



Auswirkungen des Einsatzes von Antibiotika und Substanzen mit antibiotischer Wirkung in der Landwirtschaft und im Lebensmittelsektor

Ein Literatur-Review

Materialienband Nr. 4

Dr. med. M. Dettenkofer, M. Ackermann, M. Eikenberg, H. Merkel

Unterauftrag des Instituts für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
(Dir.: Prof. Dr. med. F.D. Daschner) am Universitätsklinikum Freiburg, im Rahmen des
Teilvorhabens "Ernährung und Produkte" (Öko-Institut e.V.) des
Verbundforschungsvorhabens "Ernährungswende - Strategien für sozial-ökologische
Transformationen im gesellschaftlichen Handlungsfeld Umwelt- Ernährung-Gesundheit"

Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Freiburg

Freiburg, August 2004

„Ernährungswende – Strategien für sozial-ökologische Transformationen im gesellschaftlichen Handlungsfeld Umwelt-Ernährung-Gesundheit“ ist ein Gemeinschaftsprojekt des Forschungsverbundes Ökoforum unter der Leitung des Öko-Instituts. Beteiligt sind folgende Verbundpartner:

- Öko-Institut e.V. – Institut für angewandte Ökologie
- Institut für sozial-ökologische Forschung (ISOE)
- Institut für ökologische Wirtschaftsforschung (IÖW)
- KATALYSE Institut für angewandte Umweltforschung
- Österreichisches Ökologie Institut für angewandte Umweltforschung

Nähere Informationen zum Forschungsvorhaben auf der Projekt-Website unter www.ernaehrungswende.de, dort finden Sie den Materialienband auch als pdf-Datei zum Download.

Das Projekt wird im Rahmen des Förderschwerpunkts „Sozial-ökologische Forschung“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Hintergrund.....	3
1.1	Einleitung.....	3
1.2	Wirkung von antibiotischen Substanzen	4
1.3	Antibiotikaresistenzen	4
2	Aufgabenstellung und Untersuchungsumfang	8
2.1	Aufgabenstellung.....	8
2.2	Untersuchungsrahmen.....	9
3	Methoden	10
3.1	Recherchestrategie	10
3.2	Datenbankübergreifende Suche (Überblick)	10
3.3	Datenbankenauswahl.....	12
3.4	Einordnung der gefundenen Literatur in 'Levels of Evidence' - Critical Appraisal	12
4	Ergebnisse	15
4.1	Systematische Datenbankrecherche.....	15
4.1.1	Quantitatives Ergebnis	15
4.1.2	Qualitatives Ergebnis.....	15
4.1.3	Level IIIa (Zeitgleicher, nichtrandomisierter Kohortenvergleich)	16
4.1.4	Level IIIb (Historischer, nichtrandomisierter Kohortenvergleich)	20
4.1.5	Level IIIc (Fall-Kontroll Studien)	21
4.1.6	Level IV und V	23
4.2	Erweiterte Recherchen.....	23
4.2.1	Einsatz von Antibiotika	23
4.2.2	Entwicklung von Mengen und Art der eingesetzten Substanzen	27
4.2.3	Gesetzliche Vorgaben und Richtlinien zum Einsatz von Substanzen mit antibiotischer Wirkung in Lebensmitteln	31
4.2.4	Rückstände von antibiotisch wirksamen Substanzen in Lebensmitteln	33
4.2.5	Einsatz von Antibiotika in der Fischzucht und Aquakultur	34
4.2.6	Einsatz von Antibiotika bei Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft	35
4.2.7	Desinfektionsmittel und Resistenz.....	36
4.2.8	Konservierungsmittel	36
4.2.9	Rückstände antimikrobieller Substanzen in der Umwelt	36

5	Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion.....	38
5.1	Problematik des Einsatzes von antibiotischen Substanzen in der Lebensmittelproduktion	38
5.2	Risiken durch Antibiotikaeinsatz in der Produktion von Lebensmitteln tierischer Herkunft.....	38
5.2.1	Entstehung von Resistenzen durch Gabe von Antibiotika in der Tiermast.....	39
5.2.2	Übertragung von Resistenzen von Tieren aus der Tiermast auf den Menschen	40
5.2.3	Übertragung von resistenten Krankheitserregern von Tieren auf den Menschen (Zoonosen).....	40
5.2.4	Risiken durch die Verwendung von Antibiotika in der Fischzucht	41
5.3	Risiken durch Antibiotika bei der Erzeugung von Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft.....	41
5.4	Risiken durch Desinfektionsmittel	42
5.5	Probleme bei Rückständen antimikrobieller Substanzen in Lebensmitteln.....	42
5.6	Risiken durch Konservierungsmittel	43
5.7	Risiken durch Rückstände antimikrobieller Substanzen in der Umwelt	43
5.8	Alternative Möglichkeiten der Leistungssteigerung (Probiotika und Prebiotika).....	44
6	Fazit und Handlungsempfehlungen	44
7	Literaturverzeichnis	47
8	Anhang.....	67
A1.	Zugelassene Antibiotika/Antimykotika in der Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion [Quelle: BfR 2004].....	67
A2.	Datenbankbeschreibungen	68
A3.	Suchstrategien für die verschiedenen Datenbanken.....	78
A4.	Durchsuchte Datenbanken: Food, antibiotics, Doublettencheck.....	82
A5.	Artikel der Evidenzlevel IV und V	87
A6.	Abkürzungsverzeichnis	88

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Einleitung

Mit der Entdeckung des Antibiotikums Penicillin durch Alexander Fleming im Jahre 1928 und dessen breiter Verfügbarkeit ab Mitte der 1940er Jahre wurde es möglich, zuvor häufig tödlich verlaufende Infektionskrankheiten erfolgreich und ursächlich zu behandeln. Doch schon bald verlor das Penicillin bei einigen Bakterienstämmen seine Wirksamkeit. Die Bakterien hatten Resistenzen gegen Penicillin entwickelt. Antibiotika wie das Penicillin sind natürliche Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, die Bakterien abtöten (bakterizide Wirkung) oder das Wachstum bzw. die Vermehrung der Bakterienzellen hemmen (bakteriostatische Wirkung). Neben diesen natürlichen Produkten werden auch chemisch veränderte (teilsynthetische) Antibiotika und chemisch (d.h. vollsynthetisch) hergestellte Substanzen (Chemotherapeutika) zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionserkrankungen eingesetzt. Natürliche und teilsynthetische Antibiotika sowie die antibakteriell wirksamen Chemotherapeutika werden als Antiinfektiva (Stoffe mit antibiotischer Wirkung) zusammengefasst. Ein Beispiel für ein natürliches Antibiotikum ist das bereits erwähnte Penicillin, das von einem Schimmelpilz (*Penicillium notatum*) gebildet wird. Beispiele für antibakteriell wirksame Chemotherapeutika sind das Salvarsan, das zur Bekämpfung der Syphilis eingesetzt wurde oder die Substanzgruppe der Sulfonamide, die bis zum heutigen Tage therapeutische Verwendung finden. Gegen Pilze wirksame Substanzen werden analog als Antimykotika bezeichnet, gegen Parasiten wirksame z.B. als Anthelminthika (Würmer).

Seit der Entdeckung des Penicillins bis heute sind zahlreiche Substanzen als Antibiotika entwickelt worden und auf den Arzneimittelmarkt gelangt. Gegen jedes dieser Mittel sind nach unterschiedlich langer Zeit des Einsatzes Resistenzentwicklungen bekannt geworden. Selbst gegen Linezolid, eine Substanz aus der Stoffgruppe der Oxazolidinone, die seit mehreren Jahrzehnten die erste neue Gruppe von Antiinfektiva darstellt, entstanden nach kurzer Zeit Resistenzen [Tsiodras et al 2001, Gonzales et al 2001]. Resistenzentwicklung wurde zunächst für diese Substanz als äußerst unwahrscheinlich eingeschätzt, da Linezolid sehr früh den Prozess der Proteinbiosynthese von Bakterien stört.

1.2 Wirkung von antibiotischen Substanzen

Ob ein Antiinfektivum bakterizid oder bakteriostatisch wirkt, ist abhängig vom Antiinfektivum, den Bakterien, der Konzentration des Antiinfektivums und der Wirkungsdauer. Ein Antiinfektivum, das in einer hohen Konzentration einen bestimmten Bakterienstamm abtöten kann, ist bei einer geringeren Konzentration oft nur noch in der Lage, das Wachstum zu hemmen. Bei einer noch niedrigeren Konzentration können sich die Bakterien unter Umständen schon wieder verlangsamt vermehren. Unter diesen Bedingungen haben besonders diejenigen Bakterien einen Vorteil, die gegen das Antiinfektivum Resistenzmechanismen aufweisen.

Die Antiinfektiva haben spezifische Angriffspunkte an den Mikroorganismen, an denen sie ansetzen und wichtige Stoffwechselwege blockieren. Angriffspunkte sind der Zellwandaufbau, die Proteinbiosynthese, der Aufbau der Erbsubstanz (DNS), das Ablesen der genetischen Information von der Erbsubstanz und die Überführung in Genprodukte wie Proteine.

1.3 Antibiotikaresistenzen

Resistenzmechanismen

Einige Bakterien besitzen Eigenschaften oder Mechanismen, die antibiotisch wirksame Substanzen in ihrer Wirkung abschwächen oder unwirksam zu machen. Manche Bakterien bilden Biokatalysatoren (Enzyme), die das Antibiotikum in unwirksame Bestandteile zerlegen können. Ein Beispiel hierfür sind die Penicillinasen oder Betalaktamasen - Enzyme, die Penicillin oder andere Betalaktam-Antibiotika (z.B. Cephalosporine) zerlegen können. Diese Enzyme waren dafür verantwortlich, dass das Penicillin bei einigen Staphylokokkenstämmen nicht mehr wirksam war. Andere Bakterien haben eine veränderte Zielstruktur, an der das Antibiotikum nicht mehr richtig binden oder ausreichend wirksam werden kann. Ein Beispiel hierfür ist ein verändertes Protein für die Bindung von Penicillin und den anderen Betalaktamantibiotika (Penicillin bindendes Protein, PBP) bei den krankenhaushygienisch bedeutsamen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA). Weitere Methoden sind Veränderungen der Zellmembran, die ein Erreichen der Zielstruktur durch das Antibiotikum verhindern oder die Bildung von Transportkanälen (Porinen), die Antibiotika aus den Bakterienzellen aktiv heraus befördern können, bevor sie ausreichend wirksam werden.

Alle diese Resistenzeigenschaften werden durch die Erbsubstanz der Bakterien festgelegt, die in Chromosomen und Plasmiden vorliegt. Letztere sind ringförmige Strukturen, die zumeist Gene tragen, die für das Überleben der Keime nicht unbedingt lebensnotwendig

sind. Sie können sich im Gegensatz zu den Chromosomen unabhängig von der Teilung der Bakterien vermehren. Plasmide tragen häufig Gene für Resistenzen. Auf den Chromosomen befindet sich die Erbsubstanz, die für die Bakterien existenziell ist. Es können jedoch auch weitere Gene in die Chromosomen aufgenommen (integriert) werden, insbesondere sogenannte mobile oder ‚springende‘ Gene (Transposons). Das Genmaterial der Chromosomen wird bei der Vermehrung durch Zellteilung größtenteils auf die Nachkommenschaft der Bakterien weitergegeben. Oft kommt es jedoch auch zu Veränderungen des genetischen Materials (Mutationen). Mutationen können zu Veränderungen lebenswichtiger Proteine führen und nachfolgend das Absterben der betroffenen Bakterien zur Folge haben. Veränderungen können aber auch zu Antibiotikaresistenzen führen, wenn z.B. ein Zielprotein für ein Antibiotikum verändert wird.

Man spricht von ‚natürlicher Resistenz‘ eines Erregers, wenn er per se unempfindlich gegenüber einem Antibiotikum ist. Sie ist immer spezifisch für eine Spezies, bei allen Keimen einer Spezies vorhanden und üblicherweise chromosomal kodiert. Sie beeinflusst das Wirkungsspektrum eines Antibiotikums: Fehlt dem Keim beispielsweise die Zielstruktur für ein Antibiotikum, kann er auch nicht gegen die entsprechende Substanz empfindlich sein.

Im Gegensatz dazu spricht man von ‚erworbener Resistenz‘, wenn ein natürlicherweise sensibles Bakterium (der sog. ‚Wildtyp‘) resistent gegen ein Antibiotikum geworden ist. Diese erworbene Resistenz beruht auf Mutationen in chromosomaler DNA oder der Aufnahme beziehungsweise Veränderung von Plasmiden oder Transposons. Klinisch wird noch zwischen primärer und sekundärer Resistenz unterschieden, wobei im ersten Fall gemeint ist, dass ein Mikroorganismus schon vor Therapiebeginn resistent ist und im anderen Fall, dass dies erst unter oder nach einer Therapie geschieht (Resistenzentwicklung). Der Einsatz von Antibiotika bedeutet somit auch, dass diejenigen Keime einer Spezies, deren Wachstum durch das Antibiotikum nicht eingeschränkt oder unterbunden wird, einen Wachstumsvorteil gegenüber den anderen besitzen. Es kommt zu einer Selektion von resistenten Erregern gegenüber dem verwendeten Antibiotikum, die häufig auch ohne fortbestehenden Selektionsdruck weiter bestehen kann. Die Gesamtmenge des eingesetzten Antibiotikums ist ein Faktor für den entstehenden Selektionsdruck. Ständige Exposition gegenüber einem Antibiotikum erzeugt einen hohen Selektionsdruck. Die Entstehung von Resistenzen hat i.d.R. zur Folge, dass Antibiotika nicht mehr wirksam eingesetzt werden können.

Wichtige Erreger mit antimikrobieller Resistenz, die beim Menschen Infektionen verursachen können, sind

- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- Multi-resistente Non-Fermenter (*Pseudomonas spp*, *Acinetobacter baumannii*)
- Extended Spectrum Beta-Lactamasen (ESBL; z.B. Ceftazidim-resistente Klebsiellen oder *Escherichia coli*)
- Chinolon-resistente *Escherichia coli*
- Penicillin-resistente Pneumokokken
- Fluconazol-resistente *Candida spp.*
- Multiresistente *Mycobacterium tuberculosis*

Für Deutschland existiert für diese Keime nach dem Infektionsschutzgesetz (§4 Abs.2 Nr. 2b) und den Ausführungen des Robert Koch-Instituts [RKI 2000] eine Aufzeichnungspflicht bzw. für *Mycobacterium tuberculosis* eine (Labor-)Meldepflicht.

Verbreitung und Übertragung von Resistenzen

Resistente Mikroorganismen können zwischen verschiedenen ökologischen Nischen wechseln (z.B. von Tieren zu Menschen oder umgekehrt). Es sind Wechsel durch direkten Kontakt (z.B. über Lebensmittel) oder indirekte Übertragungen (z.B. durch Wasser) möglich. Die Übertragungen lassen sich im Labor nachweisen, weil sowohl z.B. die Bakterienstämme als auch das genetische Material, das die Resistenzeigenschaften bestimmt (Resistenzdeterminanten) in diesem Fall aus allen Nachweisorten identisch sind.

Bakterien haben die Möglichkeit, genetisches Material (z.B. auch Resistenzgene) nicht nur an ihre Nachkommenschaft (vertikaler Gentransfer), sondern auch an andere Bakterien weiterzugeben (horizontaler Gentransfer) z.B. durch einen Austausch von kleinen Chromosomen, Plasmiden oder Transposons (s.o.). Die Übertragung von Resistenzgenen kann auch zwischen verschiedenen Arten von Bakterien erfolgen (z.B. Weitergabe des vanA-Gens für Vancomycinresistenz von Enterokokken auf Listerien oder *Staphylococcus aureus*). Auch zwischen Bakterien mit unterschiedlich aufgebauter Zellwand (grampositive und gramnegative Bakterien) ist ein Austausch möglich sowie eine Weitergabe genetischen Materials von Bakterien zu Pilzen oder Pflanzen. Der Resistenzaustausch erfolgt auch in Abwesenheit von Antibiotika und ist ungerichtet.

Medizinisch bedeutend ist ein Austausch von Resistenzgenen zwischen harmlosen Besiedlern (Kommensalen), wie z.B. Enterokokken in der natürlichen Darmflora von Mensch

und Tier und pathogenen Bakterien (Krankheitserregern), weil die Behandlung von Infektionen durch die erworbene Antibiotikaresistenz erschwert wird. Beim horizontalen Gentransfer sind die Stämme oder Arten unterschiedlich, und das weitergegebene Erbmateriale, auf dem die Resistenzeigenschaften gespeichert sind (Resistenzdeterminanten), ist identisch.

Ko-Selektion

Die Exposition gegenüber einem Antibiotikum kann zu einer Selektion weiterer Resistenzen führen. Die Resistenz gegen ein Antibiotikum kann gekoppelt sein mit der Resistenz gegen ein anderes Antibiotikum oder eine andere Antibiotika-Gruppe (Kreuzresistenz). Das genetische Material, das die Resistenzdeterminanten trägt (z.B. die Plasmide), trägt häufig Determinanten für mehrere Resistenzen gleichzeitig. Mit der Selektion dieser Bakterien durch die Gabe eines Antibiotikums kommt es zur gleichzeitigen Resistenzentwicklung gegenüber den anderen Antibiotika, gegen die Resistenzgene vorhanden sind (Ko-Selektion).

Die Gabe nur eines Antibiotikums kann daher zu einer Selektion von Bakterien mit mehreren Resistenzen (Multiresistenz) führen.

Abbildung 1: Übertragung von Resistenzen

[Quelle: Scientific American]

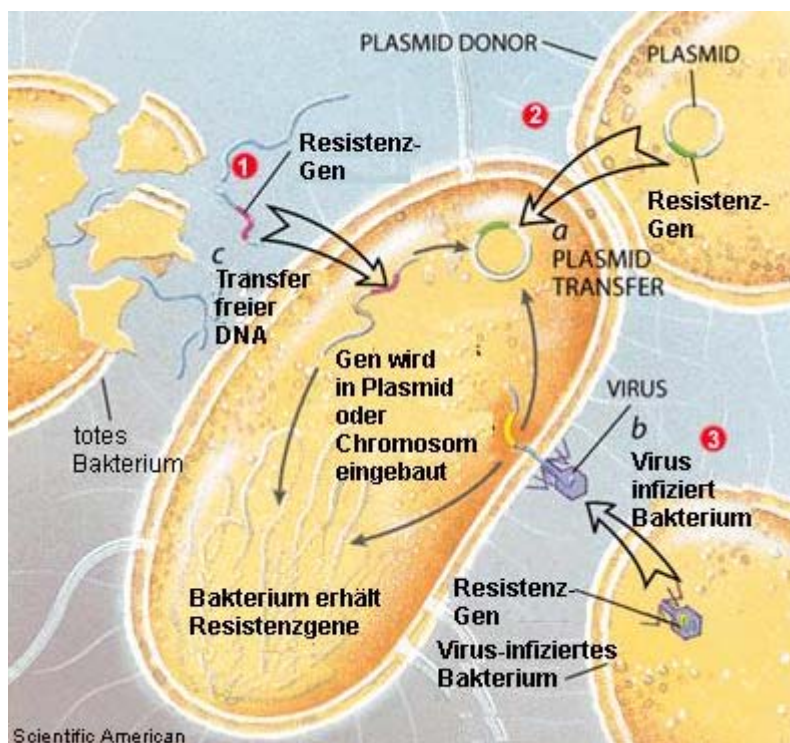
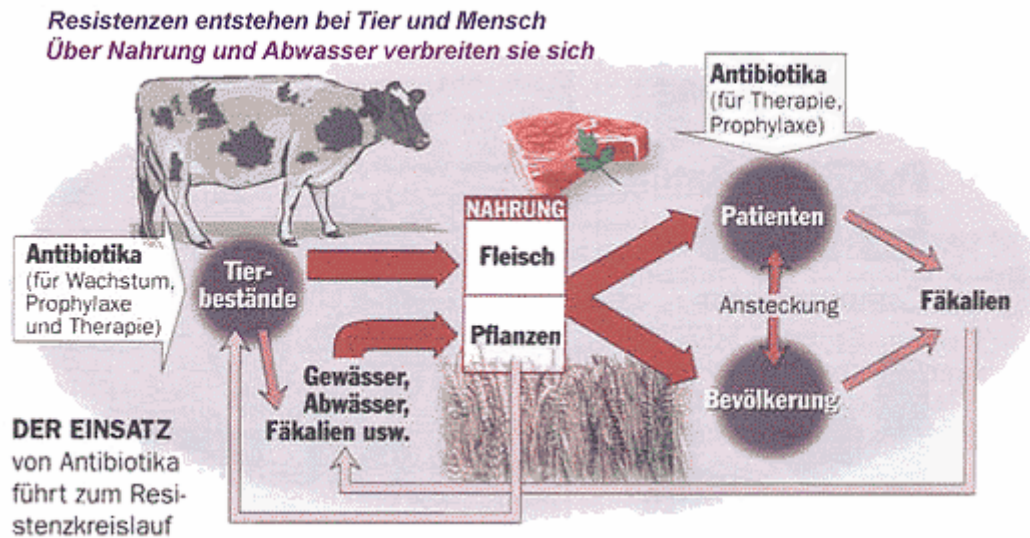


Abbildung 2: Übersicht: Ausbreitung von Resistenzen

[Quelle: <http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/13/bs13-8.htm>]



2 Aufgabenstellung und Untersuchungsumfang

2.1 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es,

- eine Übersicht über Antibiotika und Substanzen mit antibiotischer Wirkung zu geben, die in der Landwirtschaft eingesetzt werden. Ein besonderer Schwerpunkt wird hierbei auf die Fleischproduktion gelegt. Die Übersicht bezieht sich auf Charakteristika der eingesetzten Substanzen, ihre Anwendungsgebiete und die eingesetzten Mengen. Des Weiteren wird die Entwicklung bei der Antibiotikaanwendung in der Landwirtschaft in den letzten 10 Jahren hinsichtlich eingesetzter Substanzen und Mengen dargestellt.
- den wissenschaftlichen Erkenntnisstand über die Auswirkungen der Verwendung von Antibiotika und Substanzen mit antibiotischer Wirkung in der Landwirtschaft darzustellen. Rückstände und Metaboliten dieser Substanzen werden in die Betrachtung einbezogen. Zentral ist hierbei die Frage, welche Substanzen für Mensch und Umwelt ein Risiko darstellen. Auch hier wird ein Betrachtungsschwerpunkt auf die Fleischproduktion und damit die Tierhaltung gelegt.
- die mit der Antibiotikaanwendung in der Landwirtschaft und im Lebensmittelsektor verbundenen Risiken zu bewerten.

2.2 Untersuchungsrahmen

Die Bearbeitung der oben genannten Schwerpunkte wurde folgendermaßen begrenzt, um die Übersichtlichkeit zu gewährleisten und den zur Verfügung stehenden Rahmen einzuhalten:

- Es wurde auf die detaillierte Beschreibung des Einsatzes der Verwendung von einzelnen Antibiotika oder Stoffklassen in der Tiermedizin und Tierproduktion verzichtet.

Die Beschreibung des Einsatzes der ca. 70 zugelassenen und weiterer nicht mehr zugelassener Substanzen mit antibiotischer Wirkung bei den verschiedenen Tierarten und Lebensaltern (respektive Produktionsstufen und Produkten) sowie der verschiedenen Einsatzgebiete und Erkrankungen (Indikationen) würde den Rahmen dieser Arbeit erheblich sprengen, ohne eine nennenswerte Verbesserung der Erkenntnisse zu bieten. Die einzelnen Substanzen waren deshalb in dieser Arbeit auch nicht Bestandteil der Suchwortliste bei der Datenbankabfrage.

- Bei der Auswertung der Ergebnisse der Datenbankabfrage wurden ausschließlich Artikel bis zum Evidenzlevel III komplett ausgewertet, da durch diese Artikel wissenschaftlich fundierte, belastbare Erkenntnisse erzielt werden und als Grundlage für wissenschaftlich begründete Handlungsempfehlungen dienen können. Auf die komplette Darstellung der bei der Datenbankrecherche ermittelten Artikel der Evidenzlevel IV und V wurde folglich verzichtet, da sie keine sicheren wissenschaftlichen Aussagen erlauben. Artikel dieser Evidenzlevel wurden jedoch teilweise als ergänzende Information einbezogen, wenn dies zur Erläuterung des Hintergrundes sinnvoll erschien.
- Die Arbeit sollte sich schwerpunktmäßig mit dem Einsatz von Antibiotika und Substanzen mit antibiotischer Wirkung in der Landwirtschaft mit Schwerpunkt in der Fleischproduktion beschäftigen. Bei der Auswahl der Suchworte und der Datenbanken wurde dies berücksichtigt. Im Rahmen dieser Suche konnten interessante Nebenaspekte (wie z.B. Risiken durch den Einsatz von Desinfektionsmitteln oder Antimykotika) in der Darstellung nur ergänzend einbezogen werden. Pflanzenschutzmittel oder andere Substanzen mit vorwiegend antiparasitärer Wirkung wurden nicht berücksichtigt.
- Auf die Beschreibung von Risiken durch Resistenzgene (Markergene) gentechnisch veränderter Pflanzen in der Landwirtschaft wurde nicht eingegangen, weil sie nicht im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika oder Substanzen mit antibiotischer Wirkung in der Landwirtschaft stehen.
- Auf die vollständige oder auszugsweise Darstellung allgemein zugänglicher Quellen (z.B. MRL-Wert-Tabellen, EU-Richtlinien und -Verordnungen oder Gesetze) wurde verzichtet. Inhaltliche Zusammenfassungen oder Auszüge aus solchen Quellen wurden nur dann angeführt, wenn sie für das Verständnis des thematischen Zusammenhangs notwendig waren.

3 Methoden

Die Auswirkungen des Einsatzes antibiotisch wirksamer Substanzen in der Landwirtschaft und die Auswirkungen auf Menschen, Tiere und Umwelt sind äußerst komplex. Die bisher zu diesem Themenbereich in großer Zahl erschienenen Publikationen beschäftigen sich daher nur mit Teilaspekten.

Bei der Suche nach verfügbarer Literatur wurden vornehmlich Arbeiten berücksichtigt, die nach anerkannten wissenschaftlichen Prinzipien erstellt wurden (wissenschaftliche Studien), da nur diese Studien eine wissenschaftlich belastbare sichere Aussage über die untersuchten Themenbereiche ermöglichen (Evidenz). Darüber hinaus wurde bei bestimmten Fragestellungen auch auf andere Quellen wie z.B. Zeitungsartikel, journalistisch geprägte Artikel oder Veröffentlichungen von Interessenverbänden zurückgegriffen, v.a. dann, wenn zu diesen Themengebieten keine wissenschaftliche Literatur verfügbar war (z.B. bei den Verbrauchszahlen von Antibiotika).

3.1 Recherchestrategie

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die verfügbaren veröffentlichten Artikel, die in Bezug zur Aufgabenstellung stehen, über Datenbankrecherchen ausfindig zu machen. Die verschiedenen durchsuchten Datenbanken besitzen jeweils unterschiedliche Schwerpunkte und indexieren unterschiedliche Zeitschriften. Titelüberschneidungen können vorkommen (zu den Profilen der durchsuchten Datenbanken siehe Anhang A2). Die Suchstrategien wurden in Zusammenarbeit mit Frau E. Motschall (Med. Dokumentarin am Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universität Freiburg) erstellt.

3.2 Datenbankübergreifende Suche (Überblick)

Die grobe Suche über eine Vielzahl von Datenbanken erfolgte nach den Schlagworten in den Titeln 'TI=food? AND TI=antibioti?' in 'Humanmedizin (breite Auswahl); Toxikologie / Literatur (breite Auswahl); Veterinärmedizin; Arzneimittel (breite Auswahl)' (s. Tab. 1)

Tabelle 1 Ergebnisse der Indexsuche

Datenbank	Trefferzahl
AMED	1
AnimAlt-ZEBET	0
Biosis Prev AB Backfile	91
Biosis Prev AB	94
Biotechnobase	30
CAB ABSTRACTS	194
CAB HEALTH	136
CATFILEplus	3
Cancerlit	4
Cochrane Database of Systematic Reviews	0
DDF for subscribers	9
Derwent Biotechnology Resource	66
Derwent Drug Backfile	7
Derwent Drug File	9
EMBASE Alert	0
EMBASE	112
Elsevier Biobase	42
Ethmed	0
Euroethics	0
FSTA	146
GEROLIT	0
Heclinet	0
IPA	8
ISTP / ISSHP	3
ISTP / ISSHP	4
ISTPB	26
Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte	2
MEDIKAT	3
MEDLINE ALERT	1
MEDLINE	143
Oldmedline	33
SCISEARCH	159
SOMED	5
Springer PrePrint	0
Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte	1
Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte	0
XTOXLINE	93

3.3 Datenbankenauswahl

Nach Durchsicht der Memocards (Beschreibung, siehe Anhang A2) der Datenbanken, die das Thema weitläufig abdecken, wurden folgende Datenbanken ausgewählt:

BIOTECHNOBASE, CAB Abstracts, Elsevier BIOBASE, EMBASE, FSTA, XToxline, Kluwer-Verlagsdatenbank, SOMED, Springer-Verlagsdatenbank, Thieme-Verlagsdatenbank.

Zusätzlich standen über die ReDi Freiburg (Regionale Datenbank Information Baden-Württemberg) zur Verfügung:

BIOSIS Previews, Current Contents - Agriculture, Biology & Environmental Sciences (OVID) (nur 1994-1999), Science Citation Index / Web of Science, Journals@Ovid, GEOBASE, MEDLINE, PreMedline Umwelt-CD und SwetScan.

Die Suche erfolgte unter Einschränkung des Zeitraumes von 1990 bis zur Gegenwart, soweit diese Zeitspanne in der entsprechenden Datenbank verfügbar war. Es erfolgte eine Beschränkung auf die Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch, Niederländisch und Spanisch. Das Grundprinzip aller Suchstrategien war die Verknüpfung der Begriffsfelder 'food', 'antibiotic', 'resistant', and 'food-producing animal'. Zum anderen Teil wurden Artikel mit Handsuche gefunden.

Die Details zu den Datenbankrecherchen finden sich im Anhang A3.

3.4 Einordnung der gefundenen Literatur in 'Levels of Evidence' - Critical Appraisal

Die recherchierte Literatur wurde einem sog. Critical Appraisal in Bezug auf den jeweiligen Evidenzgrad unterzogen. Dafür wurde eine Einordnung gewählt, die sich an der speziell für Literatur aus dem Bereich 'Hospital Epidemiology and Infection Control' entwickelten Methode von Mindorff et al. [1999] orientiert und die leicht modifiziert wurde (zusätzliche Aufnahme von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien und von Expertenmeinungen / Konsensusberichten, s. Tabelle 2).

Dabei repräsentieren randomisierte, kontrollierte Studien bzw. Metaanalysen (systematische Zusammenfassung der Daten verschiedener solcher Studien mit vergleichbarer Fragestellung und Design) den höchsten Evidenzlevel. Sie haben die höchste Aussagekraft in Bezug auf die Fragestellung, da durch die Zufallsverteilung der Intervention eine systematische Verfälschung der Ergebnisse weitgehend ausgeschlossen ist. In ihrer Bedeutung folgen Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und Fallberichte (s. Tabelle 2, Erläuterung).

Tabelle 2 Einteilung der gefundenen Literatur in Levels of Evidence, modifiziert nach Mindorff et al. [1999]

I	Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
II	Randomisierte, kontrollierte Studien
IIIa	Zeitgleicher, nichtrandomisierter Kohortenvergleich
IIIb	Historischer, nichtrandomisierter Kohortenvergleich
IIIc	Fall-Kontroll Studien
IV	Fallberichte ohne Kontrollgruppen; Epidemiologisch-mikrobiologische Studien
V	Berichte / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und / oder Erfahrung anerkannter Autoritäten

Erläuterung zu Tabelle 2:

Metaanalyse: Systematische Zusammenfassung der Daten verschiedener randomisierter, kontrollierter Studien (s.u.). Voraussetzungen sind v.a. vergleichbare Fragestellung und weitgehend übereinstimmendes Design der Studien. Durch die Metaanalyse entsteht im Vergleich zu Einzelstudien eine wesentlich bessere Datenbasis, um die Fragestellung beantworten zu können.

Randomisierte, kontrollierte Studien: Untersucht wird der Effekt einer Intervention (z.B. Medikamentengabe bei Patienten) im Vergleich zu einer Kontrolle (z.B. Gruppe von Patienten, die das zu untersuchende Medikament nicht erhält bzw. nur ein Placebo ohne Wirkstoff). Durch die gleichzeitige Zufallsverteilung der Intervention (Randomisierung) reduziert die Möglichkeit einer systematischen Verfälschung der Ergebnisse weitgehend, z.B. das besonders schwerkranke Patienten das Medikament erhalten und die Kontrollpatienten lediglich leicht erkrankt sind. Erfolgt zusätzlich eine ‚Verblindung‘ für die Probanden (Medikament und Placebo sind nicht zu unterscheiden) und ggf. zusätzlich für den Untersucher (erst nach Abschluss der Untersuchung wird offengelegt, welche Personen das Medikament und welche das Placebo erhalten haben), so handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und (doppelt-)verblindete Studie. Letztere schließt systematische Fehler (Bias) weitestgehend aus.

Bei Kohortenstudien / -vergleichen werden in unterschiedlichem Maß exponierte Gruppen bezüglich des Auftretens eines Merkmals verglichen (z.B. Häufigkeit von resistenten Bakterien in den Ausscheidungen von Mastbetrieben mit Gabe von Leistungsförderern im Vergleich mit solchen ohne deren Einsatz). Ggf. kann auch mit einer historischen Vergleichsgruppe gearbeitet werden, was die Möglichkeit eines Fehlers vergrößert (z.B. unvollständige Dokumentation).

Fall-Kontroll Studien gehen von umgekehrter Reihenfolge aus, d.h. das Auftreten eines Merkmals bei den ‚Fällen‘ (z.B. einer Erkrankung durch resistente Bakterien) wird mit einer zurückliegenden Exposition in Verbindung gebracht. Untersucht werden im Vergleich die Expositionsbedingungen von ‚Kontrollen‘, bei denen das Merkmal nicht aufgetreten ist.

Fallberichte unterscheiden sich von den o.g. Studien insbesondere durch das Fehlen einer Kontrollgruppe. Es ist daher nicht möglich zu unterscheiden, ob das festgestellte Ereignis (z.B. Infektion) mit einer Exposition in Verbindung zu bringen ist, oder ob andere, z.B. individuelle Faktoren entscheidend sind. Ähnliches gilt für beschreibende Studien zur Mikrobiologie (z.B. zur Häufigkeit von resistenten Erregern in Fleischproben).

Quer zu der Einteilung nach dem Evidenzgrad wurde die gefundene Literatur nach inhaltlichen Schwerpunkten eingeteilt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3 Inhaltliche Schwerpunkte der gefundenen Literatur

1	Fleisch (-produkte); auch Ei
2	Milch (-produkte)
3	Fisch / Gewässer
4	Pflanzen / Obst
5	Rückstände antimikrobieller Substanzen
6	Mikrobiologie
7	keine Einordnung

4 Ergebnisse

4.1 Systematische Datenbankrecherche

4.1.1 Quantitatives Ergebnis

Die Suche nach den oben beschriebenen Suchbegriffen und Kriterien ergab 243 relevante Artikel.

Identische Artikel, die bei der Suche in mehreren Datenbanken gefunden wurden, wurden nur einmal aufgeführt. Nach der Suchstrategie ermittelte Literatur, die inhaltlich nicht der Fragestellung entsprach, wurde nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der verschiedenen Datenbankrecherchen (einschließlich Dublettencheck) sind im Anhang A4 ausführlich dargestellt.

4.1.2 Qualitatives Ergebnis

In Tabelle 4 sind die gefundenen Artikel nach Evidenzlevel und quer dazu nach inhaltlichen Schwerpunkten gruppiert.

Tabelle 4 Einteilung der relevanten Artikel

(Evidenzlevel und inhaltliche Schwerpunkte; Aufgrund von Mehrfachnennungen bei inhaltlichen Schwerpunkten einzelner Artikel Summenbildung nur in den Spalten der inhaltlichen Schwerpunkte möglich)

Evidenzlevel	Inhaltlicher Schwerpunkt						
	1	2	3	4	5	6	7
I	0	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0	0
IIIa	7	0	0	0	0	3	0
IIIb	3	0	0	0	0	0	0
IIIc	2	1	0	0	0	3	0
IV	39	8	4	1	2	54	1
V	80	15	6	9	1	14	45
Gesamt	131	24	10	11	3	74	46

Legende zu Tabelle 4:

I	Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
II	Randomisierte, kontrollierte Studien
IIIa	Zeitgleicher, nichtrandomisierter Kohortenvergleich
IIIb	Historischer, nichtrandomisierter Kohortenvergleich
IIIc	Fall-Kontroll Studien
IV	Fallberichte ohne Kontrollgruppen; Epidemiologisch-mikrobiologische Studien
V	Berichte / Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen
1	Fleisch (-produkte); auch Ei
2	Milch (-produkte)
3	Fisch / Gewässer
4	Pflanzen / Obst
5	Rückstände antimikrobieller Substanzen
6	Mikrobiologie
7	keine Einordnung

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wurden keine nach Evidenzlevel I und II relevanten Artikel gefunden. Die Summen der den Evidenzlevels zugeordneten Artikel sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 Summen der Artikel nach Evidenzlevels

Evidenzlevel	Summe
I	0
II	0
III	15
IV	83
V	145
Gesamt	243

4.1.3 Level IIIa (Zeitgleicher, nichtrandomisierter Kohortenvergleich)

Da die Artikel aus den Evidenzlevels IIIa bis IIIc die beste wissenschaftliche Aussagekraft bieten (s. Tab. 5), werden sie im Folgenden kurz zusammenfassend beschrieben. Insgesamt 8 Studien mit dem Level IIIa wurden gefunden:

Bager et al. 1996

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von High-Level- Resistenz (MHK >64 µg / ml) bei Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (VREF) und der Verwendung des Glykopeptid-Antibiotikums Avoparcin (AVO). Die retrospektive Kohortenstudie verglich Gruppen von Geflügel- und Schweinefarmen von September 1994 bis April 1995 in Dänemark, die AVO verwendet hatten und solche die AVO nicht verwendet hatten. Sowohl Geflügelscharen als auch Schweineherden wiesen einen positiven Zusammenhang zwischen Verwendung von AVO als Wachstums- und Leistungsförderer und Auftreten von VREF auf. Bei Geflügel wurde der Zusammenhang zwischen Auftreten von VREF und der Verwendung von AVO durch zusätzliche Gabe von Breitspektrum-Antibiotika beeinflusst. Das Relative Risiko (RR; adjusted relative risk) betrug 2,9 (CI 1,4-5,9; CI=Konfidenzintervall). Dies bedeutet, dass bei Einsatz von AVO ca. 3-mal häufiger VREF auftraten, wobei das Relative Risiko (im Vergleich zu keiner Verwendung von AVO) bedingt durch die zusätzliche Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika statistisch angepasst wurde. Mit einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit war das Risiko mindestens 1,4-fach und höchstens 5,9-fach, das heißt statistisch signifikant erhöht. Bei Schweinen war der Zusammenhang von ähnlich großer Bedeutung, das RR betrug 3,3 (0,9-12,3). Damit ergeben sich Hinweise darauf, dass Fleischzubereitung und -verzehr entsprechender Tiere ein potentielles Reservoir für VREF-Infektionen beim Menschen darstellen.

Borgen et al. 2000

Untersucht wurden Geflügel und deren Geflügelfarmer in Norwegen 3 Jahre nach dem Verbot von Avoparcin (AVO) auf das Vorhandensein (Prävalenz) von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Dazu wurden Stuhlproben von Farmern und deren Geflügel untersucht, die einerseits AVO erhalten hatten (n=73) und solche, die AVO nie erhalten hatten (n=74). Von jeder Farm wurden jeweils eine Probe des Geflügelhauses und eine Probe des Farmers gesammelt. VRE wurden in 72 von 73 (99%) Geflügelproben der AVO-exponierten und in 8 von 74 (11%) Geflügelproben der nicht AVO-exponierten Gruppe gefunden (RR: 9,1, 95% CI 4,7-17,7). Ebenso wurden VRE gefunden in 13 von 73 (18%) Stuhlproben von Farmern mit AVO-Exposition und in 1 von 74 (1%) Stuhlproben von Farmern ohne AVO-Exposition (RR: 13,2, 95% CI 1,8-98,2). Alle VRE-Isolate besaßen eine ausgeprägte Resistenz gegenüber Vancomycin und wiesen das vanA-Gen auf (PCR). Es zeigte sich eine bemerkenswerte Stabilität der vanA-Resistenzdeterminante auch ohne direkten Selektionsdruck.

Borgen et al. 2001

Auf vorhandene VRE wurden geschlachtete Brathähnchen und Truthähne von Farmen untersucht, die zuvor AVO verwendet hatten, sowie geschlachtete Legehennen von Farmen, die nie zuvor AVO verwendet hatten. Von 150 verschiedenen Farmen wurde jeweils ein totes

Tier ausgewählt. Von 30 aus 100 Proben der Brathähnchen und Truthähne wurden VRE isoliert, aber nicht von den 50 Proben der Legehennen (hochsignifikanter Unterschied; $P < 0,0001$). Nach Durchführung eines Zwischenschrittes zur Anreicherung wurden aus 81 von 100 Proben der ersten und aus 9 von 50 Proben der zweiten Gruppe VRE isoliert (Unterschied ebenfalls hochsignifikanter; $P < 0,0001$). Alle VRE-Isolate waren hochgradig resistent gegenüber Vancomycin (MHK $\geq 256 \mu\text{g} / \text{ml}$; high-level resistance) und besaßen das vanA-Gen.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Prävalenz von VRE in einer zuvor durchgeführten Studie mit Untersuchung von Fäkalproben in norwegischem Geflügel [Borgen et al. 2000]. Die Studie erhärtet somit noch einmal den in der vorangegangenen Studie formulierten Verdacht der hohen Prävalenz von VRE von Geflügel, welches zuvor AVO als Futtermittelzusatz erhielt.

Davies and Roberts 1999

In dieser Pilotstudie wurden jeweils 40 Enterokokken-Isolate aus zwei Gruppen von geschlachteten Schweinen eines gewerblichen Schlachthauses auf Resistenz gegenüber Avilamycin (Gemisch aus Oligosacchariden der Orthosomycin-Gruppe) und Tylosin (Makrolid) untersucht. Bei der Gruppe mit Antibiotika als Futtermittelzusatz waren 3 von 10 Isolaten und bei der Gruppe ohne Antibiotika 6 von 9 Isolaten resistent gegenüber Tylosin. Bei der begrenzten Zahl von untersuchten Schweinen und *Enterococcus faecium*-Isolaten wurde keine Evidenz gefunden, dass die Fütterung mit diesen antibiotischen Wachstumsförderern (Tylosin oder Avilamycin) zur Selektion resistenter Enterokokken führte

Del Campo et al. 2003

In dieser Studie wurde die Empfindlichkeit von Enterokokken-Isolaten aus Stuhlproben (erhalten von 42 gesunden Probanden und von 43 mit der Essenszubereitung betrauten Restaurantbeschäftigten) gegenüber 15 verschiedenen Antibiotika und ebenso die Präsenz von Resistenz-Genen untersucht. Insgesamt 142 *Enterococcus faecalis*, 74 *Enterococcus faecium* und 23 *Enterococcus spp.* Isolate mit unterschiedlicher Antibiotika-Empfindlichkeit wurden getestet. Eine statistisch signifikant höhere Resistenzrate für Moxifloxacin ($P < 0,01$), Erythromycin ($P < 0,01$), Glykopeptide und High-Level-Resistenz gegenüber Gentamicin ($P < 0,05$) wurde in der Gruppe der Restaurantbeschäftigten beobachtet, dagegen eine geringere Resistenz gegenüber Minocyclin ($P < 0,05$). Ampicillin- oder Linezolid-resistente Isolate wurden in keiner der beiden Gruppen gefunden. Die Studie zeigt, dass trotz der Einführung des offiziellen Verbots von Antibiotika als Wachstums- und Leistungsförderer vor 4 Jahren Enterokokken-Isolate der Gruppe der Restaurantbeschäftigten mehr Resistenzen aufweisen als die Gruppe der gesunden Probanden. Die Ergebnisse deuten hin auf Beständigkeit von resistenten Klonen oder übertragbaren Resistenzelementen bei Farmen und einen möglichen Austausch zwischen Lebensmittelprodukten und Menschen, oder mög-

licherweise die langfristige Beständigkeit von gewissen Klonen im Gastrointestinaltrakt der Restaurantbeschäftigten.

Klare et al. 1995

High-level Glykopeptid-resistente, vanA-positive *Enterococcus faecium*-Isolate konnten in Auftaflüssigkeit von gewerblich produziertem Tiefkühlgeflügel (Hähnchen und Truthähne; keine Daten bezüglich vorangegangener Fütterung mit Avoparcin waren verfügbar) gefunden werden. In 5 von 13 Isolaten von rohem Schweinehackfleisch 13 unterschiedlicher Metzger wurden nach nächtlicher Inkubation in Fleischbrühe ebenso Glykopeptid-resistente *Enterococcus faecium* (vanA-Typ) gefunden. Keine Glykopeptid-resistenten Enterokokken konnten in Fleischproben von Geflügel gefunden werden, deren Tiere kein AVO erhalten hatte. *Enterococcus faecium*-Isolate wurden weiterhin in 12 Stuhlproben von 100 gesunden Probanden aus Sachsen-Anhalt gefunden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Lebensmittelkette eine bedeutende Rolle in der Verbreitung Glykopeptid-resistenter *E. faecium*-Isolate spielt. Die Molekulartypisierung zeigt eine weite Verbreitung des vanA-Gens unter Isolaten verschiedenen ökologischen Ursprungs.

Sáenz et al. 2001

Untersucht wurde Antibiotika-Resistenz in 474 *Escherichia coli*-Isolaten, die aus Stuhlproben von Tieren (Brathähnchen, Schweine, Haustiere, Zuchtbullen und Pferde), von Menschen (Patienten und gesunde, freiwillige Probanden) und von Lebensmittelprodukten tierischen Ursprung gewonnen wurden. Ebenso wurden 3.260 *E. coli*-Isolate aus Stuhlproben von erkrankten Patienten untersucht. Gefunden wurde eine hohe Resistenzrate von *E. coli* gegenüber Nalidixinsäure, Ciprofloxacin, Gentamicin und Kanamycin bei Brathähnchen (88%, 38%, 40% und 38% der Isolate) und bei tierischen Nahrungsmitteln (53%, 13%, 17% und 40%). Dagegen wurden bei den Isolaten aus anderen Quellen Resistenzraten von 0-21%, 0-3%, 0-7% und 5-20% ermittelt. Bei den klinischen *E. coli* Isolaten waren gegenüber Ciprofloxacin 16% und gegenüber Gentamycin 8% resistent. Nähere Angaben zur Signifikanz dieser Unterschiede wurden nicht vorgelegt.

Weiterhin wurden hohe Resistenzraten gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetrazyklin in *E. coli*-Isolaten bei Brathähnchen, Schweinen und tierischen Nahrungsmitteln gefunden. Die Daten unterstützen die Annahme, dass sich die Verwendung von Futtermittelzusätzen mit antibiotischer Wirkung auf die Übertragung von resistenten Keimen im Lebensmittelsektor auswirkt.

Simonsen et al. 1998

Untersucht wurde die genetische Verwandtschaft zwischen VRE-Isolaten von Geflügel-farmern (n=5) und von diesen produziertem Geflügel (n=7). Es handelte sich dabei um fünf norwegische Farmen, die AVO verwendeten. Eine Puls-Feld Gel-Elektrophorese (PFGE) und

eine strukturelle Analyse von vanA-Resistenzelementen wurde durchgeführt. Enterokokken-Isolate von Mensch und Tier einer Farm waren mit nicht zu unterscheidenden vanA-Elementen und einer Einzelband Differenz in der PFGE Analyse genetisch eng verwandt. Untersuchung von genetisch nicht in Beziehung zueinander stehenden vanA-Elementen mit zwei Restriktionsenzymen offenbarte einen Pool von zwei unterschiedlichen vanA-Gruppen von Genclustern in den 2 Reservoirs.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Übertragung von vanA-Glykopeptid-Resistenz von Enterokokken zwischen Tier und Mensch bei Farmen unter AVO-Verwendung sowohl durch direkte Übertragung von VRE als auch durch horizontale Verbreitung von Resistenzgenen auftreten kann.

4.1.4 Level III b (Historischer, nichtrandomisierter Kohortenvergleich)

Insgesamt 3 Studien wurden im Level III b gefunden:

Boerlin et al. 2001

Untersucht wurden Enterokokken-Isolate (n=96) von Schweineherden in der Schweiz zum Zeitpunkt zu dem sie Tylosin als Wachstumsförderer erhalten hatten und 5-6 Monate nach dem Verbot aller antimikrobieller Wachstumsförderer in der Schweiz 1999 (n=59). Die Isolate wurden jeweils auf Empfindlichkeit gegenüber 9 antimikrobiellen Substanzen getestet. Dabei wurde nach dem Verbot eine deutliche Abnahme der Resistenzrate gegenüber Makroliden, Lincosamiden und Tetrazyklinen beobachtet. Die VREF gehörten zum selben Klon wie die zuvor in Dänemark bei Schweinen isolierten Vancomycin-resistenten Isolate. Aufgrund der statistischen Daten wurde ein starker Zusammenhang zur Resistenz gegenüber Makroliden als auch Tetrazyklinen gesehen ($P < 0.0001$, Chi-Quadrat Test im 95%-Konfidenzintervall für die Verhältnisse von 8,1 - 43,8 für Spiramycin-Resistenz, von 3,4 - 16,1 für Erythromycin-Resistenz und von 2,1 - 16,5 für Clindamycin-Resistenz). Ähnlich zu dänischen Untersuchungen konnte auch nach Verbot von AVO eine bis zu 2 Jahre andauernde Resistenz der Enterokokken gegenüber Vancomycin bei Schweinen beobachtet werden.

Del Grosso et al. 2000

Anhand von Stuhlproben von Brathähnchen und Schweinen in Italien wurden die Auswirkungen auf die Existenz von VRE vor und nach dem Verbot AVO in Rohfleisch (-produkten) untersucht. Bei Brathähnchen waren 36% der Vogelscharen und bei Schweinen waren 24,6% der Herden mit VRE besiedelt. Molekularuntersuchungen der VRE-Isolate mit Hilfe der PFGE zeigten, dass Tiere aus unterschiedlichen Gehegen aber derselben Farmen mit verwandten Klonen der Keime besiedelt waren. Nach dem Bann wurde ein Absinken der VRE-Kontamination bei Fleischprodukten beobachtet. Statistisch signifikant war das Absinken bei Geflügel (von 18,8% auf 9,6%) aber nicht bei Schweinefleisch (von 9,7% auf 6,9%). Die Mehrheit von VRE aller Quellen trug das vanA Resistenz-Gen. Keine Isolate

trugen das vanB-Gen wohingegen vanC-positive Isolate zahlreich zu finden waren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Einstellung der Verwendung von AVO erfolgreich die Besiedlung von Fleischprodukten mit VRE reduzieren kann, diese Maßnahme jedoch weiterhin durch bedachten Einsatz von Glykopeptidantibiotika in der Humanmedizin vervollständigt werden sollte.

Klare et al. 1999

Der Gebrauch des Glykopeptidantibiotikums AVO als Futtermittelzusatz in der Tierhaltung vieler europäischer Mitgliedsländer führte 1994-1995 zu häufigem Nachweis von vanA-Typ Vancomycin-resistenter Enterokokken sowohl in Fleisch- und Fleischprodukten als auch bei Stuhlproben von nicht-hospitalisierten Personen in Deutschland im Bundesland Sachsen-Anhalt. Ende 1997 wurden bei deutschen Produzenten von gefrorenem und frischem Geflügel (Hähnchen und Pute) dann sinkende Zahlen von VRE-Isolaten festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt war die Verwendung von AVO in Dänemark und Norwegen seit mehr als 2 ½ Jahren, in Deutschland fast 2 Jahre und in Mitgliedsstaaten der Europäischen Gemeinschaft und der Schweiz ungefähr 8-9 Monate eingestellt worden. VRE wurden dann nur noch in sehr geringen Konzentrationen in ¼ der Proben von Geflügelfleisch (8 von 31, hergestellt von 18 deutschen Herstellern und aus 12 verschiedenen Supermärkten) gefunden. Eine Verminderung der VRE-Prävalenz wurde ebenso in der Flora des Gastrointestinaltraktes von gesunden VRE-Trägern derselben Region (Sachsen-Anhalt, Deutschland) gefunden, gefallen von 12% (12 / 100) im Jahr 1994 als AVO noch verwendet wurde auf 6% (6 / 100) im Jahr 1996 und auf 3% (13 / 400) im Jahr 1997, nachdem es verboten wurde. Die Ergebnisse verdeutlichen glaubhaft die Bedeutung des Selektionsdruckes von Glykopeptidantibiotika wie z.B. AVO für das Auftreten von VRE in tierischen Fleischprodukten aus kommerzieller Tierzucht.

4.1.5 Level III c (Fall-Kontroll Studien)

Insgesamt 4 Studien wurden mit dem Level III c gefunden:

Burnens 2002

Hintergrund dieser Untersuchung war die Tatsache, dass in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Resistenz humaner *Campylobacter*-Isolate gegenüber Fluorchinolonen zu verzeichnen ist. Risikofaktoren für humane Infekte mit Chinolon-resistenten *C. jejuni* waren Auslandsreise in den zwei Wochen vor Erkrankungsbeginn (odds ratio, OR=8,9; CI 3,1 – 28,7). Die Einnahme eines Fluorchinolons vor Entnahme der Stuhlprobe ergab eine OR von 3,6, allerdings nur an der Grenze zur Signifikanz (CI 0,8 – 21,7).

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass klinische Isolate Fluorchinolon-resistenter *Campylobacter* fast immer eine spezielle Mutation im *gyrA*-Gen aufwiesen. Die minimalen Hemmkonzentrationen dieser Stämme gegenüber Nalidixinsäure (einschließlich eines

Stammes mit der zusätzlichen Mutation) lagen bei 8 mg / l bis 128 mg / l. In vitro gegen Chinolone auf Resistenz gezüchtete Isolate zeigten die gleiche Mutation. Resistenzraten humaner Stämme von *Campylobacter jejuni* gegenüber Erythromycin lagen in den meisten Ländern unter wenigen Prozentpunkten. Hingegen war diese Resistenz bei porcinen Stämmen von *Campylobacter coli* sehr verbreitet und erreichte in gewissen Ländern auch bei humanen Isolaten Raten von bis zu 50%. Die ganz überwiegende Mehrheit resistenter klinischer Isolate wies eine Punktmutation (im Gen der 23S rDNA) auf. Durch Selektion in vitro konnte diese Mutation nicht erzeugt werden, hingegen konnte die Resistenz mittels Transformation mit einer Effizienz von 10^{-8} auf empfindliche Stämme übertragen werden.

Gaunt and Piddock 1996

2.209 Isolate von *Campylobacter spp.* wurden von April 1991 bis Ende 1991 im Krankenhaus von Plymouth untersucht, von welchen 91 (4,1%) resistent gegenüber Ciprofloxacin waren. Keiner der betreffenden 91 Patienten hatte ein Chinolon eingenommen, aber 30 / 91 (33%) reisten ins Ausland (16 zu den Iberischen Halbinseln) innerhalb von 3 Monaten vor der Isolation von Ciprofloxacin-resistenten *Campylobacter spp.* In der Fall-Kontroll Studie hatten 12 / 15 (80%) Patienten erst kürzlich Geflügel verzehrt wie auch 20 / 24 (83%) der Kontrollen mit Enteritis, verursacht durch Ciprofloxacin-empfindliche *Campylobacter spp.* Eine kleine Untersuchung von im Supermarkt gekauftem Geflügel brachte zum Vorschein, dass nur 1 / 37 *Campylobacter*-Isolaten von 64 britischen Brathähnchen resistent gegenüber Ciprofloxacin gewesen war, wohingegen 7 / 26 *Campylobacter*-Isolaten von 50 importierten Hähnchen resistent gegenüber Ciprofloxacin gewesen waren. Von 75 klinischen Isolaten mit Ciprofloxacin-resistenten *Campylobacter spp.* waren nach genauerer Analyse 68 *Campylobacter jejuni*, 6 *Campylobacter lari* und eins *Campylobacter coli*. Alle Isolate von Mensch und Tier waren resistent gegenüber Ciprofloxacin, Norfloxacin, Sparfloxacin und Tosufloxacin und es gab einen Zusammenhang zwischen Fluorochinolon-Resistenz und steigender MHK von Tetracyclin. Der Empfindlichkeitsbereich von Erythromycin und Kanamycin war keimentsprechend. Das *gyrA*-Gen von *C. jejuni* eines Isolates (ein Fall einer vorangegangenen Reise nach Spanien) und von *C. jejuni* eines anderen Isolates von importiertem Geflügel enthielt Punktmutationen. Die Untersuchung erhärtet den oft geäußerten Verdacht, dass der tierärztliche Gebrauch von Chinolonen, besonders von Enrofloxacin, zum Auftreten von Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin bei Brathähnchen und damit zu lebensmittelbedingten Infektionen mit resistenten Isolaten beim Menschen führen kann.

Gupta et al. 2003

Beschrieben wird eine Felduntersuchung in Neu England, die das Auftreten und die Epidemiologie neuer Reihen von multidrug-resistenten Salmonellen (Newport-MDRampC) aufführt. Eine Zusammenfassung der Überwachungsdaten dieser Infektionen des CDC wird ebenso geliefert. In Massachusetts stieg die Prävalenz von NewportMDRampC in der

Gruppe der Salmonellen Serotyp Newport Isolate humanen Ursprungs von 0% (0 / 14) im Jahr 1998 auf 53% (32 / 60) im Jahr 2001 ($P < 0,001$). In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie wurden Infektionen mit Newport-MDRampC beschrieben, die in häuslicher Umgebung erworben wurden und im Zusammenhang eines Milchwirtschaftsbetriebes standen. Isolate beider Gruppen, sowohl Menschen als auch Herdentiere hatten nicht voneinander unterscheidbare Antibiogramme als auch PFGE-Muster. Die Prävalenz von Ceftriaxon-resistenten Salmonellen stieg landesweit von 0,5% im Jahr 1998 auf 2,4% im Jahr 2001. 85% der Isolate im Jahr 2001 waren Newport-MDRampC und ungefähr 27 Bundesstaaten isolierten diese Keime von Mensch, Viehherden und Hackfleisch. Diese Daten veranschaulichen das weit verbreitete Vorkommen von Newport-MDRampC Isolaten in den Vereinigten Staaten und zeigen einen Anstieg auf das Fünffache der Prävalenz von resistenten Salmonellen im Bezug auf Cephalosporine mit erweitertem Spektrum zwischen 1998 und 2001 primär durch das Auftreten von Newport-MDRampC-Isolaten.

Kjerulf et al. 1996

Untersucht wurden 91 Stuhlproben von 67 Patienten eines Universitätskrankenhauses. 17 Isolate von *Enterococcus faecium* wuchsen auf einem selektiven Medium und 3 Isolate (18%) davon waren VRE (MHK > 256 mg / l). PCR und Sondenuntersuchung zeigten die Präsenz von vanA in den VRE. Es bestand kein Zusammenhang zwischen Vancomycin-Therapie und dem Tragen von VRE.

4.1.6 Level IV und V

Die gefundenen Artikel aus den Evidenzlevels IV und V sind im Anhang A5 summarisch aufgeführt.

4.2 Erweiterte Recherchen

4.2.1 Einsatz von Antibiotika

Obwohl es eine Vielzahl von Substanzen mit antibiotischer Aktivität gibt, gehören sie zu wenigen Gruppen mit gemeinsamen strukturellen Eigenschaften, gleicher Wirkungsweise und einem meist ähnlichen Wirkungsspektrum.

Die wichtigsten in der Veterinär- und Humanmedizin eingesetzten Gruppen mit Beispielen und - sofern bekannt - Wirkungsweise finden sich in der Tabelle 6.

Tabelle 6 Gruppen veterinär- und humanmedizinisch bedeutender Antiinfektiva
[eigene Zusammenstellung]

Gruppe	Beispiele	Wirkung	Einsatzgebiet / Bemerkung
<i>Betalaktam-antibiotika:</i>			
- Penicilline	Amoxicillin, Ampicillin, Cloxacillin	Störung der Zellwandsynthese	
-Cephalosporine	Cefazolin, Cefoperazon	Störung der Zellwandsynthese	
-Carbapeneme	Imipenem, Meropenem	Störung der Zellwandsynthese	
Bacitracin	Bacitracin	Störung der Zellwandsynthese	Leistungsförderer (EU-Verbot 1999)
Glykopeptide	Ardacin, Avoparcin, Teicoplanin, Vancomycin	Störung der Zellwandsynthese	Avoparcin und Ardacin Leistungsförderer (EU-Verbot 1997, Avoparcin in Deutschland 1996)
Glykolipide	Flavophospholipol (Flavomycin/Bambermycin/Moenomycin)	Störung der Zellwandsynthese	Leistungsförderer EU
Aminoglykoside	Streptomycin, Gentamicin	Störung der Proteinsynthese	
Amphenicole	Chloramphenicol, Thiamphenicol, Florfenicol	Störung der Proteinsynthese	EU-Verbot als Leistungsförderer 1994
Elfamycine	Efrotomycin	Störung der Proteinsynthese	Leistungsförderer EU
Makrolide	Erythromycin, Tylosin, Spiramycin, Tilmicosin, Roxithromycin,	Störung der Proteinsynthese	Tylosin und Spiramycin als Leistungsförderer (EU-Verbot 1999)
Lincosamide	Lincomycin, Clindamycin	Störung der Proteinsynthese	
Orthosomycine	Avilamycin, Everninomycin	Störung der Proteinsynthese	Avilamycin Leistungsförderer EU
Streptogramine	Virginiamycin, Quinopristin/Dalfopristin	Störung der Proteinsynthese	Virginiamycin Leistungsförderer (EU-Verbot 1999)
Tetrazykline	Oxytetrazyklin, Chlortetrazyklin, Doxycyclin	Störung der Proteinsynthese	
Polypeptide	Bacitracin, Tyrothricin, Colistin, Polymyxin B	Störung der Funktion der Zellmembran	
Ionophore	Monensin, Salinomycin	Störung der Funktion der Zellmembran	Leistungsförderer EU Coccidiostatika

Gruppe	Beispiele	Wirkung	Einsatzgebiet / Bemerkung
Chinolone	Enrofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Marbofloxacin, Orbifloxacin, Ciprofloxacin	Störung der DNA / RNA-Synthese	
Quinoxaline	Olaquinox, Carbadox	Störung der DNA/RNA-Synthese	Leistungsförderer (EU-Verbot 1999)
Sulfonamide	Sulfadiazin, Sulfadoxin, Sulfadimethoxin, Sulfadimidin, Sulfathiazol	Störung des Zellstoffwechsels	
Trimethoprim	Trimethoprim	Störung des Zellstoffwechsels	
Nitrofurane	Nitrofurantoin, Nifurpirinol, Nitrofurantoin, Furaltadon, Furazolidon	Störung des Zellstoffwechsels	EU-Verbot 1995
Nitroimidazole	Dimetridazol, Ronidazol, Metronidazol	Störung des Zellstoffwechsels	EU-Verbot
Pleuromutiline	Tiamulin, Valnemulinhydrochlorid	Störung der Proteinsynthese	Leistungsförderer EU

Eine Zusammenstellung aller derzeit (März 2004) in Deutschland für die Landwirtschaft bzw. Lebensmittelproduktion zugelassenen Antinfektiva und Antimykotika findet sich in der Tabelle A1 im Anhang. Die Liste enthält 70 Substanzen.

Antinfektiva werden zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen eingesetzt. Neben dieser therapeutischen Verwendung werden sie auch vorbeugend verabreicht (Antibiotikaphylaxe). Eine Prophylaxe kann z.B. kurz vor und ggf. während einer Operation gegeben werden, bei deren Verlauf eine Infektion durch Keime der normalen Flora im Operationsgebiet (z.B. physiologische Darmflora bei Operationen im Gastrointestinaltrakt) möglich ist (perioperative Prophylaxe) oder bei engem Kontakt mit Infizierten (Expositionsprophylaxe). Auch die Antibiotikaphylaxe zu Beginn der Trockenstehperiode von Milchkühen stellt eine Prophylaxe dar. Sie dient der Vermeidung von Euterinfektionen, die in diesem Zeitraum häufig auftreten. Die Abgabe antibiotisch wirksamer Substanzen an Tiere, in deren Umgebung (z.B. Herde) Erkrankungen aufgetreten sind, bezeichnet man als Metaphylaxe. Neben diesen Einsatzfeldern werden in der Tiermedizin Antibiotika auch prophylaktisch verabreicht, ohne dass eine spezielle Bedrohung (z.B. durch ein erkranktes Tier) existiert. Diese Prophylaxe wird vor allem bei intensiver Tierhaltung und bei Unterbringung von vielen Tieren auf engstem Raum (z.B. Legebatterien in der Geflügelproduktion) durchgeführt. Infektionen können sich bei dieser Produktionsform schnell ausbreiten, einen großen Teil des Bestandes infizieren und einen erheblichen wirtschaftlichen Schaden verursachen.

In der Lebensmittelproduktion werden antibiotisch wirkende Substanzen primär bei der Herstellung von Produkten tierischer Herkunft, aber auch bei der Produktion von Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft eingesetzt. In Deutschland besteht ein Anwendungsgebiet von Antibiotika in der Pflanzenproduktion z.B. bei der Bekämpfung des sog. Feuerbrandes. Antibiotika spielen bzw. spielten (bei heute nicht mehr zugelassenen Substanzen) seit den 1950er Jahren v.a. als Zusatz zu Futtermitteln in der Tierzucht (Wachstums- und Leistungsförderer; growth promoter) eine mengenmäßig bedeutende Rolle. So wurden 1999 in der EU nach Angaben der 'European Federation of Animal Health' (FEDESA) einschließlich der Schweiz ca. 3850t Antibiotika in der Veterinärmedizin und ca. 800t als growth promoter eingesetzt [zitiert nach Kümmerer 2003].

Beim Einsatz als Leistungsförderer liegt die Dosierung immer unterhalb der therapeutischen Dosen. Die Leistungsförderer werden im Vergleich zur Therapie oder Expositionsprophylaxe über einen längeren Zeitraum hinweg verabreicht. Werden dem Tierfutter Antibiotika zugesetzt, die ebenso in der Humanmedizin zur Behandlung von Infektionskrankheiten verwendet werden, so können hierdurch sich entwickelnde resistente Erreger ein Problem für die antimikrobielle Therapie beim Menschen darstellen. Hierbei sind zwei Fragestellungen für den Menschen relevant:

- ob und inwieweit solche resistenten Erreger pathogen sind und
- inwieweit Resistenzmechanismen auf humanpathogene Keime übertragen werden können und inwiefern dadurch Einschränkungen in den Therapieoptionen der antimikrobiellen Behandlung zu befürchten sind (z.B. Glykopeptid-resistente Enterokokken-Stämme) [RKI 2003].

Im Jahr 1969 wurde im sog. Swann Report in Großbritannien gefordert, dass therapeutisch genutzte Antibiotika nicht als Wachstums- und Leistungsförderer genutzt werden sollten [Swann Committee 1969]. Als Ergebnis des Swann Reports wurde unter anderem der Einsatz von Chloramphenicol als Leistungsförderer bei Lebensmittel liefernden Tieren in Großbritannien verboten. Im Jahr 1989 forderte die EU-Direktive 89 / 107 / EEC für Futtermittelzusätze nicht nur deren Effizienz für die Lebensmittelproduktion, sondern auch die Unbedenklichkeit gegenüber der konsumierenden Bevölkerung. In den vergangenen Jahren wurde immer wieder gefordert, ein Verbot für den Gebrauch von Wachstums- und Leistungsförderern im Lebensmittel-produzierenden Gewerbe auszusprechen, z.B. während der WHO Konferenz in Berlin 1997, während einer europäischen Zusammenkunft im September 1998 in Kopenhagen und in Berichten des 'House of Lords' (GB) und des 24. Generaldirektorats (Directorate General) der Europäischen Kommission [Acar et al. 2000]. Im Frühjahr 1999 fand an der Universität von Georgetown ein interdisziplinäres Treffen, u.a. unter Beteiligung der 'Food and Drug Administration' (FDA) und der 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) statt. Man kam darin überein, dass zunächst eine

gründliche Risikobewertung stattfinden sollte, bevor weitergehende Schlussfolgerungen bezüglich eines generellen Verbots in der Lebensmittelproduktion gezogen werden sollten [Acar et al. 2000]. Die FDA kündigte weiterhin eine quantitative Risikobewertung in Bezug auf den Zusammenhang der Verwendung von Wachstumsförderern und resistenten Enterokokken an.

In der EU wurde im Januar 1997 der Einsatz des Glykopeptid-Antibiotikums Avoparcin (AVO) als Leistungsförderer verboten. Im Januar 1998 folgte Ardacin und im Dezember 1998 das EU-weite Verbot für die Substanzen Virginiamycin, Bacitracin, Spiramycin und Tylosin [Commission of the European Communities 2001]. Ein Kommissionsvorschlag für eine neue Verordnung über Futtermittelzusätze sieht ein Verbot der verbleibenden 4 Substanzen als Leistungsförderer mit antibiotischer Wirkung für 2006 vor: Monensin-Natrium, Salinomycin-Natrium, Avilamycin und Flavophospholipol [<http://www.evz.de/food/antibiotika-futtermittel.html>] - Seite eingesehen am 04.03.2004].

Die USA führten bislang keine ähnlichen generellen Verbote wie die EU ein. In den USA war Avoparcin nicht zugelassen.

4.2.2 Entwicklung von Mengen und Art der eingesetzten Substanzen

Antibiotika werden in erheblichen Mengen produziert und verbraucht, wobei die Datenlage über Produktion, Einsatz und Verbrauch spärlich ist. Offizielle Daten sind aus Deutschland nicht verfügbar. Die Daten beruhen entweder auf freiwilligen Angaben der Hersteller und Herstellerverbände oder sind als Ergebnis journalistischer Recherchen kaum zu überprüfen. Auf Anfrage der EU wurden von der FEDESA für die Jahre 1997 und 1999 Verbrauchsdaten publiziert.

Folgende Daten wurden veröffentlicht:

Deutschland

Offizielle Daten aus Deutschland über den Verbrauch von Futterzusatzstoffen und Tierarzneimitteln sind nicht verfügbar.

Winckler und Grafe [2001] publizierten in einer Studie über Abfälle in der Massentierhaltung im Auftrag des Umweltbundesamts [Forschungsbericht 297 33 911 UBA-FB 000074] Verbrauchszahlen über Futterzusatzstoffe und Tierarzneimittel mit antibiotischer Wirkung in fünf niedersächsischen Landkreisen des Regierungsbezirks Weser-Ems. Die Angaben über die Futterzusatzstoffe entstanden durch eine Befragung von Futtermittelherstellern, die mit einem Marktanteil von ca. 40% an den in der Region verkauften Futtermitteln einen guten Überblick über den gesamten Markt geben können. Die Zahlen über die Tierarzneimittel wurden durch eine Auswertung von ca. 31.000 Herstelleraufträgen und Verschreibungen aus

dem Jahr 1997 ermittelt und durch Befragung von Tierarztpraxen ergänzt. Der Verbrauch an Futterzusatzstoffen im untersuchten Gebiet wurde im Jahr 1997 auf ca. 112.000 Tonnen wirksamer Substanzen geschätzt. Dabei betrug der Anteil der mittlerweile nicht mehr zugelassenen Antibiotika Zink-Bacitracin, Tylosinphosphat, Virginiamycin und den Leistungsförderern Carbadox und Olaquinox insgesamt 47%. Seit Anfang 1999 rechnen die Autoren mit einer verstärkten Verwendung von Ionophoren (Salinomycin) und Glykolipiden (Flavophospholipol) bei Schweinen, Monensin bei Rindern und Avilamycin bei Geflügel.

Unter Berufung auf einen bedeutenden Vertreter von Futterzusatzstoffen wird im Rahmen von Markenfleischprogrammen bei Schweinefleischproduktion und der Geflügelmast auf Leistungsförderer ganz oder teilweise verzichtet. In der Masthähnchenproduktion wird nach dieser Quelle bereits zu 42% auf antibiotische Leistungsförderer verzichtet. Für die Ferkelaufzucht und –vormast liegen keine Schätzungen vor, hier wird der Einsatz von Salinomycin und Flavophospholipol aufgrund der besseren Verträglichkeit vermutet. Der Einfluss von Marketingfaktoren und der Kosten werden als Grund für einen weiteren Rückgang des Einsatzes dieser Substanzen in der eigentlichen Mast angesehen.

Die Verbreitung unterschiedlicher Mastformen in den verschiedenen Regionen lassen eine Verallgemeinerung dieser Daten für ganz Deutschland nicht zu. Der Verbrauch an Tierarzneimitteln in der Schweinemast betrug in der Weser-Ems-Region 1997 ca. 54.500 kg bei 6.000.000 Mastschweinen. Im Vergleich mit Dänemark, dessen Produktionsbedingungen denen in der Weser-Ems-Region ähnlich sind (31.004 kg bei 19.730.000 Mastschweinen), lag dieser Verbrauch 1996 deutlich höher, obwohl direkte Abgaben von Arzneimitteln vom Tierarzt an den Tierhalter hierbei noch nicht berücksichtigt wurden.

Insgesamt wurden 1997 im Regierungsbezirk Weser-Ems über tierärztliche Herstellungsaufträge 76.000 kg pharmazeutische Reinwirkstoffe ausgegeben, davon entfielen 91% auf antibiotisch wirkende Substanzen. 89% der Herstellungsaufträge entfielen auf Schweine, 9% auf Geflügel und 2% auf die Rindermast [Winckler und Grafe 2001]. Von der Gesamtstoffmenge lagen der Anteil der Schweinemast bei 72% und der Anteil der Geflügelzucht bei 27%; Tetrazykline hatten mit 58% den größten Anteil gefolgt von den Sulfonamiden (21%), den Aminoglykosiden (10%), den Betalaktamen (5%) und den Polymyxinen (3%). Insgesamt 78 % des Tetrazyklinverbrauchs entfiel auf die Schweinemast [Winckler und Grafe 2001].

Schweden

Schweden hat 1986 den Einsatz von Leistungsförderern im Futter gesetzlich verboten und kann deshalb bei der Beurteilung der Vor- und Nachteile der Leistungsförderer als Bezugspunkt angesehen werden.

Im Jahr 1986 wurden in Schweden insgesamt 25.774 kg Antibiotika verbraucht; im Jahr 1996 konnte der Gesamtverbrauch nach einem zwischenzeitlichen Anstieg auf 20.307 kg

reduziert werden. Die Verteilung zeigen die beiden untenstehenden Tabellen 7 und 8.

[Animal pharm No. 401 17. Juli 1998, S. 3; <http://www.animal-health-online.de/drms/rinder/schweden.htm> - Seite eingesehen am 28.04.2004]

Tabelle 7 Antibiotikaverbrauch in Schweden (kg Antibiotikum)

Antibiotika – Gruppe	1986	1990	1994	1995	1996
Tetrazykline	6585	4572	7730	4968	2733
Makrolide	1144	1399	1701	1803	1468
Fluorchinolone	0	84	246	200	173
Pleuromutiline	0	229	465	889	1142
Gesamtverbrauch an Antibiotika	25774	30274	3024?	24569	20307

Tabelle 8 Schwedischer Antibiotikaverbrauch bezogen auf die Wirksamkeit (biologische Aktivität) der einzelnen Antibiotikagruppen (*durch einen Faktor in Relation zur Oxytetrazyklin-dosierung als Standard gesetzt= Oxytetrazyklin-Äquivalente*)

Antibiotika – Gruppe	1986	1990	1994	1995	1996
Tetrazykline	6585	4572	7730	4968	2733
Makrolide	6664	8394	10206	10816	8808
Fluorchinolone	0	2016	5904	4300	4152
Pleuromutiline	0	2748	5580	10668	13704
Gesamtverbrauch an Antibiotika	13499	17730	29420	31254	29397

Die Daten zeigen nach dem Verbot der Leistungsförderer eine Reduktion des Gesamtverbrauchs an Antibiotika bezüglich des Gewichts, jedoch einen Anstieg gemessen an der biologischen Aktivität. Die Zunahme kann als Anstieg der Therapienotwendigkeit bedingt durch eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Tiere nach Fortfall der Leistungsförderer angesehen werden. Eine vermehrte Gabe von Antibiotika als (höherdosierte) Prophylaxe ist eine weitere Erklärungsmöglichkeit.

Österreich

Angaben zum Verbrauch antibiotischer Leistungsförderer in Österreich liegen für 1997 vor (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 Antibiotische Leistungsförderer in Österreich 1997

[Quelle: www.cis.tugraz.at/orgc/hoegroup/chem_ges/2002_ULLY_2.pdf - Seite eingesehen 28.04.2004]

Leistungsförderer	Menge [kg]
Tylosin (Makrolid)	7000 – 8000
Bacitracin (Polypeptid)	4750
Avoparcin (Glykopeptid)	2000
Salinomycin (Ionophor)	2000
Avilamycin (Oligosaccharide)	1000 – 1200
Flavomycin (Flavophospholipol)	750
Virginiamycin (Peptolid)	500
Monensin (Ionophor)	200

EU

Nach Schätzung der FEDESA wurden der EU (einschließlich Schweiz) insgesamt 12.752 t Antibiotika eingesetzt. Davon entfielen auf die Humanmedizin 7.659 t (60%). In der Tiermedizin wurden 3.994 t (27,5%) und als Leistungsförderer 1.599 t (12,5%) eingesetzt.

1999 betrug der Verbrauch an Antibiotika in der Europäischen Union (einschließlich Schweiz) ca. 13.216 Tonnen. 8.528 t Antibiotika wurden davon in der Humanmedizin (65%) und 3.902 t in der Veterinärmedizin (29%) eingesetzt. Der Einsatz an Leistungsförderern betrug 786 t (6%) [<http://www.ifahsec.org> – Seite eingesehen am 28.04.2004]. Der Verbrauch in der Humanmedizin stieg in dem Zeitraum zwischen 1997 und 1999 um 11,8 % und in der Veterinärmedizin um 11,6%. Der Anteil der Leistungsförderer wurde um 51% gesenkt. Insgesamt nahm der Verbrauch an Antiinfektiva um 10% zu. In der Veterinärmedizin wurden v.a. Tetracykline (66%), Makrolide (12%) und Betalaktam-Antibiotika (9%) verwendet.

Niederlande

In den 90er Jahren wurden in den Niederlanden jährlich ca. 250 - 300 t Antibiotika dem Tierfutter als Zusatz beigemischt. [<http://www.ifahsec.org/International/publications/han1-3.htm> - Seite eingesehen am 12.03.2004].

Schweiz

Nach einem Bericht der Zeitung "Schweizer Landbote" in der Sonntagsausgabe vom 28. Januar 2001 war der Antibiotikaeinsatz in der Schweizer Schweineproduktion nach dem Verbot der Antibiotika als Leistungsförderer 1999 noch nicht rückläufig. Heinz Müller vom Bundes-

amt für Veterinärwesen erklärte der Zeitung, dass die zu Mastzwecken dem Futter beigemischten Antibiotika den nicht unerwünschten Nebeneffekt eines Infektionsschutzes gehabt hätten. Durch das Verbot würden die Schweine nun öfter krank. Antibiotika müssten also in einer Übergangsphase im therapeutischen Bereich vermehrt eingesetzt werden. Das mit dem Verbot angestrebte Ziel einer Verringerung der Gesamtmenge von Antibiotika könne erst nach einigen Jahren erreicht werden.

4.2.3 Gesetzliche Vorgaben und Richtlinien zum Einsatz von Substanzen mit antibiotischer Wirkung in Lebensmitteln

Rückstände unerwünschter pharmakologisch wirksamer Substanzen in Lebensmitteln wie Antibiotika können für den Konsumenten Gesundheitsrisiken darstellen. Rechtlich wird der Schutz der Verbraucher vor solchen Substanzen durch das Lebensmittel-, Futtermittel-, Arzneimittelgesetz sowie weitere Rechtsvorschriften konkretisiert. Die Lebensmittelüberwachung orientiert sich an den rechtlichen Vorgaben des Verbraucherschutzes.

Grundlage für die Überwachung von Rückständen in tierischen Lebensmitteln ist der Nationale Rückstandskontrollplan (NRKP). Die rechtlichen Rahmenbedingungen für diesen Plan finden sich in der Richtlinie 96 / 23 / EG des Rates vom 29. April 1996 und der Entscheidung 97 / 747 / EG der Kommission vom 27. Oktober 1997. Die Höchstmengen für Arzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs werden in der Verordnung (EWG) Nr. 2377 / 90 EU-weit verbindlich geregelt. Die pharmakologisch wirksamen Stoffe werden hier nach wissenschaftlicher Bewertung in vier Anhänge eingeteilt:

- Anhang I: Stoffe, für die Höchstmengen (MRL = Maximum Residue Limits) festgelegt werden können.
- Anhang II: Stoffe, für die keine Höchstmengen festgelegt werden müssen, weil sie entweder nicht zu Rückständen führen oder eventuelle Rückstände unbedenklich sind.
- Anhang III: Stoffe, für die Höchstmengen vorläufig bis zu einer bestimmten Zeitdauer festgesetzt werden. Innerhalb dieses Zeitraums müssen die Werte weiter überprüft werden.
- Anhang IV: Stoffe, für die derzeit keine Höchstmenge festgelegt werden können. Diese Substanzen sind für die Verwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren verboten.

In den Anhängen I - IV der VO (EWG) 2377 / 90 werden ausführlich die zugelassenen Maximalrückstandswerte (MRL) für die einzelnen Substanzen einschließlich der Abbauprodukte und Markersubstanzen, Tiere, Zielorgane und Produkte (z.B. Niere, Leber, Fett, Muskelfleisch oder Milch) angegeben. Die Kommission kann die Liste nach aktuellen Erkenntnissen ändern und erweitern.

Arzneimittel

Bei einer Behandlung mit antibiotisch wirksamen Substanzen – insbesondere bei einer systemischen Therapie - von erkrankten Tieren ist generell mit dem Auftreten von Spuren und Rückständen sowie Abbauprodukten der eingesetzten Substanzen zu rechnen (z.B. in Fleisch oder Milch). Die EU-Richtlinie gibt daher für jede Substanz und jedes Tier Zeiträume an, in der entsprechende Produkte der Tiere nicht auf den Markt gelangen dürfen. Bestimmte Konzentrationen der Substanzen (MRL) dürfen anschließend nicht überschritten werden. Einige Substanzen dürfen in keinem Fall nachweisbar sein (Anhang IV der VO (EWG) 2377 / 90 des Rates).

Die Vorgaben der EU-Richtlinie werden in Deutschland durch das Arzneimittelgesetz (AMG) mit den besonderen Bestimmungen für Arzneimittel, die bei Lebensmittel liefernden Tieren angewendet werden, in nationales Recht überführt.

Futtermittel

Der Gebrauch von Futtermittelzusatzstoffen innerhalb der EU ist in der Direktive 70 / 524 / EEC geregelt. Diese fordert von den Futtermittelzusatzstoffen, dass sie sich günstig auf die Beschaffenheit der Futtermittel, denen sie zugefügt werden, oder auf die tierische Erzeugung auswirken, der tierischen und menschlichen Gesundheit nicht schaden und für den Verbraucher der tierischen Erzeugnisse keine Nachteile mit sich bringen. Der Vorschriften entsprechend sind die EU-Mitgliedsstaaten zur Einhaltung dieser Prinzipien und deren Kontrolle verpflichtet. Antimikrobiell wirksame Leistungsförderer gelten als Futtermittel. Nach § 9t der Richtlinie 70 / 524 / EWG Buchstabe b des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung wird ein Verzeichnis der zugelassenen Zusatzstoffe von der Kommission herausgegeben.

Leistungsförderer

Antimikrobiell wirkende Leistungsförderer werden selten in relevanten Konzentrationen als Rückstände nachgewiesen, da die Leistungsförderer funktionsbedingt aus Substanzen mit der pharmakologischen Eigenschaft bestehen, bei oraler Gabe nicht durch die Darmwand resorbiert zu werden, um eine maximale Wirkung im Intestinaltrakt selber zu erzielen.

Überwachung der MRL

Im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplans werden seit 1989 Lebensmittel auf Rückstände einschließlich der Substanzen mit antibiotischer Wirkung untersucht und die MRL gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2377 / 90 bewertet. Hierbei wird für den gesamten Bereich der Produktionskette nach unzulässigem Einsatz oder unzulässigen Konzentrationen von Substanzen gefahndet. Die Methoden sind in der gesamten EU einheitlich und sind gleichsam für neu beitretende EU-Mitgliedsländer verbindlich (Richtlinie 96 / 23 / EG des Rates vom 29. April 1996; Entscheidung 97 / 747 / EG der Kommission vom 27. Oktober 1997).

4.2.4 Rückstände von antibiotisch wirksamen Substanzen in Lebensmitteln

Eine Zusammenstellung von Untersuchungsbefunden findet sich jährlich im Nationalen Rückstandskontrollplan [<http://www.bvl.bund.de/lebensmittel/rueckstkontr.htm?pagetitle=R%FCckstandskontrollplan>; Seite eingesehen am 9.8.2004].

Beispiele für Ergebnisse von Rückstandskontrolluntersuchungen:

In Deutschland wurden im Jahr 2000 Rückstände von Chloramphenicol (4 Proben), Tetrazyklin (3 Proben), Sulfonamide (2 Proben) und Streptomycin (1 Probe) beanstandet.

Der Einsatz von Chloramphenicol ist in Deutschland seit 23. August 1994 verboten. Rückstände von Chloramphenicol können beim Menschen zu einer irreversiblen aplastischen Anämie führen.

Bei den Beanstandungen beim Nachweis der antibiotisch wirksamen Substanzgruppen Tetrazykline, Sulfonamide und Streptomycin, handelte es sich um Höchstmengenüberschreitungen nach EWG-VO 2377 / 90. Ein mit Streptomycin belasteter Honig stammte aus Rumänien.

Untersuchungen von Honig auf Rückstände unabhängig vom Nationalen Rückstandskontrollplan wurden von der Stiftung Warentest in Deutschland durchgeführt [Stiftung Warentest Online 25.03.2004]. Von 34 untersuchten Honigen verstießen 18 gegen die Vorschriften, zehn Honige hätten nicht als Honig verkauft werden können, neun trugen die Sortenbezeichnung zu Unrecht. In vier Honigproben konnten Rückstände von Antiinfektiva nachgewiesen werden. Zwei Honige enthielten Umwandlungsprodukte von Nitrofuranen, ein Honig Streptomycin in unerlaubter Höhe und ein weiterer Tetrazykline. Nitrofurane wurden in der EU 1995 verboten, da sie das Erbgut schädigen und Krebs erzeugen können. Die Proben stammten aus Südamerika, wo Nitrofurane noch in der Fischzucht und Schweinemast eingesetzt werden.

Zwei der Honige waren ‚Bioprodukte‘. In einem der Bio-Honige wurden Nitrofurane und im anderen Streptomycin nachgewiesen. Streptomycin wird in Deutschland zur Behandlung der Pflanzenkrankheit Feuerbrand eingesetzt.

Diese Untersuchung der Stiftung Warentest zeigt die Schwächen der Stichprobenuntersuchungen im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplans. Im Jahr 2000 wurden im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplanes bei der Untersuchung von Honig von 100 Proben in einer Probe, im Jahr 2001 von 158 Proben in zwei Proben und im Jahr 2002 von 105 Proben in zwei Proben antibakteriell wirksame Substanzen nachgewiesen. 2002 wurden in einem Honig Sulfonamide und in einem Honig Aminoglykoside gefunden.

Der Nachweis von Antiinfektiva in Bio-Produkten zeigt, dass die Kontamination der Umwelt mit Antiinfektiva auch zu Kontaminationen mutmaßlich ohne Einsatz von Antiinfektiva produzierter Lebensmittel führen kann und deshalb als unkalkulierbares Risiko angesehen werden kann.

Risiken bezüglich der Toxizität sind bei Einhaltung der MRL-Werte aufgrund des nach der EU-Richtlinie vor der Einführung der Substanzen durchzuführenden gutachterlichen Nachweises der Unbedenklichkeit bzw. der Risikobewertung nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft auszuschließen. Risiken durch Rückstände allergener Substanzen wie Penicillin können allerdings für entsprechend disponierte Personen (z.B. Atopiker) nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Risiken bezüglich Resistenzentwicklungen bzw. Auswirkungen auf die Umwelt sind aufgrund der hohen Sicherheitsabstände bei der Festlegung der MRL-Werte, die auf hohe lebenslängliche Verbrauchsmengen bezogen sind, nicht zu erwarten.

4.2.5 Einsatz von Antibiotika in der Fischzucht und Aquakultur

Ein besonders kritisches Beispiel stellt die Anwendung des Antibiotikums Chloramphenicol in der Garnelenzucht in Ostasien dar. Chloramphenicol ist wie die Nitroimidazole in der EU zur Anwendung bei Lebensmittel produzierenden Tieren nicht mehr zugelassen. Eine Dosis, die sicher unschädlich ist, kann nicht angegeben werden. In der VO (EWG) 2377 / 90 des Rates befindet sich Chloramphenicol im Anhang IV und ist in der EU (1994), den USA und Australien verboten worden [Greenpeace-Report 2001].

In der Fischzucht werden zur Behandlung von Infektionskrankheiten auch andere antibiotisch wirksame Substanzen wie z.B. Tetrazykline eingesetzt, für die MRL-Werte existieren. Eine wichtige Rolle in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten bei Fischen kommt Triphenylmethan-Farbstoffen (Malachitgrün und Kristallviolett) zu. Malachitgrün ist ein wirksames Mittel gegen einzellige Ektoparasiten und Pilzbefall in der Teichwirtschaft und ist als Arzneimittel nur bei Fischeiern zugelassen. Nach dem Agrarbericht Qualitätssicherung in der Landwirtschaft Bayern 2000 [<http://www.stmelf.bayern.de/landwirtschaft/agrarbericht/2000/>]

[ernaehrung/1-2-1_ernaehrung.html; Seite eingesehen 16.06.2004](#)] wurden unter 20 untersuchten Forellen sechs positive Filetproben gefunden. Damit lag 1998 der Anteil an belasteten Forellen doppelt so hoch wie 1997. Altlasten bzw. Fischimporte wurden als Ursache vermutet und untersucht. Im Ausland ist Malachitgrün zur Behandlung von Ektoparasiten und Pilzbefall nicht verboten.

4.2.6 Einsatz von Antibiotika bei Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft

Die Behandlung von Pflanzenkrankheiten mit Antibiotika ist in Deutschland auf Streptomycin beschränkt und prinzipiell genehmigungspflichtig (Warndienstaufruf durch die Länder). Streptomycin (Plantomycin, Strepto) wird zur Behandlung des Feuerbrands im Kernobstbau eingesetzt. Feuerbrand ist eine durch Bakterien der Spezies *Erwinia amylovora* hervorgerufene hochinfektiöse Pflanzenkrankheit. Die Verwendung von Streptomycin in der süddeutschen Bodensee-Region führte zu Rückständen in Honigproben. In der Folge wurde die Zulassung ausgesetzt [nano online 2001].

Am 25. März 2004 wurde Streptomycin durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit wegen ‚Gefahr im Verzuge‘ erneut genehmigt, da durch Feuerbrand ganze Obstbaumbestände innerhalb kurzer Zeit vernichtet werden können.

In anderen Ländern sind andere Antibiotika zur Bekämpfung des Feuerbrands zugelassen; Oxolinsäure (Israel), Gentamycin (Israel und Mexiko), Oxytetracyclin in den USA bei Streptomycinresistenz von *Erwinia amylovora*.

In den Äpfeln wird bei Streptomycinanwendung Streptomycin nicht als Rückstand nachgewiesen.

In der Schweiz ist Streptomycin für die Bekämpfung des Feuerbrands nicht zugelassen. Feuerbrand wird durch umfangreiche Hygienemaßnahmen „Verhindern, Tilgen, Eindämmen“ kontrolliert. [Hölliger et al 2003]. Die Maßnahmen beinhalten z.B. ein Bienenaussetzverbot während der Blütezeit in infizierten Beständen, Händedesinfektionsmaßnahmen beim Umgang mit infizierten Pflanzen und Verbot der Pflanzung bestimmter lange blühender für Feuerbrand besonders anfälliger Zier-Pflanzen.

Eine mikrobiologische Untersuchung in Finnland von finnischem und importiertem Gemüse zeigte niedrige Resistenzraten bei Enterobakterien [Österblad 1999]. Allerdings waren gegenüber Chloramphenicol und Cefuroxim Resistenzraten im zweistelligen Bereich (12% bzw. 14%) nachweisbar. Die Untersucher stellten fest, dass Gemüseverzehr für die hohe Prävalenz resistenter Enterobakterien in Stuhlproben aus Finnland nicht verantwortlich ist.

4.2.7 Desinfektionsmittel und Resistenz

Literatur über Risiken durch den Einsatz von Desinfektionsmitteln, die in der Veterinärmedizin oder der Landwirtschaft zum Einsatz kommen, war im Rahmen der Datenbankrecherche nicht zu ermitteln.

Desinfektionsmittel zeichnen sich im Gegensatz zu Antibiotika durch einen unspezifischen Wirkungseffekt aus (Zerstörung von Bakterienzellen). Die Resistenzmechanismen, die bei der Anwendung von Antibiotika beobachtet werden, sind in einzelnen Fällen ähnlich denen, die unter Anwendung spezieller Desinfektionsmittel auftreten können (z.B. Triclosan). Triclosan hat jedoch wahrscheinlich eine spezifische Wirkung auf Mikroorganismen und kann daher auch als Antiinfektivum eingestuft werden. Es gibt Verbindungen zwischen Antibiotika- und Desinfektionsmittelresistenz. So besitzen einige Desinfektionsmittel die Fähigkeit zur Selektion von resistenten Erregern gegen bestimmte Antibiotika und umgekehrt. Die unkritische Anwendung solcher Desinfektionsmittel (in der häuslichen Umgebung, aber auch z.B. in der Tierhaltung) kann zum Auftreten resistenter Erreger führen, die auch für die Humanmedizin relevant sind [Heir et al. 2001]. Hat sich eine Resistenz herausgebildet, kann sie auch ohne direkten Selektionsdruck durch Anwesenheit des Desinfektionsmittels bestehen bleiben.

4.2.8 Konservierungsmittel

Zur Konservierung sind in der Europäischen Union lediglich zwei antimikrobielle Substanzen für spezielle Lebensmittel zugelassen (Nisin, E234, und Natamycin, E235). Natamycin wird häufig zum Schutz von Hartkäse vor Schimmelpilzbildung verwendet [de Ruig 1987]. Die Europäische Kommission hat 2001 angekündigt, die Sicherheit und die Notwendigkeit des Einsatzes dieser beiden Substanzen weiterhin zu überprüfen [Commission of the European Communities. Brüssel, 20.6.2001].

Natamycin wird zur Vermeidung von Schimmelpilzbildung in Lebensmitteln eingesetzt, die nach der Produktion noch einen Reifungsprozess durchlaufen (bestimmte Käsesorten, getrocknete und gepökelte Würstchen) und darf entsprechend der lebensmittelrechtlichen Bestimmungen in einem Abstand von 5 mm unterhalb der Käserinde nicht mehr nachweisbar sein und 1 mg / dm² nicht überschreiten.

4.2.9 Rückstände antimikrobieller Substanzen in der Umwelt

Über das Auftreten, den Verbleib und den Abbau von Antibiotika in der Umwelt und die damit verbundenen Risiken liegen bisher nur vereinzelt Erkenntnisse vor [Kümmerer 2004]. Die Hauptfragestellung ist auch hier die Bildung von Resistenzen, z.B. über den Weg des Abwassers. In den Organismus aufgenommene Antibiotika werden je nach Substanzklasse in ihrer ursprünglichen Form (bis zu 90%) oder z.T. metabolisiert ausgeschieden und gelangen so in die Umwelt (z.B. Abwasser) [Alexy et al. 2003]. Im Rahmen der Verwendung bei der

Lebensmittelproduktion spielt das Ausbringen von Ausscheidungen (Gülle) zur Düngung auf Böden eine besondere Rolle. Der Eintrag von nicht z.B. durch UV-Strahlung abgebauten Antibiotika in Oberflächen- und ggf. auch Grundwasser ist dadurch möglich. Möglich ist aber auch eine direkte Kontamination von pflanzlichen Lebensmitteln wie Salat, Tomaten Erdbeeren (die in der Regel roh aufgenommen werden) durch Antibiotika-Rückstände oder resistente Mikroorganismen.

Winckler und Grafe [2001] konnten in der Weser-Ems Region eine hohe Konzentration von Antiinfektiva (Tetrazykline) in der Schweinegülle nachweisen. Die Tetrazykline konnten hierin lange persistieren (genauere zeitliche Angaben liegen nicht vor). Die Autoren konnten das Risiko bezüglich Resistenzentwicklung sowie die Auswirkungen auf die Umwelt und auf den Menschen nicht quantifizieren. Sie sahen hier weiteren Forschungsbedarf.

5 Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion

5.1 Problematik des Einsatzes von antibiotischen Substanzen in der Lebensmittelproduktion

Ein genereller Verzicht auf den Einsatz von Substanzen mit antibiotischer Wirkung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist unter Praxisbedingungen nicht zu realisieren; auch Tiere, die zur Herstellung von Lebensmitteln dienen, müssen im Falle einer Erkrankung an einer Infektionskrankheit wirksam therapiert werden können. Die Gabe von Antiinfektiva ist hierbei unverzichtbar. Spezifische Risiken durch die Aufnahme von Rückständen dieser Arzneimittel durch den Menschen werden durch die Festlegung der MLR-Werte und deren Einhaltung (einschließlich des Verbotes der Anwendung bestimmter Substanzen) nach dem aktuellen Stand des Wissens ausgeschlossen. Unspezifische Risiken (wie z.B. die Wirkungen einzelner Substanzen als Allergene) werden hierbei nicht berücksichtigt, entsprechen jedoch entweder dem Risiko einzelner Lebensmittel wie Nüssen, Erdbeeren oder Pilzen (z.B. Penicilline) oder wirken weniger allergisierend. Auswirkungen auf die Mikrobiologie der menschlichen Darmflora bzw. auf Starterkulturen bei der weiteren Verarbeitung (z.B. Käseherstellung) werden berücksichtigt. Die Resistenzentwicklung bei der therapeutischen Gabe von Antiinfektiva beim Tier entspricht der therapeutischen Gabe beim Menschen. Eine Risikoquantifizierung ist aufgrund der aktuellen Datenlage jedoch zur Zeit ebenso wenig möglich wie eine Risikogewichtung oder ein Vergleich bestimmter einzelner Substanzen oder Stoffgruppen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Der Einsatz von Substanzen mit antibiotischer Wirkung in der Lebensmittelproduktion zur Prophylaxe sowie die Verwendung zur Leistungsförderung weisen gegenüber der oben angesprochenen therapeutischen Anwendung ein anderes Verhältnis von Nutzen und Risiko auf. Hier stehen neben ethischen und wirtschaftlichen Faktoren wie beim therapeutischen Einsatz überwiegend wirtschaftliche Vorteile gegen mögliche Risiken für Menschen, Tiere und Umwelt, die abgewogen werden müssen. Der größte Anteil der eingesetzten Antiinfektiva entfällt in der Lebensmittelproduktion auf die Lebensmittel tierischer Herkunft.

5.2 Risiken durch Antibiotikaeinsatz in der Produktion von Lebensmitteln tierischer Herkunft

Die Risiken, die durch den Einsatz von Antibiotika in der Tiermast entstehen können, lassen sich einteilen in direkte und indirekte Wirkungen:

Eine direkte Wirkung stellt die toxikologische Wirkung einer antibiotisch wirksamen Substanz dar. Dieses Risiko entspricht den Risiken anderer in der Veterinärmedizin eingesetzter Medikamente und ist abhängig von den pharmakologischen Eigenschaften der Stoffe bzw. Sub-

stanzen. Entsprechend der oben beschriebenen Regelungen (Arzneimittelgesetz AMG) werden Substanzen in Abhängigkeit von ihrer Toxizität entweder gar nicht, nur in Ausnahmefällen oder nur für die entsprechenden Indikationen zugelassen. Die Festlegung der MRLs und der einzuhaltenden Zeiten nach Applikation und deren Einhaltung stellt nach aktuellem Erkenntnisstand die toxikologische Unbedenklichkeit sicher.

Ein weiteres Risiko stellt die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen dar. Dieses Risiko ist spezifisch für Antibiotika (bzw. Antiinfektiva und Antimykotika).

Resistenzen haben direkt wirkende und indirekt wirkende Risiken für die Verbraucher. Eine unmittelbare Wirkung stellt eine Infektion mit einem Erreger aus dem Lebensmittel dar (z.B. Zoonose). Bei Vorliegen einer Antibiotikaresistenz oder mehrerer Resistenzen (Multiresistenz) verschlechtern sich die Therapiemöglichkeiten dieser Infektion (z.B. bei Vorliegen von Chinolon-Resistenz). Das Risiko einer längeren oder schwerer verlaufenden Erkrankung erhöht sich.

Indirekt kann sich das Risiko schwerer zu therapierender Infektionserkrankungen bei Vorhandensein vieler Resistenzen in der menschlichen Umwelt und bei Übertragung solcher Resistenzen auf Keime, die den Menschen besiedeln, erhöhen.

Ergebnisse der Datenbankrecherchen zu diesen Risiken finden sich im Folgenden.

5.2.1 Entstehung von Resistenzen durch Gabe von Antibiotika in der Tiermast

Nach Durchsicht der im Rahmen der eingehenden Literaturrecherche gefundenen und als relevant eingestuften Artikel gibt es im Fall des Glykopeptid-Antibiotikums Avoparcin eine hohe Evidenz, dass ein Zusammenhang zwischen der Verwendung als Futtermittelzusatz und dem Auftreten von Glykopeptid-resistenten Enterokokken (VRE) in Fäkalproben der damit gefütterten Tiere besteht [u.a. Bager et al. 1996, Borgen et al. 2000]. Sowohl Geflügelscharen als auch Schweineherden wiesen einen positiven Zusammenhang zwischen Verwendung von Avoparcin und Auftreten von VRE auf. Bemerkenswert ist nicht nur das Auftreten von VRE, sondern auch deren lange Persistenz ohne direkten, weiter bestehenden Selektionsdruck [Borgen et al. 2000].

Die Anwesenheit von VRE in Fäkalproben der Tiere alleine reicht nicht aus, um einen lückenlosen Zusammenhang zum Risiko für den Menschen herzustellen. Es wurden jedoch in Proben von zum Verzehr hergestellten Fleischprodukten (sowohl Geflügel- als auch Schweinefleisch) VRE gefunden [Del Grosso et al. 2000, Klare et al. 1995, Borgen et al. 2001]. Es handelt sich bei diesen Studienergebnissen um Untersuchungen aus europäischen Staaten (Deutschland, Dänemark, Norwegen und Italien).

5.2.2 Übertragung von Resistenzen von Tieren aus der Tiermast auf den Menschen

Tierische Lebensmittel enthalten Mikroorganismen, die im Rahmen der Verarbeitung oder des Verzehrs vom Menschen aufgenommen werden können. Bezüglich der Frage nach der möglichen Übertragung von VRE aus Tierprodukten auf den Menschen konnten Studienergebnisse nicht nur nachweisen, dass in humanen Stuhlproben VRE gefunden wurden, sondern auch deren Verwandtschaft durch Übereinstimmung mikrobiologischer Eigenschaften (gleiche Resistenzgene, z.B. vanA bei Enterokokken) belegen [Simonsen et al. 1998, Borgen et al. 2000, Klare et al. 1999]. Die lückenlose Darstellung des Zusammenhangs von Resistenzentwicklung im Falle von Avoparcin mit dem Auftreten Glykopeptid-resistenter Enterokokken beim Menschen führte schließlich zum Verbot des Antibiotikums als Futtermittelzusatz in der EU [RKI 2003].

Studien bezüglich der Resistenzentwicklung unter Verwendung verschiedener anderer Antibiotika oder anderer Mikroorganismen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So wurden in einer britischen Untersuchung unter Anwendung von Antibiotika keine erhöhten Resistenzen bei Enterokokken gegenüber Avilamycin (Gemisch aus Oligosacchariden der Orthosomycin-Gruppe) oder Tylosin (Makrolid) gefunden [Davies and Roberts 1999]. Jedoch scheint hier die Aussagefähigkeit aufgrund der kleinen Zahl der Stichproben fragwürdig. Eine Untersuchung in der Schweiz fand hingegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Einsatz von Tylosin im Futtermittel und aufgetretener Resistenz in Fäkalproben der Tiere [Boerlin et al. 2001].

5.2.3 Übertragung von resistenten Krankheitserregern von Tieren auf den Menschen (Zoonosen)

Berichtet wird über das Auftreten neuer multiresistenter Salmonellen (Newport-MDRampC) bei erkranktem Milchvieh und Menschen in den USA (häufiger therapeutischer Einsatz von Cephalosporinen in der Milchviehwirtschaft) [Gupta et al. 2003]. Die Daten veranschaulichen das weit verbreitete Vorkommen von Newport-MDRampC-Isolaten bei Menschen und Rindern (Stuhlproben, Milch) und zeigen einen fünffachen Anstieg des Vorkommens resistenter Salmonellen in Bezug auf Cephalosporine mit erweitertem Wirkungsspektrum zwischen 1998 und 2001 primär durch das Auftreten von Newport-MDRampC-Isolaten und eine Übertragung zwischen Tier und Mensch (Fall-Kontroll-Studie).

Eine weitere aktuelle Studie beschreibt hohe Resistenzraten von Enterokokken gegenüber Moxifloxacin, Erythromycin, Glykopeptiden und Gentamicin. Letzteres ist auch in Kombination mit einem Aminopenicillin nicht mehr wirksam (High-Level-Resistenz) [Del Campo et al. 2003]. Während die geschilderten Ergebnisse zu einer vorbeugend restriktiven Haltung auf europäischer Seite führten (Verbot von Avoparcin, Begründung des tierärztlichen Ein-

satzes von Chinolonen etc.), ist die Meinungsbildung auf amerikanischer Seite nicht abgeschlossen [Richwine 2003].

Ökologische Fleischproduktion / Qualitätssiegel

Ein aussagekräftiger mikrobiologischer Vergleich von Lebensmittelprodukten tierischer Herkunft aus konventioneller Produktion und aus ökologischem Landbau ist derzeit wegen mangelnder Daten nicht möglich. Zur Erzeugung ökologischer tierischer Lebensmittel gibt es viele Systeme, die u.a. auch unterschiedliche Tierrassen einsetzen, was die Vergleichbarkeit erschwert [Honikel 1998].

Marketinggründe als Antwort auf vermutete Veränderungen im Verbraucherverhalten führten zu einem Verzicht auf den (prophylaktischen) Einsatz von Antibiotika im begrenzten Umfang durch die Einführung des neuen deutschen QS-Siegels, das Etablieren von Markenfleisch und BIO-Fleisch. Das QS-Siegel, eine 'Qualitätsmarke' des fleischproduzierenden Gewerbes, fordert den teilweisen Verzicht des Einsatzes von antibiotischen Leistungsförderern, bei Schweinen seit dem 1.1.2004, sowohl in der Mast als auch in der Aufzucht. Im QS-Siegel sind regelmäßige Qualitätskontrollen beinhaltet. Verbraucherverbände fordern allerdings auch hier Nachbesserungen [„Nur ein kleiner Schritt vorwärts“; DNR Deutschland-Rundbrief 08.2002]. So wird beispielsweise bemängelt, dass für den Verbraucher nicht zu erkennen sei, ob ein Betrieb die QS-Anforderungen vollständig oder nur teilweise erfülle [<http://www.dnr.de/publikationen/drb/archiv/drb02081.pdf>]. Einige Markenfleisch-Anbieter und BIO-Fleisch-Produzenten verzichten vollständig auf den Einsatz von Antibiotika zur Leistungsförderung.

5.2.4 Risiken durch die Verwendung von Antibiotika in der Fischzucht

Besonders risikoreich ist die Anwendung des Antibiotikums Chloramphenicol in der Garnelenzucht, wo es insbesondere in ostasiatischen Ländern eingesetzt wird. Chloramphenicol kann beim Menschen zu einer irreversiblen aplastischen Anämie führen. Aufgrund dieser toxischen Wirkung wird Chloramphenicol in den EU-Ländern nicht verwendet und darf auch in importierten Lebensmitteln nicht nachweisbar sein.

5.3 Risiken durch Antibiotika bei der Erzeugung von Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft

Risiken durch den Gebrauch von Antibiotika oder Substanzen mit antibiotischer Wirkung bei der Erzeugung von Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft können in der Aufnahme resistenter Keime oder der Aufnahme von Antibiotika-Rückständen durch antibiotisch behandelte Pflanzen bestehen. In der Literatur [Österblad 1999] finden sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang der Prävalenz von Resistenzen mit dem Verzehr von Gemüse.

Der in Deutschland restriktive Einsatz von Streptomycin gegen den Feuerbrand führt nicht zu Rückständen in Kernobst wie z.B. Äpfeln, da der Einsatz auf die Blütezeit der Obstbäume limitiert ist. Problematisch ist hierbei jedoch die Möglichkeit der Kontamination von Honig. Bienenflugverbote bei Antibiotikaeinsatz können das Risiko nicht vollständig ausschalten. Insbesondere bei Import-Honig können Rückstände nachweisbar sein.

5.4 Risiken durch Desinfektionsmittel

Desinfektionsmittel, die bei der Lebensmittelherstellung (z.B. in einer Küche) eingesetzt werden dürfen, erfüllen die hierfür notwendigen Kriterien bezüglich geringer Toxizität sowie Geschmacks- und Geruchsneutralität. Gefahren hinsichtlich der Toxizität oder Resistenzentwicklung von Krankheitserregern bestehen nach aktuellem Wissensstand nicht. Die Desinfektion in der Tiermedizin bzw. bei der Lebensmittelherstellung reduziert hingegen die Gefahr von Infektionen sowohl bei Tieren als auch von Lebensmittelinfektionen und –intoxikationen beim Menschen.

5.5 Probleme bei Rückständen antimikrobieller Substanzen in Lebensmitteln

Nach der Gabe von Arzneimitteln wie Antibiotika muss die gemäß EU-Richtlinien und Arzneimittelgesetz festgelegte Wartezeit bis zur Schlachtung oder der Produktgewinnung eingehalten werden. In dieser Zeit sollte die Substanz gemäß der hierzu erstellten Gutachten soweit abgebaut sein, dass die enthaltene Konzentration keine Gesundheitsgefahr mehr darstellt. Ein Problem dabei ist, dass nicht jedes Tier ein Antibiotikum gleich schnell abbaut, so dass im Extremfall trotz Einhaltung der festgelegten Wartezeiten die MRL-Werte überschritten werden könnten. Der in den MRL-Werten beinhaltete Sicherheitszuschlag schließt hierbei jedoch ein toxikologisches Risiko nach dem aktuellen Stand des Wissens aus. Zudem sind die Wartezeiten in der Praxis nur schwer kontrollierbar und die Vorschriften können umgangen werden. Ein relevantes Resistenzrisiko durch Rückstände von Antibiotika in Lebensmitteln ist bei Einhalten der MRL-Werte nach aktuellem Wissensstand nicht anzunehmen.

Nach einem Bericht der Financial Times Deutschland waren hochwirksame Antibiotika beispielsweise aus China als Chemikalien ohne die strengen Auflagen des Arzneimittelgesetzes erhältlich [FTD vom 24.1.2001: ‚Tierärztepräsident sieht Lücken beim Verbot von Antibiotika‘]. Über illegale Kanäle würden Schweinemäster das Verbot vieler Antibiotika im Futtermittel umgehen, zumal Chemikalien mit antibiotischer Wirkung nicht generell unter das Arzneimittelrecht fielen [ebda].

Rückstände von Antibiotika und Chemotherapeutika in Fleischproben eines großen Schlachtbetriebes wurden in einer Untersuchung aus der Schweiz hauptsächlich bei Kälbern gefunden. Die bedeutendsten Substanzklassen waren hierbei Tetrazykline, Sulfonamide und Aminoglykoside [Jemmi und König 1999].

5.6 Risiken durch Konservierungsmittel

Die Verwendung von Natamycin, das zum Schutz von Hartkäse vor Schimmelpilzbildung verwendet wird, ist aus toxikologischer Sicht nicht problematisch. Das Risiko besteht in einer Resistenzentwicklung von Pilzen gegenüber Natamycin-haltigen Arzneimitteln, die z.B. zur Behandlung einer Hornhautinfektion des Auges durch Hefepilze eingesetzt werden. Wenn die Rinde der Würstchen bzw. des Käses vor dem Verzehr nicht - oder nicht ausreichend - entfernt wird, geht der Verbraucher dieses Risiko ein, da er ggf. nicht mehr mit diesen Medikamenten erfolgreich behandelt werden kann. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) empfiehlt in einer Stellungnahme vom 9. September 2003, die Verwendung von Natamycin auf Lebensmittel zu beschränken, bei denen der Verbraucher die Rinde erkennen und entfernen kann. Die Verwendung in anderen Lebensmitteln, bei denen die Rinde teilweise mitgegessen wird (z.B. Rohschinken oder Würstchen, deren Hülle vor dem Verzehr nicht entfernt wird) sollte daher abgelehnt werden.

5.7 Risiken durch Rückstände antimikrobieller Substanzen in der Umwelt

Resistenzgene treten auch als Gene von natürlichen Resistenzen auf wie z.B. von Bakterien, die mit vielen anderen Mikroorganismen in einer ökologischen Nische wie dem Erdboden leben und sich somit Vorteile gegenüber ihren Konkurrenten um die dort vorkommenden Nährstoffe verschaffen. Erdbodenbewohnende Bakterien bilden viele Antiinfektiva wie beispielsweise auch die Leistungsförderer Flavophospholipol (*Streptomyces ghanaensis*), Salinomycin (*Streptomyces albus*) und Avilamycin (*Streptomyces viridochromogenes*). Natürliche Resistenzgene finden sich zum Teil auch häufig bei Bakterien, die natürlicherweise im Wasser vorkommen (z.B. bei nicht fermentierenden Bakterien wie *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas spp.* oder *Burkholderia spp.*), die dann auch (z.B. in Biofilmen) in Wasserleitungen nachgewiesen werden können.

Diese Resistenzen sind Teil der Überlebensstrategie von Mikroorganismen und ihre Entwicklung und Übertragung findet auch ohne Selektionsdruck durch vom Menschen produzierte Antiinfektiva statt. Das Vorkommen der natürlichen Resistenzen in der Umwelt muss bei der Risikoabschätzung von Auswirkungen durch die vom Menschen in die Umwelt eingebrachten Antiinfektiva bedacht werden. Deren Eintrag liegt in der Regel deutlich unterhalb der minimalen Hemmkonzentrationen und zumeist unterhalb der wirksamen (z.B. Selektionsdruck erzeugenden) Konzentrationen. Über die Auswirkungen dieser niedrigen Konzentrationen auf die Umwelt existieren keine durch Studien gesicherten wissenschaftlichen Kenntnisse [Kümmerer 2004a]. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

5.8 Alternative Möglichkeiten der Leistungssteigerung (Probiotika und Prebiotika)

Unter Probiotika werden lebende Mikroorganismen verstanden, die nach Verabreichung einen positiven Beitrag zur Gesunderhaltung und zum Wohlergehen des Wirtes leisten. Sie können gesundheitsfördernd wirken und dadurch den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika in der Tiermast verhindern oder zumindest verringern [Sauter and Blum 2003]. Die wenigen Studien in der Humanmedizin zu diesem Thema kommen allerdings bedingt durch die Unterschiedlichkeit der verwendeten Präparate (Bakterienstämme, Zubereitungsformen und Dosierungen) zu unterschiedlichen Ergebnissen. Studien, die den klinischen Einsatz von Probiotika molekularbiologisch untersuchen, gibt es in der Humanmedizin nur sehr wenige und in der Veterinärmedizin keine. Über den Einsatz von Probiotika als Leistungsförderer finden sich in der Literatur sowohl Angaben über Leistungsverschlechterung als auch –verbesserungen, die sogar den Einsatz von Leistungsförderern mit antibiotischer Wirkung übertreffen [Borger 2003]. Bei den Prebiotika handelt es sich um von Säugetieren nicht verdaubare Inhaltsstoffe, die sich jedoch positiv auf Wachstum und Aktivität einer begrenzten Anzahl von Bakterienarten der Darmflora auswirken. Auch über deren Einsatz liegen nur wenige, widersprüchliche Arbeiten vor [Bollmann 2002]. Insgesamt besteht also noch erheblicher Forschungsbedarf, um eine genauere Aussage über eine evtl. mögliche Substitution von antibiotischen Leistungsförderern durch Pre- und Probiotika und deren Risikopotential vornehmen zu können.

6 Fazit und Handlungsempfehlungen

Die unkritische Verwendung von antibiotisch wirkenden Substanzen in der Lebensmittelproduktion hat, wie das Beispiel des Leistungsförderers Avoparcin zeigt, zu einem humanmedizinisch relevanten Resistenzproblem geführt. Für andere Substanzen als Avoparcin liegen Hinweise und teilweise wissenschaftliche Belege vor.

Heute müssen bei geplantem großflächigem Einsatz von Substanzen mit erheblichem Risikopotential für die Gesundheit (wie Antibiotika) Hersteller und Anwender zuvor belastbare Daten für die Sicherheit von Menschen, Tieren und der Umwelt zu Verfügung stellen. Parallel dazu sollte ein kontinuierliches, engmaschiges Monitoring z.B. der Resistenzentwicklung erfolgen, das auch von den ‚Verursachern‘ finanziell getragen wird (und damit letztlich von den Verbrauchern entsprechend produzierter Lebensmittel).

Nicht nur zum direkten Gesundheitsschutz (d.h. Vermeiden von Infektionen mit resistenten Krankheitserregern), sondern auch zum Schutz von Ökosystemen (Boden, Wasser) sollte in Anbetracht der ungenügenden Datenlage und aus Vorsorgegründen der Einsatz von Anti-

Antibiotika generell auf ein notwendiges Mindestmaß beschränkt werden. Auf der gesundheitspolitischen Ebene ist bei der Lebensmittelproduktion v.a. entscheidend, dass die schon bestehenden Einschränkungen z.B. bei den Leistungsförderern konsequent eingehalten bzw. überwacht werden und dass bestehende Lücken (z.B. zu wenige Kontrollen, illegale Beschaffung) geschlossen werden. Um Resistenzentwicklungen erfassen und bewerten zu können, sollte neben einer Erfassung von Resistenzen in der Veterinärmedizin auch ein System zur Erfassung des Verbrauchs von Antibiotika in der Tiermast, in der Veterinärmedizin und der Humanmedizin aufgebaut werden. Nur bei Vorliegen von validen Daten ist eine zuverlässige Risikobewertung möglich.

Insbesondere die Entwicklung der Verwendung von Chinolonen und deren Resistenzentwicklung sollte hierbei aufgrund der herausragenden Bedeutung dieser Substanzgruppe in der Humanmedizin besondere Beachtung geschenkt werden. Vor allem die Resistenzentwicklungen gegenüber Fluorchinolonen bei Erregern von Zoonosen wie z.B. Salmonellen und *Campylobacter* können erhebliche Einschränkungen der therapeutischen Möglichkeiten in der Humanmedizin zur Folge haben.

Insgesamt gesehen besteht nach Durchsicht und Bewertung der gefundenen Artikel und der damit zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Evidenz erheblicher weiterer Forschungsbedarf, um eine genauere Aussage über die Risiken durch Antibiotika in der Landwirtschaft vornehmen zu können.

Der Zusammenhang von Resistenzentwicklung und Einsatz von Antiinfektiva in der Fleischproduktion ist für Glykopeptide, Chinolone, Makrolide und Aminoglykoside evident. Gleiches gilt für die Übertragung der Resistenztypen von Tieren zum Menschen bzw. umgekehrt. Die Übertragung von resistenten Erregern von Zoonosen kann für chinolonresistente *Campylobacter spp.* und gegenüber Breitspektrum-Cephalosporinen resistente Salmonellen als Ergebnis der vorliegenden Literaturrecherche als evident angesehen werden.

Der Verbraucher hat auch beim Konsum tierischer Produkte, die multiresistente Erreger enthalten, die Möglichkeit, das Risiko durch Hygienemaßnahmen bei der Zubereitung erheblich zu reduzieren. Hierbei spielt vor allem das ausreichende Kochen bzw. Durchgaren von Fleisch, Fisch und Eiern eine wesentliche Rolle. Roh verzehrte Lebensmittel wie Hackfleisch, Rohwurst, Schinken und Weichkäse sollten sehr kritisch kontrolliert, ausgewählt oder ggf. auch gemieden werden (z.B. vermeiden von Weichkäse aus unpasteurisierter Milch für Schwangere).

In Grenzen können Verbraucher diese Risiken durch ein bewusstes Verhalten verringern, indem sie z.B. Lebensmittel einkaufen, bei deren Produktion die Verwendung antimikrobiell

wirksamer Substanzen auf ein Mindestmaß eingeschränkt wurde (z.B. Produkte mit QS-Siegel oder bestimmte Markenfleisch-Sorten) oder besser Produkte, bei denen weitestgehend auf die Verwendung von Antiinfektiva verzichtet wird wie z.B. Öko-Erzeugnisse gemäß EG-Öko-Verordnung (VO EWG Nr. 2092 / 91).

Die verantwortlichen Politiker sollten den generell eingeschlagenen Weg eines Verbotes antibiotisch wirkender Substanzen zur Leistungsförderung beibehalten.

Durch den Verzicht auf die intensive Massentierhaltung können die hiermit verbundenen Nebenwirkungen (wie z.B. in der Schweineproduktion die Schweinedysenterie verursacht durch *Brachyspira hyodysenteriae*) vermieden werden und prophylaktische Gaben von Antiinfektiva entbehrlich werden. Ein erheblicher Teil der Infektionsgefahr entsteht bei dieser Tierhaltung durch Stress und auch ballaststoffarme Nahrung.

Die Verbesserung organisatorischer Maßnahmen in der Tierhaltung und die konsequente Einhaltung von Hygienemaßnahmen wie z.B. Verfahren nach dem 'all in all out' Prinzip (d.h. alle Tiere einer Herde gelangen gemeinsam in die Stallungen und verlassen diese auch gemeinsam) können das Auftreten von Infektionskrankheiten reduzieren.

Für die Therapie von Infektionskrankheiten, die auch Tieren für die Produktion von Lebensmitteln zusteht, sollte ein sorgfältiger Gebrauch der Antibiotika ('prudent use') erfolgen. Als Prinzip hierfür dient - wie in der Humanmedizin - der Grundsatz, dass nach Möglichkeit preiswerte ältere Antibiotika mit möglichst schmalen Spektrum verwendet werden sollten und moderne oder Reserveantibiotika nur, falls keine anderen Therapieoptionen mehr bestehen.

Insgesamt ist festzustellen, dass die wissenschaftliche Datenlage bezüglich des Verbrauchs und Einsatzes von Antiinfektiva zum jetzigen Zeitpunkt nicht der Dimension der damit verbundenen (potentiellen) Risiken entspricht. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass diese Substanzen in erheblichen Mengen und auch großflächig eingesetzt werden. Nur mit aussagekräftigen und nach aktuellen wissenschaftlichen Methoden erarbeiteten Daten können valide Aussagen über die Risiken des Einsatzes von Antibiotika und Substanzen mit antibiotischer Wirkung getroffen werden. Diese sind als Basis für die notwendigen gesundheitspolitischen Entscheidungen unverzichtbar.

7 Literaturverzeichnis

1. Aarestrup FM, Bager F, Jensen NE, Madsen M, Meyling A, Wegener HC. Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *APMIS* 1998;106: 606-22
2. Aarestrup FM. Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human diseases, everninomicin (SCH 27899), and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals, avilamycin. *Microbial Drug Resistance* 1998;4: 137-41
3. Aarestrup FM and Wegener HC. The effects of antibiotic usage in food animals on the development of antimicrobial resistance of importance for humans in *Campylobacter* and *Escherichia coli*. *Microbes & Infection* 1999;1: 639-44
4. Aarestrup FM. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1999;12: 279-85
5. Aarestrup FM. Occurrence, selection and spread of resistance to antimicrobial agents used for growth promotion for food animals in Denmark. *APMIS* 2000; Supplementum 101: 1-48
6. Abraham A, Papa A, Soutos N, Ambrosiadis I, Antoniadis A. Antibiotic resistance of *Salmonella* spp. and *Listeria* spp. isolates from traditionally made fresh sausages in Greece. *Journal of Food Protection* 1998;61: 1378-80
7. Acar J, Casewell M, Freeman J, Friis C, Goossens H. Avoparcin and virginiamycin as animal growth promoters: a plea for science in decision-making. *Clin Microbiol Infect* 2000;6: 477-82
8. Adesiyun AA, Webb LA, Romain HT. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bulk and composite milk and cattle handlers. *Journal of Food Protection* 1998;61: 629-32
9. Ahl AS, Buntain B. Risk and the food safety chain: animal health, public health and the environment. *Revue Scientifique et Technique* 1997;16: 322-330
10. aid. Lasalocid in Eiern; Futtermittel wurden untersucht. aid-Presseinfo Nr. 3 / 04, 15.1.2004
11. Alderman DJ, Hastings TS. Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance - potential for consumer health risks. *International Journal of Food Science & Technology* 1998;33: 139-155
12. Alexy R, Lange FT, Metzinger M, Wenz M, Sommer A, Kümmerer K. Verbrauch und Umweltkonzentration von Antibiotika. *GDCh-Buch (Jahrestagung) 2003*, S. 143-147
13. Allerberger F, Lass-Floerl C, Dierich MP, Hirschl AM, Presterl E, Haas G, Klare I, Witte W. Vancomycin-resistant enterococci in Austria. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1997; 109: 312-320
14. Altekruze SF, Cohen ML, Swerdlow DL. Emerging foodborne diseases. *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3: 285-293

15. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an emerging food-borne pathogen. *Emerging Infectious Diseases* 1999; 5: 28-35
16. Ammon A, Bräuning J. Lebensmittelbedingte Erkrankungen in Deutschland. RKI, Gesundheitsberichterstattung - Themenheft 01 / 02;2003
17. Anadon A, and Martinez-Larranaga MR. Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects. *Livestock Production Science* 1999; 59: 183-198
18. Anderson SA; Woo RWY; Crawford LM. Risk assessment of the impact on human health of resistant *Campylobacter jejuni* from fluoroquinolone use in beef cattle. *Food Control* 2001; 12: 13-25
19. Angulo FJ, Johnson KR, Tauxe RV, Cohen ML. Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella*: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microbial Drug Resistance* 2000; 6:77-83
20. Anonym. Is human health at risk from animal drugs? *Chemistry & Industry* 1997; VOL: No. (6):197
21. Anonymous. Judicious antimicrobial-use principles, related proposals approved by board. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 167-8
22. Anonymous. *Deut Tierärztebl* 2001; 8: 841
23. Anthony F, Acar J, Franklin A, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van Vuuren M, White DG; Office International des Epizooties Ad hoc Group. Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. *Rev Sci Tech* 2001; 20: 829-39
24. Bager F, Aarestrup FM, Wegener HC. Dealing with antimicrobial resistance: The Danish experience. *Canadian Journal of Animal Science* 2000; 80:223-228
25. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Preventive Veterinary Medicine* 1997;31:95-112
26. Bager F and Helmuth R. Epidemiology of resistance to quinolones in *Salmonella*. *Vet Res* 2001; 32: 285-90
27. Barber DA. New perspectives on transmission of foodborne pathogens and antimicrobial resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001; 218: 1559-1561
28. Bartlett J. Antibiotics and livestock. *Infectious Diseases* 1-2. 2003
29. Barton MD. Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. *Nutrition Research Reviews* 2000; 13: 279-299
30. Barza M. Potential Mechanisms of Increased Disease in Humans from Antimicrobial Resistance in Food Animals. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:S123-S125
31. Basílico JC, deBasílico MZ, Chiericatti C, Vinderola CG. Characterization and control of thread mould in cheese. *Lett Appl Microbiol* 2001;32:419-23
32. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *Journal Antimicrob Chemother* 1994;34:507-14

33. Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *Journal of Hospital Infection* 1997;37:89-101
34. Bellot M; Bouvarel I. Suppression des antibiotiques facteurs de croissance en aviculture: état des lieux et solutions alternatives. Suppression of antibiotic growth factors in poultry farming: current status and alternative solutions. *Sciences & Techniques Avicoles* 2000; No. 30; 16-27
35. Berche P. Transgenic plants and the resistance to antibiotics. *Comptes Rendus de L'Académie D'Agriculture de France* 2000;86:103-110
36. Berends BR, Bogaard AEJM van den, Knapen Fvan, Snijders JMA. Human health hazards associated with the administration of antimicrobials to slaughter animals. II. An assessment of the risks of resistant bacteria in pigs and pork. *Veterinary Quarterly* 2001; 23: 10-21
37. Bergogne-Berezin E, Courvalin P, Gehanno P, Demaresy J, Perronne C, and Ducluzeau R. Forum on bacterial resistances [French]. *Presse Medicale* 1998;27:1796-1800
38. BfR Symposium Risk Analysis zum Thema Antibiotika und Resistenzbildung mit Schwerpunkt Tierzucht - Tagungsprotokoll Berlin 9. November 2003 Tagungsband liegt derzeit noch nicht vor (Juni 2004).
39. Bisignano G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, and Saija A. On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol. *Journal of Pharmacy & Pharmacology* 1999;51:971-974
40. Blanco JE, Blanco M, Mora A, Blanco J. Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian *Escherichia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2184-5
41. Boerlin P, Wissing A, Aarestrup FM, Frey J, Nicolet J. Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolides and vancomycin in enterococci from pigs. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39: 4193-5
42. Bollmann S. Untersuchungen zur Wirkung nichtantibiotischer Futterzusätze auf die Darmflora sowie den Verlauf einer experimentellen *Escherichia coli*- bzw. *Salmonella* Derby- Infektion bei Schweinen. Dissertation, Institut für Tierernährung der Tierärztlichen Hochschule Hannover 2002
43. Bonora MG, Boldrin C, Bragagnolo L, Cirelli L, De Fatima M, Grossato A, Ligozzi M, Lo Cascio G, Fontana R, Bordin C. Molecular analysis of vanA enterococci isolated from humans and animals in northeastern Italy. *Microb Drug Resist* 2001;7:247-56
44. Borgen K, Simonsen GS, Sundsfjord A, Wasteson Y, Olsvik O, Kruse H. Continuing high prevalence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci on Norwegian poultry farms three years after avoparcin was banned. *Journal of Applied Microbiology* 2000;89: 478-85
45. Borgen K; Sorum M; Wasteson Y; Kruse H. VanA-type vancomycin-resistant enterococci (VRE) remain prevalent in poultry carcasses 3 years after avoparcin was banned. *International Journal of Food Microbiology* 2001; 64: 89-94
46. Brandt P. Antibiotika – Resistenzgene als Marker in genetisch veränderten Pflanzen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 1999;42:51-57

47. Brothers AM, Wyatt RD. The antifungal activity of natamycin toward molds isolated from commercially manufactured poultry feed. *Avian Dis* 2000;44:490-7
48. Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics* 1996;19:1-14
49. Burnens, Andre P. [Epidemiology and clinical significance of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*.]. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 2002;93:18-23
50. Butaye P, Damme Kvan, Devriese LA, Damme Lvan, Baele M, Lauwers S, Haesebrouck F. In vitro susceptibility of *Enterococcus faecium* isolated from food to growth-promoting and therapeutic antibiotics. *International Journal of Food Microbiology* 2000; 54: 181-187
51. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 175-88
52. Bywater RJ. Benefits and microbiological risks of feed additive antibiotics. Feed manufacturing in the Mediterranean region. Recent advances in research and technology. Proceedings of the II Conference of Feed Manufacturers of the Mediterranean, Reus, Spain, 25-27 March, 1998. *Cahiers Options Mediterraneennes* 1999;37: 77-82
53. Campagnolo E, Johnson K, Karpati A, Rubin C, Kolpin D, Meyer M, Esteban J, Currier R, Smith K, Thu K, McGeehin M. Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. *The Science of the Total Environment* 2002;299:89-95
54. Carraminana JJ, Humbert F, Ermel G, Colin P. Molecular epidemiological investigation of *Salmonella typhimurium* strains related to an egg-borne outbreak. *Research in Microbiology* 1997(a);148:633-6
55. Carraminana JJ, Yanguela J, Blanco D, Rota C, Agustin AI, and Herrera A. Potential virulence determinants of salmonella serovars from poultry and human sources in Spain. *Veterinary Microbiology* 1997(b);54:375-383
56. Catry B, Laevens H, Devriese LA, Opsomer G, Kruif A. Antimicrobial Resistance in Livestock. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2003;26:81-93
57. Chauvin C, Beloeil P-A, Orand J-P, Sanders P, and Madec F. A survey of group-level antibiotic prescriptions in pig production in France. *Preventive Veterinary Medicine* 2002;55:109-120
58. Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature* 2000;406:762-7
59. Collignon PJ. Vancomycin-resistant enterococci and use of avoparcin in animal feed: Is there a link? *Medical Journal of Australia* 1999; 171:144-152
60. Commission of the European Communities. Communication from the Commission on a community strategy against antimicrobial resistance. Brüssel, 20.6.2001
61. Conedera G, Marangon S, Chapman PA, Zuin A, and Caprioli A. Atypical strains of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in beef cattle at slaughter in Veneto region, Italy. *Journal of Veterinary Medicine* 1997;Series B 44:301-306

62. Cooper RA, Molan PC, Krishnamoorthy L, Harding KG. Manuka honey used to heal a recalcitrant surgical wound. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2001;20:758-9
63. Cordano AM and Virgilio R. Evolution of drug resistance in *Salmonella panama* isolates in Chile. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1996;40:336-341
64. Cormican MG, Erwin ME, Jones RN. Avoparcin, a glycopeptide used in animal foods: antimicrobial spectrum and potency tested against human isolates from the United States. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease* 1997; 29:241-8
65. Cruchaga S, Echeita A, Aladuena A, Garcia-Pena J, Frias N, and Usera MA. Antimicrobial resistance in salmonellae from humans, food and animals in Spain in 1998. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47:315-21
66. Curtis GD and Bowler IC. Prevalence of glycopeptide and aminoglycoside resistance in *Enterococcus* and *Listeria* spp. in low microbial load diets of neutropenic hospital patients. *International Journal of Food Microbiology* 2001;64:41-9
67. Daly M, Buckley J, Power E, O'Hare C, Cormican M, Cryan B, Wall PG, Fanning S. Molecular characterization of Irish *Salmonella enterica* serotype typhimurium: detection of class I integrons and assessment of genetic relationships by DNA amplification fingerprinting. *Applied and environmental microbiology* 2000;66: 614-9
68. D'Aoust J-Y. *Salmonella* and the international food trade. *International Journal of Food Microbiology* 1994; 24: 11-31
69. Dasen G. Antibiotika-resistente Mikroorganismen in Lebensmitteln ETH Zürich 2000
70. Davies R, Roberts TA. Antimicrobial susceptibility of enterococci recovered from commercial swine carcasses: effect of feed additives. *Letters in Applied Microbiology* 1999; 29: 327-33
71. Davis MA, Hancock DD, and Besser TE. Multiresistant clones of *Salmonella enterica*: The importance of dissemination. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 2002;140:135-41
72. del Campo R, Ruiz-Garbajosa P, Sanchez-Moreno MP, Baquero F, Torres C, Canton R, Coque TM. Antimicrobial resistance in recent fecal enterococci from healthy volunteers and food handlers in Spain: genes and phenotypes. *Microb Drug Resist* 2003;9:47-60
73. Descheemaeker PRM, Chapelle S, Devriese LA, Butaye P, Vandamme P, and Goossens H. Comparison of glycopeptide-resistant enterococcus faecium isolates and glycopeptide resistance genes of human and animal origins. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1999; 43:2032-2037
74. de Ruig WG. Determination of natamycin in cheese and cheese rind: interlaboratory collaborative study. *J Assoc Off Anal Chem* 1987;70:949-54
75. Deutz A, Obritzhauser W, Kofer J. Zur resistenz von staphylokokken im Mastitisgeschehen. *Tierärztliche Umschau* 1998;53; 10:597-598, 600-601
76. Donabedian SM, Thal LA, Hershberger E, Perri MB, Chow JW, Bartlett P, Jones R, Joyce K, Rossiter S, Gay K, Johnson J, Mackinson C, Debess E, Madden J, Angulo F, Zervos MJ. Molecular characterization of gentamicin-resistant Enterococci in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. *J Clin Microbiol.* 2003; 41:1109-13

77. Endtz HP, Ruijs GJ, Vanklinger B, Jansen WH, Vanderreyden T, and Mouton RP. Quinolone Resistance in *Campylobacter* Isolated from Man and Poultry Following the Introduction of Fluoroquinolones in Veterinary-Medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1991;27:199-208
78. Endtz H, Van Den Braak N, Van Belkum A, Van Keulen M, Vliegthart J, and Verbrugh HA. High prevalence and clonal spread of Tn1546, a transposon conferring resistance to vancomycin in enterococci from humans and consumer poultry. *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1997;37:70
79. Engberg J, Aarestrup F, Taylor D, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *C.coli*: Resistance Mechanisms and Trends in Human Isolates. *Emerging Infectious Diseases* 2001;7:
80. Espinasse J. Responsible use of antimicrobials in veterinary medicine: perspectives in France. *Veterinary Microbiology* 1993;35(3-4):289-301
81. Eubel C. Tierärztepräsident sieht Lücken beim Verbot von Antibiotika. *Financial Times Deutschland* 24.1.2001
82. Evans M, Wegener H. Antimicrobial Growth Promotors and *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. In *Poultry and Swine, Denmark*. *Emerging Infectious Diseases* 2003;9:
83. Farrington LA, Harvey RB, Buckley SA, Stanker LH, Inskip PD. A preliminary survey of antibiotic resistance of *Salmonella* in market-age swine. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473: 291-7
84. Farrington LA, Harvey RB, Buckley SA, Droleskey RE, Nisbet DJ, Inskip PD. Prevalence of antimicrobial resistance in *Salmonellae* isolated from market-age swine. *J Food Prot* 2001; 64: 1496-502
85. Ferber D. WHO advises kicking the livestock antibiotic habit. *Science* ; 301:1027.2003
86. Fields P, Swerdlow D. *Campylobacter jejuni*. *Clinics in Laboratory Medicine* 1999;19(3):489-
87. Franklin A, Acar J, Anthony F, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, van vuuren M, White DG, Wegener HC, Costarrica ML, Office International des Epizooties Ad hoc Group. Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance-monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. 2001;20:859-70
88. Franz CMAP, Holzappel WH , and Stiles ME. Enterococci at the crossroads of food safety? *International Journal of Food Microbiology* 1999;47:1-24
89. Frediani-Wolf V and Stephan R. Resistance patterns of *Campylobacter* spp. strains isolated from poultry carcasses in a big Swiss poultry slaughterhouse. *Int J Food Microbiol* 2003; 89: 233-40
90. Gambarotto K, Ploy M-C , Dupron F, Giangiobbe M, and Denis F. Occurrence of vancomycin-resistant enterococci in pork and poultry products from a cattle-rearing area of France. *Journal of Clinical Microbiology* 2001;39:2354-2355
91. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, Llovet T, and Ruiz-Bremon A. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1999;43:2736-2741

92. Gaunt PN and Piddock LJV. Ciprofloxacin resistant campylobacter spp in humans - an epidemiological and laboratory study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996;37:747-757
93. Girardeau JP, Lalioui L, Ou Said AM, Champs Cde, Bouguenec Cle. Extended virulence genotype of pathogenic *Escherichia coli* isolates carrying the afa-8 operon: evidence of similarities between isolates from humans and animals with extraintestinal infections. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41: 218-226
94. Golding S, Yaron S, White D, and Matthews K. *Escherichia coli* O157:H7: Cross-resistance to antibiotics and food preservatives. Abstracts of the General Meeting of the American Society for Microbiology 2001;101:212-213
95. Goldmann DA. The epidemiology of antimicrobial resistance. *Ecosystem Health* 1999;5:158-163
96. Goldsmith RS and Schur PM. Use of subtherapeutic antibiotics in livestock (as supplements or feed additives) with the induction of resistance in human bacterial pathogens, the magnitude and complexity of the problem become increasingly clear. *Journal of environmental health* 2002; 65: 7, 21
97. Gonzales RD, Schreckenberger PC, GrahamMB, Kelkar S, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001;357:1179
98. Gorbach SL. Antimicrobial use in animal feed - time to stop. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1202-1203
99. Grave K, Lingaas E, Bangen M, and Ronning M. Surveillance of the overall consumption of antibacterial drugs in humans, domestic animals and farmed fish in Norway in 1992 and 1996. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43:243-252
100. Greenpeace-Report. Antibiotika in der industriellen Meeresfrüchte-Produktion. Februar 2001 (http://archiv.greenpeace.de/GP_DOK_3P/HINTERGR/C10HI89.PDF)
101. Greenlees KJ. Animal Drug Human Food Safety Toxicology and Antimicrobial Resistance - the Square Peg. *International Journal of Toxicology* 2003;22:131-4
102. Greko C. Antibiotics as growth promoters. *Acta Veterinaria Scandinavica* – 1999; Supplement 92:87-100
103. Grosso MD, Caprioli A, Chinzari P, Fontana MC, Pezzotti G, Manfrin A, Giannatale ED, Goffredo E, and Pantosti A. Detection and characterization of vancomycin-resistant enterococci in farm animals and raw meat products in Italy. *Microbial Drug Resistance* 2000;6:313-8
104. Gupta A, Fontana J, Crowe C, Bolstorff B, Stout A, Van Duyne S, Hoekstra MP, Whichard JM, Barrett TJ, Angulo FJ. Emergence of Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serotype Newport Infections Resistant to Expanded-Spectrum Cephalosporins in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 2003;188:1707-16
105. Gustafson RH. Historical perspectives on regulatory issues of antimicrobial resistance. *Veterinary & Human Toxicology* 1993;35 Suppl 1:2-5
106. Hässig M. Use of milk from diseased quarters to feed calves and consequences for the public health *Schweizer Archiv fuer Tierheilkunde* 1999; 141: 125-129

107. Hakanen A, Jousimies-Somer H, Siitonen A, Huovinen P, Kotilainen P. Fluoroquinolone Resistance in *Campylobacter jejuni* Isolates in Travelers Returning to Finland: Association of Ciprofloxacin Resistance to Travel Destination. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9: 267-270
108. Hamer DH, Gerald J, Friedman DR, Gill CJ. From the Farm to the Kitchen Table: the Negative Impact of Antimicrobial Use in Animals on Humans. *Nutrition Reviews* 2002;60:261-4
109. Hammes WP. Safety Assessment of Lactic Acid Bacteria and Probiotics. *Monatsschrift Kinderheilkunde - Organ der Deutschen Gesellschaft fuer Kinderheilkunde und Jugendmedizin* 1998;146:S31-S38
110. Hatha AAM and Lakshmanaperumalsamy P. Antibiotic resistance of *Salmonella* strains isolated from fish and crustaceans. *Letters in Applied Microbiology* 1995;21:47-49
111. Hattan D, Kahl L. Current developments in food additive toxicology in the USA. *Toxicology* 2002;181-182:417-420
112. Heinzl S. Antibiotika in der Tierhaltung. *MMP* 1997;Editorial 6:145
113. Heir E, Langsrud S, Sidhu MS, Steinbakk M. Can disinfectants contribute to antibiotic resistance? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 3201-6
114. Helmuth R and Protz D. How to modify conditions limiting resistance in bacteria in animals and other reservoirs. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1: 136-8
115. Helmuth R. Einsatz antimikrobiell wirksamer Substanzen in der Veterinärmedizin. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 1999;42:26-34
116. Herbers K, Conradsstrauch J, and Bonas U. Race-Specificity of Plant-Resistance to Bacterial Spot Disease Determined by Repetitive Motifs in a Bacterial Avirulence Protein. *NATURE* 1992;356:172-174
117. Heuer OE, Pedersen K, Jensen LB, Madsen M, and Olsen JE. Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler houses after the avoparcin ban. *Microbial Drug Resistance-Mechanisms Epidemiology & Disease* 2002;8:355-61
118. Hilbert F, Rippel-Rachle B, Paulsen P, Smulders FJM. Die Bedeutung antibiotikaresistenter Keime im Lebensmittel tierischer Herkunft. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 2001;88; 4:97-105
119. Hildebrandt, G. Lebensmittelsicherheit: vermeintliche und reale Risiken. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2002; 6:473
120. Holliger E, Schärer HJ, Vogelsanger J, Schoch B und Duffy B. 15 Jahre Feuerbrand in der Schweiz Erfahrungen und getroffene Massnahmen. *Z. Obst-Weinbau* 2003; 7
121. Hollinger KA, Bager F, Marano N, Angulo F, Aaerstrup FM, Tollefson L, Gerner-Smidt P, and Wegener HC. Aminoglycoside (AG) resistance in *Salmonella* serotype typhimurium (STm) in the United States (US) and Denmark (DK): An association between resistance and AG use in food animals, particularly in US poultry. *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1999;39:101
122. Honikel KO. Qualität ökologisch erzeugter Lebensmitteltierischer Herkunft. *Dtsch Tierärztl Wschr* 1998; 105: 327-329

123. Honikel K. Rückstände und Kontaminaten in Fleisch. Ernährung und Medizin 2002;17:187-194
124. Honkanen-Buzalski T; Suhren G. Residues of antimicrobial agents in milk and their significance to public health and milk processing. Bulletin of the International Dairy Federation 1999; VOL: No. (345,): 11-12
125. Hoszowski A; Wasyl D. Salmonella spp. found in wastes, sewage sludge, compost and their antimicrobial resistance. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy 2001;45;2:163-170
126. http://europa.eu.int/eur-lex/en/com/cnc/2001/act333en01/com2001_0333en01-02.pdf - Seite eingesehen am 12.03.2004
127. <http://www.evz.de/food/antibiotika-futtermittel.html> - Seite eingesehen am 04.03.2004
128. <http://www.animal-health-online.de/drms/rinder/schweden.htm> - Seite eingesehen am 28.04.2004
129. http://www.cis.tugraz.at/orgc/hoegroup/chem_ges/2002_ULLY_2.pdf - Seite eingesehen 28.04.2004
130. <http://www.ifahsec.org/International/publications/han1-3.htm> - Seite eingesehen 28.04.2004
131. Jemmi T and König M. Rückstände von Antibiotika und Chemotherapeutika in Fleisch. Residues of antibiotics and chemotherapeutics in meat. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 1999; 141: 109-13
132. Johnston AM. Animals and antibiotics. International Journal of Antimicrobial Agents 2001;18:291-294
133. Kamphues J. The discussion on growth-promoting feed additives-willing or not, veterinary nutritionists are especially involved. Journal of Animal Physiology & Animal Nutrition-Zeitschrift für Tierphysiologie Tierernährung und Futtermittelkunde 1998;80:260-269
134. Kamphues J. Antibiotic growth promoters for the view of animal nutrition. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 1999; 112: 370-9
135. Kelley TR, Pancorbo OC, Merka WC, and Barnhart HM. Antibiotic resistance of bacterial litter isolates. Poultry Science 1998;77:243-247
136. Khan AA, Nawaz MS, Khan SA, Steele R. Detection and Characterization of Erythromycin-Resistant Methylase Genes in Gram-Positive Bacteria Isolated From Poultry Litter. Applied Microbiology and Biotechnology 2002;59:377-81
137. Khan MKR, Malik A. Antibiotic resistance and detection of beta-lactamase in bacterial strains of Staphylococci and Escherichia coli isolated from foodstuffs. World Journal of Microbiology and Biotechnology 2001;17: 863-868
138. Kietzmann M. Arzneimittel-Einsatz bei Tieren: Aktuelle Probleme und Konsequenzen. Fleischwirtschaft 2001;81,7:15-16
139. Kim AY and Thayer DW. Mechanisms by which gamma irradiation increases the sensitivity of Salmonella typhimurium ATCC 14028 to heat. Applied & Environmental Microbiology 1996;62:1759-1763
140. King L, Khabbaz R. Converging Issues in Veterinary and Public Health. Emerging Infectious Diseases 2003;9:

141. Kist M. Food-borne *Campylobacter* infections. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2002;45:497-506
142. Kjerulf A, Pallesen L, Westh H. Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark. APMIS 1996;104:475-479
143. Klare I, Heier H, Claus H, Bohme G, Marin S, Seltmann G, Hakenbeck R, Antanassova V, Witte W. Enterococcus faecium strains with vanA-mediated high-level glycopeptide resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community. Microb Drug Resist 1995; 1: 265-72
144. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, Bohme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. Microbial Drug Resistance 1999;5:45-52
145. Klein G, Pack A, Reuter G. Antibiotic resistance patterns of enterococci and occurrence of vancomycin-resistant enterococci in raw minced beef and pork in Germany. Applied & Environmental Microbiology 1998;64:1825-30
146. Klein G. Lebensmittel als potentielle Vektoren für Antibiotikaresistenzen. 2. Mitteilung: Bedeutung von Milchsäurebakterien. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 2000;113;2:46-52
147. Klein G. Food as a potential vector for antibiotic resistance. 1. Relevance of residues and selected foodborne infections and intoxicants. [German]. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 1999;112:365-9
148. Kleter GA, Kuiper HA. Considerations for the assessment of the safety of genetically modified animals used for human food or animal feed. Livestock Production Science 2002; 74: 275-285
149. Kondo J K and Johansen E. Product development strategies for foods in the era of molecular biotechnology. Antonie van Leeuwenhoek 2002;82:291-302
150. Kümmerer K, Daschner F. Do antibiotics in the environment promote resistance? Institute of Environmental Medicine and Hospital Epidemiology. Freiburg University Hospital. 2003
151. Kümmerer K and Henninger A. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 9: 1203-14
152. Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;52:5-7
153. Kümmerer K (Hrsg.). Pharmaceuticals in the Environment. Springer Berlin 2004
154. Kümmerer K. Resistance in the environment. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004; Advance Access published June 23
155. L'Abée-Lund TM and Sorum H. Class 1 integrons mediate antibiotic resistance in the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* worldwide. Microbial Drug Resistance 2001;7:263-272
156. Lack G. Clinical risk assessment of GM foods. Toxicology letters 2002; 127: 337-40
157. Lathers CM. Clinical pharmacology of antimicrobial use in humans and animals. Journal of Clinical Pharmacology 2002(a);42:587-600

158. Lathers CM. Risk assessment in regulatory policy making for human and veterinary public health. *Journal of Clinical Pharmacology* 2002(b);42:846-66
159. Lathers CM. Role of veterinary medicine in public health: antibiotic use in food animals and humans and the effect on evolution of antibacterial resistance. *Journal of Clinical Pharmacology* 2001;41:595-9
160. Laval A. Veterinary usage of antibiotics and resistance in human: What kind of links? *Pathologie et Biologie* 2000;48:940-944
161. Lees P. Antimicrobial drug resistance and veterinary therapeutics. *Vet Rec* 2002; 151: 454-5
162. Lemcke R and Bülte M. Occurrence of the vancomycin-resistant genes *vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2* and *vanC3* in *Enterococcus* strains isolated from poultry and pork. *International Journal of Food Microbiology* 2000;60:185-94
163. Mammina C, Cannova L, Massa S, Goffredo E, and Nastasi A. Drug resistances in salmonella isolates from animal foods, Italy 1998-2000. *Epidemiology & Infection* 2002;129:155-161
164. Mardh PA, Hovellius B, Hovellius K, and Nilsson PO. Coagulase-negative, novobiocin-resistant staphylococci on the skin of animals and man, on meat and in milk. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1978;19:243-53
165. Marre R, Scheringer I, Erb A, Zeitler HP, Stuermer T, and Brenner H. Prevalence of Antibiotic Resistance of *E. coli* in the General Population. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2002;45:130-137
166. Martel J-L, Tardy F, Sanders P, and Boisseau J. New trends in regulatory rules and surveillance of antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Veterinary Research (Paris)* 2001;32:381-392
167. Mayr A. Illegale Antibiotika und Hormone in der Schweinemast. Gesundheitsrisiko Fleisch? Illegal antibiotics and hormones in swine raising. Is the meat a health risk? *MMW Fortschritte der Medizin* 2001; 143: 16
168. McConnell J. Risk of untreatable infection is growing. *Lancet* 1996;347:1471
169. McDermott PF, Zhao S, Wagner DD, Simjee S, Walker RD, and White DG. The food safety perspective of antibiotic resistance. *Animal Biotechnology* 2002;13:71-84
170. McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, and Jarvis WR. Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: prevalence, sources, and public health implications. *Emerging Infectious Diseases* 1997;3:311-7
171. Mehall JR, Kite CA, Gilliam CH, Jackson RJ, Smith SD. Enteral Feeding Tubes Are a Reservoir for Nosocomial Antibiotic-Resistant Pathogens. *Journal of Pediatric Surgery* 2002;37:1011-2
172. Millar MR, Walsh TR, Linton CJ, Zhang S, Leeming J P, Bennett PM, and ALSPAC Study Team. Carriage of antibiotic-resistant bacteria by healthy children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47:605-610
173. Mitchell MJ, Yee AJ. Antibiotic use in animals and transfer of drug resistance to humans: should we stop treating animals with these drugs? *Dairy, Food and Environmental Sanitation* 1995; 15: 484-485

174. Mitema ES, Kikvi GM, Wegener HC, and Stohr K. An assessment of antimicrobial consumption in food producing animals in Kenya. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 2001; 24: 385-90
175. Molbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, Ebbesen JM, Engberg J, Frydendahl K, Gerner-Smidt P, Petersen AM, and Wegener HC. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant salmonella enterica serotype typhimurium dt104. *New England Journal of Medicine* 1999;341:1420-1425
176. Molbak K, Gerner-Smidt P, and Wegener HC. Increasing quinolone resistance in Salmonella enterica serotype Enteritidis. *Emerging Infectious Diseases* 2002;8:514-5
177. Moore JE, Crowe M, Heaney N, and Crothers E. Antibiotic resistance in *Campylobacter* spp. isolated from human faeces (1980-2000) and foods (1997-2000) in Northern Ireland: an update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;48:455-7
178. Motschall E. Literaturdatenbanken für die Medizin. <http://www.imbi.uni-freiburg.de/biblio/evi.htm> 2004
179. Murphy TM, McNamara E, Hill M, Rooney N, Barry J, Egan J, O'Connell A, O'Loughlin J, McFadden. Epidemiological studies of human and animal Salmonella Typhimurium DT104 and DT104b isolates in Ireland. *Epidemiology and Infection* 2001; 126: 3-9
180. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing Fluoroquinolone Resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. *Emerging Infectious Diseases* 2002;8:1501-03
181. Nair US, Saeed AM, Muriana PM, Kreisle RA, Barrett B, Sinclair CL, and Fleissner ML. Plasmid profiles and resistance to antimicrobial agents among Salmonella enteritidis isolates from human beings and poultry in the midwestern United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 1339-44
182. nano online. Feuerbrandbekämpfung; Antibiotikum im Honig. www.3sat.de/nano/astuecke/15497/, 12.02.2001
183. Nap JP, Bijvoet J, Stiekema WJ. Biosafety of kanamycin-resistant transgenic plants. *Transgenic Research* 1992;1:239-249
184. Nascimento SM, dos Fernandes Vieira RH, Theophilo GN, Dos Prazeres Rodrigues D, Vieira GH. *Vibrio vulnificus* as a health hazard for shrimp consumers. *Revista do Instituto de Medicina Trooical de Sao Paulo* 2001;43:263-6
185. Nolen S. FDA petitioned to ban certain food-animal antimicrobials used in human medicine. *JAVMA* 1999; 214:1137
186. Novick R. The development and spread of antibiotic-resistant bacteria as a consequence of feeding antibiotics to livestock. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1981;386:23-59
187. O'Brien TF, DiGiorgio J, Parsonnet KC, Kass EH, Hopkins JD. Plasmid diversity in *Escherichia coli* isolated from processed poultry and poultry processors. *Veterinary Microbiology* 1993;35:243-255
188. Österblad M, Pensala O, Peterzens M, Helenius H, Huovinen P. Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae isolated from vegetables. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43:503-9

189. Orden Gutierrez JA and de la Fuente Lopez R. Impact on public health of quinolone resistance in animal-origin bacteria. *Rev Esp Salud Publica* 2001; 75: 313-20
190. Pantosti A, Del Grosso M, Tagliabue S, Macri A, and Caprioli A. Decrease of vancomycin-resistant enterococci in poultry meat after avoparcin ban. *Lancet* 1999;354:741-2
191. Parsonnet KC and Kass EH. Does prolonged exposure to antibiotic-resistant bacteria increase the rate of antibiotic-resistant infection? *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1987;31:911-4
192. Pedersen KB, Aarestrup FM, Jensen NE, Bager F, Jensen LB, Jorsal SE, Nielsen TK, Hansen HC, Meyling A, and Wegener HC. The need for a veterinary antibiotic policy. *The Veterinary Record* 1999; 145: 50-3
193. Perreten V, Schwarz F, Cresta L, Boeglin M, Dasen G, and Teuber M. Antibiotic resistance spread in food. *Nature* 1997;389:801-2
194. Phillips I. The use of bacitracin as a growth promoter in animals produces no risk to human health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:725-8
195. Piddock LJ, Ricci V, Pumbwe L, Everett MJ, Griggs DJ. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detection of mutations in topoisomerase genes. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:19-26
196. Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella* serovars isolated from humans and food animals. *FEMS Microbiology Reviews* 2002;26:3-16
197. Piddock LJ, Ricci V, Stanley K, and Jones K. Activity of antibiotics used in human medicine for *Campylobacter jejuni* isolated from farm animals and their environment in Lancashire, UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46:303-306
198. Pohl P, Glupczynski Y, Marin M, Van Robaeys G, Lintermans P, and Couturier M. Replicon typing characterization of plasmids encoding resistance to gentamicin and apramycin in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* isolated from human and animal sources in Belgium. *Epidemiology & Infection* 1993;111:229-238
199. QS-Fleischsiegel ‚nur ein kleiner Schritt vorwärts‘. DNR Deutschland-Rundbrief 08.02; 8
200. QS Verbraucherseite http://www.q-s.info/verbraucher/about_us/kriterien
201. Quirk M. Antibiotic-resistant bacteria in food animals on the rise. *The Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 293
202. Rabsch W, Tschaepe H, and Baumler AJ. Non-typhoidal salmonellosis: Emerging problems. *Microbes & Infection* 2001;3:237-247
203. Rerat A. Impact of the agricultural and food sector on public health in Europe. *Medecine et Nutrition* 1991;27:229-239
204. Richard J. Des antimicrobiens naturels pour des fromages sains. Natural antimicrobials for safe cheeses. *Biofutur* 1998;177:28-30
205. Richwine L. US Outlines Steps to study animal antibiotic risk. Reuters health information 2003, 23. Oktober
206. Riley MA and Wertz JE. Bacteriocins: evolution, ecology, and application. *Annual Review of Microbiology* 2002.;56:117-37

207. Robert Koch Institut (RKI). Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2000; 43: 887-890
208. Robert Koch Institut (RKI). Verbot von Antibiotika als Leistungsförderer in der Tiermast. Epidemiologisches Bulletin 2003; 41: 329-331
209. Roosen J, Hennessy DA. An equilibrium analysis of antibiotics use and replanting decisions in apple production. Journal of Agricultural and Resource Economics 1999;26; 2:539-553
210. Ruiz J, Capitano L, Nunez L, Castro D, Sierra JM, Hatha M, Borrego JJ, and Vila J. Mechanisms of resistance to ampicillin, chloramphenicol and quinolones in multiresistant salmonella typhimurium strains isolated from fish. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999;43:699-702
211. Saenz Y, Zarazaga M, Brinas L, Lantero M, Ruiz-Larrea F, and Torres C. Antibiotic resistance in Escherichia coli isolates obtained from animals, foods and humans in Spain. International Journal of Antimicrobial Agents 2001;18:353-8
212. Saenz Y, Zarazaga M, Lantero M, Gastanares MJ, Baquero F, and Torres C. Antibiotic resistance in Campylobacter strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997-1998. Antimicrobial Agents & Chemotherapy 2000;44:267-71
213. Salisbury JG, Nicholls TJ, Lammerding AM, Turnidge J, and Nunn MJ. A risk analysis framework for the long-term management of antibiotic resistance in food-producing animals. International Journal of Antimicrobial Agents 2002;20:153-64
214. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, Fonden R, Saxelin M, Collins K, Mogensen G, Birkeland SE, Mattila-Sandholm T. Demonstration of safety of probiotics -- a review. International Journal of Food Microbiology 1998;44:93-106
215. Sauter SN and Blum JW. Probiotics in veterinary medicine: a review. Schweiz Arch Tierheilk 2003; 145: 507-18
216. Sax H. Erfolgreiche Strategien wider die zunehmende Antibiotikaresistenz. Successful strategies against increasing antibiotic resistance. Therapeutische Umschau. Revue therapeutique 2002;59: 51-5
217. Schauzu M. Antibiotika-Resistenzgene in transgenen Pflanzen - eine Gefahr für die Gesundheit des Verbrauchers? Ernährungs-Umschau 1999;46; 4:126-128
218. Schmidt, Charles W. Antibiotic resistance in livestock: More at stake than steak. Environmental Health Perspectives 2002;110:A396-A402. <http://www.ehponline.org>
219. Schouten MA, Voss A, and Hoogkamp-Korstanje JA. VRE and meat. Lancet 1997;349:1258
220. Schroeder CM, Meng J, Zhao S, Debroy C, Torcolini J, Zhao C, McDermott P, Wagner D, Walker R, White D. Antimicrobial Resistance of Escherichia coli 026, 0103, 0111, 0128, and 0145 From Animals and Humans. Emerging Infectious Diseases 2002;8:1409-14
221. Schulz S, Kunz C. Probiotics, Prebiotics, Colonic Food. Definition and Potential Applications. Monatsschrift Kinderheilkunde 2002;150:808-12

222. Schuman J, Zottola E, Harlander S. Preliminary characterization of a food-borne multiple-antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* strain. *Applied & Environmental Microbiology* 1989;55:2344-8
223. Schuster A and Daschner F. Antibacterial products in the home: chance or hazard? [German]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2002;127:2340-4
224. Schwarz S, Celle and Werckenthin C. The risks of antibiotic use in veterinary medicine and agricultural animal production. *Risiken des Antibiotika-Einsatzes in Veterinaermedizin und landwirtschaftlicher Tierproduktion. Chemotherapie Journal* 2001(a);10:6 197-202
225. Schwarz S, Kehrenberg C, and Walsh TR. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001(b);17: 431-7
226. Schwarz S and Chaslus-Dancla E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet Res* 2001; 32: 201-25
227. Sefton AM. Mechanisms of antimicrobial resistance: their clinical relevance in the new millennium. *Drugs* 2002; 62:557-66
228. Seyfarth AM, Wegener HC, and Frimodtmoller N. Antimicrobial resistance in salmonella enterica subsp. Enterica serovar typhimurium from humans and production animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997;40:67-75
229. Shoemaker NB, Wang GR, Salyers AA. Evidence for natural transfer of a tetracycline resistance gene between bacteria from the human colon and bacteria from the bovine rumen. *Applied and Environmental Microbiology* 1992; 58: 1313-1320
230. Shryock TR. Relationship between usage of antibiotics in food-producing animals and the appearance of antibiotic resistant bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1999;12:275-8
231. Sidhu MS, Heir E, Sorum H, and Holck A. Linkage between penicillin and benzalkonium chloride resistance in staphylococci from clinical and food environments. *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;40:131
232. Simonsen GS, Haaheim H, Dahl KH, Kruse H, Lovseth A, Olsvik O, Sundsfjord A. Transmission of VanA-type vancomycin-resistant enterococci and vanA resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms. *Microbial Drug Resistance* 1998;4:313-8
233. Singer R. Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *Lancet Infectious Diseases* 2003;3:47-51
234. Sixl W, Wisidagama E, Sixl-Voigt B, Stunzner D, Kock M, and Withalm H. Bacteriological investigations and resistance patterns in beef and goat's meat in Colombo's slaughter-house. *Geographia Medica* 1989;Supplement 3:73-6
235. Smith DL, Johnson JA, Harris AD, Furuno JP, Perencevich EN, Morris JG. Assessing Risks for a Pre-Emergent Pathogen: Virginiamycin Use and the Emergence of Streptogramin Resistance in *Enterococcus Faecium*. *Lancet Infectious Diseases* 2003;3:241-9
236. Smith JT, Lewin CS. Mechanisms of antimicrobial resistance and implications for epidemiology. *Veterinary Microbiology* 1993;35:233-42

237. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JB, Wicklund JH, Johnson BP, Moore KA, and Osterholm MT. Quinolone-resistant campylobacter jejuni infections in minnesota, 1992-1998. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1525-1532
238. Soltani M, Beighton D, Philpott-Howard J, Woodford N. Mechanisms of resistance to quinupristin-dalfopristin among isolates of *Enterococcus faecium* from animals, raw meat, and hospital patients in Western Europe. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2000; 44:433-6
239. Soltani M, Philpott-Howard J, Beighton D, and Woodford N. Two distinct mechanisms confer resistance to quinupristin/dalfopristin (Q/D) in satA-negative *Enterococcus faecium* (Ef) from animals, raw meat, and hospital patients in the EU. *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1999;39:103
240. Sorum H, Sunde M. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Veterinary Research* 2001;32:227-41
241. Sorum H, and L'Abée-Lund TM. Antibiotic resistance in food-related bacteria--a result of interfering with the global web of bacterial genetics. *International Journal of Food Microbiology* 2002;78:43-56
242. Stein HH. Experience of feeding pigs without antibiotics: A European perspective. *Animal Biotechnology* 2002;13:85-95 (<http://www.dekker.com/servlet/product/productid/ABIO>)
243. Stobberingh EE and van den Bogaard AE. Spread of antibiotic resistance from food animals to man. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2000; Supplementum(93):47-52
244. Stroh K. Antibiotika und Antibiotika-Resistenzen in Lebensmitteln und Umwelt. Fachinformation "Umwelt und Gesundheit" 2002 (<http://www.bayern.de/lfu/umwberat/antibiot.htm>)
245. Sundin GW, and Bender CL. Dissemination of the Stra-Strb Streptomycin-resistance genes among commensal and pathogenic bacteria from humans, animals, and plants. *Molecular Ecology* 1996;5:133-143
246. Swann Committee: Report of joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Her Majesty's Stationery Office, London, September 1969
247. Swartz MN. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34 Suppl 3:S111-22
248. Taljanski-Zygmunt W, Grzesiuk E, Zabielski R, and Pierzynowski SG. Is the use of antimicrobial drugs in agriculture risky for human health? *Journal of Animal & Feed Sciences* 1998;7(Suppl 1):289-295
249. Tassios PT, Markogiannakis A, Vatopoulos AC, Katsanikou E, Velonakis EN, Kourea-Kremastinou J, Legakis NJ. Molecular epidemiology of antibiotic resistance of *Salmonella enteritidis* during a 7-year period in Greece. *Journal of Clinical Microbiology* 1997;35:1316-21
250. Tauch A, Krieft S, Kalinowski J, and Puehler A. The 51,409-bp R-plasmid pTP10 from the multiresistant clinical isolate *Corynebacterium striatum* M82B is composed of DNA segments initially identified in soil bacteria and in plant, animal, and human pathogens. *Molecular & General Genetics* 2000;263:1-11
251. Tauxe RV. Emerging foodborne pathogens. *International Journal of Food Microbiology*.2002;78:31-41

252. Taylor DJ. A realistic assessment of the risks of antimicrobial use in animals and its effects on food safety. *Pig Journal* 1997;40:46-59
253. Teale CJ. Antimicrobial resistance and the food chain. *Symposium Series/The Society for Applied Microbiology* 2002;:85S-89S
254. Teshager T, Herrero IA, Porrero MC, Garde J, Moreno MA, and Dominguez L. Surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* strains isolated from pigs at Spanish slaughterhouses. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;15:137-42
255. Teuber M. Antibiotic resistant bacteria in foods. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 2001;92: 10-27
256. Teuber M, Meile L, Schwarz F. Acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria from food. *Antonie van Leeuwenhoek* 1999;76:115-137
257. Teuber M and Perreten V. Role of milk and meat products as vehicles for antibiotic-resistant bacteria. *Acta Veterinaria Scandinavica – 2000;Supplement 93:75-87; discussion 111-7*
258. Teuber M. Antibiotika-resistente Bakterien in Lebensmitteln. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft*. 2002;15:111-119
259. Teuber M. Spread of antibiotic resistance with food-borne pathogens. *Cellular & Molecular Life Sciences* 1999;56:755-63
260. Threlfall EJ, Ward LR, Frost JA, Willshaw GA. The emergence and spread of antibiotic resistance in food-borne bacteria. *International Journal of Food Microbiology* 2000(a);62:1-5
261. Threlfall EJ. Antibiotics and the selection of food-borne pathogens. *Society for Applied Bacteriology Symposium Series* 1992;21:96S-102S
262. Threlfall EJ, Ward LR, Frost JA, and Willshaw GA. Spread of resistance from food animals to man--the UK experience. *Acta Veterinaria Scandinavica – 2000(b);Supplement 93:63-8; discussion 68-74*
263. Tollefson L. Antibiotics in food animals. The human health impact and surveillance and control strategies. *Journal of the Association of Food and Drug Officials* 1999; 63: 33-37
264. Tollefson L, Altekruze SF, Potter ME. Therapeutic antibiotics in animal feeds and antibiotic resistance. *Revue Scientifique et Technique* 1997;16:709-15
265. Tollefson L and Miller MA. Antibiotic use in food animals: controlling the human health impact. *Journal of AOAC International*. 2000;83:245-54
266. Tollefson L, Angulo FJ, and Fedorka-Cray PJ. National surveillance for antibiotic resistance in zoonotic enteric pathogens. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 1998;14: 141-150
267. Tollefson L, Fedorka-Cray PJ, and Angulo FJ. Public health aspects of antibiotic resistance monitoring in the USA. *Acta Veterinaria Scandinavica – 1999;Supplement 92:67-75*
268. Tollefson L and Flynn WT. Impact of antimicrobial resistance on regulatory policies in veterinary medicine: status report. *AAPS PharmSci* 2002; 4: 37

269. Torriani S, Randazzo CL, Tomarchio VF, Knijff E. Presenza di ceppi di *Enterococcus faecium* vancomicina-resistenti in formaggi italiani. Occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains in Italian cheeses. *Industria del Latte* 2001;37:29-40
270. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358:207-8
271. UN AGENCIES: Overuse of Antibiotics in Livestock, Results in Resistant Strains. *Public Health Reports* 1998;113:104
272. Vaarkamp H. Maximum residue levels (MRL's) of veterinary medicines in relation to food safety. MRL's really do matter--the Benzaproopen case. *Tijdschr Diergeneeskd* 2002; 127: 2-6
273. van den Bogaard AE, Hazen M, Hoyer M, Oostenbach P, and Stobberingh EE. Effects of flavophospholipol on resistance in fecal *Escherichia coli* and enterococci of fattening pigs. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2002;46:110-118
274. van den Bogaard AE, Mertens P, London NH, Stobberingh EE. High prevalence of colonization with vancomycin- and pristinamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in The Netherlands: is the addition of antibiotics to animal feeds to blame? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997;40:454-6
275. van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Antibiotic resistance epidemiology: Links between antibiotic use in food animals and resistance in human bacteria. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 2001;92:42-58
276. van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;14:327-35
277. van den Bogaard AE. A veterinary antibiotic policy: a personal view on the perspectives in The Netherlands. *Veterinary Microbiology* 1993;35:303-12
278. van den Bogaard AE and Stobberingh EE. Antibiotic usage in animals - impact on bacterial resistance and public health. *Drugs* 1999;58:589-607
279. van den Braak N, van Belkum A, van Keulen M, Vliegthart J, Verbrugh HA, Endtz HP. Molecular characterization of vancomycin-resistant enterococci from hospitalized patients and poultry products in The Netherlands. *Journal of Clinical Microbiology* 1998;36:1927-32
280. Vose D, Acar J, Anthony F, Franklin A, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vuuren Mvan, White DG, Wegener HC, Costarrica ML. Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin. *Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties* 2001;20: 811-827
281. Wagner J, Hahn H. Zunahme bakterieller Resistenz in der Humanmedizin durch Resistenzgene von Bakterien fleischliefernder Tiere. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift* 1999;112:380-384
282. Wallinga D. Antimicrobial use in animal feed, an ecological and public health problem. *Minnesota Medicine* 2002;85:12-6

283. Wallmann J, Schroter K, Wieler LH, Kroker R. National antibiotic resistance monitoring in veterinary pathogens from sick food-producing animals: the German programme and results from the 2001 pilot study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 420-8
284. Walsh D, Duffy G, Sheridan JJ, Blair IS, McDowell DA. Antibiotic resistance among *Listeria*, including *Listeria monocytogenes*, in retail foods. *Journal of Applied Microbiology* 2001;90:517-22
285. Wegener HC. The consequences for food safety of the use of fluoroquinolones in food animals.[comment]. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1581-2
286. Wegener HC, Aarestrup FM, Gerner-Smidt P, and Bager F. Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man *Acta Veterinaria Scandinavica* – 1999;Supplement 92:51-7
287. Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, and Bager F. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerging Infectious Diseases* 1999;5:329-35
288. Werber D; Bergann T. Modelluntersuchungen zum impedimetrischen Antiinfektivanachweis unter besonderer Berücksichtigung der Milch. Model experiments on the impedimetric detection of antibiotics with special regard to milk. *Archiv für Lebensmittelhygiene* 1998;49; 6:133-138
289. Werner G, Klare I, Heier H, Hinz KH, Bohme G, Wendt M, Witte W. Quinupristin/dalfopristin-resistant enterococci of the *satA* (*vatD*) and *satG* (*vatE*) genotypes from different ecological origins in Germany. *Microbial Drug Resistance* 2000;6:37-47
290. Werner G, Klare I, Witte W. Arrangement of the *vanA* gene cluster in enterococci of different ecological origin. *FEMS Microbiology Letters* 1997;155:55-61
291. Werner G, Hildebrandt B, Klare I, and Witte W. Linkage of determinants for streptogramin A, macrolide-lincosamide-streptogramin B, and chloramphenicol resistance on a conjugative plasmid in *Enterococcus faecium* and dissemination of this cluster among streptogramin-resistant enterococci. *Ijmm International Journal of Medical Microbiology* 2000;290:543-548
292. Wheelock V. Antibiotic resistance and food safety: Lessons from Denmark. *International Food Ingredients* 2000;2: 41-44
293. White DG. The food safety perspective of antibiotic resistance. *Animal Biotechnology* 2002;13:71-84
294. White DG, Zhao S, Simjee S, Wagner DD, and McDermott PF. Antimicrobial resistance of foodborne pathogens. *Microbes & Infection* 2002;4:405-12
295. Whiteley RK, Pajkos A, and Vickery K. Biofilms that impact on human health. *Journal of Pharmacy Practice & Research* 2002;32:153-158
296. WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2002;909:i-x, 1-171
297. Winckler C, Grafe A. Charakterisierung und von Abfällen aus der Massentierhaltung unter Berücksichtigung verschiedener Böden. *Umweltbundesamt* 2001; Forschungsbericht 297 33 911 UBA-FB 000074 (<http://www.scientificjournals.com/sj/ehs/Pdf/ald/3751>)

298. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, Pfaller MA, and Doern GV. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC beta-lactamase. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2000;44:2777-2783
299. Wise R and Soulsby EJ. Antibiotic resistance--an evolving problem. *Vet Rec* 2002; 151:371-2
300. Wissing A, Nicolet J, Boerlin P. The current antimicrobial resistance situation in Swiss veterinary medicine. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2001; 143: 503-10
301. Witte W, Klare I, Werner G. Selective pressure by antibiotics as feed additives. *Infection* 1999(a);27 Suppl 2:S35-8
302. Witte W. Ecological impact of antibiotic use in animals on different complex microflora: environment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000(a);14:321-5
303. Witte W. Selective pressure by antibiotic use in livestock. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000(b);16 Suppl 1:S19-24
304. Witte W, Klare I, and Werner G. The use of antibiotics as growth promoters in animal husbandry and antibiotic resistance in bacterial pathogens of humans. *Fleischwirtschaft* 1999(b);79:90-94
305. Witte W, Klare I, and Werner G. Molecular ecological studies on spread of antibiotic resistance genes. *Animal Biotechnology* 2002;13:57-70
<http://www.dekker.com/servlet/product/productid/ABIO>
306. Witte W, Klare I, and Werner G. Transfer of antibiotic resistance genes in *Enterococcus faecium* of animal and human origin and the significance of meat products. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 2001;92:28-41
307. Woodford N. Glycopeptide-resistant enterococci: a decade of experience. *Journal of Medical Microbiology* 1998;47:849-862
308. Wu TL, Su LH, Chia JH, Kao TM, Chiu CH, Kuo AJ, Sun CF. Molecular Epidemiology of Nalidixic Acid-Resistant *Campylobacter* Isolates From Humans and Poultry by Pulsed-Field Gel Electrophoresis and Flagellin Gene Analysis. *Epidemiology and Infection* 2002;129:227-31
309. Wuschko S, Kunter U, Schwabe KH, Kalvelage H. Erythromycin im Euter - Ergebnisse einer Studie zur biologischen Verfübarkeit. *Praktische Tierarzt* 1998;79;12:1157-1159

8 Anhang

A1. Zugelassene Antibiotika/Antimykotika in der Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion [Quelle: BfR 2004]

Substanz	Antibiotika-Substanzgruppe
1 AMOXICILLIN-TRIHYDRAT	Betalaktam
2 TRIMETHOPRIM	Folsäureantagonist/Trimethoprim
3 COLISTINSULFAT	Polypeptid-Antibiotikum
4 LINCOMYCINHYDROCHLORID-MONOHYDRAT	Lincosamid
5 AMPICILLIN-TRIHYDRAT	Betalaktam
6 GENTAMICINSULFAT	Aminoglykosid
7 NEOMYCINSULFAT	Aminoglykosid
8 BENZYLPENICILLIN - PROCAIN 1 H ₂ O	Betalaktam
9 CLOXACILLIN-BENZATHIN (2:1)	Betalaktam
10 CLOXACILLIN-NATRIUM 1 H ₂ O	Betalaktam
11 SULFADIMIDIN-NATRIUM	Sulfonamid
12 SULFADIAZIN	Sulfonamid
13 SULFADIMIDIN	Sulfonamid
14 TIAMULINFUMARAT	Pleuromutilin
15 CHLORTETRACYCLINHYDROCHLORID	Tetrazyklin
16 OXYTETRACYCLIN-DIHYDRAT	Tetrazyklin
17 TETRACYCLINHYDROCHLORID	Tetrazyklin
18 TYLOSIN[(R,R)-TARTRAT]	Makrolid
19 SPECTINOMYCINSULFAT 4 H ₂ O	Aminoglykosid
20 SULFADIMETHOXIN	Sulfonamid
21 OXYTETRACYCLINHYDROCHLORID	Tetrazyklin
22 SULFADOXIN	Sulfonamid
23 TILMICOSINPHOSPHAT	Makrolid
24 ENROFLOXACIN	Chinolon
25 VALNEMULINHYDROCHLORID	Pleuromutilin
26 SULFADIAZIN-NATRIUM	Sulfonamid
27 AMPICILLIN-NATRIUM	Betalactam
28 APRAMYCINSULPAT (1:X)	Aminoglykosid
29 BENZYLPENICILLIN-KALIUM	Betalaktam
30 DANOFLOXACINMESILAT	Chinolon
31 ERYTHROMYCIN	Makrolid
32 KALIUMCLAVULANAT	Clavulansäure/Betalaktamaseinhi
33 TYLOSIN	Makrolid
34 DIFLOXACINHYDROCHLORID	Chinolon
35 MARBOFLOXACIN	Chinolon
36 SPECTINOMYCINDIHYDROCHLORID 5 H ₂ O	Aminoglykosid
37 SULFACLOZIN-NATRIUM 1 H ₂ O	Sulfonamid
38 SULFAQUINOXALIN-NATRIUM	Sulfonamid
39 SULFATHIAZOL	Sulfonamid
40 TIAMULIN	Pleuromutilin
41 TYLOSINPHOSPHAT	Makrolid

42	CEFACETRIL-NATRIUM	Betalaktam
43	CEFALEXIN-MONOHYDRAT	Betalaktam
44	CEFAPIRIN-BENZATHIN (2:1)	Betalaktam
45	CEFAZOLIN	Betalaktam
46	CEFQUINOMSULFAT	Betalaktam
47	CEFTIOFUR-NATRIUM	Betalaktam
48	DIHYDROSTREPTOMYCINSULFAT (2:3)	Aminoglykosid
49	ERYTHROMYCINTHIOCYANAT	Makrolid
50	FLORFENICOL	Amphenicol
51	OXACILLIN-NATRIUM 1 H2O	Betalaktam
52	SULFAMETHOXYPYRIDAZIN	Sulfonamid
53	(2-DIETHYLAMINOETHYL)[(3S,6R,7R)-2,2-DIMETHYL-6-(2-PHENYLACETAMIDO)PENAM-3-CARBOXYLAT]-HYDROIODID	-
54	AMOXICILLIN-NATRIUM	Betalaktam
55	BENZYLPENICILLIN-NATRIUM	Betalaktam
56	CEFOPERAZON 2 H2O	Betalaktam orin
57	CEFTIOFURHYDROCHLORID	Betalaktam
58	CHLORTETRACYCLIN	Tetrazyklin
59	DICLOXACILLIN-NATRIUM 1 H2O	Betalaktam
60	DOXYCYCLINHYCLAT	Tetrazyklin
61	ENILCONAZOL	Antimykotikum
62	KANAMYCINSULFAT	Aminoglykosid
63	NAFCILLIN-NATRIUM	Betalaktam
64	NATAMYCIN	Antimykotikum
65	OXACILLIN-NATRIUM	Betalaktam
66	PIRLIMYCINHYDROCHLORID 1 H2O	Lincosamid
67	SULFACLOZIN-NATRIUM	Sulfonamid
68	SULFAMERAZIN	Sulfonamid
69	SULFATHIAZOL-NATRIUM	Sulfonamid
70	TILMICOSIN	Makrolid

A2. Datenbankbeschreibungen

BIOSIS Previews

Schlüssel:	BA70, BA83, BA90, BA93
Inhalt:	Biologie, Medizin
Zeitraum:	1970 bis heute
Umfang:	BA70: 8.123.668 Dokumente BA83: 4.771.053 Dokumente BA90: 1.615.286 Dokumente BA93: 5.507.655 Dokumente
Update:	Wöchentlich
Typ:	Literaturdatenbank

Sprache: Englisch
Hersteller: BIOSIS

BIOSIS Previews enthält Nachweise der internationalen Literatur aus den Bereichen der Biologie (Zoologie, Botanik, Mikrobiologie), Human- und Veterinärmedizin, Verhaltensforschung, Biochemie, Biophysik und Umweltschutz. Quellen sind ca. 4.400 internationale Zeitschriften, Bücher, Konferenzbeiträge, technische Berichte, Nomenklaturen und Patente aus USA (bis Ende 1989). Suchbar sind bibliographische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (ca. 50 %).

BIOTECHNOBASE

Schlüssel: ET80
Inhalt: Biotechnologie
Zeitraum: 1980 bis heute
Umfang: 1.605.593 Dokumente
Update: Wöchentlich
Typ: Literaturdatenbank
Sprache: Englisch; Originaltitel suchbar
Hersteller: Elsevier Science

BIOTECHNOBASE ist eine Literaturdatenbank in englischer Sprache auf dem Gebiet der Biotechnologie. Besondere Schwerpunkte sind Entwicklung von Arzneimitteln, Gesundheitspflege, mikrobielle Biotechnologie, Landwirtschaft, Nahrungsmittelproduktion und Umweltschutz. Die Datenbank enthält Angaben aus über 70 Ländern. Quellen sind ca. 280 internationale Zeitschriften, Konferenzberichte und Monographien. Suchbar sind bibliographische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (ca. 80 %).

CAB Abstracts

Schlüssel: CV72
Inhalt: Landwirtschaft,
Veterinärmedizin, Humanmedizin
Zeitraum: 1972 bis heute
Umfang: 4.286.085 Dokumente
Update: Monatlich
Typ: Literaturdatenbank

Sprache: Englisch; Originaltitel suchbar
Hersteller: CAB International

CAB Abstracts enthält Nachweise der internationalen Literatur aus dem Gesamtbereich der Agrarwissenschaften einschließlich Tiermedizin, Biotechnologie, Ernährungs- und Forstwissenschaft, Lebensmittelkunde, Humanmedizin und alle verwandten Gebiete. Quellen sind ca. 14.000 internationale Zeitschriften, Bücher, Konferenzbeiträge, Patente, insbesondere aus Europa und aus den Entwicklungsländern. Suchbar sind bibliographische Angaben, Institutsadressen, Deskriptoren und Abstracts (85 %)

Elsevier BIOBASE

Schlüssel: EB94
Inhalt: Biologie, Biowissenschaften
Zeitraum: 1994 bis heute
Umfang: 2.093.627 Dokumente
Update: Wöchentlich
Typ: Literaturdatenbank
Sprache: Englisch
Hersteller: Elsevier Science

Elsevier BIOBASE entspricht dem gedruckten Current Awareness in Biological Sciences (CABS). Quellen sind ca. 1.700 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliographische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (ca. 70 %). Angewandte Mikrobiologie und Biotechnologie, Krebsforschung, Zell- und Entwicklungsbiologie, Klinische Chemie, Umweltwissenschaften, Endokrinologie und Metabolismus, Genetik und Molekularbiologie, Immunologie und Infektionskrankheiten, Neurowissenschaften, Botanik, Biochemie der Proteine, Toxikologie.

Angewandte Mikrobiologie und Biotechnologie, Krebsforschung, Zell- und Entwicklungsbiologie, Klinische Chemie, Umweltwissenschaften, Endokrinologie und Metabolismus, Genetik und Molekularbiologie, Immunologie und Infektionskrankheiten, Neurowissenschaften, Botanik, Biochemie der Proteine, Toxikologie.

EMBASE

Schlüssel:	EM74, EM83, EM90
Inhalt:	Medizin und Randgebiete
Zeitraum:	1974 bis heute
Umfang:	EM74: 9.193.021 Dokumente EM83: 6.903.182 Dokumente EM90: 5.085.219 Dokumente
Update:	Wöchentlich
Typ:	Literaturdatenbank
Sprache:	Englisch; Originaltitel suchbar
Hersteller:	Elsevier Science

Excerpta Medica Database (EMBASE) enthält Nachweise der internationalen Literatur auf dem Gesamtgebiet der Humanmedizin einschließlich der biologischen Grundlagenwissenschaften. Einen besonderen Schwerpunkt bilden Arzneimittel und Wirkstoffe (Pharmakologie, Wirkungen, Nebenwirkungen), Gesundheitsökonomie und Krankenhauswesen, Umweltmedizin und Umweltschutz, forensische Wissenschaften und Drogenprobleme. Die Datenbank enthält alle Dokumente der Excerpta Medica Referatezeitschriften sowie zusätzliche Literatur. Quellen sind ca. 4.100 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliographische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (ca. 80 %).

FSTA

Schlüssel:	FS69
Inhalt:	Lebensmittelwissenschaften
Zeitraum:	1969 bis heute
Umfang:	619.547 Dokumente
Update:	Wöchentlich
Typ:	Literaturdatenbank
Sprache:	Englisch; Originaltitel suchbar
Hersteller:	International Food Information Service

Food Science and Technology Abstracts (FSTA) enthalten Nachweise der internationalen Literatur zu allen Bereichen der **Lebensmittelwissenschaften** einschließlich **Hygiene, Toxikologie**, Warenkunde, rechtliche Aspekte und **Grundlagenforschung**. Quellen sind ca. 1.800 Zeitschriften, Bücher, Patente, Dissertationen, Gesetze und Verordnungen. Suchbar

sind bibliographische Angaben, Institutsadressen, Herstellernamen, Patente und Abstracts (fast 100 %).

Kluwer-Verlagsdatenbank

Schlüssel:	KL97
Inhalt:	Naturwissenschaften, Medizin, Geisteswissenschaften, Mathematik, Informatik, Rechtswissenschaften
Zeitraum:	1997 bis heute
Umfang:	196.529 Dokumente
Update:	Mehrmals wöchentlich
Typ:	Literaturdatenbank
Sprache:	Englisch
Hersteller:	Kluwer Academic Publishers

Die Kluwer-Verlagsdatenbank ist eine Literaturdatenbank, deren Dokumente mit den zugehörigen Volltexten verknüpft sind. Die Literaturdatenbank umfasst neben den bibliographischen Angaben Stichworte und häufig einen englischen Abstract. Die Volltexte werden in der Originalsprache als pdf-Dateien ausgegeben. Eine weitere Besonderheit stellt die Verknüpfung der Kluwer-Volltexte mit entsprechenden Publikationshinweisen aus anderen Literaturdatenbanken wie Medline oder Embase dar. Die Quellen sind über 600 Zeitschriften des Kluwer-Verlages. Das DIMDI bietet die Kluwer-Verlagsdatenbank in Kooperation mit der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZBMed) an.

MEDLINE, PreMedline

Schlüssel:	ME00, ME66, ME83, ME90, ME95
Inhalt:	Medizin und Randgebiete
Zeitraum:	1966 bis heute
Umfang:	ME00: 1.305.783 Dokumente ME66: 11.857.101 Dokumente ME83: 7 753 824 Dokumente ME90: 5.415.442 Dokumente ME95: 3.453.103 Dokumente
Update:	täglich (außer Nov. u. Dez.)
Typ:	Literaturdatenbank
Sprache:	Englisch; Originaltitel suchbar
Hersteller:	US National Library of Medicine (NLM)

MEDLINE enthält Nachweise der internationalen Literatur aus allen Bereichen der Biomedizin, einschließlich der Zahn- und Veterinärmedizin, Psychologie und des öffentlichen Gesundheitswesens. Die Datenbank entspricht dem gedruckten Index Medicus und einigen anderen gedruckten Bibliographien. Quellen sind ca. 4.500 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliographische Angaben, Deskriptoren (Englisch, Deutsch, Französisch) und Abstracts (76 %).

SOMED

Schlüssel:	SM78
Inhalt:	Sozialmedizin öffentliches Gesundheitswesen
Zeitraum:	1978 bis 2000
Umfang:	336.290 Dokumente
Update:	Wird nicht aktualisiert
Typ:	Literaturdatenbank
Sprache:	Deutsch, Englisch; Originaltitel suchbar
Hersteller:	Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst des Landes Nordrhein-Westfalen (Iögd)

SOMED (Sozialmedizin) enthält Nachweise der internationalen Literatur auf den Gebieten Arbeitsmedizin, industrielle Toxikologie, öffentliches Gesundheitswesen, Gesundheits-erziehung, Suchtkrankheiten, Rehabilitation, Epidemiologie und Medizinalstatistik, **Umwelt-hygiene, Umweltmedizin und Umwelttoxikologie**. Quellen sind ca. 700 internationale Zeitschriften, Bücher, deutsche Dissertationen und graue Literatur. Suchbar sind bibliographische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (ca. 70 %). Ca. 85 % der nachgewiesenen Literatur ist über den idis-Literaturschnell-dienst verfügbar.

Springer-Verlagsdatenbank

Schlüssel:	SP97, Preprint: SPPP
Inhalt:	Medizin; Naturwissenschaften; Mathematik; Informatik; Ingenieurwissenschaften; Psychologie, Wirtschafts- und Rechtswissenschaften
Zeitraum:	1997 bis heute
Umfang:	108.204 Dokumente
Update:	Mehrmals wöchentlich
Typ:	Literaturdatenbank

Sprache:	Hauptsächlich Englisch (ca. 15% der Dokumente sind mit deutschem Vokabular recherchierbar)
Hersteller:	Springer Verlag GmbH & Co. KG

Die Springer-Verlagsdatenbank ist eine Literaturdatenbank, deren Dokumente mit den zugehörigen Volltexten verknüpft sind. Sie beinhaltet neben den bibliographischen Angaben Schlagworte und häufig englische und/oder originalsprachliche Abstracts. Die Volltexte werden in der Originalsprache als pdf-Dateien ausgegeben.

Eine Besonderheit stellt die Verknüpfung der Springer-Volltexte mit entsprechenden Publikationshinweisen aus anderen Literaturdatenbanken wie Medline oder Embase dar. Quellen sind ca. 200 internationale Fachzeitschriften des Springer-Verlages.

Das DIMDI bietet die Springer-Verlagsdatenbank in Kooperation mit der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZBMed) an.

Thieme-Verlagsdatenbank

Schlüssel:	TV01
Inhalt:	Medizin und Randgebiete
Zeitraum:	Ab 2002
Umfang:	14.446 Dokumente
Update:	Mehrmals wöchentlich
Typ:	Literaturdatenbank
Sprache:	Englisch
Hersteller:	Thieme Verlag

Die Thieme-Verlagsdatenbank ist eine Literaturdatenbank, deren Dokumente mit den zugehörigen Volltexten verknüpft sind. Die Datenbank enthält Dokumente aus derzeit ca. 80 medizinischen und wissenschaftlichen Zeitschriften des Thieme-Verlages seit 2002. Sie beinhaltet die bibliographischen Angaben und englische Abstracts (ca. 80 % der Dokumente). Die Volltexte werden in der Originalsprache (englisch, deutsch, französisch) im pdf-Format ausgegeben. Eine weitere Besonderheit stellt die Verknüpfung der Volltexte mit entsprechenden Publikationshinweisen aus anderen Literaturdatenbanken wie Medline oder Embase dar.

Das DIMDI bietet die Thieme-Verlagsdatenbank in Kooperation mit der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZBMed) an.

Toxline

Inhalt: Toxikologie, Pharmakologie
Zeitraum: Ab 1990
Umfang: 3 Mio. Dokumente

Die Toxline Datenbank ist die bibliographische Datenbank für Toxikologie der National Library of Medicine (NLM). Die Datensätze enthalten bibliographische Informationen zu biochemischen, pharmakologischen, physiologischen und toxikologischen Auswirkungen von Medikamenten und anderen Chemikalien.

Über ReDI Freiburg:

Current Contents - Agriculture, Biology & Environmental Sciences (OVID) (nur 1994-1999)

Zitertitel: CC - Agriculture, Biology & Environmental Sciences

Berichtszeit: 1994 - 1999

Aktualisierung: Wöchentlich (Inhalte fast identisch mit Web of Science)

Informationsanbieter: Institute for Scientific Information (ISI)

Infotyp: Bibliographische Datenbank

Inhaltsbeschreibung: Current Contents - Agriculture, Biology & Environmental Sciences speichert, Überwiegend mit kurzen Zusammenfassungen, Hinweise auf Veröffentlichungen in ca. 940 internationalen Fachzeitschriften aus den Bereichen Agrarwissenschaften, Biologie und Umweltwissenschaften. Zu den inhaltlichen Schwerpunkten der ausgewerteten Quellen gehören u.a.: Agronomie, angewandte Mikrobiologie, Biotechnologie, Bodenkunde, Botanik, Fischereiwissenschaften, Forstwissenschaften, Meeresbiologie, Lebensmittelchemie und -technik, Nutztierforschung, Ökologie, Ornithologie, Ozeanologie, Veterinärmedizin und -pathologie, Zoologie. Der wöchentlich aktualisierte Informationsdienst, der auch in gedruckter Form und online verfügbar ist, kann auch in Kombination mit weiteren Teilbeständen der Current Contents-Reihe bezogen werden.

Sachgebiete: Biologie; Land- und Forstwirtschaft; Umweltschutz, Landschaftsgestaltung und Raumplanung

Science Citation Index / Web of Science

Berichtszeit: 1991 – 1996 (Science Citation Index CD-ROM, ab 1997 Web of Science)

Aktualisierung: Wöchentlich

Informationsanbieter: Institute for Scientific Information (ISI)

Bibliographische Datenbank

Inhaltsbeschreibung: SCISEARCH enthält Nachweise der weltweit veröffentlichten Literatur aus allen Bereichen der reinen und angewandten Naturwissenschaften, Technik und Medizin. Die Datenbank entspricht dem "Science Citation Index". Quellen sind ca. 5.900 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliographische Angaben, Referenzen, Deskriptoren und Abstracts (ab 1991, ca. 65 %).

Sachgebiete:

Chemie; Geowissenschaften; Biologie; Medizin und Pharmazie; Technik allgemein

Journals@Ovid:

Die komplette Datenbank Journals@Ovid mit den Volltexten mehrerer hundert Zeitschriften verschiedener Verlage (alphabetische Liste). Eine Einschränkung des Suchergebnisses auf die für die Uni Freiburg lizenzierten Volltexte in Journals@Ovid ist mit dem Limit "Ovid Full Text Available" möglich. Bei den nicht lizenzierten Zeitschriften sind nur die bibliographischen Angaben, im allgemeinen inklusive Abstracts und References, zugänglich.

GEOBASE

Zitertitel: GEOBASE

Berichtszeit: 1980 ff

Aktualisierung: Vierteljährlich

Informationsanbieter: SilverPlatter Information Inc.

Infotyp: Bibliographische Datenbank

Links: Kurzanleitung zu GEOBASE

Inhaltsbeschreibung: GEOBASE dokumentiert mit Kurzzusammenfassungen weltweit erscheinende Veröffentlichungen in allen Sprachen zu den Fachdisziplinen Physische Geographie, Kulturgeographie, Geowissenschaften, Ökologie, Umweltwissenschaften, Ozeanographie und Entwicklungsländer / Dritte Welt. Der Datenbestand entspricht den Geographical Abstracts, Geological Abstracts, Ecological Abstracts, International Development Abstracts, Geomechanics Abstracts und der Oceanographic Literature Review.

Ausgewertet werden mehr als 3000 Zeitschriften und über 2000 weitere Quellen wie Konferenzbände, Forschungsberichte, Serien, aber auch Monographien und Kartenwerke. Die Datenbank enthält über 770.000 Dokumente mit jährlichem Zuwachs von etwa 50.000 Literaturnachweisen.

Zu den inhaltlichen Schwerpunkten von GEOBASE gehören u.a. Geologie, Mineralogie, Umweltgeologie, Geomechanik, Geomorphologie, Bodenkunde, Hydrologie, Ozeanographie,

Meteorologie, Klimatologie, GIS, Remote Sensing, Kartographie, Ökologie, Umweltverschmutzung, Land- und Forstwirtschaft, Industrie-, Bevölkerungs- und Stadtgeographie, Ländliche Entwicklung, Raumordnung, Landschafts- und Umweltplanung, Tourismus, Dritte Welt, Verstädterung, Weltgesundheit und -ernährung, Entwicklungsstudien, Internationale Beziehungen etc.

Sachgebiete: Geowissenschaften; Land- und Forstwirtschaft; Umweltschutz, Landschaftsgestaltung und Raumplanung; Geographie und Länderkunde.

Umwelt-CD

Zitertitel: UMPLIS

Berichtszeit: 1989 ff (ULIDAT), 1979 ff (UFORDAT)

Aktualisierung: Regelmäßige Aktualisierung

Informationsanbieter: [Umweltbundesamt Berlin](#)

Infotyp: Bibliographische Datenbank

Links: [Portal zur deutschen Umweltinformation \(GEIN\)](#)

Inhaltsbeschreibung: Die Umwelt-CD ist eine Fachbibliographie des Umweltbundesamtes. Umfasst im Rahmen des Umweltplanungs- und Umweltinformationssystems (UMPLIS) die Umweltliteraturdatenbank ULIDAT (mehr als 180.000 Hinweise zu allen Sachgebieten des Umweltschutzes) und die Umweltforschungsdatenbank UFORDAT (mehr als 30.000 Hinweise zur Umweltforschung im deutschsprachigen Raum). Sachgebiete sind Abfall, Boden, Umweltchemikalien (Schadstoffe), Gefahrgut, Umweltaspekte von Land- und Forstwirtschaft, Energie und Rohstoffe, Gentechnik, Luft, Klima, Lärm etc.

Sachgebiete:

Chemie; Geowissenschaften; Biologie; Umweltschutz, Landschaftsgestaltung und Raumplanung

SwetScan

Berichtszeit: 1994 ff.

Aktualisierung: Wöchentlich

Inhaltsbeschreibung: Die Zeitschriftendaten umfassen die Inhaltsverzeichnisse von ca. 14.000 Zeitschriften. Der Inhalt ist international und multidisziplinär, d.h. aus allen Bereichen der Wissenschaft. Die Daten sind seit 1.1.1994 erfasst. Jeder Jahrgang hat eine eigene Datenbank, die zusammen ca. 11,1 Mio. Einträge umfassen (Dezember 1998). Über die Funktion "Standortsuche" können aus der Titelaufnahme des Heftes die besitzenden Bibliotheken ermittelt werden.

Die Datenbank wird wöchentlich aktualisiert, wodurch der Bestand jeweils um ca. 30.000 Sätze wächst.

Sachgebiete: Naturwissenschaften, Technik und Medizin interdisziplinär; Sozial- und Wirtschaftswissenschaften interdisziplinär; Geisteswissenschaften interdisziplinär.

A3. Suchstrategien für die verschiedenen Datenbanken

Die linke Spalte gibt die fortlaufende Nummer des Suchschrittes (jeweils eine zusammenhängende Anfrage an die Datenbank) an. Als Ergebnis wird in der rechten Spalte angezeigt, wie viele Artikel von allen in der Datenbank enthaltenen die Anforderung erfüllen. Die gefundenen Ergebnisse lassen sich mit den Booleschen Operatoren „und“ („and“) bzw. „oder“ („or“) verknüpfen. Als Ergänzung zur Suche mit kontrolliertem Vokabular (z.B MeSH-Thesaurus) wird soweit sinnvoll eine Textwortsuche durchgeführt, da trotz fest vorgegebener Regeln bei der Verschlagwortung nicht durchgängig davon auszugehen ist, dass der zutreffendste MeSH-Begriff auch tatsächlich verwendet wurde [Greenhalgh 1997]. Z.T. wird eine Trunkierung durchgeführt.

Beispiele für Datenbankrecherchen

Ovid Technologies, Inc. Email Service: Medline main database gesucht am 18.3.03

Search for: 18 and 19

Citations: 1-224

Database: MEDLINE <1966 to March Week 1 2003>

Search Strategy: Food2 18-03-03: medline main 18-03-03

- 1 exp food industry / (47565)
- 2 food chain / (614)
- 3 exp Food / (247495)
- 4 Eating / (24508)
- 5 exp Animal Feed / (41490)
- 6 Nutrition / (22766)
- 7 Food Microbiology / (12423)
- 8 drug residues / (1561)
- 9 drug resistance, microbial / or exp drug resistance, bacterial / (64904)
- 10 or / 1-8 (309032)
- 11 9 and 10 (1674)
- 12 or / 1-7 (308347)
- 13 or / 8-9 (66427)
- 14 12 and 13 (2512)
- 15 11 or 14 (2533)
- 16 limit 15 to human (790)
- 17 limit 16 to yr=1990-2003 (545)

- 18 limit 17 to (Dutch or English or French or German or Italian or Spanish) (526)
- 19 exp Antibiotics / (365067)
- 20 18 and 19 (224)
- 21 from 20 keep 1-224 (224) -> nach Elimination doppelter 218 Zitate

Ovid Technologies, Inc. Email Service

Search for: from 21 [limit 18 to (Dutch or English or French or German or Italian or Spanish)]
keep 1-54

Citations: 1-54

Database: CC / Agri,Bio,Environ Sci <1993 - 1999>

Search Strategy:

1. Spezifische Suche (stärker eingeschränkt mit food adj3 produc\$ adj3 animal\$)

- 1 antibiotic\$.mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (4349)
- 2 anti biotic\$.mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (2)
- 3 antimicrob\$.mp. (2167)
- 4 anti microb\$.mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (67)
- 5 or / 1-4 (6088)
- 6 resist\$.mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (33279)
- 7 5 and 6 (1724)
- 8 food\$.mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (40371)
- 9 residu\$.mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (19987)
- 10 (meat\$ or poultr\$ or egg\$ or cheese or honey or milk or fish\$).mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (77656)
- 11 (food\$ adj3 produc\$ adj3 animal\$).mp. [mp=abstract, title, author keywords, keywords plus] (190)
- 12 8 or 10 (106766)
- 13 7 and 12 (379)
- 14 5 and 11 (20)
- 15 6 or 9 (52263)
- 16 11 and 15 (52)
- 17 13 or 14 or 16 (425)
- 18 14 or 16 (55)

- 19 17 not 18 (370)
 - 20 limit 19 to (Dutch or English or French or german or Italian or Spanish) (364)
 - 21 limit 18 to (Dutch or English or French or german or Italian or Spanish) (54)
 - 22 from 21 keep 1-54 (54)
-

Erweiterte Datenbankrecherche

Das Suchergebnis erwies sich nach Durchsicht der gefundenen Arbeiten als zu wenig aussagekräftig; deshalb wurde eine detailliertere Suchstrategie entwickelt (hier für die Datenbank MEDLINE dargestellt).

MEDLINE-Suche <1966 to April Week 3 2003>

#	Search History	Results
1	exp food industry /	48008
2	food chain /	678
3	exp Food /	249860
4	Eating /	24742
5	exp Animal Feed /	41907
6	Nutrition /	22882
7	Food Microbiology /	12551
8	(food\$ adj2 produc\$ adj2 animal\$).mp.	488
9	or / 1-8	311423
10	drug resistance, microbial / or exp drug resistance, bacterial /	65429
11	9 and 10	1688
12	exp antibiotics /	367366
13	11 and 12	1034
14	exp case-control studies /	226972
15	exp Cohort studies /	455006
16	Cross-sectional studies /	46285
17	exp risk /	322670
18	Odds ratio /	17720
19	exp epidemiologic factors /	557416
20	cohort\$.tw.	57851
21	case control\$.tw.	24700
22	case comparison.tw.	250
23	case referent.tw.	452
24	risk\$.tw.	434703
25	(causation\$ or causal\$).tw.	27649
26	odds ratio\$.tw.	30825

27	(etiol\$ or aetiol\$).tw.	115329
28	(et or ep or ge or pc or ae or po or to or ci).fs.	3720119
29	et.xs.	3941792
30	(clinical trial or controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial).pt.	378172
31	exp clinical trials /	143888
32	Comparative Study /	1037192
33	evaluation studies.pt.	21085
34	exp Evaluation Studies /	453612
35	or / 14-34	6236050
36	Evidence-Based Medicine /	11046
37	35 or 36	6241411
38	13 and 37	774
39	(human or humans or man).mp.	8136900
40	38 and 39	339
41	limit 40 to yr=1990-2003	197
42	limit 41 to (Dutch or English or French or german or Italian or Spanish)	190
43	or / 14-27	1500011
44	or / 30-32	1359561
45	43 or 44 or 36	2564303
46	European Union /	4563
47	exp Europe /	637971
48	(euro\$ or eu).tw.	62894
49	(austria or belgium or denmark or eng or england or federal republic of germany or finland or fraance or france or germany or germany east or germany federal republic of or germany west or great britain or greece or ireland or itaiy or italy or luxembourg or netherlands or norway or poland or portugal or scotland or spain or sweden or switzerland or swtizerland or west germany).cp.	5115408
50	or / 46-49	5292109
51	42 and 45	43
52	42 and 50	129
53	review.pt.	939852
54	(comment or editorial or letter).pt.	675242
55	52 not 51	98
56	51 and 53	10
57	51 not 56	33
58	57 not 54	32
59	55 and 53	22
60	55 not 59	76
61	60 not 54	62
62	56 or 59	32
63	58 or 61	94
64	from 62 keep 1-32	32
65	from 63 keep 1-94	94

A4. Durchsuchte Datenbanken: Food, antibiotics, Doublettencheck

	Datenbank	Zeitraum, Update	Gesucht am	Anzahl Zitate	Dublettencheck mit Datenbanken
1	Medline (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: Strategie medline main daily premedline	1966-January week 2, 2003	11.2.03	283 (von 285: 2 doppelte in derselben Datenbank)	312 gesamt aus 1-3 (nach Löschen von Dubletten)
2	Medline Daily Update (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: Strategie medline main daily premedline	7.2.03	11.2.03	3	
3	Premedline (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: Strategie medline main daily premedline	7.2.03	11.2.03	28	
4-6: Neue Medline Strategie. Weitere Begriffe für Food, Bacteria und Bacterial infections weggelassen.					
4	Medline (Ovid Online Server via ReDI) andere Strategie: Word-Datei: medline main 18-03-03	<(1966) Limit: ab 1990 to March Week 1 2003>	18.3.03	218 (von 224: 6 doppelte gelöscht)	259 gesamt aus 4-6 Nach Abgleich mit 1-3: verbleiben 190
5	Medline Daily Update (Ovid Online Server via ReDI) andere Strategie: Word-Datei: medline daily 18-03-03	17.3.03	18.3.03	1	
6	Premedline (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: Strategie premedline 18-03-03	17.3.03	18.3.03	(41), davon 1 völlig irrelevant (Gabe von Antibiotika zusammen mit Food): 40	

7	Current Contents via ReDI Agri,Bio,Environ Sci Strategie Word Datei: strategie CC doc	1993-1999	18.3.03	Spez. : 54 Sens : 306	Gesamt 360 Nach Abgleich mit 1 bis 6 : 345 davon 52 spez 293 sens (zu viel)
8	Medline (Ovid Online Server via ReDI) und Medline Daily Update erweiterte Strategie: Word-Datei: strategie medline erweitert 21- 03-03 (ohne Eingrenzung auf human, dafür Studien- design, Publication Type, Europa)	1966 to March Week 2 2003 Daily Update March 19, 2003	21.3.03	76, nach Abzug v. 2 doppelten: 74	nach Abgleich mit 1-6 und 7 (spez) verbleiben 57 (Procite File medline 21- 03-03 rest)
9	Swetscan		21.3.03		
10	Medline (Ovid Online Server via ReDI) und Medline Daily Update erweiterte Strategie: Word-Datei: strategie medline food6 risk main und daily 21-03- 03	1966 to March Week 2 2003 Daily Update March 20, 2003	21.3.03	10, nach Abzug v. 1 doppelt: 9	nach Abgleich mit 1-6 und 7 (spez) und 8 verbleiben 9 (Procite File medline food6 risk rest 21-03-03)
11	Medline (Ovid Online Server via ReDI) und Medline Daily Update erweiterte Strategie: Word-Datei: strategie medline food4 bacter main und daily 25-03- 03	1966 to March Week 2 2003 Daily Update March 24, 2003	25.3.03	44	nach Abgleich mit 1-6, 7 (spez), 8 und 10 verbleiben 17 (Procite File medline food4 bacter rest main und daily 25-03-03)
12	Current Contents via ReDI Agri,Bio,Environ Sci Strategie Word Datei: strategie CC 26-03- 03.doc	1993-1999	26.3.03	216	nach Abgleich mit 1-6, 7 (spez), 8 und 10-11 und Löschen von eindeutig irrelevanten verbleiben 180 (Procite File CC rest 23- 03-03)

13	BIOSIS Previews via ReDI Strategie Word Datei: strategie Biosis 27-03-03.doc	<1990 to 2003 Week 14>	27.3.03	132	nach Abgleich mit 1-6, 7 (spez), 8 und 10-12 und Löschen von eindeutig irrelevanten verbleiben 104 (Procite File Biosis rest food3 27-03-03)
14	Web of Science Strategie Word Datei: Web of Science 31-03-03.doc	1997-2003 Week 12	31.3.03	182	Nach Abgleich mit Summe aus 1-8 und 9-13: 123 (106 aus WoS und 17 aus SCI) (Procite File SCI-WoS rest 31-03-03)
	Science Citation Index Strategie Word Datei: Web of Science 31-03-03.doc	1991-1996		30	
					Summe aus 1-8 und 9-14: 1044 Zitate Procite File: <i>Medline CC Biosis SCI alle bis 31-03-03 step14</i>
15	Geobase	1990 - Februar 2003 (Update Status 7.2.03)	1.4.03	118	Nach Abgleich mit Summe aus 1-8 und 9-14: 102 (Procite File Geobase rest 01-04-03)
<p>Summe aus 1-8 und 9-15:</p> <p>1146 Zitate</p> <p>Procite File: <i>Medline CC Biosis SCI Geobase alle bis 01-04-03 step15</i></p> <p>Davon: Review im Titel: 124 Zitate Comment im Titel: 41 Zitate</p> <p>Selektion der 1146 Zitate in Procite mit "(antibiotic* or anti-biotic*) and resist*" im Titel oder Abstract oder keyword Feld):</p> <p>664 Zitate Procite File: "antibiotic and resist.pdt"</p> <p>Davon: Review im Titel: 82 Zitate Comment im Titel: 31 Zitate</p> <p>Restliche Zitate (1146-664) in Procite noch nach ((*cin or antimicrob*) and resist and (EU or europ* or german*) gesucht (wegen Avoparcin, Vancomycin):</p> <p>84 Zitate Procite File: "nicht relevant nach selektion anti resist step15.pdt"</p>					

664 + 84 Zitate = Procite Datei „rel 84 und 664.pdt“: **748 Zitate**

Eliminierte Zitate nach Step 15: Rest: 398 Zitate: Procite Datei: „eliminiert nach step15.pdt)
 Darin Suche nach antimicrob* im Titel: **66 Zitate**. Procite File: „**antimicrob im titel von eliminierten.pdt**)
 Restliche mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht relevante Zitate: 332 Zitate, Procite File: eliminiert nach step15 ohne antimicrob im titel.pdt

16	Journals@Ovid	1990 – 03. April 03	4.4.03	21	Nach Abgleich mit 748 Zitaten 10 (Procite File journals ovid rest step16 04-04-03)
					Summe: 824 Zitate Procite File „rel 84 und 664 und 66 und jovid.pdt“

Eingrenzung der bisherigen Strategien mit Methodischem Filter: Studiendesign					
17	Medline (Ovid Online Server via ReDI) Word-Datei: medline strategie spez 28-04-03 (keine relevanten Zitate in Premedline und Medline Daily Update Update Status 28.4.03)	<1966 to April Week 3 2003>	28.4.03	30 Reviews (Procite Datei: medline spez reviews 28-04-03) 93 Articles (Procite Datei: medline spez articles 28-04-03) 11 Articles Consumer protection (Procite Datei: medline consumer protection 29-04-03)	134 Zitate (Procite Datei: medline 29-04-03)
18	Current Contents	Agri,Bio, Environ Sci 1993 -1999 Life Sci 1993-1999 Clinical Medicine 1997 -1999 Social & Behav. Sci 1997 -1999	29.4.03	76	Nach Abgleich mit Step 17: 60 Zitate (Procite Datei: CC 29-04-03)
19	BIOSIS Previews via ReDI Strategie Word Datei: strategie Biosis 29-04-03.doc	<1990 to 2003 Week 19>	29.4.03	149	Nach Abgleich mit Step 17-18: 115 Zitate (Procite Datei: biosis 29-04-03)

Internetadressen, die im Rahmen der manuellen Suche (25.3.03) eingesehen wurden:

<http://www.evz.de/food/antibiotika-futtermittel.html>

<http://www.umweltministerium.bayern.de/service/umwberat/antibiot.htm>

<http://www.3sat.de/3sat.php?http://www.3sat.de/nano/bstuecke/31348/>

http://www.pharmalink.de/internet_pharma/diesen_ordner_seiten/struktur_website/arzneimittelinfo/tam.htm:

Europa <http://dg3.eudra.org/F2/register/vreg.htm>

Schweiz http://www.vetpharm.unizh.ch/perldocs/index_t.htm

<http://dg3.eudra.org/F2/mrl/conspdf/MRL%20Consolidated%202002-11-25%20DE.pdf>

Pharmaceuticals in the EU <http://dg3.eudra.org/F2/pharmacos/docs/brochure/pharmaeu.pdf>

Maximum Residue Limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin

<http://dg3.eudra.org/F2/mrl/index.htm>

<http://bmsg.cms.apa.at/cms/gesundheit/detail.htm?thema=CH0065&doc=CMS1038843775816>

http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out50_en.html

(121 Seiten langes Paper der EU Kommission mit großem Literaturanhang)

German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance <http://www.genars.de/index-d.html>

A5. Artikel der Evidenzlevel IV und V

Level IV

Aarestrup et al. 1998; Aarestrup 1998; Abraham et al. 1998; Adesiyun et al. 1998; aid 2004; Allerberger et al 1997; Basilico et al. 2001; Bates et al. 1994; Bonora et al. 2001; Butaye et al. 2000; Campagnolo et al. 2002; Carramiñana et al. 1997(a); Carramiñana et al. 1997(b); Chauvin et al. 2002; Conedera et al. 1997; Cordano and Virgilio 1996; Cormican et al. 1997; Cruchaga et al. 2001; Curtis and Bowler 2001; Daly et al. 2000; Descheemaeker et al. 1999; Deutz et al. 1998; Donabedian et al. 2003; Endtz et al. 1991; Endtz et al. 1997; Evans and Wegener 2003; Gambarotto et al. 2001; Garau et al. 1999; Girardeau et al. 2003; Golding et al. 2001; Hakanen et al. 2003; Hatha and Lakshmanaperumalsamy 1995; Herbers et al. 1992; Heuer et al. 2002; Hollinger et al. 1999; Hoszowski and Wasyl 2001; Kelley et al. 1998; Khan and Malik 2001; Khan et al. 2002; Klein et al. 1998; Klein 2000; Kümmerer and Henninger 2003; L'Abée-Lund and Sørnum 2001; Lemcke and Bülte 2000; Mammina et al. 2002; Mårdh et al. 1978; Marre et al. 2002; Mehall et al. 2002; Millar et al. 2001; Mitema et al. 2001; Mølbak et al. 1999; Mølbak et al. 2002; Moore et al. 2001; Murphy et al. 2001; Nachamkin et al. 2002; Nair et al. 1995; do Nascimento et al. 2001; O'Brien et al. 1993; Österblad et al. 1999; Parsonnet and Kass 1987; Piddock et al. 2003; Piddock 2002; Piddock et al. 2000; Pohl et al. 1993; Ruiz et al. 1999; Sáenz et al. 2000; Schroeder et al. 2002; Schuman et al. 1989; Seyfarth et al. 1997; Shoemaker et al. 1992; Sidhu et al. 2000; Sixl et al. 1989; Smith et al. 1999; Soltani et al. 1999; Soltani et al. 2000; Tassios et al. 1997; Tauch et al. 2000; Teshager et al. 2000; Torriani et al. 2001; van den Bogaard et al. 2002; van den Braak et al. 1998; Walsh et al. 2001; Werner et al. 1997; Werner et al. 2000; Winokur et al. 2000; Wu et al. 2002

Level V

Aarestrup and Wegener 1999; Aarestrup 1999; Aarestrup 2000; Acar et al. 2000; Ahl and Buntain 1997; Alderman and Hastings 1998; Altekruise et al. 1997; Altekruise et al. 1999; Ammon and Bräunig 2003; Anadón and Martínez-Larrañaga 1999; Anderson et al. 2001; Angulo et al. 2000; Anonym 1997; Bager et al. 2000; Barber 2001; Bartlett 2003; Barton 2000; Barza 2002; Bates 1997; Bellot and Bouvarel 2000; Berche 2000; Berends et al. 2001; Bergogne-Bérézin 1998; Brandt 1999; Brown 1996; Bywater 1999; Catry et al. 2003; Cohen 2000; Collignon 1999; D'Aoust 1994; Dasen ; Davis et al. 2002; Engberg et al. 2001; Espinasse 1993; Ferber 2003; Fields et al. 1999; Franklin et al. 2001; Franz et al. 1999; Goldmann 1999; Goldsmith and Schur 2002; Gorbach 2001; Grave et al. 1999; Greenlees 2003; Greko 1999; Gustafson 1993; Hässig 1999; Hamer et al. 2002; Hammes 1998; Heinzl 1997; Hattan and Kahl 2002; Helmuth 1999; Hilbert et al. 2001; Hildebrandt 2002; Honikel

2002; Honkanen-Buzalski and Suhren 1999; Johnston 2001; Kamphues 1998; Kietzmann 2001; Kim and Thayer 1996; King and Khabbaz 2003; Kist 2002; Klein 1999; Kleter and Kuiper 2002; Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2001; Kondo and Johansen 2002; Kümmerer 2003; Kümmerer and Daschner 2003; Lack 2002; Lathers 2001; Lathers 2002(a); Lathers 2002(b); Laval 2000; Martel et al. 2001; Mayr 2001; McConnell 1996; McDermott et al. 2002; McDonald et al 1997; Mitchell and Yee 1995; Nap et al. 1992; Nolen 1999; Novick 1981; Pantosti et al. 1999; Pedersen et al. 1999; Perreten et al. 1997; Phillips 1999; Quirk 2001; Rabsch et al. 2001; Rerat 1991; Richard 1998; Riley and Wertz 2002; Robert Koch Institut (RKI) 2003; Roosen 1999; Salisbury et al. 2002; Salminen et al. 1998; Sax 2002; Schauzu 1999; Schmidt 2002; Schouten et al. 1997; Schulz and Kunz 2002; Schuster and Daschner 2002; Schwarz et al. 2001(a); Schwarz et al 2001(b); Sefton 2002; Shryock 1999; Singer 2003; Smith et al. 2003; Smith 1993; Sørum and Sunde 2001; Sørum and L'Abée-Lund 2002; Stein 2002; Stobberingh and van den Bogaard 2000; Stroh 2002; Sundin and Bender 1996; Swartz 2002; Taljański-Zygmunt et al. 1998; Tauxe 2002; Taylor 1997; Teale 2002; Teuber 2000; Teuber 2001; Teuber 2002; Teuber et al. 1999; Teuber 1999; Threfall et al. 2000(a); Threfall et al. 2000(b); Threfall 1992; Tollefson 1999; Tollefson et al. 1997; Tollefson et al. 1999; Tollefson and Miller 2000; Tollefson et al. 1998; UN Agencies (Anonym) 1998; van den Bogaard and Stobberingh 2000; van den Bogaard and Stobberingh 2001; van den Bogaard 1993; van den Bogaard et al. 1997; van den Bogaard and Stobberingh 1999; Vose et al. 2001; Wagner and Hahn 1999; Wallinga 2002; Wegener 1999; Wegener et al. 1999; Wegener et al. 1999; Werber and Bergmann 1998; Werner et al. 2000; Wheelock 2000; White 2002; White et al. 2002; Whiteley et al. 2002; WHO 2002; Witte 2000(a); Witte 2000(b); Witte et al. 1999(a); Witte et al. 1999(b); Witte et al. 2002; Witte et al. 2001; Woodford 1998

A6. Abkürzungsverzeichnis

AVO	Avoparcin
C.	<i>Campylobacter</i>
CI	confidence intervall (Konfidenzintervall)
FEDESA	European Federation of Animal Health
MRL	Maximum Residue Limits
OR	odds ratio
PFGE	Pulsfeld Gelelektrophorese
VRE	Vancomycin-resistente Enterokken
VREF	Vancomycin-resistente <i>Enterococcus faecium</i>
RR	relative risk (Relatives Risiko)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EF	<i>Enterococcus faecium</i>