

Folgen des massenhaften Einsatzes von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin

Dr. med. Angela Spelsberg, S.M.

Epidemiologin, Ärztliche Leiterin Tumorzentrum Aachen e.V.

Stellv. Leiterin der AG Gesundheit, Transparency International Deutschland e.V.

**Gutachten im Auftrag der Bundestagsfraktion
Bündnis 90/Die Grünen**

Inhalt	Seite
Zusammenfassung	3
Leitfragen:	
1. Wie lässt sich die Resistenzentwicklung der letzten Jahrzehnte darstellen (auch im internationalen Vergleich)?	
1.1. Epidemiologie der Antimikrobiellen Resistenz:	7
1.1.a. Surveillance der Antibiotikaresistenz	10
1.1.a.1. Surveillance in Deutschland:	13
Resistenzentwicklung im zeitlichen Verlauf	
2. Wie ist aktuell und im Vergleich zur Vergangenheit der Erfolg antibiotischer Behandlungen in der Humanmedizin einzuschätzen- gerade auch mit Blick auf die besonders wichtigen so genannten Reserveantibiotika?	
2.1. Systematik der Antibiotikaklassen	21
2.2. Konsequenzen der wachsenden antimikrobiellen Resistenz für die Humanmedizin	24
2.2.a. Surveillance des Antibiotikaverbrauchs	25
2.2.a.1. Humanmedizin	25
2.2.a.2. Veterinärmedizin	27
3. Welchen Anteil an der Resistenzentwicklung hat der Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung?	32
Literatur	35

Zusammenfassung

Die antimikrobielle Resistenz (AMR) wird heute als eines der wichtigsten Public Health Probleme angesehen. Viele Mediziner und Public Health Experten warnen mittlerweile vor einem sich durch die ungebremste Zunahme der Resistenzentwicklung abzeichnenden „postantibiotischen Zeitalter“. Die Konsequenzen dieser zunehmenden Gefahr, Infektionserkrankungen gerade bei verbreiteten Infektionserregern nicht mehr behandeln zu können, betreffen in Deutschland schon jetzt jährlich zwischen 10.000 und 30.000 Patienten. Sie sterben an Infektionen im Krankenhaus, die oftmals durch multiresistente Keime verursacht werden, d.h. hier helfen keine Antibiotika mehr bzw. die noch wirkenden Antibiotikagruppen wurden nicht rechtzeitig identifiziert und eingesetzt.

Wer ist betroffen und wie werden die Keime übertragen?

Die in der Zwischenzeit vorliegenden epidemiologischen Daten zur Entwicklung der Antibiotikaresistenz zeigen eine weltweit zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger bei Mensch und Tier. Besonders problematisch bei der Vielzahl der unterschiedlichen antibiotika-resistenten Keime sind die sogenannten Extended-Spectrum-Lactamase (ESBL)-bildenden Bakterien. Sie sind multiresistent und eine Vielzahl der unterschiedlichen Antibiotikagruppen bleiben hier wirkungslos. 4-8% - der Bevölkerung tragen mittlerweile die besonders problematischen Keime in sich. Somit sind bis zu 6,4 Millionen Deutsche betroffen, die davon in der Regel nichts ahnen. Übertragungsweg ist neben dem direkten Kontakt zu den Tieren, z.B. in der Tiermast, der Konsum von belasteten Lebensmitteln, insbesondere Fleisch. Gerade beim Verzehr von rohem Fleisch wie Mett oder Tartar, gelangen die Keime in den Magen-Darm Trakt, wo sie die Resistenzgene auch auf andere Darmbakterienstämme übertragen können. Solange der Mensch gesund ist, hält das Immunsystem die Erreger unter Kontrolle. Problematisch wird es erst, wenn bestimmte Krankheiten auftreten.

Eine andere antibiotika-resistente Gruppe sind die Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) -Keime. Sie kommen mit den unterschiedlichen Resistenzen in fast jedem größeren Massentierhaltungsstall vor. Problematisch sind diese Keime insbesondere für Menschen mit direktem Kontakt zu den Tieren, also Landwirten und Tierärzten. 86 % dieser Menschen, die in MRSA positiven Schweineställen arbeiten, tragen ebenfalls die resistenten Bakterien. In den Niederlanden müssen Landwirte und andere in der Tiermast exponierte Personen deswegen ein gesondertes Aufnahmeverfahren in Krankenhäuser durchlaufen, damit sich die Keime nicht in den Kliniken festsetzen.

Was sind Folgen heute und mögliche in der Zukunft?

Viele stationäre Therapieverfahren wie z.B. Operationen, Organtransplantationen, Knochenmarkspenden, aber auch Chemotherapien oder Bestrahlungen bei Krebspatienten sind mit hohem Infektionsrisiko verbunden. Sie müssen daher sehr oft durch antibiotische Begleittherapien abgesichert werden. Wenn hier Antibiotika

nicht mehr im vollen Umfang wirken können, steht das Leben von immer mehr Menschen auf dem Spiel.

Problematisch sind zunehmend auch Wundentzündungen, die häufigste Komplikation nach einer Operation, speziell bei Eingriffen an Darm, Blutgefäßen, Herz, Niere, Prostata und bei Hüftgelenksprothesen nach Oberschenkelhalsbrüchen. MRSA Keime findet man oft auf der Haut und sie gelangen schnell in offene Wunden. Postoperative Infektionen mit MRSA Keimen treten durchschnittlich bei 2 bis 7% aller Wundinfektionen je nach Operationsart auf. Wertvolle Zeit verstreicht, wenn die Standard-Antibiotika nicht wirken. So wird die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus verdoppelt und wiederholte stationäre Wiederaufnahmen sowie eine erhöhte postoperative Sterblichkeit verursacht.

Immer häufiger muss man dann auf sogenannte Reserve-Antibiotika ausweichen, die eigentlich nur in Ausnahmefällen verabreicht werden sollen. Diese haben aber oft starke Nebenwirkungen. Mittlerweile ist sogar ein deutlicher Anstieg gramnegativer Krankenhauserreger zu beobachten, die auch gegen Reserveantibiotika aus der Klasse der Carbapeneme resistent sind. Breitbandantibiotika aus der Gruppe der Carbapeneme blieben lange vor Resistenzen verschont. Keime, die gegen dieses Antibiotikum resistent sind, sind gleichzeitig gegen fast alle anderen antimikrobiellen Wirkstoffe resistent. Besonders bedenklich ist, dass nun schon in einigen Schweineställen Carbapenem-resistente Keime gefunden wurden.

Schon empfehlen aktuelle onkologische Leitlinien, die vormals üblichen Breitspektrum-Antibiotika bei bestimmten Indikationen nicht mehr einzusetzen, um einer weiteren Massierung der Resistenzbildung entgegenzuwirken mit dem Risiko des eingeschränkten Infektionsschutzes beim jeweils Betroffenen. Die künftige Durchführbarkeit von operativen Verfahren insgesamt oder invasiven lebensnotwendige Therapien für Menschen, deren Immunsystem akut oder dauerhaft geschwächt ist (z.B. bei Krebs) steht durch die zunehmende Antibiotikaresistenz auf dem Spiel. Diese realistische Gefahr ist bislang kaum in das öffentliche Bewusstsein vorgedrungen. Es sterben Menschen in diesem Land durch eigentlich beherrschbare Infektionskrankheiten – diese Entwicklung wird sich weiter verschärfen.

Was sind die Ursachen?

In Deutschland werden jährlich 816 Tonnen Antibiotika in der Humanmedizin und mehr als doppelt so viel (1706 Tonnen) in der Veterinärmedizin eingesetzt.

Es ist seit langem wissenschaftlicher Konsens, dass der veterinär-medizinische Einsatz von Antibiotika in der industriellen Tiermast für die Entstehung und Verbreitung der Antibiotikaresistenz von bei Mensch und Tier verbreiteten Haut- oder Darmkeimen eine entscheidende Rolle spielt. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse von Genom-Analysen (whole genome sequencing, WGS) konnten zeigen, dass resistente Keime von verschiedenen Tierarten direkt auf die auf demselben Hof lebenden Menschen übertragen wurden und bei ihnen schwere Infektions-erkrankungen auslösten.

Laut Studie des Landes NRW aus 2011 wurden 91,6% der Hühner in 184 untersuchten Betrieben in ihrem ca. 32-Tage kurzen Leben durchschnittlich 2,6 mal mit Antibiotika behandelt, wobei 8 Wirkstoffe zum Einsatz kamen. Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Das zeigt: Die industrielle Produktion großer

Mengen preisgünstigen Fleisches braucht zwingend den Einsatz von Antibiotika. Bei der Größe der Herden ohne Auslauf und der Dichte der Bestände sind Masseninfektionen vorprogrammiert, die man vorbeugend durch Antibiotika behandeln muss, will man keinen Totalverlust im Stall erleiden.

Die nun vorliegenden Antibiotikaverbrauchsdaten (DIMDI) aus Deutschland zeigen sehr anschaulich, dass in Regionen mit intensiver Massentierhaltung besonders viele Antibiotika eingesetzt werden. Dazu gibt es zunehmend epidemiologische Befunde, dass es in diesen Gegenden zu einem höheren Anteil sogenannter livestock (tierassoziiertes) antibiotika-resistenter Krankenhausinfektionen z. B. mit MRSA kommt.

Was kann getan werden?

Tiermast: Der massenhafte Einsatz von Antibiotika bei gesunden Tieren in der Tiermast muss beendet werden, denn dieser ist eine Hauptursache für die Entstehung und Verbreitung der antimikrobiellen Resistenz von bei Mensch und Tier vorkommenden Bakterienstämmen. Klare Zielvorgaben für eine schrittweise Reduktion innerhalb der nächsten 5 Jahre (z.B. auf 50% des aktuellen Verbrauchs) sind dringend notwendig, um die drohende Katastrophe des „postantibiotischen Zeitalters“ abzuwenden.

Die veterinärmedizinische Anwendung der für den Menschen überlebenswichtigen Reserveantibiotika sollte verboten bzw. besser reguliert werden. Erfahrungen aus Ländern wie Niederlande, Dänemark und Frankreich zeigen, dass ein Bann der Reserveantibiotika in der Tiermast durchsetzbar ist. Da auch immer mehr Tiere gegen die Standard-Antibiotika resistent sind, wird verstärkt auf diese Notfallmedikamente ausgewichen. Hier beginnt ein Teufelskreislauf der Resistenzen, der sich früher oder später auch auf den Menschen übertragen wird. Erste annähernd omni-resistente Keime in Schweinebeständen wurden schon gefunden.

Wer die Massenmedikation der Tiere beenden will, muss die industrielle Haltung von Tieren mittelfristig überwinden. Studien haben klar gezeigt, dass das Keimvorkommen in kleineren ökologisch-bäuerlichen Tierhaltungen deutlich geringer ist als in Großtierbeständen.

Die bisherigen Maßnahmen der Bundesregierung (z.B. Vorschriften im Arzneimittelgesetz im Bezug auf die Reserveantibiotika) oder auf der EU-Ebene zielen dahingegen zu kurz. Für die notwendigen Veränderungen ist ein öffentlicher Diskurs notwendig über die Zusammenhänge zwischen industrieller Massentierhaltung mit dem dafür erforderlichen massenhaften Antibiotika-Einsatz und den Auswirkungen auf die Entstehung und Verbreitung von multiresistenten Erregern.

Humanmedizin und Veterinärmedizin: Die richtige Antibiotika-Anwendung (nur wenn notwendig und in der korrekten Dosierung und Dauer) sollte auf der Basis evidenz-basierter Leitlinien erfolgen. Dabei sollte anstelle der heute üblichen empirischen Antibiotikaverordnung der mikrobiologische Keimnachweis zur Steuerung der Antibiotikatherapie treten, wie dies in Holland der Fall ist. Schon

während des Studiums, aber auch während der Ausübung der ärztlichen Praxis sollte den Human- und Veterinärmedizinern der verantwortliche Umgang mit Antibiotika intensiv vermittelt werden.

Öffentlichkeit: Regionale antibiotische Verbrauchsdaten sollten mit der Verbreitung resistenter Erreger in Tiermastbetrieben und Fleischproben sowie mit den epidemiologischen Daten zur Häufigkeit multiresistenter Keimnachweise beim Menschen und durch sie verursachte Infektionen im ambulanten und stationären Bereich von den zuständigen Stellen regelmäßig erhoben und veröffentlicht werden. Die Öffentlichkeit sollte ebenso regelmäßig über den Zusammenhang zwischen nicht indizierter oder nicht korrekter Antibiotikaeinnahme bei Mensch und Tier und der Gefahr der antimikrobiellen Resistenzentwicklung informiert werden.

FAZIT: Die Vertretbarkeit der gegenwärtigen Bedingungen in der Tiermast ist angesichts der erheblichen Gesundheitsrisiken für Mensch und Tier durch die fortschreitende antimikrobielle Resistenzentwicklung insbesondere bei ESBL- und MRSA-Keimen dringend neu zu bewerten.

1. Wie lässt sich die Resistenzentwicklung der letzten Jahrzehnte darstellen (auch im internationalen Vergleich)?

1.1. Epidemiologie der Antimikrobiellen Resistenz

Die antimikrobielle Resistenz (AMR) wird mittlerweile als eines der wichtigsten Public Health Probleme angesehen¹. In Deutschland wurde die Häufigkeit von Krankenhausinfektionen 2006 auf 400.000 bis 600.000 pro Jahr geschätzt², daran verstarben im Durchschnitt 2,9% oder 10.000 bis 15.000 Patienten. Aktuelle Berechnungen gehen von einem Anstieg auf 700.000 nosokomiale Infektionen und 30.000 darauf zurückzuführende Todesfälle pro Jahr in Deutschland aus³. In den USA wurden 100.000 jährliche Todesfälle durch Krankenhausinfektionen ermittelt, von denen etwa 70 Prozent durch antibiotikaresistente Bakterien verursacht sein sollen⁴. Das Europäische Center for Disease Control and Prevention hat allein für fünf antibiotikaresistente Bakterienarten (Methicillin-Resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistenter *Enterococcus faecium* (E. faecium), 3. Generation cephalosporin-resistenter *Escherichia coli* (E.coli), 3. Generation cephalosporin-resistente *Klebsiella pneumoniae* (K.pneumoniae) und carbapenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) für das Jahr 2007 383.000 Erkrankungsfälle und eine Übersterblichkeit von 20.000 Todesfällen geschätzt (Tabelle 1).

Table 1.1 Estimated annual burden due to selected antibiotic-resistant bacteria in European Union Member States, Iceland and Norway, 2007

Antibiotic-resistant bacteria	No. cases of infection*	No. extra deaths	No. extra hospital days
Antimicrobial resistant Gram-positive bacteria			
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	171 200 (12%)	5400 (37%)	1 050 000 (16%)
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	18 100 (9%)	1500 (28%)	111 000 (22%)
Antimicrobial resistant Gram-negative bacteria			
3 rd generation cephalosporin-resistant <i>Escherichia coli</i>	32 500 (27%)	5100 (52%)	358 000 (27%)
3 rd generation cephalosporin-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 900 (27%)	2900 (52%)	208 000 (27%)
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	141 900 (3%)	10 200 (7%)	809 000 (3%)

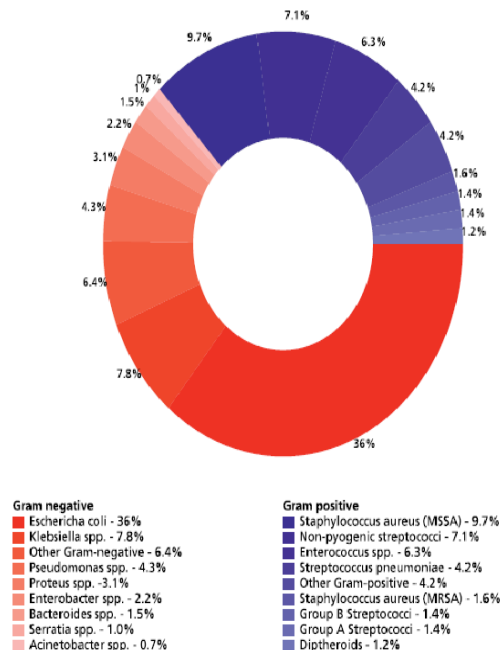
* Bloodstream infections, lower respiratory tract infections, skin and soft tissue infections, and urinary tract infections. Numbers in parentheses indicate percentage bloodstream infections.

Source: Adapted from ⁸ with permission.

Quelle: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and European Medicines Agency (EMA). ECDC/EMA Joint Technical Report — *The bacterial challenge: time to react*. Stockholm, 2009 (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf, accessed January 9, 2012) zitiert nach: The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action, WHO 2012. http://wholibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf¹

Im jüngsten Chief Medical Officer's Report aus Großbritannien sind gram-negative Enterobakterien mittlerweile die häufigsten Erreger von Krankenhaus-Infektionen.⁵ Der Anteil der allein durch E. coli verursachten Infektionen der Blutbahn (Sepsis) betrug 36% (Abbildung 1).

Figure 5.1: Organisms causing Blood Stream Infections in adults in England, Wales and Northern Ireland, April 2011-March 2012



Source: HPA, English National Point Prevalence Survey on Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Use, 2012; Health Protection Agency, England, 2012. Note: excludes 13,206 episodes of bacteraemia with coagulase negative staphylococci.

Chief Medical Officer's Report 2011

Der Bericht schätzt, dass von den etwa 50.000 Patienten pro Jahr (UK ohne Schottland) mit einer durch E. coli oder anderen gram-negativen Keimen verursachten Bakteriämie bei 15% eine Infektion mit multiresistenten Erregern vorliegt. Von den über 5000 gram-negativen Sepsis-Todesfällen tritt die Hälfte bei multiresistenten gram-negativen Infektionen auf. Lediglich 1,6% der Bakteriämien wurden durch gram-positive MRSA verursacht.⁵

In einer 2011 veröffentlichten europaweiten Untersuchung der Sterblichkeit und der Länge des Krankenhausaufenthaltes bei Blutbahninfektionen durch multiresistenten E.coli und MRSA wurde eine Verdoppelung des Sterberisikos bei Infektion mit resistenten Erregern im Vergleich zu antibiotika-empfindlichen Keimen (Methicillin-Sensiblen Staph. aureus, MSSA und 3.Generation Cephalosporin-empfindlichem E.coli, G3SEC) gefunden (Tabelle 2)⁶.

Tabelle 2. Adjustierte Odds Ratios (OR) der 30-Tage Sterblichkeit und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (excess length of hospital stay) in Tagen bei Methicillin-Resistentem (MRSA) and Methicillin-Susceptible (MSSA) *S.aureus* and 3.Generation Cephalosporin-Resistentem (G3CREC) and Cephalosporin-Susceptible (G3CSEC) *E. coli* Bakteriämien und die daraus abgeleitete Anzahl der benötigten Exponierten für einen zusätzlichen Todesfall (excess death) (NNE) und 95% Confidenz-Intervalle (95% CI)⁶.

Bakteriämie	Adj. OR (95% CI)	NNE (95% CI)	Krkhs.Aufenthalt (95% CI) (Tage)
MRSA	4.4 (2.6-7.0)	4.9 (3.4-9.2)	9.2 (5.2-13.5)
MSSA	2.4 (1.7-3.3)	11.2 (7.4-20.0)	8.6 (6.8-10.4)
G3CREC	4.6 (1.7-12.3)	6.3 (2.6-25.2)	7.9 (3.5-13.0)
G3CSEC	1.9 (1.4-2.5)	18.9 (11.1-35.7)	2.9 (1.7-4.0)

Für Deutschland wurden in dieser Studie 2.500 Fälle von MRSA Bakteriämien oder eine Inzidenz von 3 pro 100.000 geschätzt, bei multiresistentem *E.coli* waren es 1.921 Fälle oder eine Inzidenz von 2.3 pro 100.000 Bevölkerung. Diese Zahlen sind wahrscheinlich eher eine Unterschätzung, da weniger als 20% der deutschen Bevölkerung in den europäischen Surveillance Daten abgebildet waren. Die Autoren projizieren eine wachsende Krankheits- und Mortalitätslast durch MRSA und G3CREC in Europa bis zum Jahr 2015 mit einer durchschnittlichen Rate von 3.3 mit MRSA bzw. G3CREC-Blutbahninfektionen assoziierten Todesfällen. Damit wäre die Sterblichkeit an Bakteriämien allein durch diese beiden multiresistente Keime höher als die durchschnittliche Sterberate an Gebärmutterhalskrebs in Europa (2.7 pro 100.000 Bevölkerung). Diese Entwicklung ist bedrohlich, zumal auch der erwartete Rückgang an MRSA-Todesfällen bis 2015 durch einen Anstieg der multiresistenten *E.coli*-Infektionen nach den Berechnungen der BURDEN Studie aufgewogen wird. ⁶

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) forderte bereits 2001 weltweite Maßnahmen zur Eindämmung der antimikrobiellen Resistenz⁷

- Reduktion der Krankheitslasten und der Verbreitung von Infektionen;
- Verbesserung des Zugangs zu den angezeigten Antibiotika;
- Verbesserung des Antibiotika-Gebrauchs;
- Stärkung der Gesundheitssysteme und ihrer Surveillance-Kapazitäten;
- Durchsetzung von Regulierungen und gesetzlichen Bestimmungen;
- Förderung der Entwicklung neuer antimikrobieller Wirk- und Impfstoffe

Im kürzlich erschienenen Band "The evolving threat of antimicrobial resistance - Options for action"¹ gegen die weltweite Zunahme der Antibiotika- Resistenz spezifizierte die WHO sechs Handlungsfelder, von denen die ersten drei die Themenschwerpunkte dieses Gutachtens bilden:

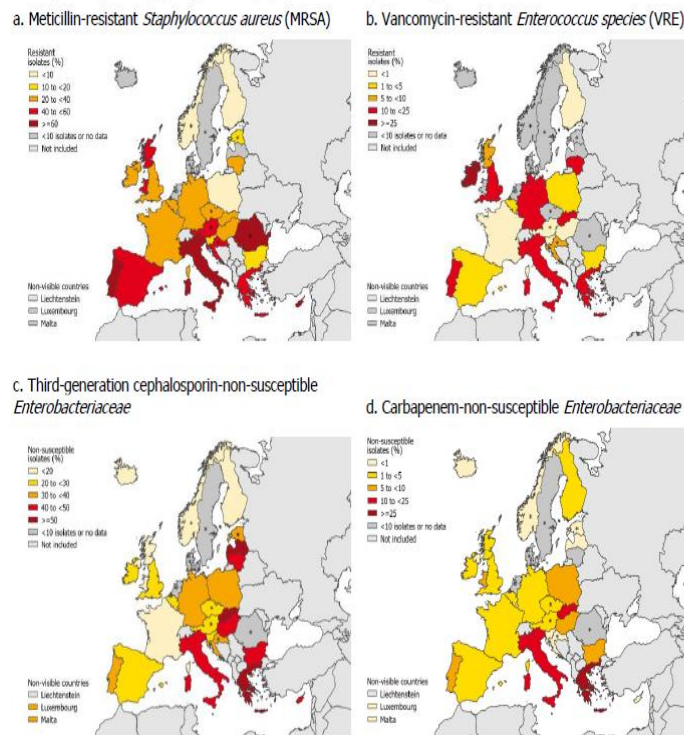
- Surveillance der Antibiotikaresistenz und des Antibiotika-Verbrauchs;
- Rationaler Antibiotika-Einsatz und Regulierung;
- Antibiotika-Verbrauch in der Tiermast;
- Infektions-Prävention und -Kontrolle;
- Förderung von Innovationen;
- Verantwortung der Politik

1.1.a. Surveillance der Antibiotikaresistenz und des Antibiotikaverbrauchs

Wie die Generaldirektorin der WHO, Dr. Margret Chan, anlässlich der internationalen Konferenz zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz am 14.März 2012 in Kopenhagen ausführte, gibt es einige Fortschritte auf dem Gebiet der europäischen Zusammenarbeit zur Surveillance der Antibiotika-Resistenz und -Verbrauchs sowie der Standardisierung von Labor-Resistenzuntersuchungen⁸. Im Europäischen Center for Disease Prevention and Control (ECDC) führt man seit 2006 Daten der Antibiotika-Resistenzbestimmungen und des europaweiten Antibiotikaverbrauchs zusammen. So können erstmals seit Kurzem die Punktprävalenzen von Krankenhausinfektionen an jedem beliebigen Tag mit resistenten Keimen sowie die stationären Antibiotikaverordnungen im europäischen Vergleich für einen definierten Zeitraum (2011-2012) berechnet werden.⁹ Im Juli 2013 berichtete das ECDC, dass an jedem Behandlungstag eine mittlere Prävalenz von 5.7% von Krankenhausinfektionen bei hospitalisierten Patienten in Europa (oder 1 von 18 stationären Patienten) besteht. Dabei waren die häufigsten bakteriellen Erkrankungen Pneumonien (19,4%), Infektionen der unteren Atemwege (4,1%), chirurgische Infektionen (19,6%), Harnwegsinfektionen (19,0%), Sepsis (10,7%) und gastro-intestinale Infektionen (7.7%). Die für diese Infektionen am häufigsten verantwortlichen Erreger waren E.coli, Staph. aureus, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella-, Enterobacter-, und Proteusspezies. Wie der ECDC Bericht ausweist, waren 41.2% der auf Resistenzen untersuchten Staphylokokken resistent gegen Methicillin (MRSA) (Abb 2a). Bei den Enterokokken waren 10.2% resistent gegen Vancomycin (Abb. 2b). Bei den Enterobacteriaceae wurde in 33.4% und 7.6% Unempfindlichkeit gegen 3.Generation Cephalosporine (Abb. 2c) und Carbapeneme (Abb. 2d) gefunden.

Abb. 2a-d

Figure 1: Percentage of resistant isolates among isolates from HAIs with known antimicrobial susceptibility testing (AST) results, by species and by country, ECDC PPS 2011–2012³

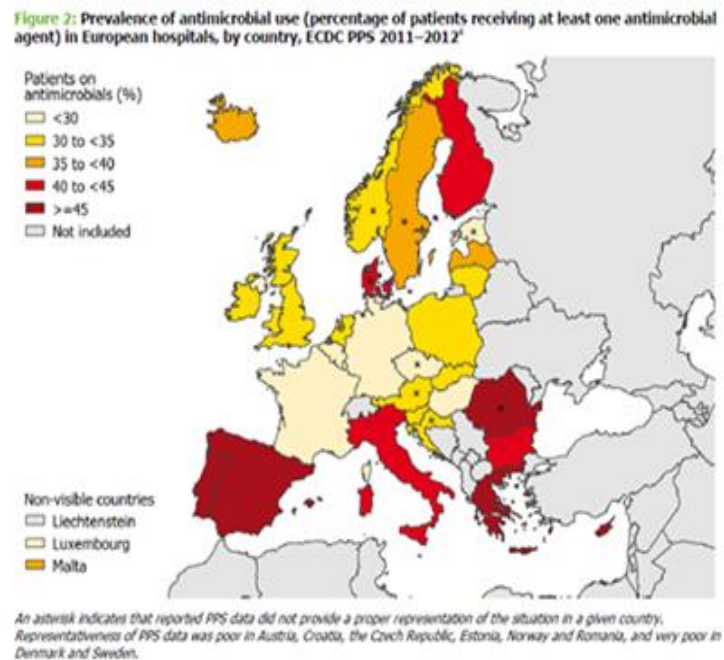


An asterisk indicates that reported PPS data did not provide a proper representation of the situation in a given country. Representativeness of PPS data was poor in Austria, Croatia, the Czech Republic, Estonia, Norway and Romania, and very poor in Denmark and Sweden.

Data from countries that reported less than 10 isolates of a given species are not presented in this figure, and the country is shown in dark grey.

Diese Resistenzen zeigen eine hohe geographische Variabilität, die oftmals mit der Prävalenz von Antibiotikagaben im Krankenhaus korrelierten (Abb. 1 und 2, entnommen aus: ECDC. Surveillance Report Summary: Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European hospitals 2011–2012, ECDC 2 July 2013). Insgesamt erscheint die Prävalenz resistenter Stämme in Nordeuropa deutlich geringer zu sein als in mittel- und vor allem südeuropäischen Ländern (Griechenland und Italien), Deutschland liegt im oberen mittleren Bereich (Abb. 3).

Abb. 3 Antibiotika-Einsatz im europäischen Vergleich ⁹



Im zeitlichen Verlauf ist innerhalb der europäischen Mitgliedsstaaten kein einheitlicher Trend der Resistenzentwicklung, z.B. bei MRSA abzulesen. In den Ländern mit den höchsten MRSA-Anteilen (Griechenland, Portugal, Italien, Malta) ist ein leichter Rückgang seit 2006 zu beobachten; ebenso wurden in Großbritannien, Irland, Cypern und Rumänien deutliche Verringerungen der MRSA-Prävalenz erzielt. In anderen Ländern wie z.B. Deutschland, Frankreich und Spanien stagniert die MRSA-Prävalenz auf hohem Niveau, während sie in Osteuropäischen Ländern (Tschechien, Ungarn, Polen) zunimmt. Gleichbleibend niedrigste Häufigkeiten über die Jahre 2006 bis 2009 weisen Island, Norwegen, Niederlande, Schweden, Finnland und Dänemark auf (Abb.4).

Abb. 4 Resistenzentwicklung (MRSA-Häufigkeit) im Europäischen Vergleich

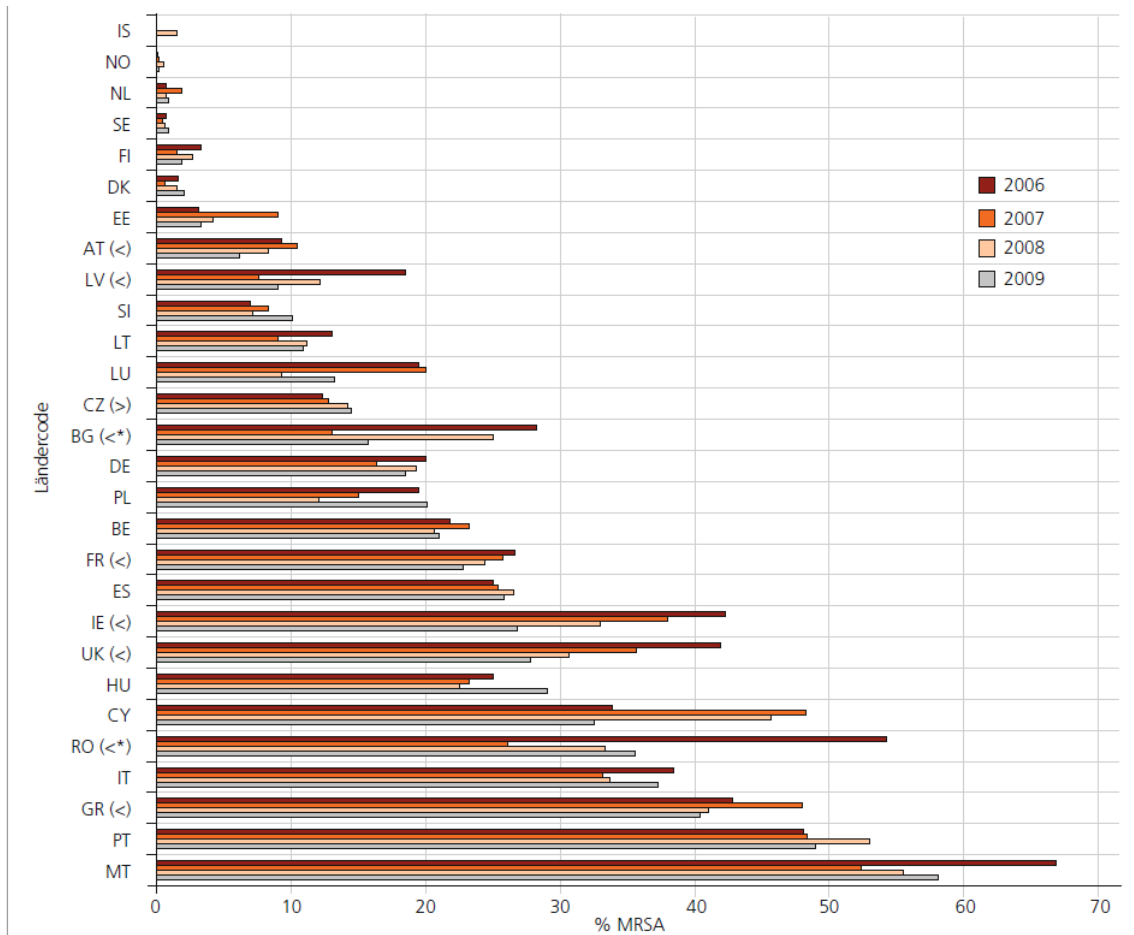


Abb. 4.1.2.3: Häufigkeit des Nachweises von MRSA aus Blutkulturen von Krankenhausinfektionen in europäischen Ländern, 2009 (Quelle: EARS-Net). Die Pfeile zeigen einen signifikanten Trend an. * Der Trend war nicht nachweisbar, wenn nur die Ergebnisse der Labore, die kontinuierlich Resistenzdaten übermittelt hatten, bei der Auswertung berücksichtigt wurden.

Quelle: W.Witte, I.F.Chaberny,C. Cuny: Staphylococcus Spp.In: Antibiotikaresistenz und Verbrauch. GERMAP 2010¹⁰

1.1.a.1. Surveillance in Deutschland: Resistenzentwicklung im zeitlichen Verlauf

Epidemiologische Daten über die Antibiotikaresistenz für Deutschland existieren nicht flächendeckend, sondern basieren auf unterschiedlichen Datenerhebungen, von denen die ARS (Antibiotika-Resistenz-Surveillance) und EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance-Net) Daten die international verwendeten Referenzdaten für Deutschland darstellen. Sie basieren auf in Arztpraxen, Laboren und Krankenhäusern erhobenen Daten zu Infektionskrankheiten und Erregern sowie zum Antibiotikaeinsatz. Die Aussagekraft dieser Daten ist aufgrund mangelnder Repräsentativität und fluktuierender Teilnahmeraten eingeschränkt.¹¹ Im Jahr 2008

und 2010 hat das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) eine Übersicht über die Antibiotikaverwendung sowie die antimikrobielle Resistenzentwicklung in Human- und Tiermedizin in Auftrag gegeben. In der GERMAP 2010 sind Daten zum zeitlichen Verlauf nachgewiesener Resistenzen bei für Mensch und Tier bedeutsamen Erregern aus verschiedenen Datenquellen zusammengestellt, darunter Studien des Paul-Ehrlich Instituts, dem SARI-Projekt (Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen), MABUSE (Medical Antibiotic Use Surveillance and Evaluation) sowie der am Robert-Koch Institut koordinierten Datensammlung ARS. ARS liefert sowohl Daten zur Resistenzsituation in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung.¹⁰

Seit der Veröffentlichung des Berichtes GERMAP 2008 stellen die Autoren des GERMAP 2010 Berichts fest, dass sich im Krankenhaus „das Resistenzniveau bei *Staphylococcus aureus* und den Koagulase-negativen Staphylokokken seit 2001 nicht wesentlich verändert hat. Die MRSA-Rate lag im Mittel bei ca. 20%. Bei den *Escherichia coli*-Isolaten aus dem stationären Bereich hat sich der Trend zur Zunahme der Resistenzhäufigkeit gegen zahlreiche, häufig verwendete Antibiotikagruppen (Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Fluorchinolone, Cotrimoxazol) weiter fortgesetzt. Dabei nahm der Anteil der Stämme, die eine Extended-Spectrum-Lactamase (ESBL) bilden, besonders stark zu und erreichte im bundesweiten Durchschnitt fast 10%“.¹⁰ (Abb.5, Anteil ESBL-bildender *E. coli* nach Altersgruppen).

Abb. 5

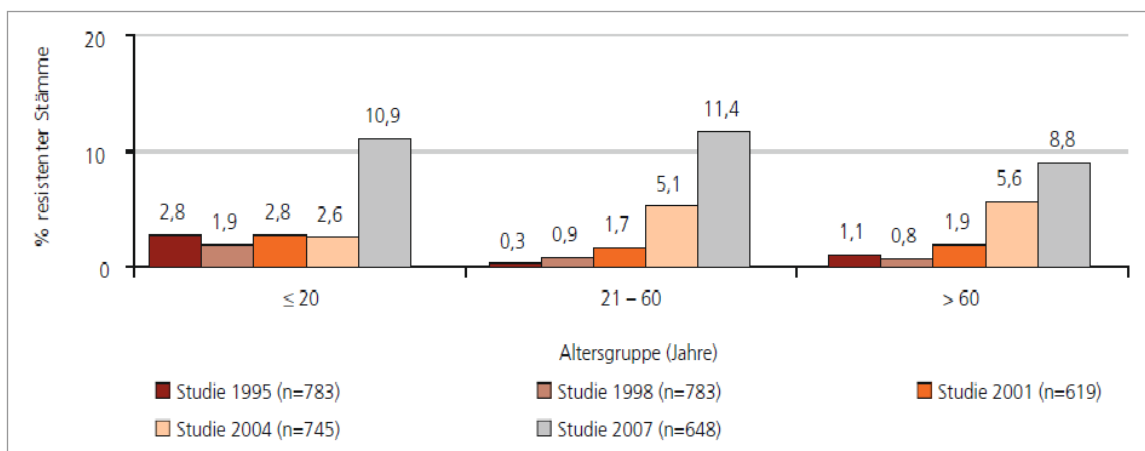


Abb. 4.1.5.1.3: Prozentuale Anteile ESBL-bildender Stämme von *E. coli* aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

Quelle: GERMAP 2010¹⁰

„Die Fluorchinolone kommen aufgrund des erreichten Resistenzniveaus (ca. 30%) nur noch bedingt zur kalkulierten Therapie von Infektionen bei Verdacht einer Beteiligung von *E. coli* in Betracht.“ (Abb. 6, *E. coli* Resistenz gegen Ciprofloxacin, ein Fluorchinolon). Dem gegenüber besitzen die Carbapeneme aufgrund der unverändert günstigen Resistenzsituation (< 1%) weiterhin einen hohen Stellenwert in der Therapie lebensbedrohlicher Infektionen“, so der GERMAP Bericht für 2010.¹⁰

Abb. 6

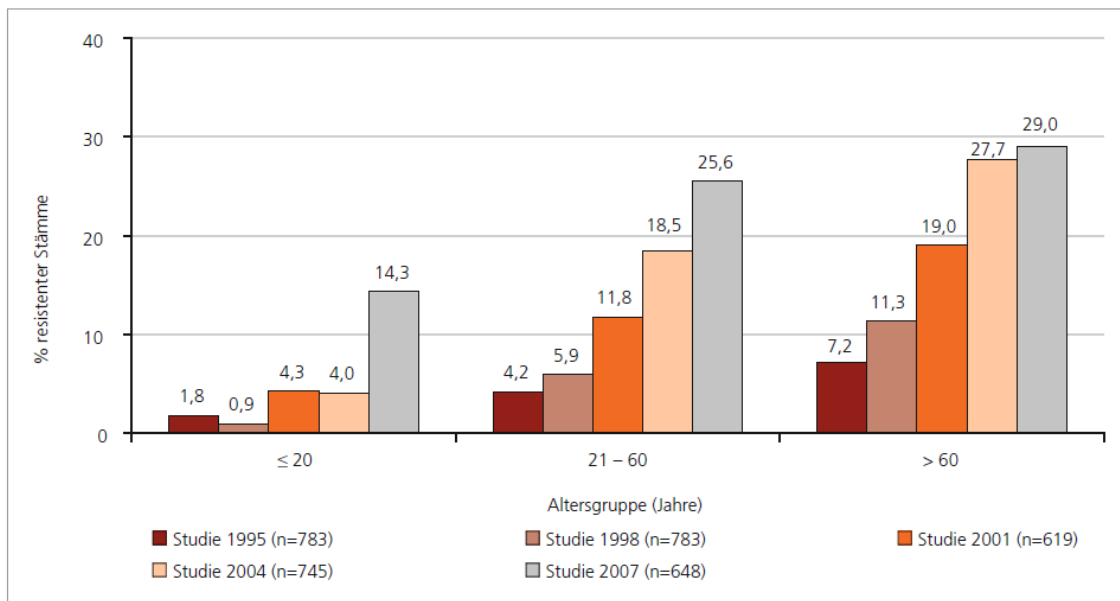


Abb. 4.1.5.1.2: Prozentuale Anteile Ciprofloxacin-resistenter Stämme von *E. coli* aufgeschlüsselt nach dem Alter der Patienten (Quelle: PEG-Resistenzstudie)

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Jedoch beobachtet das RKI aktuell einen deutlicher Anstieg gramnegativer Krankenhauserreger, die gegen Reserve-antibiotika aus der Klasse der Carbapeneme resistent sind.¹² Bei den besonders im ambulanten Bereich bedeutsamen Harnwegsinfektionen zeigen sich ebenso Zunahmen der Resistenzen, wenn auch noch nicht so ausgeprägt wie in anderen europäischen Ländern: „Die Resistenzsituation bei den Erregern von Harnwegsinfektionen wurde im Rahmen von zwei internationalen Studien untersucht, die im Zeitraum von 2003 bis 2006 durchgeführt wurden: die ARESK-Studie für unkomplizierte Harnwegsinfektionen und die GPIU-Studie für komplizierte Harnwegsinfektionen. An beiden Studien waren deutsche Zentren beteiligt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Resistenzsituation in Deutschland noch vergleichsweise vorteilhaft darstellt. Konsistent sind die *E.-coli*-Harnwegsisolat aus den deutschen Zentren in > 20% resistent gegenüber Cotrimoxazol und in 7% (unkomplizierte Infektionen) bis 14% (komplizierte Infektionen) resistent gegenüber Fluorchinolonen.“ Daraus ergeben sich Forderungen der GERMAP-Autoren nach Veränderungen der Leitlinien zur Therapie der Harnwegsinfektionen: „Dennoch sind veränderte Strategien in der Therapie von Harnwegsinfektionen erforderlich, da durch die hohe Zahl von Verordnungen antimikrobiell wirksamer Substanzen in diesem Bereich ein erheblicher Selektionsdruck auf die Bakterien ausgeübt wird. So werden die Fluorchinolone nicht mehr als Antibiotika der ersten Wahl für die Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen. Diese Maßnahme soll dazu beitragen, den Stellenwert derjenigen Antibiotika zu erhalten, die auch für die Therapie von schweren Infektionen sehr gut geeignet sind.“¹⁰

Bei der Betrachtung von Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen zeigen sich bezüglich der beobachteten Antibiotikaresistenz der

Krankhausinfektionskeime (z.B. *E.coli*, Abb. 7) kaum Unterschiede zwischen Normal- und Maximalversorgungseinrichtungen.

Abb. 7

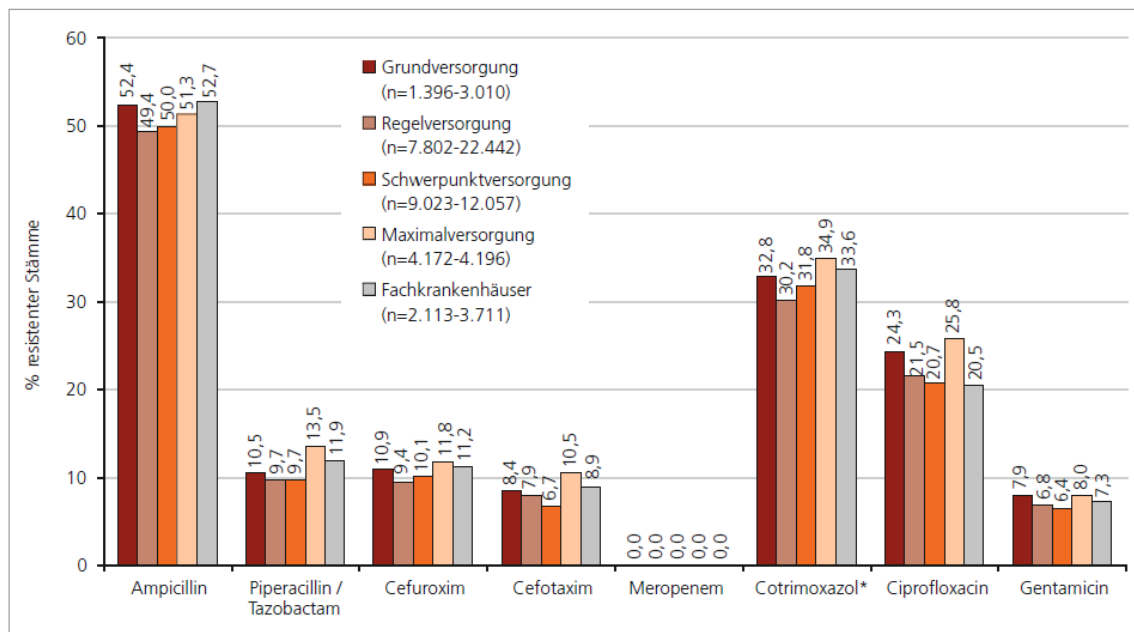


Abb. 4.1.5.1.5: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* aus Krankenhäusern unterschiedlicher Versorgungsstufen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Innerhalb der stationären Versorgung zeigen sich bei Intensivstationen gegenüber Normalstationen deutlich erhöhte Anteile resistenter Erreger (Abb. 8, *K. pneumoniae*),

Abb. 8

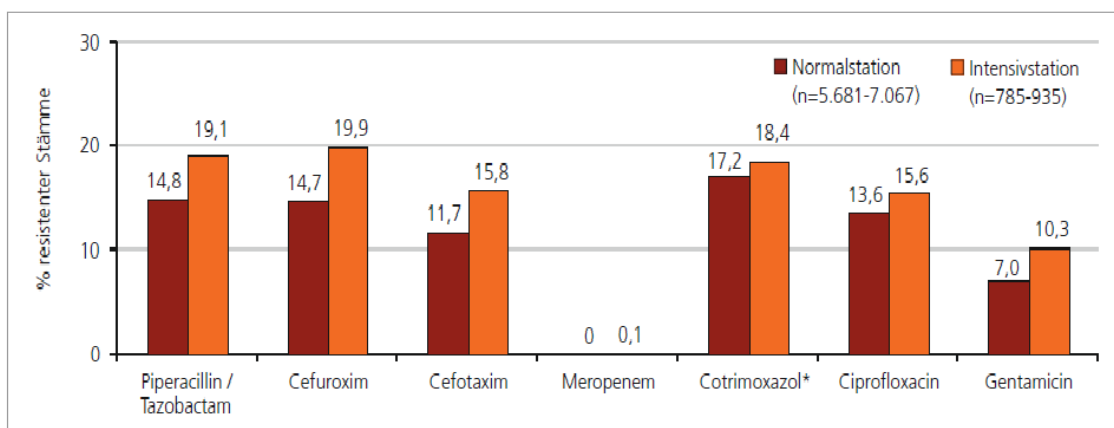


Abb. 4.1.5.2.7: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *K. pneumoniae* auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

oder auch im Vergleich zum ambulanten Bereich (Abb. 9, *P. aeruginosa*, Abb.10, *E.coli*)

Abb. 9

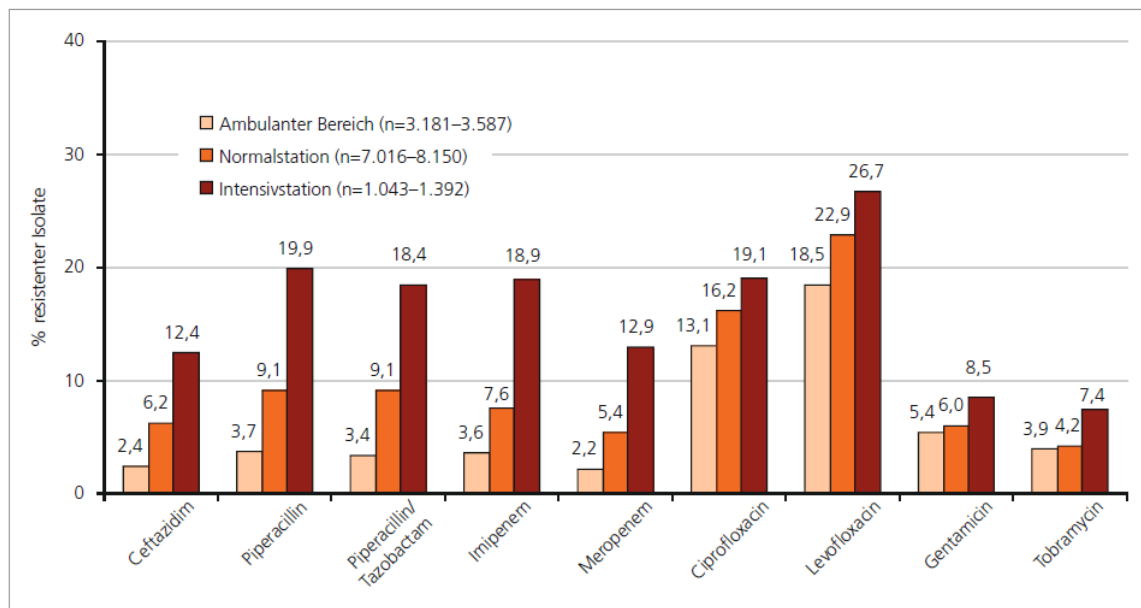


Abb. 4.1.6.1.3: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* im ambulanten Bereich, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010)

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Abb.10

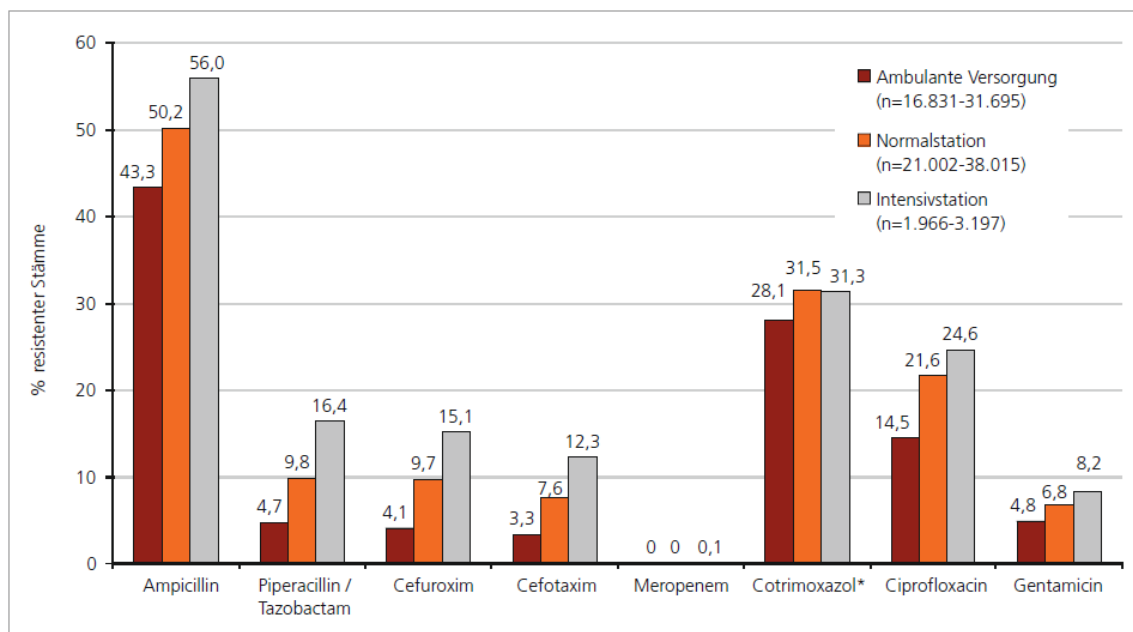


Abb. 4.1.5.1.4: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* im ambulanten Bereich, auf Normal- und Intensivstationen (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Wie in GERMAP 2010 weiter berichtet, „weisen die Daten der Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus den Jahren 1990, 1995, 1998, 2001, 2004 und 2007 auch bei Enterokokken steigende Resistenzhäufigkeiten gegen einige Antibiotika auf. Bei *E. faecalis* zeigte sich insbesondere eine Resistenzzunahme gegen die Antibiotika Doxycyclin, Erythromycin, Ciprofloxacin und Moxifloxacin (letzteres erst seit 2001 in den PEG Studien erfasst) mit recht hohen Resistenzraten. Die Raten der Gentamicin- und Streptomycin-Hochresistenz lagen in 2007 bei 30% bzw. 36%...Bei *E. faecium* hingegen kam es zu einer enormen Steigerung der Ampicillin-Resistenzrate zwischen 1995 (49%) und 2004/2007 (89% bzw. 88%), die von einem Anstieg der Vancomycin-Resistenz in diesem Zeitraum (1998: 3,8%; 2004: 13,5%; 2007: 10,8%) begleitet wurde“. (Abbildung 11, *E. faecalis* und *E. faecium*).

Abb. 11

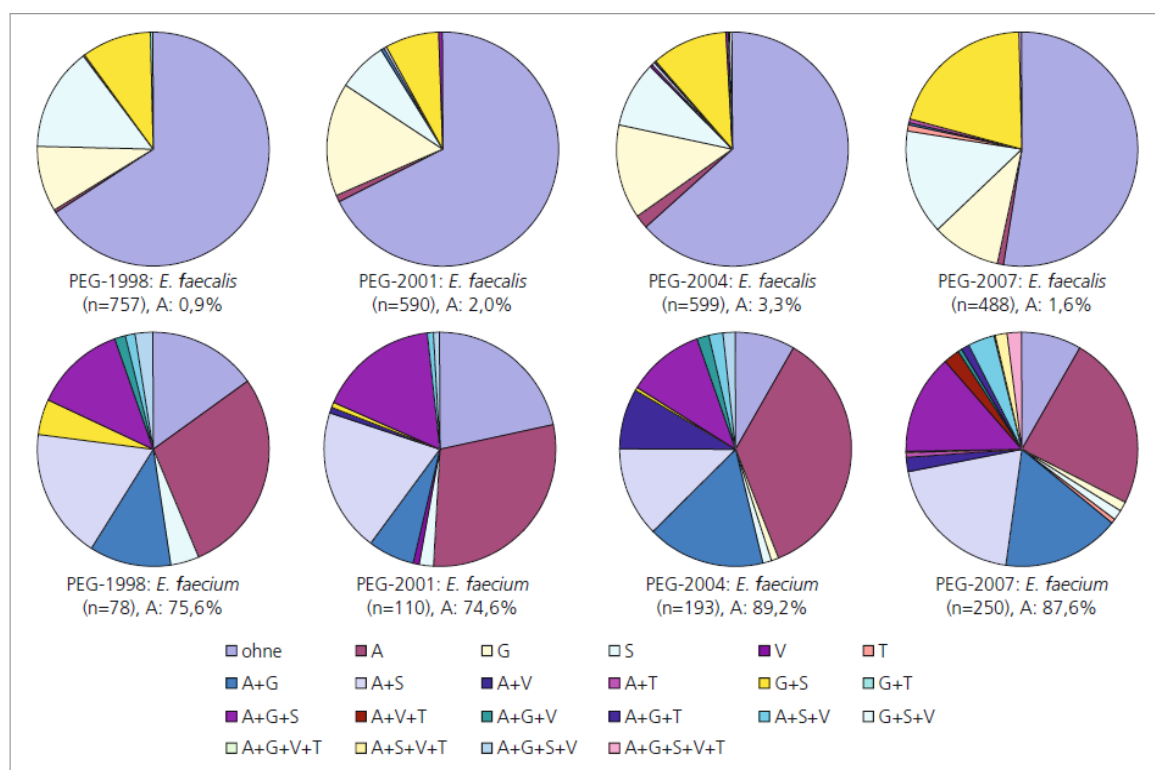


Abb. 4.1.3.2: Einzel- und Multiresistenzhäufigkeiten (%) für verschiedene Antibiotika bei *E.-faecalis*- (obere Reihe) bzw. *E.-faecium*-Isolaten (untere Reihe) aus den Resistenzstudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) der Jahre 1998, 2001, 2004 und 2007.

Resistenzen gegen: A, Ampicillin; G, Gentamicin (Hochresistenz); S, Streptomycin (Hochresistenz); V, Vancomycin; T, Teicoplanin; ohne, keines dieser Antibiotika. Die oben genannten, zeilenweise je von links nach rechts angeordneten Farbsymbole der Einzel- und Multiresistenzen entsprechen der in den Kreisdiagrammen jeweils oben beginnend und im Uhrzeigersinn aufgetragenen Reihenfolge dieser (Multi-)Resistenzen. Zusätzlich sind unter jedem Kreisdiagramm die Häufigkeiten der Ampicillinresistenz (A, Gesamtresistenz von Ampicillin aus Einzel- und Multiresistenzen errechnet) für *E. faecium* bzw. *E. faecalis* in den einzelnen Jahren der PEG-Resistenzstudien angegeben.

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Ähnliche Steigerungen wurden auch für die ambulante Versorgung anhand der ARS Daten ermittelt. Wie schon erwähnt, sind im ambulanten Sektor insbesondere Infektionen durch *E.coli* häufiger Anlass für antibiotische Therapien, was sich in der Resistenzentwicklung dieser Erreger nach Fachrichtungen im niedergelassenen Bereich gut abschätzen lässt. Wie Abbildung 12 erkennen lässt, ist die Resistenz-Entwicklung bei *E.coli* besonders bei den gängigen Antibiotika (Ampicillin, Trimethoprim/Cotrimoxazol und Ciprofloxacin) aber auch bei neueren Penicillinen

und Cephalosporinen in der ambulanten Praxis, besonders für im Bereich Urologie und Allgemeinmedizin (Innere Medizin) tätige Ärzte ein großes Problem.

Abb. 12

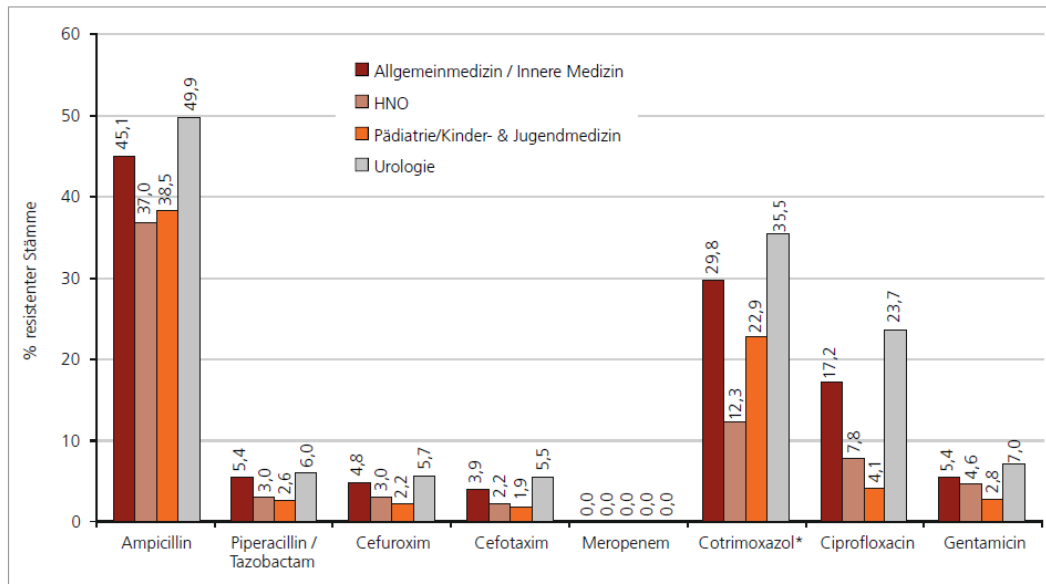


Abb. 4.1.5.1.6: Prozentuale Anteile resistenter Stämme von *E. coli* verschiedener Fachrichtungen der ambulanten Versorgung (Quelle: ARS, Datenstand 19.07.2010) – *Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Interessanterweise ergeben sich im Veterinärmedizinischen Bereich ganz ähnliche Beobachtungen der Antibiotikaresistenzentwicklung (Abb. 13, zunehmende *E. coli* Resistenzentwicklung bei Rindern, Abb. 14 bei Geflügel, Abb. 15 bei Schweinen)

Abb.13

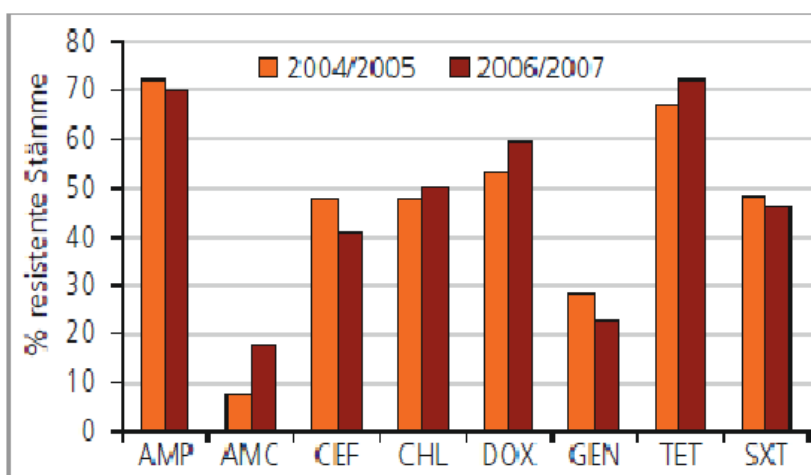


Abb. 5.1.3.2.1: Resistenzraten von *E. coli* vom Rind, Deutschland 2004/2005 und 2006/2007

Abb. 14 Zunahme multiresistenter Keime (*E. coli*) bei Geflügel

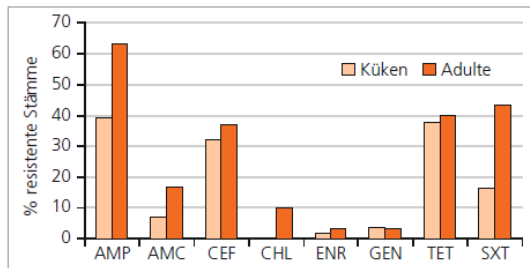


Abb. 5.3.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* von adulten Masthähnen und Küken, Deutschland 2006/2007 (Masthähne n=30; Masthahnküken n=56)

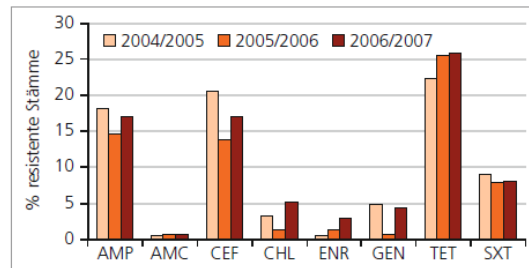


Abb. 5.3.2.1.3: Resistenzraten von *E. coli* von Legehennen, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=210; 2005/2006 n=151; 2006/2007 n=135)

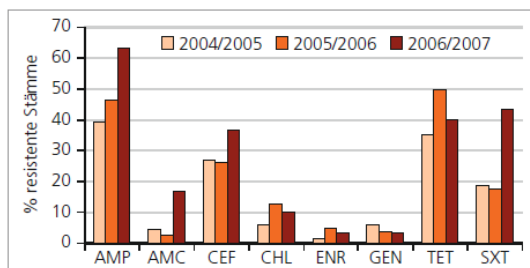


Abb. 5.3.2.1.2: Resistenzraten von *E. coli* von adulten Masthähnen, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=86; 2005/2006 n=80; 2006/2007 n=30)

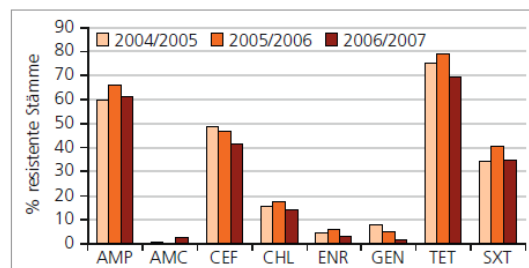


Abb. 5.3.2.1.4: Resistenzraten von *E. coli* von Truthähnen, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=194; 2005/2006 n=346; 2006/2007 n=170)

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Abb. 15 Zunahme multiresistenter Keime (*E. coli*) bei Schweinen

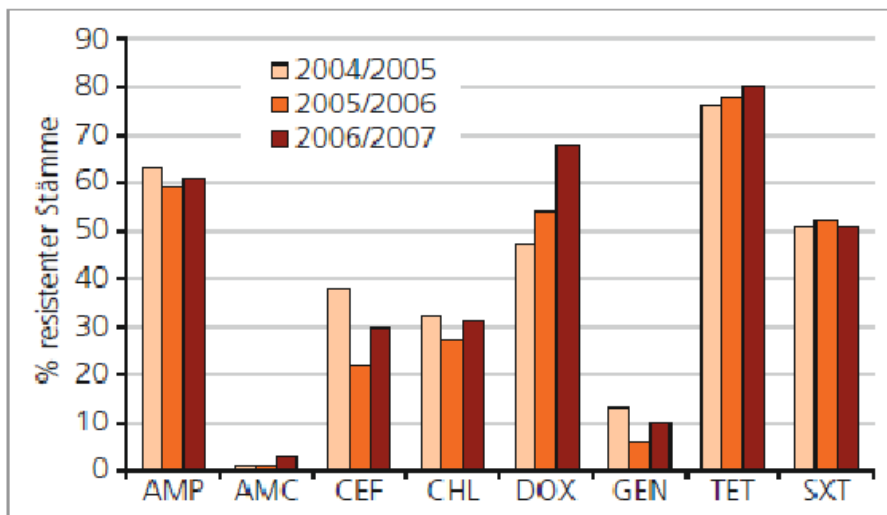


Abb. 5.2.2.1.1: Resistenzraten von *E. coli* von Ferkeln mit Enteritis, Deutschland 2004–2007 (2004/2005 n=287; 2005/2006 n=332; 2006/2007 n=333)

Entnommen aus: GERMAP 2010¹⁰

Zusammenfassend stellen die vorhandenen nationalen und internationalen Surveillance-Systeme eine zunehmende Antibiotikaresistenz bei den für Mensch und Tier bedeutenden pathogenen Keimen fest, ohne dass bisher eine nennenswerte Eindämmung dieser bedrohlichen Entwicklung beobachtet worden ist. Die Resistenzen betreffen sowohl die klassischen, lange eingeführten Antibiotika für die ambulante Behandlung häufiger Infektionen als auch die Zunahme von Krankenhausinfektionen mit multiresistenten Keimen, für die kaum mehr therapeutische Optionen verfügbar sind.

2. Wie ist aktuell und im Vergleich zur Vergangenheit der Erfolg antibiotischer Behandlungen in der Humanmedizin einzuschätzen – gerade auch mit Blick auf die besonders wichtigen so genannten Reserveantibiotika?

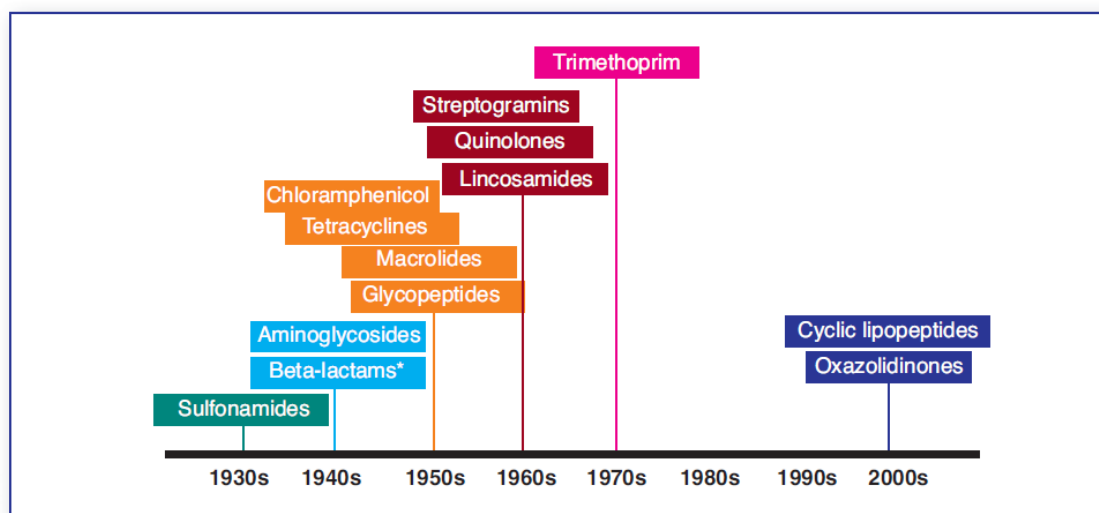
2.1.a Systematik der Antibiotikaklassen

Zum besseren Verständnis erfolgt zunächst eine kurze Übersicht über die Systematisierung der Antibiotikaklassen, ihrer Einführung und ihrer Anwendung bei Mensch und Tier.

Die dem 2012 erschienenen Aktionsplan der WHO¹ entnommene Grafik zeigt, dass es sich bei den Antibiotika um lange eingeführte Substanzen handelt mit nur wenigen Innovationen seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts (Abb. 16)

Abb. 16

Figure 6.1 Discovery of new classes of antibacterial drugs (1930s to 2000s)



* Penicillins were the first beta-lactams. This class includes cephalosporins and carbapenems, developed in the 1960s and 1980s, respectively.

Source: Reproduced with data from ¹⁷⁸. Modified with permission from Thomson Reuters (Professional) Ltd

Entnommen aus: : The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action, WHO 2012. http://wholibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf, Seite 82¹

Von diesen Antibiotika werden viele als absolut wichtig (Abb. 17 Critically Important) oder sehr wichtig (Abb. 18 Highly Important) für den Menschen von der WHO klassifiziert: Abb. 17

A. Classified By The World Health Organization As CRITICALLY IMPORTANT For Humans

Antibiotic classes	ANIMALS				Humans
	Species	Disease treatment	Disease Prevention	Growth promotion	
Aminoglycosides: gentamicin, neomycin, streptomycin	Beef cattle, goats, poultry, sheep, swine, certain plants	Yes	Yes		Yes
Penicillins: amoxicillin, ampicillin	Beef cattle, dairy cows, fowl, poultry, sheep, swine	Yes	Yes	Yes	Yes
Cephalosporins, third generation: ceftiofur	Beef cattle, dairy cows, poultry, sheep, swine	Yes	Yes		Yes
Glycopeptides: Avoparcin, vancomycin	Poultry, swine			Yes	Yes
Macrolides: erythromycin, tilmicosin, tylosin	Beef cattle, poultry, swine	Yes	Yes	Yes	Yes
Quinolones: (fluoroquinolones) sarafloxacin, enrofloxacin	Beef cattle, poultry	Yes	Yes		Yes
Streptogramins: Virginiamycin, quinupristin-dalfopristin	Beef cattle, poultry, swine	Yes	Yes	Yes	Yes
Carbapenems, lipopeptides, oxazolidinones, cycloserine, ethambutol, ethionamide, isoniazid, para-aminosalicylic acid, pyrazinamide					Yes

Quelle: <http://amrls.cvm.msu.edu/overview/> Veterinary Public Health Module, finanziert durch die U.S. Centers for Disease Control and Prevention unter dem "Get Smart on the Farm" Programm. Die website wurde vom College of Veterinary Medicine, Michigan State University erstellt unter Mitarbeit des College of Veterinary Medicine, University of Minnesota.

Von den für den Menschen absolut wichtigen (CRITICALLY IMPORTANT) Antibiotika werden viele auch in der Veterinärmedizin verwendet (Penicilline, Macrolide, Cephalosporine der dritten Generation etc.), darunter oftmals zum Zweck der Wachstumsförderung oder der Infektionsprophylaxe.

Wie Abb. 18 zeigt, gilt dies auch für die als sehr wichtig (HIGHLY IMPORTANT) für den Menschen klassifizierten Substanzen wie z.B. Sulfonamide und Tetracycline, die ebenfalls in der Tiermast als Wachstumsförderer und zur Infektionsprophylaxe massenhaft zum Einsatz kommen.

Abb.18

B. Classified By The World Health Organization As HIGHLY IMPORTANT For Humans

Antibiotic classes	ANIMALS				Humans
	Species	Disease treatment	Disease Prevention	Growth promotion	
Cephalosporins, first generation: cefadroxil					Yes
Cephalosporins, second generation: cefuroxime					Yes
Spectinomycin	Poultry, swine		Yes		Yes
Sulfonamides: sulfadimethoxine, sulfamethazine, sulfoxazole	Beef cattle, dairy cows, fowl, poultry, swine, catfish, trout, salmon	Yes		Yes	Yes
Tetracyclines: Chlortetracycline, oxytetracycline, tetracycline	Beef cattle, dairy cows, honey bees, poultry, sheep, swine, catfish, trout, salmon, lobster	Yes	Yes	Yes	Yes
Cephameycins, dofazimine, monobactams, amino-penicillins, antipseudomonal penicillins, sulfones					Yes

Quelle: Veterinary Public Health Module: <http://amrls.cvm.msu.edu>.

Abbildung 19 verdeutlicht, dass nur wenige für den Menschen nicht verwendete Antibiotika derzeit in der Tiermast gebräuchlich sind.

C. Classified By The World Health Organization As IMPORTANT For Humans

Antibiotic classes	ANIMALS				Humans
	Species	Disease treatment	Disease Prevention	Growth promotion	
Polypeptides: Bacitracin	Fowl, poultry, swine	Yes	Yes	Yes	Yes
Lincosamides: Lincomycin	Poultry, swine	Yes	Yes		Yes

D. Not known to be used in humans

Antibiotic classes	ANIMALS				Humans
	Species	Disease treatment	Disease Prevention	Growth promotion	
Babermycin: Flavomycin	Beef cattle, poultry, swine		Yes	Yes	
Ionophores: monensin, salinomycin, semduramicin, lasalocid	Beef cattle, fowl, goats, poultry, rabbits, sheep		Yes	Yes	

2.1.b Konsequenzen der wachsenden antimikrobiellen Resistenz für die Humanmedizin

Zunehmende antimikrobielle Resistenz bedeutet, Infektionserkrankungen gerade durch ubiquitär verbreitete Infektionserregern nur noch sehr eingeschränkt bzw. gar nicht mehr behandeln zu können. Diese realistische Gefahr eines „postantibiotischen Zeitalters“ ist bislang kaum in das öffentliche Bewusstsein vorgedrungen.

Schon heute sterben in Deutschland jährlich zwischen 10.000 und 30.000 Patienten an Krankenhausinfektionen, die oftmals durch multiresistente Keime verursacht werden³. Dabei stellen die schwer behandelbaren Infektionen mit mutiresistenten gram-negativen Darm-Erregern (E. coli, Klebsiella und weitere Spezies) eine zunehmende Herausforderung bei den Krankenhausinfektionen dar¹³. Die Sterblichkeit an durch multiresistente E.coli verursachte Sepsis (Infektion der Blutbahn) ist dabei doppelt so hoch wie die durch antibiotikaempfindliche E.coli verursachte Blutinfektion.⁶ Der Anteil multiresistenter Extended-Spectrum-Beta-Lactamase (ESBL)-bildender E.coli Keime an Krankenhausinfektionen hat sich in den letzten 20 Jahren (von unter 2% im Jahre 1995) auf annähernd 10 % vervielfacht.⁹ Das Robert Koch Institut schätzt, dass mittlerweile 4-8% der Bevölkerung diese besonders problematischen Keime in sich tragen¹⁴. Somit sind bis zu 6,4 Millionen Deutsche betroffen, die davon in der Regel nichts ahnen. Übertragungsweg ist neben dem direkten Kontakt zu den Tieren, z.B. in der Tiermast, der Konsum von belasteten Lebensmitteln, insbesondere Fleisch. Gerade beim Verzehr von rohem Fleisch wie Mett oder Tartar, gelangen die Keime in den Magen-Darm Trakt, wo sie die Resistenzgene auch auf andere Darmbakterienstämme übertragen können. Solange der Mensch gesund ist, hält das Immunsystem die Erreger unter Kontrolle. Problematisch wird es erst, wenn bestimmte Krankheiten auftreten.

Eine andere antibiotika-resistente Gruppe sind die Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) -Keime. Sie kommen mit den unterschiedlichen Resistenzen in fast jedem größeren Massentierhaltungstall vor. Problematisch sind diese Keime insbesondere für Menschen mit direktem Kontakt zu den Tieren, also Landwirten und Tierärzten. 86 % dieser Menschen, die in MRSA positiven Schweineställen arbeiten, tragen ebenfalls die resistenten Bakterien¹⁵. In den Niederlanden müssen Landwirte und andere in der Tiermast exponierte Personen deswegen ein gesondertes Aufnahmeverfahren in Krankenhäuser durchlaufen, damit sich die Keime nicht in den Kliniken festsetzen.

Viele stationäre Therapieverfahren wie z.B. Operationen, Organtransplantationen, Knochenmarkspenden, aber auch Chemotherapien oder Bestrahlungen bei Krebspatienten sind mit hohem Infektionsrisiko verbunden und müssen daher sehr oft durch antibiotische Begleittherapien abgesichert werden. Schon empfehlen aktuelle onkologische Leitlinien, die vormals übliche empirische prophylaktische Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika bei erniedrigter Anzahl von weißen Blutkörperchen (Neutropenie) nicht mehr einzusetzen, um einer weiteren Massierung der Resistenzbildung entgegenzuwirken mit dem Risiko des eingeschränkten Infektionsschutzes beim jeweils Betroffenen.¹⁶ Die künftige Durchführbarkeit von operativen Verfahren insgesamt oder invasiven lebensnotwendigen Therapien für

Menschen, deren Immunsystem akut oder dauerhaft geschwächt ist (z.B. bei Krebs) steht durch die zunehmende Antibiotikaresistenz auf dem Spiel.¹⁷

Problematisch sind zunehmend auch Wundentzündungen, die häufigste Komplikation nach einer Operation, speziell bei Eingriffen an Darm, Blutgefäßen, Herz, Niere, Prostata und bei Hüftgelenksprothesen nach Oberschenkelhalsbrüchen¹⁸. MRSA Keime findet man oft auf der Haut und sie gelangen schnell in offene Wunden. Postoperative Infektionen mit MRSA Keimen treten durchschnittlich bei 2 bis 7% aller Wundinfektionen je nach Operationsart auf. Sie verdoppeln die durchschnittliche Liegedauer im Krankenhaus und verursachen wiederholte stationäre Wiederaufnahmen sowie eine erhöhte postoperative Sterblichkeit.

Wertvolle Zeit verstreicht, wenn die Standard-Antibiotika nicht wirken. Immer häufiger muss man dann auf sogenannte Reserve-Antibiotika ausweichen, die eigentlich nur in Ausnahmefällen verabreicht werden sollen. Diese haben aber oft starke Nebenwirkungen. Mittlerweile ist sogar ein deutlicher Anstieg gramnegativer Krankenhauserreger zu beobachten, die gegen Reserve-Antibiotika aus der Klasse der Carbapeneme resistent sind. Breitbandantibiotika aus der Gruppe der Carbapeneme blieben lange vor Resistenzen verschont. Keime, die gegen dieses Antibiotikum resistent sind, sind gleichzeitig gegen fast alle anderen antimikrobiellen Wirkstoffe resistent¹⁹. Besonders bedenklich ist, dass nun schon in einigen Schweineställen Carbapenem-resistente Keime gefunden wurden.²⁰

Dabei zwingt die schon heute verbreitete Resistenz gegen die herkömmlichen Antibiotika wie Cephalosporine, Fluorquinolone und Aminoglykosid-Antibiotika das Ausweichen auf diese Reserve-Antibiotika wie Carbapeneme, Colistin, Tigecyclin, Temocillin, Fosfomycin oder Nitrofurantoin.²¹ Auch deren Wirksamkeit nimmt weltweit ab, wie die Zunahme der carbapenem-resistenten E.coli und K.pneumoniae Stämme in Europa¹², Indien, Pakistan oder China²² zeigen. Die weiter zunehmende Verbreitung dieser gram-negativen multiresistenten Erreger wird als bisher unterschätzte und wenig öffentlich gemachte Pandemie bezeichnet.²³ Medizinische Fachgesellschaften²⁴ und Behörden²⁵ haben Richtlinien und Empfehlungen verabschiedet, um den unsachgemäßen Antibiotikaeinsatz in der Humanmedizin zu verringern, der als eine der Ursachen für die dramatische Entwicklung der Antibiotikaresistenz angesehen wird, wie nationale und internationale Surveillance-Daten zum Antibiotikaeinsatz in der Humanmedizin zeigen.

2.2. Surveillance des Antibiotikaverbrauchs

2.2.a. Humanmedizin

Antibiotika gehören seit langem zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. So wurden in Deutschland im Jahr 2009 40,6 Mio. Antibiotikaverordnungen (im Vergleich zum Vorjahr ein Anstieg um 4%) mit einem Umsatz von 759,3 Millionen € (+0,8%) bei den Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherungen vorgenommen²⁶ und sind somit die am zweithäufigsten verordnete Arzneimittelgruppe. Innerhalb der Antibiotika stellen die sogenannten Betalactamantibiotika (Penicilline, Aminopenicilline, Cephalosporine) mit rund 50% der Verordnungen die am häufigsten eingesetzte Gruppe dar^{27,28}.

Hauptindikation im ambulanten Bereich waren akute obere Atemwegsinfektionen, die bekanntermaßen fast ausschließlich durch Viren verursacht werden; diese Infektionen können durch Antibiotika nicht wirksam therapiert werden. Abbildung 20 zeigt die im ambulanten Bereich häufig angewendeten Antibiotikagruppen:

Abb. 20

Verordnungsvolumen nach Antibiotikagruppen in 2010

Rang	Antibiotikagruppe	Tagesdosen (Mio. DDD)	Anteil (%)
1	Basispenicilline	91,4	26,7
2	Cephalosporine	61,9	18,1 
3	Makrolide/Lincosamide	57,9	16,9
4	Tetracycline	57,1	16,7
5	Fluorchinolone	37,0	10,8 
6	Sulfonamide/Trimethoprim	17,3	5,1
7	Nitrofurantoin/ Fosfomycin/Nitroxolin	10,3	3,0
8	Aminopen./BL-Hemmer & Staphylokokken-Penicilline	8,2	2,4
9	Sonstige	1,1	0,3
	Gesamt	342,3	100

Quelle: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

Berlin, 9.11.2012; Nr. 6

Quelle: Vortrag M. Kresken. Antibiotikaresistenz und -einsatz in der Humanmedizin. Vortrag am Interdisziplinären Symposium „Antibiotikaeinsatz – Wie wenig ist (noch) zu viel?“ Berlin, 9. November 2012.²⁸

Eine aktuelle Umfrage unter europäischen „Health Care Consumers“ zeigte große nationale Unterschiede im Wissen über diesen Zusammenhang. So kannten nur weniger als 39% der deutschen Befragten die richtige Antwort, dass Antibiotika nicht bei Viren wirken, während es in den Niederlanden über 60% waren.²⁹ Eine jüngste Schätzung beziffert den human-medizinischen Antibiotikaverbrauch (auf der Grundlage von Daten aus der ambulanten Versorgung) auf 816 Tonnen^{28,30}, von denen ca. 85 % im ambulanten und 15% im stationären Sektor eingesetzt wurden. In Abbildung 21 sind die häufigsten stationär verordneten Antibiotika²⁸ dargestellt:

Abb. 21

TOP 15 verordnete Antibiotika im Krankenhaus und ihr jeweiliger Anteil am Gesamtverbrauch

Parenterale Antibiotika			Orale Antibiotika				
2009	(2004)	%	2009	(2004)	%		
1.	(2.)	Ceftriaxon	10.1	1.	(1.)	Cefuroximaxetil	7.2
2.	(1.)	Cefuroxim	6.1	2.	(5.)	Levofloxacin	5.8
3.	(3.)	Metronidazol	3.9	3.	(3.)	Ciprofloxacin	4.9
4.	(6.)	Piperacillin + Tazobactam	3.5	4.	(10.)	Clarithromycin	4.6
5.	(5.)	Ampicillin + Sulbactam	3.0	5.	(2.)	Cotrimoxazol	4.3
6.	(-)	Meropenem	2.2	6.	(7.)	Amoxicillin + Clavulansäure	3.2
7.	(13.)	Piperacillin ± Sulbactam	2.2	7.	(6.)	Sulfamiciillin	2.8
8.	(11.)	Ciprofloxacin	2.0	8.	(-)	Metronidazol	2.5
9.	(4.)	Cefazolin	1.9	9.	(4.)	Amoxicillin	1.9
10.	(7.)	Vancomycin	1.7	10.	(9.)	Clindamycin	1.8
11.	(8.)	Clindamycin	1.5	11.	(12.)	Moxifloxacin	1.6
12.	(10.)	Imipenem	1.3	12.	(11.)	Roxithromycin	1.4
13.	(-)	Amoxicillin + Clavulansäure	1.3	13.	(15.)	Doxycyclin	1.2
14.	(-)	Levofloxacin	1.3	14.	(-)	Cefpodoximproxetil	0.9
15.	(-)	Gentamicin	0.8	15.	(-)	Cefaclor	0.6

Quelle: MABUSE-Netzwerk

Berlin, 9.11.2012; Nr. 15

Quelle: Vortrag M. Kresken. Antibiotikaresistenz und -einsatz in der Humanmedizin. Vortrag am Interdisziplinären Symposium „Antibiotikaeinsatz – Wie wenig ist (noch) zu viel?“ Berlin, 9.November 2012. ²⁸

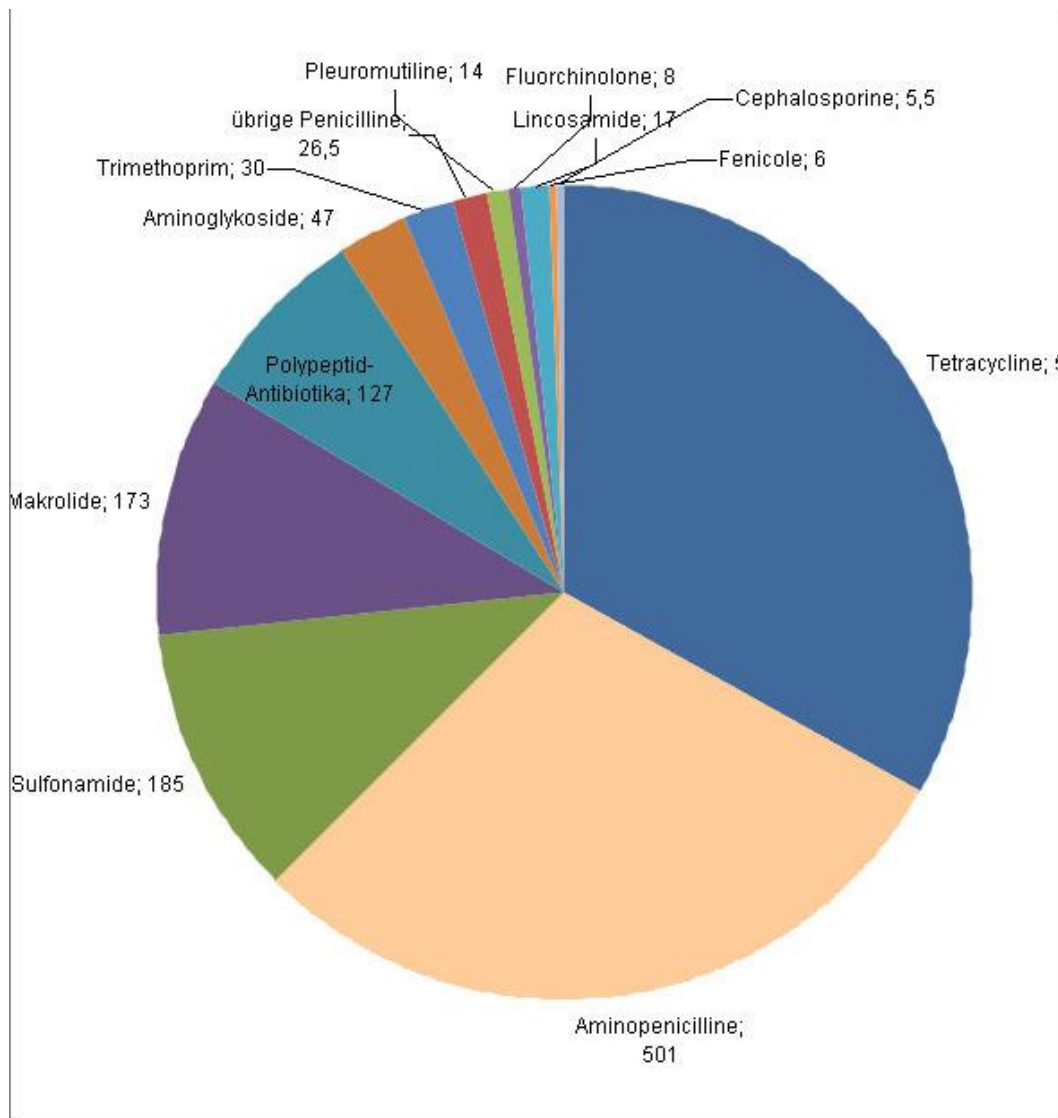
Bei den stationär eingesetzten Antibiotika rangieren die Cephalosporine der zweiten und dritten Generation sowie Fluorchinolone, Makrolidantibiotika und andere gegen multiresistente Keime sowie gegen Pilzinfektionen eingesetzte Antibiotika an erster Stelle. Damit unterscheidet sich der stationäre Antibiotikaverbrauch deutlich von den vom ambulanten Antibiotikaverordnungen, die nach wie vor auf den lange eingeführten Antibiotika wie Basispenicilline, Cephalosporine, Makrolidantibiotika, Tetracycline und Sulfonamide/Trimethoprim beruhen.

2.2.b. Veterinärmedizin

Neben der Antibiotika-Über- und Fehlversorgung in der Humanmedizin gilt als weitere wesentliche Ursache der antimikrobiellen Resistenz der massenhafte Antibiotikaeinsatz in der industriellen Massentierhaltung.³¹ Die seit 2011 in Deutschland verpflichtende Meldung von Antibiotikaabgaben der Hersteller belegt den hohen veterinärmedizinischen Antibiotikaverbrauch, welcher laut Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit³² im Jahr 2011 rund 1.706 Tonnen (t) betrug. Dabei waren Tetracycline (564 t) und Aminopenicilline (501 t) die am häufigsten von deutschen Tierärzten angewendeten Antibiotika. Das BVL berichtet, dass „mit Abstand Makrolide (173 t), Sulfonamide (185 t) und Polypeptid-Antibiotika (127 t) folgten. Weiterhin wurden 47 t Aminoglykoside, 30 t Trimethoprim, 26,5 t übrige Penicilline, 17 t Lincosamide, 14 t Pleuromutiline, 8 t Fluorchinolone sowie 6 t Fenicole abgegeben. Von den gemeldeten 5,5 t Cephalosporine entfielen 3,5 t auf

Cephalosporine der 3. und 4. Generation. Die übrigen Wirkstoffe/Wirkstoffklassen (Nitroimidazole, Nitrofurane und Fusidinsäure) wurden mit Mengen unter 1 t angegeben.“ Daher sind sie in Abb. 22 nicht dargestellt.

Abbildung 22 Abgegebene Menge [in Tonnen] an antimikrobiell wirksamer Grundsubstanz/Wirkstoffklasse in Deutschland, 2011³⁰



Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2013³⁰

Auf der BVL-homepage heißt es weiter: „Seit dem Jahr 2011 muss die Industrie erfassen, welche Mengen an Tierarzneimitteln sie jährlich abgibt, die Antibiotika und bestimmte hormonelle Stoffe enthalten, und diese Daten an ein zentrales Register melden. Grundlage dafür ist die DIMDI-Arzneimittelverordnung (DIMDI-AMV) vom 24. Februar 2010. Das Register wird beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in Köln geführt. Das Bundesamt für

Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) in Berlin nimmt die jährliche Auswertung der Daten vor.

Die erstmals für das Jahr 2011 gemeldeten Daten stellen eine Grundlage für die Entwicklung und Beurteilung der Antibiotika-Abgabemengen für Tiere dar, da die angewandte Methode neutral alle Abgabemengen exakt erfasst. Bisherige Schätzgrößen können mit diesen Daten allerdings nicht verglichen werden.“

Auch in den USA haben seit Beginn des Millenniums wachsende Surveillance-Aktivitäten zur Antibiotikaresistenz und zum Antibiotikaverbrauch in Human- und Veterinärmedizin eingesetzt. Ein kürzlich zur Beantwortung einer Abgeordneten-anfrage erstellter Bericht des United States Government Accountability Office (GAO) bescheinigt den Aktivitäten zur Senkung des Verbrauchs lediglich begrenzten Erfolg (limited progress.) Nach den im GAO Bericht zitierten Angaben der FDA wurden in den USA 2009 insgesamt 13.067,1 t Antibiotika in der Tiermast eingesetzt³³(Tabelle 3).

Tabelle 3

Table 7: 2009 Sales and Distribution Data, by Drug Class, for Antimicrobial Drugs Approved for Use in Food-Producing Animals in the United States	
Antimicrobial class	Annual totals (kilograms of active ingredient)
Aminoglycosides	339,678
Cephalosporins	41,328
Ionophores	3,740,627
Lincosamides	115,837
Macrolides	861,985
Penicillins	610,514
Sulfas	517,873
Tetracyclines	4,611,892
Fluoroquinolones and Diaminopyrimidines combined	11,101
Aminocoumarins, Glycolipids, Quinoxalines combined	802,388
Amphenicols, Pleuromutilins, Polypeptides, and Streptogramins combined	1,413,877

Source: GAO analysis of FDA data

Quelle: GAO 11-801, September 2011

Bei den in den USA massenhaft in der Tiermast eingesetzten Antibiotika machen Tetracycline, Macrolide, Penicilline und Sulfonamide sowie von der WHO als absolut wichtige (CRITICALLY IMPORTANT) Antibiotika klassifizierte Antibiotika wie Glycolipide (Vancomycin oder das in Europa verbotene Avoparcin) den größten Anteil aus.

Demgegenüber machte der Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin nur ein Viertel dieser enormen Menge in den USA aus, wie die nachfolgende Tabelle 4 ausweist:

Tabelle 4

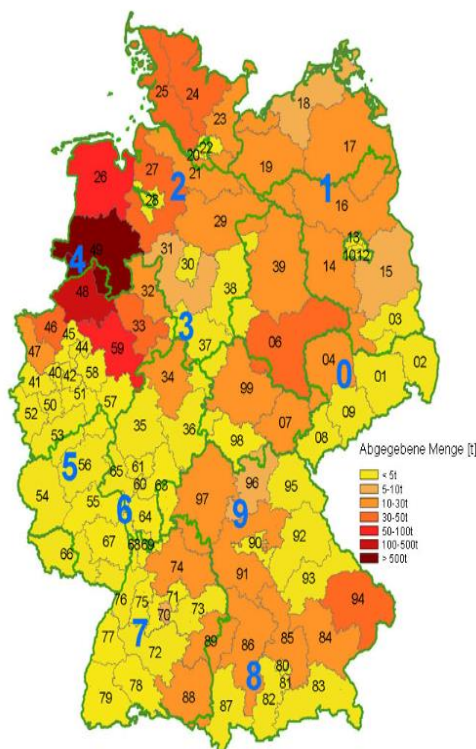
Table 1. Antimicrobial Drugs Approved for Domestic Use in Humans and Food-Producing Animals*. Sales and Distribution Data Reported to FDA by Drug Class.			
	2009 Animal Annual Totals (LBS)	2010 Animal Annual Totals (LBS)	2009 Human Annual Total (LBS)***
Aminoglycosides	748,862	442,675	20,682
Cephalosporins	91,113	54,207	1,101,465
Ionophores	8,246,671	8,424,167	0
Lincosamides	255,377	340,952	153,744
Macrolides	1,900,352	1,219,661	388,626
Penicillins	1,345,953	1,920,112	3,217,027
Sulfas	1,141,715	1,116,020	1,039,352
Tetracyclines	10,167,481	12,328,521	289,108
Other (Not Independently Reported (NIR))**	4,910,501	3,345,398	1,102,567
Total	28,808,024	29,191,712	7,312,570
* For all classes except aminoglycosides and ionophores, data includes antimicrobial drug products which are approved and labeled for use in both food- and non- food-producing animals.			
** NIR is used for antimicrobial classes with fewer than three sponsors actively marketing products. This category includes fluoroquinolones and streptogramins.			
*** Human drug use data is based on data from the IMS Health, IMS National Sales Perspectives™.			

Quelle: GAO 11-801, September 2011

Die in Tabelle 4 ausgewiesenen Verkaufsmengen entsprechen 13,268,960 kg oder 13,269 t für Tiere verwendete Antibiotika und 3,323,895.5 kg oder 3323,9 Tonnen human-medizinischer Antibiotikaabgaben in den Vereinigten Staaten in Jahr 2010. 80% der gesamten Antibiotikaverkäufe verteilen sich also auf den veterinären Bereich, wovon 65% wiederum identisch oder ähnlich den Humanantibiotika sind (FDA 2010, zitiert nach Center for Science in the Public Interest 2012³⁴).

Interessant ist auch die regionale Variabilität des Antibiotikaverbrauchs bei Tieren, die seit neuestem vom BVL publiziert wird (Abbildung 23):

Abb. 23 Antibiotikaabgaben nach Regionen in Deutschland 2011



Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2013 ³⁰

Es liegt nah, die beobachteten regionalen Unterschiede auf die Intensität der Tierhaltung in den jeweiligen Postleitzahlbereichen zurückzuführen. Besonders in Niedersachsen, NRW, Schleswig-Holstein, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Bayern befinden sich Regionen mit erhöhtem bzw. sehr hohem Antibiotikaverbrauch (100-500t bzw. <500t). Ein Zusammenhang mit der Größe der Tiermastbetriebe ist ebenfalls anzunehmen. Ein rein therapeutischer Verbrauch der verabreichten Antibiotika in der Veterinärmedizin erscheint eher unwahrscheinlich, obwohl seit 2006 der Einsatz von Leistungsförderern in der Tiermast verboten ist.

Wie die Surveillance Daten in Europa und weltweit zeigen, geht der Masseneinsatz von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin mit steigenden antimikrobiellen Resistenzen einher. Von einer wirksamen Eindämmung des Verbrauchs in der Tiermast kann bislang nicht ausgegangen werden.

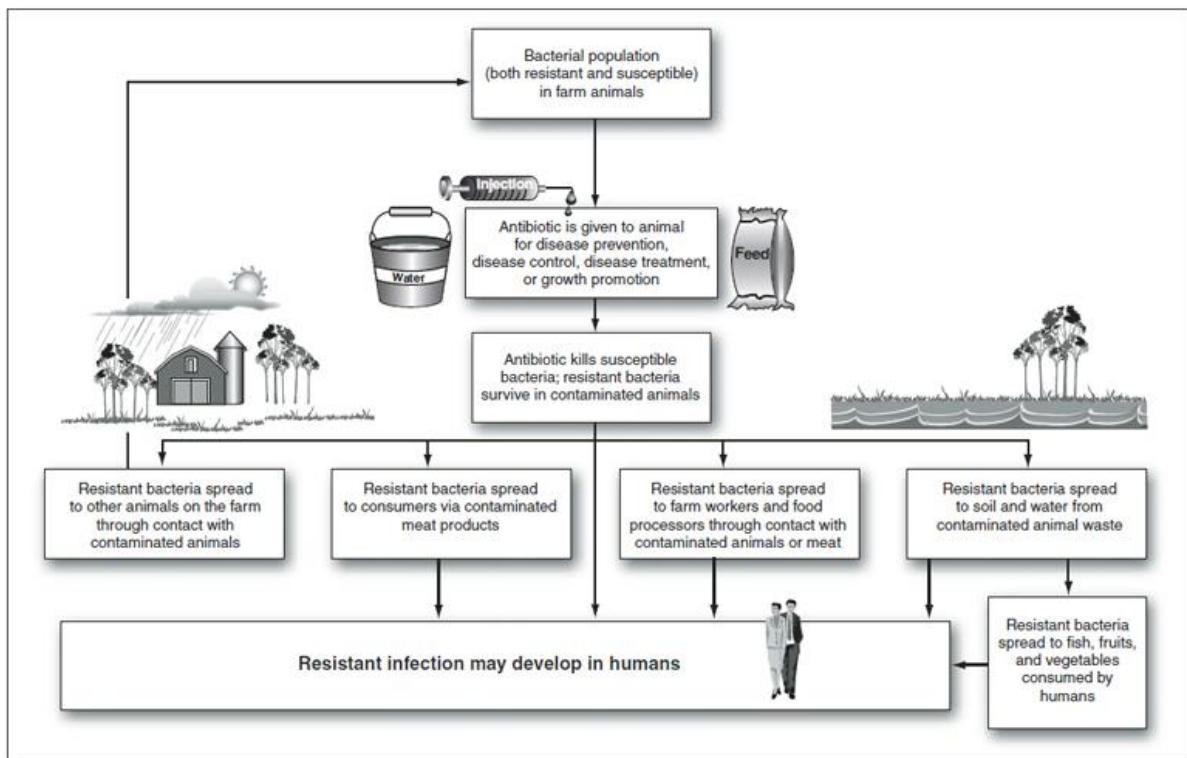
3. Welchen Anteil an der Resistenzentwicklung hat der Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung?

Viele wissenschaftliche Studien belegen die Entstehung von Antibiotika-Resistenzen bei anhaltendem, verbreitetem oder unsachgemäßem Einsatz dieser Substanzen³⁵. Die Routine-Anwendung von nicht-therapeutischen Dosen von Antibiotika bei der Tiermast trägt eindeutig zur Bildung von Antibiotika-Resistenzen bei.³⁶ Es ist seit langem wissenschaftlicher Konsens, dass der veterinär-medizinische Einsatz von Antibiotika in der industriellen Tiermast für die Entstehung und Verbreitung der Antibiotikaresistenz von bei Mensch und Tier verbreiteten Haut- oder Darmkeimen eine entscheidende Rolle spielt.³⁷

Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. In einer im Jahr 2011 an der Freien Universität Berlin veröffentlichten Untersuchung zum Vorkommen von Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) in Putenmastbetrieben wurden nach Aussage der Autorin „erstmalig umfassende Daten zum Vorkommen von MRSA bei Mastputen gewonnen. Die Nachweisraten fielen hierbei mit 71,5% positiven Mastputen in 90% der untersuchten Mastputenbetriebe unerwartet hoch aus. Dabei war die Chance der Besiedlung mit MRSA bei Personen, die sich regelmäßig in Putenställen aufhielten, im Vergleich zu Personen, die sich nur selten oder nie in Putenställen aufhielten, deutlich erhöht (OR = 3,43).“³⁸ Auch die Häufigkeit von VRE in Putenmastbetrieben war mit 27% in drei Viertel der Betriebe unerwartet hoch. Eine Besiedlung des Nasenraums mit VRE bei den in Putenbetrieben tätigen Personen wurde allerdings nicht nachgewiesen. Ähnliche Befunde wurden für die MRSA Verbreitung in der Schweinemast im Münsterland erhoben, wo in 70% der untersuchten 40 Schweinemast-Betriebe eine nasale Kolonisation der Tiere mit MRSA vorlag.³⁹ Die im gleichen Zeitraum erhobenen Screening Daten der im Universitätsklinikum Münster auf MRSA untersuchten Patienten zeigten einen Anstieg der selben livestock-assoziierten MRSA Subtypen von 13% im Jahr 2005 auf 22.4% im Jahr 2008. Dabei waren die Odds Ratios für einen positiven MRSA Nachweis bei Personen, die Kontakt mit Schweinen und Kühen in der Anamnese angaben, deutlich erhöht.³¹ Diese Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die MRSA Übertragung aus Tiermastbetrieben eine relevante Quelle für MRSA-Einschleppung in Krankenhäuser darstellt. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse einer Genom-Analyse (whole genome sequencing, WGS) konnten schließlich den Beweis erbringen, dass resistente MRSA Keime von verschiedenen Tierarten direkt auf die auf demselben Hof lebenden Menschen übertragen wurden und bei ihnen schwere Infektionserkrankungen ausgelöst haben⁴⁰.

Die Bakterien können sich von den antibiotika-exponierten Tieren auf verschiedene Weise ausbreiten und zu Erkrankungen beim Menschen führen, wie in Abb. 24 schematisch dargestellt:

Abb. 24



Sources: GAO; Art Explosion (human figures).

Note: This figure is not intended to represent the full complexity of resistance transmission. For example, antibiotic-resistant bacteria can also be transferred from humans to animals.

Quelle: GAO 11-801, September 2011³³

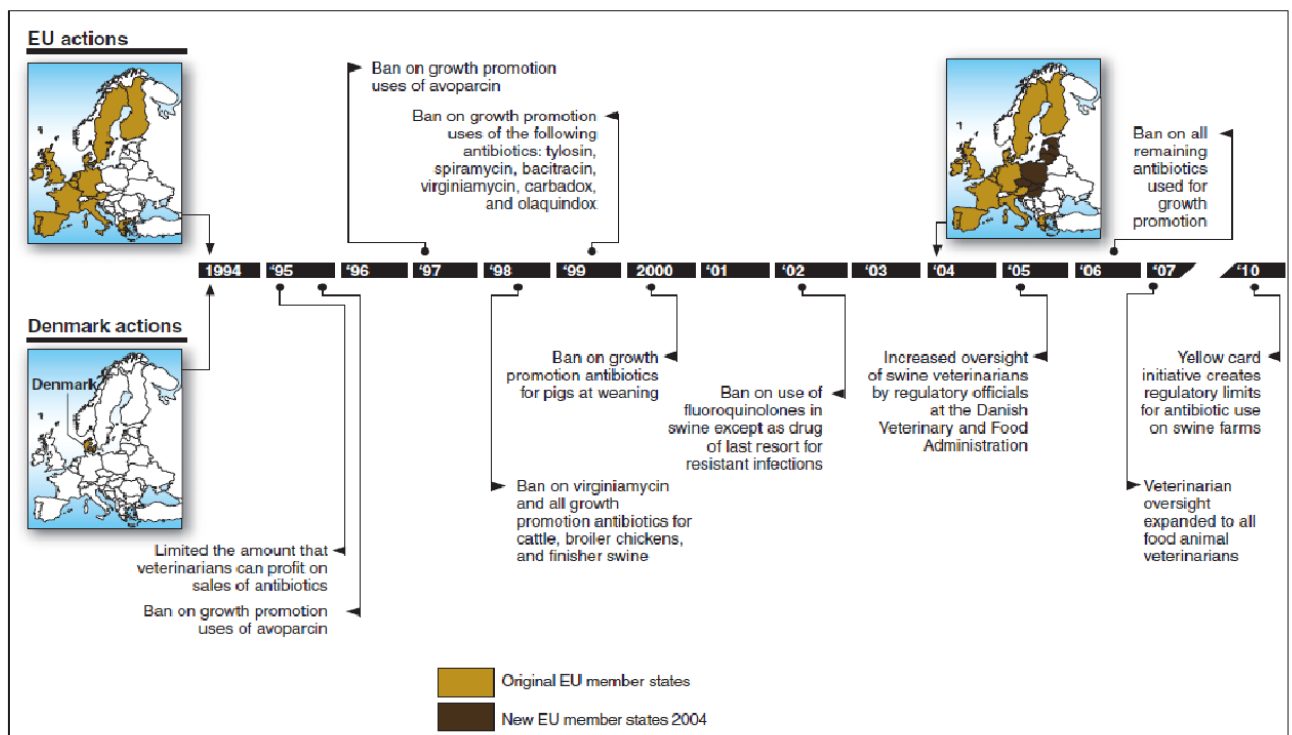
Laut Studie des Landes NRW aus 2011 wurden 91,6% der Hühner in 184 untersuchten Betrieben in ihrem ca. 32-Tage kurzen Leben durchschnittlich 2,6 mal mit Antibiotika behandelt, wobei 8 Wirkstoffe zum Einsatz kamen.⁴¹ Das zeigt: Die industrielle Produktion großer Mengen preisgünstigen Fleisches braucht zwingend den Einsatz von Antibiotika. Bei der Größe der Herden ohne Auslauf und der Dichte der Bestände sind Masseninfektionen vorprogrammiert, die man vorbeugend durch Antibiotika behandeln muss, will man keinen Totalverlust im Stall erleiden. Zur Verbreitung resistenter Keime aus der Agrarwirtschaft tragen zudem nicht artgerechte Bedingungen der Massentierhaltung bei. Bestandsgröße und Haltungssystem der Tiere sind Determinanten für die Häufigkeit z.B. von MRSA.⁴²

Mit verschiedenen Maßnahmen auf der EU- Ebene zur Eindämmung des Antibiotikaverbrauchs in der Tierhaltung wurde versucht, diesen Erkenntnissen Rechnung zu tragen (Abb. 25). Von den europäischen Ländern ging bisher

Dänemark den übrigen Mitgliedsstaaten voran. Erstmals wurde in Dänemark aktive Surveillance der Antibiotikaresistenzen und des Antibiotikaverbrauchs mit Hilfe der DANMAP Datenbank aufgebaut. 1997 folgte die EU dem dänischen Beispiel mit dem Verbot von Avoparcin im Tierfutter. 2000 wurde in Dänemark und 2006 in der gesamten EU ein generelles Verbot von Antibiotika zur Wachstumsförderung erlassen.

Abb. 25

Figure 2: EU and Denmark Actions to Regulate Antibiotic Use in Food Animals, 1994-2010



Quelle: GAO 11-801, September 2011³³

Seit 2010 gibt es in Dänemark die „Yellow Card“, die überdurchschnittlichen Antibiotikaverbrauch eines Betriebes öffentlich macht und Auflagen für die Senkung des Verbrauchs impliziert. Bei Nicht-Einhalten der Vorgaben können durch die „rote Karte“ Sanktionen (z.B. Verringerung der Anzahl der Tiere) verhängt werden.

Literatur

¹ The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action, WHO 2012.
http://wholibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf

² P. Gastmeier C. Geffers. Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? Eine Schätzung für das Jahr 2006 Nosocomial infections in Germany: what are the numbers, based on the estimates for 2006. Dtsch med Wochenschr 2008; 133: 1111-1115 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

³ Gemeinsame Stellungnahmeder Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP) und des Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes e. V. (BVÖGD) zum Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Krankenhaushygiene und zur Änderung weiterer Gesetze vom 22.01. 2011.
<http://www.aerzte-oegd.de/stellungnahmen/stellungnahmen.html>, accessed: 01.08.2013

⁴ Louise M. Slaughter. Introduction of the preservation of antibiotics for medical treatment act of 2013.
http://capitolwords.org/date/2013/03/14/E299_introduction-of-the-preservation-of-antibiotics-for-medical-treatment-act; accessed 01.08.2013

⁵ Chief Medical Officer's Report 2011.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/138331/CMO_Annual_Report_Volume_2_2011.pdf, accessed August 8, 2013

⁶ M.E.A. de Kraker, P.G.Davey, H.Grundmann on behalf of the BURDEN study group. Mortality and Hospital Stay associated with Staphylococcus aureus and Escherichia coli Bacterimia: estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. PLoS Medicine 2011; 8(10):e1001104.doi:10./journal.pmed.1001 104; accessed August 10, 2013

⁷ WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, World Health Organization, 2001, WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 (http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_Strat.pdf)

⁸ Dr Margaret Chang. Director-General of the World Health Organization. The EU's contributions to the solutions of the global antimicrobial resistance problem Keynote address at the conference on Combating antimicrobial resistance: time for action Copenhagen, Denmark 14 March 2012.
http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/ accessed July 15, 2013

⁹ ECDC. SURVEILLANCE REPORT Summary: Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European hospitals 2011–2012. 2 July 2013. www.ecdc.org accessed July 13, 2013

¹⁰ GERMAP 2010. Herausgeber: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Dienstsitz Berlin, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg Medizinische Universitätsklinik Zentrum Infektiologie und Reisemedizin. 1. Auflage, November 2011 / ISBN 978-3-00-031622-7

¹¹ I. Noll, B. Schweickert, M. Abu Sin, M. Feig, H. Claus, T. Eckmanns. Daten zur Antibiotikaresistenzlage in Deutschland. Vier Jahre Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:1370–1376 DOI 10.1007/s00103-012-1559-3 Online publiziert: 21. Oktober 2012 © Springer-Verlag 2012; accessed July 29, 2013

¹² vgl. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/54370/RKI-Zunahme-von-Carbapenem-Resistenzen>

¹³ ECDC. Epidemiologischer Jahresbericht 2012. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>, accessed August 10, 2013

-
- ¹⁴ W. Witte, Y. Pfeifer, Robert Koch-Institut. ESBL-bildende Enterobacteriaceae bei Mensch und Tier Robert Koch Institut Berlin. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/LA_MRSA_und_ESBL.html accessed 18.08.2013
- ¹⁵ Cuny C, Nathaus R, Layer F, Strommenger B, Altmann D, Witte W. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. PLoS One. 2009 Aug 27;4(8):e6800
- ¹⁶ S. Neumann, S.W. Krause, G. Maschmeyer et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumovystis jirovecii* pneumoniae in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Haematol 2013;92:433-442 DOI 10.1007/s00277-013-1698-0
- ¹⁷ Editorial. Cancer Treatment and antimicrobial resistance. The Lancet Oncology 2013; 14:265. www.thelancet.com/oncology
- ¹⁸ Aqua Institut 2013. Vermeidung nosokomialer Infektionen: Postoperative Wundinfektionen. Abschlussbericht im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses. Aqua Institut Göttingen, 28. Juni 2013
- ¹⁹ <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/54370/RKI-Zunahme-von-Carbapenem-Resistenzen>
- ²⁰ A. Friese et. al.: Faecal occurrence and emissions of livestock - associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (laMRSA) and ESBL/AmpC-producing *E. coli* from animal farms in Germany; in: Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 126, Heft 3/4 (2013), Seiten 17–180
- ²¹ AG Infektiologie der Ruhr-Universität Bochum. Infektionen mit multiresistenten gram-negativen Bakterien. Empfehlungen der AG Infektiologie der Ruhr-Universität Bochum. http://www.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/inf_ag/resistente_gramnegative/inf-ag_resistente_gramnegative_stand20090120.pdf
- ²² K.K. Kumarasamy, M.A. Toleman, T.R. Walsh et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010;10:597-602.
- ²³ J. Carlet, D. Goldman, H. Goossens et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. The Lancet 2011;378:369-71.
- ²⁴ T. H. Dellit, R. C. Owens, J.E. McGowan Jr. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:159–77. <http://cid.oxfordjournals.org/content/44/2/159.full.pdf>, accessed August 10, 2013
- ²⁵ Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. (2002/77/EC).
- ²⁶ U. Schwabe. Arzneiverordnungen im Überblick. In: U. Schwabe, D. Paffrath (Hrsg.). Arzneiverordnungsreport 2010. ISBN 978-3-642-13379-4; Springer-Verlag Heidelberg New York 2010, Seite 6, Tabelle 1.1. Die verordnungstärksten Arzneimittelgruppen 2009.
- ²⁷ W.V. Kern. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: U. Schwabe, D. Paffrath (Hrsg.). Arzneiverordnungsreport 2010. ISBN 978-3-642-13379-4; Springer-Verlag Heidelberg New York 2010, Seite 304ff, Abb. 91
- ²⁸ M. Kresken. Antibiotikaresistenz und -einsatz in der Humanmedizin. Vortrag am Interdisziplinären Symposium „Antibiotikaeinsatz – Wie wenig ist (noch) zu viel?“ Berlin, 9. November 2012. http://www.bvl.bund.de/DE/07_DasBundesamt/08_Veranstaltungen/02_Veranstaltungsarchiv/02_Veranstaltungsdokumentation/Antibiotikakatag_2012/Antibiotika_2012_node.html, accessed August 1, 2013
- ²⁹ Björnberg A. et al. Special Eurobarometer, April 2010. European Health Consumer Index 2012, Health Consumer Powerhouse AB 2012, ISBN 978-91-977879-9-4

-
- ³⁰ H. Tschiersky-Schöneburg. Grußwort zum Interdisziplinären Symposium „Antibiotikaeinsatz – Wie wenig ist (noch) zu viel?“ Berlin, 9.November2012.
http://www.bvl.bund.de/DE/07_DasBundesamt/08_Veranstaltungen/02_Veranstaltungsarchiv/02_Veranstaltungsdokumentation/Antibiotikakatag_2012/Antibiotika_2012_node.html, accessed August 1, 2013
- ³¹ HelmholtzZentrum München. FLUGS-Fachinformationsdienst. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen.
<http://www.helmholtz-muenchen.de/flugs>, accessed July 15, 2013
- ³² Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Hintergrundinformationen: Zahlen über die Antibiotikaabgabe 2011 in der Tiermedizin nach Regionen und Wirkstoffklassen vom 30.07.2013
http://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2013/2013_07_30_hi_Antibiotikaabgabe.html, accessed 31.07.2013
- ³³ United States Government Accountability Office. Report to the Ranking Member, Committee on Rules, House of Representatives.GAO-11-801.ANTIBIOTIC RESISTANCE. Agencies Have Made Limited Progress Addressing Antibiotic Use in Animals. September 2011. <http://www.gao.gov/products/GAO-11-801>, accessed 13. 07. 2013
- ³⁴ C. Smith DeWaal, C. Roberts, C. Catella. Center for Science in the Public Interest 2012. Antibiotic resistance in Foodborn Pathogens: Evidence of the Need for a Risk Management Strategy. www.cspinet.org
- ³⁵ S. Heilig, P.Lee, Breslow L. Curtailing antibiotic use in agriculture. West J Med 202; 176(1); 9-11
- ³⁶ Overuse of Antibiotics in Animal Agriculture endangers Humans.
http://www.theguardian.com/science/2012/sep/19/scientists-antibiotics-animal-agriculture?CMP=tw_t_gu, accessed 28. Juni 2013
- ³⁷ C.Nunan und R. Young. Antibiotic Resistance – the impact of intensive farming on human health. A report for the Alliance to Save Our Antibiotics.
https://www.ciwf.org.uk/includes/documents/cm_docs/2013/a/alliance_antibiotics_briefing_10_march_2013.pdf. accessed August 30, 2013
- ³⁸ A. Richter. Untersuchungen zum Vorkommen von Methicillin- resistenten Staphylokokken (MRS) und Vancomycin- resistenten Enterokokken (VRE) in Putenmastbetrieben. Dissertation, Freie Universität Berlin ISBN: 978-3-86387-068-3. D 188. <http://d-nb.info/1029937346/34>, accessed 10.August 2013
- ³⁹ R. Köck, J. HARlizius, N. Bressan et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hopsitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:1375-1382. DOI 10.1007/s10096-009-0795-4
- ⁴⁰ E.M.Harrison et al. Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel mecA homologue mecC. EMBO Mol Med 2013; 5:509-515
- ⁴¹ http://www.umwelt.nrw.de/verbraucherschutz/pdf/antibiotika_masthaehnchen_abschlussbericht.pdf
- ⁴² vgl. D. Meemken et. al.: MRSA in ökologischen Schweinehaltungen, in: Verbraucherschutz in DART – Forschungsergebnisse und –perspektiven zu Antibiotikaresistenzen, Konferenz beim BfR, Berlin, 22./23. Mai 2012; und:
http://www.bfr.bund.de/cm/343/tier_assozierte_mrsa_besiedlung_und_infektion_beim_menschen.pdf