

**Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses zum Thema „Antibiotika-Resistenz — eine Bedrohung der Volksgesundheit“**

(98/C 407/02)

Der Wirtschafts- und Sozialausschuß beschloß am 27. Januar 1998 gemäß Artikel 23 Absatz 3 der Geschäftsordnung, eine stellungnahme zu dem vorgenannten Thema zu erarbeiten.

Die mit der Vorbereitung der Arbeiten beauftragte Fachgruppe Umweltschutz, Gesundheitswesen und Verbrauch nahm ihre Stellungnahme am 7. Juli 1998 an. Berichterstatterin war Frau Ström.

Der Ausschuß verabschiedete auf seiner 357. Plenartagung (Sitzung vom 9. September 1998) mit 101 gegen 3 Stimmen folgende Stellungnahme.

## 1. Einleitung

1.1. Ziel dieser Initiativstellungnahme ist es, das Problem der Antibiotika<sup>(1)</sup>-Resistenz zu untersuchen, das die Volksgesundheit in zunehmendem Maße bedroht. Durch resistente Bakterien verursachte Infektionen tragen zu einer Erhöhung der Erkrankungsziffern und der Sterblichkeit und damit zu steigenden Gesundheitsfürsorge- bzw. Behandlungskosten bei. Die Tragweite des Problems wird in immer größeren Kreisen anerkannt. Das zeigen zahlreiche Initiativen der jüngsten Zeit auf Ebene der Mitgliedstaaten (dazu gehören ein Bericht von 1998 des Oberhauses des britischen Parlaments<sup>(1)</sup> und eine internationale Konferenz, die von der dänischen Regierung im September 1998 veranstaltet wurde), im Rahmen der EU (z. B. die kürzlich erfolgte Entscheidung des im Auftrag der Kommission tätigen Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses, eine multidisziplinäre Ad-hoc-Arbeitsgruppe mit dem Auftrag einzusetzen, dieses Thema unter allen seinen verschiedenen Gesichtspunkten zu untersuchen) und auf internationaler Bühne (die Tätigkeit im Rahmen des Überwachungsprogramms der WHO für die Resistenz gegen antimikrobielle Wirkstoffe sowie die vor kurzem von der Weltgesundheitsversammlung verabschiedete Entschließung).

1.2. Als Beitrag zu dieser Diskussion und auch vor dem Hintergrund der Debatte über die jüngste Mitteilung der Kommission über die Zukunft der Gesundheitspolitik in der Europäischen Gemeinschaft werden in dieser Stellungnahme verschiedene Möglichkeiten aufgezeigt, wie das Problem der Antibiotika-Resistenz anzupacken ist. Zunächst wird der Hintergrund der Problemstellung beschrieben, und es werden Beispiele für Initiativen auf verschiedenen Ebenen (einzelstaatliche, EU und

internationale) wie Überwachungssysteme für Antibiotika-Resistenz geliefert. Im weiteren Verlauf werden Empfehlungen für künftige Maßnahmen auf einzelstaatlicher und EU-Ebene gegeben, wobei betont wird, daß die vorgeschlagenen Maßnahmen am besten Teil einer umfassenden und integrierten Politik sein sollten.

1.3. Wenngleich die Bemühungen, das wachsende Resistenzproblem in den Griff zu bekommen, Human- und Veterinärmedizin sowie Haustierhaltung als Elemente desselben Ökosystems berücksichtigen müssen, konzentriert sich die Stellungnahme hauptsächlich auf das Problem der Resistenz in Gesundheitsfürsorge und Krankenbehandlung sowie auf Muster des Antibiotikaverbrauchs in der Humanmedizin. Sie geht von der Annahme aus, daß die Bekämpfung dieses Problems gemeinsame, koordinierte Bemühungen aller beteiligten Handlungsträger erfordert: das sind die Öffentlichkeit, Behörden, Ärzte, Patienten, Tierärzte, Industrie, Forscher, Verbraucher, Landwirte usw.<sup>(2)</sup>.

1.4. Resistente Bakterien wurden zwar schon kurz nach der Einführung des Penicillins in die klinische Praxis entdeckt, das Problem hat aber erst in den letzten Jahren verbreitet öffentliche Beachtung gefunden. Das liegt daran, daß es der pharmazeutischen Industrie bis vor kurzem noch immer gelang, neue Antibiotika zu entwickeln, wenn Resistenzen gegen die vorhandenen Wirkstoffe auftraten. Bakterien weisen heute allerdings mehrere unterschiedliche Resistenzen gehäuft auf, was die Entwicklung neuer Mittel zunehmend erschwert. Die Verbreitung antibiotikaresistenter Bakterien nimmt zu und macht es immer schwieriger, bakterielle Erkrankungen wirksam zu behandeln. Obwohl ständig nach Einsatzmöglichkeiten für neue Medikamente gegen resistente Bakterien geforscht wird, bleibt ungewiß, wann solche Medikamente schließlich zur Verfügung stehen werden. Deswegen ist es von allergrößter Bedeutung, die Antibiotika, die weiterhin wirksam sind, mit Überlegung und Vorsicht einzusetzen. Zusätzlich sollte Forschungen zum Einsatz spezifischer Antibiotika sowie zu anderen Resistenzrisikofaktoren hohe Priorität eingeräumt werden.

<sup>(1)</sup> Antibiotika sind von Mikroorganismen erzeugte natürliche Substanzen, die andere Mikroorganismen im Wachstum hemmen oder töten, während chemotherapeutische Wirkstoffe synthetisch hergestellte Substanzen mit solchen Eigenschaften sind. Der Begriff antimikrobieller Wirkstoff ist definiert als jede Substanz natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Ursprungs, die Mikroorganismen tötet oder im Wachstum hemmt, dem Wirt aber wenig oder gar nicht schadet. Der Einfachheit halber wird der Begriff Antibiotika im folgenden sowohl für klassische Antibiotika als auch für antimikrobielle Wirkstoffe mit antibakterieller Wirkung verwendet.

<sup>(2)</sup> In diesem Zusammenhang sind Initiativen wie die geplante Zusammenarbeit zwischen WHO und der pharmazeutischen Industrie [vertreten durch den Internationalen Bund der Arzneimittelherstellerverbände (IFPMA)] von entscheidender Bedeutung.

## 2. Hintergrundinformation

### 2.1. *Geschichtlicher Abriß*

Seit Milliarden von Jahren spielen Antibiotika in der Natur eine äußerst wichtige Rolle für das empfindliche Gleichgewicht zwischen den Mikroorganismen auf der Erde. Antibiotika wurden wahrscheinlich auch schon Jahrhunderte vor ihrer Entdeckung durch die moderne Wissenschaft als Therapeutika verwendet. Spuren von Tetracyclin wurden in tausendjährigen nubischen Mumien gefunden, und manche Wissenschaftler gehen davon aus, daß das lange Überleben der nubischen Kultur teilweise auf das Vorhandensein und den Einsatz von Antibiotika zurückzuführen ist. Die moderne wissenschaftliche Bakteriologie wurde zu Ende des neunzehnten Jahrhunderts eingeführt, und mit der Entdeckung des Penicillins durch Sir Alexander Fleming im Jahre 1928 wird üblicherweise für Antibiotika der Beginn der Moderne angesetzt. Um sich eine Vorstellung von der erstaunlichen Wirkung der Einführung von Antibiotikakuren auf die menschliche Gesundheit zu machen, genügt es, sich vor Augen zu führen, daß Bettenstationen in den dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts von Patienten mit Lungen-, Hirnhautentzündung, Blutvergiftung, Typhus, Streptokokkenrheumatismus, Syphilis, Tuberkulose und Wundinfektionen überfüllt waren. Es gab nur wenige wirksame Behandlungsmethoden für diese Erkrankungen. Die Einführung antibakterieller Wirkstoffe hatte einen ungeheuren Durchschlag auf Erkrankungsziffern und Sterblichkeit bei Infektionskrankheiten und war zweifellos einer der größten Erfolge der Medizin im zwanzigsten Jahrhundert. Doch schon 1944, kurz nach der Entdeckung des Penicillins, stellte Fleming fest, daß bestimmte Stämme von *Staphylococcus aureus* in der Lage waren, Penicillin zu zerstören, und warnte davor, daß der unsachgemäße Einsatz von Penicillin zur Selektion genetischer Veränderungen bei Bakterien führen könnte, die dadurch resistent gegen das Medikament würden. Heute, nach einem halben Jahrhundert des Einsatzes von Antibiotika, kommen Gene, die Antibiotika-Resistenzen bewirken, mehr oder weniger in praktisch allen größeren bakteriellen Krankheitserregern vor. Diese Entwicklung wird sehr schnell zu einer erheblichen Bedrohung der menschlichen Gesundheit im weltweiten Maßstab. Tuberkulose-Bakterien, die mehrere Antibiotika-Resistenzen aufweisen, werden neuerlich zur bedeutendsten Todesursache der Welt. Heute leiden stationäre Patienten an Infektionen, die von gegen die meisten Antibiotika-resistenten Enterokokken verursacht werden, was zu hoher Sterblichkeit führt. In manchen Teilen der Welt einschließlich Europa müssen bei Kindern bisweilen gewöhnliche Mittelohrentzündungen mit starken Antibiotika behandelt werden, weil sich vor kurzem eingeführte resistente Pneumokokkenstämme ausgebreitet haben. In Entwicklungsländern verursachen mehrfachresistente Bakterienstämme, die Darminfektionen verursachen, hohe Sterblichkeit, da die Mittel fehlen, um die wenigen gegen diese Infektionen noch wirksamen (teuren) modernen Antibiotika zu kaufen.

### 2.2. *Was bedeutet Antibiotika-Resistenz?*

Bakterien weisen große genetische Unterschiede und Flexibilität auf. Wenn sie sich teilen und vermehren, können in ihrem Genotyp zufällige Veränderungen

(Mutationen) auftreten, die Antibiotika-Resistenz hervorrufen können. Die Zellwand des Bakteriums kann beispielsweise Veränderungen erfahren, die das Eindringen von Antibiotikamolekülen in seine Zelle verhindern, oder das Bakterium kann Enzyme bilden, die das Antibiotikum zerstören. Auch durch die Aufnahme genetischer Elemente, die von anderen resistenten Bakterien übertragen werden, können Bakterien antibiotikaresistent werden. Eine solche Übertragung von Genen ist auch zwischen verschiedenen Spezies angehörenden Bakterien möglich. Untersuchungen zur Genetik der Bakterien zeigten, daß Resistenz-Gene häufig aus beweglichen Elementen bestehen, die gleichzeitige Resistenz gegen mehrere Antibiotika verleihen. Antibiotika-Resistenz sollte von daher als eine Erscheinung der Genökologie betrachtet werden. Eine sehr große Anzahl Bakterien, die wir als die normale Bakterienflora bezeichnen, lebt in Menschen und Tieren z. B. auf der Haut, in der Schleimhautmembran und im Darm, wo sie für gewisse somatische Schlüsselfunktionen notwendig sind. Solche Bakterien werden durch die Behandlung mit Antibiotika beeinflusst, die dann eine Selektion von resistenten Bakterien in der normalen Flora veranlassen können. Da sich die meisten Bakterien in sehr kurzen Zeitabständen teilen, kann sich Resistenz auf diese Weise schnell ausbreiten.

### 2.3. *Wie weit verbreitet ist Antibiotika-Resistenz?*

Heute herrscht bei Gesundheitsbehörden, Ärzten, Tierärzten und Forschern im Bereich Infektionskrankheiten weltweit große Besorgnis, daß die sich schnell ausbreitende Antibiotika-Resistenz die Behandlungsmöglichkeiten für gewöhnliche Infektionskrankheiten bedeutend einschränken wird. Obschon Anstrengungen unternommen werden, um die Ausbreitung der Antibiotika-Resistenz zu bremsen, wächst das Problem ständig. Bakterien und ihre Gene können zwischen verschiedenen Ökosystemen frei übertragen werden (z. B. von Mensch zu Mensch in und außerhalb von Krankenhäusern, von Tieren auf Nahrung, oder von der Nahrung auf den Menschen), so daß Resistenz sich überall dort ausbreiten kann, wo Bakterien Verbreitung finden. Allerdings geht aus jüngsten Berichten von mehreren Ländern hervor, daß, sofern geeignete Maßnahmen ergriffen werden, noch genügend Zeit sein könnte, um die weitere Entstehung und Ausbreitung resistenter Bakterien einzudämmen.

#### 2.3.1. *Krankheiten im Kontext des menschlichen Gemeinwesens*

Durch Pneumokokken hervorgerufene Lungenentzündung gehört zu den häufigsten in menschlichen Gemeinwesen auftretenden Krankheiten in der Welt; am stärksten betroffen sind ältere Menschen und Kleinkinder. Eine weitere durch dieses Bakterium verursachte Krankheit ist die Mittelohrentzündung (otitis media). Penizillinresistente Pneumokokken sind heute in vielen Ländern verbreitet. In Europa werden die höchsten Resistenzraten in Frankreich und Spanien (35 bis 50 %) verzeichnet. So kommt es, daß diese verbreiteten Infektionen immer schwieriger zu behandeln sind und in manchen Fällen hohe Antibiotika-Dosen erfordern, die nur als Injektionen verabreicht werden können, so daß die Behandlungskosten erheblich steigen.

Gegen Antibiotika mehrfachresistente Tuberkulose-(TB)-Bakterien stellen in Entwicklungsländern, aber auch in Europa und sonst in der industrialisierten Welt, ein erhebliches Problem dar. Ausbrüche von mehrfachresistenter TB wurden aus 35 Staaten der USA wie auch aus vielen europäischen Ländern gemeldet. Die weltweite Verbreitung von TB wurde durch die HIV-Epidemie begünstigt, da Patienten mit herabgesetzter Immunabwehr sich leichter solche schwierig zu behandelnden Infektionen zuziehen.

### 2.3.2. Die Nahrungskette

Salmonelleninfektionen beim Menschen sind in vielen europäischen Ländern in den letzten Jahrzehnten erheblich vermehrt aufgetreten. Salmonellen, die von Rindern, Hühnern oder Eiern aus Massentierhaltungen stammen, können auf dem Wege der Nahrungskette übertragen werden. Gelegentlich können Salmonelleninfektionen zur bakteriellen Invasion von Geweben bzw. des Blutkreislaufs führen — dann wird wirksame Behandlung mit Antibiotika nötig. In vielen europäischen Ländern sind einige Stämme des Salmonellenbakteriums durch die besorgniserregende Ausbreitung mehrfacher Antibiotikaresistenz zunehmend resistent geworden. *Campylobacter*, ein anderes Darmbakterium, das über die Nahrungskette übertragen wird, weist heute zunehmende Anzeichen von Resistenz gegen bestimmte Antibiotika auf.

### 2.3.3. Die Krankenhaussituation

Hospitalismus verursachende Bakterien treten immer häufiger auf. Hier stellen Staphylokokken immer noch das häufigste Bakterium, aber auch andere Stämme sind zu wichtigen Ursachen für Krankenhausinfektionen geworden. Die Ausbreitung von methicillinresistenten Staphylokokken (MRSA), die häufig multiple Antibiotika-Resistenzen aufweisen, ist bezeichnend für die gegenwärtigen Probleme des Gesundheitswesens mit schwierig zu behandelnden Krankheiten. Die Verbreitung von MRSA ist in Europa von Land zu Land ganz unterschiedlich. 1992 zeigte eine Untersuchung an mehr als 10 000 Patienten auf über 1 400 Intensivstationen in 17 Ländern Westeuropas, daß durchschnittlich 60 % aller Staphylokokken MRSA waren.

Auch Enterokokken sind Bakterien, die Krankenhausinfektionen erzeugen können. Diese sind von sich aus gegen viele Antibiotika resistent, und häufig stand nur eine Antibiotikagruppe (die Glykopeptide) für Behandlungszwecke zur Verfügung. Nunmehr breiten sich glykopeptidresistente Enterokokken in den Krankenpflegeeinrichtungen vieler Länder aus und machen damit eine wirksame Behandlung unmöglich. Beispiele wie dieses rechtfertigen die Furcht vor einem „post-antibiotischen Zeitalter“. Da Enterokokken zur normalen Darmflora des Menschen zählen, kann man sie praktisch nicht ausrotten. Eine horizontale genetische Übertragung der Vancomycinresistenz auf Staphylokokken scheint nur mehr eine Frage der Zeit zu sein, und im Gesundheitssystem wachsen die Befürchtungen, daß diese Bedrohung wirklich wird und dann schwerwiegende Behandlungsprobleme zu gewärtigen sind.

## 2.4. Faktoren der Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenz

Die Veränderungen im Genotyp der Bakterien (d.h. Chromosomenmutationen), die der Entwicklung von Antibiotika-Resistenz zugrundeliegen, treten ständig auf, unabhängig davon, ob der Mikroorganismus dem Einfluß von Antibiotika ausgesetzt ist oder nicht. Ein Schlüsselfaktor für die Ausbreitung eines Bakteriums mit erworbener Antibiotika-Resistenz ist die Frage, ob Antibiotika, die die normalen, antibiotikaempfindlichen Bakterien dezimieren oder ausrotten, in der Umgebung vorhanden sind und dadurch „Lebensraum“ für die resistenten Bakterien schaffen. Diese Erscheinung wird als selektiver antibiotischer Druck bezeichnet.

In allen Ökosystemen, wo Antibiotika eingesetzt werden, verstärken zwei wichtige Faktoren die Bedeutung des Problems Antibiotika-Resistenz. Heute besteht unter Ärzten und Forschern weltweit Übereinstimmung dahingehend, daß der nicht sachgerechte Einsatz von Antibiotika einen der Schlüsselfaktoren für das Entstehen der Resistenz darstellt. Diese Kausalbeziehung wird von zahlreichen Übersichten und Untersuchungen. Abgesehen vom Antibiotikaeinsatz stellen die Möglichkeiten und Fähigkeiten des Bakteriums, sich in der Umgebung auszubreiten, sowie Umweltbedingungen, die die Übertragung unter Menschen begünstigen, einen weiteren Schlüsselfaktor dar.

### 2.4.1. Das Gemeinwesen

Für das Auftreten und die Verbreitung resistenter Bakterien in menschlichen Gemeinwesen heutzutage gibt es mehrere unterschiedliche Erklärungen:

- Viele Faktoren können den nicht sachgemäßen Einsatz von Antibiotika verursachen und das Entstehen von Resistenz beeinflussen:
  - Die größten Antibiotikamengen werden für die Behandlung von Atemwegsinfektionen eingesetzt, die aber mehrheitlich von Viren hervorgerufen werden und mit Antibiotika nicht zu behandeln sind. Die meisten Ärzte verfügen nur über eingeschränkte Hilfsmittel, um festzustellen, ob eine Krankheit von Viren oder Bakterien verursacht wird. Im Zweifelsfall mag die Befürchtung, eine bakterielle Infektion zu übersehen, oder die Sorge, wegen eines Kunstfehlers verklagt zu werden, eine Verschreibung „zur Sicherheit“ veranlassen;
  - hohe Ansprüche oder Erwartungen seitens der Patienten oder Angehörigen hinsichtlich der Verschreibung von Antibiotika zur Behandlung von Infektionen, die oft nicht bakteriellen Ursprungs sind (z. B. Erkältungen und virale Atemwegsinfektionen);
  - geringer Bewußtseinsgrad unter Ärzten und Patienten hinsichtlich der Resistenzrisiken, die sich aus der unsachgemäßen Verwendung dieser Medikamente ergeben;
  - die in manchen Ländern gegebene Möglichkeit, Antibiotika ohne Rezept „über den Ladentisch“ zu kaufen;

- suboptimale Verabreichungen von Antibiotika, wie z. B. ungeeignete Dosierung und/oder Behandlungsdauer;
  - der Verkauf von nachgemachten Antibiotikapräparaten in manchen Ländern und insbesondere Entwicklungsländern. Die Verwendung solcher Erzeugnisse, die keine, nicht genug oder andersartige Wirkstoffe enthalten, kann zu einer „Mangelbehandlung“ führen, die ihrerseits Resistenz hervorruft.
- Schlechte sozio-ökonomische Bedingungen in Ländern, wo Armut und Überbevölkerung herrschen, begünstigen das Auftreten und die Verbreitung von resistenten Bakterien.
- Auch in den Industrieländern beeinflussen soziale Faktoren die Ausbreitung von Resistenz. Dazu gehören Umgebungen, in denen „enger Kontakt“ stattfindet, wie Kinderpflegeeinrichtungen, Schulen und Kindertagesstätten. In Island wurde z. B. der hohe Anteil von Kindern, die Tagesstätten besuchen, als signifikante Ursache für die schnelle Verbreitung von penicillinresistenten Pneumokokken in diesem Land angesehen.
- Vermehrte Reishäufigkeit ermöglicht die schnelle Übertragung von medikamentenresistenten Organismen.
- Die Globalisierung der Nahrungsmittelversorgung schafft Bedingungen, die zur schnellen Ausbreitung von an die Nahrungskette gebundenen Bakterien führen.

#### 2.4.2. Die Krankenhaus-situation

- Der Einsatz von Breitbandantibiotika ist in der Gesundheitsversorgung oft unumgänglich, da Patienten, die heutzutage behandelt werden, sich z. B. im Zusammenhang einer Therapie, die ihre Immunabwehr herabsetzt, häufig schwerwiegende bakterielle Infektionen zuziehen. Solche Antibiotikabehandlungen begünstigen die Selektion von resistenten Bakterien.
- Der Einsatz komplizierten technischen Gerätes in der Gesundheitsversorgung schafft „Nischen“ für neue Bakterien, die sonst nicht gedeihen würden. Lüftungsanlagen, Blutwäschegeräte und das Legen von Kathetern sind solche Beispiele.
- Hygiene und geeignete Isolationseinrichtungen in Krankenhäusern sind von größter Bedeutung, um die Ausbreitung von resistenten Bakterienstämmen zu verhindern.

#### 2.4.3. Veterinärmedizin und Haustierhaltung

Bei Tieren werden Antibiotika sowohl in Form von Futtermittelzusätzen für die Wachstumsförderung (Masttierhaltung), als auch in der Tiermedizin zu Heilzwecken und zur Seuchenvorbeugung eingesetzt. Einige Länder melden, daß mehr als 50 % ihrer Gesamtproduktion an antimikrobiellen Verbindungen in der Landwirtschaft (d.h. für Viehzucht, Fisch und

Pflanzenproduktion) verwendet werden; der größte Teil wird zur Wachstumsförderung bei Masttieren eingesetzt. Die Verabreichung von Antibiotika an Tiere kann in der Tierpopulation die Selektion antibiotikaresistenter Bakterien bewirken, die dann über die Nahrungskette auf den Menschen übertragen werden. Einige dieser Bakterien, wie Salmonellen oder Campylobacter, können über die Nahrungskette direkt schwere Erkrankungen beim Menschen verursachen. Auf einer Tagung der WHO mit einschlägigen Sachverständigen im Oktober 1997 wurde betont, es gebe direkte Nachweise dafür, daß der Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen bei Tieren die Selektion von gegen diese Wirkstoffe resistenten nicht-typhoiden Salmonella-Serotypen bewirke und daß diese Bakterien bereits über die Nahrung oder durch direkte Berührung mit Tieren auf Menschen übertragen würden. Es wurden weiter Nachweise dafür erbracht, daß die Verwendung von Futtermittelzusätzen bei Entero kokken zur Bildung eines Reservoirs von Resistenzgenen gegen Glykopeptide beigetragen hat. Des weiteren war die Sachverständigengruppe der Auffassung, daß die mit dem verbreiteten Einsatz von Fluoroquinolonen als Tierarzneimittel verbundenen Risiken Beachtung finden müßten, zumal diese Medikamente unter den Antibiotika in der Humanmedizin eine wichtige Gruppe darstellen. Zu diesem Zweck wurde im Juni 1998 eine Tagung der WHO zum Thema „Die Verwendung von Quinolonen bei Nahrungstieren und ihr potentielle Rückwirkung auf die menschliche Gesundheit“ veranstaltet.

#### 2.4.4. Landwirtschaft

Antibiotika werden auch in der Landwirtschaft verwendet. Sie dienen zur Vorbeugung gegen Pflanzenkrankheiten, zum Ernte- und Holzschutz. Zahlen sind noch nicht verfügbar. Als Beispiel sei angeführt, daß in den USA jährlich mindestens 10 000 kg Streptomycin zur Bekämpfung von Feuerbrand bei Äpfeln und Birnen eingesetzt werden. Streptomycin und Tetracyclin werden auch gegen Bakterienflecken bei Tomaten und Pfeffer-schoten sowie Naßfäule bei Kartoffeln verwendet. In der EU sind mehr als 800 Substanzen, darunter auch eine Reihe Antibiotika, für den Pflanzenschutz zugelassen.

#### 2.5. Finanzielle Rückwirkungen der Antibiotika-Resistenz auf die Gesundheitsfürsorge

Die für den einzelnen mit antibiotikaresistenten Bakterien infizierten Patienten entstehenden „Kosten“ in Form von längeren Krankenhausaufenthalten, Schmerzen, mißlungenen Operationen oder gar seines Todes aufgrund einer unheilbaren Infektion erscheinen offensichtlich. Es ist indessen schwierig, die Kosten der zunehmenden Verbreitung von Antibiotika-Resistenz für die Gesellschaft als ganzes einzuschätzen. Eine Übersicht von Holmberg et alii ergibt: „wenngleich negative Auswirkungen von medikationsresistenten bakteriellen Infektionen auf Volkswirtschaft und -gesundheit nur grob quantifiziert werden können, (...) stellt Resistenz gegen antimikrobielle Arzneimittel ein bedeutendes Problem für die Volksgesundheit und eine wirtschaftliche Belastung für die Gesellschaft dar“. Dazu paßt, daß die US-amerikanischen Zentren zur Seuchenbekämpfung und -verhütung (CDC) vor kurzem die direkten Behand-

lungskosten für einen Patienten mit einer durch vanomycinresistente Enterokokken hervorgerufenen Infektion des Blutkreislaufs mit 18 000 US\$ per Krankenhausaufenthalt bezifferten. Vergleichbare Zahlen für Europa sind sehr rar; andeutungsweise sei vermerkt, daß eine Woche Intensivpflege bei einer schwierig zu behandelnden Infektion in manchen Mitgliedstaaten mindestens 12 000 US\$ kosten dürfte.

### 2.6. Ist Antibiotika-Resistenz reversibel?

Es wird häufig unterstellt, das „Tragen“ antibiotikaresistenter Gene bedeute eine Belastung für die Bakterien, die sie unter anderem langsamer wachsen ließe als normale Bakterien. Diese Annahme liegt auch der vernunftgemäßen Schlußfolgerung zugrunde, daß eine verringerte Aufnahme von Antibiotika zur Verdrängung resistenter Bakterien aus der Zellgemeinschaft beitragen könnte, da diese dann von den „wieder in Erscheinung tretenden“ normalen Bakterien im Wettbewerb geschlagen würden. Es lassen sich einige jüngere Beispiele zur Untermauerung der Annahme anführen, daß Änderungen bei der Aufnahme von Antibiotika das Auftreten bestimmter Arten von Antibiotika-Resistenz auf einzelstaatlicher bzw. örtlicher Ebene eindämmen können. Neue genetische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß sich resistente Bakterien zusätzliche Gene einverleiben können, die die von der Resistenz verursachte „Belastung“ ausgleichen, so daß die resistenten ebenso wettbewerbsfähig werden wie normale Bakterien. Es gilt, rasch zusätzliche Erkenntnisse über die der Entstehung von Antibiotika-Resistenz zugrundeliegenden molekularen und genetischen Phänomene zu gewinnen.

## 3. Initiativen auf verschiedenen Ebenen zur Bekämpfung der Antibiotika-Resistenz

### 3.1. Einleitung

3.1.1. Weiter unten wird eine Übersicht über einige Initiativen zur Bekämpfung des Problems Antibiotika-Resistenz auf einzelstaatlicher, EU- und internationaler Ebene gegeben. Diese gründet sich teilweise auf die Antworten, die die Versendung thematischer Fragebögen an die entsprechenden Kontaktpersonen in den Mitgliedstaaten (und auch Ungarn und der Tschechischen Republik) Anfang 1998 ergab<sup>(1)</sup>. Ohne eine erschöpfende Darstellung der Situation in den Mitgliedstaaten liefern zu wollen, werfen die mittels der Fragebögen gewonnenen Informationen doch ein bezeichnendes Licht auf einige Bereiche, die der weiteren Analyse und Diskussion vorbehalten bleiben.

<sup>(1)</sup> Diese Fragebögen sowie einige zusätzliche Informationen über Beispiele guter Praxis in den Mitgliedstaaten, das WHO-Programm zur Überwachung antimikrobieller Resistenzen sowie Beispiele bestehender Initiativen auf internationaler und EU-Ebene im Zusammenhang mit der Überwachung antimikrobieller Resistenzen und Infektionen sind der Stellungnahme der Fachgruppe (CES 567/98 fin) als Anlagen beigefügt.

3.1.2. Initiativen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenz — die in manchen Ländern wie Dänemark und Schweden Teile einer integrierten Strategie bilden<sup>(2)</sup> — sowie Empfehlungen für künftige Maßnahmen (s.u. Teil 4) lassen sich in den folgenden groben Kategorien darstellen:

- Anwendung von Antibiotika bei Menschen und Tieren: Bestandteile guter Praxis;
- Überwachung des Einsatzes von Antibiotika;
- Überwachung der Antibiotika-Resistenz bei aus Menschen und Tieren entnommenen Bakterien;
- Infektionsbekämpfung bei stationärer und nichtstationärer Pflege;
- Forschung;
- Weiterbildung und andere Maßnahmen.

### 3.2. Anwendung von Antibiotika bei Menschen, Tieren und im Pflanzenschutz: Bestandteile guter Praxis

3.2.1. Den Maßnahmen zur Förderung von Verhaltensänderungen bei allen beteiligten Handlungsträgern im Hinblick auf eine vernunftgemäßere Anwendung von Antibiotika kommt große Bedeutung zu. Dazu gehört die Erstellung von Leitlinien für Ärzte und Patienten wie auch für Tierärzte und ihre Kunden darüber, wann und wie Antibiotika zu verschreiben bzw. zu verwenden sind; die Bestimmungen darüber, wer Antibiotika verschreiben und verkaufen darf, sollten überprüft werden; die Erstattungssysteme sind neu zu bewerten; es werden Bildungsmaterialien über die Eigenart des Resistenzproblems und die Möglichkeiten seiner Bekämpfung für die einschlägigen Handlungsträger gebraucht.

### 3.2.2. Anwendung von Antibiotika beim Menschen

3.2.2.1. Die Antworten auf die Fragebögen zu „Verfügbarkeit und Verbrauch antimikrobieller Wirkstoffe in der Humanmedizin“<sup>(3)</sup> und zu „Leitlinien und Fortbildungsmaßnahmen zur Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen“<sup>(4)</sup> lassen hinsichtlich der Vorschriften über die Anwendung von Antibiotika auf der Ebene der Mitgliedstaaten folgende Rückschlüsse zu:

- in allen Mitgliedstaaten, von denen Auskünfte vorliegen, sind oral und parenteral zu verabreichende

<sup>(2)</sup> In Dänemark wird eine solche Strategie seit 1995 im Rahmen des Dänischen integrierten Forschungsprogramms zur Überwachung und Erforschung von Resistenzen gegen antimikrobielle Medikamente (DANMAP) verfolgt; in Schweden läuft seit 1994 ein strategisches Programm für den rationalen Einsatz von Antibiotika und die Überwachung von Resistenzen (STRAMA).

<sup>(3)</sup> Informationen gingen ein von Kontaktpersonen in Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Portugal, Schweden und dem Vereinigten Königreich.

<sup>(4)</sup> Informationen gingen ein von Kontaktpersonen in Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Portugal, Schweden und dem Vereinigten Königreich.

Antibiotika nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich; in keinem dieser Länder können verschriebene Antibiotika von anderen Stellen als von Ärzten, Krankenhäusern oder zugelassenen Apothekern bezogen werden. Hinzu kommt, daß in allen diesen Ländern verschriebene Antibiotika vom Erstattungssystem erfaßt werden;

- in vielen Mitgliedstaaten wurden einzelstaatliche Leitlinien zur Behandlung mit Antibiotika (sei es allgemein oder bei spezifischen Indikationen) erstellt. In einigen Ländern (Italien, Luxemburg, Portugal) scheinen bis heute keine derartigen Leitlinien zu existieren; in den Niederlanden wurden gerade die ersten Einigungsversuche im Hinblick auf solche einzelstaatlichen Leitlinien unternommen;
- wo solche Leitlinien bereits bestehen, wird in manchen Fällen die Einhaltung überwacht, während dies in anderen Ländern (z. B. Vereinigtes Königreich, Deutschland, Frankreich) bislang nicht üblich ist;
- in einigen Mitgliedstaaten werden Kurse für Ärzte zur Auffrischung der Kenntnisse (in mündlicher bzw. schriftlicher Form) über die Verwendung von Antibiotika veranstaltet, während in anderen Ländern (Portugal, Vereinigtes Königreich) solche Kurse bislang nicht regelmäßig angeboten werden.

3.2.2.2. Was Tätigkeiten auf EU-Ebene betrifft, ist unter anderem der Antrag der Europäischen Agentur für die Bewertung medizinischer Produkte (EMA) zu nennen, in dem sie die Mitgliedstaaten auffordert, den zu ihr gehörenden Ausschuß für Arzneispezialitäten (CPMP) über alle amtlichen Leitlinien zur rationellen Verwendung von Antibiotika zu informieren.

### 3.2.3. Verwendung von Antibiotika bei Tieren

3.2.3.1. Hier sollte zwischen der Verwendung von Antibiotika als Tierarzneimittel einerseits und als Wachstumsfördermittel in Tierfutter andererseits unterschieden werden. Die jüngsten Diskussionen in der Gemeinschaft konzentrieren sich besonders auf das letztere Phänomen.

3.2.3.2. Gegenwärtig sind in der EU ungefähr zehn verschiedene antibakterielle Wirkstoffe als wachstumsfördernde Substanzen anerkannt. Einige Mitgliedstaaten schränken jedoch die Verwendung solcher Wachstumsförderer entweder durch Gesetzesvorschriften oder durch freiwillige Verpflichtungen ein. Der einzige Mitgliedstaat, der den Einsatz von Antibiotika als wachstumsfördernde Futtermittelzusätze<sup>(1)</sup> verbietet, ist Schweden (das Verbot gilt seit 1986). Anlässlich von Schwedens Beitritt zur Europäischen Union wurde vereinbart, daß es bis zum 31. Dezember 1998 sein allgemeines Verbot der Verwendung von Antibiotika als Futtermittelzusätze beibehalten darf. Außerdem wurden Finnland Ausnahmeregelungen hinsichtlich der Verwendung bestimmter Antibiotika zur Wachstumsförderung (gültig bis Ende 1997) zugestanden.

<sup>(1)</sup> Es sei jedoch vermerkt, daß einige dieser Substanzen (z. B. Tylosin) nach Verschreibung weiterhin für tiermedizinische Zwecke verwendet werden.

3.2.3.3. Avoparcin, das früher zur Wachstumsförderung eingesetzt wurde, ist eng mit Vancomycin verwandt, das eines der wichtigsten Antibiotika in der menschlichen Gesundheitsfürsorge darstellt. Die Verwendung von Avoparcin in der Tierhaltung wird kritisiert, da es die Selektion von Vancomycinresistenz bewirkenden Genen verursachen kann, die sich z. B. über die Nahrungskette ausbreiten. Im Mai 1995 bzw. Januar 1996 sprachen Dänemark und Deutschland unter Berufung auf die in Artikel 11 der Richtlinie 70/524/EWG enthaltene Schutzklausel für ihre Hoheitsgebiete einseitig ein Verbot der Verwendung von Avoparcin in Tierfuttermitteln aus. Dementsprechend setzte die Europäische Kommission im Januar 1997 aufgrund des Vorsorgeprinzips vorbehaltlich einer Untersuchung der möglicherweise damit verbundenen Risiken die Genehmigung zur Verwendung von Avoparcin bei Tieren vorläufig aus (Richtlinie 97/6/EG vom 30. Januar 1997 zur Änderung der Richtlinie 70/524/EWG des Rates über Zusatzstoffe in der Tierernährung).

3.2.3.4. Hier ist allerdings festzuhalten, daß auch andere Antibiotika als Wachstumsförderer in der Masttierhaltung verwendet werden. Für manche dieser Antibiotika (z. B. Avilamycin, Spiramycin, Tylosin, Virginiamycin) gilt ebenfalls, daß ähnliche Substanzen in der Humanmedizin verwendet (oder für diese weiterentwickelt) werden. Es gibt bereits Anzeichen dafür, daß sich gegen diese Antibiotika eine Resistenz entwickelt, was bedeuten kann, daß die effektive Zeitspanne für ihren Einsatz in der Humanmedizin reduziert ist. Aufgrund dieser Tatsache wurde die Schutzklausel der Richtlinie 70/524/EWG kürzlich von Finnland (für Tylosin und Spiramycin) und Dänemark (für Virginiamycin) in Anspruch genommen.

### 3.3. Überwachung des Einsatzes von Antibiotika

3.3.1. Das Vorhandensein von Überwachungssystemen und Statistiken über den Einsatz bzw. Verkauf von Antibiotika ist von entscheidender Bedeutung, da diese wertvolle Informationen über den Zusammenhang zwischen dem Umfang des Einsatzes und Resistenzmustern ergeben können.

#### 3.3.2. Überwachung des Einsatzes von Antibiotika in der Humanmedizin

Die bislang auf den Fragebogen „Verfügbarkeit und Verbrauch antimikrobieller Wirkstoffe in der Humanmedizin“<sup>(2)</sup> eingegangenen Antworten lassen folgende Schlüsse zu:

- In einigen Mitgliedstaaten sind amtliche Statistiken über verschriebene bzw. verkaufte Antibiotikamengen erhältlich; in manchen Fällen (z. B. in Österreich, Dänemark und Luxemburg) erfassen solche amtlichen Statistiken nur einen Teil des Antibiotikaverbrauchs (z. B. weil die Verwendung in Krankenhäusern oder die nicht durch den Staatlichen Gesundheitsdienst erstattete Verwendung nicht überwacht werden). Für eine Reihe Länder (Italien, Frankreich,

<sup>(2)</sup> Informationen gingen ein von Kontaktpersonen in Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Portugal, Schweden und dem Vereinigten Königreich.

Niederlande) gaben die Korrespondenten an, solche amtlichen Statistiken seien normalerweise nicht verfügbar.

- Hinsichtlich der Ebenen, bis zu denen die Statistiken aufgeschlüsselt werden können (einzelstaatlich, regional, örtlich, nach Krankenhäusern bzw. einzelnen Verschreibern) scheinen sich die Mitgliedstaaten sehr zu unterscheiden. Aus nur zwei Ländern wurde gemeldet, daß Daten auf allen genannten Ebenen greifbar seien (Portugal und Finnland; im letzteren Land sind Statistiken auf örtlicher, Krankenhaus- und Verschreiberebene nur für Verwaltungs- und Forschungszwecke erhältlich).

### 3.3.3. Überwachung des Einsatzes von Antibiotika bei Tieren

Von wenigen Ausnahmen (z. B. Dänemark und Schweden) abgesehen, stehen nutzbare Daten über den Einsatz von Antibiotika bei Tieren in keinem der EU-Mitgliedstaaten zur Verfügung. Es ist jedoch anzumerken, daß die Richtlinie 95/69/EWG<sup>(1)</sup> seit 1. April 1998 Herstellern von Antibiotika als Zusatzstoffen zu Futtermitteln vorschreibt, ein Dokumentationssystem zu fü mit dem die verwendeten Antibiotika mengenmäßig zurückverfolgt werden können, und das u.a. die Art und die Menge des gekauften Zusatzstoffes angibt. Dieses Dokumentationssystem steht den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zur Verfügung. Zusätzlich ist jede für den Verkauf von Tierarzneimitteln zugelassene zwischengeschaltete Person verpflichtet, detailliert Buch über die verschiedenen Aspekte der An- und Verkaufstransaktionen zu führen.

### 3.4. Überwachung der Antibiotika-Resistenz bei aus Menschen und Tieren entnommenen Bakterien

3.4.1. Systeme zur umfassenden und ständigen Überwachung sind unerlässlich, um die Grundlagen zur Änderung von Verschreibungs- und Verwendungsmustern zu schaffen und Antibiotika-Resistenzen aktiv zu bekämpfen. In den letzten Jahren wurden mehrere Initiativen sowohl in den Mitgliedstaaten als auch auf EU- bzw. internationaler Ebene ergriffen, um Überwachungssysteme einzurichten oder zu verstärken. Dies ist zwar an sich eine positive Entwicklung, es bleibt aber die Frage zu prüfen, ob noch zusätzliche Maßnahmen und/oder verstärkte Koordinierung unter den bestehenden Initiativen nötig sind. Gemeinsame Probleme bestehen darin, daß in einer Reihe von Fällen die örtlichen Überwachungssysteme ihre Daten nicht an das staatliche System weitergeben, sowie in der Vergleichbarkeit bzw. der eingeschränkten Zugänglichkeit der Daten, fehlenden Verknüpfungen zwischen klinischen und Labordaten usw.

3.4.2. Im Rahmen des WHO-Überwachungsprogramms für Resistenzen gegen antimikrobielle Medikamente wurde auf einer Tagung, die im Dezember 1997

in Verona stattfand, eine Übersicht der einzelstaatlichen Tätigkeiten zur Überwachung der Resistenz gegen antimikrobielle Medikamente vorgelegt.

3.4.2.1. Aus den Informationen, die durch den Fragebogen zur „Überwachung von Antibiotika-Resistenzen“<sup>(2)</sup> gewonnen wurden, kann gefolgert werden, daß:

- in den meisten Ländern, aus denen Informationen eingegangen wurden, besteht ein irgendwie geartetes System der freiwilligen oder obligatorischen Berichterstattung über ausgewählte bakterielle Krankheitserreger, die gegen bestimmte in der menschlichen Gesundheitsversorgung verwendete Antibiotika resistent sind. Es bestehen allerdings große Diskrepanzen bei der Erfassungsdichte: während in machen Ländern (z. B. der Tschechischen Republik, Griechenland, Italien, Ungarn, den Niederlanden und Schweden) eine große Anzahl einschlägiger Krankheitserreger (u.a. MRSA, VRE, und PC-resistente Pneumokokken sowie multiresistente gramnegative Bakterien) erfaßt werden, ist die Bandbreite der Überwachungstätigkeit von Antibiotika-Resistenzen in anderen Ländern beschränkter. In den meisten dieser Länder (mit Ausnahme des Vereinigten Königreichs und Italiens) werden diese Informationen amtlich veröffentlicht. In einigen Mitgliedstaaten (Deutschland, Irland, Luxemburg, Portugal und Spanien) besteht bislang kein einzelstaatliches Berichtssystem.

- In den meisten Mitgliedstaaten bestehen einzelstaatliche Qualitätssicherungsprogramme zur Prüfung der Prädisposition für antimikrobielle Medikamente; bis auf drei Fälle (Dänemark, Griechenland und Spanien) erfassen diese Programme auch private Laboratorien. In Österreich, Belgien, Irland, Italien und Portugal existieren keine derartigen Programme; in Österreich, Irland und Portugal nehmen einige Labore das Angebot des vom englischen und walisischen Labordienst für das öffentliche Gesundheitswesen betriebenen staatlichen Systems zur externen Qualitätssicherung wahr.

### 3.4.3. Es gibt zahlreiche Beispiele jüngerer Datums für Initiativen auf europäischer und internationaler Ebene

3.4.3.1. Besondere Erwähnung verdient das kürzlich angelaufene Projekt EARSS zur Schaffung eines europäischen Überwachungssystems für die Überwachung von Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe, sowie die Global Information Bank, die im Rahmen des WHO-Programms zur Überwachung von Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe aufgebaut wird. Dieser Aufgabe sind u.a. einige EU-finanzierte Projekte wie das Tuberkulose-Überwachungsnetz, das vom EZUS in Lyon koordinierte Projekt zu nosokomialen Infektionen

<sup>(1)</sup> ABl. L 332 vom 30.12.1995, S. 15.

<sup>(2)</sup> Bislang gingen Informationen von Kontaktpersonen in Österreich, Belgien, der Tschechischen Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Portugal, Spanien, Schweden und dem Vereinigten Königreich ein.

(Hospitalismus) sowie das Salmnet/Enternet-Projekt gewidmet.

3.4.3.2. In diesem Zusammenhang sollte auch die Bedeutung der Tätigkeiten der EMEA hervorgehoben werden. Das gilt insbesondere für die vor kurzem vom Ausschuß für Arzneispezialitäten (CPMC) gebilligte „Note for Guidance on the Pharmacodynamic Section of the Summary of Product Characteristics (SPC) for Anti-Bacterial Medicinal Products“ („Leitfaden zum pharmakodynamischen Teil der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SPC) für antibakterielle medizinische Erzeugnisse“). Dieses Dokument ist an die Industrie und die Regelungsbehörden gerichtet und bietet Anleitung für die Gestaltung von Produktinformationen für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten vor der (Markt)einführung eines neuen Antibiotikums. Angesichts des Problems geographischer Disparitäten beim Auftreten von Resistenzen in der EU, verpflichtet das Dokument Genehmigungsinhaber dazu, Informationen über örtliche Resistenzmuster zu liefern und regelmäßig zu aktualisieren. Diese Informationen für Klinikärzte über die Indikation solcher Erzeugnisse zur Behandlung von Infektionen werden sodann in den Teil der SPC über pharmakodynamische Eigenschaften sowie in die europäischen öffentlichen Beurteilungsberichte eingefügt.

3.4.4. Zur Überwachung von Antibiotika-Resistenzen bei Tieren sei u.a. die Tätigkeit des Ausschusses für Tierarzneimittel der EMEA erwähnt, der gegenwärtig das Vorkommen von Antibiotika-Resistenzen bei Tieren und ihre mögliche Übertragung auf den Menschen untersucht. Zusätzlich sei auf das Überwachungsprogramm hingewiesen, das gemäß Artikel 2 der Richtlinie 97/6/EG (siehe 3.2.3.3) durchgeführt werden soll. In einem ersten Schritt ist dieses Programm, daß später erweitert werden könnte, auf einen Mikroorganismus beschränkt (*Enterokokkus faecium*) und konzentriert sich auf eine Auswahl antibakterieller Verbindungen als Futterzusätze sowie bestimmte Mitgliedstaaten.

### 3.5. Infektionsbekämpfung in Krankenhäusern und außerklinischer Pflege

3.5.1. Gegenwärtig laufen mehrere Initiativen, um einen Überblick über die Strategien zur Bekämpfung von Infektionen in den Mitgliedstaaten zu gewinnen. Dazu gehören die Studiengruppe der ESCMID (Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten) zum Thema Krankenhausinfektionen, die Europäische Arbeitsgruppe zu Nosokomialen Infektionen HELICS und das einschlägige von EZUS koordinierte Projekt in Lyon.

3.5.2. Die bis jetzt eingegangenen Antworten auf den Fragebogen über „Infektionsbekämpfung“<sup>(1)</sup> lassen folgende Schlüsse zu:

- In einer Vielzahl von Mitgliedstaaten wurden einzelstaatliche Leitlinien zur Infektionsbekämpfung in

<sup>(1)</sup> Informationen gingen ein von Kontaktpersonen in Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Portugal, Spanien, Schweden und dem Vereinigten Königreich.

Krankenhäusern und in der außerklinischen Pflege veröffentlicht. In Finnland befindet sich ein landesweiter Infektionsbekämpfungsplan noch in der Erprobungsphase; ein entsprechender Plan wird in Ungarn gegenwärtig erarbeitet. In Österreich existieren einzelstaatliche Leitlinien zur Infektionsbekämpfung bislang nicht.

- In den meisten der betreffenden Staaten (mit Ausnahme von Frankreich, Luxemburg und Ungarn) ist die Durchführung von Infektionsbekämpfungsprogrammen in Krankenhäusern vorgeschrieben.
- In manchen Ländern werden zwar formelle Fortbildungsprogramme zur Infektionsbekämpfung für Ärzte und Krankenpflegepersonal angeboten — in anderen (z. B. Luxemburg, Spanien und Schweden) gibt es solche Programme jedoch nicht.

### 3.6. Forschung

3.6.1. Sowohl in der akademischen als auch in der Forschung der pharmazeutischen Industrie wird der Thematik Antibiotika-Resistenz zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet. Zu den Forschungstätigkeiten zählen Projekte für ein besseres Verständnis der Mechanismen, die dem Auftreten von Antibiotika-Resistenzen zugrundeliegen, und für die Entwicklung von neuen Techniken zur Identifizierung von Zielmolekülen für neue Antibiotika.

3.6.2. Die wissenschaftliche und technologische Forschungsgemeinde in Europa arbeitet an diesem Thema besonders intensiv im Rahmen der mehrjährigen Forschungsprogramme der EU sowie der Initiativen EUREKA und COST. Das JRC (gemeinsames Forschungszentrum) und Ispra sind an der direkten Forschungsarbeit der EU aktiv beteiligt.

3.6.3. Im Kontext des 3. und 4. FTE-Rahmenprogramms der Gemeinschaft konzentrieren sich zwei spezifische Programme (BIOMED 1 und 2) auf die Forschung in diesem Bereich. Im Zusammenhang mit dem Vierten Rahmenprogramm ist auch das FAIR-Programm im Bereich Landwirtschaft und Fischerei zu erwähnen, aus dem eine Reihe Forschungsprojekte zu Antibiotika-Resistenzen bei aus Tieren stammenden Bakterien finanziert wurden. Weiter sei vermerkt, daß das 5. Rahmenprogramm (1998-2002), zu dem der Ausschuß gerade eine Stellungnahme vorbereitet, spezifische Maßnahmen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten vorsieht, deren Strategien teils auf Behandlung und Vorbeugung teils auf der Erforschung der Pathogenese von Resistenzen und der Überwachung von Immunreaktionen fußen. Weitere Schlüsselmaßnahmen des 5. Rahmenprogramms sind u.a. die Forschung zu gesundheitsrelevanten innovativen Produkten und Prozessen mit besonderer Berücksichtigung von Molekularmanipulation für antibiotische Zubereitungen zur Anwendung sowohl beim Menschen als auch beim Tier.

## 4. Empfehlungen für künftige Massnahmen auf einzelstaatlicher und EU-Ebene

### 4.1. Einleitung

Unter Berücksichtigung der in Teil 3 dieser Stellungnahme beschriebenen gegenwärtigen Aktivitäten und

Strukturen, gibt der Ausschuß im folgenden eine Reihe Empfehlungen für künftige Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen auf einzelstaatlicher und, wo angebracht und machbar, EU-Ebene (siehe unten Ziffer 4.2 bis 4.7). Da das Problem multidisziplinär gelagert ist, geht es darum, daß die vorgeschlagenen Maßnahmen im Rahmen einer allumfassenden integrierten Politik von einer zentralen Stelle koordiniert werden. Bislang wurden die verschiedenen Gesichtspunkte des Resistenz-Problems zu häufig getrennt betrachtet. Angesichts dessen sind Initiativen wie das dänische DANMAP- und das schwedische STRAMA-Programm (siehe oben 3.1) sowie die jüngste Entscheidung des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses, die Frage der Antibiotika-Resistenz unter allen Blickwinkeln zu untersuchen, positiv zu beurteilen.

#### 4.2. Anwendung von Antibiotika bei Menschen und Tieren: Bestandteile guter Praxis

- Die Kommission sollte die Erarbeitung von Leitlinien zum rationellen Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin in allen Mitgliedstaaten anregen und fördern. Diese Leitlinien sollten aufgrund neuer wissenschaftlicher Informationen und klinischer Erfahrung regelmäßig aktualisiert werden und müssen auf örtliche Antibiotikastrategien und Resistenzmuster zugeschnitten sein. Wenn gleich solche Leitlinien eher als Empfehlungen und Entscheidungshilfen denn als strikte Vorschriften zu betrachten sind, die womöglich die therapeutische Handlungsfreiheit des Arztes einschränken würden, ist es entscheidend, die Befolgung dieser Leitlinien regelmäßig zu überwachen.
- Der rationale Einsatz von Antibiotika ist am besten sicherzustellen, indem ihr Verkauf „über den Ladentisch“ vermieden wird. Von daher gilt es, Tendenzen zur Deregulierung des Angebots von Antibiotika durch Änderung ihres Status als „verschreibungspflichtige Medikamente“ entgegenzuwirken. Mit anderen Worten, die Verschreibung muß Sache der Ärzte und Tierärzte bleiben.
- Bei Tieren sollte der Einsatz von Antibiotika auf (wohlbegründete) tiermedizinische Zwecke beschränkt bleiben. In diesem Zusammenhang teilt der Ausschuß die seitens des Sachverständigenausschusses auf der Tagung der WHO im Oktober 1997 in Berlin geäußerte Ansicht, „wachsende Besorgnis über die Gefahren für die Gesundheit der Bevölkerung, die aus der Verwendung antimikrobieller Wachstumsfördermittel entstehen, lasse es angezeigt erscheinen, in einem systematischen Ansatz wachstumsfördernde antimikrobielle Wirkstoffe durch sicherere, nicht antimikrobiell wirkende Alternativen zu ersetzen“. In diesem Zusammenhang sollte zunächst und vor allem darauf Wert gelegt werden, den Einsatz von Antibiotika, die Kreuz-Resistenzen gegen Medikamente hervorrufen können, welche für die menschliche Gesundheitsfürsorge von Bedeutung sind oder sein werden, einzuschränken.

#### 4.3. Überwachung des Einsatzes von Antibiotika

- Laufende Untersuchungen von Umfang und Mustern des Antibiotika-Einsatzes auf einzelstaatlicher und europäischer Ebene sind von wesentlicher Bedeutung; in diesem Sinne sollten auf der Ebene jedes Mitgliedstaates mit dem Sammeln und der Analyse der entsprechenden Informationen betraute Stellen eingerichtet werden. Derartige Überwachungsprogramme sollten Mengen und Arten der bei Menschen (in und außerhalb von Krankenhäusern) und Tieren sowie zu Pflanzenschutz Zwecken eingesetzten Antibiotika erfassen. Um Vergleiche sinnvoll zu machen, sollte die Datenerhebung der Mitgliedstaaten nach Klassifizierungssystemen für verschiedene Antibiotika und im Hinblick auf die Einheiten zur Messung des Umfangs der Anwendung harmonisiert werden. Es sind Anstrengungen erforderlich, um statistische Daten so nahe wie möglich an der untersten Ebene zu erheben. In diesem Zusammenhang sollte auch für ein regelmäßiges (d.h. mindestens jährliches) Berichtssystem gesorgt werden.
- Zusätzlich zu einzelstaatlichen Stellen bedarf es der Einrichtung eines europäischen „Brennpunkts“ für die Koordinierung und den Austausch von Informationen seitens der Mitgliedstaaten.

#### 4.4. Überwachung der Antibiotika-Resistenz bei aus Menschen bzw. Tieren entnommenen Bakterien

- Zur Überwachung und Analyse der Lage bei Antibiotika-Resistenzen in den Mitgliedstaaten und auf europäischer Ebene sollten auf einzelstaatlicher Ebene zur Antibiotikaüberwachung geeignete Systeme ähnlich den oben vorgeschlagenen Strukturen zur Überwachung des Einsatzes von Antibiotika geschaffen werden. Diese Systeme sollten auch Daten über die Resistenz bei Bakterien, die Tieren entstammen, einbeziehen. Antibiotika-Resistenz sollte nicht nur bei krankheitserregenden bzw. Tierseuchen hervorrufenden Bakterien sondern auch bei Indikatorbakterien<sup>(1)</sup> überwacht werden. Die kombinierte Überwachung von Resistenzmustern bei Menschen und Tieren kann zu einem verbesserten Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Ökosystemen führen und eine Grundlage für die Forschungszusammenarbeit schaffen. Dieses System muß geeignet sein, ein genaues Bild des Problems auf einzelstaatlicher Ebene zu liefern und zu Vergleichszwecken auch eine externe Qualitätssicherung der Nachforschungsmethoden umfassen. Bei der Entwicklung eines einzelstaatlichen Überwachungssystems könnten die ersten Maßnahmen in der menschlichen Gesundheitsfürsorge auf die Verbreitung von MRSA, VRE, penicillin-resistenten Pneumokokken und multiresistenten gramnegativen Bakterien in Blutkulturen gerichtet

<sup>(1)</sup> Indikatorbakterien wie E. coli und Enterokokken gehören zur normalen endogenen Flora des Menschen und der meisten Tiere. Die Verbreitung und der Grad der Resistenz bei diesen Bakterien kann als Anzeiger zur Messung des selektiven Drucks beim Einsatz von Antibiotika in bestimmten Populationen (z. B. Krankenhaus, landwirtschaftlicher Betrieb, Stadt, Land) und zur Vorhersage der Entstehung von Resistenzen bei Krankheitserregern dienen.

werden. Die Mitgliedstaaten sollten über Entwicklungen in der Antibiotika-Resistenz mindestens einmal jährlich Bericht erstatten. Die vorgeschlagenen Überwachungssysteme werden den Mitgliedstaaten und der EU erhebliche Mittel abverlangen. Zusätzlich wird das Funktionieren des Systems erhebliche Kosten für die Industrie verursachen, die Überwachungsdaten zu liefern haben wird.

- Außer den einzelstaatlichen Überwachungssystemen muß ein „Brennpunkt“ auf europäischer Ebene eingerichtet werden, um u.a. die von den Mitgliedstaaten eingehenden Daten zu sammeln und zu analysieren und die volle Vergleichbarkeit der einzelstaatlichen Daten zu gewährleisten. In diesem Zusammenhang sollte die potentielle Bedeutung des vorgeschlagenen „Netzes für die epidemiologische Überwachung und die Kontrolle übertragbarer Krankheiten in der Europäischen Gemeinschaft“<sup>(1)</sup> sowie auch die mögliche künftige Einrichtung ähnlicher Netze zur Erfassung anderer Bereiche näher geprüft werden.

#### 4.5. *Infektionsbekämpfung bei der Pflege in und außerhalb von Krankenhäusern*

- Jeder Mitgliedstaat sollte einzelstaatlich standardisierte Leitlinien zur Infektionsbekämpfung entwickeln, und, wo solche bereits vorhanden sind, sie überprüfen, um die Ausbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien bei der Pflege in und außerhalb von Krankenhäusern auf ein Mindestmaß zu reduzieren. In diesem Zusammenhang sind auch Qualitätskontrollsysteme einschließlich der Erforschung von örtlichen Resistenzmustern, Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe und Bildungsmaßnahmen zu erwägen. Programme zur Infektionsbekämpfung und eigens dafür ausgebildete Arbeitsgruppen sollten in der ordnungsgemäßen Führung eines Krankenhauses eine zentrale Stellung einnehmen und ausreichende Mittel zugewiesen bekommen.

#### 4.6. *Forschung*

- Ein verbessertes Verständnis der Risikofaktoren, die an der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen beteiligt sind, ist dringend notwendig. Prioritär müssen Forschungsanstrengungen zu folgenden Themenkreisen unternommen werden:
  - Durchführung von quantitativen Untersuchungen der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen in Bakterienpopulationen und Verbesserung der klinischen Versuchsanordnungen zur Einschätzung des Risikos bei verschiedenen Antibiotika, durch die Entstehung von Resistenzen ihre Wirkung zu verlieren;

- Verbesserung des Verständnisses für die Übertragbarkeit resistenter Bakterien in verschiedenen ökologischen Nischen, z. B. bei Patienten (in und außerhalb der Krankenhauspflege), in verschiedenen Tierpopulationen und in der Umwelt;
- Auswirkungen der Verwendungspraxis für Antibiotika auf die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen in den Mitgliedstaaten;
- Optimierung der Dosierung von Antibiotika (Dosis, Behandlungsdauer) zur Verringerung des Risikos einer Resistentenstehung;
- Entwicklung neuer Diagnostiktechnologie, die den Allgemeinmediziner in die Lage versetzt, leicht und schnell den verursachenden Krankheitserreger festzustellen, sowie von Prädispositionstestsystemen;
- Entwicklung wirksamer antibakterieller Impfstoffe.

Offensichtlich kann das EU-Forschungsrahmenprogramm auf diesem Gebiet eine entscheidende Rolle spielen. Daher ist es äußerst wichtig, die F&E-Tätigkeiten zur Antibiotika-Resistenz in das 5. Rahmenprogramm (1998-2002) einzugliedern, das gegenwärtig zwischen den Institutionen diskutiert wird.

#### 4.7. *Fortbildung und andere Maßnahmen*

- In der EU sollte eine einzige Stelle (die EMEA, unter Einbeziehung des Europäischen Wirtschaftsraums und Hinzuziehung der mittelund osteuropäischen Länder) für Anträge auf Marktzulassung von Antibiotika für den Einsatz bei Menschen und Tieren zuständig sein. Zu diesem Zweck sollte der Anwendungsbereich des „zentralisierten Verfahrens“ erweitert werden.
- Zwischen den verschiedenen für die Bewertung und Überwachung von in der Human- und Tiermedizin verwendeten Antibiotika zuständigen Stellen (gegenwärtig die EMEA und einzelstaatliche Behörden) sollte eine ständige, stringente Koordinierung sichergestellt werden — das gleiche gilt für die Verwendung als Wachstumsförderer und Pflanzenschutzmittel. Zu diesem Zweck sollte auch die Errichtung einer einheitlichen Datenbank zur Sammlung einschlägiger Informationen erwogen werden. Es gilt überdies, die Frage zu klären, ob bei der Bewertung von Antibiotika mögliche unerwünschte Wirkungen auf die normale Bakterienflora ausreichend berücksichtigt werden.
- Bei der Pharmakovigilanz sollte für einmal zugelassene Arzneimittel Antibiotika-Resistenz als indirekte schädliche Wirkung von Antibiotika und die Feststellung von Resistenzmustern als eine besondere Spielart der Feststellung von „Unwirksamkeit“ betrachtet werden. In diesem Sinne ist die kürzlich erfolgte Erweiterung des Themenbereichs der sogenannten „Adverse Drug Reaction Reports (Berichte über Nebenwirkungen von Arzneimitteln)“ für Tierarzneimittel um den Begriff der „Unwirksamkeit“ sehr zu begrüßen; ein entsprechender Schritt sollte auch bei Humanarzneimitteln getan werden.

<sup>(1)</sup> KOM(96) 78 — ABl. C 123 vom 26.4.1996. Am 28. Mai 1998 erzielte der Vermittlungsausschuß des Europäischen Parlaments und des Rates Einigung über diesen Vorschlag: die beiden Institutionen haben nun sechs Monate Zeit, ihn endgültig zu bestätigen.

- Es ist auch auf die Vermarktungspraktiken der pharmazeutischen Industrie zu achten. Die Kommission sollte in Abstimmung mit der pharmazeutischen Industrie und allen anderen einschlägigen Handlungsträgern die Erarbeitung ethischer Regeln über die Vermarktung medizinischer Erzeugnisse auf EU-Ebene fördern. In diesem Zusammenhang sollten auch Methoden zur Feststellung und Überwachung der Einhaltung dieser Regeln ausgearbeitet werden. Bei der Erörterung dieser Frage könnten u.a. die „Ethischen Kriterien für die Arzneimittelwerbung“ der WHO sowie der „Kodex für Vermarktungs- und Werbepraktiken“ des IFPMA und die Weise, in der solche Kriterien befolgt werden, Berücksichtigung finden.
- Die Kommission sollte eine Untersuchung in den Mitgliedstaaten fördern, um festzustellen, ob Ärzte in der Ausbildung bzw. qualifizierte Ärzte, Tierärzte und Apotheker ausreichend Unterweisung und Fortbildung über Infektionskrankheiten, Infektionsbekämpfung, Antibiotika, Verschreibung von und Behandlung mit Antibiotika sowie Antibiotika-Resistenz genießen. Bildung und Ausbildung in den Medizinberufen ist von entscheidender Bedeutung für die Bekämpfung des Entstehens und der Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen, denn jede Maßnahme auf diesem Gebiet wird unmittelbare Wirkung zeitigen.
- Die Kommission sollte eine Multimediakampagne seitens der Mitgliedstaaten initiieren und fördern, um die Öffentlichkeit über Infektionen, Hygiene und Antibiotika zu informieren, um das Bewußtsein für die Problematik zu schärfen und das Publikum (z. B. Eltern, Lehrer und Schulkinder) mit den Tatsachen vertraut zu machen.
- Die Mitgliedstaaten sollten den Tätigkeiten der Abteilung für die Überwachung und Bekämpfung entstehender Krankheiten der WHO und ihrem Überwachungsprogramm für Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe ihre aktive Unterstützung gewähren.

Brüssel, den 9. September 1998.

*Der Präsident  
des Wirtschafts- und Sozialausschusses*

Tom JENKINS

---