

Neubewertung von Colistin durch übertragbares Resistenzgen

Ein Antibiotikum im Fokus

von Ilka Ute Emmerich¹ und Michael Drees²

Aufgrund der Entdeckung des übertragbaren Colistin-Resistenzgens *mcr-1* hat die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) ihre Empfehlung zur Anwendung von Colistin bei Tieren überarbeitet [1]. Ein wesentlicher Bestandteil der Empfehlung ist, den Verbrauch von Colistin in 3 bis 4 Jahren auf maximal 5 mg/kg gehaltener Schlacht- und Nutztiere anhand der sogenannten Population Correction Unit (PCU) zu beschränken. Für Deutschland bedeutet das, den Verbrauch deutlich zu reduzieren, und zwar um 2/3, bezogen auf die Anwendungsmenge von 2013, bzw. um die Hälfte, bezogen auf das Jahr 2015.

Rückblick

Das um 1950 in Japan entdeckte Colistin [2] wurde 2011 von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) als antimikrobielles Mittel von entscheidender Bedeutung für die Humanmedizin („*Critically important antimicrobials for human medicine*“) eingestuft [3]. Grund für die Neueinstufung des bislang als sehr wichtig („*highly important*“) eingeordneten Colistins war, dass es in der Humanmedizin trotz seiner hohen Toxizität ein letztes antimikrobielles Mittel für die Behandlung von schweren Infektionen mit Carbapenemase produzierenden *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli*) ist.

Bereits 2013 wurde die Anwendung von Colistin in der Veterinärmedizin auf europäischer Ebene hinterfragt. In diesem Zusammenhang hat die Bundestierärztekammer (BTK) die große Bedeutung von Colistin für die Geflügel- und Schweinepraxis unterstrichen und auf einen drohenden Verlust hingewiesen. Begründet wurde dies damit, dass Colistin beispielsweise als einziges für Schweine zugelassenes bakterizid wirkendes Schmalspektrantibiotikum im gramnegativen Bereich bei der Therapie von Darminfektionen, die durch Salmonellen oder *Escherichia coli* (*E. coli*) bedingt sind, eine große Bedeutung hat.

Letztendlich hat die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) 2013 von einschneidenden Restriktionen bezüglich der Anwendung von Colistin bei Tieren Abstand genommen. Die EMA bezeichnete Colistin als therapeutisch wichtig für die Veterinärmedizin zur Behandlung von Darmerkrankungen bei bestimmten Lebensmittel liefernden Tieren, für die nur wenige wirksame Alternativen für bestimmte Indikationen bestehen [4]. Begründet wurde dies zum damaligen Zeitpunkt damit, dass es noch keine Hinweise auf die Ausbreitung von Colistinresistenzen durch mobile genetische Elemente (wie Plasmide) zwischen Bakterien oder von Tieren auf den Menschen gebe [4]. Zum damaligen Zeitpunkt war Colistin die am fünft häufigsten verwendete antimikrobielle Substanz bei Lebensmittel liefernden Tieren [4, 5].

Ende 2014 hat der Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP) empfohlen, die zugelassenen Anwendungsgebiete von Colistin auf die Behandlung von Darminfektionen durch empfindliche nichtinvasive *E. coli* zu beschränken und jegliche prophylaktische Anwendung zu streichen. Des Weiteren sollte in den Zulassungen die Anwendung bei Pferden aufgrund von Sicherheitsbedenken gestrichen werden [4]. Anfang 2016 empfahl der CVMP die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Tierarzneimittel, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Wirkstoffen zum Eingeben enthalten [6]. Als Begründung wurden die negative Nutzen-Risiko-Bewertung dieser Tierarzneimittel herangezogen und ein potenzielles Risiko dieser Präparate für die Gesundheit des Menschen dargestellt [6]. Solche Zulassungen existieren in verschiedenen Mitgliedstaaten, jedoch nicht in Deutschland. Diese Tierarzneimittel enthalten neben Colistin zumeist eine weitere der 14 antimikrobiellen Substanzen Amoxicillin, Ampicillin (β -Lactam-Antibiotika), Neomycin (Aminoglykoside), Chlortetracyclin, Doxzyzyclin, Oxytetracyclin (Tetracykline), Erythromycin, Spiramycin (Makrolide), Sulfadimidin, Sulfaguandin, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxyppyridazin (Sulfonamide), Trimethoprim (Folsäureantagonist) und Enrofloxacin (Fluorchinolone) [6].

Aufgrund der Entdeckung des horizontal übertragbaren Colistin-Resistenzgens *mcr-1* forderte die Europäische Kommission die EMA auf, ihre Empfehlung zur Anwendung von

Colistin bei Tieren zu überarbeiten [1]. Das Resistenzgen *mcr-1*, das seit Ende 2015 bekannt ist, wurde inzwischen in mehr als 30 Staaten und bis in die 1980er Jahre zurück nachgewiesen [1, 7]. Trotzdem die als sehr mobil geltenden *mcr*-Gene somit seit Langem nachweisbar kursieren, konnte im Zeitraum von 2010 bis 2015 kein ungewöhnlicher Anstieg der Resistenzen festgestellt werden [8].

Zwischenzeitlich wurde in Colistin-resistenten Rückstellproben von Kälbern und Ferkeln ein eng verwandtes Gen (Übereinstimmung mit *mcr-1* zu 77 Prozent) entdeckt. Das mit *mcr-2* bezeichnete Gen ist ebenfalls plasmidgebunden. Es soll das Potenzial einer schnelleren Verbreitungsmöglichkeit zwischen Mensch und Tier durch eine höhere Transferrate haben und stammt wahrscheinlich von *Moraxella catarrhalis* ab, einem reinen Humanpathogen (Verursacher von Ohreninfektion bei Kindern) [9].

Zum Wirkstoff Colistin

Das Polypeptidantibiotikum Colistin aus der Gruppe der Polymyxine, das auch als Polymyxin E bezeichnet wird, ist eine Mischung von Polypeptidsulfaten, die von bestimmten Stämmen von *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* gebildet werden [2, 10]. Es enthält mindestens 77 Prozent der Summe von Polymyxin E1, Polymyxin E2, Polymyxin E3, Polymyxin E1-I und Polymyxin E1-7MOA [10].

Polymyxine wirken bakterizid auf extrazellulär gelegene gramnegative Bakterien, da sie sich aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften in die bakterielle Zellmembran einlagern und damit deren Funktion als Permeabilitätsbarriere stören können [11].

Colistin wird nach oraler Gabe kaum resorbiert [11]. Allerdings kann die Resorptionsrate durch Läsionen der Mukosa im Magen-Darm-Trakt erhöht sein [11]. Nach oraler Gabe wird der größte Teil der verabreichten Dosis im Darmkanal zu antibiotisch unwirksamen Molekülbruchstücken abgebaut [12].

Während bei oraler Anwendung aufgrund der geringen Resorptionsrate kaum mit toxischen Erscheinungen zu rechnen ist, bestehen bei parenteraler Verabreichung hohe systemische Toxizitäten [11]. So zeigen sich unerwünschte neuro- und nephrotoxische Wirkungen, die sich einerseits in Parästhesie, Ataxie sowie neuromuskulärer Blockade und Apnoe, andererseits in Tubulusschäden mit Proteinurie, Hämaturie und Oligurie äußern [12].

¹ VETIDATA, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

² Praktizierender Tierarzt, Worpsswede

Tab. 1 : Verfügbare Wirkstoffkonzentrationen von Colistin

Darreichungsform	Wirkstoffkonzentration
Arzneimittelvormischungen	25 mg/g
Granulate	1000 mg/g
Injektionslösungen	10–20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben	250 mg/ml
Pulver	10–1000 mg/g
Suspensionen	75 mg/ml
Tabletten	150 mg/abgeteilter Form

Anwendung in der Tiermedizin

Als Tierarzneimittel ist Colistin in Deutschland ausschließlich als Colistinsulfat zugelassen. Es steht für Rinder, Schweine, Schafe, Hühner und Puten zur Verfügung. Verfügbare Darreichungsformen sind Pulver, Granulate, Suspensionen, Tabletten, Konzentrate zur Herstellung einer Lösung zum Eingeben, Arzneimittelvormischungen zur Herstellung eines Fütterungsarzneimittels und Injektionslösungen zur intramuskulären Anwendung [13]. Die verfügbaren Wirkstoffkonzentrationen sind

in **Tabelle 1** dargestellt. Anwendungsgebiete sind bei oraler Gabe Darminfektionen mit *Salmonellen* und *E. coli* und bei intramuskulärer Injektion septikämische Verlaufsformen von *E. coli*-, *Salmonellen*-, *Pseudomonas*-, *Klebsielleninfektionen* [13]. Nahezu 100 Prozent der für die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren verkauften Polymyxine waren in Deutschland orale Pulver bzw. Lösungen [1].

Anwendung in der Humanmedizin

Wegen gravierender nephro- und neurotoxischer Effekte bei parenteraler Anwendung wurden Polymyxine in der Humanmedizin bis vor Kurzem nur als Colistinsulfat p. o. zur Darmdekontamination oder lokal als Schleimhautantiseptikum (z. B. in Ophthalmika) sowie als Colistimethat-Natrium zur Inhalationstherapie bei zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden, angewendet [13, 14].

Aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik und in Ermangelung an neuartigen alternativen Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit multiarzneimittelresistenten (multidrug-resistant, MDR) Pathogenen wird Colistin wegen seiner günstigen Resistenzsituation beim Menschen als Mittel der Reserve seit 2012 als Colistimethat-Natrium für Erwachsene und Kinder, einschließlich Neugeborenen, zur langsamen, intravenösen Infusion zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachte Infektionen eingesetzt [13].

Colistimethat-Natrium ist eine Wirkstoffvorstufe (Prodrug) von Colistin und mikrobiologisch inaktiv [15]. Das biologisch aktive Colistin wird nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung aus Colistimethat-Natrium sukzessive durch Hydrolyse freigesetzt [1, 16].

Obwohl Colistimethat-Natrium weniger toxisch ist als Colistinsulfat, ist es aufgrund der schlechten Verträglichkeit beim Menschen mit nephro- und neurotoxischen Effekten, Aller-

gie, neuromuskulärer Blockade u. a. nur letzte Wahl, wenn keine anderen Antibiotika wirksam oder geeignet sind [16].

Der Verbrauch von Colistin beim Menschen verdoppelte sich in einigen EU/EWR-Ländern zwischen 2010 und 2014 nach einem Anstieg von gramnegativen MDR-Pathogenen in nosokomialen Infektionen [1]. Trotzdem die mobile Colistinresistenz, die durch das *mcr-1*-Gen vermittelt wird, in mehreren EU/EWR-Staaten dokumentiert wurde und sich der Selektionsdruck durch den vermehrten Einsatz erhöht haben könnte, blieb der relative Anteil an *mcr-1*-Gen unter den klinischen Isolaten von Menschen in der EU/EWR mit weniger als 1 Prozent bislang sehr niedrig [1].

Verkaufsmengen von Colistin in Deutschland im Vergleich zu anderen EU/EWR-Mitgliedstaaten

Die an Tierärzte verkauften Antibiotikamengen in den einzelnen EU/EWR-Mitgliedstaaten werden in den ESVAC-Reporten miteinander verglichen. Da anhand der absolut verkauften Mengen die Länder nicht miteinander zu vergleichen wären, erfolgt der Vergleich anhand der in dem jeweiligen Land in diesem Jahr geschätzt gehaltenen Nutz- und Schlacht-tierarten. Nach dieser Schätzung wurden beispielsweise im Jahr 2013 in Deutschland 8526 Tonnen an Nutz- und Schlachttieren gehalten. Diese geschätzte Zahl wird als Nutztierkorrekturereinheit (Population Correction Unit, PCU) bezeichnet und ins Verhältnis mit der im entsprechenden Jahr verkauften Antibiotikamenge gesetzt [17].

In den ESVAC-Reporten für die Jahre 2010 bis 2013 wird die Verkaufsmenge der einzelnen Antibiotikagruppen, nicht jedoch der Wirkstoffe angegeben. In Deutschland wurden 2011 demnach 14,8 mg Polymyxine/PCU und 2012 und 2013 jeweils 14,7 mg Polymyxine/PCU verkauft (**Abb. 1, Tab. 2**). Die Verkaufsmenge an Polymyxin-Antibiotika kann in Deutschland mehr oder weniger mit der Colistin-Verkaufsmenge gleichgesetzt werden, da die zwei anderen in Deutschland als Tierarzneimittel zugelassenen Polymyxin-Antibiotika Polymyxin B und Thiostrepton ausschließlich für nicht Lebensmittel liefernde Tiere zugelassen sind. Des Weiteren wird Bacitracin als Polypeptid-Antibiotikum in der Gruppe „Andere“ erfasst, da es kein Polymyxin ist. Mit einer Colistinverkaufsmenge von rund 15 mg/PCU lag Deutschland im Jahr 2013 an vierter Stelle im Vergleich zu den anderen EU/EWR-Mitgliedstaaten.

Laut Tierarzneimittelabgabemengenregister (TAMR) wurden im Jahr 2014 in Deutschland 107 t Polypeptid-Antibiotika von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte abgegeben und 82 t im Jahr 2015 [18]. Unter der Annahme, dass es sich hierbei ausschließlich um Colistin handelt, obwohl Bacitracin, Polymyxin B und Thiostrepton, wenn auch in geringsten Mengen, in dieser Zahl mit enthalten sein dürften, kann unter Verwen-

VETIDATA steht als Informationsplattform allen Tierärztinnen und Tierärzten offen, die Fragen zum Umgang mit Arzneimitteln haben.

Online kann in bzw. nach aktuellen Rechtsvorschriften sowie Angaben zu Tierarzneimitteln und Tierimpfstoffen recherchiert werden.

Per Telefon oder Mail können auch individuelle Fragestellungen geklärt werden.

Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht

<http://www.vetidata.de>

Zur **Registrierung** verwenden Sie bitte den Benutzernamen: »praxis« und das Kennwort: »forum«.

E-Mail: info@vetidata.de

Servicrufnummer für Anfragen:
Montag–Freitag: 9.00–16.00 Uhr

0180 500 91 19

(0,14 Euro/Min. im Festnetz, max. 0,42 Euro/Min. aus den Mobilfunknetzen)

VETIDATA

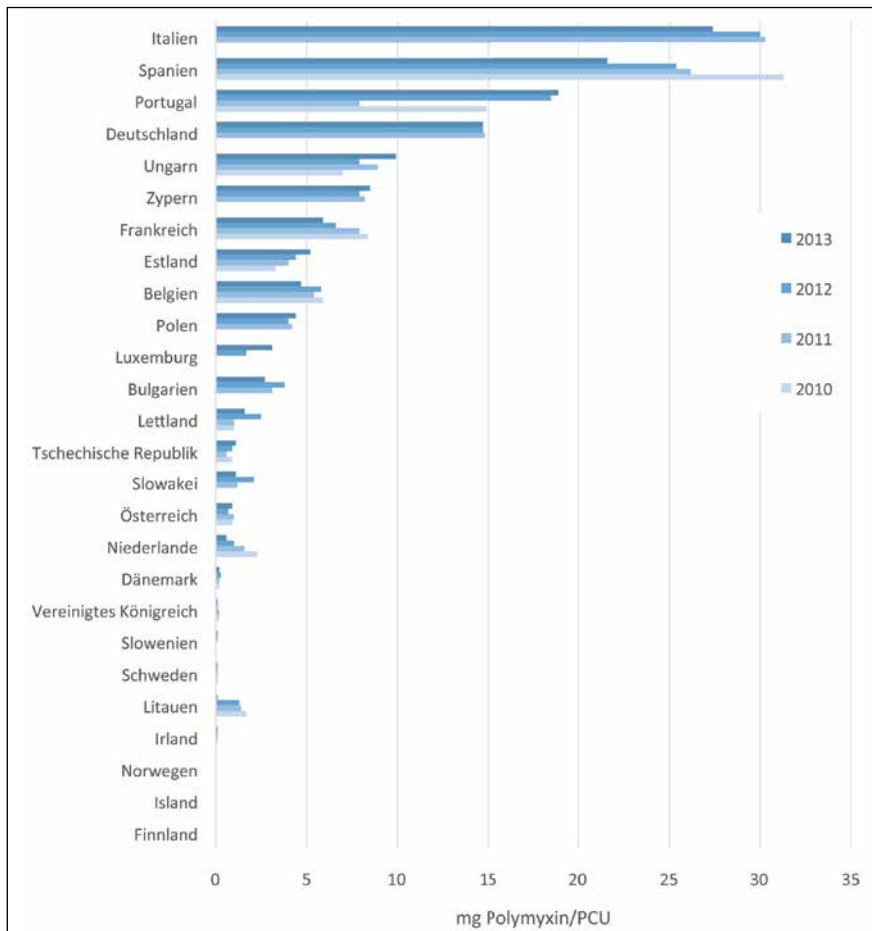


Abb. 1: Vergleich der Verkaufsmengen an Polymyxin-Antibiotika für Lebensmittel liefernde Tiere in den EU-Mitgliedsstaaten 2010-2013 (sortiert nach Verkaufsmenge für 2013).

derung der Nutztierkorrekturereinheit von 2013 ein Verbrauch für 2014 von 12,5 mg/PCU und für 2015 von 9,6 mg/PCU abgeschätzt werden.

Reduktionsziel 5 mg Colistin/PCU

Ein wesentlicher Bestandteil der überarbeiteten Empfehlung der EMA ist, die Colistinabgabe

in 3 bis 4 Jahren, also bis 2019/20, auf maximal 5 mg/PCU zu beschränken [1]. Dies bedeutet für Deutschland, die Abgabe unter Bezug auf 2013 um 2/3 bzw. bezogen auf 2015 um die Hälfte zu reduzieren. Dass diese drastische Reduktion der Colistinabgabemenge möglich ist, begründet die EMA damit, dass

es auch unter Berücksichtigung des jeweiligen Tierbestands große Unterschiede zwischen den einzelnen EU/EWR-Mitgliedstaaten gibt. So kommen manche Länder mit großer Tierproduktion mit weniger als 1 mg Colistin/PCU aus [1].

Die Reduktion soll laut EMA durch verbessertes Herdenmanagement, Biosicherheit, Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen, Quarantänemaßnahmen, gezieltere Diagnose und Therapie sowie Impfungen erreicht werden. Sie darf keinesfalls durch einen erhöhten Verbrauch von Fluorchinolonen und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation oder anderer Antibiotika erzielt werden. In den Empfehlungen werden auch Forschungen zum Einsatz von Pro- und Präbiotika und zu Kottransplantationen, aber auch unter Hinweis auf die Umweltproblematik organische Säuren und Metalle (Kupfer, Zink) angesprochen [1].

Alternativen zu Colistin

Nach Einschätzung des BTK-Ausschusses für **Schweine** kann der Colistineinsatz in der Schweineproduktion weiter reduziert werden. Die Einsparung von Colistin, das bei Schweinen fast ausschließlich bei bakteriellen Magen-Darm-Erkrankungen, verursacht durch *E. coli* und Salmonellen, in der Ferkelaufzucht eingesetzt wird, könnte durch Hygienemaßnahmen (z. B. sauberes Trinkwasser, gute Futterqualität), verbessertes Management (keine fehlerhaften Rationen, angepasste Fütterungstechnik) und Schutzimpfungen von Sauen und Ferkeln (z. B. gegen Enterotoxämien) erreicht werden.

Gesundheitsstabilisierende Effekte können unter bestimmten Bedingungen durch den Einsatz von Probiotika und Präbiotika sowie durch die Schwermetalle Zink und Kupfer erzielt werden. Allerdings können diese Futterzusatzstoffe den Einsatz eines Antibiotikums nicht 1:1 ersetzen.

Tab. 2: Verkaufsmengen an Polypeptid-Antibiotika für Lebensmittel liefernde Tiere in mg pro Population Correction Unit (mg/PCU) in den EU-Mitgliedsstaaten 2010-2013

Land	2010	2011	2012	2013
Belgien	5,9	5,4	5,8	4,7
Bulgarien		3,1	3,8	2,7
Dänemark	0,2	0,2	0,3	0,2
Deutschland		14,8	14,7	14,7
Estland	3,3	4,0	4,4	5,2
Finnland	0,0	0,0	0,0	0,0
Frankreich	8,4	7,9	6,6	5,9
Irland	0,0	0,1	0,1	0,1
Island	0,0	0,0	0,0	0,0
Italien		30,3	30,0	27,4
Lettland	1,0	1,0	2,5	1,6
Litauen	1,7	1,4	1,3	0,1
Luxemburg			1,7	3,1

Land	2010	2011	2012	2013
Niederlande	2,3	1,6	1,0	0,6
Norwegen	0,0	0,0	0,0	0,0
Österreich	0,9	1,0	0,7	0,9
Polen		4,2	4,0	4,4
Portugal	14,9	7,9	18,5	18,9
Schweden	0,1	0,1	0,1	0,1
Slowakei		1,2	2,1	1,1
Slowenien	0,0	0,1	0,1	0,0
Spanien	31,3	26,2	25,4	21,6
Tschechische Republik	0,9	0,6	0,9	1,1
Ungarn	7,0	8,9	7,9	9,9
Vereinigtes Königreich	0,2	0,2	0,1	0,1
Zypern		8,2	7,9	8,5

Dennoch, therapeutisch erforderliche Behandlungen können in Abhängigkeit von der Resistenzsituation mit Aminoglykosiden (Neomycin), Aminopenicillinen (Amoxicillin), Sulfonamid-Trimethoprim oder Tetrazyklinen vorgenommen werden. Cephalosporine und Fluorchinolone, die ebenfalls grundsätzlich wirksam sind, sollten nur im äußersten Notfall eingesetzt werden.

Der BTK-Ausschuss für **Geflügel** sah hingegen keine Möglichkeit der Reduktion des Einsatzes von Colistin bei Legehennen, Broilern und Puten.

Die Einsparung von Colistin in der **Rinderpraxis**, das überwiegend bei Jungtieren gegen Darminfektionen mit *E. coli* eingesetzt wird, könnte durch die Verbesserung von Hygiene und Management erzielt werden. So ist beispielsweise eine ausreichende Reinigung und Desinfektion von Abkalbeställen und Kälberboxen gegen parasitäre (Cryptosporidien, Kokzidien) bzw. virale Erreger (Rota- und Coronaviren) genauso sicherzustellen wie eine zeitnahe und ausreichende Kolostrumversorgung. Des Weiteren lassen sich Durchfallerkrankungen durch Muttertierimpfprogramme und/oder der oralen bzw. parenteralen Applikation von Immunglobulinen verhindern. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass Spurenelement- und Eisenmangelzustände weitere Faktoren sind, die die Vitalität und körpereigene Abwehr von Kälbern beeinträchtigen.

Der Handel mit Kälbern, insbesondere zur Mast, ab einem Alter von nur zwei Wochen begünstigt Darminfektionen im Sinne einer Crowding-Disease und ist eine nicht unwesentliche Ursache für die Antibiotikaaanwendung bei Kälbern. Demzufolge sind hier sowohl aus Tierschutzgründen als auch zur Verminderung des Auftretens von Resistenzen strukturelle Veränderungen einzufordern. Therapeutisch dennoch erforderliche antimikrobielle Behandlungen sollten möglichst auf Basis eines Antibiotogramms erfolgen. Bei Rindern stehen zur Therapie von Infektionen mit *E. coli* alternativ zu Colistin Aminoglykoside (Gentamycin, Paromomycin), Aminopenicilline (Amoxicillin), Sulfonamid-Trimethoprim oder Tetrazykline zur Verfügung. Auch hier dürfen Chinolone oder Cephalosporine der 3. und 4. Generation nur in zwingenden Fällen verordnet werden.

Zinkoxid

EU-Mitgliedstaaten, die mit weniger Colistin als Deutschland auskommen, setzen oftmals die Umwelt belastende Metallverbindungen wie Zinkoxid ein [1]. Als Futtermittelzusatzstoff darf Zinkoxid nach geltendem Futtermittelrecht (EU-Verordnung Nr. 1334/2003) in Deutschland nur bis zu einem Gesamtgehalt von maximal 150 mg/kg Alleinfuttermittel, als Tierarzneimittel hingegen hochdosiert im Futter eingesetzt werden. So ist es in Monozubereitung in einer Reihe von EU-Mitgliedstaaten als orales Pulver zum Eingeben bzw. als Arzneimittelvormischung (AMV) zur

Herstellung eines Fütterungsarzneimittels zur Anwendung bei Schweinen zur Behandlung und Kontrolle von Durchfall bei abgesetzten Schweinen zugelassen. Seit Kurzem besteht für Deutschland auch eine Zulassung (dezentral) als AMV [13, 19]. Da auf die daraus hergestellten Fütterungsarzneimittel das Arzneimittelrecht und nicht die Futtermittelgesetzgebung anzuwenden ist, sind hohe Zinkoxidgehalte im Futter nun auch in Deutschland zulässig; die Anwendung erfolgt in der Regel in einer Dosierung von 2500 mg Zn (= 3000 mg ZnO)/kg Futter über maximal 14 Tage.

Der hochdosierte Einsatz von Zinkoxid ist jedoch nicht nur aufgrund der möglichen Umweltbelastung (Belastung von Ackerböden), der Interaktion mit anderen zweiwertigen Kationen wie Kupfer, Eisen und Kalzium, sondern auch wegen der Resistenzinduktion umstritten [20,21]. So können hochdosierte Zinkgaben eine Rolle bei der Co-Selektion Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und bei der Erhöhung des Anteils multiresistenter *E. coli*-Keime spielen [19].

Ausblick

Grundsätzlich ist eine Resistenzminderung in der Tiermedizin nur über eine Verbesserung der Tiergesundheit und einen sorgfältigen Einsatz aller Antibiotikaklassen zu erreichen. Um Alternativen für den Einsatz von Colistin insbesondere beim Schwein und Geflügel aufzuzeigen, richtet die BTK zwei Arbeitsgruppen ein, die diesbezüglich Empfehlungen mit Vertretern verschiedener Fachrichtungen erarbeiten werden.

Korrespondierende Autorin: Dr. Ilka Ute Emmerich, VETIDATA, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, An den Tierkliniken 39, 04103 Leipzig, emmerich@vetmed.uni-leipzig.de

Literatur

[1] EMA: Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. 27.07.2016. EMA/CVMP/CHMP/231573/2016.
 [2] Ammon HPT (2010): Hunnius, Pharmazeutisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin/New York, 10. Auflage.
 [3] WHO (2011): Critically important antimicrobials for human medicine. 3rd Edition.
 [4] EMA: Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. 19.07.2013. EMA/755938/2012.
 [5] Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011. Third ESVAC report. 15.10.2013. EMA/236501/2013.
 [6] EMA: Fragen und Antworten zu Tierarzneimitteln zum Eingeben, die Colistin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen enthalten Ausgang eines Befassungs-

verfahrens gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG (EMA/V/A/111). 14.07.2016. EMA/461505/2016.
 [7] Shen Z, Wang Y, Shen Y, Shen J, Wu C (2016): Early emergence of mcr-1 in Escherichia coli from food-producing animals. Lancet Infect Dis 3(16): 293.
 [8] Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Fragen und Antworten zum Antibiotikum Colistin und zur übertragbaren Colistin-Resistenz von Bakterien. <http://www.bfr.bund.de> (letztes Abfragedatum 20.09.2016).
 [9] Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S (2016): Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in Escherichia coli, Belgium, June 2016. Eurosurveillance 21(27), v. 07.07.2016.
 [10] Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 2007.
 [11] Richter A, Scherkl R (2016): Antibiotika und antibakteriell wirksame Chemotherapeutika. In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Hrsg. Löscher W, Richter A. Enke Verlag, Stuttgart: 4. Auflage.
 [12] Colistin – Fachinformation in der Form der SPC von Colistin-Injektionslösung, Injektionslösung für Rinder (Kälber) und Schweine (Ferkel). 2010.
 [13] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Waisenhausgasse 36–38a, 50676 Köln, www.dimdi.de (letztes Abfragedatum 13.09.2016).
 [14] Estler CJ, Schmidt H (2007): Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage, Schattauer, Stuttgart.
 [15] Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL (2006): Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 50(6): 1953–1958.
 [16] atd Arzneitelegramm. A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, Bergstraße 38 A, Wasserturm, 12169 Berlin. www.arznei-telegramm.de (letztes Abfragedatum 15.09.2016).
 [17] Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. Fifth ESVAC report. 15.10.2015. EMA/387934/2015.
 [18] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin. www.bvl.bund.de (letztes Abfragedatum 15.09.2016).
 [19] Fachinformation von Gugal 1000 mg/g, Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Ferkel. 2015.
 [20] Wales AD, Davies RH (2015): Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens Antibiotics 4(4): 567–604; doi:10.3390/antibiotics4040567.
 [21] Vahjen W, Pietruszyńska D, Starke IC, Zentek J (2015): High dietary zinc supplementation increases the occurrence of tetracycline and sulfonamide resistance genes in the intestine of weaned pigs. Gut Pathog 26(7): 23. doi: 10.1186/s13099-015-0071-3.