



Regionalkomitee für Europa
61. Tagung

EUR/RC61/14
+ EUR/RC61/Conf.Doc./7

Baku (Aserbaidshan), 12.–15. September 2011

10. Juni 2011

111382

Punkt 6 e) der vorläufigen Tagesordnung

ORIGINAL: ENGLISCH

Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen

Der Strategische Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen wird dem Regionalkomitee zur Annahme vorgelegt. Damit wird an die Dynamik angeknüpft, die durch den Weltgesundheitstag 2011 entstanden ist, dessen Motto lautete: „Wer heute nicht handelt, kann morgen nicht mehr heilen“. Der Gebrauch antimikrobieller Mittel, doch insbesondere ihr übermäßiger Einsatz, aber auch ihr unsachgemäßer oder unzureichender Gebrauch führen oft dazu, dass sich Mikroorganismen durch Mutation, genetische Rekombination und Selektion anpassen und dass sich die resistenten Stämme manchmal in der Bevölkerung, in Gesundheitseinrichtungen oder in der Umwelt durchsetzen. In der Europäischen Region der WHO erschwert die Entstehung von Antibiotikaresistenzen auch die ambulante Behandlung einer Vielzahl häufig vorkommender Infektionen, wie Atemwegs- und Harnwegsinfektionen, sexuell übertragbare Infektionen und durch Nahrungsmittel oder Wasser übertragene Erkrankungen. In manchen Ländern übersteigt die Verwendung von Antibiotika in Tiermedizin, Viehzucht und Landwirtschaft ihre Anwendung beim Menschen und trägt damit zur Entstehung resistenter Bakterien bei, die sich leicht zwischen Menschen, Tieren, Produkten und der Umwelt ausbreiten können.

Heute sterben in 29 Ländern der Region nach Schätzungen jährlich insgesamt 25 000 Menschen an Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien, die meist in Gesundheitseinrichtungen erworben wurden. Antibiotikaresistenzen führen zu einem erheblichen Kostenanstieg für das Gesundheitswesen, der durch längere Krankenhausaufenthalte und höhere Behandlungskosten sowie durch direkte und indirekte Kosten für die Gesellschaft bedingt ist. Darüber hinaus bedroht die Multiresistenz von Bakterien zunehmend den Erfolg zahlreicher alltäglicher medizinischer Interventionen und Diagnoseverfahren, die bis vor kurzem als sicher oder risikoarm galten.

Obwohl die mikrobielle Resistenz gegenüber anderen antimikrobiellen Mitteln wie Antiparasitika und Antiviralia durchaus ein reelles Problem darstellt, lässt sich für die Europäische Region die Schwerpunktlegung auf Antibiotikaresistenzen mit deren hoher Prävalenz und insbesondere der rapiden Ausbreitung von Resistenzen gegen eine Reihe von Reserveantibiotika rechtfertigen, die in Gesundheitseinrichtungen zur Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen verwendet werden – ein Umstand, der dazu führen kann, dass bestimmte Infektionen möglicherweise schon in absehbarer Zeit nicht mehr behandelbar sind.

Zur Bekämpfung der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen sowie zur Verringerung ihrer Folgen werden eine Reihe strategischer Maßnahmen vorgeschlagen. Dazu gehören: die Förderung einer nationalen Abstimmung mit dem Ziel der Umsetzung nationaler Strategiepläne und der Entwicklung von regulatorischen Funktionen und Empfehlungen; die Förderung einer umsichtigen Verwendung von Antibiotika in einer Vielzahl von Sektoren; der Ausbau der Surveillance-Systeme für den Gebrauch von Antibiotika und für resistente Bakterien; und die Sensibilisierung für einen umsichtigen Umgang mit Antibiotika sowie die Tatsache, dass in nächster Zeit keine neuen Antibiotika auf den Markt kommen werden.

Resistenzen von Mykobakterien, wie sie im Falle der multiresistenten und extensiv resistenten Tuberkulose (MDR- bzw. XDR-Tb) auftreten, werden Gegenstand eines separaten Strategiepapiers sein, in dem ähnliche Konzepte wie im Programm zur Bekämpfung der Tuberkulose verwendet werden.

Inhalt

	Seite
Hintergrund	1
Begründung	2
Allgemeine Ziele	3
Strategische Ziele	4
Stärkung der sektorübergreifenden Koordination bei der Eindämmung der Antibiotikaresistenz auf nationaler Ebene	4
Stärkung der Surveillance von Antibiotikaresistenzen	5
Förderung von Strategien für einen vernünftigen Umgang mit Antibiotika und Stärkung der Surveillance des Antibiotikaverbrauchs	6
Stärkung der Infektionsbekämpfung und der Surveillance der Antibiotikaresistenz in Gesundheitseinrichtungen	7
Prävention und Bekämpfung der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Tiermedizin und Landwirtschaft	8
Förderung von Innovation und Forschung in Bezug auf neue Arzneimittel und Technologien	8
Verbesserung von Sensibilisierung, Patientensicherheit und Partnerschaft	10
Überlegungen für Umsetzung und Überwachung	10
Literaturhinweise	11

Hintergrund

1. Schon vier Jahre nach Beginn der Massenproduktion von Penicillin im Jahr 1943 tauchten erste Mikroben mit Resistenzen auf. *Staphylococcus aureus* war das erste Bakterium, das sich erfolgreich an dieses bahnbrechende Antibiotikum angepasst hatte. Die wichtigsten Antriebskräfte für die Entstehung solcher Resistenzen sind die Anwendung von Antibiotika und insbesondere ihr unsachgemäßer Gebrauch. Primär verantwortlich sind dabei folgende Faktoren: ein übermäßiger Gebrauch, vor allem zur Behandlung kleinerer oder gar nicht bakterieller Infektionen oder zur Ausdehnung der Prophylaxe über 24 Stunden hinaus; ein unsachgemäßer Gebrauch infolge einer Fehldiagnose oder mangels Informationen über geeignete Behandlungsalternativen; und eine unzureichende Anwendung aufgrund fehlenden Zugangs oder fehlender finanzieller Mittel zum Abschluss einer Antibiotikabehandlung oder einfach nur einer unzureichenden Einhaltung der vorgeschriebenen Behandlung. Zwar ist die Verwendung von Antibiotika zur Wachstumsförderung bei gesunden Tieren in der Europäischen Union – anders als in anderen Teilen der Region – verboten, doch übersteigt die Verwendung von Antibiotika bei Tieren teilweise ihre Anwendung beim Menschen.

2. Zwar stellt die Resistenz gegenüber Antibiotika, die als antimikrobielle Wirkstoffe mit Wirkung gegen Bakterien definiert sind, die wichtigste Priorität in der Europäischen Region der WHO dar, doch können sich gegen jeden antimikrobiellen Wirkstoff Resistenzen bilden. So können nicht nur Viren Resistenzen gegenüber Antiviralia entwickeln, wie sie etwa bei der antiretroviralen Therapie von HIV/Aids oder der Behandlung von Influenza eingesetzt werden, sondern auch Parasiten gegenüber Antiparasitika wie Artemisinin (gegen Malaria) und Pilze gegenüber Antimykotika resistent werden. Durch den Selektionsdruck kann ein neuer Stamm eines Mikroorganismus entstehen, der gegen antimikrobielle Mittel resistent ist. Um dem weltweiten Handlungsbedarf bei der Eindämmung antimikrobieller Resistenzen in Bakterien, Viren, Parasiten und Pilzen gerecht zu werden, hat die WHO eine globale Strategie der WHO zur Eindämmung antimikrobieller Resistenzen ausgearbeitet, die 2001 veröffentlicht wurde.

3. Seit 1998 sammelt das Europäische Netzwerk zur Überwachung von Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe (EARS-Net), das inzwischen vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) betrieben wird, Informationen aus allen EU-Staaten. Der Anteil der *S.-aureus*-Stämme mit Resistenzen gegenüber Methicillin (methicillin-resistenter *S. aureus* – MRSA) liegt in manchen Mitgliedstaaten bei fast 50% und erreicht in einigen anderen EU-Staaten über 25%. Resistenzen gegenüber gramnegativen Bakterien wie *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* sind in Süd- und Osteuropa rapide auf dem Vormarsch. In den EU-Ländern sowie Norwegen und Island sterben nach Schätzungen jedes Jahr ca. 25 000 Patienten an Infektionen mit einer begrenzten Zahl resistenter Bakterien; die Mehrkosten für die Gesundheitsversorgung belaufen sich auf ca. 0,9 Mrd. € Aus Informationen von der inzwischen ebenfalls vom ECDC betreuten Europäischen Überwachung des Verbrauchs antimikrobieller Mittel (ESAC) geht hervor, dass der Antibiotikaverbrauch in den östlichen und südlichen EU-Ländern deutlich höher ist als in den nördlichen, was den Vormarsch von Arzneimittelresistenzen begünstigt. Über die Resistenzen und den Antibiotikaverbrauch in anderen Ländern der Europäischen Region ist weit weniger bekannt, doch einige Mitgliedstaaten (u. a. Kroatien, Russische Föderation, Türkei) haben bei der Surveillance der Antibiotikaresistenzen Fortschritte erzielt und Studien vorgelegt, in denen die Prävalenz von MRSA teilweise auf über 30% beziffert wird.

4. In den letzten 30 Jahren sind nur zwei Klassen neuartiger Antibiotika auf den Markt gekommen: Oxazolidinone und zyklische Lipopeptide; beide werden gegen grampositive bakterielle Infektionen eingesetzt. Gegen gramnegative Bakterien wie *E. coli* und *K. pneumoniae* wurden keine neuen Medikamente mehr auf den Markt gebracht. Da die Krankenhäuser oft nicht

über eine geeignete Laborinfrastruktur für die Durchführung von Antibiotika-Sensitivitätstests verfügen, werden viele Infektionen ohne die nötigen Informationen über die geeignetste medikamentöse Therapie behandelt. Reserveantibiotika wie Carbapeneme können nicht mehr zur Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen verwendet werden, wenn die fraglichen Bakterien neue Gene erwerben, die das Enzym Carbapenemase produzieren, wie etwa bei dem vor kurzem entdeckten Erreger NDM-1 (Neu-Delhi-Metallo-Beta-Laktamase-1), der in *E. coli* and *K. pneumoniae* nachgewiesen wurde. Diese Enterobakterien sind auch bei Tieren verbreitet und verdeutlichen die Wichtigkeit einer Schnittstelle Mensch-Tier sowie die Notwendigkeit integrierter Surveillance-Systeme zur Überwachung von Entstehung und Ausbreitung bakterieller Resistenzen.

5. In einigen Ländern übersteigt die Verwendung von Antibiotika in Tiermedizin, Viehzucht und Landwirtschaft ihre Anwendung beim Menschen und wurde als mögliche Ursache für die Entstehung antibiotikaresistenter Bakterien ausgemacht, die auch auf den Menschen übertragen werden können.

6. Es hat sich gezeigt, dass bei Durchführung eines breiten Spektrums geeigneter Maßnahmen eine Reduzierung der Prävalenz antibiotikaresistenter Bakterien möglich ist, indem gegen den übermäßigen Einsatz von Antibiotika bzw. ihren unsachgemäßen Gebrauch in allen betroffenen Bereichen vorgegangen wird. Dies ist in einigen Teilen der Europäischen Region, insbesondere in den Ländern Nordeuropas, ausreichend dokumentiert. Deshalb sind im Hinblick auf einen strategischen Aktionsplan die folgenden Aspekte besonders wichtig: die zunehmende Nutzung von Antibiotika in Gesundheitswesen, Tiermedizin und Landwirtschaft; der zunehmende Verlust von Reserveantibiotika; die Zunahme lebensbedrohlicher bakterieller Infektionen in Gesundheitseinrichtungen, die in Verbindung mit anderen nosokomialen Infektionen zu einer Zunahme von Morbidität, Mortalität und Kosten führen; die Erkenntnis, dass in absehbarer Zeit nicht mit neuen Antibiotika zu rechnen ist; und die Beobachtung, dass eine Reihe geeigneter Maßnahmen wirksam zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen beitragen können.

Begründung

7. Die Problematik der antimikrobiellen Resistenz wurde erstmals Anfang der 1970er Jahre thematisiert. Die erste Resolution der Weltgesundheitsversammlung, in der ein umsichtiger Umgang mit Arzneimitteln (einschließlich Antibiotika) gefordert wurde, stammt aus dem Jahr 1984. Seitdem wurde in mehreren anderen Resolutionen der Weltgesundheitsversammlung auf antimikrobielle Resistenzen hingewiesen, und in der im Jahr 2001 veröffentlichten Globalen Strategie der WHO zur Eindämmung antimikrobieller Resistenzen werden die wichtigsten Handlungslinien für die Bereiche Surveillance, Prävention und Krankheitsbekämpfung skizziert. Ihr folgte 2005 die Resolution WHA58.27, in der die Länder aufgefordert wurden, ihre Maßnahmen gegen die wachsende Bedrohung durch antimikrobielle Resistenzen zu verbessern. Jedoch ist nicht genug geschehen, um die Globale Strategie umzusetzen, und der Handlungsappell hat für die meisten Mitgliedstaaten der WHO in aller Welt nach wie vor Gültigkeit.

8. In der Europäischen Region der WHO haben die EU-Länder als Reaktion auf die 2001 veröffentlichte Empfehlung des Rates zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin nationale Aktionspläne ausgearbeitet. In jüngster Zeit haben während der Ratspräsidentenschaften Schwedens (2009), Spaniens und Belgiens (2010) Experten Wege für die Umsetzung der Globalen Strategie der WHO sondiert, u. a. durch innovative Anreize zur Förderung der Erforschung neuer, wirksamer Antibiotika.

9. In vielen Ländern der Europäischen Region befinden sich die Gesundheitssysteme aber noch in unterschiedlichen Phasen der Reform und des Übergangs, so dass mit wenigen Ausnahmen die Investitionen überwiegend in die kurative Versorgung geflossen sind. Für

die Regulierung einer umsichtigen Verwendung von Antibiotika ist bisher noch nicht genug getan worden, ebenso wenig für die Ausarbeitung allgemeiner Leitlinien für die Verwendung von Antibiotika in der ambulanten und stationären Versorgung. Eine Reihe von Ländern verfügen immer noch nicht über ein System für die Surveillance von Antibiotikaresistenzen, Antibiotikagebrauch und Krankenhausinfektionen, und es gibt immer noch kaum Zugang zu Sensitivitätstests für eine Optimierung des Antibiotikaeinsatzes, selbst bei lebensbedrohlichen Blutvergiftungen und Atemwegsinfektionen. Nosokomiale Infektionen sind eine zusätzliche Antriebskraft bei der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen. Im Rahmen der Prävention müssen Infektionsschutzmaßnahmen eingeführt werden; für Gesundheitseinrichtungen sollten weitere Leitlinien für den Gebrauch von Antibiotika ausgearbeitet werden; und wirksame Maßnahmen, wie etwa strenge Auflagen in Bezug auf Handhygiene, müssen in vollem Umfang umgesetzt werden. Es gibt nur wenig Aufklärung über den umsichtigen Umgang mit Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin sowie in anderen gesundheitsbezogenen Berufen. Dies führt zu Überverschreibung und Missbrauch. Eine weitere Herausforderung bei der Bekämpfung bzw. Prävention bakterieller Infektionen ist das Fehlen neuer Medikamente.

10. Das Problem der Antibiotikaresistenz wird in vielen Ländern nach wie vor vernachlässigt, teilweise aufgrund der Tatsache, dass es nicht mittels systematischer Surveillance-Systeme dokumentiert wird. Die wachsenden Wechselbeziehungen zwischen den Ländern und die Globalisierung des Handels und des Reiseverkehrs haben das Risiko der Einschleppung von Bakterien oder Genen, die eine wirksame Behandlung oder die Prävention bakterieller Infektionen gefährden, erhöht. Umso wichtiger sind deshalb internationale Normen und ein grenzüberschreitender Datenaustausch unter Nutzung der Internationalen Gesundheitsvorschriften als Mechanismus für die Meldung neuer Gefahren für die öffentliche Gesundheit, die sich aus bakteriellen Resistenzen gegen Antibiotika ergeben.

11. Vor diesem Hintergrund schlug eine aus 16 Experten aus der Europäischen Region bestehende Beratergruppe der WHO auf einer Tagung im August 2010 sieben Ziele für einen künftigen strategischen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen in der Europäischen Region vor.

Allgemeine Ziele

12. Die allgemeinen Ziele des Strategischen Aktionsplans sind:

- Senkung der durch Antibiotikaresistenz bedingten Morbidität und Mortalität und der damit verbundenen direkten und indirekten Kosten;
- Förderung der Einrichtung nationaler Koordinationsmechanismen sowie der Ausarbeitung nationaler Aktionspläne, in denen der erforderliche sektorübergreifende Sachverstand für die Prävention, Bekämpfung und Eindämmung von Antibiotikaresistenzen herangezogen wird;
- Förderung der umsichtigen Verwendung von Antibiotika sowie einer systematischen Durchführung von Infektionsschutzmaßnahmen zur Prävention bzw. Behandlung bakterieller Infektionen in Gesundheitseinrichtungen;
- Förderung der konsequenten Berücksichtigung der Zusammenhänge zwischen bakterieller Resistenz und dem Einsatz von Antibiotika bei Menschen und Tieren, einschließlich der Auswirkungen auf die Nahrungskette;
- nähere Prüfung und Umsetzung wirksamer Konzepte für Lehrpläne in Bezug auf eine umsichtige Verwendung von Antibiotika an Fakultäten für Human- und Tiermedizin sowie Biowissenschaften;

- Sensibilisierung der Allgemeinheit für die Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen und den Verlust wirksamer Antibiotika zur Behandlung lebensbedrohlicher Infektionen;
- Anerkennung der Notwendigkeit innovativer Verfahren für Finanzierung und Vermarktung im Hinblick auf die Entwicklung neuer Arzneimittel gegen bakterielle und andere vorrangige Infektionen;
- Förderung der Einbeziehung von Interessengruppen für Patientensicherheit und von anderen Partnern bei Maßnahmen auf allen Ebenen, die zur Vorbeugung gegen Infektionen und zur Senkung der Nachfrage nach Verschreibungen beitragen können.

Strategische Ziele

13. Die nachfolgenden sieben strategischen Ziele sollen nationalen Regierungen als Orientierungshilfe bei der Bewältigung der komplexen Einflussfaktoren dienen, die mit der bakteriellen Resistenz und ihrer Hauptursache, der Verwendung von Antibiotika (und insbesondere ihrem übermäßigen und unsachgemäßen Gebrauch), verbunden sind. Dabei werden die fachlichen, finanziellen, regulatorischen, informations- und verhaltensbezogenen Aspekte berücksichtigt, die Bestandteil umfassender nationaler Aktionspläne sein müssen. Der strategische Aktionsplan für die Europäische Region soll politischen Entscheidungsträgern und anderen maßgeblichen Akteuren auf nationaler Ebene als ein anfänglicher Orientierungsrahmen dienen, an dem sie nationale Aktionspläne, Leitlinien, Rechtsvorschriften und organisatorische Modalitäten ausrichten können. Antibiotikaresistenz ist ein Querschnittsthema, und Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung machen eine aktive Beteiligung einer Vielzahl nationaler und teilweise internationaler Partner, Interessengruppen oder Experten erforderlich.

14. Diese Ziele verdeutlichen weiter die Notwendigkeit, die zugrunde liegenden Ursachen der Antibiotikaresistenz besser zu verstehen und die nötigen Laborkapazitäten für die Beobachtung nationaler Trends in Bezug auf Antibiotikaresistenz zu entwickeln; dies gilt insbesondere für lebensbedrohliche Infektionen, aber auch mit Blick auf neu entstehende Resistenzmechanismen, die weitere Auswirkungen auf die Behandlung bzw. Prävention bakterieller Infektionen im ambulanten Bereich haben können. Diese Systeme zur Beobachtung und Überwachung sollten auch mit Mechanismen für die grenzüberschreitende Meldung von Antibiotikaverbrauch und Antibiotikaresistenzen verknüpft werden, da die Globalisierung von Reiseverkehr und Handel die Ausbreitung solcher Resistenzen begünstigt.

Stärkung der sektorübergreifenden Koordination bei der Eindämmung der Antibiotikaresistenz auf nationaler Ebene

15. Jeder Mitgliedstaat sollte einen dauerhaften sektorübergreifenden, interdisziplinären und allumfassenden nationalen Ausschuss einrichten, der folgende Aufgaben erfüllen soll: Beobachtung der Risiken und der Folgen der Antibiotikaresistenz für die öffentliche Gesundheit in allen Bereichen und Empfehlung von Lösungskonzepten; Sicherstellung des politischen Willens zu nationalen Strategien zur Eindämmung der Antibiotikaresistenz; Erstellung fachlicher Leitfäden für Analysen, Normen, Leitlinien, Vorschriften, Schulungen und Aufklärungsmaßnahmen auf nationaler Ebene; und Koordinationsfunktion, sofern erforderlich. Neben Repräsentanten der zuständigen staatlichen Ressorts sollten in dem Ausschuss auch nationale Berufsverbände und Behörden sowie führende wissenschaftliche Einrichtungen vertreten sein. Der Ausschuss ist von entscheidender Bedeutung für die Abstimmung und Ausarbeitung eines umfassenden nationalen Aktionsplans, und seine Arbeit könnte über den Bereich Antibiotikaresistenz auf den gesamten Themenkomplex der antimikrobiellen Resistenz ausgeweitet werden, zu dem auch Antiviralia, Antiparasitika und Antimykotika gehören.

Bewährte Praktiken

Das Hauptziel der Arbeitsgruppe Antibiotikapolitik (SWAB) in den Niederlanden (<http://www.swab.nl/english>) besteht darin, zur Eindämmung antimikrobieller Resistenzen und zur Begrenzung der wachsenden Kosten des Antibiotikagebrauchs beizutragen. SWAB wurde 1996 als Initiative der Gesellschaft für Infektionskrankheiten sowie der Berufsverbände von medizinischen Mikrobiologen und Krankenhauspharmazeuten gegründet. Die Arbeitsgruppe hat einen Vorsitzenden und 14 weitere Mitglieder, die u. a. die Bereiche Infektionskrankheiten, Mikrobiologie, Krankenhauspharmazie, Allgemeinmedizin, Pädiatrie, Epidemiologie und Veterinärbiologie vertreten. Die Zielsetzung der Arbeit von SWAB besteht darin, durch Erstellung von Leitlinien, Durchführung von Schulungsmaßnahmen und den Aufbau einer geregelten Surveillance von Antibiotikaresistenzen den Gebrauch von Antibiotika zu optimieren.

Die Arbeitsgruppe hat eine Reihe von Leitlinien zur Behandlung verschiedener bakterieller Infektionen mit Antibiotika herausgegeben, von denen einige in englischer Sprache veröffentlicht wurden. Wissen über Antibiotika und ihren sachgemäßen Gebrauch kann zur Bekämpfung von Resistenzen beitragen.

Die Arbeitsgruppe entwickelt derzeit ein interaktives, webgestütztes Schulungsprogramm für die medizinischen Berufe, das mit Fallstudien arbeitet. Für das erfolgreiche Absolvieren des Programms gibt es Punkte für medizinische Fortbildung.

Viele andere Länder verfügen über ähnliche Ausschüsse, die über die Umsetzung der nationalen Handlungskonzepte wachen und fachliche Leitlinien veröffentlichen.

Stärkung der Surveillance von Antibiotikaresistenzen

16. Mit nationalen Surveillance-Systemen, die sich an internationalen Normen orientieren, sollten einschlägige Daten über das Auftreten von Resistenzen bei einschlägigen Erregern sowie etwaige Trends auf diesem Gebiet erfasst, analysiert und gemeldet werden; dies betrifft auch Warnungen bei Entdeckung einer neu entstandenen Resistenz. Als Informationsquellen sollten klinische Labore an Krankenhäusern und privaten Kliniken, Forschungslabore von Universitäten und Lebensmittelabore herangezogen werden. Den nationalen Gesundheitsbehörden stehen verschiedene bereits bestehende Meldesysteme (z. B. WHONET) und spezielle Instrumente und Normen zur Verfügung, mit denen sie Surveillance betreiben und zu regionalen Datenbanken wie EARS-Net beitragen können.

Bewährte Praktiken

*In dem vom ECDC in Stockholm koordinierten Europäischen Netzwerk zur Überwachung von Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe (EARS-Net) (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>) werden Daten aus 27 EU-Mitgliedstaaten sowie Island und Norwegen erfasst. Beobachtet werden insgesamt sieben invasive Erreger, die für die öffentliche Gesundheit von Bedeutung sind: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.*

Die nationalen Netzwerke in diesen 29 Ländern erfassen systematisch Daten aus klinischen Laboren in den jeweiligen Ländern. Insgesamt gibt es heute mehr als 900 Labore, die für 1400 Krankenhäuser tätig sind. Die daraus resultierende Datenbank enthält Daten von fast 400 Mio. Menschen und liefert nicht nur nationale Daten und Trends für resistente Bakterien, sondern auch vergleichbare Daten für weite Teile der Europäischen Region der WHO. Sie ist für Politiker, Ärzte, Wissenschaftler und die Allgemeinheit eine wichtige Informationsquelle über Antibiotikaresistenz.

In dem Bericht des EARS-Net von 2009 werden folgende inhaltliche Eckpunkte genannt:

- *Zwischen 2002 und 2009 wurde eine signifikante **Zunahme** der Antibiotikaresistenz bei *E. coli* beobachtet, was auf eine Mehrbelastung durch die Krankheit und eine Abnahme der Antibiotika-Sensitivität hindeutet.*
- *Ein unterschiedlicher Trend zeichnete sich für *S. aureus* ab, nämlich eine signifikante **Abnahme** des Anteils der methicillin-resistenten Stämme trotz eines Anstiegs der Zahl der gemeldeten Blutvergiftungen um 38%. Dies kann in einigen Ländern auf die Wirkung von Infektionsschutzprogrammen in Gesundheitseinrichtungen zurückzuführen sein.*

Förderung von Strategien für einen vernünftigen Umgang mit Antibiotika und Stärkung der Surveillance des Antibiotikaverbrauchs

17. Der übermäßige, unzureichende oder unsachgemäße Gebrauch von Antibiotika in der primären Gesundheitsversorgung und in Krankenhäusern trägt in wesentlichem Maße zur Entstehung von Resistenzen bei. In einigen Teilen der Region spielen auch die unzureichende Qualität von Antibiotika oder ihr rezeptfreier Verkauf oder der Kauf unvollständiger Behandlungsgänge oder des falschen Antibiotikums eine erhebliche Rolle. Für diesen Bereich sollte eine nationale staatliche Behörde oder Dienststelle oder ein entsprechender Koordinationsmechanismus vorhanden sein, der Systeme für die Surveillance des Antibiotikaverbrauchs einrichtet, nationale Leitlinien für einen umsichtigen Umgang mit Antibiotika erstellt und nationale Rechtsvorschriften für deren Einhaltung ausarbeitet. Empfehlungen von medizinischen oder gesundheitsbezogenen Lehreinrichtungen sind insofern eine effektive Investition in die Zukunft, als sie zu einer Abnahme der Verschreibung von Antibiotika führen dürften. Der rezeptfreie Verkauf über den Ladentisch sollte bekämpft werden, und die Apotheker sollten über die Bedeutung von Qualität und Dosierung sowie über die alarmierende Entwicklung der bakteriellen Resistenzen informiert werden. In Gesundheitseinrichtungen können Pharmazeuten eine wichtige Rolle bei der Optimierung der Antibiotikabehandlung und der Verbreitung von Leitlinien für die Standard-Behandlung spielen.

Bewährte Praktiken

In Belgien hat der Koordinierungsausschuss für die Antibiotikapolitik (BAPCOC) (<http://www.bapcoc.be/>) seit 2000 landesweite Medienkampagnen für eine umsichtige Verwendung von Antibiotika in der Allgemeinmedizin und in der Bevölkerung organisiert und auch konkrete Maßnahmen zur Einrichtung von Surveillance-Systemen, zur Verbesserung der gesetzlichen Bestimmungen für die Krankenhaushygiene und zur Ausarbeitung konkreter Leitlinien für die Prävention und Behandlung bakterieller Infektionen ergriffen. Diese Kampagnen haben zu einem stetigen Rückgang der Verwendung von Antibiotika in der ambulanten Versorgung (ca. 6,2% pro Jahr) geführt. Die sachgemäße Anwendung von Antibiotika wird auch durch die Verfügbarkeit von Leitlinien des BAPCOC und einen im Taschenbuchformat gehaltenen Leitfaden für die Antibiotikaverschreibung begünstigt. Die Resistenzen bei Streptokokken nehmen stetig ab. Ähnliche Kampagnen wurden u. a. in Frankreich, Polen, Spanien und dem Vereinigten Königreich mit Erfolg durchgeführt.

Stärkung der Infektionsbekämpfung und der Surveillance der Antibiotikaresistenz in Gesundheitseinrichtungen

18. Der intensive Einsatz von Antibiotika in Gesundheitseinrichtungen, oftmals ohne Bestätigung der Antibiotika-Sensitivität aus dem Labor, führt nicht selten zur Entstehung antibiotikaresistenter Bakterien. Durch einen unzureichenden Infektionsschutz entstehen oft Chancen für eine Übertragung unter Patienten und Mitarbeitern von Krankenhäusern. Die Vorbeugung gegen nosokomiale Infektionen sollte in den Krankenhäusern durch Arbeitsgruppen für Infektionsschutz und Surveillance vorangetrieben werden, die für eine umsichtige Verwendung von Antibiotika eintreten und darüber wachen und die das Auftreten nosokomialer Infektionen wie Blutvergiftungen oder Infektionen am Operationstisch oder auf Intensivstationen analysieren. Solche Arbeitsgruppen sollten bei der Führung von Krankenhäusern und anderen Gesundheitseinrichtungen eine Schlüsselposition innehaben und auch andere Maßnahmen zur Krankheitsprävention vorantreiben, etwa Impfmaßnahmen, Aktionen für eine bessere Handhygiene und andere Infektionsschutzmaßnahmen.

Bewährte Praktiken

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) sind schwer zu behandelnde nosokomiale Bakterien, die bei Menschen zu Infektionen führen, insbesondere in Verbindung mit zusätzlichen, für Gesundheitseinrichtungen typischen Risikofaktoren bzw. Verstößen gegen den Infektionsschutz, z. B. Verwendung von perkutanen Leitungen und Kathetern, höheres Alter, Krankenhausaufenthalt und Antibiotikatherapie in jüngster Zeit oder Zugehörigkeit zu einer spezifischen Risikogruppe. MRSA sind gegen eine große Gruppe von Antibiotika namens Beta-Laktame, zu der auch die Penicilline und die Cephalosporine gehören, resistent. Der Anteil der MRSA an allen Infektionen mit S. aureus beträgt in zehn der insgesamt 28 Länder, die am Europäischen Netzwerk zur Überwachung von Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe (EARS-Net) beteiligt sind, über 25%. Doch durch nationale Anstrengungen im Bereich des Infektionsschutzes, einschließlich Handhygiene und anderer Eindämmungsmaßnahmen, konnte die Ausbreitung von Resistenzen gestoppt und der Trend oft sogar umgekehrt werden. Mit einer derartigen Kombination von Maßnahmen konnte in den vergangenen Jahren in Frankreich, Irland, Lettland, Österreich und dem Vereinigten Königreich ein nachhaltiger Rückgang der Zahl der MRSA-Infektionen erreicht werden.

Prävention und Bekämpfung der Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Tiermedizin und Landwirtschaft

19. Die Schnittstelle zwischen Mensch und Tier ist für die öffentliche Gesundheit von wesentlicher Bedeutung. In einigen Ländern werden Antibiotika in der Tiermedizin nicht nur für therapeutische Zwecke, sondern auch zur Prophylaxe und zur Wachstumsförderung eingesetzt. So können resistente Bakterien bei Tieren entstehen und sich auf direktem oder indirektem Wege auf den Menschen ausbreiten. Antibiotikaresistenz hat auch Auswirkungen auf die Lebensmittelsicherheit, da resistente Bakterien und Resistenzgene sich über die Nahrungskette von zur Nahrungsmittelerzeugung genutzten Tieren auf den Menschen ausbreiten können. So besteht etwa ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Antibiotikaeinsatz bei Zuchtieren und Resistenzen bei Salmonellen und Campylobacter, und durch resistente Bakterien verursachte lebensmittelbedingte Erkrankungen beim Menschen sind bestens dokumentiert. Die Tierärzte und die für Veterinärmedizin und Lebensmittelsicherheit zuständigen nationalen Behörden spielen eine zentrale Rolle bei der Gewährleistung einer umsichtigen Verwendung von Antibiotika in Viehzucht und Tiermedizin sowie bei der Propagierung wirksamer Hygiene- und Infektionsschutzmaßnahmen mit dem Ziel, den Bedarf an Antibiotika zu senken. Darüber hinaus sollte der Gebrauch von Antibiotika zur Wachstumsförderung eingestellt werden, und Antibiotika sollten für Tiere nur noch auf Verschreibung erhältlich sein. Für die Surveillance der Antibiotikaresistenz (bei Menschen, Tieren und Lebensmitteln) und der Verwendung von Antibiotika bei Tieren in der Nahrungsmittelerzeugung sollten integrierte Systeme eingerichtet werden.

Bewährte Praktiken

In der Europäischen Union ist die Verwendung von Antibiotika zur Wachstumsförderung bereits seit 2006 verboten. So konnte etwa in Dänemark nachgewiesen werden, dass es möglich ist, die Verwendung von Antibiotika zur Wachstumsförderung einzustellen und die Gefährdung der menschlichen Gesundheit zu reduzieren, ohne dass die Gesundheit der Tiere oder die Nahrungsmittelerzeugung darunter leiden. In Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden, die allesamt über weitreichende Konzepte zur Einschränkung des Antibiotikaeinsatzes sowie über eine lange Tradition in der Prävention von Tierseuchen verfügen, werden Antibiotika von Tierärzten relativ selten eingesetzt. Dies zeigt, dass sich die Verwendung von Antibiotika in der Fleischproduktion begrenzen lässt, wenn bestimmte Grundsätze einer umsichtigen Verwendung eingehalten werden. In der Aquakultur, etwa bei der Lachszucht in Norwegen, konnten durch Einführung wirksamer Impfstoffe und die Verbesserung der Umweltbedingungen der Bedarf an Antibiotika und damit ihr Einsatz erheblich reduziert werden.

Förderung von Innovation und Forschung in Bezug auf neue Arzneimittel und Technologien

20. Antibiotikaresistenzen sind auf dem Vormarsch; gleichzeitig sind nur sehr wenige neue Antibiotika in der Entwicklung. In den vergangenen 30 Jahren sind nur zwei Klassen wirklich neuartiger Antibiotika auf den Markt gekommen: Oxazolidinone und zyklische Lipopeptide; beide werden zur Behandlung grampositiver bakterieller Infektionen eingesetzt. Da Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) und Carbapenemasen zunehmend zur Bildung von Resistenzen führen, ist die Behandlung gramnegativer Infektionen schwieriger geworden, weil einige Erreger eine „Pan-Resistenz“ gegen alle bekannten Klassen von Antibiotika entwickelt haben. Aufgrund des Fehlens neuer Klassen von Antibiotika und der gleichzeitigen verstärkten Resistenzbildung ist es dringend notwendig, den Gebrauch von Antibiotika zu reduzieren, den Infektionsschutz zu verbessern und durch Verbesserung der Erstdiagnose bakterieller Infektionen den Bedarf an Antibiotikaverschreibungen deutlich zu senken. Über bakterielle Resistenzen werden heute zunehmend wissenschaftliche Informationen verfügbar, und internationale Surveillance-

Netzwerke sollten es ermöglichen, den Informationsaustausch weiter zu verbessern und damit die vielversprechendsten Forschungsbereiche für die Bekämpfung von Arzneimittelresistenzen zu bestimmen. Es ist bemerkenswert, dass ein Ansatz mit mehreren antimikrobiellen Komponenten die Entstehung bakterieller Resistenzen wirksam reduziert und sich positiv auf die Therapiebefolgung unter den Patienten auswirkt.

21. Die Komplexität der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten und die fehlenden finanziellen Anreize sind ernste Hindernisse für eine baldige Markteinführung wirksamer neuer Antibiotika. Die Schätzungen hinsichtlich der Kosten für die Markteinführung eines neuen chemischen Wirkstoffs reichen von 0,5 bis 2 Mrd. US-\$, dagegen werden die Kosten für eine jüngst begonnene öffentlich-private Partnerschaft zur Entwicklung eines neuen Antituberkulotikums auf 76 bis 115 Mio. US-\$ geschätzt.

22. Bei der Erforschung neuer antimikrobieller Mittel sowie eines sinnvolleren Einsatzes verfügbarer oder älterer Antibiotika und zugänglicher Technologien, insbesondere im Bereich der diagnostischen Sensitivitätstests und der patientennahen Labordiagnostik, müssen Regierungen und wissenschaftliche Netzwerke eine aktive Rolle spielen. Nationale und internationale Sonderarbeitsgruppen mit Vertretern von Regierungen, Wissenschaft, Gesundheitssystemen, Privatwirtschaft und Entwicklungsorganisationen sollten sich gemeinsam mit Anforderungen und Lösungsansätzen in Bezug auf neue Klassen von Antibiotika sowie auf Diagnoseverfahren für eine effektivere Bestimmung der Infektionsursachen befassen.

Bewährte Praktiken

In jüngster Zeit wurden im Rahmen der EU-Ratspräsidentschaften Schwedens (2009), Spaniens und Belgiens (2010) besondere Veranstaltungen organisiert, deren Gegenstand die Notwendigkeit der Schaffung von Anreizen und der Förderung von Innovation in Bezug auf neue Antibiotika sowie der Erforschung neuer Diagnoseverfahren war. Während der schwedischen Präsidentschaft im Jahr 2009 wurden in Zusammenarbeit mit einer Reihe von europäischen Organisationen, einem unabhängigen globalen Netzwerk für gemeinsames Handeln im Bereich der Antibiotikaresistenz (ReAct) und dem Europäischen Observatorium für Gesundheitssysteme und Gesundheitspolitik Anreize und Konzepte für die Förderung von Innovation in der Antibiotikaforschung untersucht. Dabei wurden fünf grundlegende negative Anreize für die Entwickler neuer Arzneimittel ermittelt: die Existenz von Generika; die Notwendigkeit der Thematisierung eines sparsamen Umgangs mit neuen Arzneimitteln; die begrenzte Lebensdauer und das begrenzte Verkaufsvolumen von Antibiotika; die Entstehung von Resistenzen noch vor der Markteinführung der Medikamente; und die Rolle von Preisgestaltung und Kostenerstattung. Der Bericht der Konferenz „Innovative Anreize für wirksame Antibakterika“ bietet Antworten auf die Frage, wie Regierungen, Privatwirtschaft und Wissenschaft gemeinsam darauf hinarbeiten können, die derzeitige Lücke zwischen resistenten Organismen und der Entwicklung neuer Antibiotika zu schließen.

Durch zuverlässige Diagnosetests kann die sinnvolle Verschreibung antimikrobieller Mittel deutlich verbessert und die Zahl unzureichender, allein auf klinische Bewertungen gestützter Verschreibungen reduziert werden. So hat beispielsweise das Sonderprogramm der WHO zur Forschung und Ausbildung auf dem Gebiet der Tropenkrankheiten (TDR) zusammen mit der Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) eine Feldevaluation von Schnelltests für Malaria unterstützt. Das von der Europäischen Union finanzierte Projekt „Happy Audit“ (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield and Use of Anti-microbial Drugs in the Treatment of Respiratory Tract Infection) zielt ebenfalls darauf ab, durch Bereitstellung patientennahe Labordiagnostik bei Atemwegsinfektionen die Zahl der Verschreibungen zu senken.

Verbesserung von Sensibilisierung, Patientensicherheit und Partnerschaft

23. Eine erfolgreiche Eindämmung der Antibiotikaresistenz erfordert letztendlich von den Anbietern von Gesundheitsleistungen mehr Sachkompetenz und Verantwortungsbewusstsein bei der Verschreibung und Abgabe von Antibiotika und ist auch von der Therapiebefolgung durch die Patienten abhängig. Mit nationalen Kampagnen zur Aufklärung und Herbeiführung von Verhaltensänderungen und mit verschiedenen Sensibilisierungsprogrammen sollten alle Betroffenen und die Allgemeinheit vorausschauend in die Anstrengungen zur Eindämmung der Antibiotikaresistenz eingebunden werden. Die komplexen Zusammenhänge zwischen Antibiotikaresistenz und dem Einsatz antimikrobieller Mittel machen die Sensibilisierung eines breiten Spektrums von Partnern und Bündnissen erforderlich. Auch die Zusammenarbeit zwischen der WHO, den nationalen Referenzzentren, den WHO-Kooperationszentren und der Europäischen Kommission und ihren Dienststellen wie dem ECDC, der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wird eine wesentliche Rolle spielen. Auch fachliche und wissenschaftliche Netzwerke, Berufsverbände, Entwicklungsorganisationen, die pharmazeutische Industrie, die Privatwirtschaft, Patientengruppen und eine Vielzahl anderer Akteure aus verschiedenen Sektoren müssen ihr Bewusstsein in Bezug auf Antibiotikaresistenz schärfen.

Bewährte Praktiken

Das Thema des Weltgesundheitstages 2011 trägt der dringenden Notwendigkeit Rechnung, angesichts der Entstehung antimikrobieller Resistenzen und der fehlenden Entwicklung neuer Arzneimittel zu handeln. Mit einem neu entwickelten Kommunikationsplan sollen fünf Interessengruppen stärker für ihre mögliche Rolle bei der Umkehr dieser Trends sensibilisiert werden. Jede dieser Gruppen kann etwas bewirken: Politische Entscheidungsträger können nach einer Bestandsaufnahme der Situation auf nationaler Ebene Aktionspläne entwickeln; Ärzte, Zahnärzte, Pharmazeuten und Tierärzte können durch ihre Verschreibungspraxis bzw. die umsichtige Verwendung von Antibiotika etwas verändern; die pharmazeutische Industrie kann zur Entwicklung neuer Arzneimittel und Diagnostika beitragen; und Fleischindustrie und Landwirtschaft können durch Reduzierung des Antibiotikaeinsatzes, insbesondere zur Wachstumsförderung, ihren Beitrag leisten. Schließlich kann auch die Öffentlichkeit etwas beitragen: durch ein besseres Verständnis, wann und wie ein ausgewogener Einsatz von Antibiotika erfolgen sollte, wann diese unbedingt erforderlich sind und wann auf sie verzichtet werden sollte.

Interessengruppen für Patientensicherheit haben in vielen Ländern zu Verhaltensänderungen bei Patienten wie auch bei Gesundheitsfachkräften beigetragen, da es belegt ist, dass Patienten, die Antibiotika verlangen, dreimal häufiger ein Rezept erhalten. Handhygiene ist die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung von nosokomialen Infektionen. Zu der Globalen Herausforderung Patientensicherheit der WHO gehörte auch eine Kampagne mit dem Slogan „Clean Care is safer care“, und es wurden neue Leitlinien zu Verhaltensänderungen bei der Handhygiene propagiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass in Gesundheitseinrichtungen, in denen den Patienten bei der Einweisung empfohlen wurde, das Gesundheitspersonal stets an das Händewaschen zu erinnern, der Gebrauch von Seife um 34% zunahm (auf 94%).

Überlegungen für Umsetzung und Überwachung

24. Da die Bekämpfung und Prävention von Antibiotikaresistenzen ein komplexes Thema ist, das eine Vielzahl von Bereichen in Politik und Gesellschaft betrifft, sollten Ausarbeitung und Umsetzung eines nationalen Aktionsplans in den verschiedenen Bereichen des Gesundheitssystems verankert sein. Die vorstehend genannten strategischen Aktionsbereiche beziehen sich auf ausgewählte Bereiche des Gesundheitssystems und der Regierungsarbeit bzw. auf bestimmte

Zielgruppen. Eine Schlüsselrolle bei diesen Anstrengungen spielt der nationale Koordinierungsausschuss, dem bei einer sinnvollen Steuerung der verschiedenen Maßnahmen auf nationaler und kommunaler Ebene unter Einbeziehung einer Vielzahl von Bereichen von Staat und Gesellschaft eine Aufsichtsfunktion zukäme.

25. Der Weltgesundheitstag 2011 ist der Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen gewidmet und findet unter dem Motto „Wer heute nicht handelt, kann morgen nicht mehr heilen“ statt. In der Europäischen Region der WHO ergibt sich dadurch die Gelegenheit, alle Länder für das Thema Antibiotikaresistenz und auch für eine Partnerschaft mit der EU zu sensibilisieren, die jährlich am 18. November den Europäischen Antibiotiktag veranstaltet.

26. Der Arbeitsplan für die Umsetzung des strategischen Aktionsplans würde schrittweise durchgeführt und mit der Ermittlung der Fakten aus den verfügbaren Surveillance-Daten über Antibiotikaresistenz, einer Nennung der vorhandenen Praktiken und anderen für eine umfassende Bestandsaufnahme benötigten Schlüsselementen beginnen. Dies würde in eine Konsultation mit Politikberatern einfließen, die daraus für die Bevölkerungsgesundheit und die Gesundheitssysteme relevante Konzepte ableiten könnten.

27. Zu dem strategischen Aktionsplan gehören ein Zeitrahmen für die Umsetzung sowie eine Schätzung hinsichtlich der dafür erforderlichen Mittel. Um die Überwachung von Fortschritten in den Mitgliedstaaten zu verbessern, werden eine Reihe von Input-, Prozess- und Output-Indikatoren festgelegt, auf deren Grundlage regelmäßige Fortschrittsberichte nach Maßgabe der Resolution WHA58.27 der Weltgesundheitsversammlung aus dem Jahr 2005 erstellt werden sollen. Ein Resolutionsentwurf mit konkreten Maßnahmen wird dem Regionalkomitee zur Annahme vorgelegt.

Literaturhinweise

World Health Assembly resolution WHA37.33 on the rational use of drugs. Geneva, World Health Organization, 1984
(http://whqlibdoc.who.int/wha_eb_handbooks/9241652063_Vol2.pdf, accessed 21 March 2011).

World Health Assembly resolution WHA51.17 on emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. Geneva, World Health Organization, 1998
(<http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s16334e/s16334e.pdf>, accessed 21 March 2011).

World Health Assembly resolution WHA54.11 on WHO medicines strategy. Geneva, World Health Organization, 2001 (http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/ea54r11.pdf, accessed 21 March 2011).

World Health Assembly resolution WHA58.27 on improving the containment of antimicrobial resistance. Geneva, World Health Organization, 2005
(http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_27-en.pdf, accessed 21 March 2011).

WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2,
http://www.who.int/entity/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf, accessed 21 March 2011).

Empfehlung des Rates vom 15. November 2001 zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin (2002/77/EC). *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*,

L 34/13 (http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?year=2002&serie=L&textfield2=34&Submit=Search&_submit=Search&ihmlang=de, eingesehen am 23. Juni 2011).

The bacterial challenge: time to react. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2009 (document EMEA/576176/2009, http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf, accessed 21 March 2011).

Innovative incentives for effective antibacterials. Stockholm, Ministry of Health and Social Affairs, 2009 (http://www.se2009.eu/polopoly_fs/1.25861!menu/standard/file/Antibacterials5.pdf, accessed 21 March 2011).