



Die
Bundesregierung

ANTIBIOTIKA RESISTENZEN VERMEIDEN

DART 2020

Dritter Zwischenbericht 2018

Einleitung

Die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie DART 2020 wurde gemeinsam von den Ministerien für Gesundheit (BMG), für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) sowie für Bildung und Forschung (BMBF) entwickelt und aufgrund ihrer grundlegenden Bedeutung 2015 vom Bundeskabinett verabschiedet. Die DART 2020 beschreibt die nationale Agenda zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen. In sechs Zielen skizziert sie, wie die Entstehung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen in Deutschland verhindert werden soll. Der vorliegende dritte Zwischenbericht setzt die Reihe der Berichte fort, mit denen der Stand der Umsetzung dokumentiert wird, und stellt insbesondere die im vergangenen Jahr erzielten Fortschritte dar.

Das zentrale Element, an dem sich die DART 2020 orientiert, ist die sektorübergreifende Zusammenarbeit zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen in der Human- und Veterinärmedizin im sogenannten „One-Health-Ansatz“. Grundlegendes Ziel ist in beiden Bereichen, Antibiotika nur zielgerichtet und sachgerecht einzusetzen. Dies erfordert eine bessere Aufklärung insbesondere der Bevölkerung über Antibiotika-Resistenzen. Bei den Bürgerinnen und Bürgern besteht Aufklärungsbedarf. Aber auch in human- und veterinärmedizinischen sowie landwirtschaftlichen Berufen gibt es noch Wissenslücken, die es zu schließen gilt. Überwachungssysteme zu Antibiotika-Resistenzen und zum Antibiotika-Verbrauch müssen weiter ausgebaut werden. Nur so können neue Resistenzen frühzeitig erkannt und wichtige Daten für die Entwicklung und Anpassung von Therapie- und Hygiene-Empfehlungen gewonnen werden. Dazu dienen auch Erkenntnisse aus der Forschung zur Entstehung und Verbreitung von Resistenzen.

2017 stand die G20 unter deutscher Präsidentschaft. Erstmals wurden bei einer G20 Präsidentschaft Gesundheitsthemen behandelt. Neben Globalem Gesundheitskrisenmanagement und Gesundheitssystemstärkung waren Antibiotika-Resistenzen Gegenstand

der Beratungen. In Umsetzung der Ziele der DART 2020 legte die deutsche Präsidentschaft einen Schwerpunkt auf die Stärkung des One-Health-Ansatzes, der eine enge Zusammenarbeit aller betroffenen Bereiche wie Human- und Veterinärmedizin, Landwirtschaft, Forschung und Umwelt fordert.

ZIEL 1: One-Health-Ansatz national und international stärken

Die Gesundheit von Mensch und Tier muss ganzheitlich betrachtet werden. Die Eindämmung der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen kann nur sektorübergreifend erfolgen.

Dies macht eine enge Zusammenarbeit aller Beteiligten sowie zwischen den zuständigen Bundesministerien und ihren Bundesoberbehörden erforderlich. Wegen des globalisierten Handels mit Tieren und Pflanzen sowie der verstärkten Reisetätigkeiten ist darüber hinaus eine enge Abstimmung mit den internationalen Partnern nicht nur in der EU, sondern weltweit, Voraussetzung für einen nachhaltigen Erfolg. Die Umsetzung des Globalen Aktionsplanes der WHO, der den One-Health-Ansatz betont, ist dafür Voraussetzung.

Was wurde erreicht

Unter der deutschen G20 Präsidentschaft haben die Agrar- und Gesundheitsministerinnen und -minister sowie die Staats- und Regierungschefs auf dem Gipfel in Hamburg über Antibiotika-Resistenzen diskutiert. Die Inhalte der G20 Agrarministererklärung unter deutscher Präsidentschaft wurden bereits im 2. Zwischenbericht zur DART 2020 dargelegt. Die „Berliner Erklärung“ der G20 Gesundheitsministerinnen und -minister sieht u. a. eine Stärkung der Antibiotika-Resistenz- und der Antibiotika-Verbrauchssurveillance vor. Außerdem haben die Ministerinnen und Minister es für notwendig erachtet, das Problembewusstsein in der Bevölkerung und beim medizinischen Personal zu steigern. Der Infektionsprä-

vention kommt in der Berliner Erklärung eine wesentliche Rolle zu. Maßnahmen im Bereich Hygiene sowie Impfungen sollen deshalb gestärkt werden. Die Anwendung entsprechender Diagnostika soll den sachgerechten Einsatz von Antibiotika unterstützen. Außerdem werden die G20 Länder Programme zum sachgerechten Einsatz von Antibiotika (Antibiotic Stewardship-Programme) fördern. Die G20 Ministerinnen und Minister haben sich zudem darauf verständigt, dass Antibiotika nur nach Verschreibung abgegeben werden sollen. Gleichzeitig muss der Zugang zu Antibiotika für alle, die sie benötigen, ermöglicht werden. Der One-Health-Ansatz soll gefördert und die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika, alternativer Therapien, von Impfstoffen und Schnelldiagnostika verstärkt werden. Die finanzielle Unterstützung von Produktentwicklungspartnerschaften und Finanzierungsinitiativen soll ausgebaut werden.

In Umsetzung der G20 Erklärungen fand am 13. und 14. September 2017 in Berlin zur Stärkung des One-Health-Ansatzes das erste Treffen von Vertreterinnen und Vertretern der Public Health sowie der Veterinary Public Health Institute der G20 statt. Bei diesem Treffen stand die Vernetzung der dort arbeitenden Expertinnen und Experten im Vordergrund. Ziel war es, über das Kennenlernen der Akteure die Basis für einen intensiven Austausch und neue Partnerschaften zu legen. Vertreterinnen und Vertreter internationaler Organisationen wie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) haben ebenfalls teilgenommen.

In drei parallelen Workshops haben Expertinnen und Experten aus dem Human- und Veterinärbereich gemeinsam über „Infektionsprävention“, „Rationalen Antibiotika-Einsatz“ und „Surveillance-Systeme“ diskutiert. Der Diskussion lagen die Ergebnisse einer Studie zum Umgang mit Antibiotika und zu Antibiotika-Resistenzen zugrunde, die das Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biostatistik der Freien Universität Berlin in den Ländern der G20 sowie den Gastländern durchgeführt hat.

Durch die gemeinsame Diskussion konnte das gegenseitige Verständnis zur Vorgehensweise im Human- und Veterinärbereich sowie in den einzelnen Ländern verbessert und eine gute Grundlage für die künftige Zusammenarbeit gelegt werden.

Parallel dazu haben die Direktorinnen und Direktoren der Public Health und Veterinary Public Health Institute die zukünftige Zusammenarbeit der Institute erörtert. Aus ihrer Sicht sollten die gemeinsamen Aktivitäten zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen intensiviert werden. Die Zusammenarbeit soll sich jedoch nicht darauf beschränken, sondern dem One-Health-Ansatz folgend auch andere Themen umfassen. Deutschland setzt sich dafür ein, dass die Treffen ggf. unter Einbeziehung weiterer Bereiche, wie beispielsweise des Umweltbereichs, fortgeführt werden.

Die Europäische Kommission hat im Juni 2017 einen neuen EU Aktionsplan zu Antibiotika-Resistenzen veröffentlicht. Damit strebt die Kommission an, die EU zu einer „Best Practice Region“ bei der Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen und bei der Umsetzung Nationaler Aktionspläne zu machen. Eine Joint Action zu Antibiotika-Resistenzen und nosokomialen Infektionen (JAMRAI) soll dies unterstützen. Für Deutschland beteiligt sich das Robert Koch-Institut (RKI) daran. Die Joint Action ist in mehrere Arbeitspakete gegliedert. Der deutsche Schwerpunkt liegt in den Arbeitspaketen „Praktische Anwendung der nationalen One Health Strategien und der Nationalen AMR Aktionspläne“ und „Angemessene Anwendung antimikrobieller Substanzen bei Menschen und Tieren“.

Resultierend aus der Erklärung der Staats- und Regierungschefs der G20 wurde unter deutscher Federführung durch das BMBF der Global AMR R&D Hub eingerichtet. Der Global AMR R&D Hub ist eine übergreifende Initiative für staatliche und nicht-staatliche Förderer von Forschung und Entwicklung im Bereich der antimikrobiellen Resistenzen. Sie folgt dem One-Health-Ansatz, wird sich voraussichtlich jedoch zunächst auf die Forschung und Entwicklung zu Antibiotika, alternativen Therapien und Diagnostika im humanmedizinischen Bereich konzentrieren.

Im Rahmen des vom BMG initiierten Global Health Protection Programms¹ unterstützt das RKI seit 2016 mehrere Länder in Afrika und Asien u. a. bei der Etablierung mikrobiologischer Diagnostik für den Nachweis und die Resistenztestung bakterieller Erreger. Die Verfügbarkeit von diagnostischen Methoden ist eine wesentliche Voraussetzung sowohl für die sachgerechte Behandlung von Patienten als auch für die Surveillance von Antibiotika-Resistenzen. 2017 wurde in der Elfenbeinküste ein einwöchiger Workshop für mikrobiologische Diagnostik mit Teilnehmern aus der Elfenbeinküste und Burkina Faso durchgeführt. In einem beteiligten Zentrum in der Elfenbeinküste konnten zudem die erforderlichen labordiagnostischen Methoden bereits etabliert werden. Ziel eines weiteren Teilprojekts in Bangladesch, Kambodscha und Vietnam ist die Untersuchung der Ursachen, der Krankheitslast und der Antibiotikaresistenz-Profile von ambulanten oder in Krankenhäusern erworbenen bakteriellen Infektionen. Es wurde ein Surveillance-System aufgebaut, an dem sich mehrere Zentren beteiligen. Dort gewonnene Proben werden mittels DNA-Sequenzierung untersucht. Die Ergebnisse geben u. a. Hinweise zu Trends bei der Entwicklung von Erreger-Resistenzen.

Innerhalb der BMBF geförderten Forschungsnetze für Gesundheitsinnovationen in Subsahara Afrika untersucht das „African Network for improved Diagnostics, Epidemiology and Management of Common Infectious Agents“ (ANDEMIA)² auch das Auftreten und Entstehungsmechanismen von antimikrobiellen Resistenzen in verschiedenen Regionen und lokalen Settings unter dem One-Health-Aspekt.

Deutschland beteiligt sich zudem am Action Package AMR der Global Health Security Agenda (GHSa) und unterstützt so die Umsetzung des Globalen Aktionsplans von WHO, FAO und OIE. Das Action Package dient darüber hinaus als Kommunikationsplattform der beteiligten Länder.

1 https://www.rki.de/DE/Content/Institut/Internationales/Global_health/Global_health_node.html

2 <http://www.andemia.org/>

Mit der „German One Health Initiative“ (GOHI)³ haben 2017 das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das RKI eine Plattform zur Vernetzung der vier Ressortforschungseinrichtungen gegründet. In der ersten Runde werden mehrere Doktorarbeiten gefördert, die sich u. a. mit Daten zu Antibiotika-Resistenzen bei Mensch und Tier und dem Auftreten von Resistenzen bei bestimmten Erregern beschäftigen.

Darüber hinaus arbeiten die nachgeordneten Behörden des BMG und des BMEL in weiteren Projekten zusammen. Ziel des „European Joint Programme One Health“ ist die Entwicklung geeigneter Strategien zur Bekämpfung von Zoonosen. Mehrere Projekte befassen sich mit Antibiotika-Resistenzen. Das BfR und das RKI beteiligen sich am Projekt ARDig (Antibiotic Resistance Dynamics: the influence of geographic origin and management systems on resistance gene flows within humans, animals and the environment), das sich mit dem Vorkommen und der Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen bei Mensch, Tier, Lebensmittel und Umwelt befasst.

Im Rahmen des EU Projekts „COMPARE“⁴ arbeiten das RKI und das FLI sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus universitären und außeruniversitären Einrichtungen zusammen. Das Projekt befasst sich u. a. mit der Nutzung von Ganzgenomdaten für die frühzeitige Erkennung von Multispezies-Ausbrüchen, d.h. Ausbrüchen, an denen verschiedene Erregerspezies, die jedoch dieselben Resistenzeigenschaften aufweisen, beteiligt sind.

3 https://www.gohi.online/GOHI/EN/Home/Homepage_node.html

4 <http://www.compare-europe.eu/>

Das RKI wurde im Jahr 2016 von der WHO zum WHO Collaborating Centre for Emerging Infections and Biological Threats ernannt. WHO-Kooperationszentren werden weltweit von der WHO zu unterschiedlichen Fragestellungen eingerichtet. Es handelt sich dabei um nationale Institutionen, die die WHO bei der Umsetzung ihrer Programme und Aufgaben durch Fachwissen und Personal unterstützen. Das WHO Collaborating Centre am RKI unterstützt u. a. auch den Arbeitsplan des „WHO AMR Surveillance and Quality Assessment Collaborating Centre Network“ mit Aktivitäten vorrangig im Bereich Surveillance und Labor.

Im Oktober 2017 haben sich die Leiter der Veterinärdienste (chief veterinary officer – CVO) auf relevante Definitionen zum Antibiotikaeinsatz bei Tieren geeinigt, und so ein gemeinsames Verständnis hinsichtlich der Umsetzung der G7-Vereinbarungen in diesem Bereich unterstützt.

Ende November 2017 hat die 5. Sitzung der Task Force AMR (TFAMR) des Codex alimentarius in Korea stattgefunden, die erste unter dem neuen Mandat. Während dieser Sitzung haben die Vertreter Deutschlands die Europäische Kommission vor Ort darin unterstützt, sich in den Beratungen für eine ambitionierte Umsetzung des im Juli 2017 der TFAMR erteilten Mandats gegen Widerstände aus anderen Teilen der Welt einzusetzen.

Im Januar 2018 trafen sich zum 10. Mal Agrarministerinnen und Agrarminister aus aller Welt bei dem vom BMEL veranstalteten Global Forum for Food and Agriculture (GFFA) in Berlin. Das GFFA fand unter dem Motto „Die Zukunft der tierischen Erzeugung gestalten – nachhaltig, verantwortungsbewusst, leistungsfähig“ statt. Die Landwirtschaftsministerinnen und -minister aus 69 Staaten haben sich in ihrem einstimmig beschlossenen GFFA-Abschlusskommunique unter anderem dazu verpflichtet, Maßnahmen zur Reduzierung der Risiken von Krankheiten, zur Vermeidung des unnötigen Einsatzes von Antibiotika und zum Ausstieg aus der Verwendung antimikrobieller Stoffe zur Wachstumsförderung,

sofern keine Risikoanalyse gemäß CAC/RCP 61-2005 des Codex Alimentarius vorliegt, zu ergreifen. Die Ministerinnen und Minister erklärten darüber hinaus, die Entstehung und Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen im Sinne des One-Health-Ansatzes eindämmen und eine Beschränkung der Verwendung von Antibiotika in der Veterinärmedizin ausschließlich auf therapeutische Zwecke anstreben zu wollen.

Ausblick

Zoonosen werden von Erregern verursacht, die wechselseitig zwischen Tieren und Menschen übertragbar sind. Die Erforschung von Zoonosen dient dem Gesundheitsschutz von Mensch und Tier. Im Förderschwerpunkt „Zoonosen“ des BMG soll die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Bereichen weiter gefördert werden. Die Bekanntmachung zu diesem Förderschwerpunkt wurde im Januar 2018 veröffentlicht. Antibiotika-Resistenzen werden in Themenfeld 1 „Integrierte genom-basierte Surveillance von zoonotischen Erregern und Erregern mit speziellen Antibiotika-Resistenzen“ aufgegriffen. Der Start der Projekte ist nach Ablauf des Gutachterverfahrens für Anfang 2019 vorgesehen.

Die übergreifende Koordination, Evaluierung und Anpassung der nationalen Antibiotika-Resistenzstrategie erfolgt durch eine Interministerielle Arbeitsgruppe Antibiotika-Resistenzen (IMAG AMR). In regelmäßigen Treffen werden zudem Informationen über aktuelle Projekte auf nationaler und internationaler Ebene ausgetauscht. Künftig soll der Umweltsektor stärker in die DART 2020 und die IMAG AMR eingebunden werden, um z. B. auf aktuelle Erkenntnisse zum Vorkommen von resistenten Erregern in der Umwelt, u. a. in Badegewässern, zu reagieren.

Das BMBF wird Mitorganisator des diesjährigen Grand Challenges Meeting (GC) der Bill und Melinda Gates Stiftung vom 16.–18. Oktober 2018 in Berlin sein. Die Veranstaltung mit ca. 1.000 internationalen Expertinnen und Experten wird sich im weitesten Sinne mit dem Thema Globale Gesundheit befassen. Gemeinsam mit

dem Wellcome Trust und dem BMG, unter Einbindung des BMEL und des BMU, wird das BMBF u. a. zu dem Thema antimikrobielle Resistenzen einen Veranstaltungsteil organisieren.

Die Arbeit der TFAMR des Codex Alimentarius wird in Form elektronischer Arbeitsgruppen fortgesetzt, an denen Deutschland sich genauso aktiv beteiligen wird wie an der nächsten Sitzung der TFAMR im Dezember 2018.

In den G20-Verhandlungen unter argentinischer Präsidentschaft wird sich Deutschland dafür einsetzen, dass das Thema Antibiotika-Resistenzen fortgeführt wird. Im Kreise der Agrarministerinnen und -minister hat BMEL die Aufgabe übernommen, eine Bestandsaufnahme zur Umsetzung der Beschlüsse der G20-Agrarministererklärung und des Action Plan vom 22. Januar 2017 zum Thema Eindämmung von Antibiotika-Resistenzen zu erstellen. Der erste Bericht hierzu ist im Jahr 2019 vorzulegen.

ZIEL 2: Resistenzentwicklungen frühzeitig erkennen

Um Therapie- und Hygieneempfehlungen laufend an die aktuelle Situation anpassen und gezielte Präventionsstrategien entwickeln zu können, sind repräsentative Daten zum Auftreten von neuen Erregern und Resistenzen erforderlich. Solche Daten tragen u. a. dazu bei, das individuelle Ordnungsverhalten anzupassen. Die Entwicklung der Resistenzraten über die Zeit gibt Hinweise auf die Wirksamkeit von Bekämpfungsmaßnahmen.

Was wurde erreicht

Zur frühzeitigen Erkennung der Resistenzentwicklung hat das RKI die laborbasierte Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)⁵ kontinuierlich weiterentwickelt. Durch die Teilnahme weiterer Labore stieg auch der Anteil der Versorgungseinrichtungen, die durch die Surveillance erfasst werden; sie lag 2016 bei rund 23 Prozent der Allgemeinkrankenhäuser sowie bei 17 Arztpraxen / 100.000 Einwohner. In den letzten drei Jahren konnte insbesondere die Abdeckung in jenen Bundesländern deutlich gesteigert werden, die bisher eher unterrepräsentiert waren. Damit wird die Basis für eine regionale Analyse von Antibiotika-Resistenzdaten in Deutschland weiter gestärkt.

2017 hat Deutschland aus ARS erstmals neben der jährlichen Übermittlung an das vom European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC) koordinierte Netzwerk EARS-Net auch Daten für 2016 an das Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) der WHO übermittelt.

Das RKI hat sich im Rahmen der Northern Dimension Partnership in Public Health and Social Wellbeing an dem Projekt NorthernGLASS beteiligt, bei dem es um die frühe Implementierung von GLASS ging. Ziel des von Schweden geförderten Projektes war es, Chancen und Hindernisse bei der Implementierung sowie Anpassungsbedarf zu identifizieren. Das Projekt fand in engem Austausch mit der WHO und dem ECDC statt.

Im Jahr 2017 wurde das Nationale Referenzzentrum für *Clostridium difficile* berufen, um der Bedeutung des Erregers insbesondere auch im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika Rechenschaft zu tragen. Durch eine Anpassung der Meldepflicht für *Clostridium difficile* mit klinisch schwerem Verlauf und der Einführung des Meldekriteriums „stationäre Aufnahme aufgrund einer ambulant erworbenen Clostridium-difficile-Infektion“ werden

5 <https://ars.rki.de>

erstmalig auch *C. difficile*-Infektionen aus dem ambulanten Bereich erfasst. Die ersten Auswertungen zeigen, dass insbesondere für den ambulanten Bereich weiterer Forschungsbedarf zum Vorkommen und zur Verbreitung von *C. difficile* besteht.

Zur Verbesserung der Labordiagnostik und der Datenlage zur Gonokokken-Resistenz in Deutschland fördert das BMG bis 2019 ein Kooperationsprojekt (GORENET, Gonokokken-Resistenz-Netzwerk)⁶ zwischen RKI und dem Konsiliarlabor (KL) für Gonokokken. Die Daten werden benötigt, um evidenzbasiert Therapieempfehlungen anpassen zu können und zielgerichtete Präventionsmaßnahmen zu entwickeln. Im Rahmen eines Labornetzwerks werden deutschlandweit Gonokokken-Isolate an das KL für Gonokokken geschickt. Resistenztestungen geben kontinuierlich ein aktuelles Bild der Resistenzlage von Gonokokken. Darüber hinaus erfolgen weiterführende molekulargenetische Analysen zur Verbreitungsdynamik und zu Genotypen mit auffälligen Resistenzprofilen. Die gewonnenen Resistenzdaten werden jährlich an das am ECDC angesiedelte EURO-GASP-Netzwerk übermittelt. Zur Qualitätssicherung der Diagnostik von Resistenzen bei Gonokokken werden Labortrainings und Ringversuche durch RKI und das KL für Gonokokken durchgeführt.

Das Antibiotika-Resistenzmonitoring bei Zoonoseerregern und kommensalen Keimen in der Lebensmittelkette⁷ wurde fortgeführt und vom BfR an neue Erfordernisse z. B. im Hinblick auf die anzuwendenden Untersuchungsmethoden, angepasst. Zudem wurde es um die Untersuchung von Enterokokken und *Clostridium difficile* sowie ab 2018 um den verpflichtenden selektiven Nachweis von Carbapenemase-bildenden *E. coli* erweitert. Die Sonderuntersuchungen auf das Vorkommen von Colistinresistenzgenen wurden unter laufender Anpassung der Methoden an neueste Erkenntnisse fortgeführt.

6 https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET/GORENET_inhalt.html

7 https://www.bvl.bund.de/DE/01_Lebensmittel/01_Aufgaben/02_AmtlicheLebensmittelueberwachung/06_ZoonosenMonitoring/lm_zoonosen_monitoring_node.html

Die Ergebnisse des Resistenzmonitorings bei Tierpathogenen⁸ aus den Jahren 2014 und 2015 wurden vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) veröffentlicht. Diese Daten ermöglichen es, koordinierende Maßnahmen zu ergreifen und dem behandelnden Tierarzt Entscheidungshilfen zur kalkulierten Therapie zu geben. Weitere Untersuchungen zur Resistenz bei Tierpathogenen wurden am FLI durchgeführt. Die erhobenen Daten dienen der Einschätzung der Resistenzsituation bei anzeigepflichtigen Tierseuchen und meldepflichtigen Tierkrankheiten.

Ausblick

Die aus der genombasierten Typisierung von Infektionserregern gewonnenen Erkenntnisse (molekulare Surveillance) stellen eine wichtige Grundlage zur Identifizierung zusammenhängender Fälle und möglicher Auslöser einer Infektionskrankheit dar. Sie können dazu beitragen, Ausbruchsgeschehen schneller aufzuklären und spezifische Kontrollmaßnahmen früher einzuleiten. Im Rahmen des unter Ziel 1 beschriebenen Förderschwerpunktes sollen u. a. Projekte gefördert werden, die sich mit der integrierten genombasierten Surveillance zoonotischer Erreger oder bakterieller Infektionserreger mit speziellen Antibiotika-Resistenzen im Versorgungsalltag (Ausbruchsauflärung, Quellenzuordnung und Identifizierung von Ausbruchsvehikeln) auseinandersetzen.

Das BfR nimmt an einer Arbeitsgruppe der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA teil, die die wissenschaftlichen Grundlagen für die Weiterentwicklung des Resistenzmonitorings bei Zoonoseerregern und kommensalen Keimen erarbeiten soll.

Das BVL bereitet mit GERMAP 2018, den 5. Bericht über die Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs und der Resistenzentwicklung in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland vor. BVL gibt diesen Bericht gemeinsam mit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft

8 https://www.bvl.bund.de/DE/09_Untersuchungen/01_Aufgaben/03_Nationales%20Resistenz-Monitoring/untersuchungen_NatResistenzmonitoring_node.html

heraus. Er fasst die Trends der letzten Jahre zusammen und ist eine Basis für die Entwicklung von Leitlinien und Empfehlung für die Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren mit Antibiotika.

Das FLI arbeitet an der Validierung eines alternativen Verfahrens zur schnellen Antibiotika-Resistenztestung (Raman Spektroskopie). Das vom RKI koordinierte und vom EU-Health Programme kofinanzierte EMERGE Projekt versucht unter anderem, für EUCAST/ECDC Grenzwerte und technische Aspekte der phänotypischen in vitro Empfindlichkeitsprüfung zu etablieren. Hieran sind aus Deutschland RKI, FLI und das Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr beteiligt.

ZIEL 3: Therapie-Optionen erhalten und verbessern

Um die Wirksamkeit von Antibiotika langfristig erhalten zu können, ist ein sachgerechter Einsatz von Antibiotika erforderlich. In Deutschland ist der Einsatz von Antibiotika regional sehr unterschiedlich, Ursachen dafür können vielfältig sein. Um dies besser zu verstehen, werden Daten über die abgegebenen bzw. eingesetzten Antibiotikamengen benötigt. Diese Daten bilden zudem die Grundlage für gezielte Interventionsmaßnahmen und unterstützen bei der Beurteilung von deren Wirksamkeit.

Was wurde erreicht

In Zusammenarbeit mit der Charité hat das RKI eine übergeordnete Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS)⁹ für den stationären Sektor aufgebaut. Krankenhäuser sollen so in der Durchführung der Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance entsprechend den gesetz-

9 <https://avs.rki.de/>

lichen Vorgaben und bei lokalen Antibiotic Stewardship (ABS)-Aktivitäten unterstützt werden. Das elektronische, webbasierte Surveillance-System erlaubt es, jederzeit Daten hochzuladen und zeitnah Verbrauchsberichte über eine interaktive Datenbank mit einem passwortgeschützten Zugang abzurufen. Es stehen verschiedene Feedback-Reportformate zur Verfügung, die unterschiedliche Bewertungsansätze unterstützen sollen. Die Qualität der Daten wird durch regelmäßig durchgeführte, systematische Validierungen kontrolliert. Seit dem Start des Projektes im Jahr 2014 haben sich 331 Krankenhäuser und Rehabilitationseinrichtungen angemeldet. Seit November 2017 werden die Verbrauchsdaten der Öffentlichkeit in aggregierter Form in einer interaktiven Datenbank auf der Homepage von AVS zur Verfügung gestellt.

Über das vom BMG geförderte Projekt ARVIA (Antibiotika Resistenz und Verbrauch – integrierte Analyse) wird ein Modell entwickelt, um Daten aus den beiden Surveillance-Systemen ARS (s. Ziel 2) und AVS zusammenzuführen und in Bezug zueinander auszuwerten. Die Auswertungen sollen Krankenhäusern bei ihren ABS-Aktivitäten unterstützen.¹⁰ Für die Pilotierungsphase sind die ersten Einrichtungen rekrutiert worden.

Die Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) hat in Zusammenarbeit mit den Medizinischen Fachgesellschaften Stellungnahmen zu Therapiealternativen bei Nichtverfügbarkeit von Piperacillin/Tazobactam veröffentlicht.

Die zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über Tierärztliche Hausapotheken ist am 1. März 2018 in Kraft getreten. Sie enthält weitere Regelungen für den Einsatz von Antibiotika bei Tieren, mit denen insbesondere auch Antibiotika mit besonderer Bedeutung für den Menschen adressiert werden sollen.

¹⁰ <https://ars.rki.de/Content/ARVIA/Main.aspx>

Die im Jahr 2011 begonnene Erfassung der von pharmazeutischen Unternehmern und Großhändlern an Tierärzte abgegebenen Antibiotikamengen wurde fortgeführt. Bis 2016 sind diese Mengen um 56,6% auf jetzt 742 t gesunken.

In gemeinsamen Versuchen vom Thünen-Institut (TI) und vom Max-Rubner-Institut (MRI) zum Trockenstellen von Milchkühen konnte gezeigt werden, dass durch selektive antibiotische Behandlung nur der infizierten Euterviertel die verwendete Menge an Antibiotika deutlich reduziert werden kann, ohne die Heilungsraten zu beeinträchtigen.

Ausblick

Bisher gibt es für den ambulanten Bereich kein AVS vergleichbares übergeordnetes System für die Surveillance des Antibiotika-Verbrauchs, das einen strukturierten Feedback-Mechanismus enthält. Aber auch dort ist ein solches System hilfreich bei der Stärkung des sachgerechten Einsatzes von Antibiotika. Es ist geplant, im Rahmen einer Machbarkeitsstudie ab 2018 zu untersuchen, wie ein solches System für den ambulanten Bereich aufgebaut sein könnte.

Im April 2019 muss das BMEL gemäß §58g des Arzneimittelgesetzes dem Deutschen Bundestag einen Bericht über die Evaluierung der Wirksamkeit des mit der 16. AMG-Novelle eingeführten Antibiotikaminimierungskonzepts vorlegen. Dazu hat inzwischen die Datenauswertung durch BfR und BVL begonnen. Darüber hinaus wurde eine Ausschreibung veröffentlicht, in der es einerseits um die fachliche Beratung für die Erstellung des Evaluationsberichts geht, andererseits um die Durchführung einer Befragung von Tierhaltern und Tierärzten, deren Ergebnisse in den Bericht einfließen sollen. Auch die Länder wurden um einen Beitrag aus Sicht der Überwachung gebeten.

Eine weitere gemeinsame Studie von TI und MRI zum Trockenstellen untersucht die Fragestellung, ob auch durch Verwendung von internen Zitzenversiegeln an Stelle von Langzeitantibiotika ein Schutz gesunder Euterviertel vor Neuinfektionen während der Trockenstehphase erreicht werden kann.

Das FLI arbeitet an der Validierung möglicher Alternativen zur antibiotischen Behandlung, und zwar der Phagentherapie bei Enterobakterien und *Staphylococcus aureus*.

ZIEL 4: Infektionsketten frühzeitig unterbrechen und Infektionen vermeiden

Die Vermeidung von Infektionen ist die wichtigste Maßnahme zur Verringerung des Antibiotika-Verbrauchs. Dabei ist die Einhaltung von Hygienemaßnahmen durch qualifiziertes medizinisches Personal im Krankenhaus und durch sachkundige Tierhalter entscheidend. Aber auch eine zeitgerechte Diagnostik ist wichtig, um Antibiotika zielgenauer einsetzen zu können und die Weiterverbreitung von resistenten Erregern zu verhindern. Regionale Netzwerke zur Prävention und Kontrolle von resistenten Infektionserregern können dabei helfen, lokale Anwendungshindernisse und Umsetzungsprobleme zu bestimmen und zu beseitigen.

Was wurde erreicht

Für Deutschland erstellt die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO)¹¹ evidenz-basierte Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen sowie zu betrieblich-organisatorischen und baulich-funktionellen Maßnahmen der Hygiene in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Das Ziel ist die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von nosokomialen Infektionen. Die Empfehlungen werden unter Berücksichtigung aktueller infektionsepidemiologischer Auswertungen stetig weiterentwickelt und aktualisiert, um sie an den Stand der medizinischen Wissenschaft anzupassen. 2017 wurde die Empfehlung der KRINKO zur „Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen“ aktualisiert und durch

11 https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/KRINKO/krinko_node.html

Anhänge zum Thema Blutkulturdiagnostik und zur Implementierung der Empfehlung ergänzt. Die Empfehlung zur „Prävention von postoperativen Wundinfektionen“ wurde ebenfalls überarbeitet und aktualisiert; sie wird im Frühjahr 2018 veröffentlicht.

2016 hat sich Deutschland mit dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité an der zweiten Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und zur Antibiotika-Anwendung beteiligt. Die Prävalenz von nosokomialen Infektionen (Anteil der an einer nosokomialen Infektion Erkrankter an einem Stichtag) ist im Vergleich zur ersten Erhebung im Jahr 2011 leicht zurückgegangen. Die Prävalenz der Antibiotika-Anwendung blieb weitgehend gleich. Derzeit erfolgen weitere Auswertungen, die dafür genutzt werden, Handlungsempfehlungen anzupassen.

Impfungen können Infektionen effektiv vermeiden und so zu einer Reduzierung des Antibiotika-Verbrauchs führen. Deshalb stellen sie eine der Säulen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen im Globalen Aktionsplan dar. Die Steigerung der Inanspruchnahme von bereits verfügbaren Impfstoffen (z. B. gegen Pneumokokken oder gegen Virusinfektionen wie Influenza) ist ein erklärtes Ziel. Aber auch die Entwicklung und Einführung neuer und effektiverer Impfstoffe, vor allem zur Impfung gegen Erreger mit einer Resistenzproblematik, ist eine wichtige Komponente des Globalen Aktionsplans.

In Deutschland entwickelt die am RKI angesiedelte Ständige Impfkommission¹² Impfeempfehlungen für die Bevölkerung. Dazu gehören auch Empfehlungen zu beruflich indizierten Impfungen des in medizinischen Einrichtungen beschäftigten Personals, sowohl zum Schutz der Beschäftigten als auch zur Vermeidung nosokomialer Infektionen (Drittenschutz). 2016 wurde unter anderem die Empfehlung zur Impfung gegen Pneumokokken für Risikopatientinnen und Patienten und Seniorinnen und Senioren (als Standardimpfung ab dem Alter von 60 Jahren) neu bewertet und aktualisiert.

12 STIKO; https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_node.html

Das RKI ist an der bundesweiten Informationskampagne der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) „Wir kommen der Grippe zuvor“ beteiligt und ist als Konsortiumspartner im BMBF-geförderten Projekt „impfen60+“ eingebunden. Das Projekt hat die Steigerung von Influenza- und Pneumokokken Impfquoten bei Seniorinnen und Senioren sowie des Wissens zu Sepsis bzw. Sepsis-Prävention durch Impfung zum Ziel.¹³ Des Weiteren hat das RKI ein bundesweites Monitoring von Impfquoten unter medizinischem Personal in Kliniken initiiert (Okapii)¹⁴, an dem 2017 bereits mehr als 50 Kliniken teilnahmen und das weiter ausgebaut werden soll.

Im Rahmen von Arbeiten zur Modellierung von Prozessketten im Lebensmittelbereich am BfR wurde u. a. die Ausbreitung von Extended Spectrum- β -Lactamase (ESBL)-bildenden *E. coli* entlang der Lebensmittelkette betrachtet. Untersuchungen zur Verschleppung von MRSA und ESBLs in Küchen werden derzeit noch ausgewertet. Auf Basis der entwickelten Modelle können Interventionsmaßnahmen wie die Einführung von Prozesshygienekriterien auf ihre voraussichtliche Effektivität geprüft werden.

Am FLI werden fortlaufend Untersuchungen insbesondere auf genetischer Ebene zu verschiedensten von Tieren stammenden Krankheitserregern durchgeführt. In einer Längsschnittstudie wird in konventionellen und ökologischen Schweinemastbetrieben ein Klassifikationssystem für die Belastung mit ESBL entwickelt, einschließlich Interventionsmaßnahmen zur Reduktion der ESBL-Belastung.

Ausblick

Ein zentrales Ziel der KRINKO-Empfehlungen ist, die Verbreitung von Erregern mit besonderen Resistenzen in Krankenhäusern und anderen medizinischen und pflegerischen Einrichtungen zu reduzieren. Hierzu werden derzeit eine Empfehlung zur Prävention von Infek-

13 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/Impfen60plus/impfen60plus_node.html

14 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/47_16.pdf?__blob=publicationFile

tionen durch Enterokokken mit speziellen Antibiotika-Resistenzen (z.B. Vancomycin resistente Enterokokken, VRE) und eine weitere zur Prävention von *Clostridium difficile*-Infektionen erarbeitet.

Im Rahmen einer Punktprävalenzerhebung zur Erfassung von nosokomialen Infektionen und dem Antibiotikaeinsatz in Langzeitpflegeeinrichtungen nahm Deutschland an der von ECDC initiierten Studie „Healthcare-associated Infections in European Long-term Care Facilities („HALT-3“) teil. Die Ergebnisse werden zurzeit ausgewertet und zur Veröffentlichung vorbereitet.

Im Mai 2017 hat die Weltgesundheitsversammlung eine von Deutschland initiierte Resolution zu Sepsis verabschiedet. Diese stellt eine Reihe von Forderungen an die Mitgliedstaaten, u. a. eine bessere Aufklärung insbesondere über die Frühsymptome der Sepsis, Steigerung der Impfraten, Stärkung der Infektionsprävention, die Förderung von Forschung und Entwicklung von Impfstoffen, präventiven Maßnahmen, Diagnostika und Therapeutika sowie die Stärkung von Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen. Zu deren Umsetzung sollen verschiedene Maßnahmen angestoßen werden. Darüber hinaus arbeitet das RKI mit der WHO an einem systematischen Review zur Krankheitslast durch nosokomiale Sepsis zusammen.

Mit Mitteln des Innovationsfonds wird neben Projekten zum sachgerechten Einsatz von Antibiotika, die im zweiten Zwischenbericht näher beschrieben wurden, sowie Projekten zu Sepsis derzeit das Projekt „STAUfrei – Prästationäre Detektion und Sanierung zur Vermeidung von *Staphylococcus aureus* Komplikationen bei elektiven Patienten“ gefördert. Ziel des Projektes ist es, die Übertragung von MRSA bzw. MSSA (Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*) beim Übergang zwischen ambulantem und stationärem Sektor zu vermeiden. Dabei soll vor geplanten Krankenhausaufenthalten ein Screening auf die genannten Erreger erfolgen und – sofern diese nachgewiesen werden – eine Sanierung durchgeführt werden.

Die Projektgruppe „wirksam regieren“ im Bundeskanzleramt führt seit 2016 ein deutschlandweites Pilotprojekt „Gemeinsam für Infektionsprävention“ durch. Kooperationspartner ist das Nationale Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen an der Charité Berlin (NRZ). Ziel des Projektes sind die Steigerung der Händehygienequalität, der Aufbau erweiterter Hygienekompetenz auf den Stationen und die Senkung der Zahl nosokomialer Infektionen. Der Endbericht wird im dritten Quartal 2018 vorliegen. Anschließend wird geprüft, inwiefern eine Übertragung des Ansatzes auf weitere Einrichtungen sinnvoll und machbar ist.

Im Rahmen der Grundlagenforschung arbeitet das FLI an der Identifizierung von bakteriellen Strukturen, die Angriffspunkte für neu zu entwickelnde Impfstoffe gegen verschiedene bakterielle Krankheitserreger sein könnten.

ZIEL 5: Bewusstsein fördern und Kompetenzen stärken

Voraussetzung für einen sachgerechten Einsatz von Antibiotika und den richtigen Umgang mit multiresistenten Erregern sind entsprechende Kenntnisse. Sowohl in der Bevölkerung als auch in medizinischen und tiermedizinischen Fachkreisen sowie bei den Tierhaltern, bestehen ein hoher Informationsbedarf und Wissenslücken, die abgebaut werden müssen.

Was wurde erreicht

Für Ärztinnen und Ärzte stehen verschiedene Fortbildungsangebote zum Thema Antibiotika-Resistenzen zur Verfügung. Besondere Bedeutung hat die Fortbildung in rationaler Antibiotika-Therapie (Antibiotic Stewardship, ABS). Die S3-Leitlinie zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ sieht für Kliniken die Funktionen eines ABS-Beauftragten bzw. eines ABS-Experten als erforderlich an. Die bestehenden zertifizierten Fortbildungspro-

gramme zu ABS wurden im November 2017 in eine Strukturierte curriculare Fortbildung „Antibiotic Stewardship (ABS)“ der Bundesärztekammer überführt. Über die Fortbildung kann die Qualifikation als ABS-Beauftragter bzw. ABS-Experte erworben werden.

Über das im Rahmen des InfectControl 2020 Consortiums geförderten Projektvorhabens RAI „Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation“ werden umfangreiche Informations- und Fortbildungsmaterialien für verschiedene Zielgruppen zur Verfügung gestellt.¹⁵ Das Projekt zielt gleichermaßen auf die Antibiotika-verordnenden Akteure wie Hausärztinnen und Hausärzte, Chirurginnen und Chirurgen und Intensivmedizinerinnen und Intensivmediziner sowie Patientinnen und Patienten ab. Auch Tierärztinnen und Tierärzte und Landwirtinnen und Landwirte bezieht RAI in seine Kampagnen ein.

Ein vom BfR regelmäßig durchgeführtes Verbrauchermonitoring zeigt, dass es in der Bevölkerung ein dauerhaft ausgeprägtes Bewusstsein für die Problematik der Antibiotika-Resistenzen gibt.

Das vom BMEL-geförderte E-learning Angebot VetMab16 wurde als VetMab II verlängert und um einen Fortbildungsblock für Landwirte und für in der Überwachung des Antibiotikaminimierungskonzepts tätige Tierärztinnen und Tierärzte erweitert. Dieses eLearning Angebot ergänzt die Fülle an Präsenzfortbildungsveranstaltungen, in denen aktuell das Thema Antibiotika-Resistenzen adressiert wird.

Ausblick

Die Maßnahmen zur Stärkung der Aus-, Weiter- und Fortbildung insbesondere des ärztlichen Personals in Bezug auf Antibiotika-Resistenzen und den sachgerechten Einsatz von Antibiotika werden fortgeführt. Für Herbst ist zusammen mit der Kommission ART ein Fachgespräch mit Schwerpunkt auf dem ambulanten Bereich geplant.

15 <http://www.rai-projekt.de/rai/startseite/>

16 <https://www.vetmab.de/>

Die in den Bundesoberbehörden tätigen Expertinnen und Experten werden weiterhin durch Publikationen in Fachzeitschriften und Vorträgen auf Fortbildungsveranstaltungen den aktuellen Wissensstand rund um das Thema Antibiotika-Resistenzen weitergeben. Im Herbst 2018 wird das BfR zum wiederholten Mal ein Symposium zu Antibiotika-Resistenzen in der Lebensmittelkette ausrichten.

ZIEL 6: Forschung und Entwicklung unterstützen

Forschung leistet einen wichtigen Beitrag um notwendige Daten zu erhalten, die Grundlagen für evidenzbasierte Maßnahmen gegen AMR bilden. Ziel der DART 2020 ist es daher, alle entsprechenden Forschungsbereiche in der Human- und Veterinärmedizin zu stärken – von der Grundlagenforschung über klinische Forschung zu Public-Health-Fragen bis hin zur Forschung in Zusammenarbeit mit Gesundheits-, Land- und Lebensmittelwirtschaft. Neben dem besseren Verständnis zur Entstehung und Verbreitung von Resistenzen besteht ein hoher Bedarf an neuen Wirkstoffen. In nationalen und international koordinierten Initiativen wird die Forschung zur Entwicklung von Antiinfektiva gestärkt.

Was wurde erreicht

Nationale Aktivitäten

Antimikrobielle Resistenzen werden von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern an universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen untersucht. Insbesondere sind zu nennen das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig mit dem Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung (HIPS) in Saarbrücken und das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

Am HZI liegt der Fokus der Forschung zur Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika auf Wirkstoffen aus der Natur, welche anschließend medizinalchemisch optimiert werden, um möglichst vielversprechende Kandidaten für eine nachfolgende Arzneimittelentwicklung zu erhalten. Dabei wurde z.B. der neuartige Antibiotika-Kandidat, Amidochelocardin, entdeckt. Die Wirksamkeit von Amidochelocardin gegen gram-negative Erreger konnte bereits in einem Tiermodell für Harnwegsinfektionen nachgewiesen werden.

Das DZIF entwickelt neue Strategien gegen die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen. Hierzu gehören eine verbesserte Kontrolle der Infektionsausbreitung, der verantwortungsvollere Umgang mit Antibiotika (z. B. Antibiotic Stewardship) und die Entwicklung neuer Impfstoffe und Medikamente. Um die Verbreitung von multiresistenten Bakterienstämmen in Krankenhäusern kontrollieren und eindämmen zu können, muss ihr Auftreten effizient kontrolliert werden. Eine wichtige Grundlage hierfür ist das sog. R-Net des DZIF: Ein Netzwerk zur Erfassung von multiresistenten Keimen, an dem sechs DZIF-Standorte beteiligt sind. In Köln und Gießen können beispielsweise multiresistente Erreger schnell mittels Gensequenzierung identifiziert werden. Ein Frühwarnsystem für Kliniken, das bereits auf erste Anzeichen einer Ausbreitung von Krankenhauskeimen hinweist, wird derzeit in Berlin entwickelt. Eine weitere Strategie ist die Dekolonisierung von Patienten: Darunter versteht man die Beseitigung von resistenten Keimen, mit denen die Patienten besiedelt sind. Im DZIF wurde mit Lugdunin bereits eine erfolgversprechende Substanz gefunden, die bei vielen Menschen einen natürlichen Schutz vor *Staphylococcus aureus* in der Nase bewirkt.

Außerdem werden am DZIF Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen gesucht, die nicht zur Resistenzbildung führen. Beispiele sind Corallopyronin A gegen Wurminfektionen und Aminochelecardine gegen Harnwegsinfektionen. Die „Natürliche Wirkstoff-Bibliothek“ im DZIF, die am HZI koordiniert wird, bietet derzeit 3000 Extrakte aus Mikroorganismen und 800 Reinstoffe natürlichen Ursprungs, die den Experten für große Screening-Programme zur Verfügung

stehen. Mögliche antibiotische Substanzen werden im DZIF auf ihren Wirkmechanismus untersucht, um ihr Potenzial als Antibiotikum zu ermitteln. Außerdem werden neue Wege gesucht, um die Wirkung von antimikrobiellen Substanzen zu verbessern: So versuchen Wissenschaftler in Saarbrücken, den Biofilm von *Pseudomonas aeruginosa* dahingehend zu manipulieren.

Das BMBF fördert mit rund 45 Millionen Euro das Konsortium „InfectControl2020“. An circa 30 Forschungsprojekten beteiligen sich Universitäten außeruniversitäre Forschungseinrichtungen, Industriepartner und die Ressortforschungseinrichtungen BfR, FLI und RKI. Koordiniert wird das Vorhaben vom Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI) in Jena. Verschiedene Berufsgruppen, wie Ärzte, Biologen, Veterinäre, Materialwissenschaftler oder Architekten erarbeiten innerhalb des Programms Lösungsansätze, um die Entstehung und Verbreitung von multiresistenten Keimen zu verhindern und Patienten schneller und erfolgreicher zu behandeln. Eines der größten Projekte des Forschungsverbundes widmet sich dem rationalen Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation, kurz RAI (s. Ziel 5).

Mit dem Umweltaspekt des One-Health-Konzepts beschäftigen sich Forschungsarbeiten des Julius Kühn-Instituts (JKI). Die Forscherinnen und Forscher am JKI gehen der Frage nach, wie verschiedene Umweltfaktoren die übertragbaren Resistenzen von Bakterien im Boden, in der Rhizosphäre, in organischen Düngern (Gülle, Gärresten und Klärschlämmen) und an Frischeprodukten beeinflussen. Forschungsergebnisse bestätigen, dass mit organischen Düngern nicht nur die für Pflanzen wichtigen Nährstoffe in den Boden gelangen, sondern auch Spuren von Antibiotika und Bakterien mit übertragbaren Resistenzen.

Das BMBF geförderte „Nationale Forschungsnetz zu zoonotischen Infektionskrankheiten“ hat am 1. Juli 2017 seine Arbeit aufgenommen. Ziel ist, den One-Health-Ansatz weiter auszubauen und eine engere Verbindung zwischen Forschung und Gesundheitswesen

aufzubauen, um die Ergebnisse schneller zur Anwendung des öffentlichen Gesundheitsdienstes in der Human- und Veterinärmedizin zu bringen. Um dieses Ziel zu erreichen, wird die Arbeit des Forschungsnetzes durch ein Koordinierungsprojekt unterstützt, das seit dem 1. September 2017 vom BMBF gefördert wird.

Der geförderte Forschungsverbund „One Health Interventionen zur Prävention der zoonotischen Verbreitung von antibiotikaresistenten Erregern – #1Health-PREVENT“, an dem u. a. BfR und RKI beteiligt sind, zielt darauf ab, die zoonotischen Ausbreitungs- und Übertragungswege multiresistenter Mikroorganismen zu untersuchen und durch geeignete Interventionsstrategien zu unterbrechen. Dazu werden epidemiologische Studien zur zoonotischen Verbreitung von multiresistenten bakteriellen Erregern in Tieren und Menschen durchgeführt. Dabei werden auch Maßnahmen betrachtet, die die direkten Übertragungswege beeinflussen, wie beispielsweise Änderungen in der Tierhaltung. Auch werden Interventionen zur Eindämmung von MRE bei Nutztieren, Heim- und Hobbytieren entwickelt. Dazu gehören z. B. der Antibiotikaeinsatz (Antibiotic Stewardship) in Tierkliniken, Impfungen für Tiere oder alternative Haltungsbedingungen der Tiere.

Im Förderschwerpunkt „Klinische Studien mit hoher Relevanz für die Patientenversorgung“ werden multizentrische, prospektive, kontrollierte klinische Studien zum Wirksamkeitsnachweis von Therapiekonzepten gefördert. Darunter sind auch mehrere Studien zu Antibiotikatherapien, z. B. zur Bedeutung eines bestimmten Genotyps für die Prävention von infektiösen Komplikationen, wie der spontanen bakteriellen Peritonitis bei Leberzirrhose. Eine weitere Studie möchte nachweisen, dass Patienten mit einer moderaten Verschlimmerung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung keinen Nachteil haben, wenn ihnen kein Antibiotikum zusätzlich zur Standardtherapie gegeben wird. Eine erneute Bekanntmachung des Förderschwerpunktes ist Ende Februar 2018 veröffentlicht worden.

Seit 2012 fördert das BMBF die Klinische Forschergruppe für Klini-

sche Infektiologie zum Thema Infektionen durch multiresistente Erreger am Universitätsklinikum Jena. Am 1. Januar 2018 wurde die als Forschergruppe gestartete Struktur in ein eigenständiges Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Jena überführt. Damit sind in Jena Strukturen zur Forschung zu Antibiotika-resistenten Bakterien erfolgreich verstetigt worden.

Ebenfalls in Jena wurde mit dem Center for Sepsis Control und Care (CSCC), ein Zentrum mit hervorragender Expertise im Sepsis-Bereich etabliert. Ziel des CSCC ist die Reduktion der sepsisbezogenen Krankheitslast durch verbesserte Diagnostik und Behandlung. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine inadäquate antibiotische Behandlung, basierend auf Resistenzen, Unterdosierung und / oder verspätetem Therapiebeginn zu einer dramatischen Erhöhung der Sterblichkeit bei Sepsis führt. Gemeinsam mit dem Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikum Jena führt das CSCC gegenwärtig zwei multizentrische Studien zu diesem Schwerpunkt durch. Die Ergebnisse der laufenden Projekte sollen zukünftig dazu beitragen, einen maßgeschneiderten Einsatz vorhandener Antibiotika zu ermöglichen.

Mit der „Nationalen Wirkstoffinitiative“ fördert die Bundesregierung die pharmazeutische Forschung und Entwicklung zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Damit soll die Entwicklung neuer anti-infektiver Medikamente gestärkt werden, um trotz steigender Resistenzentwicklungen die medizinische Versorgung in Deutschland und weltweit sicherstellen und weiter verbessern zu können. Im Rahmen der Initiative hat das BMBF bereits drei Fördermaßnahmen gestartet:

1. Die Richtlinie zur Förderung von „Diagnostika und neuartigen Therapien zur Behandlung bakterieller Infektionen“ wurde im September 2016 veröffentlicht. In der Maßnahme werden sieben Verbundvorhaben zur Entwicklung neuer Diagnostika und fünf Verbundvorhaben zur Erforschung neuer Therapieansätze vorwiegend für bakterielle Infektionskrankheiten gefördert.

2. Mit der im März 2017 veröffentlichten Richtlinie zur Förderung der „Targetvalidierung für die pharmazeutische Wirkstoffentwicklung“ werden insgesamt 11 Verbundvorhaben darin unterstützt, Zielstrukturen für neue Wirkstoffen gegen übertragbare und nicht übertragbare Krankheiten zu untersuchen.
3. Anfang März 2018 wurde als dritte Maßnahme die BMBF-Förderrichtlinie zur „Wirkstoffentwicklung auf Basis von Naturstoffen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten“ veröffentlicht.

Auch das vom BMBF im Jahr 2015 ins Leben gerufene Forum Gesundheitsforschung und seine Arbeitsgruppe „Wertschöpfungskette“ unterstützen dieses Anliegen ausdrücklich. Die Arbeitsgruppe hat Kernprobleme an den Schnittstellen der Wertschöpfungskette aufgezeigt, Innovationshemmnisse benannt und darauf aufbauend Lösungsansätze und Umsetzungsstrategien erarbeitet. Es wurden Strategien zur Überwindung von Hürden in der Wertschöpfungskette in der Gesundheitsforschung erarbeitet und vom Forum Gesundheitsforschung am 9. Mai 2017 verabschiedet.

Seit Anfang 2016 fördert das BMBF für drei Jahre das Verbundvorhaben „Biologische bzw. hygienisch-medizinische Relevanz und Kontrolle Antibiotika-resistenter Krankheitserreger in klinischen, landwirtschaftlichen und kommunalen Abwässern und deren Bedeutung in Rohwässern (HyReKa). Die interdisziplinären Partner haben sich zum Ziel gesetzt, Eintragspfade von antibiotikaresistenten Bakterien, Antibiotikaresistenzgenen und Antibiotikarückständen von Mensch oder Tier in die Umwelt qualitativ und quantitativ zu charakterisieren (Source Dissemination) und die Ausbreitung in die Umwelt mit geeigneten technischen Verfahren zu unterbrechen. Ebenso soll die Rückkopplung zurück zum Menschen durch Kontakt mit Wasser, Abwasser oder in Kliniken untersucht werden (Microbial Dissemination). Schließlich soll die Rückverfolgbarkeit von antibiotikaresistenten Erregern und Resistenzgenen aus Abwässern auf deren Ursprungsorte im Sinne des Microbial Source Tracking geprüft werden. Das

BMBF-Verbundprojekt HyReKA ist Teil der BMBF-Fördermaßnahme „Risikomanagement von neuen Schadstoffen und Krankheitserregern im Wasserkreislauf (RISKWa)“ im Förderschwerpunkt „Nachhaltiges Wassermanagement (NaWaM)“.

Im MRI wurde im Jahr 2014 eine institutsübergreifende Arbeitsgruppe gebildet. Der Fokus der Arbeiten des MRI zu Antibiotika-Resistenzen liegt auf Untersuchungen zum Vorkommen und zur Charakterisierung von Bakterien mit (übertragbaren) Antibiotika-Resistenzen in den Lebensmittelgruppen Milch, Fleisch, Getreide und pflanzliche Frischeprodukte. Dies beinhaltet eine genaue Identifizierung und Charakterisierung der antibiotikaresistenten Bakterien auf phänotypischer und molekularer Ebene. Unter anderem werden deren Antibiotika-Resistenzen und die genetischen Grundlagen für ihre Übertragung untersucht.

Auf nationaler Ebene ist das MRI zusammen mit dem JKI, dem TI, dem BfR, der BLE und weiteren Einrichtungen Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Humanpathogene an Pflanzen, in deren Zusammenarbeit auch das Thema Antibiotika-Resistenzen adressiert wird.

Internationale Aktivitäten

Die Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPI-AMR) hat 2017 eine Bekanntmachung zur Förderung transnationaler Forschungsprojekte innerhalb des ERANET COFUND zu antimikrobiellen Resistenzen (JPI-EC-AMR) veröffentlicht. Schwerpunkt dieser Bekanntmachung waren Präventions-, Kontroll- und Interventionsstrategien gegen Entwicklung, Transmission und Infektion mit antibiotikaresistenten Erregern. Es wurden 10 Projekte für 11,5 Mio. Euro ausgewählt, darunter drei mit deutscher Beteiligung. Bei den Projekten geht es um Antimicrobial Stewardship in Krankenhäusern, Gülleverwertung und Hygiene im Tierstall.

Die neueste Bekanntmachung der JPIAMR vom Januar 2018 hat zum Ziel, neue Targets, Wirkstoffe und Werkzeuge gegen antibiotikaresistente Bakterien der globalen WHO-Prioritätenliste einschließlich

Mycobacterium tuberculosis zu entwickeln. Insgesamt stehen 14,4 Mio. Euro zur Verfügung. Das Begutachtungsverfahren wird voraussichtlich im Oktober 2018 abgeschlossen sein.

Der Verkürzung und Verbesserung der medikamentösen Tuberkulosetherapie widmet sich das seit 2009 von der European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) und dem BMBF finanzierte Konsortium PanACEA, an dem die LMU München als deutscher Partner beteiligt ist.

Das Konsortium kann bereits erste Erfolge vorweisen: Kapazitätsbildung zur Durchführung klinischer Studien in Tansania, Gabun und Uganda, sowie die Durchführung von vier Phase II und einer Phase III Studie, und die Identifizierung neuer Wirkstoffkandidaten. PanACEA hat auf ein umfangreiches Portfolio von neuen Wirkstoffkandidaten zur Tuberkulosebehandlung Zugriff. Mit der aktuellen Förderung, die im März 2017 begann, soll das Programm PanACEA II in die Lage versetzt werden, neue innovative Studiendesigns umzusetzen. Ziel ist eine deutlich verkürzte Therapiedauer. Dazu werden die klinische Verträglichkeit und bakterizide Wirkung zweier neuer Medikamente evaluiert, sowie vier neue Medikamentenkombinationen auf ihre Wirksamkeit geprüft. Im Erfolgsfall sind weiterführende klinische Studien sowie die Medikamentenentwicklung bis hin zur Zulassung geplant. Weitere Ziele sind eine Verbesserung der diagnostischen Kapazitäten und des klinischen Managements bei den beteiligten Partnern.

Außerdem unterstützt das BMBF bis zum Frühjahr 2019 fünf deutsch-afrikanische Klinikpartnerschaften, die im Rahmen des vom Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (BMZ) finanzierten ESTHER-Programms gefördert werden, mit zusätzlichen Mitteln zur Bearbeitung von Forschungsfragen zu Antibiotika-Resistenzen. Ziel der Projekte ist es unter anderem, Erregerspektren und deren Resistenzprofile zu erheben und zu analysieren, Übertragungswege zu erforschen sowie auf die lokalen Verhältnisse angepasste Handlungsempfehlungen zu entwickeln. Die afrikanischen Partnerkliniken liegen in Äthiopien, der Elfenbeinküste, Ghana, Kenia, Ruanda und Tansania.

Ausblick

Der auf Initiative der G20 Staats- und Regierungschefs gegründete Global AMR R&D Hub wird übergreifende Empfehlungen erarbeiten, um eine effiziente, unter den Mitgliedern abgestimmte Verwendung der verfügbaren Fördermittel für Forschung und Entwicklung zu AMR zu ermöglichen. Dabei wird der Hub mit bereits bestehenden Forschungsinitiativen im AMR-Bereich, wie GARDP und JPIAMR, eng zusammenarbeiten. Den Rahmen für den Hub setzen die Empfehlungen der WHO (z. B. Priority Pathogen List) und anderer zwischenstaatlicher Organisationen. Der Hub soll zu einer Erhöhung der Gesamtinvestitionen im Bereich Forschung und Entwicklung zu AMR führen.

Ein Interim Board mit Vertretern aus 15 Ländern, der EU-Kommission, des Wellcome Trust, der Bill and Melinda Gates Foundation sowie WHO und OECD als Beobachter bereitet derzeit die Gründung des Global AMR R&D Hubs vor. Der offizielle Start der Initiative ist am 22. Mai 2018 in Genf, Schweiz, am Rande der Weltgesundheitsversammlung (WHA). Ein Sekretariat soll die Arbeit des Global AMR R&D Hubs unterstützen. Es wird für die ersten drei Jahre am DZIF beheimatet sein. Das BMBF wird den Global AMR R&D Hub in den kommenden 10 Jahren mit bis zu 500 Mio. Euro zu unterstützen.

Schlusswort

Die Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen erfordert ein Bündel ineinandergreifender Maßnahmen. Die DART 2020 führt die notwendigen Aktivitäten zusammen und stellt den Rahmen für die deutschen Aktivitäten zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen dar. Bei ihrer Umsetzung wird auf den in den vergangenen Jahren erfolgreich etablierten Strukturen aufgebaut.

Seit Veröffentlichung des letzten Zwischenberichts im Mai 2017 wurden weitere wichtige Maßnahmen zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen initiiert. Andere Maßnahmen wurden fortgeführt, wo erforderlich angepasst und weiter ausgebaut.

Die DART 2020 folgt dem One-Health-Ansatz und berücksichtigt neben der Human- und Veterinärmedizin auch die Landwirtschaft. Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass antibiotika-resistente Erreger auch in der Umwelt nachgewiesen werden können. Verschiedene derzeit laufende Forschungsprojekte werden weitere Erkenntnisse bringen, die erforderlich sind, um den Eintrag und die Verbreitung von resistenten Erregern in der Umwelt zu minimieren. Hier werden die zuständigen Ressorts ihre Zusammenarbeit weiter intensivieren und zukünftig auch den Umweltbereich stärker in die Umsetzung der DART 2020 einbinden.

Deutschland profitiert auch vom internationalen Erfahrungsaustausch. Neben der Schwerpunktsetzung im Rahmen der deutschen G7-Präsidentschaft 2015 und der deutschen G20-Präsidentschaft 2017 werden auch weitere Foren konsequent genutzt, um bestimmte Aspekte zu adressieren und Lösungsmöglichkeiten zu erarbeiten.

Die Bundesregierung wird auch in den kommenden Jahren die nationalen und internationalen Aktivitäten zur Umsetzung der DART 2020 fortführen und so auch zu einer zeitgerechten Umsetzung des Globalen Aktionsplans der WHO beitragen.

Impressum

Herausgeber

Bundesministerium für Gesundheit
Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Kontakt

Bundesministerium für Gesundheit
Referat Öffentlichkeitsarbeit
11055 Berlin

Stand

April 2018

Gestaltung

Atelier Hauer+Dörfler GmbH
10117 Berlin

Druck

Druckerei des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales

Foto

shutterstock.com

Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit des Bundesministeriums für Gesundheit kostenlos herausgegeben. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern während des Wahlkampfes zum Zwecke der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Europa-, Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen.