



# Antibiotikaresistenz

## Eine gesellschaftliche Herausforderung

### Antibiotika – eine wichtige Errungenschaft der Medizin

Die antibiotische Ära wurde durch den berühmten deutschen Mediziner Paul Ehrlich und den schottischen Bakteriologen Alexander Fleming begründet. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde im Labor von Paul Ehrlich nach mehr als 600 Tierversuchen eine organische Arsenverbindung (später unter dem Namen Salvarsan verbreitet) positiv gegen den Syphiliserreger getestet [1]. Trotz der vielen Nebenwirkungen wurde Salvarsan erfolgreich eingesetzt, bis das 1928 durch Zufall von Fleming entdeckte Penicillin in den 1940er-Jahren zum Standard wurde. Der systematische Ansatz von Paul Ehrlich wurde die Grundlage für die Entdeckung der Sulfonamide und anderer Wirkstoffklassen – die goldene Ära der Antibiotikaentwicklung begann. Antibiotikaresistenzen waren von Anfang an ein Problem. Wenn ein neues Antibiotikum auf den Markt kommt, dauert es nicht mehr als 3–5 Jahre, bis die ersten Resistenzen auftreten [2]. Dass Resistenzen ein natürliches Phänomen sind, wurde im Jahr 2011 in einer Studie deutlich, als Wissenschaftler bei der Untersuchung von Permafrostboden 30.000 Jahre alte Bakterien-DNS untersuchten. Dabei fanden sie Resistenzen gegen  $\beta$ -Laktam-, Tetracyclin- und Glykopeptidantibiotika [3]. Resistenzen gab es also schon lange, bevor die Menschen Antibiotika verwendet haben.

Bakterien haben viele Mechanismen entwickelt, um sich gegen ein Antibiotikum zu wehren [2, 4]. Prinzipiell unterscheidet man zwischen natürlicher (intrinsic) Resistenz und erworbener

Resistenz. Eine natürliche Resistenz beschreibt die natürlichen Eigenschaften eines Bakteriums, gegen einen Wirkstoff resistent zu sein. Häufig sind es die fehlenden Angriffspunkte des Antibiotikums, wie z. B. die  $\beta$ -Laktamresistenz in Bakterien ohne typische Zellwand (Mykoplasmen), oder die Wirkstoffe können die Zellwand der Bakterien nicht durchdringen. Dagegen ist eine erworbene Resistenz stammspezifisch und kann aufgrund einer chromosomalen Mutation oder durch die Aufnahme eines fremden Resistenzgens erfolgen. Dies geschieht entweder vertikal (Zellteilung) oder horizontal (unabhängig von der Zellteilung). Ein gutes Beispiel für die horizontale Übertragung ist die Colistinresistenz, die mittels des *mcr*-Gens verbreitet wird, das auf einem Plasmid liegt. Diese Art von Resistenz ist besonders kritisch, weil die Resistenzinformation nicht nur innerhalb derselben Bakterienspezies übertragen werden kann, sondern auch zwischen unterschiedlichen Spezies.

### (Gesundheitsökonomische) Belastung durch Antibiotikaresistenz

Die antibakterielle Resistenz ist mittlerweile eine globale Herausforderung und jedes Land hat mit diesem Problem zu kämpfen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) nennt einige alarmierende Beispiele [5]. Das Bakterium *Klebsiella pneumoniae* ist der häufigste Verursacher von krankenhausessoziierter Pneumonie, Sepsis und anderen schweren Infektionen bei Neugeborenen und Intensivpatienten [6, 7]. Der Erreger wird zunehmend resistent gegen Carbapeneme;

die Hälfte aller Patienten spricht nicht mehr auf diese Wirkstoffe an. In diesen Fällen wird häufig das Reserveantibiotikum Colistin eingesetzt, für welches aber inzwischen in vielen Ländern auch eine Resistenz nachweisbar ist [8, 9].

Ein ähnliches Problem gibt es bei Infektionen, die durch *E. coli* ausgelöst sind. In der EU-Region waren 58,6% der *E. coli*-Isolate, die im Jahr 2016 bei dem European-Antibiotic-Resistance-Surveillance (EARS)-Net-Programm gemeldet wurden, resistent gegen mindestens einen Wirkstoff (Aminopenicilline, Flurochinolone, Cephalosporine der 3. Generation, Aminoglykoside und Carbapeneme; [6]). Auch die Behandlung von Gonorrhö (Auslöser: *Neisseria gonorrhoeae*) wird immer schwieriger. Ein Versagen der Therapie mit Extended Spectrum Cephalosporins (ESCs) wurde bereits in Ländern mit guten Gesundheits- und Surveillance-Systemen, unter anderem Australien, Japan, Schweden, Frankreich und Spanien, verifiziert und kann derzeit in Ländern ohne gute Surveillance-Programme nur vermutet werden [10]. Problematisch sind auch nosokomiale Infektionen. In Deutschland zum Beispiel entwickeln pro Jahr ca. 400.000 bis 600.000 Patienten eine nosokomiale Infektion, davon etwa 30.000 bis 35.000 mit einem multiresistenten Erreger (MRE; [11]). Geschätzt liegt die Todeszahl durch MRE-Infektionen zwischen 1000 und 4000 [11].

Besonders schwer haben es Menschen mit einem schwachen Immunsystem, da sie anfällig für bakterielle und virale Infektionen sowie für Mykosen sind, die in manchen Fällen ohne eine entsprechende Therapie einen schweren Verlauf

nehmen können. Hierzu gehören unter anderem kleine Kinder mit einer unreifen Immunabwehr, Menschen mit Autoimmunerkrankungen und ältere Menschen, bei denen das Immunsystem nachlässt (Immunoseneszenz; [12]). Weitere Risikogruppen sind Organtransplantierte, Krebspatienten bei einer Chemotherapie, Diabetiker und Patienten, bei denen ein invasiver Eingriff durchgeführt wird.

Infektionen durch resistente Bakterien sind häufig mit deutlich höheren Behandlungskosten, längerem Krankenhausaufenthalt und teilweise einer Aufnahme auf der Intensivstation assoziiert [13, 14]. Für die USA wurde berechnet, dass das Versagen von Firstline-Therapien bei Infektionen jährliche Zusatzkosten von 20 Mrd. US\$ erzeugt [15].

## Ein komplexes Feld mit vielen Akteuren

Das Problem der Antibiotikaresistenzen ist komplex. Jeder Einsatz von Antibiotika fördert die Selektion und Verbreitung von Resistenzen. Über die Jahre wurden Antibiotika sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin häufig und nicht immer zielgerichtet angewendet. Das hat die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen enorm beschleunigt.

In der Humanmedizin sind die Hausärzte und Internisten, Intensivmediziner und Chirurgen für den Antibiotikaeinsatz verantwortlich. In Deutschland liegt die durchschnittliche Verschreibungsquote in der primären medizinischen Versorgung bei 50% und jede dritte Antibiotikaverschreibung eines Hausarztes ist medizinisch nicht angemessen [16–18]. Der häufigste Grund für die Verschreibung eines Antibiotikums ist eine Infektion der oberen Atemwege, die aber meist eine virale Ursache hat. In solchen Fällen ist es eher unwahrscheinlich, dass ein Antibiotikum großen Einfluss auf den Verlauf der Infektion haben wird. Trotzdem gibt es mehrere Gründe, weshalb Hausärzte, Internisten und Kinderärzte doch lieber ein Antibiotikum verschreiben. Mögliche Gründe sind eine vermeintliche oder vermutete Erwartungshaltung der Patienten, die Vermeidung von möglichen juristischen

Konsequenzen, Unklarheiten über die Patientenvorstellung und die Unsicherheit der medizinischen Diagnose [17, 19–21]. Auch in der Zahnmedizin werden Antibiotika häufig eingesetzt [22].

Im intensivmedizinischen Bereich kommt es nicht selten zu einem unkorrekten Einsatz von Antibiotika. In einer Studie von 2011 fiel bei den operativen Indikationen der Antibiotikaaanwendung auf, dass die Antibiotikaphylaxe bei einem hohen Anteil der Patienten (69%) über den OP-Tag hinaus erfolgte [23]. Weiterhin konnte in derselben Studie gezeigt werden, dass bei knapp einem Drittel der angewendeten Antibiotika nicht vermerkt war, warum sie gegeben wurden. Dies kann darauf hinweisen, dass die Antibiotika bei Verdacht auf Infektionen verordnet wurden und nicht erst nach einer mikrobiologischen Labordiagnostik und der darauffolgenden Verlaufskontrolle.

Patienten tragen eine Mitverantwortung für ihren Antibiotikagebrauch. Manche beenden die Antibiotikaeinnahme vorzeitig, andere bewahren Antibiotika auf und führen bei späteren Erkrankungen eigenmächtig eine häufig nicht angemessene Selbstmedikation durch. Bei Atemwegsinfekten tritt Selbstmedikation häufig auf – hier spielt eine wichtige Rolle, dass es für viele Patienten schwer ist, die Selbstbegrenzung einer Infektion (was meistens der Fall ist) zu akzeptieren [20]. Vermutlich spielen oft die Unsicherheit, das Unwissen, und der Wunsch der Patienten auf eine Linderung der Beschwerden eine entscheidende Rolle.

Die Veterinärmedizin hat ebenfalls einen relevanten Anteil an der Antibiotikaaanwendung. Antibiotika werden in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung zur Therapie und zur Leistungsförderung eingesetzt [24, 25]. Letzteres ist seit 2006 in der Europäischen Union verboten, wird aber in vielen Ländern noch praktiziert. In den USA wurde die Anwendung als Leistungsförderer erst 2017 verboten [26]. Dass das Problem nach wie vor besteht, veranschaulicht die Erklärung der Staats- und Regierungschefs zum G-20-Gipfel 2017. Dort wird angekündigt, man „strebe[n] an, ihren Einsatz in der Tiermedizin allein auf

therapeutische Zwecke zu begrenzen“ [27].

In größeren Tierbeständen ist die metaphylaktische Anwendung von Antibiotika relevant: Wenn eine Infektionskrankheit bei einem Einzeltier auftritt, werden metaphylaktisch andere Kontakttiere des Bestandes behandelt, auch wenn sie noch keine Symptome zeigen.

Weiterhin werden Antibiotika prophylaktisch in Aquakulturen eingesetzt, was später durch Ausscheidungen der Fische und Rückstände der Fischtherapeutika zu einer Belastung von Gewässern führt [24, 28]. Demzufolge besteht ein Selektionsdruck über längere Zeit, was die Resistenzbildung und Verbreitung der Resistenzen unterstützt.

In manchen europäischen Ländern (Belgien, Griechenland, Niederlande) wird das Antibiotikum „Streptomycin“ auch im Pflanzenschutz verwendet. Feuerbrand ist eine bakterielle Infektion bei Apfel- und Birnenbäumen. In Deutschland ist Streptomycin hierfür nicht zugelassen [29].

Durch den Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin ist auch die Umwelt betroffen. Humanantibiotika werden nach Einnahme zum Teil unverändert oder als Metaboliten ausgeschieden, welche in der Abwasserreinigung nicht vollständig entfernt werden und somit in Fließgewässer und das Grundwasser gelangen [24]. In einer Studie wurden vor allem Sulfonamide in den Grundwasserproben nachgewiesen, teilweise auch in einer hohen Konzentration wie bei dem Wirkstoff Sulfamethoxazol, der auch in der Humanmedizin eingesetzt wird [30]. Veterinärantibiotika gelangen durch Versickerung und Abschwemmung in das Grund- und Oberflächengewässer, wenn landwirtschaftliche Nutzflächen mit Gülle oder Mist behandelt werden. Durch den Eintrag in den Wasserkreislauf können die Antibiotikaresten die natürlich vorhandenen Mikroorganismen schädigen und zu einer Resistenzbildung pathogener Bakterien führen [24].

Die Gesundheit von Menschen hängt eng mit der Gesundheit von Tieren und der Umwelt zusammen, und nur die Zusammenarbeit zwischen all diesen Bereichen kann für eine optimale Ge-

sundheit sorgen [31]. Das ist die zentrale Aussage des Konzepts „One Health – eine Gesundheit“. Mehr als 60% aller bekannten Infektionserreger können zwischen Mensch und Tier übertragen werden (Zoonosen; [32]). Der Kontakt mit lebensmittelliefernden Tieren in der Landwirtschaft, dem Lebensumfeld und der Natur sowie die steigende Mobilität durch verstärkten internationalen Handel und vermehrtes Reisen fördern die Übertragung von Krankheitserregern samt resistenten Erregern. Resistente Erreger wie die ESBL(Extended-Spectrum-Beta-Laktamase)-bildenden *E. coli* und methicillinresistente *S. aureus* (MRSA), die gegen viele Beta-Laktamantibiotika (z. B. Penicilline und Cephalosporine) resistent sind, gehören auch zu den Erregern, die immer schwerer zu therapieren sind [31, 33, 34]. In einer Studie zeigten ESBL-*E. coli*-Isolate von Wildvögeln aus Europa und aus der Mongolei viele Ähnlichkeiten [35]. In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine Interspeziesübertragung von klinisch relevanten ESBL-*E. coli* möglich ist, das heißt die Erreger werden zwischen Wildtieren, Menschen, Haus- und Nutztieren und der Umwelt übertragen [36]. Durch jeden Einsatz von Antibiotika entsteht ein Selektionsdruck. Somit können Krankheitserreger, die eine Resistenz gegenüber dem Antibiotikum besitzen, überleben und sich weiter vermehren und global ausbreiten.

### Wissen und Verhalten sind wichtig

Das Wissen über den korrekten Umgang mit Antibiotika ist wesentliche Voraussetzung, um das Resistenzproblem in den Griff zu bekommen. Dazu gehört die Tatsache, dass Antibiotika nicht immer notwendig sind. Die *Global Respiratory Infection Partnership* (GRIP) hat beispielsweise fünf Prinzipien (*FiveP*) für das Management von oberen Atemwegsinfekten ohne Antibiotikaeinsatz definiert – *Policy, Prevention, Prescribers, Pharmacy, Patients* [19]. Diese Punkte können über Atemwegsinfektionen hinaus in jedem Bereich, in dem Antibiotika eingesetzt werden, zur Bekämpfung der Resistenzen angepasst werden.

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:499–506 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2726-y>  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

E.-M. Antão · C. Wagner-Ahlf

## Antibiotikaresistenz. Eine gesellschaftliche Herausforderung

### Zusammenfassung

Ohne Zweifel ist Antibiotikaresistenz eine der größten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit. Seit der Entdeckung der ersten Antibiotika sind keine 100 Jahre vergangen, und diese lebensrettenden Medikamente drohen ihre Wirkung zu verlieren. Ein postantibiotisches Zeitalter ist zu befürchten. Es wird geschätzt, dass jährlich fast 700.000 Menschen weltweit sterben als Folge einer Infektion, die mit Antibiotika nicht mehr behandelbar ist. Antibiotikaresistenz ist ein natürliches Phänomen, wobei Bakterien zahlreiche Wege gefunden haben, sich vor antibiotischen Wirkstoffen zu schützen. Gene, die für Resistenzmechanismen codieren, werden Teil der Erbsubstanz und verbreiten sich zwischen den Bakterienspezies und darüber hinaus. Fehlgebrauch und übermäßiger Gebrauch von Antibiotika haben dazu geführt, dass resistente Bakterien überleben und sich weit verbreiten. Um dieses globale Problem erfolgreich anzugehen, sind viele Maßnahmen notwendig. Es muss ein Be-

wusstsein für die Risiken und Konsequenzen im Zusammenhang mit Fehlanwendungen von Antibiotika geschaffen werden. Und nur die Zusammenarbeit vieler unterschiedlicher Akteure kann nachhaltige Lösungen schaffen. Der One-Health-Ansatz umfasst Human- und Veterinärmedizin sowie die Umwelt, aber auch verschiedene Entscheidungsebenen: das individuelle Handeln, nationale und internationale politische Entscheidungen. Die Rolle der Pharmaindustrie muss ebenso thematisiert werden wie Fragen der Landwirtschaft. Dabei ist immer in globalen Zusammenhängen zu denken. Nur so wird man Lösungsansätze für eine nachhaltige Gesundheit finden, auch hinsichtlich der Antibiotikaresistenzproblematik.

### Schlüsselwörter

Antibiotikaresistenz · One Health · Gesellschaft · Bewusstsein · Antibiotic Stewardship

## Antibiotic resistance. A challenge for society

### Abstract

Without doubt, drug resistance is now one of the greatest health threats of our time. Not even 100 years after the discovery of the first antibiotics that saved human lives, we find ourselves threatened by the thought of a post-antibiotic era. Currently it is estimated that around 700,000 people die annually as a consequence of drug-resistant infections. Antibiotic resistance is a natural phenomenon with bacteria having devised several ways of combating the antibiotic attack. Rather than being a spontaneous event, resistance becomes an integral part of the microbe's genetic make-up, spreading further between and across species. However, the misuse and overuse of antibiotics over the years has in fact allowed for resistant bacteria to thrive, while slowly wiping out sensitive bacteria. Spreading awareness and proper information in the community about the risks

and consequences of a rapidly developing antibiotic resistance is essential in tackling this global problem. In working together as an entire community, we can find long-lasting solutions. The One Health concept includes human and veterinary medical sectors, the environmental sector, as well as various decision-making bodies that include individual action as well as national and international policymakers. The role of stakeholders like pharmaceutical companies and agriculturists must be given importance, too, thinking all the while in a global context. Only this way will we find solutions for sustainable healthcare and together help slow down the process of antibiotic resistance.

### Keywords

Antibiotic resistance · One Health · Society · Awareness · Antibiotic stewardship

Politische Entscheidungsträger spielen eine wichtige Rolle. Gute internationale und dann auf jedes Land angepasste nationale Leitlinien und Empfehlungen sind von großer Bedeutung und können das Verhalten bei Verschreibung und

Verbrauch beeinflussen. Dazu kommen noch nationale Surveillance und Monitoringprogramme, um den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzbildung zu überwachen. In Deutschland wird seit 1975 im Rahmen der Resistenzstudie

der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, die Resistenzsituation der klinisch wichtigen Bakterienspezies im mitteleuropäischen Raum untersucht [37] und seit 2007 gibt es am Robert Koch-Institut (RKI) das Überwachungssystem Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS; [38, 39]). Damit ist es möglich, Resistenzdaten zentral zu erfassen und auszuwerten. In der Tiermedizin erhebt das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) im Rahmen des Nationalen Resistenzmonitorings tierpathogener Bakterien (GERM-VET) seit 2001 Daten zum Vorkommen und der Häufigkeit von Resistenzen bei bakteriellen Infektionserregern [40]. Es ist jedoch sehr wichtig, detaillierte Daten zum Antibiotikaeinsatz zu haben. In der Landwirtschaft zum Beispiel ist das eine große Herausforderung. In Deutschland wurden 2016 etwa 742 Tonnen Antibiotika in der Veterinärmedizin verabreicht – fast doppelt so viel wie in der Humanmedizin [41–43]. Diese Zahl berücksichtigt nur den Gesamtverbrauch und gibt keine genaueren Informationen zum eigentlichen Antibiotikaeinsatz. Ausführliche Analysen der Daten hinsichtlich Spezies, Alter, Zahl der Tiere, Indikation und Therapiedauer sind nur möglich, wenn Betriebseigenschaften und die Details zur Anwendung des Antibiotikums bekannt sind [44, 45]. Dabei ist die Anzahl der Dosen pro Körpergewicht ein wichtiger Faktor, der eine valide Bewertung und Vergleichbarkeit der Antibiotikaverbrauchsdaten ermöglicht. Im Rahmen des deutschen Monitoringtestsystems VetCAB (Veterinary Consumption of Antibiotics) hat sich die *Used Daily Dose (UDD)* als zuverlässige Variable herausgestellt. Diese Variable umfasst die tägliche Dosis pro Tier und Tag, die vom Tierarzt verordnet wurde [45]. Innerhalb der EU gibt es ähnliche, aber nicht direkt vergleichbare Erfassungssysteme. Ein wichtiges Ziel muss sein, das Monitoring in Deutschland auszubauen und harmonisierte Monitoringsysteme nicht nur innerhalb der EU, sondern auch weltweit zu schaffen. Kürzlich hat die Europäische Kommission das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), die European Food Safety Authority (EFSA) und die European

Medicines Agency (EMA) aufgefordert, gemeinsam eine Liste von Ergebniskindikatoren für Antibiotikagebrauch und Antibiotikaresistenz zu erstellen. Die Indikatoren sollen dazu dienen, einfach zu prüfen, ob Maßnahmen zur Senkung des Verbrauchs und/oder zur Verbesserung der Resistenzsituation erfolgreich sind. Im Fall von Antibiotika bei Tieren zur Lebensmittelgewinnung wird als primärer Indikator die Gesamtmenge verkaufter Antibiotika in Milligramm Wirkstoff pro Kilogramm Schätzwicht während der Behandlung multipliziert mit der Gesamtzahl lebender und geschlachteter Tiere vorgeschlagen (mg/Population Correction Unit, PCU; [46]).

Impfungen sind ebenfalls ein wesentlicher Aspekt im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen [14]. Zum einen lassen sich manche bakteriellen Infektionen so direkt vermeiden; so konnte in der norwegischen Lachs-zucht der Einsatz von Antibiotika durch Impfung der Fische nahezu auf null reduziert werden [47]. Zum anderen spielt auch der Schutz vor viralen Infektionen in diesem Zusammenhang eine Rolle. Immer wieder werden virale Infektionen fälschlicherweise mit Antibiotika behandelt. Aber bisweilen können bakterielle Sekundärinfektionen tatsächlich den Einsatz von Antibiotika erfordern. Impfungen im Kleinkindalter gegen *S. pneumoniae* und *Haemophilus Influenzae Typ B* haben das Vorkommen von schweren Infektionen, die sonst mit Antibiotika behandelt werden müssten, global reduziert [48].

Gute Hygiene, ob im Alltag, im Haushalt (Körper- und Küchenhygiene), in Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen oder in Tierkliniken und Tierställen, kann die Gesunderhaltung der Menschen und Tiere enorm beeinflussen. Gesundere Menschen und Tiere bedeuten schließlich weniger Antibiotikaeinsatz.

Humanmediziner und Tiermediziner sind diejenigen, die ein Antibiotikum verschreiben. Ihre Rolle ist daher in dem Zusammenhang nicht zu unterschätzen und oft müssen sie ihr eigenes Verschreibungsverhalten reflektieren. Wie eine Umfrage in Hessen zeigte, verordnet jeder fünfte Arzt Antibiotika, um „auf der sicheren Seite“ zu sein [21].

Andere Gründe für das Verschreiben wurden bereits genannt. Deshalb ist eine vertrauensvolle Arzt-Patient-Beziehung wichtig. Im Idealfall sollte sich der Arzt genügend Zeit für den Patienten nehmen, um aufklärende Gespräche zu führen: Ist eine Antibiotikabehandlung notwendig? Gibt es Alternativen? Kann ein Bedarfsrezept dem Patienten Sicherheit geben? Dieser Gesprächsbedarf gilt auch in der Veterinärmedizin. Haustierhalter und Landwirte müssen die Möglichkeit haben, mit ihren betreuenden Tierärzten über die Notwendigkeit einer Behandlung mit Antibiotika und die damit verbundene Resistenzproblematik zu sprechen.

Fortbildungen für Human- und Veterinärmediziner sind wichtig. In einer Befragung niedergelassener Ärzte wünschten sich 75 % der Ärzte, die einer Landesärztekammer oder kassenärztlichen Vereinigung angehören, mehr praxisorientierte Fortbildungsangebote zur rationalen Antibiotikatherapie [49]. Verschiedene Antibiotic-Stewardship (ABS)-Initiativen bilden Fachleute aus mit dem Ziel, Antibiotika rational und strategisch einzusetzen, Infektionen und die Resistenzsituation optimal zu managen. In Krankenhäusern ist es erstrebenswert, dass ABS-Teams etabliert werden, in denen Infektiologen, Apotheker, Mikrobiologen und Krankenhaushygieniker zusammenarbeiten [50].

Der Apotheker ist auch außerhalb des Krankenhauses ein wichtiger Ansprechpartner für die Patienten. Bereits bei den ersten Symptomen einer Erkältung wird oft eine Apotheke aufgesucht. Durch ihre Expertise können Apotheker in ihrer beratenden Rolle optimal zum Antibiotic Stewardship beitragen [51]. Unter anderem helfen sie Patienten ihre Symptome meistens ohne Antibiotika zu behandeln. Dazu gehört in erster Linie eine Aufklärung der Patienten und bei Verdacht auf schwere Infektionen die Empfehlung, sich beim Hausarzt vorzustellen. Dafür wäre es sinnvoll, Fortbildungen zum Thema Antibiotic Stewardship für Apotheker anzubieten bzw. sie in Aufklärungsprogramme einzubinden, die auch für Ärzte gedacht sind.

Am Ende darf man die Patienten – die Allgemeinheit – nicht vergessen. Auch sie müssen über die Resistenzproblematik und den korrekten Gebrauch von Antibiotika aufgeklärt werden. Die Aufklärung hierzu beginnt bereits im Kindergartenalter zum Thema „Hygiene und Händewaschen“. Für die Aufklärung bei Jugendlichen und Erwachsenen sind neue Informations- und Kommunikationstools sinnvoll. Im digitalen Zeitalter spielen soziale Medien, Youtube-Videos, Onlinespiele und Apps eine wichtige Rolle, qualifizierte Informationen zu verbreiten. Dass in der Informationsflut der modernen Medien auch viele Informationen oder Behauptungen kursieren, die wissenschaftlich nicht bewiesen sind, wird sich nicht verhindern lassen. Doch die Wissenschaft kann dem ihre Erkenntnisse entgegenstellen. Wissenschaftler sollten ihre Forschungsergebnisse nicht nur für Fachkreise publizieren, sondern auch der Allgemeinheit zugänglich machen. Hier ist eine zielgruppengerechte Wissenschaftskommunikation gefragt. Wichtige Zielgruppen sind Auszubildende und Studierende in den Bereichen Humanmedizin, Tiermedizin, Landwirtschaft, Agrarwissenschaft, Krankenpflege und Tierpflege. Ziel ist, schon vor dem Eintritt in die berufliche Praxis, das Thema und die damit verbundene Problematik zu verinnerlichen.

International gibt es viele Erfahrungen damit, welche Aufklärungs- und Bildungsprogramme funktionieren. So können Plakat- und Anzeigenkampagnen gekoppelt mit gezielter Information von Ärzten die Antibiotikaverschreibungsrate senken [52]. Im Iran erwiesen sich Schulprogramme als hilfreich, die mit Storybooks und Puppenspiel arbeiteten [53]. Onlinelernspiele wie E-Bug [54] oder Microbe Invader [55], Comics [56] und Kreuzworträtsel [57] vermitteln spielerisch die Inhalte. In Indien wird im Rahmen des nationalen Aktionsplans zu Antibiotikaresistenzen für Schulen ein Modul zu antimikrobieller Resistenz und korrektem Antibiotikagebrauch entwickelt, um das Bewusstsein der Kinder zu schärfen [58]. Die Programme müssen immer auf den kulturellen Kontext und das Gesundheitssystem zugeschnitten werden. Hier muss der internationale

Erfahrungsaustausch gefördert werden. Wichtig dabei ist, dass die Programme und Lösungsansätze im gesamtgesellschaftlichen Kontext erarbeitet werden. In Deutschland wurde beispielsweise das Forschungsprojekt „InfectControl2020 – Neue Antiinfektionsstrategien: Wissenschaft, Gesellschaft, Wirtschaft“ ins Leben gerufen, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Es hat Akteure aus unterschiedlichen Fachgebieten und Bereichen wie Landwirtschaft, Veterinärmedizin, Klimaforschung, Mobilität, Infrastruktur, medizinische Forschung und Versorgung sowie Öffentlichkeit und Patienten unter Berücksichtigung des One-Health-Konzepts zusammengeführt, um an Lösungen zur Bekämpfung von Infektionen und zum Eindämmen des Antibiotikaeinsatzes zu arbeiten [59].

### Reichen die bisherigen Maßnahmen?

Seit einigen Jahren steht das Thema Antibiotikaresistenzen auf fast jeder wichtigen Gesundheitsagenda. 2011 hat die Europäische Kommission einen Aktionsplan vorgelegt, der vor allem auf eine Vereinheitlichung der Maßnahmen in Europa abzielt [60]. 2015 haben die WHO-Mitgliedsstaaten einen globalen Aktionsplan verabschiedet [14]. Er umfasst mehrere Komponenten: Aufklärungskampagnen, systematische globale Erfassung von Antibiotikaverbrauch und Resistenzen, flächendeckend Sanitäranlagen einrichten, Forschung und Entwicklung neuer Therapien und Diagnostika fördern, nationale Aktionspläne erstellen.

In Deutschland wurde 2008 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) der Bundesregierung entwickelt und 2015 hat das Bundeskabinett die neue Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) 2020 beschlossen [61]. 2016 haben die Vereinten Nationen eine Sondersitzung zum Thema antimikrobielle Resistenzen zusammengerufen (im internationalen Sprachgebrauch wird oft der Begriff Antimicrobial Resistance verwendet, was auch Resistenzen gegen Virostatika, Malariamedikamente u. a. beinhaltet). Auch die G-7- und

G-20-Gipfel bekannten sich 2017 zum One-Health-Konzept und erklärten die Absicht, ihre Aktivitäten besser zu koordinieren [62, 63]. Immer mehr Länder erstellen nationale Aktionspläne zur Bekämpfung von antimikrobiellen Resistenzen entsprechend den WHO-Empfehlungen.

Jedoch fehlen bisher für viele Länder detaillierte Informationen über die Verbreitung von Resistenzen. Die WHO hat ein einheitliches Erfassungssystem eingerichtet (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS), um vergleichbare und aussagekräftige Daten zu erhalten, aber die problematischen Rahmenbedingungen sind generell bekannt. In vielen Staaten ist der Arzneimittelmarkt gar nicht oder nur unzureichend kontrolliert. Antibiotika sind rezeptfrei erhältlich, was den unsachgemäßen Gebrauch fördert. Gekoppelt mit desaströsen Gesundheitssystemen führt das dazu, dass Arzneimittel häufig ohne fachlich kompetente Diagnostik und ohne Beratung zur korrekten Anwendung verwendet werden. In Entwicklungsländern ist auch der mangelnde Zugang zu Antibiotika ein Problem, das gelöst werden muss. Dagegen gibt es in den Industriestaaten häufig eine Überversorgung, weil Antibiotika teilweise nicht rational eingesetzt werden.

Und auch wenn die Programme bereits viele Maßnahmen in Angriff genommen haben, bestehen nach wie vor große Lücken in der Umsetzung [64]. Zudem müssen auch politisch heikle Fragen gestellt werden [65]. In Deutschland wurden beispielsweise mit der Antibiotic Stewardship wichtige Programme aufgelegt und die Aus- und Weiterbildung von Fachpersonal verbessert sich. Aber die Rahmenbedingungen konterkarieren diese Fortschritte häufig. Die enorme Arbeitsbelastung in Krankenhäusern und fehlendes Pflegepersonal führen im Alltag dazu, dass Hygienemaßnahmen nicht korrekt durchgeführt werden [66]. Das fördert die Ausbreitung von Infektionen und Resistenzen.

In Arztpraxen könnte die Vergütung einen guten Ansatzpunkt für einen fach- und sachgerechten Antibiotikaeinsatz und eine umfassende Patientenaufklärung sein. Einem Patienten zu erklären,

warum in seinem Fall ein Antibiotikum nicht hilft, braucht Zeit, die aber kaum vergütet wird. Deshalb könnte eine geänderte Vergütungsregelung Ärzte motivieren, sich mehr Zeit für die Patientenberatung zum Thema Antibiotikaresistenzen zu nehmen. Weiterhin sollten Ärzte ermutigt werden Point-of-Care-Diagnostika, wie zum Beispiel CRP (C-reaktives-Protein)-Schnelltests oder RADT (Rapid Strep A Antigen Detection Tests), durchzuführen, wo angemessen, was die Entscheidung beim Verschreiben von Antibiotika beeinflussen könnte. In einer Interventionsstudie (CHANGE-2 Trial) wird geprüft, ob Kommunikationstraining und die Anwendung von Point-of-Care-Tests die nicht angemessene Antibiotikaverschreibung bei Erwachsenen und Kindern bei Atemwegsinfektionen reduzieren [17]. Im ambulanten Gebrauch wird die Vielzahl der Antibiotika empirisch verordnet. Schnelltests sind daher wichtig, aber für viele Erreger nicht vorhanden, zu zeitintensiv oder zu teuer. Die Entwicklung neuer Point-of-Care-Diagnostik ist eine Herausforderung für die Forschung. Derzeit ist in Großbritannien eine Prämie ausgesetzt für die Konzeption eines Tests, der schnell und günstig bestimmt, ob eine Antibiotikabehandlung notwendig ist (Longitude Prize; [67]).

Wie schon erwähnt, ist die Vermeidung von Infektionen durch Hygiene ein essenzieller Bestandteil eines guten Aktionsplans. Information und Aufklärung der Bevölkerung ist dabei nur ein Aspekt. Denn häufig sind es die Lebensbedingungen, die verbessert werden müssen. Im Jahr 2015 standen weltweit 2,3 Mrd. Menschen nicht einmal einfachste Sanitäranlagen zur Verfügung [68]. Weiterhin hatten 159 Mio. ausschließlich ungereinigtes Oberflächenwasser als Trinkwasser. Beengte Wohnverhältnisse [69] und unzureichende Ernährung steigern den Infektionsdruck – 2 Mrd. Menschen weltweit leiden unter Mangelernährung [70]. Für eine wirksame Eindämmung von Infektionen ist deshalb auch eine Verbesserung der Lebensbedingungen notwendig.

Gesundheitssysteme spielen eine wichtige Rolle. Länder des globalen Südens haben oft eine zweigeteilte Versorgung: Die Oberschicht wird privat

versorgt und erhält häufig eine Behandlung, die eher an den Verdienstmöglichkeiten der Ärzte als an medizinischer Evidenz ausgerichtet ist. Die Bevölkerungsmehrheit dagegen ist durch Armut geprägt, was ebenfalls eine vernünftige Therapie behindert. Antibiotikabehandlungen werden häufiger frühzeitig abgebrochen, wenn die Menschen in Armut leben [71]. Die Frage sozial gerechter Gesundheitssysteme wird in den bisherigen Antibiotikaprogrammen leider nicht aufgeworfen, obwohl das ein wichtiger Beitrag zur Resistenzvermeidung wäre [72].

In der Veterinärmedizin verfolgen die bisherigen Aktionsprogramme bereits wichtige Maßnahmen. Die WHO hat im November 2017 neue Empfehlungen für den Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung herausgebracht [73]. Diesen Empfehlungen zufolge soll insgesamt der Einsatz von Antibiotika in Tieren reduziert werden. Weiterhin sollen Antibiotika weder als Prophylaxe noch als Leistungsförderer eingesetzt werden. Antibiotika, die als „critically important“ bezeichnet sind, sollen nicht in der Therapie von Tieren eingesetzt werden. Humanantibiotika sollen nicht in der Landwirtschaft verwendet werden [74]. Zu den „critically important antimicrobials“ mit der höchsten Schutzpriorität werden u.a. Cephalosporine der 3.–5. Generation und Makrolide gerechnet. Sulfonamide sind „highly important“, Nitroimidazole sind „important“.

Ein Verbot von Antibiotika als Masthilfe, die Erfassung und Senkung des Verbrauchs sowie die Verbesserung der Stallhygiene sind weltweit sinnvoll. Dennoch gibt es etliche heiße Eisen, die nur unzureichend thematisiert werden. So wird das Dispensierrecht kritisiert, das in Deutschland Tierärzten erlaubt, selbst Medikamente zu verkaufen. Mengenrabatte für Vielverschreiber setzen falsche ökonomische Anreize und können einen unnötigen Antibiotikagebrauch fördern. Die Niederlande und Dänemark haben deshalb das Honorarsystem für Veterinäre verändert und obligatorische Herdengesundheitsverträge eingeführt [75]. Die Veterinäre besuchen die Landwirte nicht nur im Krankheitsfall,

sondern regelmäßig und beraten zur gesunden Tierhaltung. Die Agrarpolitik sollte eine zentralere Rolle in der Debatte spielen. Leistungsmaximierung, exportorientierte Überschussproduktion und lange Transportwege sind Faktoren, die zulasten der Tiergesundheit gehen. Eine umfassende Antibiotikastrategie muss deshalb auch die Frage stellen, wie sich Fleisch- und Milchproduktion zugunsten der Tiergesundheit ändern müssen. Ebenso müssen offensichtliche Interessenskonflikte zwischen Agrarpolitik, Gesundheitspolitik und Entwicklungspolitik benannt werden. Tier- und Fleischexporte tragen nicht nur zur Ausbreitung von Resistenzen bei, sondern zerstören auch lokale Märkte in Entwicklungsländern.

Zu guter Letzt muss auch die Forschungspolitik angesprochen werden. In den letzten 30 Jahren sind kaum wirklich neue antibiotische Wirkstoffklassen entwickelt worden und die meisten Pharmaunternehmen haben sich aus der Antibiotikaforschung zurückgezogen. Aktuell wird intensiv über alternative Forschungsmodelle diskutiert, die mehrere Bedingungen erfüllen sollen: einen Anreiz für Forschung und Entwicklung schaffen (Innovation), eine globale Verfügbarkeit und Bezahlbarkeit der Produkte sicherstellen (Access) sowie einen behutsamen Einsatz als Reserveantibiotika vorsehen, um eine unnötig schnelle Resistenzbildung zu vermeiden (Conservation; [76]). Es gibt inzwischen weltweit eine ganze Reihe von Initiativen, um die Entwicklung neuer Antibiotika anzukurbeln, aber bei Weitem nicht alle berücksichtigen die Aspekte Verfügbarkeit, Bezahlbarkeit und Bewahrung. Im Forschungsprojekt DRIVE-AB wollten mehrere akademische Forschungseinrichtungen gemeinsam mit Pharmaunternehmen untersuchen, welche Forschungsmodelle am besten geeignet sind [77]. Dabei zeigte sich deutlich, wie stark die Präferenz für einzelne Modelle von unterschiedlichen Interessen geprägt ist [78]. Im Wettstreit der Forschungsinitiativen ist es wichtig, die Ressourcen zu bündeln und Prioritäten entsprechend dem Interesse der öffentlichen Gesundheit zu setzen. So hat die WHO die Global Antibiotic Research and Development

Partnership GARD-P ins Leben gerufen. Hier wird mit einem Non-Profit-Ansatz ein weltweites Forschungsnetzwerk geschaffen. Die Bundesregierung hat 2017 angekündigt, diese Initiative in den kommenden Jahren mit über 50 Mio. € zu unterstützen [79].

## Fazit

**Der Begriff „One Health“ fasst gut zusammen, dass das Problem Antibiotikaresistenz ein komplexes Denken und Handeln erfordert. „Eine Gesundheit“ bedeutet, dass Akteure aus verschiedenen Sektoren (z.B. Humanmedizin, Veterinärmedizin, Landwirtschaft, Umwelt- und Klimaforschung) zusammenarbeiten müssen. Ebenso müssen Fragestellungen im globalen Kontext betrachtet werden. Das betrifft Agrarpolitik genauso wie Forschungspolitik. Für die notwendigen Aktivitäten gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Handlungsebenen: als politische Entscheidungsträger national und international, als Apotheker, als Arzt, als Patient. Denn Antibiotikaresistenz ist ein gesamtgesellschaftliches Problem, das auch nur gesamtgesellschaftlich gelöst werden kann.**

## Korrespondenzadresse

**Dr. E.-M. Antão**

Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen,  
Zentrum für Infektionsmedizin, Freie  
Universität Berlin  
Robert-von-Ostertag-Str. 7–13, 14163 Berlin,  
Deutschland  
antao.em@fu-berlin.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** E.-M. Antão und C. Wagner-Ahlf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Aminov RI (2010) A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 1:134
2. Schwarz S, Cloeckert A, Roberts MC (2006) Mechanisms and spread of bacterial resistance

- to antimicrobial agents. In: Aarestrup FM (Hrsg) *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. ASM Press, Washington DC, 573–78
3. D'costa VM, King CE, Kalan L et al (2011) Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477:457–461
4. Vincze S, Antão E, Lübke-Becker A (2017) Selektion und Resistenzmechanismen – Entstehung und Ausbreitung resistenter Bakterien. In: RAI „Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation“. Institute of Microbiology and Epizootics, Freie Universität Berlin, Berlin
5. WHO (2017) Antimicrobial resistance fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>. Zugegriffen: 15. Nov. 2017
6. European Centre for Disease Prevention and Control (2017) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
7. Rodrigo-Troyano A, Sibila O (2017) The respiratory threat posed by multidrug resistant gram-negative bacteria. *Respirology* 22:1288–1299
8. Arcilla MS, Van Hattem JM, Matamoros S et al (2016) Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 16:147–149
9. Liu YY, Wang Y, Walsh TR et al (2016) Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 16:161–168
10. Wi T, Lahra MM, Ndowa F et al (2017) Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *Plos Med* 14:e1002344
11. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M et al (2016) Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens – frequency and mortality. *Dtsch Med Wochenschr* 141:421–426
12. Pawelec G (2017) Does the human immune system ever really become “senescent”? *F1000Res* 6:1323. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11297.1>
13. Wellcome Trust and HM Government (2016) Review on AMR, Antimicrobial Resistance – tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations
14. WHO (2015) Global action plan on Antimicrobial Resistance
15. Smith R, Coast J (2013) The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ* 346:f1493
16. Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH (2007) Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother* 60:638–644
17. Altiner A, Berner R, Diener A et al (2012) Converting habits of antibiotic prescribing for respiratory tract infections in German primary care—the cluster-randomized controlled CHANGE-2 trial. *Bmc Fam Pract* 13:124
18. DAK-Gesundheit (Hrsg) (2014) DAK Antibiotika Report
19. Altiner A, Bell J, Duerden M et al (2015) More action, less resistance: report of the 2014 summit of the Global Respiratory Infection Partnership. *Int J Pharm Pract* 23:370–377
20. Essack S, Pignatari AC (2013) A framework for the non-antibiotic management of upper respiratory tract infections: towards a global change in antibiotic resistance. *Int J Clin Pract Suppl*. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12335>
21. Landesärztekammer Hessen MRE-Netz Rhein-Main (2016) EVA Hessen 2016: Einflüsse auf die ärztliche Verschreibung von Antibiotika in der Arztpraxis in Hessen
22. Löffler C, Bohmer F, Hornung A et al (2014) Dental care resistance prevention and antibiotic prescribing modification the cluster-randomised controlled DREAM trial. *Implement Sci* 9:27
23. RKI (2011) Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung. Abschlussbericht
24. Umweltbundesamt Wien (2010) Antibiotika im Grundwasser: Sondermessprogramm im Rahmen der Gewässerzustandsüberwachungsverordnung
25. Antão EM, Lahrmann K, Lübke-Becker A (2017) Hygiene im Schweinestall – Innerbetriebliche Präventionsmaßnahmen. In: RAI „Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation“. Institute of Microbiology and Epizootics, Freie Universität Berlin, Berlin
26. US Food and Drug Administration (2017) FDA announces implementation of GFI #213, outlines continuing efforts to address antimicrobial resistance
27. G20 Germany 2017 (2017) Erklärung der Staats- und Regierungschefs: Eine vernetzte Welt gestalten
28. Cabello F (2006) Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol* 8:1137–1144
29. Julius-Kühn Institut (2017) Feuerbrand Bekämpfung: Chemische Bekämpfung. <http://feuerbrand.julius-kuehn.de>. Zugegriffen: 21. Dez. 2017
30. Umweltbundesamt D-R (2016) Aufklärung der Ursachen von Tierarzneimittelfunden im Grundwasser – Untersuchung eintragsgefährdeter Standorte in Norddeutschland
31. Vincze S, Schneider S, Lübke-Becker A (2016) One-Health-Konzept – Zusammenhänge verstehen. In: RAI „Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation“. Institute of Microbiology and Epizootics, Freie Universität Berlin, Berlin
32. Cantas L, Suer K (2014) Review: the important bacterial zoonoses in “one health” concept. *Front Public Health* 2:144
33. Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH (2012) Extended-spectrum beta-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect* 18:646–655
34. Cuny C, Wieler LH, Witte W (2015) Livestock-associated MRSA: the impact on humans. *Antibiotics (Basel)* 4:521–543
35. Guenther S, Semmler T, Stubbe A, Stubbe M, Wieler LH, Schaufler K (2017) Chromosomally encoded ESBL genes in *Escherichia coli* of ST38 from mongolian wild birds. *J Antimicrob Chemother* 72(5):1310–1313. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx006>
36. Schaufler K, Semmler T, Wieler LH et al (2016) Clonal spread and interspecies transmission of clinically relevant ESBL-producing *Escherichia coli* of ST410—another successful pandemic clone? *FEMS Microbiol Ecol* 92(1):fiv155. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiv155>
37. Kresken M, Hafner D (1999) Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975–1995. Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Infection* 27(Suppl 2):S2–S8
38. RKI (2017) Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). <https://ars.rki.de>. Zugegriffen: 18. Nov. 2017

39. Vincze S, Lübke-Becker A (2016) Antibiotikaresistenzen – Relevanz in der Schweinehaltung. In: RAI „Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation“. Institute of Microbiology and Epizootics, Freie Universität Berlin, Berlin
40. Schwarz S, Alesik E, Grobbl M et al (2007) The BFT-GermVet monitoring program-aims and basics. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 120:357–362
41. Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) (2017) Erneut weniger Antibiotika an Tierärzte abgegeben. [https://www.bvl.bund.de/DE/08\\_PresseInfothek/01\\_FuerJournalisten/01\\_Presse\\_und\\_Hintergrundinformationen/05\\_Tierarzneimittel/2017/2017\\_09\\_11\\_pi\\_Antibiotikaabgabemenge2016.html](https://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2017/2017_09_11_pi_Antibiotikaabgabemenge2016.html). Zugegriffen: 18. Dez. 2017
42. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) (2016) Menge der abgegebenen Antibiotika in der Tiermedizin halbiert. [https://www.bvl.bund.de/DE/08\\_PresseInfothek/01\\_FuerJournalisten/01\\_Presse\\_und\\_Hintergrundinformationen/05\\_Tierarzneimittel/2016/2016\\_08\\_03\\_pi\\_Antibiotikaabgabemenge2015.html](https://www.bvl.bund.de/DE/08_PresseInfothek/01_FuerJournalisten/01_Presse_und_Hintergrundinformationen/05_Tierarzneimittel/2016/2016_08_03_pi_Antibiotikaabgabemenge2015.html). Zugegriffen: 18. Dez. 2017
43. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik (2016) Der Antibiotika-Einsatz in der ambulanten Behandlung
44. Merle R, Hajek P, Kasbohrer A et al (2012) Monitoring of antibiotic consumption in livestock: a German feasibility study. *Prev Vet Med* 104:34–43
45. Merle R, Robanus M, Hegger-Gravenhorst C et al (2014) Feasibility study of veterinary antibiotic consumption in Germany—comparison of ADDs and UDDs by animal production type, antimicrobial class and indication. *BMC Vet Res* 10:7
46. European Centre for Disease Prevention and Control (2017) ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA J* 2017(15):5017
47. WHO (2015) Vaccinating salmon: how Norway avoids antibiotics in fish farming. <http://www.who.int/features/2015/antibiotics-norway/en/>. Zugegriffen: 5. Jan. 2018
48. Ginsburg A, Klugman K (2017) Vaccination to reduce antimicrobial resistance. *Lancet Glob Health* 5:e1176–e1177
49. Kötter, J (2016) Viele wollen auf „sicherer Seite“ sein. *Ärztezeitung*. [https://www.aerztezeitung.de/politik\\_gesellschaft/versorgungsforschung/article/925570/antibiotika-verordnung-handeln-aerzte-praxis.html](https://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/versorgungsforschung/article/925570/antibiotika-verordnung-handeln-aerzte-praxis.html)
50. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) (2013) S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus
51. International Pharmaceutical Federation (FIP) (2015) Fighting antimicrobial resistance: the contribution of pharmacists
52. Formoso G, Paltrinieri B, Marata AM et al (2013) Feasibility and effectiveness of a low cost campaign on antibiotic prescribing in Italy: community level, controlled, non-randomised trial. *BMJ* 347:f5391
53. ReAct (2018) Educational programs in Iran. <https://www.reactgroup.org/>. Zugegriffen: 4. Jan. 2018
54. Public Health England (2018) E-Bug: fun games and teaching resources about microbes and antibiotics. <http://www.e-bug.eu>. Zugegriffen: 15.01.2018
55. Tao L (2018) Microbe invader. <http://www.microbeinvader.com>. Zugegriffen: 15.01.2018
56. Alberta Health Services and the British Columbia Centre for Disease Control (2015) Do bugs need drugs: a community program for wise use of antibiotics
57. Public Health England (2014) Antibiotic awareness: quizzes and crosswords. <https://www.gov.uk/government/publications/european-antibiotic-awareness-day-quizzes-and-crosswords>. Zugegriffen: 5. Jan. 2018
58. Ministry of Health and Animal Welfare, Government of India (2017) National Action Plan on Antimicrobial Resistance (NAP-AMR) 2017–2021
59. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (2014) Neue Antiinfektionstrategien: Wissenschaft, Gesellschaft, Wirtschaft. In: Fördermaßnahme „Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“
60. European Commission (2015) Progress report on the action plan against the rising threats from antimicrobial resistance
61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL), Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) (2015) DART 2020: Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier
62. G20 (2017) Erklärung der Staats- und Regierungschefs
63. G20 (2017) Berliner Erklärung der G20 Gesundheitsministerinnen und -minister
64. Sauskojus H, Wagner-Ahlf C, Razum O (2017) Antibiotikaresistenz: In welche Handlungsfeldern muss mehr getan werden? *Gesundheitswesen*. <https://doi.org/10.1055/s-0042-123847>
65. Holst J, Wagner-Ahlf C (2017) Antibiotika-Resistenzen – Eine globale, vielschichtige Herausforderung. In: Großbaustelle Nachhaltigkeit – Deutschland und die globale Nachhaltigkeitsagenda
66. Smiddy MP, O’Connell C, Creedon SA (2015) Systematic qualitative literature review of health care workers’ compliance with hand hygiene guidelines. *Am J Infect Control* 43:269–274
67. Nesta (2014) Longitude prize: the challenge. Reduce the use of antibiotics
68. WHO, UNICEF (2017) Progress on drinking water, sanitation and hygiene: 2017 update and SDG baselines
69. Braubach M (2014) Verstärkung und Gesundheit. In: *Global Health*, S57–60
70. Development Initiatives Poverty Research Ltd (2017) Development Initiatives, 2017. Global Nutrition Report 2017: Nourishing the SDGs
71. WHO (2015) Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey
72. Collignon P, Athukorala PC, Senanayake S, Khan F (2015) Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS ONE* 10:e116746
73. WHO (2017) WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals
74. WHO (2017) WHO Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 5. Aufl.
75. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) (2014) Gutachten zur Überprüfung des tierärztlichen Dispensierrechts
76. Outterson K, Gopinathan U, Clift C, So AD, Morel CM, Rottingen JA (2016) Delinking investment in antibiotic research and development from sales revenues: the challenges of transforming a promising idea into reality. *Plos Med* 13:e1002043
77. Innovative Medicines Initiative (IMI) (2014) DRIVE-AB: driving reinvestment in R&D for antibiotics and advocating their responsible use
78. Wagner-Ahlf C (2017) Neue Antibiotika: Wettstreit der Interessen. *Pharma-Brief* 7/2017
79. Bundesministerium für Bildung und Forschung (2017) Wichtiger Schritt im Kampf gegen Antibiotika-Resistenzen