



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

AKADEMIE DER
WISSENSCHAFTEN
IN HAMBURG

Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung in der Human- und Veterinärmedizin

Fakten und (Vor-)Urteile

Dokumentation des Workshops
am 14. März 2014 in Hamburg

Kontakt

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V.
– Nationale Akademie der Wissenschaften –
Abteilung Wissenschaft – Politik – Gesellschaft (Leitung: Elmar König)
Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
E-Mail: politikberatung@leopoldina.org

Akademie der Wissenschaften in Hamburg
Edmund-Siemers-Allee 1, Ostflügel, 2. OG.
20146 Hamburg
E-Mail: elke.senne@awhamburg.de

Redaktion

Dr. Kathrin Happe, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Datum: März 2015

Dieser Workshop fand statt im Rahmen des von den Akademien veranstalteten Runden Tisches Antibiotika-Forschung unter Mitarbeit der Sektion 22 Veterinärmedizin der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung in der Human- und Veterinärmedizin

Fakten und (Vor-)Urteile

Dokumentation des Workshops
am 14. März 2014 in Hamburg

Inhalt

1	Einleitung	6
2	Problemstellung	8
3	Referate und Diskussionen	11
3.1	Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung in Deutschland und den Niederlanden im Vergleich – Erfahrungen aus der Grenzregion	11
3.2	Bedingungen des Antibiotikaeinsatzes beim Schwein	13
3.3	Antibiotikaaanwendung und Antibiotikaverkauf bei Behandlung landwirtschaftlicher Nutztiere: aktuelle Daten aus Deutschland	15
3.4	Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung aus Sicht der molekularen Epidemiologie.....	16
3.5	Austausch von Resistenzgenen, Resistom und Co-Selektion dargestellt am Beispiel ‘Staphylokokken’	18
3.6	Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung aus Sicht des Robert-Koch-Instituts	21
3.7	Bedeutung der Lebensmittelkette: Schweine als Reservoir für resistente Keime.....	22
3.8	Neue Strategien zur Inhibition von pathogenen Bakterien unter Schonung der Mikrobiota	26
4	Schlussfolgerungen und Empfehlungen	29
4.1	Dialog fortführen: Gemeinsam Probleme identifizieren und Lösungen finden	29
4.2	Forschungsbedarf / Modelle	29
4.3	Etablierung eines multi-zentrischen Projektes zur molekularen Surveillance	31
4.4	Ausbildung verbessern	31

4.5	Internationale Aspekte	31
4.6	Öffentliche Wahrnehmung und Politikberatung.....	32
5	Workshopprogramm und –teilnehmer	33
5.1	Programm	33
5.2	Workshop-Teilnehmerinnen und -Teilnehmer.....	34

1 Einleitung

Antibiotika sind ein Grundpfeiler der modernen Medizin. Die Stabilität dieses Pfeilers und damit der gesamten Medizin werden zunehmend bedroht durch Antibiotika-resistente Erreger. „Je mehr Antibiotika wir heute nutzen, desto unwahrscheinlicher ist es, dass wir morgen noch welche haben.“ Dieser Satz des Direktors für Antibiotika-Resistenz bei der Amerikanischen Seuchenschutzbehörde CDC ist heute keine Panikmache mehr, sondern Realität im klinischen Alltag.

Die Resistenzrate gegen Dritt-Generations Cephalosporine bei *E. coli* hat sich auf Intensivstationen in Deutschland zwischen Anfang 2007 und Anfang 2013 in etwa verdoppelt. Auch das World-Economic Forum unterstreicht in seiner aktuellen Landkarte der globalen Risiken die Gefahr, welche die zunehmende Antibiotika-Resistenz für die moderne Medizin und die Kontrolle schwerwiegender Erkrankungen bedeutet¹.

Der vorliegende Bericht basiert auf dem Workshop „Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung in der Human- und Veterinärmedizin – Fakten und (Vor-) Urteile“, welcher am 14. März 2014 in Hamburg stattfand. Der Workshop mit Vertretern der Veterinär- und der Humanmedizin ist eingebettet in den Runden Tisch zur Antibiotika-Forschung, der erstmals am 13. November 2013 in Berlin stattfand. Der Runde Tisch Antibiotika-Forschung, veranstaltet von der Akademie der Wissenschaften in Hamburg und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina hat zum Ziel, die relevanten Akteure rund um das Thema Antibiotika-Resistenz und –Forschung zusammenzubringen und in kleineren Workshops bestimmte Themenbereiche zu vertiefen.

Der Workshop war so angelegt, dass verschiedene Problemfelder des Antibiotika-Einsatzes und der Resistenzentwicklung jeweils abwechselnd aus der Sicht eines Vertreters bzw. einer Vertreterin der Veterinär- und Humanmedizin beleuchtet wurden. Im Bereich der Veterinärmedizin wurden die Probleme und Fragen beispielhaft an der Schweinehaltung aufgezeigt. Ergebnisse, neue Einsichten und Erkenntnisse wurden in einer abschließenden, längeren Diskussionsrunde zusammengetragen. Ziel des Workshops war es, die teilweise

¹ World Economic Forum (2014): Global Risks 2014, Ninth Edition, World Economic Forum Geneva http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2014.pdf [Zugriff am 23.06.2014]

emotional geführte Diskussion zu versachlichen, Probleme anzusprechen, Gemeinsamkeiten aufzuzeigen und gemeinsame Lösungsansätze im Sinne des „One health“-Gedankens zu finden. Zusammenfassung der Beiträge

2 Problemstellung

In seinem einleitenden Statement beleuchtete **Werner Solbach** schlaglichtartig die aktuelle Situation im Bereich der Humanmedizin. In Deutschland sind in den letzten Jahren Maßnahmen zur Kontrolle und Eindämmung der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen ergriffen worden. Beispielsweise nannte er die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART), welche derzeit überarbeitet wird, und das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). In 2013 und 2014 hatten darüber hinaus verschiedene Institutionen (z.B. Akademien, PEG, BfR) das Thema auch im Hinblick auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit in Veranstaltungen aufgegriffen. Auf Europäischer Ebene hat insbesondere die neu aufgelegte „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) neue Impulse gebracht.

Im Bereich der Veterinärmedizin gibt es ebenfalls eine Reihe von Anstrengungen. Das ab April 2014 geltende novellierte Arzneimittel-Gesetz steht unter dem Leitgedanken, die Wirkung von Antibiotika zu erhalten. Daraus ergeben sich ein Antibiotika-Minimierungsgebot, die Ermächtigung zur verpflichtenden Durchführung von Resistenz-Testungen und zu Nutzungseinschränkung für „Reserveantibiotika“ in der Humanmedizin und eine verpflichtende Erfassung aller Antibiotikaanwendungen bei Masttieren in einer zentralen Datenbank durch den Tierhalter.

Trotz zahlreicher Anstrengungen sowohl im Veterinär- als auch im Humanbereich, sind viele Diskussionen – auch unter Fachleuten – durch (gegenseitige) Schuldzuweisungen geprägt. Häufig werden sogar Argumente vorgebracht, wie der häufige Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung zur Leistungssteigerung, die bereits seit vielen Jahren nicht mehr gelten (denn der Einsatz für solche Zwecke ist seit Januar 2006 EU-weit verboten) oder aus Sicht von Fachwissenschaftlern falsch sind. Zu beobachten ist darüber hinaus, dass bestimmte undifferenzierte Positionen in der Presse befeuert werden und sich sogar „fortpflanzen“, so dass bestimmte Argumente mehr Beachtung fanden erhielten. Bei alledem wird der „One Health“-Gedanke, also die gemeinsame Betrachtung der Gesundheit von Menschen und Tieren und die wechselseitigen Abhängigkeiten beider Bereiche, leicht vergessen. Man sollte darüber nachdenken, Antibiotika unter „Artenschutz“ zu stellen oder die Preise so zu gestalten, dass sie als wertvolles Gut geachtet würden.

In seinem einführenden Vortrag referierte **Lothar Heinz Wieler** aus Sicht der Veterinärmedizin zunächst aktuelle Zahlen zur Tierhaltung sowie zur Fleischerzeugung weltweit und in Deutschland:

- 67,8% der gesamten Fleischerzeugung in Deutschland entfielen 2012 auf Schweinefleisch; der Anteil von Geflügelfleisch war 17,7%, der von Rindfleisch 14,1%.²
- Weltweit wurden 2012 93 Millionen Tonnen Geflügelfleisch, 108 Millionen Tonnen Schweinefleisch und 63 Millionen Tonnen Rindfleisch produziert.³
- In Deutschland wurden 2012 58 Millionen Schweine geschlachtet mit einer Schlachtmasse von 5,472 Millionen Tonnen, was in etwa der Biomasse der Menschen in Deutschland entspricht.⁴
- Die gewerbliche Schweine- und Geflügelproduktion ist seit dem Jahr 2000 deutlich gewachsen, insbesondere bei Geflügel (2000=100, 2012=185; +85% innerhalb von 12 Jahren), dessen Anteil an der Gesamtfleischproduktion steigt. Auch weltweit wächst der Anteil der Geflügelfleischproduktion. Aus globaler Sicht ist mit einer weiteren Steigerung der weltweiten Fleischerzeugung in den nächsten 10 bis 20 Jahren zu rechnen.
- Im Jahr 2012 gab es in Deutschland 288.200 landwirtschaftliche Betriebe mit mehr als 5 ha landwirtschaftlich genutzter Fläche⁵ und 11.200 praktizierende Tierärzte.

Für die Diskussion des Antibiotika-Einsatz und von –Resistenzen ist es wichtig, verschiedene Altersstufen in der Tierhaltung (Ferkel, Jungschweine, Mastschweine) zu unterscheiden. Tierhaltende Betriebe halten in der Regel nur Tiere einer Altersstufe. Ferner gibt es Krankheitsprobleme, die durch Handel (zwischen Betrieben im Inland, aber auch aus dem Ausland) bedingt sind.

Erst seit kurzem werden die Abgabemengen an Antibiotika erfasst. Die Zahlen sind hoch und haben die Veterinärmedizin überrascht. Jedoch kann derzeit nicht eingeschätzt werden, ob die Menge angemessen, zu hoch oder zu niedrig ist. Unter allen abgegebenen Antibiotika ist der Anteil der „alten“

² Statistisches Bundesamt (2013): Land- und Forstwirtschaft, Fischerei – Schlachtungen und Fleischerzeugung 4. Vierteljahr und Jahr 2012. Fachserie 3 Reihe 4.2.1.

³ FAO (2012): Food and Agricultural commodities production. Online: <http://faostat.fao.org> (Zugriff am 2.5.2014).

⁴ Statistisches Bundesamt (2013): Land- und Forstwirtschaft, Fischerei – Schlachtungen und Fleischerzeugung 4. Vierteljahr und Jahr 2012. Fachserie 3 Reihe 4.2.1.

⁵ Deutscher Bauernverband (2014): Situationsbericht 2014. Online: <http://www.bauernverband.de/situationsbericht-2014> (Zugriff am 2.5.2014). Daten basieren auf BMELV.

Antibiotika Penicillin (498 Tonnen) und Tetracyclin (566 Tonnen) an insgesamt 1.619 abgegebenen Tonnen im Jahr 2012 am höchsten.⁶ Allerdings haben diese eine andere Pharmakokinetik als neuere Medikamente.

Mit der am 1. April 2014 in Kraft getretenen Novelle des Arzneimittelgesetzes wird das Ziel verfolgt, den Antibiotika-Einsatz allgemein zu reduzieren. Dazu wird eine Datenbank zur Dokumentation der Therapiehäufigkeit aufgebaut. Damit wird es möglich, Betriebe mit einem besonders hohen Antibiotika-Einsatz zu identifizieren und gegebenenfalls Reduktionskonzepte zu erarbeiten. Für Extremfälle besteht auch die Ermächtigung, eventuell aber auch die Erlaubnis, Tiere zu halten, temporär zu entziehen.

⁶ Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2013)

3 Referate und Diskussionen

3.1 Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung in Deutschland und den Niederlanden im Vergleich – Erfahrungen aus der Grenzregion

Im Jahr 2050 werden 16 % der Weltbevölkerung 65 Jahre und älter sein. Bei einer gleichzeitig komplexeren, intensiveren, jedoch teureren, Medizin steigt die Bedeutung der "Schlüsseltechnologie" Antibiotika: Sie macht es möglich, dass viele Patienten in (intensiv-) medizinisch versorgt werden, ohne dass es zu Epidemien kommt. Trotz gleicher Herausforderungen gibt es zwischen den Niederlanden und Deutschland deutliche Unterschiede in Bezug auf die Resistenz-Situation, das medizinische Fachpersonal und relevante Einrichtungen.

Alexander Friedrich von der Universität Groningen stellte dazu einen Vergleich zwischen Deutschland und den Niederlanden an.

In Nordrhein-Westfalen kommen MRSA-induzierte Bakteriämien 32mal häufiger vor als in den Niederlanden (1,8 Fälle je 1 Mio. Einwohner in den Niederlanden versus 58 Fälle je 1 Mio. Einwohner in Nordrhein-Westfalen).⁷ Es gibt einen systemrelevanten Unterschied, der sich besonders im Krankenhaus zeigt. Die Unterschiede verschwinden jedoch bei Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), *extended spectrum β -lactamase E. Coli* (ESBL-*E.coli*) und 3.-Generations-Cephalosporin-resistente Enterobakterien (CRE).

Beide Länder unterscheiden sich ferner deutlich in Bezug auf Fachkräfte: In den Niederlanden gibt es doppelt so viele Tierärzte pro Einwohner als in Deutschland, 10mal mehr Fachärzte für Mikrobiologie pro 1.000 Betten und mehr Pflegekräfte (eine Pflegekraft pro Intensivpatient in den Niederlanden vs. drei bis vier Patienten je Pflegekraft in Deutschland).

Bedeutende Unterschiede liegen auch in der Zuständigkeit für die Regulierung des Antibiotika-Einsatzes. So liegt die Zuständigkeit für die Veterinärmedizin in den Niederlanden beim Wirtschaftsministerium. Weil Fleischexporte für die Niederlande wichtig sind, ist das Außenministerium an Diskussionen zum Antibiotika-Einsatz beteiligt. Nicht alle der in den Niederlanden existie-

⁷ Van Cleef BAGL, Kluytmans JAJW, van Benthem BHB, Haenen A, Monen J, Daniels-Haardt I, ... Friedrich AW (2012): Cross Border Comparison of MRSA Bacteraemia between The Netherlands and North Rhine-Westphalia (Germany): A Cross-Sectional Study. PLoS ONE, 7(8), e42787. doi:10.1371/journal.pone.0042787 [Zugriff am 23.06.2014]

renden Einrichtungen zur Steuerung des Einsatzes von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin haben ein Pendant auf deutscher Seite. Es fehlen auf deutscher Seite analoge Einrichtungen zur *Inspectie voor Gezondheidszorg* IGZ (Humanmedizin, berufsrechtliches Einschreiten), zur *Autoriteit Diergeneesmiddelen* SDA (Veterinärmedizin) oder dem Gezondheidsraad (Beratung der Regierung, auch zum Einsatz von Antibiotika).

Bis 2009 gab es das sogenannte „Dutch Paradox“: Der Einsatz von Antibiotika war am geringsten in der Humanmedizin, in der Tierhaltung jedoch am höchsten. Seit 2008/2009 hat sich diese Situation aufgrund einer politisch induzierten Diskussion verändert. Daraufhin wurde die SDA gegründet mit den Zielen,

- den präventiven und systematischen Einsatz von Antibiotika in der Landwirtschaft zu stoppen,
- die Metaphylaxe auslaufen zu lassen und
- den Einsatz bestimmter Antibiotika zu begrenzen.

Die SDA genießt das Vertrauen aller Akteure (Industrie, Landwirtschaft, Wissenschaft, Politik) und wird von diesen auch gemeinschaftlich finanziert. Das System ist zwar kosten- und zeitaufwändig, jedoch mit Erfolg: es gibt eine Trendwende beim Einsatz von Antibiotika und bei der Entwicklung von Resistenzen. Als zentrale Maßnahme hat die SDA ein „Ampelsystem“ eingeführt, wonach Betriebe bei mehr als 15 Behandlungstagen pro Jahr angehalten sind, Maßnahmen einzuführen, um den Antibiotika-Einsatz zu senken. Bei über 30 Behandlungstagen pro Jahr werden Akutmaßnahmen zur schnellen Reduktion durchgeführt.

Der Fachkräftemangel, vor allem auf deutscher Seite, ist ein zunehmender Flaschenhals, welcher die Verbreitung von Antibiotika-Resistenzen verstärkt. Statt einer Polarisierung und gegenseitiger Schuldzuweisung sollte eine gemeinsame Antibiotika-Reduktionsstrategie von Human- und Veterinärmedizin verfolgt werden. Die Erfahrung in den Niederlanden zeigt, dass eine gemeinsam gewollte konzertierte Aktion von Politik, Landwirtschaft, Wissenschaft und Industrie, zur Überwindung von Polarisierungen und zu einem von allen Akteuren, auch der Öffentlichkeit, getragenen guten Umgang mit der Schlüsseltechnologie Antibiotika führen kann. Im Sinne von „One Health“ wäre es wünschenswert, eine Ministerien-übergreifende Stelle („One Health“-Staatssekretär) einzurichten.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Der Rückgang des Antibiotika-Einsatzes in der Nutztierhaltung in den Niederlanden geht hauptsächlich auf die Reduktion von Tetracyclinen zurück. Die Daten sind mit Vorsicht zu interpretieren. Derzeit ist unklar, ob die Reduktion auch tatsächlich eine Transition bedeutet. Bei der Reduktion handelt es sich hauptsächlich um Antibiotikagaben, auf die relativ einfach verzichtet werden konnte.
- In der Gülle findet man hauptsächlich Tetracycline in subinhibitorischen Konzentrationen. Deren Einfluss auf Mikroorganismen und die Ökologie ist derzeit ungeklärt. Hier besteht Forschungsbedarf. Insbesondere muss dabei auch der Export von Gülle innerhalb eines Landes bzw. zwischen Deutschland und den Niederlanden betrachtet werden.
- Der Rückgang des Antibiotika-Einsatzes ist, entgegen mancher Vermutung, nicht auf die Einführung von Bestandsobergrenzen zurückzuführen, da es diese in den Niederlanden nicht gibt. Die Ansiedlung vieler Landwirte aus den Niederlanden in den östlichen Bundesländern der Bundesrepublik Deutschland ist eher eine Folge von Platzmangel und steigenden Kosten.
- Das Bewusstsein für Antibiotika als Schlüsseltechnologie erscheint in den Niederlanden ausgeprägter zu sein als in Deutschland. Das zeigt sich auch daran, dass die Landwirtschaft Aktivitäten zur Reduktion des Antibiotika-Einsatzes inzwischen selber mitfinanziert. Hier hat ein Umdenken eingesetzt.

3.2 Bedingungen des Antibiotikaeinsatzes beim Schwein

Manfred Kietzmann (Tierärztliche Hochschule Hannover) stellte die „Leitlinien für den Umgang mit antibakteriell wirksamen Tierarzneimitteln“ vor. In den 2000 erstmals veröffentlichten und 2010 das letzte Mal überarbeiteten Leitlinien werden die Grundprinzipien der Antibiotikaaanwendung im Sinne einer guten veterinärmedizinischen Praxis zusammengefasst.⁸ Auch wenn in den Leitlinien klar und unmissverständlich festgelegt wurde, dass Antibiotika nur bei bakteriellen Infektionskrankheiten eingesetzt werden sollen und nicht dazu bestimmt sind, Mängel im Haltungs- und Hygiene-Management auszugleichen, wird das Antibiotikum in vielen öffentlichen Diskussionen nicht als Arzneimittel, sondern nach wie vor als Produktionsmittel wahrgenommen.

⁸ Die Antibiotika-Leitlinien wurden im März 2015 in einer aktualisierten Fassung herausgegeben.

Bei der Behandlung von Schweinen gibt es die Einzeltierbehandlung im Sinne der klassischen Therapie. Häufiger werden jedoch Tiergruppen, im Extremfall ganze Bestände, behandelt. Darüber hinaus ist die Metaphylaxe ein wesentlicher Faktor im Bereich der Behandlung von ganzen Tierbeständen. Die Leitlinien lehnen den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika (etwa bei der Aufstallung) ab. Der Einsatz von Antibiotika als Leistungsförderer ist verboten. Behandlungen sollen auf der Grundlage von Antibiogrammen erfolgen. In der Intensivmedizin als Reserveantibiotika⁹ verwendete Arzneistoffe bzw. Stoffgruppen sind für die Verwendung in der Veterinärmedizin nicht zugelassen.

Statt über eine Mengenreduzierung sollte man über eine kritische und auf den notwendigen Fall beschränkte Anwendung sprechen. Dazu gehören auch die Diskussion der Dosierung und Auswahl von Wirkstoffen und etwaige Substitutionseffekte zwischen ihnen. Ein Ersatz von Tetrazyklin durch Doxycyclin würde zwar die Gesamtmenge von Antibiotika auf ein Drittel reduzieren, jedoch bei gleicher Wirkung. Weiterhin wird die Rolle von Lebensmittelketten unterschätzt; denn Tiergesundheit ist Voraussetzung für sichere Lebensmittel.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Tiertransporte unterstützen die Übertragung von Krankheiten. Eine Beschränkung von Transporten würde die Infektionsgefahr verringern. Hier gibt es Defizite im System.
- Die Diskussion muss um die Art der Tierhaltung erweitert werden. Der Arzneimitteleinsatz ist in geschlossenen Schweinehaltungssystemen, d.h. Systemen, in denen Tiere in allen Mastphasen auf einem Betrieb verbleiben, deutlich geringer.
- Für Landwirte ist der tiergerechte Umbau von Tierhaltungssystemen mit hohen Investitionskosten verbunden. Bestehende Systeme können vor Ablauf der Nutzungsdauer aufgrund des hohen Kapitaldienstes häufig nicht vorzeitig ersetzt werden.
- Wissenschaftliche Erkenntnisse über den Nicht-Einsatz von Antibiotika gibt es wenige. Da Tierärzte zur Wahrung des Tierwohls verpflichtet sind, ergeben sich Haftungsfragen beim Nicht-Einsatz von Antibiotika.

⁹ Reserveantibiotika sind „Antibiotika, die insbesondere auch zur Vermeidung von Resistenzen nur bei Erfolglosigkeit der Standardtherapie nach gezielter Indikation eingesetzt werden sollen. Typische Reserveantibiotika sind z.B. Fluorchinolone.“ (Quelle: <http://sh-mre.de/glossar.html>, Stand: 27.11.2014)

- Die Behandlung der Tiere über Futter und Wasser ist problematisch, da kranke Tiere möglicherweise Futter oder Wasser nicht aufnehmen.

3.3 Antibiotikaaanwendung und Antibiotikaverkauf bei Behandlung landwirtschaftlicher Nutztiere: aktuelle Daten aus Deutschland

Lothar Kreienbrock (Tierärztliche Hochschule Hannover) stellte aktuelle Daten zum Antibiotika-Einsatz und –Verkauf zusammen und ordnete sie in den Kontext ein. Ein Tierarzt muss verpflichtend einen Abgabe- und Anwendungs- (AuA-)Beleg ausfüllen, in welchem die Anzahl der Tiere, die Diagnose, die Arzneimittel-Charge, die Anwendungsmenge, die Art der Verabreichung, die Anwendungsdauer, die gewählte Dosierung und die Wartezeit dokumentiert werden.

Der gesetzliche Rahmen im Bereich der Tiermedizin ist durch die EU-Zoonoserichtlinie 2003/99/EG gegeben, wonach Resistenzen und Arzneimittelverbräuche zu dokumentieren sind. In Deutschland regelt die sogenannte DIMDI-Verordnung die Erfassung der verkauften Mengen (Hersteller an Tierärzte) – nicht der Abgabe- und Anwendungsmengen. Über 60 % der in 2011 verkauften 1.734 Tonnen Antibiotika sind Tetrazykline und Aminopenicilline. Hinsichtlich der Bewertung der publizierten Verkaufsdaten ist zu bedenken, dass die gesamte tierische Biomasse das 2,5fache der menschlichen Biomasse in Deutschland ausmacht (ca. 13,5 Millionen Tonnen in 2010).

Da die verschiedenen Wirkstoffe unterschiedlich dosiert werden müssen, kann die Verkaufs- bzw. Abgabe-Menge nicht mit der angewendeten bzw. der tatsächlich wirksamen Menge gleichgesetzt werden. Aussagekräftig ist dagegen die sogenannte Therapiehäufigkeit, welche die Anzahl der Einzelgaben in Bezug zum Tierbestand setzt.¹⁰ Die Kalkulation der Therapiehäufigkeit ist in die Novelle des Arzneimittelgesetzes eingegangen und bildet die kalkulatorische Grundlage für Maßnahmen zur Reduktion des Antibiotika-Einsatzes.

Untersuchungen des Antibiotika-Einsatzes im Rahmen der Vetcab-Studie kommen zu dem Ergebnis, dass die Betrachtung der reinen Tonnagen „blenden“ und stattdessen Einzelgaben betrachtet werden sollten. Ergebnisse für die Mastschweinehaltung (n = 344 Betriebe) zeigen, dass während der Mastdauer in der Hälfte der Betriebe die Tiere an durchschnittlich vier Tagen behandelt werden. Die Spannweite zwischen den Betrieben ist groß (rechts-schiefe, links-steile Verteilung mit Min = 0 Tage, Max = 52,43 Tage, Median =

¹⁰ Eine Therapiehäufigkeit von 2 bedeutet, dass jedes Tier im Bestand durchschnittlich 2 Tage mit einem Wirkstoff behandelt wird

4,22 Tage). Die Region, in der die Betriebe liegen und die Betriebsgröße haben keinen Einfluss auf die Therapiehäufigkeit. Es kommt vielmehr auf den einzelnen Bestand und die einzelnen Hygiene- und Haltungsbedingungen an.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Mit der AMG-Novelle hat man etwas Einzigartiges geschaffen, nämlich die Möglichkeit, im gesamten Mastbereich objektivierbare Daten zu erheben. Die notwendige Datenbank Grundlage für Maßnahmen sein können. Solange es jedoch noch keine Evidenz für erfolgreiche Maßnahmen gibt, braucht man „Best-practice“-Beispiele. Es fehlt allerdings noch an geeigneten und praktikablen Instrumenten, das Haltungs- und Hygienemanagement einzuschätzen, und „Best-practice“-Beispiele zu identifizieren.
- Die Daten zur Therapiehäufigkeit können regional heruntergebrochen werden, so dass Betriebe sich selbst im Vergleich zu anderen einschätzen können. Projekte zur Auswertung der Daten sollten eingerichtet werden.
- Als nächster Schritt sollten das Tierseuchenrecht und das Arzneimittelgesetz (im Sinne des Koalitionsvertrages) aufeinander abgestimmt werden.

3.4 Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung aus Sicht der molekularen Epidemiologie

Robin Köck (Universitätsklinikum Münster, Institut für Hygiene) stellte in Vertretung von Helge Karch drängende Probleme und Lösungsansätze aus Sicht der Krankenhaushygiene vor. Um Antibiotika-Resistenzen zu beeinflussen, muss man in drei untrennbar miteinander verbundenen Bereichen aktiv werden sind: Diagnostic Stewardship (Auswahl des richtigen Antibiotikums nur nach richtiger Diagnostik), Antibiotika-Stewardship (richtige Dosierung des richtigen Medikaments beim richtigen Patienten) und Hygienic Stewardship (Schulung von Personal, Verhüten und Aufdecken von Infektketten).

Krankenhäuser wurden mit der Novelle des Infektionsschutzgesetzes 2011 verpflichtet, Antibiotika-Gaben zu dokumentieren. Die Daten lassen sich jedoch vor allem innerbetrieblich verwenden. Aufgrund struktureller Unterschiede zwischen Krankenhäusern sind sie nur sehr eingeschränkt für ein krankenhausesübergreifendes Benchmarking geeignet. Viele Krankenhäuser bauen derzeit ein Qualitätssicherungssystem auf für die Antibiotika-Diagnostik und –Therapie. Andererseits der ambulante Bereich. Deutschland gehört zwar europaweit zu den Niedrigverbrauchsländern, trotzdem werden Antibiotika

teils ohne ausreichende diagnostische oder klinische Evidenz verordnet. Um die Anwendung im ambulanten Bereich zu optimieren, müssen sowohl die Diagnostik als auch die Identifikation des richtigen Antibiotikums verbessert werden. So wird eine Diagnostik bei einer Initialtherapie im ambulanten Bereich häufig nicht durchgeführt.

Aus Sicht der Krankenhaushygiene bestehen Versorgungsprobleme, vor allem auf den Intensivstationen, weil Personen mit multi-resistenten Erregern, wie empfohlen, in Einzelzimmern untergebracht werden müssen. In den großen Krankenhäusern steigt die Patientenmobilität wegen weltweiter Rekrutierung und kurzer Verweildauer. Bedingt durch die mediale Berichterstattung über Ausbrüche, z.B. auf neonatologischen Stationen, steigen die Anforderungen an die rasche und lückenlose Aufklärung von Ausbrüchen. Krankenhäuser müssen deshalb zunehmend gut dokumentieren und untersuchen, um nosokomiale Übertragungen auszuschließen. Weiterhin lässt sich eine zunehmende Diversifizierung des Reservoirs Antibiotika-resistenter Erreger beobachten. In Bayern sind 6 Prozent der Allgemeinbevölkerungen Träger von ESBL *E.coli*.

Neue Methoden in der Krankenhaushygiene, wie z.B. das Next-Generation-Sequencing werden dringend auch stärker in der klinischen Tagesroutine gebraucht, um Erreger schneller (in 1 bis 2 Tagen) zu typisieren. Damit wird es möglich, Erkenntnisse in die klinische Routine zu integrieren und zielgerichtet Maßnahmen abzuleiten. Weiterhin ist es wichtig, Informationen zu Virulenzfaktoren in krankenhaushygienische Entscheidungen einfließen zu lassen (Standardhygiene oder verstärkte Hygienemaßnahmen). Anhand von Anwendungsbeispielen (Ausbruchsdetektion, regional molekulare Surveillance für den Öffentlichen Gesundheitsdienst, Nutztierassoziierte MRSA, veränderte Risikoeinschätzung) finden heute schon neue Technologien (Next generation sequencing – NGS) Eingang in den klinischen Alltag.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Die Kosten für die Typisierung liegen mindestens 100 und 150 Euro. Sie sind bei den Kostenträgern nicht abrechnungsfähig. Deshalb sollte priorisiert werden, wann welche Erreger wie oft mit der technisch größtmöglichen Tiefe analysiert werden. Diese Kosten müssen gegenrechnet werden mit den Kosten eines Intensivbettenplatzes (ca. 1.000 Euro pro Tag).
- Im Sinne eines One Health Konzepts sollten sich Human- und Veterinärmedizin auf einen gemeinsamen Typisierungsstandard einigen, um künftig die erhobenen Daten besser vergleichen zu können. Ein entscheidender Schritt dahin wäre die gemeinsame Erfassung der Typisierungsdaten im

Rahmen einer gemeinsamen Surveillance. Neben der Methode sind die Datenbanken / Schnittstellen / Erfassungslogiken aktuell jedoch sehr unterschiedlich.

- Kann man heute Aussagen treffen über die Verbreitungswege von Resistenzgenen beim Menschen über die Tierbestände, wenn man lokale/regional Geschehnisse betrachtet? Wie ist der Stand des Wissens? Bei MRSA ist die Situation am einfachsten zu zeigen. Sie ist schwieriger darstellbar für multi-resistente gramnegative Erreger, weil man dabei zusätzlich zu klonalen Linien auch Resistenzplasmide verfolgen müsste, um zu einer Risikobewertung zu kommen. Eine klare Aussage zum Anteil der ESBL-Fälle beim Menschen, der sich auf verschiedene Nutztiere zurückführen lasse, sei derzeit nicht möglich.

3.5 Austausch von Resistenzgenen, Resistom und Co-Selektion dargestellt am Beispiel 'Staphylokokken'

Staphylokokken sind häufig harmlose Besiedler von Haut und Schleimhäuten bei Menschen und Tieren. Sie können jedoch auch lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen, die unter dem Selektionsdruck von Antibiotika teilweise schwer zu beherrschen sind. **Stefan Schwarz** (Friedrich-Loeffler-Institut) referierte am Beispiel der Staphylokokken über den Austausch von Resistenzgenen zwischen Bakterien von Menschen und Tieren.

Der Kontakt zwischen Menschen und Tieren hat sich über die Jahre gewandelt und intensiviert.¹¹ Daraus ergeben sich viele Möglichkeiten des Austauschs von Bakterien. Daten über den Transfer von Staphylokokken zwischen Tieren und Menschen existieren sowohl für Lebensmittel liefernde Tiere, insbesondere für Schweine¹², aber auch für sogenannte „companion animals“, wie Hunde¹³. Der Transfer erfolgt von Tier auf den Menschen und umgekehrt

¹¹ Walther B, Hermes J, Cuny C, Wieler LH, Vincze S, Abou Elnaga Y, ... Lübke-Becker A (2012): Sharing More than Friendship — Nasal Colonization with Coagulase-Positive Staphylococci (CPS) and Co-Habitation Aspects of Dogs and Their Owners. PLoS ONE, 7(4), e35197. doi:10.1371/journal.pone.0035197.

¹² Smith TC., Gebreyes WA, Abley MJ, Harper AL, Forshey BM, Male, MJ, ... Davies PR (2013): Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Pigs and Farm Workers on Conventional and Antibiotic-Free Swine Farms in the USA. PLoS ONE, 8(5), e63704. doi:10.1371/journal.pone.0063704

¹³ Walther B, Hermes J, Cuny C, Wieler LH, Vincze S, Abou Elnaga Y, ... Lübke-Becker A (2012): Sharing More than Friendship — Nasal Colonization with Coagulase-Positive Staphylococci (CPS) and Co-Habitation Aspects of Dogs and Their Owners. PLoS ONE, 7(4), e35197. doi:10.1371/journal.pone.0035197

über direkten Kontakt, über die Luft (Staub), aber auch über die von Tieren gewonnenen Lebensmittel.

Voraussetzung für einen effizienten Resistenzgentransfer ist der enge räumliche Kontakt der Partner in einem polymikrobiellen Umfeld, welches sich auf der äußeren Haut oder auf den Schleimhäuten von Menschen und Tieren findet. Weiterhin ist es von Vorteil, wenn die Resistenzgene möglichst auf mobilen genetischen Elementen (Plasmide, Genkassetten, Transposons, Integrative und konjugative Elements (ICEs)) zu finden sind und nicht fest auf dem Chromosom verankert sind. Hinzu kommt der Selektionsdruck durch die Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe.

Vergleicht man die Resistenzgene von Staphylokokken bei Menschen und Tieren, so gibt es eine sehr große Schnittmenge zwischen beiden.¹⁴ Von den gemeinsamen Resistenzgenen ist der Großteil auf mobilen genetischen Elementen lokalisiert.

Beim wechselseitigen Transfer von Resistenzen zwischen Staphylokokken von Menschen und Tieren spielen Plasmide eine besondere Rolle. Plasmide lassen sich in Stammsammlungen finden, die bis in die 70er Jahre zurückreichen. Bei den Resistenzplasmiden, die wir heute bei Staphylokokken finden, ist es nicht bekannt, wann und wo sie sich erstmalig entwickelt haben und welche Transferwege sie von da ab beschritten haben. Aktuell sieht man, dass einige der neu bei Staphylokokken gefundenen Resistenzgene ursprünglich aus Enterokokken stammen und aus einer Rekombination unterschiedlicher Plasmide, entstanden sind.

Da Resistenzplasmide häufig mehr als ein Resistenzgen tragen, werden beim Transfer auch alle Resistenzgene auf das neue Wirtsbakterium übertragen. Der Selektionsdruck, der durch die Anwendung eines einzigen Antibiotikums entsteht, reicht aus, dass Bakterien ein Multi-Resistenzplasmid nicht verlieren. Das hat Konsequenzen für Maßnahmen. Denn selbst bei Anwendungsverbot bzw. –verzicht wäre nicht immer mit einem Rückgang der Resistenzraten zu rechnen. Kenntnisse zur Resistenzgenetik sind wichtig, um die Persistenz und Co-Selektion von Resistenzgenen zu verstehen und auch zu erklären, warum selbst nach Anwendungsstopp Resistenzen bestehen bleiben.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Worin besteht die Bedeutung des Selektionsdrucks im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung? Gibt es Befunde, die diese

¹⁴ Wendlandt S, Feßler AT, Monecke S, Ehrlich R, Schwarz S., Kadlec K (2013): The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6–7), 338–349. doi:10.1016/j.ijmm.2013.02.006

Mechanismen charakterisieren? Es gibt plausible Daten für diverse Elemente, die Resistenzgene tragen. Diese besagen beispielsweise, dass für Tetracyclin subinhibitorische Antibiotika-Konzentrationen den Resistenzgen-Transferapparat anschalten und bewirken, dass unter diesem Selektionsdruck bestimmte Transposons leichter ausgetauscht werden. Subinhibitorische Konzentrationen erzeugen eine Art SOS-Antwort des Bakteriums. Jede Anwendung eines Antibiotikums tötet die Bakterien ab, deren minimale inhibitorische Konzentration unter der Konzentration liegt, die im Tier erreicht wird. Damit wird Platz für die resistenten Bakterien geschaffen. Bei Fluorchinolonen spielen Mutationen für die Resistenzbildung eine Rolle. Bakterien, bei denen eine Mutation stattgefunden hat, überleben deutlich länger. Damit wird die Ausprägung von Folgemutationen mit verstärkter Resistenzbildung wahrscheinlicher. Die Keime sind damit völlig resistent gegen Konzentrationen, die man im Tier mit Fluorchinolonen erreichen kann.

- Chloramphenicol wird seit einigen Jahren nicht mehr gegeben. Wie hoch ist dennoch die Resistenzrate? Können Referenzlabors entsprechende Daten beibringen? Im Schnitt ist die Resistenzrate niedrig, aber resistente Stämme lassen sich noch finden. Die Resistenzen sind alle Bestandteile eines Multi-Resistenz-Genclusters, zusammen mit einem Sulfonamid- und einem Streptomycin-Resistenzgen. Da Sulfonamide nach wie vor häufig eingesetzt werden, bleiben Resistenzgene gegen Chloramphenicol erhalten. In klinischen Experimenten hat man festgestellt, dass die *E.coli*-Gruppe gegenüber Chloramphenicol schon immer empfindlich war. Die Problematik war und ist nach wie vor, dass es bei Nutztieren im 12-Stunden-Abstand gespritzt werden muss, was häufig vernachlässigt wird. Bei Wiedertzulassung würden schnell wieder Resistenzen entstehen. Als Chloramphenicol verboten wurde, kam kurze Zeit darauf Florphenicol auf den Markt. Florphenicol-Resistenz beinhaltet gleichzeitig auch Chloramphenicol-Resistenz. Zusammenfassend wird festgehalten, dass der Selektionsdruck durch die Gabe von Antibiotika Langzeitwirkungen haben kann, indem die Gene und die mobilen genetischen Elemente in der Population über eine lange Zeit hinweg überleben.
- Resistenzgene halten sich aufgrund der normalen Physiologie der Bakterien. Es kostet die Bakterien nichts, wenn das Gen im Chromosom repliziert wird, es wird erst dann angeschaltet, wenn ein entsprechendes Antibiotikum in die Bakterienzelle kommt. Das ist ein „wirtschaftlich“ günstiger Mechanismus der Bakterien.

3.6 Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung aus Sicht des Robert-Koch-Instituts

Reinhard Burger (Präsident des Robert-Koch Institutes) machte darauf aufmerksam, dass es notwendig ist, das Bewusstsein für Antibiotika-Resistenzen und die damit zusammenhängende Bedrohung in der Bevölkerung weiter zu schärfen. Fortschritte in der modernen Medizin sind angesichts der Resistenzbedrohung gefährdet. Neben der Notwendigkeit, mittel- bis langfristig neue Antibiotika zu entwickeln, geht es kurz- bis mittelfristig darum, die Aufklärung, Aus-, Fort- und Weiterbildung hinsichtlich der Anwendungsprinzipien von Antibiotika stärker zu betonen. Ziel ist es, den rationellen Einsatz von Antibiotika zu verbessern.

Intensive molekulare Surveillance, rasche Diagnostik sowie die Anwendung neuer Technologien sind Basis für gezielte Therapien und sollten schneller und gezielter eingesetzt werden. Eine rasche Identifizierung und Subtypisierung und somit eine klare Indikationsstellung für eine rationale Therapie sind auch außerhalb von Ausbruchssituationen notwendig. Die Kenntnis von Resistenzdaten und Infektionsschutzmaßnahmen sind immer hilfreich. Hinzu kommt, dass komplementäre Zugänge (z.B. Impfungen oder Probiotika) vermehrt in den Blick genommen werden sollten, welche die Selektion von Resistenz-Genen verhindern. Auch sind Studien zur Wirksamkeit von Kombinationstherapien mit bereits zugelassenen Antibiotika notwendig.

Die Metaphylaxe sei aus Sicht der Tierhaltung nachvollziehbar, dennoch würden dabei große Mengen von Antibiotika verbraucht. Human- und Veterinärmedizin sollten gemeinsam belastbare Daten finden und Übertragungswege identifizieren. Die Grenzen zwischen Human- und Veterinärmedizin sind im Sinne des „One-Health“-Gedankens zentral.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- **Metaphylaxe:** Die Metaphylaxe dient dazu, ein anlaufendes Infektionsgeschehens frühzeitig einzudämmen. Sie wird immer dann angewendet, wenn es sich um Erreger handelt, die sich sehr schnell verbreiten. In der Regel werden von den kranken Tieren zuvor Proben genommen. Die Menge von Antibiotika, die für einen gesamten Bestand zu einem frühen Zeitpunkt verwendet werden muss, ist ggf. niedriger als bei der Behandlung eines gesamten Bestandes zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt.
- **Ausbildung:** Welche Strategien braucht es, um dieses Defizit zu ändern? Wer müsste an einen Tisch kommen? Ein Runder Tisch zu Ausbildungsfragen

gen wäre sinnvoll. Anstrengungen in diese Richtung könnten sich für das Gesundheitssystem durchaus rechnen. In einem föderalen System sei dieses jedoch eine Herausforderung.

Es gibt einen Fachkräftemangel. Es sollten Strategien entwickelt werden, um zusätzlich zu den Sachargumenten die Investitionsbereitschaft zu schüren. Eng verbunden damit ist die Feststellung fehlender Karrierewege. Kreative Ideen fehlten nicht, sondern Mittel, kreative Ideen weiterzubringen. Das Fach Hygiene ist als Universitätsfach nahezu „ausgeblutet“, Lehrstühle würden aufgelöst. Trotzdem gibt es viele Anstrengungen und wettbewerbliche Fördergelder (z.B. DZIF, InfectControl2020, Exzellenzcluster), auch die Industrie suche die Allianz (z.B. IMI).

Analog zur erfolgreichen Zoonosen-Plattform sollte eine Plattform zu Ausbildungsfragen eingerichtet werden, welche die Vernetzung von Akteuren stärkt und bestehende Initiativen besser integriert. Eine Plattform sollte mit dem Ziel aufgebaut werden, sich gegenseitig zu verstetigen. Damit könnte man die Attraktivität für ein Fach steigern und die Sichtbarkeit erhöhen.

Gesundheitsaspekte sollten Fördermittelgebern gegenüber attraktiver dargestellt werden. In den USA ist es dem CDC z. B. möglich, Mittel bis auf County-Ebene zu verteilen und die Vergabe mit spezifischen Vorgaben zu verbinden.

Die Akademien sollten das Thema Aus-, Fort- und Weiterbildung noch einmal in einem separaten Workshop aufgreifen und vertiefen.

3.7 Bedeutung der Lebensmittelkette: Schweine als Reservoir für resistente Keime

Annemarie Käsbohrer (Nationales Referenzlaboratorium für Antibiotika-Resistenz, Bundesinstitut für Risikobewertung) referierte zu Resistenzen in der Lebensmittelkette. Um Resistenzen in der Lebensmittelkette und ihre Bedeutung für Verbraucherinnen und Verbraucher frühzeitig zu erkennen, werden in Deutschland und in immer mehr EU-Ländern repräsentative Stichproben aus den wichtigsten Lebensmittelketten (d.h. den Nutztierbeständen (Huhn, Pute, Schwein, Rind) und den hieraus gewonnenen Lebensmitteln (z. B. Fleisch) betrachtet. Hierfür werden nach standardisierten Verfahren Proben entnommen, aus diesen in akkreditierten staatlichen Untersuchungseinrichtungen danach die jeweiligen Bakterien isoliert und am BfR auf ihre Resisten-

zen untersucht.^{15, 16} Im Gemeinschaftsrecht (Entscheidung 2007/407/EG) wurde festgelegt, dass die Bewertung anhand der minimale Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) und der epidemiologischen Cut-Off-Werte erfolgt. Die Ergebnisse werden als Anteile resistenter Keime dargestellt. Zu ihrer Bewertung werden die epidemiologischen Cut-Off-Werte als Schwellenwerte herangezogen. Aufgrund dieser Schwellenwerte ist es möglich, Resistenzen häufig schon zu erkennen, bevor die Erreger therapieresistent sind.

Expositionspfade für den Menschen bestehen einerseits über den direkten Kontakt mit Tieren und zum anderen indirekt über die Lebensmittelkette und dann über die Aufnahme von Fleisch oder durch den Kontakt mit Lebensmitteln. Für MRSA in der Schweinefleischkette ergibt sich die in Tabelle 1 skizzierte Entwicklung entlang der Kette. Tiere bringen MRSA in den Schlachthof ein.

Tabelle 1: Anteil von MRSA-positiven Proben entlang der Schweinefleischkette¹⁷

Produktionsstufe	Anteil positiver Proben in Prozent
Primärproduktion – Staubproben im Stall	52
Schlachthof – Nasentupferproben	60
Schlachthof – Schlachtkörper	15
Fleisch	11,7
Hackfleisch	24

Anmerkung: Der höhere Anteil positiver Hackfleischproben kann durch weitere Kontaminationen sowie das Vermischen mehrere Herkünfte bei der zusätzlichen Verarbeitung erklärt werden.

Der Schlachtprozess bei Schweinen ist so gestaltet, dass eine beträchtliche Inaktivierung von Keimen stattfinden kann und MRSA am Ende des Schlachtprozesses nur zu einem geringen Prozentsatz auf dem Schlachtkörper nachweisbar wird. Bei der Geflügelschlachtung ist dieses nicht möglich (der Schlachtkörper kann nicht abgeflammt werden). Dort kommt es häufig zu einer Verschleppung auf den Schlachtkörper, d.h. es kann zu einem Anstieg der Nachweise von (sensiblen und resistenten) Keimen kommen.

Betrachtet man verschiedene Tierarten, so zeigt sich, dass die Erreger im Hinblick auf die nachweisbaren Typen entlang der Produktionskette immer heterogener werden.

¹⁵ Käsbohrer A, Schroeter A, Tenhagen BA, Alt K, Guerra B, Appel B (2012): Emerging antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* with public health relevance. *Zoonoses and Public Health*, 59, 158-165.

¹⁶ Schroeter A, Tenhagen BA, Alt K, Fetsch A, Stingl K, Heckenbach K, Guerra B, Helmuth R, Beutlich J, Hensel A, Appel B, Käsbohrer A (2012): Deutsche Antibiotika- Resistenzsituation in der Lebensmittelkette - DARLink 2009. Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, Deutschland.

¹⁷ Tenhagen BA, Vossenkuhl B, Fetsch A, Käsbohrer A (2013): MRSA in verschiedenen Lebensmittelketten. In BfR-Symposium Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette, 2013-11-11 to 2013-11-12 in Berlin, Germany.

Resistenzraten kommen bei landwirtschaftlichen Nutztieren mit unterschiedlicher Häufigkeit vor. Für kommensale *E. coli* zeigen sich Unterschiede zwischen landwirtschaftlichen Nutztieren, wobei die Resistenzraten bei Masttieren (Masthähnchen, Mastputen, Mastschweine, Mastkälber) signifikant über denen von Legehennen und Milchrindern lagen.¹⁸ Weiterhin nehmen die Resistenzraten mit dem Lebensalter der Tiere ab.

Ein wichtiger Faktor ist der Eintrag resistenter Keime aus den Zucht- in die Mastbestände (z. B. Salmonellen und ESBL-Problematik). Darüber hinaus gibt es andere Eintragsquellen innerhalb des Tierbestandes, die dazu führen, dass resistente Keime in die nächste Stufe in der Lebensmittelkette weitergetragen werden. Es gibt eine deutliche Korrelation zwischen dem Eintrag aus der Tierhaltung und der Belastung bei Lebensmitteln.

Sogenannte „Source-Attribution-Modelle“ geben Aufschluss darüber, welcher Anteil des Gesamtmusters beim Menschen über welche Quellen erklärt werden können. Dazu sind Daten auf der Veterinär- und der Humanseite notwendig. Nicht alle Muster auf der Humanseite lassen sich mit Daten aus dem Veterinärbereich erklären. Vorläufige Ergebnisse für ESBLs deuten jedoch an, dass alle Tiergruppen (Rind, Schwein, Geflügel) einen Beitrag leisten.¹⁹ Modellrechnungen im Rahmen des RESET-Verbundes zeigen ferner, dass ein Großteil (ca. 45 Prozent) der ESBL-bildenden *E. coli* in der Allgemeinbevölkerung identisch ist mit denjenigen, die im Krankenhaus gefunden wurden. Der Anteil von ESBL-bildenden *E. coli* in der Allgemeinbevölkerung, der die gleichen Gene wie die Keime aus der Tierhaltung trägt, lag bei 11 Prozent für Geflügel, 17 Prozent für Rinder bzw. bei 16 Prozent für Schweine; ca. 12 Prozent konnten keiner Quelle zugeordnet werden.²⁰

Eine solche Analyse setzt voraus, dass große Menge von Stämmen, die für die verschiedenen Populationen jeweils repräsentativ sind, mit den gleichen Methoden charakterisiert wurden.

Im Rahmen von Untersuchungen im RESET-Verbund wurden die ersten Carbapenem-Resistenzen in Tierpopulationen, u.a. auch in Schweinebeständen, gefunden, obwohl Carbapeneme bei Tieren nicht eingesetzt werden²¹.

¹⁸ Käsbohrer A, Guerra B, Tenhagen B-A, Weiser A, Helmuth R, Appel B, Schroeter A (2013): Antibiotikaresistenz bei kommensalen *E. coli* in der Tiermast – eine Übersicht. UMID: Umwelt und Mensch – Informationsdienst, Nr. 4/2013, S. 25-30.

¹⁹ Valentin L, Sharp H, Käsbohrer A (2013): Source Attribution von ESBL beim Menschen. In: Bundesinstitut für Risikobewertung: Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette. Tagungsband zum BfR-Symposium am 11. und 12. November 2013, S. 45-48

²⁰ Valentin L, Sharp H, Käsbohrer A (2013): Source Attribution von ESBL beim Menschen. In: Bundesinstitut für Risikobewertung: Antibiotikaresistenz in der Lebensmittelkette. Tagungsband zum BfR-Symposium am 11. und 12. November 2013, S. 45-48

²¹ Bundesinstitut für Risikobewertung (2014): Antibiotikaresistenz: Carbapenemasebildende Keime in Nutztierbeständen. Information des BfR Nr. 002/2014.

Das lässt vermuten, dass Übertragungswege vom Mensch auf Tiere eine Rolle spielen können, etwa über die Umwelt oder den direkten Kontakt zwischen Menschen und Tieren (etwa über Betreuungspersonal). Diese Keime können sich dann ggf. in den Tierpopulationen vermehren und wiederum in den Humanbereich eingetragen werden.

Vor dem Hintergrund der Erkenntnisse besteht Optimierungs- bzw. Forschungsbedarf in folgenden Bereichen:

- Optimierte Nutztierhaltung
- Optimierte Lebensmittelgewinnung
- Verminderung des Austrags
- Verminderung der Exposition mit geringen Konzentrationen von Antibiotika
- Verbessertes Verständnis der Übertragungswege und ihrer Rolle
- Verbessertes Verständnis der Einflussfaktoren von der Exposition zur Infektion beim Menschen

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Die Chlorierung von Hühnchen am Ende des Schlachtvorgangs führt lediglich zu einer Keimsenkung. Dieses in den USA angewendete Verfahren wurde in der EU abgelehnt mit der Begründung, dass es allenfalls nur eine ergänzende Maßnahme sein könne. In der EU ist es das Ziel, dass Tierpopulationen möglichst wenig resistente Keime aufweisen. Es gilt vielmehr, die Prozesskette zu optimieren, um die Verschleppung resistenter Keime zu senken.
- Wie ist die Qualität der Daten und ihre Repräsentativität einzuschätzen? Wie wird die Amplifikation im Humanbereich berücksichtigt? Die Studien zur Abschätzung der Bedeutung von ESBLs für den Menschen basieren auf Isolaten aus der Allgemeinbevölkerung, die für eine Region repräsentativ sind (ca. 150 Isolate aus Stuhlproben von klinisch gesunden Personen). Diesen Isolaten stehen etwa 200-300 Isolate aus den verschiedenen Tier-

populationen gegenüber. Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Resistenzsituation muss beachtet werden, dass rohes Fleisch untersucht wird. Die Exposition des Verbrauchers ist deutlich geringer, da bei der Zubereitung die Keime in der Regel abgetötet werden.

- Der für die Bewertung in der Veterinärmedizin verwendete epidemiologische Schwellenwert unterscheidet sich von dem meist in der Humanmedizin eingesetzten klinischen Grenzwert. Beide Bewertungsmaßstäbe sollten eingesetzt werden. Aus Sicht der Veterinärmedizin wäre es sehr wünschenswert, wenn die Humanmediziner zusätzlich nach mikrobiologischen Grenzwerten (epidemiologischen Cut-Off-Werten) auswerten würden. Die Bewertung von kommensalen *E. coli* anhand eines klinischen Schwellenwerts, also im Hinblick auf eine Therapierbarkeit, erscheint wenig sinnvoll. Für den Zweck der Vergleichbarkeit nimmt man den humanmedizinischen Grenzwert in dem Wissen, dass er für diesen Zweck, also die Bewertung kommensaler Keime, nicht gemacht wurde. Man sollte sich auf eine Referenz einigen in dem Wissen, dass es unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe für unterschiedliche Anwendungen gibt.
- Daten aus dem humanmedizinischen Bereich finden Eingang in das Alltagshandeln von Ärzten (Empfehlungen der KRINKO beim RKI). Im Veterinärbereich werden Daten in enger Zusammenarbeit mit den Ländern gewonnen und im Ausschuss Zoonosen mit Beteiligung der Länder beraten. Die Daten werden dem BMEL, der EFSA sowie der Tierärzteschaft und Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt. Eine der KRINKO entsprechende Einrichtung gibt es auf der Veterinärseite nicht. Zielstellung des Resistenz-Monitorings bei Zoonoseerregern und Kommensalen ist es, mit den Daten den Beitrag für den Menschen abzuschätzen. Es wäre wünschenswert, dass die Daten stärker auch für Entscheidungen von Tierärzten im Hinblick auf die Therapie von Infektionen beachtet würden.
- Aktuell wird eine STIKO-Vet etabliert, die im Tiergesundheitsgesetz verankert sein wird.

3.8 Neue Strategien zur Inhibition von pathogenen Bakterien unter Schonung der Mikrobiota

Jürgen Heesemann (Max von Pettenkofer-Institut LMU München) stellte drei mögliche Strategien vor, um pathogene Bakterien durch Schädigung ihrer Virulenzeigenschaften zu beeinflussen, ohne die Normalflora zu schädigen:

1. Zielgerichtete Beeinflussung bakterieller Sekretionssysteme: Pathogene Bakterien verfügen über besondere Sekretions- und Injektionssysteme. Derzeit werden sieben Sekretionssysteme unterschieden, welche nicht bei kommensalen Mikrobiota vorkommen.²² In Tierexperimenten wurde versucht, durch Injektionssysteme, pathogene Bakterien zu hemmen und sie damit zu „entwaffnen“. Dieser Effekt tritt ein bei der Gabe bakteriostatischer Antibiotika (z.B. Tetrazyklin bei der Maus) und nicht bei bakterioziden Antibiotika.
2. Zielgerichtete Beeinflussung von Pathogenitätsfaktoren: Dabei spielen Proteasen und Auto-Proteasen eine große Rolle, gegen die es bereits viele Hemmstoffe gibt (z.B. Thrombin-Hemmer). Es gibt Toxine, die aktiviert werden, wenn sie sich selber spalten. Bei *Clostridium difficile* ist es möglich, das Toxin zu inaktivieren und die Mikrobiota sich aufbauen lassen. Bei Staphylokokken kann Prothrombin gehemmt werden.
3. Zielgerichtete Beeinflussung des Pathogen-spezifischen Metabolismus: Bakterien haben metabolische Wege, über die Menschen nicht verfügen. Deshalb können sie auch nicht schaden. Man kann spezifisch Enzyme hemmen, ohne den Wirt oder die Mikrobiota zu schaden. Die Veterinärmedizin könnte ein guter Ansatzpunkt sein, um in relevanten Tierhaltungssystemen zu untersuchen, wie sich die Hemmung auf die Kolonisierung mit Salmonellen (im Putenstall) oder mit Yersinien (im Schweinestall) auswirkt und wie sich Resistenzen entwickeln.

Ein besseres Verständnis der Pathogen-Wirts-Interaktion ermöglicht es, neue, pathogenspezifische Antiinfektiva zu entwickeln. Neben Adhäsinen und Toxinen stellen die pathogen-spezifischen Sekretionssysteme und metabolischen Pathways attraktive Targets dar. Das Ziel sollte es sein, pathogene Bakterien anzugreifen, bzw. auszuschalten, dabei die Mikrobiota jedoch nicht zu zerstören.

Wichtige Thesen im anschließenden **Diskussionsverlauf** waren:

- Wie ist die Replacement-Therapie / intestinale Transplantation im Kontext eines innovativen Zugangs zu bewerten? Man sollte nicht zu stark auf Antibiotika fixiert sein und nicht immer neue Antibiotika für alle Bakterien suchen. Hier sollte man differenzieren und das Problem gezielter angehen. Es ist zu erwarten, dass es in naher Zukunft eine Reihe von Inhibi-

²² Abdallah A.M., Gey van Pittius N.C., Champion P.A., Cox J., Luirink J., Vandenbroucke-Grauls C.M., Appelmelk B.J., Bitter W. 2007, Type VII secretion--mycobacteria show the way. *Nature Rev. Microbiology* 5: 883

toren geben wird, etwa gegen Metallo-Betalaktamasen oder gegen Aminoglykosid-Resistenzen.

- Es bieten sich gute Ansatzpunkte dafür, die im Vortrag vorgestellten Strategien in realen Tiermodellen zu testen (z.B. Chlamydien im Kalb). Die Frage in der Grundlagenforschung ist, ob man chemische Bibliotheken verwendet, oder auf Naturstoffe zurückgreift. Der nächste Schritt sollte es sein, in definierte Infektionsmodelle zu gehen (v.a. Schwein). Es braucht dann allerdings entsprechende Mengen, wenn größere Modelle verwendet werden.
- Es gibt bereits viele Medikamente, die darauf hin untersucht werden müssten, in welchem Zusammenhang sie in der Pathogenese mit Bakterien zu sehen sind.
- Das Wissen über Pathogenitätsfaktoren und -mechanismen ist heute so groß, dass man gezielter eingreifen könnte, auch im Zusammenspiel mit Antibiotika, um diese kürzer oder niedriger zu dosieren.
- Das Dogma in den Lehrbüchern, dass bakterizide Antibiotika in der Regel vorzuziehen sind, sollte überdacht werden. Therapiekonzepte und – Leitlinien in der Humanmedizin werden aktuell hinterfragt.

4 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

4.1 Dialog fortführen: Gemeinsam Probleme identifizieren und Lösungen finden

Die Herausforderungen der Antibiotika-Problematik im Human- und Veterinärbereich sind so groß und z.T. so eng verwoben, dass beide Bereiche nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können und dürfen. Im Sinne des „One-Health“-Gedankens sollten die Gesundheit der Bevölkerung und die Tiergesundheit sowie Interaktionen zwischen beiden stärker zusammen betrachtet werden.

Viele Probleme und Forschungsfragen in beiden Bereichen sind ähnlich gelagert. Es bietet sich deshalb an, diese verstärkt gemeinsam zu definieren und gemeinsam nach Lösungswegen zu suchen. Der Workshop zeigte dazu neue Forschungsansätze und Analysen auf, die auch für den jeweils anderen Bereich wertvoll sind. In der Diskussion wurde auch deutlich, dass die sektorübergreifenden Effekte (Veterinär- und Humanmedizin) stärker betrachtet werden müssen; denn darin steckt die eigentliche Chance, gemeinsame Reduktionsstrategien zu entwickeln.

Der für Einrichtungen wie das RKI, BfR und das FLI mittlerweile selbstverständliche Dialog zwischen Human- und Veterinärmedizin sollte ausgeweitet und entlang konkreter Problemstellungen fortgeführt und verstetigt werden. Konkrete Ansatzpunkte könnten sein: Die Harmonisierung von Monitoring-Systemen und diagnostischen Methoden einschließlich der Datenhaltung und die Anwendung von Schwellenwerten sowie die Identifizierung von Best-Practice-Modellen.

4.2 Forschungsbedarf / Modelle

Folgende Aspekte an thematischen Schnittstellen zwischen dem Human- und Veterinärbereich sollten stärker erforscht werden:

- Schnelldiagnostik, Point-of-care-testing,
- wechselseitige Übertragungswege und –mechanismen zwischen Mensch und Tier,

- Auswirkungen einer Reduktion des Antibiotika-Einsatzes in der Tierhaltung auf die Gesundheit von Tieren,
- Subinhibitorische Antibiotika-Konzentrationen und Resistenzentwicklung,
- Fakultativ opportunistischen pathogenen Erregern,
- Erforschung von Erreger-Wirts-Systemen,
- Prospektive Studien zu Reservoirs für Antibiotika-resistente Keime,
- Tierhaltungssysteme und Rahmenbedingungen zur Verbesserung der Tiergesundheit,
- Sozio-ökonomische Rahmenbedingungen, die zur Übertragung von Resistenzen beitragen (Güлетourismus, ökonomische Zwänge in Krankenhäusern, etc.),
- Ganzheitliche Betrachtung der Lebensmittelkette,
- Potenziale der Nutzung „alter“ Wirkstoffe.

Allgemein sollten Deep-Sequencing-Technologien verstärkt Grundlage für die Früherkennung und für gezielte Therapien sein. Sie sollten nach einheitlichen Standards in der Human- und Veterinärmedizin weiterentwickelt werden, um Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Verstärkt werden sollte auch die wechselseitige Information über und der Austausch von Daten, etwa zu Erreger-Wirts-Systemen. Diese Form der Zusammenarbeit sollte offensiver nach außen getragen werden, vor allem auch, weil Untersuchungen in relevanten Tiersystemen und nicht nur im Modell durchgeführt werden können. In der Tiermedizin können viele Dinge schneller umgesetzt werden als in der Humanmedizin (auch im Hinblick auf Management-Strukturen).

Nicht vertieft wurde im Workshop, dass die Veterinärmedizin sich mit unterschiedlichen Tierarten beschäftigt. Hierbei spielen im Krankheitsgeschehen ganz verschiedene Erregergruppen eine Rolle. Daraus ergeben sich spezielle Anforderungen z.B. an Empfindlichkeitsprüfungen.

4.3 Etablierung eines multi-zentrischen Projektes zur molekularen Surveillance

Die übergeordneten Themen (i) gezieltere Therapie, (ii) angepasstere und fokussiertere Hygiene- und Infektionsschutzkonzepte, (iii) Instrumente zur Evaluierung der politischen und sonstigen Interventionen, (iv) Datenerhebung und –integration inkl. molekulare Surveillance sollten in einer gemeinsamen multi-zentrischen Initiative, etwa unter Beteiligung unter anderen von Fachgesellschaften, RKI, BfR, FLI, PEG, Akademien, adressiert werden, mit dem Ziel, „One health“ zu leben. Bei der Etablierung einer gemeinsamen Aktivität kommt den Ressortforschungseinrichtungen eine besondere Aufgabe zu. Human- und Veterinärmedizin sollten sich auf einen gemeinsamen Typisierungsstandard einigen.

4.4 Ausbildung verbessern

Analog zur erfolgreichen Zoonosen-Plattform sollte eine Plattform zu Ausbildungsfragen eingerichtet werden, welche die Vernetzung von Akteuren stärkt und bestehende Initiativen besser integriert. Eine Plattform sollte mit dem Ziel aufgebaut werden, sich selbst zu verstetigen. Damit könne man die Attraktivität für ein Fach steigern und die Sichtbarkeit erhöhen. Die Akademien sollten das Thema Aus-, Fort- und Weiterbildung noch einmal in einem separaten Workshop aufgreifen und vertiefen.

4.5 Internationale Aspekte

Hinsichtlich neuer Ansätze in der Resistenz-Problematik sollte stärker der Blick über Deutschland hinaus gewagt werden. International erfolgreiche Best-Practice-Beispiele sollten identifiziert und auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext evaluiert werden. Infektionskrankheiten machen vor Grenzen nicht halt. Die internationale Verflechtung in den Bereichen Handel und Tourismus sollten stärker in Überlegungen mit einbezogen werden. Erwartungen an die Tierhaltung in Deutschland sollten angesichts der internationalen Verflechtungen realistisch sein. Man sollte keine Erwartungen an die Lebensmittelproduktion stellen, die man gegenüber importierten Lebensmitteln nicht halten könne.

4.6 Öffentliche Wahrnehmung und Politikberatung

Die Teilnehmenden sahen Verbesserungsbedarf bei der Kommunikation der Erkenntnisse, insbesondere des „One-Health“-Gedankens in die Politik und die Wirtschaft. Das niederländische Beispiel der *Autoriteit Diergeneesmiddelen SDa* zeigt, dass es möglich ist, eine von allen Akteuren getragene Einrichtung zu gründen, die alle Aktivitäten koordiniert und eine inhaltliche Klammer darstellt.

5 Workshopprogramm und –teilnehmer

5.1 Programm

11.00	Prof. Dr. Werner Solbach Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Lübeck
	Prof. Dr. Lothar H. Wieler Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Freie Universität Berlin

Fachvorträge (jeweils max. 10 min.) und Diskussion

11.15	Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung aus Sicht eines „Grenzgängers“ Prof. Dr. Alexander Friedrich, Institut für Med. Mikrobiologie, Universität Groningen
--------------	---

Bedingungen des Antibiotikaeinsatzes beim Schwein

Prof. Dr. Manfred Kietzmann, Institut für Pharmakologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Antibiotikaanwendung und Antibiotikaverkauf bei der Behandlung von landwirtschaftlichen Nutztieren: aktuelle Daten aus Deutschland

Prof. Dr. Lothar Kreienbrock, Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung aus Sicht eines molekularen Epidemiologen

Dr. Robin Köck, Institut für Hygiene, Universität Münster

– *Mittagspause* –

14.00	Austausch von Resistenzgenen zwischen Bakterien von Menschen und Tieren – Resistom und Co-Selektion
--------------	--

Prof. Dr. Stefan Schwarz, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Institut für Nutztiergenetik, Neustadt-Mariensee

Antibiotika-Einsatz und Resistenzentwicklung aus Sicht des RKI

Prof. Dr. Reinhard Burger, Präsident Robert-Koch-Institut

Bedeutung der Lebensmittelkette Schweine als Reservoir für resistente Keime

Dr. Annemarie Käsbohrer, Nationales Referenzlabor für Antibiotika-Resistenz, Bundesinstitut für Risikobewertung

Neue Strategien zur Inhibition von pathogenen Bakterien unter Schonung der Mikrobiota

Prof. Dr. Jürgen Heesemann, Max-Pettenkofer-Institut für Hygienische und Medizinische Mikrobiologie, München

16.00	Generalaussprache und Ergebnissicherung
--------------	--

5.2 Workshop-Teilnehmerinnen und -Teilnehmer

Titel	Nachname	Vorname	Funktion	Institution
Prof. Dr. Dr. h. c. mult. i. R.	Bostedt	Hartwig	Senator und Obmann der Sektion 22 Veterinärmedizin der Leopoldina	Justus-Liebig-Universität Gießen
Prof. Dr.	Breves	Gerhard	Direktor des Physiologischen Instituts	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Prof. Dr.	Burger	Reinhard	Präsident	Robert-Koch-Institut, Berlin
Prof. Dr.	Cornely	Oliver A.	Leiter des Zentrums für Klinische Studien Köln	Universitätsklinikum Köln
Prof. Dr. Dr. h. c. em.	Fehlhaber	Karsten	Mitglieder der Sektion 22 Veterinärmedizin der Leopoldina	Bernau
Prof. Dr.	Friedrich	Alex W.	Chair and Head of Department, Faculty of Medical Sciences	University of Groningen
Prof. Dr.	Heesemann	Jürgen	Direktor des Max von Pettenkofer-Instituts für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie	Ludwig-Maximilians-Universität München
Dr.	Köck	Robin	Institut für Hygiene	Universitätsklinikum Münster
Dr.	Käsbohrer	Anne-marie	Leiterin der Fachgruppe Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenzen	Nationales Referenzlabor für Antibiotikaresistenz (NRL-AR), Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Prof. Dr.	Kern	Winfried V.	Past-Präsident	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
Prof. Dr.	Kietzmann	Manfred	Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Prof. Dr.	Krause	Gérard	Leiter der Abteilung Epidemiologie	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Prof. Dr.	Kreienbrock	Lothar	Direktor des Instituts für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Prof. Dr. Dr. h. c.	Mettenleiter	Thomas C.	Präsident	Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald
Prof. Dr.	Reisinger	Emil Christian	Vizepräsident	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
Prof. Dr.	Rösler	Uwe	Geschäftsführender Direktor des Instituts für Tier- und Umwelthygiene	Freie Universität Berlin
Prof. Dr.	Schwarz	Stefan	Leiter der Arbeitsgruppe Molekulare Mikrobiologie und Antibiotikaresistenz	Friedrich-Loeffler-Institut, Neustadt-Mariensee

Prof. Dr.	Solbach	Werner	Direktor des Instituts für Mikrobiologie und Hygiene	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
Prof. Dr.	Suttorp	Norbert	Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie	Charité – Campus Mitte, Berlin
Prof. Dr.	Wieler	Lothar Heinz	Direktor des Instituts für Mikrobiologie und Tierseuchen	Freie Universität Berlin
Prof. Dr.	Zabel	Peter	Medizinischer Direktor Direktor: Medizinische Klinik III, Klinik Borstel	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Forschungszentrum Borstel
Dr.	Happe	Kathrin	Stellv. Leiterin der Abteilung Wissenschaft – Politik – Gesellschaft	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr.	Senne	Elke	Presse & Öffentlichkeitsarbeit	Akademie der Wissenschaften in Hamburg