aniclindan, Cleorobe, Zodon, Clindaseptin)

Doxycyclin (z.B. Ronaxan, Doxybactin)

Marbofloxacin (z.B. Marbocyl, Marbotab, Quiflor, Efex)

Enrofloxacin (z.B. Baytril, Enrotab, Xeden)

Pradofloxacin (z.B. Veraflox)

TSO (z.B. Sulfadimidin, TSO-Tabletten, Forthoprim)

Chloramphenicol (z.B. Cefenicol, Cefenidex)

Penicillin (z.B. Belamycin, Proclillin)

Ampicillin (z.B. Ampitab)

Amoxicillin (z.B. Amox, Amoxitab, Wedemox, Duphamox)

Amoxicillin/Clavulansäure (z.B. Synulox, Clavaseptin, AmoxiClav, Clavudale, Kesium)

Cefalexin (1.Generation) (z.B. Cephacare, Rilixine, Therios, Cefaseptin, Cefatab)

Cefovecin (3. Generation) (z.B. Convenia)

Lincomycin (z.B. Lincospectin, Lincobel, Pyanosid)

Gentamicin (z.B. Genta 100, Genta 5%, Easotic, Otomax)

Metronidazol (z.B. Metrobactin, Suanatem, Spizobactin)

Clindamycin (z.B. Aniclindan, Cleorobe, Zodon, Clindaseptin)

Doxycyclin (z.B. Ronaxan, Doxybactin)

Marbofloxacin (z.B. Marbocyl, Marbotab, Quiflor, Aurzion, Efex)

Enrofloxacin (z.B. Baytril, Enrotab, Xeden)

Pradofloxacin (z.B. Veraflox)

TSO (z.B. Sulfadimidin, TSO-Tabletten, Forthoprim)

Chloramphenicol (z.B. Cefenicol, Cefenidex, Otiprin, Prurivet)

Penicillin (z.B. Belamycin, Proclillin)

<< Zurück

Impressum | Datenschutzhinweise

Weiter >>



**Kontrolle der Resistenzsituation - Teil 1**

Wann setzen Sie ein Antibiotikum ein?

Verwenden Sie bei den folgenden Indikationen ein systemisch wirkendes Antibiotikum? Wenn ja, führen Sie eine mikrobiologische Untersuchung (MiBi) durch?

Bitte wählen sie für die jeweilige Indikation eine der vier möglichen Antworten aus:

- JA, ich wende es MIT MiBi an (Anwendung eines Antibiotikums erst bei Vorlage der MiBi)

- JA, ich wende es OHNE MiBi an (Anwendung eines Antibiotikums ohne MiBi)

- JA, ich wende es an und leite eine MiBi ein (Anwendung eines Antibiotikums, bevor das Ergebnis der MiBi vorliegt. Zeitgleiche Einleitung einer MiBi)

- Nein, ich wende kein Antibiotikum an

*Hinweis:* Wenn Sie eine der aufgelisteten Indikationen in Ihrer Praxis/Klinik nicht durchführen (z.B. operative Eingriffe), können Sie diese auch unbeantwortet lassen.

	Ja, ich wende es MIT MiBi an	Ja, ich wende es OHNE MiBi an	Ja, ich wende es an & leite eine MiBi ein	Nein, ich wende kein Antibiotikum an
Bissverletzung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Offene Wunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Phlegmone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wundsekretion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wundtherapie/ Wundinfektion/ Nahtdehiszenz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abszessbehandlung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dermatitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Große Hauttumorchirurgie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kastration männlich/weiblich	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Organbiopsie/Organprobe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Operation am Gastrointestinaltrakt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Operationen < 2 Stunden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Operationen > 2 Stunden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einsetzen einer Endoprothese	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orthopädische Eingriffe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Osteosynthese	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zahnextraktion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Operative Eingriffe am Auge	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Augeninfektion (Konjunktivitis, Uveitis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otitis externa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infektion im Bereich der Wirbelsäule	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meningitis, Enzephalitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei therapieresistentem Fieber (keine vorhergehende Antibiose)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei therapieresistenten Infektionen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Septische Ergüsse (Pyothorax, Peritonitis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Magen-Darm-Infektionen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Harnwegsinfektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verdacht auf Zystitis (Hund)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verdacht auf Zystitis (Katze)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nach Ziehen eines Harnkatheters	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bei prädisponierender Grunderkrankung (bspw. Diabetes, Cushing, ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Kontrolle der Resistenzsituation - Teil 2**

Bitte bewerten Sie die unten gestellten Fragen auf einer Skala von 0-10.

Hierbei gilt:

0 - Trifft überhaupt nicht zu

10 - Trifft sehr zu

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Denken Sie, dass es in der Kleintiermedizin ein Resistenzproblem gibt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Denken Sie, dass Tierärzte ein erhöhtes Risiko haben, resistente Erreger zu tragen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Erhalten Ihre Patienten peri-operativ eine Antibiose?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie Antibiotikazubereitungen verarbeiten (Tabletten verabreichen, Injektionslösung aufziehen/applizieren)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Was sind Ihrer Meinung nach Einflussfaktoren für bakterielle Infektionen? (Mehrfachnennung möglich)

- Stationärer Aufenthalt
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Grunderkrankung des Patienten
- Antibiotikatherapie
- Anzahl der eingesetzten Antibiotikaklassen
- Patientenkontakte
- chirurgische Eingriffe
- Personenzahl im OP
- Temperatur des Tieres in der Narkose
- Sauerstoffsättigung unter Anästhesie
- Wiederverwendbare Scherköpfe
- Verwenden von Schutzkleidung
- Menge und Art des verwendeten Narkomaterials
- Art des beteiligten Erregers
- Immunstatus des Patienten

**Anfertigung eines Antibiotogramms**

Bei Anwendung welches Antibiotikums hatten Sie die Anfertigung eines Antibiotogramms für sinnvoll?  
(Mehrfachnennung möglich)

- Ampicillin (z.B. Ampitab)
- Amoxicillin (z.B. Amox, Amoxitab, Wedemox, Duphamox)
- Amoxicillin/Clavulansäure (z.B. Synulox, Clavaseptin, AmoxiClav, Clavudale, Kesium)
- Cefalexin (1. Generation) (z.B. Cephacare, Rilixine, Therios, Cefaseptin, Cefatab)
- Cefovecin (3. Generation) (z.B. Convenia)
- Lincomycin (z.B. Lincospectin, Lincobel, Pyanosid)
- Gentamicin (z.B. Genta 100, Genta 5%, Easotic, Otomax)
- Metronidazol (z.B. Metrobactin, Suanatem, Spizobactin)
- Clindamycin (z.B. Aniclindan, Cleorobe, Zodon, Clindaseptin)
- Doxycyclin (z.B. Ronaxan, Doxybactin)
- Marbofloxacin (z.B. Marbocyl, Marbotab, Quiflor, Aurizon, Efex)
- Enrofloxacin (z.B. Baytril, Enrotab, Xeden)
- Pradofloxacin (z.B. Veraflox)
- TSO (z.B. Sulfadimidin, TSO-Tabletten, Forthoprim)
- Chloramphenicol (z.B. Cefenicol, Cefenidex, Otiprin, Prurivet)
- Penicillin (z.B. Belamycin, Procillin)

Für welche Indikationen hatten Sie die Anfertigung eines Antibiotogramms für sinnvoll?  
(Mehrfachnennung möglich)

- kombinierte Anwendung von mehreren Antibiotika für eine Indikation
- wiederholter Einsatz eines Antibiotikums bei Reinfektion
- bei Umwidmung (Abweichung von den Vorgaben der Zulassungsbedingungen)
- peri-operative Gabe
- jede Gabe eines Antibiotikums länger als 10 Tage
- erstmalige Anwendung eines Antibiotikums
- ausbleibende Besserung der klinischen Symptome trotz Antibiotikagabe
- bei Wechsel eines Antibiotikums
- prophylaktische Gabe eines Antibiotikums
- bei keiner der oben genannten Indikationen

**Auswahl eines Antibiotikums**

Welche der folgenden Gründe beeinflussen Sie bei der Auswahl eines Antibiotikums?  
(Mehrfachnennung möglich)

- Rechtliche Vorgaben
- Applikationsart (oral vs. Injektion)
- Häufigkeit der Anwendung (pro Tag, Depot)
- Verfügbarkeit
- Akzeptanz durch den Patienten
- Anwendungsdauer
- Verträglichkeit (Potential für Nebenwirkungen)
- Kosten
- Zulassungsstatus des Präparats
- Erwartungshaltung des Patientenbesitzers

Bitte bewerten Sie die unten gestellten Fragen auf einer Skala von 0-10.  
Hierbei gilt:

0 = Trifft überhaupt nicht zu

10 = Trifft sehr zu

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wie sehr beeinflusst das Ergebnis des Antibiotogramms Ihre Wahl des antimikrobiellen Wirkstoffs?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wie verantwortungsbewusst würden Sie Ihren Umgang mit Antibiotika hinsichtlich Resistenzvermeidung einschätzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**Abschlussfragen**

Kennen Sie die Antibiotika Leitlinien der Bundestierärztekammer?

- ja  nein

Kennen Sie die Antibiotika Leitlinien der FECAVA?

- ja  nein

Kennen Sie die Änderungen der Verordnung über tierärztliche Hausapotheken vom 21. Februar 2013?

- ja  nein

Haben Sie bereits an der ersten Umfrage der ARE-Vet zu diesem Thema 2017 teilgenommen?

- ja  nein  
 Ich bin mir nicht sicher

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**

Möchten Sie zu dieser Umfrage noch etwas hinzufügen? (maximal 500 Zeichen)

500

**Ein Hinweis bevor Sie absenden:**

Sie haben die Möglichkeit Ihre Antworten über die Seitennavigation noch einmal einzusehen und zu ändern.  
Rot oder gelb markierte Zeilen weisen auf nicht beantwortete Fragen hin

## **IX. DANKSAGUNG**

Zuerst möchte ich meiner Doktormutter, Bianka Schulz, danken. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen. Ich danke ihr für ihre Geduld, ihr Engagement, die zeitnahen Antworten auf jede meiner Fragen und all die unermüdlichen Korrekturen meiner Arbeiten.

Ich danke von Herzen ganz besonders meinen Eltern für die emotionale, moralische und finanzielle Unterstützung und dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben.

Weiterhin möchte ich all meinen Freunden danken, die mich in schwierigen Phasen aufgebaut und unterstützt haben. Ganz besonders Clara Rocholl und Valerie Pauly, die alles Geschriebene immer tapfer durchgelesen und korrigiert haben.

Zuletzt möchte ich noch meinen wundervollen Kollegen und Kolleginnen an der Medizinischen Kleintierklinik für ihre Unterstützung und tolle Zusammenarbeit danken.