

Antibiotikaresistenz-Monitoring in Deutschland

Stellungnahme Nr. 036/2005 des BfR vom 18. Juli 2005

Krankheiten und Infektionen, die zwischen Tieren und Menschen übertragen werden, nennt man Zoonosen. Diese Erreger werden insbesondere zu einem Gesundheitsrisiko, wenn sie über Lebensmittel den Menschen infizieren. Zu ihnen zählen u. a. Salmonellen und Campylobacter, die zwei der bedeutendsten Erreger von Darminfektionen des Menschen sind. Problematisch ist, dass diese Zoonoseerreger gegen verschiedene Antibiotika resistent sein und ihre Resistenzgene an andere Bakterien weitergeben können. Dadurch kann langfristig betrachtet eine Antibiotikatherapie beim erkrankten Menschen versagen.

Bislang erfolgt in Deutschland keine nach statistischen Grundsätzen durchgeführte, systematische Beobachtung der Resistenzentwicklung bei Zoonoseerregern, die durch Lebensmittel übertragen werden können. Derzeit liegen vorwiegend Daten vor, die aus freiwilligen Einsendungen an Referenzlaboratorien bzw. aus Forschungsprojekten stammen. Diese Daten sind nach wissenschaftlichem Erkenntnisstand nicht ausreichend, das Resistenzgeschehen vollständig zu beschreiben. Insbesondere genügen die Daten nicht den Anforderungen für eine umfassende Risikobewertung.

Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) federführend in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und dem Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) aus fachlicher Perspektive ein Konzept für ein deutsches Antibiotikaresistenz-Beobachtungsprogramm für Zoonoseerreger erstellt. Dies ist eine Grundlage für die Umsetzung der sog. Zoonoserichtlinie der Europäischen Kommission.

Ziel dieses Beobachtungsprogramms ist es, die Resistenzlage sowie deren Veränderung zu erfassen, frühzeitig Resistenzen gegen neue Substanzen aufzuzeigen, neue Resistenzmechanismen sowie das Auftreten regionaler Resistenzunterschiede zu erkennen. Das Resistenzmonitoring soll die Grundlage für eine wissenschaftlich fundierte Risikoabschätzung und -bewertung sowie ein sachgerechtes Risikomanagement schaffen.

1 Kurzfristige Umsetzung

Mit dem Konzept für das Antibiotikaresistenz-Monitoring bei Zoonoseerregern bereitet Deutschland die erste Stufe der Umsetzung der Zoonoserichtlinie vor. Eine schrittweise Ausweitung des Beobachtungsprogramms hinsichtlich Tierarten, Bakterienspezies und Untersuchungsumfang ist vorgesehen.

Das Konzept sieht vor, dass das kurzfristig einzurichtende Antibiotikaresistenz-Monitoring in Deutschland nach Artikel 7 Abs. 3 der Zoonoserichtlinie (2003/99/EG) zunächst aus folgenden drei Eckpfeilern besteht:

- (1) Zoonoseerreger (*Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* und *C. coli*) von Lebensmitteln aus dem Einzelhandel
- (2) Zoonoseerreger (*Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* und *C. coli*) von klinisch unauffälligen Tieren
- (3) Zoonoseerreger (*Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* und *C. coli*) von klinisch erkrankten Tieren

Die Berücksichtigung dieser drei Eckpfeiler ist erforderlich, um die Resistenzlage bei Zoonoseerregern von Lebensmittel liefernden Tieren und aus Lebensmitteln sowie deren Veränderung zu erfassen, frühzeitig Resistenzen gegen neue Substanzen aufzuzeigen und eventuell neue Resistenzmechanismen zu erkennen. Während für die Eckpfeiler 1 und 2 geeignete Isolate durch aktive Monitoringprogramme gewonnen werden müssen, werden Isolate von klinisch erkrankten Tieren im Rahmen diagnostischer Untersuchungen gewonnen (passive Methode).

Die Probenahme, die Datengewinnung, die Untersuchung der Primärproben und die Auswahl der Isolate soll dezentral in den Bundesländern nach einheitlichen Vorgaben erfolgen. Die Untersuchung auf Resistenzen soll zentral im BfR erfolgen.

Für die Schätzung der Häufigkeit des Vorkommens von Resistenzen (Prävalenz) wird eine Genauigkeit von 5% für *Salmonella* spp. und 10% für *Campylobacter jejuni* und *C. coli* sowie eine Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95% angestrebt.

Es soll ein detaillierter Probenahmeplan erarbeitet werden, der die Unabhängigkeit und Repräsentativität der Isolate für die jeweilige Population sicherstellt, wobei auch wichtige Schichtungsfaktoren wie zeitliche und räumliche Verteilung sowie verschiedene Produktionstypen berücksichtigt werden.

Für die Prüfung der korrekten Umsetzung des Antibiotikaresistenz-Monitorings soll ein Qualitätssicherungssystem etabliert werden. Hierbei soll insbesondere geprüft werden, ob die zur Untersuchung gelangten Bakterienstämme die jeweilige Population repräsentieren und ob der zur Verfügung stehende Probenumfang ausreichend ist, damit die Aussagen mit der angestrebten Genauigkeit erzielt werden können. Denn nur dann sind die Ergebnisse valide. Dies soll im Sinne einer externen Auditierung etabliert werden.

Um die Erfordernisse an das Antibiotikaresistenz-Monitoring zu erfüllen, ist es erforderlich, dass die beteiligten Bundesoberbehörden BfR, BVL und FLI weitere Aufgaben übernehmen und eng zusammenarbeiten. Dies kann nur bewältigt werden, wenn die Ressourcen in dem notwendigen Umfang zur Verfügung gestellt werden. Zudem müssen auch die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Monitoringaufgabe geschaffen werden.

2 Zukünftige Aufgaben und Aufgabenverteilung

Auf der Grundlage der Analyse des Soll- und Ist-Zustandes sind folgende Aufgaben für die Umsetzung des Konzeptes zu bewältigen:

Die aktive Untersuchung von **Lebensmitteln** auf Zoonoseerreger und die Gewinnung von Isolaten zur Resistenztestung erfordert die Vorgabe eines zentralen Studienplanes. Hierfür werden vom BfR in Zusammenarbeit mit dem BVL konkrete Vorgaben entwickelt. Die Umsetzung des Stichprobenplans auf regionaler Ebene (z.B. Probenahme, Untersuchung) fällt in die Zuständigkeit der Länder. Für die Weitergabe des Stichprobenplans bei Lebensmitteln an die Länder wird das am BVL für das Lebensmittel-Monitoring entwickelte Verfahren (Jahresplan) genutzt. Für die korrekte Umsetzung des Stichprobenplans ist Schulungsbedarf (z.B. randomisierte Stichprobenziehung) erforderlich, der von BfR bzw. BVL zu leisten ist. Die Kriterien für die Berücksichtigung von ergänzenden Lebensmittel-Isolaten aus passiven Komponenten (z.B. Anlassproben) sowie für die Auswahl der Isolate zur Resistenztestung werden am BfR erarbeitet. Hierfür ist es erforderlich, externen Sachverstand hinzuzuziehen.

Die aktive Untersuchung von **klinisch unauffälligen Tieren** basiert auf der Vorgabe eines zentralen Studienplans nach EU-einheitlichen bzw. nationalen Vorgaben. Für einige Erreger–Tierart–Kombinationen müssen neue Überwachungsprogramme erarbeitet werden, zudem muss die Kontinuität der Programme sichergestellt werden. Bei der inhaltlichen Gestaltung können BfR und FLI aktiv Unterstützung leisten. Für die Umsetzung des zentralen Stichprobenplans bei Tieren, insbesondere zur randomisierten Probenziehung, ist Schulungsbedarf erforderlich, der von BfR bzw. FLI zu leisten ist.

Für die Auswahl der Isolate von **klinisch erkrankten Tieren**, die im Rahmen diagnostischer Untersuchungen gewonnen werden, wird das BfR in Zusammenarbeit mit BVL und FLI Kriterien entwickeln. Bereits vorhandene Erfahrungen werden hierbei berücksichtigt.

Bezüglich der Nachweismethodik für Zoonoseerreger in Lebensmittelproben und bei tierischen Proben wird die Qualitätssicherung vom BfR durch Laborvergleichsuntersuchungen gewährleistet. Die Ergebnisse und Probleme sollen zukünftig in Treffen mit den Laboratorien, zu denen das BfR einlädt, besprochen werden.

Die Resistenztestung aller Salmonella- und Campylobacter-Isolate erfolgt am BfR. Eine Rückmeldung der Ergebnisse erfolgt an die Labore bzw. an BVL und FLI, damit diese ihre Berichtspflichten erfüllen können.

Die Verfahren zur automatischen Datenübermittlung werden durch das BVL zur Verfügung gestellt, die inhaltlichen Vorgaben zur Art der Daten werden vom BfR in Zusammenarbeit mit dem BVL und FLI erarbeitet. Für die Einsendung der Isolate bereitet das BfR einen Probenbegleitschein vor.

Die Aus- und Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich der Resistenzsituation und deren Veränderung sowie hinsichtlich Resistenzen gegenüber neuen Substanzen oder neuen Resistenzmechanismen erfolgt am BfR. Hierfür werden die Daten zur Herkunft der Salmonella- und Campylobacter-Isolate aus den Untersuchungseinrichtungen in geeigneter Form vom BVL zur Verfügung gestellt. Die Details der Datenübermittlung müssen noch verbindlich geregelt werden.

Die Berichterstattung im Rahmen der Zoonoserichtlinie erfolgt durch das BfR. Der Bericht wird im Gesamtbericht nach Artikel 9 der Richtlinie 2003/99/EG an die Europäische Kommission bzw. die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) übermittelt.

Von Seiten des BfR kann die Umsetzung des Konzepts in dem erforderlichen Umfang kurzfristig nicht geleistet werden. Deshalb müssen sowohl die Ressourcen im Haus aufgestockt sowie auch kurzfristig externer Sachverstand hinzugezogen werden.

3 Koordinierung

Zur Gewährleistung eines einheitlichen Vorgehens auf nationaler Ebene ist eine zentrale Koordinierung der Überwachungsaktivitäten erforderlich. Die Koordinierung umfasst unter anderem die Festlegung der Datenstruktur, des Datentransfers zur Koordinierungsstelle mit dem Ziel einer zentralen Auswertung und Archivierung, die Erstellung eines bundesweit geltenden Probenahmeplans sowie die Harmonisierung der Probenahme- und Erreger-Nachweisteknik. Für die Koordinierung der verschiedenen Aktivitäten sollte eine permanente Arbeitsgruppe mit Vertretern aus den drei Bundesoberbehörden BfR, BVL und FLI mit regelmäßigen Sitzungen eingerichtet werden.

Zukünftig ist eine enge Zusammenarbeit mit der Humanmedizin mit dem Ziel einer gemeinsamen Bewertung und Berichterstattung aufzubauen. Gemäß Art. 7 Abs. 2 der sog. Zoonoserichtlinie 2003/99/EG ergänzt das Überwachungsprogramm zur Antibiotikaresistenz die gemäß Entscheidung Nr. 2119/98/EG durchgeführte Überwachung von Humanisolaten. Gemäß Art. 3 Abs. 3 dieser Richtlinie hat jeder Mitgliedsstaat sicherzustellen, dass seine für die Anwendung der Richtlinie zuständige(n) Behörde/Behörden gemäß Art. 1 der Entscheidung Nr. 2119/98/EG wirksam und kontinuierlich auf der Grundlage des freien Austauschs allgemeiner Informationen und erforderlichenfalls spezifischer Daten zusammenarbeiten. Hier besteht im Rahmen des Antibiotikaresistenz-Monitorings Regelungsbedarf.