

### Molekularbiologische Untersuchung

Die qPCR-Untersuchungen von Kiemenmaterial der zwei betroffenen Huchen-Bestände im Jahr 2018 ergaben in beiden Fällen einen positiven Nachweis von *Candidatus Branchiomonas cysticola* sowie in einem Fall zusätzlich von *Candidatus Clavoclamydia salmonicola*.

### Diskussion

Nach unserem Wissen sind dies die ersten Nachweise der Epitheliocystis-Erkrankung beim Huchen. Das dabei festgestellte pathologische Bild der nekrotisierenden und hyperplastischen Kiemenentzündung mit Läsionassoziierten Epitheliocystis-Strukturen entspricht der Beschreibung von Epitheliocystis beim Atlantischen Lachs (Mitchell et al. 2013). Mittels histopathologischer Untersuchung konnten wir die Epitheliocystis-Erkrankung beim Huchen bereits 2014 nachweisen. Anhand der Nachweise von *Candidatus Branchiomonas cysticola* und *Candidatus Clavoclamydia salmonicola* konnten Krankheitserreger nachgewiesen werden, welche in Norwegen (Toenshoff et al. 2012) und Schottland (Munro, pers. Mitteilung.) mit multifaktoriellen Kiemenerkrankungen

beim Atlantischen Lachs in Verbindung gebracht werden. Beim Huchen spielen möglicherweise Kiemen-Amöben im Rahmen von Co-Infektionen eine Rolle, wenn auch diese nicht in allen Fällen nachgewiesen werden konnten. Eine zusätzliche Beteiligung von Viren am Krankheitsgeschehen kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, wobei zumindest das beim Atlantischen Lachs vorkommende, Kiemenerkrankungen auslösende Salmon gill poxvirus bei Probenmaterial aus dem Jahr 2018 nicht nachweisbar war. Andere fischpathogene Bakterien, insbesondere Flavobakterien, scheinen sehr wahrscheinlich keine Rolle zu spielen.

Bei anderen in Bayern gehaltenen Süßwassersalmoniden-Arten ist die Epitheliocystis-Erkrankung nach unseren eigenen Untersuchungen bisher nicht in Erscheinung getreten. Stressfaktoren wie Umsetzen, Temperaturschwankungen und Laichzeit scheinen einen Ausbruch der Krankheit bzw. die Schwere des Verlaufs zu begünstigen. Leider fehlen noch wichtige Erkenntnisse zu Übertragungswegen, zum Vorkommen des Erregers in Teichwirtschaften und Freigewässern, einer potentiellen Gefahr für wildelebende Huchen,

stummen Trägern (Carriern), möglichen Vorbeugemaßnahmen und wirksamen Behandlungsmöglichkeiten.

Beim Beobachten der beschriebenen Kiemensymptomatik bei Huchen rufen wir daher auf, mit dem Fischgesundheitsdienst Kontakt aufzunehmen, um die Erkrankung näher zu untersuchen zu können. Im Rahmen eines 2019 laufenden Projektes zur Aufklärung neuartiger Krankheitsbilder kann dies unter bestimmten Voraussetzungen ohne anfallende Kosten durchgeführt werden.

### Danksagung

Unser Dank gilt der Abteilung Histologie des TGD für die exzellente Diagnostik und technische Arbeit sowie Marine Scotland Science für die Durchführung der PCR-Untersuchungen. Für die finanzielle Förderung des Projektes gilt unser besonderer Dank dem Bayerischen Staatsministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten sowie dem Landesfischereiverband Bayern e.V.

### Literatur beim Verfasser

## Antibiotikaeinsatz in der Fischzucht – Was ist zu beachten?

Dr. Peter Scheinert, Fischgesundheitsdienst Bayern

Die Behandlung von Fischen ist heutzutage für Tierärzte eine ebenso gängige Tätigkeit wie die therapeutischen Maßnahmen in anderen Tierbeständen. Besonders im Sommer, wenn aufgrund der höheren Wassertemperaturen bakterielle Erkrankungen, wie z.B. die Furunkulose oder die Rotmaulseuche, in Fischbeständen ausbrechen, müssen die erkrankten Bestände mangels geeigneter Impfstoffe oft mit Antibiotika behandelt werden. Beim Einsatz von Antibiotika beim Fisch sind jedoch sowohl vom Tierarzt als auch vom Fischzüchter einige Besonderheiten zu beachten.

Der Einsatz von Antibiotika muss auf der sorgfältigen Untersuchung einer repräsentativen Anzahl von Fischen des Bestandes basieren. Wesentlich sind dabei bestandspezifische Faktoren, die durch regelmäßige Besuche des den Tierbestand betreuenden Tierarztes erhoben werden. Es ist die Pflicht des Tierarztes darauf zu achten, dass die tierärztlichen Behandlungsanweisungen vom Fischzüchter genau umgesetzt werden. Antibiotika dürfen grundsätzlich nur bei bakteriellen Infektionen nach einem erfolgten Antibiogramm eingesetzt werden. Falls keine eindeutige ätiologische Diagnose zu stellen ist, kann die Auswahl einzusetzender Antibiotika aufgrund von bestandspezifischen Erfahrungen erfolgen, wenn entsprechende Erkenntnisse zum Gesundheitsstatus des Tierbestandes und über Ergebnisse vorausgegangener Antibiogramme vorliegen.

Die Dosis, die Therapiedauer, die Art der Verabreichung und die Wartezeit werden vom Tierarzt festgelegt. Die Einhaltung der Wartezeit bis zum Verkauf der Fische als Lebensmittel liegt jedoch in der Verantwortung des Fischzüchters.

Um Rückstände in Lebensmittel, die von Tieren gewonnen werden, zu vermeiden, ist die Handhabung, Verschreibung und Verabreichung von Antibiotika gesetzlich streng geregelt. Bevor ein Tierarzneimittel für Lebensmittel liefernde Tiere zugelassen wird, werden die Sicherheit der arzneilich wirksamen Substanzen und der möglichen Rückstände in Lebensmitteln untersucht und Höchstmengen bestimmt. In der EU werden für alle Wirkstoffe, die bei Lebensmittel liefernden Tieren eingesetzt werden sollen, Grenzwerte für Rückstände in Lebensmitteln festgelegt. Diese Rückstandshöchstmengen dürfen in Milch, Eiern, Honig sowie den tierischen Geweben (Fleisch, Innereien, Haut, Fett) zum Zeitpunkt des Gewinnens als Lebensmittel bzw. des Schlachtens nicht überschritten werden. Wartezeiten werden für alle essbaren Gewebe und tierische Produkte festgesetzt, für die zuvor Höchstmengen bestimmt wurden. Die Wartezeit hängt dabei nicht nur vom Wirkstoff selbst, sondern wesentlich auch von der Zusammensetzung der verwendeten Hilfsstoffe, der Darreichungsart und der Art und Dauer der Anwendung ab. Das Ausscheidungsverhalten eines Wirkstoffes wird in speziellen

Rückstandsstudien geprüft. Die Festsetzung von Wartezeiten erfolgt nach strengen Regularien im Zulassungsverfahren.

Aber wie ist die Wartezeit definiert? Als Wartezeit wird der Zeitraum angesehen, der nach der letzten Verabreichung eines Arzneimittels an ein Tier oder in diesem Fall an einen Fischbestand bis zum Zeitpunkt der Herstellung von Lebensmitteln aus diesem Tier einzuhalten ist und der gewährleistet, dass eventuelle Rückstände bestimmte Höchstmengen für arzneilich wirksame Stoffe nicht überschreiten. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Verbraucher von Nahrungsmitteln tierischer Herkunft nicht durch Arzneimittelrückstände geschädigt werden. Nach Ablauf der Wartezeit sollen die Lebensmittel keine gesundheitsschädigenden Rückstände mehr enthalten. Über den Schutz des Verbrauchers hinaus gewährleistet die Einhaltung der Wartezeiten sowohl dem behandelnden Tierarzt als auch dem Tierhalter, dass die produzierten Lebensmittel keine unerlaubten Rückstände mehr enthalten.

Die Behandlung von Nutzfischen erfordert daher Spezialkenntnisse in der Aquakultur. Bei der Verabreichung von Arzneimitteln stehen bei Fischen meist Bestandsbehandlungen im Vordergrund. Hierbei müssen Antibiotika in der Regel möglichst über das Futter appliziert werden. Im Einzelfall können beispielsweise bei Jungfischen auch Badebehandlungen durchge-

führt werden. Um den Stoffeintrag in die Umwelt zu vermeiden, sollten diese nur in Behältern mit möglichst geringem Volumen durchgeführt werden.

Aufgrund der geringen Anzahl an für Fische zugelassenen Tierarzneimitteln ist es in der Regel notwendig, für andere Tierarten zugelassene Arzneimittel umzuwidmen. Werden Arzneimittel umgewidmet, so wie es aufgrund des Therapienotstandes meistens bei der Behandlung von Fischbeständen der Fall ist, gelten rechtlich vorgeschriebene Mindestwartezeiten. Bei der Umwidmung übernimmt der Tierarzt die Verantwortung für die Wirksamkeit und die Unschädlichkeit des Arzneimittels.

Ist ein Arzneimittel nicht explizit für Fische zugelassen, wird die Wartezeit bei der Umwidmung durch die sogenannten Tagesgrade berechnet. Eine Wartezeit von 500 Tagesgraden ist beim Fisch vorgeschrieben. Unter Tagesgrad versteht man eigentlich in der Fischerei die Zeit von der Befruchtung des Eis bis zum Schlupf des Brütlings. Die Entwicklung des Brütlings bis zum Schlupf ist stark temperaturabhängig. Wegen der Berücksichtigung der Temperaturabhängigkeit sind die sogenannten Tagesgrade auch für die Berechnung der Wartezeit verwendet worden.

Die Wartezeit eines Medikaments beim Fisch wird daher wie folgt ermittelt:

$$500/T = N$$

Dabei ist T die mittlere Wassertemperatur in °C während der Behandlung und N die Anzahl der Wartezeit in Tagen, d.h. werden z.B. Forellen bei 10°C mit einem umgewidmetem Medikament behandelt, beträgt die Wartezeit  $500/10 = 50$  Tage.

Das bedeutet für die Berechnung der Wartezeit, dass höhere Wassertemperaturen die Wartezeit verringern. Bei der Festlegung von Wartezeiten treten somit bei Fischen, die der Lebensmittelgewinnung dienen, Besonderheiten auf. Fische sind wechselwarme Wirbeltiere, deren Körpertemperatur von der Umgebungstemperatur abhängt. Da die überwiegende Mehrzahl der Tierarzneimittel nach aufwendigen und teuren Zulassungsverfahren für Säugetiere oder Geflügel mit konstanter Körpertemperatur produziert wird, können die angegebenen Wartezeiten bei der Behandlung von Fischen nicht direkt übernommen werden. Die Geschwindigkeit des Abbaus und die Verstoffwechslung sind temperaturabhängig und somit bei Säugetieren und Vögeln mit konstanter Körpertemperatur in klinischen Studien gut nachweis- und berechenbar. Bei Fischen kann dagegen die Wartezeit nach einer Behandlung bei einer Wassertemperatur von beispielsweise 8°C durch einen temperaturbedingten verlangsamteten Stoffwechsel länger notwendig sein als bei einer Behandlung bei 18°C. Ebenso sind fischartige Unterschiede in der Geschwindigkeit des Abbaus zu vermuten. Durch die 500 Tagesgrade sollte ein Sicherheitspuffer zur Einhaltung der Rückstandshöchstmengen vorhanden sein.

Wie zwei Fälle aus der Praxis des Fischgesundheitsdienstes zeigen, sind die Angaben trotzdem mit Vorsicht zu genießen und können zu Fehlinterpretation und zu massiven Unannehmlichkeiten führen. Bei einem Betrieb wurden im vergangenen Jahr nach einem Zukauf von Speisefischen im Rahmen einer amtlichen Rückstandskontrolle Sulfonamid-Rückstände festgestellt. Sie lagen jedoch unterhalb des gesetzlich vorgeschriebenen Grenzwertes. Trotzdem war der Betrieb infolgedessen Gegenstand eines möglichen lebensmittelrechtlichen Straftatbestandes aufgrund vermuteter, unerlaubter Arzneimittelanwendung bzw. Nichteinhaltung der Wartezeit. Bei weiteren untersuchten Proben konnten jedoch keine weiteren Rückstände nachgewiesen werden und die Ermittlungen wurden eingestellt.

Im zweiten Fall kaufte ein Fischhändler eine Tonne Saiblinge im benachbarten Ausland und hälterte sie zum Verkauf wenige Tage in seiner Anlage. In dieser Zeit erfolgte ebenfalls eine Lebensmittelkontrolle im Rahmen des Nationalen Rückstandskontrollplans durch die zuständige Veterinärbehörde, bei der in den zum Verzehr angebotenen Saiblingen eine Restmenge von Enrofloxacin festgestellt wurde. Die Anlage wurde nach dem Testergebnis sofort gesperrt, das Anwesen auf illegal erworbene Arzneimittel durchsucht und ein Bußgeld eingefordert. Da weder Arzneimittel gefunden und die Fische nachweislich nicht tierärztlich auf seinem Anwesen behandelt wurden und bei der Rückrechnung die festgestellte minimale Restmenge 110 µg/kg (10 µg/kg über dem vorgeschriebenen Grenzwert) gegen eine kürzliche Behandlung sprach, wurde dem Fischhändler nach dem juristischen Grundsatz „in dubio pro reo“ das Bußgeld erlassen. Er wurde jedoch schriftlich verwahrt mit dem Hinweis, er habe die Pflicht sich beim Kauf zu vergewissern, dass bei den erworbenen Fischen auch nach einer eventuellen Behandlung die Wartezeit eingehalten wurde. Was war passiert?

Die Fische sind behandelt und die Wartezeit nach der vorgeschriebenen Formel mit 500 Tagesgraden eingehalten worden. Aber anscheinend lässt sich nach wissenschaftlichen Untersuchungen die Tagesgrad-Formel nicht bei jedem Antibiotikum sicher anwenden. Nach Literaturrecherchen wurde von Lucchetti et al. (2004) die Wartezeit von Enrofloxacin und dessen Metabolit Ciprofloxacin bei der gängigen Behandlungsdosis von 10mg/kg Fisch/Tag bei der Regenbogenforelle überprüft. Nach 500 Tagesgraden konnten bei einem vorgeschriebenen Rückstandshöchstwert von 100 µg/kg jedoch noch 170 µg/kg Enrofloxacin im Gewebe nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass die Wartezeit von 500 Tagesgraden schlicht nicht ausreicht, um den Rückstandshöchstwert von 100 µg/kg zu unterschreiten. Aufgerechnet müsste die Wartezeit auf 816 Tagesgrade erhöht werden. Durch das Problem des Therapie-notstands kann es also durchaus vorkom-

men, dass bei der Umwidmung eines neuen Antibiotikums nach der üblichen Wartezeitformel ebenfalls unzureichende Wartezeiten errechnet werden.

Zusätzlich Brisanz lieferte in dieser Angelegenheit die Tatsache, dass Enrofloxacin in Deutschland als Reserveantibiotikum gelistet ist. Sogenannte „antibiotische Reservemittel“ (insbes. Fluorchinolone und Cephalosporine der 3. und 4. Generation) dürfen nur nach strenger Indikationsstellung zur Therapie von Einzeltieren und erkrankten Tiergruppen angewendet werden und nur, wenn nach erfolgtem Resistenztest diese als letzte Option bei Versagen aller Alternativen verwendet werden sollten. Diese Antibiotika sind eine wichtige therapeutische Reserve gegen multiresistente Keime und um mögliche Resistenzbildungen zu verhindern, sollte der Einsatz in der Tiermedizin bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, vermieden werden. Die Verfügbarkeit dieser Antibiotika ist in der Humanmedizin für Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen von lebenswichtiger Bedeutung (z.B. MRSA-Infektionen durch Methicillin/Oxacillinresistente Staphylokokken).

Die Einhaltung der Wartezeit wird durch den Nationalen Rückstandskontrollplan durch die amtliche Lebensmittelkontrolle der zuständigen Veterinärbehörden überwacht. Der Nationale Rückstandskontrollplan für Lebensmittel tierischen Ursprungs ist ein seit 1989 durchgeführtes Programm, in dem Lebensmittel tierischer Herkunft auf Rückstände unerwünschter Stoffe untersucht werden. Das in Deutschland vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit koordinierte Programm wird in der Europäischen Union nach einheitlichen Maßstäben durchgeführt. Bei Verdacht haben Amtstierärzte das Recht, Grundstücke und Betriebsräume zu betreten, zu besichtigen und im notwendigen Umfang Proben zu entnehmen. Der Tierhalter hat die Überwachungsmaßnahmen zu dulden und dabei unterstützend mitzuwirken. Dazu gehören z.B. Räume und Behältnisse zu bezeichnen und zu öffnen, Auskünfte zu erteilen, Nachweise über die Anwendung von Arzneimitteln (Bestandsbuch) vorzulegen und die Entnahme von Proben zu ermöglichen.

Verstöße gegen die aufgeführten Bestimmungen können mit einer Freiheitsstrafe von bis zu drei Jahren, in besonders schweren Fällen von bis zu 10 Jahren, und mit Geldbußen von bis zu 25.000 Euro geahndet werden. Das Strafmaß zeigt deutlich, dass Staat und Gesellschaft eine besondere Sorgfalt von Tierhaltern und Tierärzten bei der Anwendung von Arzneimitteln bei Lebensmittel liefernden Tieren verlangen. Diese Verantwortung für die Gesundheit von Tier und Mensch sollte für alle Beteiligte, für Tierärzte und Fischzüchter, Veranlassung sein, die rechtlichen Bestimmungen penibel einzuhalten.

Literatur beim Verfasser erhältlich