

Stellungnahme des Einzelsachverständigen

Prof. Dr. Mathias Pletz

Deutscher Bundestag
Ausschuss für
Ernährung und Landwirtschaft

Ausschussdrucksache

20(10)40-G

ö. A. "TAMG", 17.10.2022

17. Oktober 2022

für die 18. Sitzung des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft

öffentliche Anhörung

zu:

Gesetzentwurf der Bundesregierung

„Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Tierarzneimittelgesetzes zur Erhebung von Daten über antibiotisch wirksame Arzneimittel und zur Änderung weiterer Vorschriften“
(BT-Drs. 20/3712)

am Montag, dem 17. Oktober 2022,

15:00 Uhr bis 17:00 Uhr

Die an den Deutschen Bundestag übermittelte Ursprungsdatei ermöglichte keine Weiterverarbeitung zu einer barrierefreien Ausschussdrucksache.

Stellungnahme von Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz (Einzelsachverständiger),
Direktor des Instituts für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene des
Universitätsklinikums Jena

für die 18. Sitzung des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft öffentliche

Anhörung zu:

Gesetzentwurf der Bundesregierung

„Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Tierarzneimittelgesetzes zur Erhebung

von Daten über antibiotisch wirksame Arzneimittel und zur Änderung weiterer

Vorschriften“

(BT-Drs. 20/3712)

am Montag, dem 17. Oktober 2022, 15:00 Uhr bis 17:00 Uhr

Fazit

Nach Schätzung einer internationalen Studiengruppe sind weltweit im Jahr 2019 mehr als 4,95 Millionen Menschen mit und 1,27 Millionen Menschen an Infektionen mit multi-resistente Erreger (MRE) verstorben - mehr als im Jahr 2020 durch SARS-CoV2. Bei schweren Infektionen verdoppelt eine zugrundeliegende Antibiotikaresistenz nach einer weiteren Meta-Analyse die Sterblichkeit.

Der vorliegende Gesetzesentwurf zielt darauf ab, den massenweisen Einsatz von Fluorochinolonen, Cephalosporine der 3./4. Generation und Colistin im Rahmen eine Metaphylaxe weiter zu reduzieren. Dies wird begrüßt, da insbesondere Fluorochinolone und Cephalosporine der 3./4. Generation Medikamente sind, die in der Humanmedizin häufig bei schweren Infektionen eingesetzt werden, aber deren Wirksamkeit in den letzten 20 Jahren aufgrund von Resistenzen deutlich abgenommen hat. Dass es einen Eintrag resistenter Stämme und/oder von Resistenzgenen aus der Nutztierproduktion über die Nahrungskette in die Bevölkerung gibt, ist wissenschaftlich unbestritten – das Ausmaß allerdings schwer quantifizierbar und von der Art des Antibiotikums abhängig. Aus Sicht von Experten wäre hier v.a. die Reduktion des Fluorochinolon-Verbrauches zielführend, um die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen zu reduzieren.

Neben der Überwachung der heimischen Nutztierproduktion ist außerdem eine Kontrolle v.a. importierter Lebensmittel Bakterien (insbesondere Geflügel, Meeresfrüchte und Rohkost) auf eine

Kontamination/Kolonisation mit Carbapenemase-bildenden erforderlich - – zumindest temporär im Rahmen von Forschungsprojekten, bis eine ausreichende Datengrundlage existiert, die eine Verordnung ggf. rechtfertigt. Diese Projekte müssen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, da die Ausbreitung von Resistenzen Ausdruck der fortlaufenden bakteriellen Evolution ist, die außerordentlich dynamisch verläuft.

Begründung

Humanmedizinische Relevanz und Krankheitslast von MRE

Nach einer aktuellen Modellierung einer internationalen Studiengruppe sind weltweit im Jahr 2019 mehr als 4,95 Millionen Menschen mit und 1,27 Millionen Menschen an Infektionen mit multi-resistente Erreger (MRE) verstorben, mehr als im Jahr 2020 durch SARS-CoV2 (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Die meisten Menschen starben dabei an Atemwegs-, Bauchraum- und Blutstrominfektionen durch resistente Escherichia coli (ca. 800.000), gefolgt von resistenten Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae und Pneumokokken.

Diese auch „**Stille Pandemie**“ genannte Ausbreitung von MRE verläuft allerdings langsamer und unbemerkter als die engmaschig überwachte COVID-19 Pandemie.

Die WHO hat eine „**Critical Priority List**“ für MRE erstellt, die schwere Infektionen hervorrufen und für die nur noch eine sehr geringe Zahl an Therapieoptionen zur Verfügung steht. Als „Critical Priority“ gelten hier **Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien** und **ESBL-Bildner**, als „High Priority“ MRSA und **Fluorochinolon-resistente gramnegative Bakterien** (Tacconelli et al., 2018).

Eine akute schwere Infektion (= **Sepsis** mit einer Sterblichkeit zwischen 20% bis über 60% bei Fortschreiten zum septischen Schock) wird in der Klinik initial „kalkuliert“ also ohne Kenntnis des Erregers begonnen. Zahlreiche Studien zeigen, dass bei zugrundeliegenden MRE das Risiko einer kalkulierten Fehltherapie erhöht ist und sich konsekutiv die Sterblichkeit bei Sepsis dadurch verdoppelt (Hung et al., 2022).

Vor 10 Jahren wurden in internationalen Sepsis-Leitlinien noch die drei Antibiotika(-klassen): Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporine der 3./4. Generation und Carbapeneme genannt (Dellinger et al., 2013). Aufgrund der Ausbreitung von ESBL Resistenzen werden Cephalosporine der 3./4. Generation mittlerweile nicht mehr für die Initialtherapie Sepsis empfohlen.

Ähnliches gilt auch für die **Isolation von ESBL-kolonisierten Patienten im Krankenhaus**: Bis 2012 wurden Patienten, die mit ESBL-Bildnern kolonisiert waren, noch isoliert. Da mittlerweile jeder 10. Patient, der eingewiesen wird, mit diesen Erregern besiedelt ist – wird eine Isolation, da nicht mehr realisierbar, auch nicht mehr gefordert – wir führen krankenhaushygienisch ein Rückzugsgefecht.

Desweiteren haben Fluorochinolone, früher oft bei schweren Bauchraum- und Harnwegsinfektionen eingesetzt, aufgrund der Resistenzentwicklung viel an Wirksamkeit eingebüßt.

Im Bereich der Humanmedizin wird durch **Antibiotic Stewardship** Strategien versucht, Substanzen mit einem hohen „collateral damage“ Potential zu reduzieren (Friedrichs et al., 2021). Dazu gehören in erster Linie **Fluorochinolone und Ceftriaxon**, die zu einer **Ko-Selektion** von Resistenzen gegen andere Substanzen führen (z.B. auch MRSA und VRE). Aus Sicht der Humanmedizin ist es daher verwunderlich, dass diese Substanzen weiterhin zur Metaphylaxe eingesetzt werden.

MRE Eintrag in die Bevölkerung über die Nahrungsmittelkette

Es ist unbestritten, dass neben der Übertragung von MRE im Krankenhaus und der Selektion von MRE durch unsachgemäßen Einsatz in der Humanmedizin auch der Einsatz in der Tiermedizin und die daraus folgende Übertragung resistenter Stämme oder mobiler Resistenzgene durch Lebensmittel die Zunahme von MRE Infektionen fördert. Allerdings lässt sich der Anteil dieses Eintrages nicht genau beziffern und unterscheidet sich je nach Antibiotikaklasse deutlich.

Auch wenn große klinische Studien fehlen, die den Eintrag von Resistenzen in den Humansektor über Lebensmittel quantifizieren, so gibt es doch Hinweise, dass dieser beträchtlich sein kann:

In einer Studie der Universitätsklinik Leipzig und Jena wurden 225 Menschen untersucht, die in ESBL-Hochinzidenzgebiete reisten (v.a. Südostasien, Südamerika und Afrika). Von diesen waren vor Reiseantritt 7% mit ESBL-bildnern kolonisiert. Bei Rückkehr waren 31% der initial ESBL-negativen Reisenden ESBL-Träger (Lübbert et al., 2015). Da keiner der Studienteilnehmer während der Reise im Krankenhaus behandelt, ist lässt sich die Zunahme der Kolonisation mit ESBL-Bildnern in erster Linie auf Lebensmittel zurückführen.

Desweiteren sind **lebensmittel-assoziierte Ausbrüche durch z.B. Carbapenemase-Bildner in Krankenhäusern** auch in Deutschland beschrieben (Pletz et al., 2018). Bei Ausbrüchen mit Carbapenemase-Bildnern besteht außerdem das Risiko, dass sich die verbreiteten Resistenzgene in anderen Bakterienspezies integrieren (horizontaler Gentransfer) und damit die Epidemiologie einer ganzen Region rasch verändern (Viehweger et al., 2021), ohne dass der Bezug zum initialen Ausbruch auf den ersten Blick erkennbar ist.

Referenzen

- 1) Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399, 629–655.
- 2) Cardoso, T., Ribeiro, O., Aragão, I.C., Costa-Pereira, A., and Sarmiento, A.E. (2012). Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect. Dis.* 12, 375.
- 3) Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Douglas, I.S., Jaeschke, R., et al. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* 41, 580–637.
- 4) Friedrichs, A., Kramme, E., Weis, S., and Pletz, M. (2021). [Antibiotic stewardship : Structure and implementation]. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* 116, 81–92.
- 5) Hung, Y.-P., Lee, C.-C., and Ko, W.-C. (2022). Effects of Inappropriate Administration of Empirical Antibiotics on Mortality in Adults With Bacteraemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 9, 869822.
- 6) Lübbert, C., Straube, L., Stein, C., Makarewicz, O., Schubert, S., Mössner, J., Pletz, M.W., and Rodloff, A.C. (2015). Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 305, 148–156.
- 7) Pletz, M.W., Wollny, A., Dobermann, U.-H., Rödel, J., Neubauer, S., Stein, C., Brandt, C., Hartung, A., Mellmann, A., Trommer, S., et al. (2018). A Nosocomial Foodborne Outbreak of a VIM Carbapenemase-Expressing *Citrobacter freundii*. *Clin. Infect. Dis.* 67, 58–64.
- 8) Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., et al. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 18, 318–327.
- 9) Viehweger, A., Blumenschein, C., Lippmann, N., Wyres, K.L., Brandt, C., Hans, J.B., Hölzer, M., Irber, L., Gatermann, S., Lübbert, C., et al. (2021). Context-aware genomic surveillance reveals hidden transmission of a carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb. Genom.* 7.

