

Weltweit Antibiotikaresistenzen zurückdrängen

Qualität der Antibiotikaverschreibungen lässt nach wie vor zu wünschen übrig

Die zunehmende Verbreitung antibiotikaresistenter Keime ist eines der brennendsten medizinischen Probleme der Gegenwart. Betroffen sind Industrienationen ebenso wie die Dritte Welt. Lösungen müssen nicht nur medizinisch sinnvoll, sondern auch politisch umsetzbar sein. Dies erfordert eine globale Vernetzung und Zusammenarbeit.

Reno Barth

«Die UNO hat Antibiotikaresistenzen zur Krise erklärt und damit auf eine Stufe mit Ebola und HIV gestellt. Jedes Mitgliedsland soll nun Pläne entwickeln, wie der regionale Einsatz von Antibiotika reduziert werden und gleichzeitig die Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen vorangetrieben werden kann. Diese Pläne sollen im Rahmen der UN-Generalversammlung 2018 präsentiert werden. Man muss in diesem Zusammenhang auch betonen, dass der Fokus auf die humanmedizinische Verschreibung nicht genügen wird. Es handelt sich vielmehr um ein typisches One-Health-Problem, bei dessen Lösung unter anderem die Landwirtschaft mit einbezogen werden muss», sagte Prof. Dr. Dilip Nathwani von der University of Dundee anlässlich des 27. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Wien. Ziel der Bemühungen müsse es sein, weltweit zu einem gerechten und nachhaltigen Antibiotikagebrauch zu finden. Dies könne nur gelingen, wenn die Differenzen zwischen wohlhabenden und armen Ländern bedacht werden. Nathwani: «In den wohlhaben-

den Ländern haben wir beispielsweise Zugang zu mikrobiologischer Diagnostik. In vielen armen Ländern ist das so gut wie nie der Fall. Staatliche Gesundheitseinrichtungen sind dort oft in einem elenden Zustand. Hinzu kommen oft genug Korruption und Staatsversagen.» Mit der dringend erforderlichen Entwicklung neuer Antibiotika und den damit verbundenen Kosten werde sich das Problem des Zugangs zu diesen Therapien weiter verschärfen.

Weltweite Prävention soll Resistenzen verhindern

Angesichts der enormen Kosten, die für die Entwicklung neuer Antibiotika erwartet würden, müsse, so Nathwani, der Fokus auf die Prävention von Resistenzen gelegt werden. Was nicht geschehen hätte dürfen – das war schon Alexander Fleming klar, der 1945 in seiner Rede anlässlich der Nobelpreisverleihung darauf hinwies, dass es zu Resistenzbildung kommen wird, wenn Penicillin frei verkäuflich ist. Nathwani: «In wie vielen Ländern kann man heute noch Antibiotika einfach <over the counter> kaufen?» Gegenwärtig dürften jedenfalls bis zu 50 Prozent der Antibiotikaverschreibungen in der Humanmedizin verzichtbar und bis zu 80 Prozent des Einsatzes in der Veterinärmedizin hoch problematisch sein (1).

Auch in Ländern mit hoch entwickelten Gesundheitssystemen lässt die Qualität

der Antibiotikaverschreibungen nach wie vor zu wünschen übrig. Nathwani verweist auf eine in sechs US-Krankenhäusern durchgeführte Studie, die zeigte, dass zwei Drittel der Patienten unter Antibiotikatherapie auf rein empirischer Basis behandelt wurden. Ein Drittel dieser Patienten zeigte weder Fieber noch Leukozytose. Nur bei 59 Prozent wurde eine Bakterienkultur angelegt (2).

Bedarf nach «antibiotic stewardship» besteht also auch in den reichsten Ländern der Erde. Darunter versteht man Programme zur Gewährleistung einer optimalen antiinfektiven Pharmakotherapie mit den Zielen: optimale Wirksamkeit, weniger Resistenzenentwicklungen, Vermeidung von Neben- und Wechselwirkungen sowie Kostenersparnis. Diese Programme sollen sämtliche Ebenen einer Organisation oder eines gesamten Gesundheitssystems durchdringen.

Nathwani weist in diesem Zusammenhang auf die vier D hin: «Drug, Dose, Duration, Deescalation.» Substanz, Dosis und Therapiedauer sollen so gewählt werden, dass maximale Wirkung bei minimaler Toxizität und minimalem Risiko von Resistenzentwicklung sichergestellt werden. Zur weltweiten Verbreitung des Konzepts müssten auch sprachliche Barrieren überwunden werden, zumal der Terminus Stewardship nur im Englischen existiert und sich nicht ohne Weiteres in andere Sprachen übersetzen lässt. Dazu müsse man die Botschaft an unterschiedlichen Schnittstellen im Gesundheitssystem unterschiedlich formulieren. Nathwani: «Den Klinikern interessieren die klinischen Ergebnisse, die Patienten wollen Sicherheit, das Krankenhausmanagement will keine resistenten Keime im Haus, und die Versicherungen wünschen sich niedrige Kosten. Das alles kann <antibiotic stewardship> erreichen.»



Auf der Site des Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP) findet man viele aktuelle Informationen aus der Infektiologie mit einem Fokus auf die adäquate Verwendung von Antibiotika.

www.rosenfluh.ch/qr/cidrap

Internationale Koordination muss lokale Gegebenheiten berücksichtigen

In einer vernetzten Welt können diese Ziele jedoch nur wirksam verfolgt werden, wenn die Bemühungen international koordiniert werden, wie Experten aus den USA, Südafrika, Kolumbien, Australien und Grossbritannien 2016 in einem gemeinsamen Manifest betonten (3). Nathwani: «Wir müssen unsere Bemühungen an unterschiedliche Gegebenheiten anpassen. Und zwar an geografische und kulturelle Gegebenheiten sowie an unterschiedliche Ressourcen.» Das Internet bietet einzigartige Chancen zur Verbreitung von Information sowie zur Vernetzung. Nathwani weist beispielsweise auf CIDRAP (siehe *Kasten*) hin, ein Internetportal mit besonderem Fokus auf Infektiologie und «antibiotic stewardship».

Konkrete Massnahmen wurden bereits definiert

Über die Forderung nach einem verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika hinaus liegen jedoch auch bereits

zahlreiche konkrete Vorschläge auf dem Tisch, die zur Verbesserung der Situation beitragen können. Der erste zielt auf Regulation ab. Die Wirksamkeit ist gesichert. Studien zeigen, dass ein Verbot der Antibiotikaabgabe «over the counter» den Antibiotikaverbrauch beeinflusst (4). Indien setzt mit der «red line campaign» auf das Verantwortungsgefühl von Patienten und Apothekern. China zieht das Strafrecht vor. Schlampiger Umgang mit Antibiotika kann dort seit 2010 mit Gefängnis geahndet werden. Nathwani: «Diese Strategie hat sich als unglaublich effektiv erwiesen.» Leider zeigen Studien, dass die erzielte Reduktion der Antibiotikaabgabe in China zu keiner Verbesserung der Resistenzsituation in den Krankenhäusern geführt hat (5).

Eine weitere wichtige Säule im Kampf gegen vermehrte Antibiotikaresistenzen ist deren Überwachung. Dies betrifft vor allem ärmere Ländern, in denen Resistenzen oft häufig auftreten, aber schlecht dokumentiert sind. Werden solche Erhebungen durchgeführt, sind die Ergebnisse oft erschreckend. Beispielsweise brachte eine zwischen 2008 und 2014 in einem landesweiten Netzwerk indischer Labors durchgeführte Studie eine hohe Prävalenz von Resistenzen gegenüber Carbapenem zum Vorschein (6). «Point prevalence surveys» (PPS) sind mittlerweile als zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Resistenzlage etabliert. Auf Basis der erhobenen Daten kann gehandelt werden. Generell müsse sich, so Nathwani, weltweit die Qualität der Verschreibungen bessern. Wie PPS zu konkreten Qualitätsverbesserungen führen können, wurde in einer Studie an schottischen Krankenhäusern demonstriert (7). Leider gebe es, so Nathwani, bis heute nur wenige Studien, in denen die Wirksamkeit von «antibiotic stewardship» nicht nur auf den Antibiotikaverbrauch, sondern tatsächlich auf die Resistenzlage untersucht worden sei.

Leitlinien und «tool kits» erleichtern klinische Entscheidungen

Um in der Praxis etwas bewegen zu können, dürfen die Bemühungen nicht auf die Ärzteschaft beschränkt bleiben. Pflegepersonal, Labor und Pharmakologen müssen ebenfalls eingebunden werden und spielen in manchen Ländern eine wichtigere Rolle als die Ärzte.

Leitlinien kann dabei eine wichtige Funktion zukommen. Mit einiger Freude habe man, so Nathwani, auf die Publikation einer nationalen Antibiotikaguideline im von Resistenzen geplagten Indien reagiert. Nathwani: «Leider fehlen in dieser Guideline die Empfehlungen für die Implementation und das Monitoring.» Gefragt seien in der Praxis vor allem einfache «tool kits» – getrennt für den extra- und den intramuralen Bereich. In Grossbritannien stellt das Royal College of General Practitioners solche Instrumente zur Verfügung. Dass auch Länder mit bescheideneren Ressourcen effektive Programme zur Optimierung von Antibiotikaverschreibungen und zur Kontrolle von Resistenzen etablieren können, zeigt das Beispiel Vietnam (8). Leider haben sich private medizinische Institutionen in vielen Ländern als nicht hilfreich erwiesen. Dass man auch den privaten Sektor zum «antibiotic stewardship» motivieren kann, wurde in Tansania demonstriert (9). Gleichzeitig müsse aber auch dafür gesorgt werden, dass Patienten, die Antibiotika benötigten, diese auch erhielten. Dass das funktioniert, wurde beispielsweise in den Empfehlungen zum Management der neonatalen Sepsis unter Bedingungen des ländlichen Indien demonstriert (10). Um den Umgang mit Antibiotika in den Krankenhäusern zu optimieren, müssten, so Nathwani, häufig lokale Gepflogenheiten durchbrochen werden. Dies könne schwierig sein, insbesondere wenn konkrete Erwartungen der Patienten hinzukämen. Nathwani: «Um Verhaltensänderungen zu erreichen, benötigt man neben der Medizin auch Psychologie und eine Reihe weiterer Wissenschaften.»

Auch vergessene Antibiotika wieder verfügbar machen

Nathwani weist auch auf eine alternative Strategie zu den Medikamenten-neuentwicklungen hin: die Wiederentdeckung alter, vergessener Antibiotika, die patentrechtlich schon lange nicht mehr geschützt sind und gegen die gegenwärtig kaum Resistenzen bestehen (11). Die Herausforderung sei, diese Substanzen, die oft genug gar nicht mehr produziert wurden, wieder verfügbar zu machen. Darüber hinaus sei es aber erforderlich, dass neben den Antibiotika auch die erforderliche Diagnostik

Topauswahl der Basler Infektiologen

Infektiologen vom Universitätsspital Basel haben im Anschluss an den Jahreskongress ihre Top-13-Referate gewählt. Der Beitrag von Dilip Nathwani findet sich ebenfalls auf dieser Liste: ein «sehr guter Vortrag mit bewegender persönlicher Note. Die zusammenfassende Begründung für die Notwendigkeit von <antibiotic stewardship> beschreibt auch Voraussetzungen für die Implementation.» Bei Interesse im Original nachzuhören unter: www.rosenfluh.ch/qr/antibiotic-stewardship



www.rosenfluh.ch/qr/antibiotic-stewardship

Folgende Referate gehören ebenfalls zur Topauswahl:

Sophie Helaine:

«Life and death of bacterial persisters»

www.eccmidlive.org/#resources/life-and-death-of-bacterial-persisters

«Ausgezeichnete Übersicht, was Persistenz bei Bakterien bedeutet»; «sehr guter Vortrag zum Thema Persistenz, sehr stringent und elegant aufgearbeitet»; «klar und schön aufgebaute Basic Research-Geschichte.»

Thierry Calandra:

«Excellence Award Lecture: Sepsis: making progress, but not yet there!»

www.eccmidlive.org/#resources/excellence-award-lecture-sepsis-making-progress-but-not-yet-there

«In allen Aspekten brillanter Vortrag.»

Ben Marais:

«Prevention of MDR-TB in children and adults»

www.eccmidlive.org/#resources/prevention-of-mdr-tb-in-children-and-adults

Daniel J. Diekema:

«Epidemiology of heater-cooler-linked outbreaks»

Oral Presentation #SY0820 (nicht online)

Andrew Ustianowski:

«What drugs are coming for HBV cure?»

www.eccmidlive.org/#resources/what-drugs-are-coming-for-hbv-cure

«Sehr interessanter Vortrag zu Möglichkeiten der Hepatitis-B-Eradikation und Erklärung der Schwierigkeiten hierbei im Vergleich zur Therapie der Hepatitis B mit «Suppression» und im Vergleich zur Hepatitis C-Therapie. Das Ganze sehr übersichtlich und auch für Kliniker ohne tiefgreifenden biochemischen Hintergrund verständlich präsentiert.»

Jean-Michel Molina:

«The evidence and experience of PrEP»

www.eccmidlive.org/#resources/the-evidence-and-experience-of-prep

«Ausgezeichneter Vortrag und Update mit neuesten Studien/Zahlen über PrEP. JMM ist einer der führenden Experten auf dem Gebiet.»

Antonio DiGiandomenico:

«Disarming key Pseudomonas aeruginosa virulence factors with novel immunotherapeutics»

www.eccmidlive.org/#resources/tuning-down-pseudomonas-aeruginosa-virulence-by-antibodies

«Ein sehr toller Vortrag mit elegantem Einsatz eines «bispezifischen» Antikörpers mit potenzieller Einsatzmöglichkeit in der Klinik.»

Dominique Braun:

«Primary/acute HIV-infection»

www.eccmidlive.org/#resources/primary-acute-hiv-infection

«Ausgezeichneter Vortrag und Update mit neuesten Studien/Zahlen über primäre HIV-Infektionen mit starken klinischen Implikationen über Testen und Behandeln.»

Tom Solomon:

«Emerging brain infections – how to approach them from a global perspective»

Oral Presentation #KN0569 (nicht online)

«Sehr unterhaltsam.»

Luca Guardabassi:

«Why do we need antimicrobial stewardship in veterinary medicine?»

www.eccmidlive.org/#resources/why-do-we-need-antimicrobial-stewardship-in-veterinary-medicine

«Dr. Luca Guardabassi ist ein klinischer Bakteriologe mit langjähriger Forschungserfahrung im Bereich antibiotische Resistenzen und antibiotische Therapie in der Tiermedizin. In diesem Vortrag spricht er über Probleme und Herausforderungen des Antibiotikaeinsatzes in der Veterinärmedizin.»

Xavier Didelot:

«Within-host evolution of bacterial pathogens and implications for transmission analysis»

www.eccmidlive.org/#resources/within-host-evolution-of-bacterial-pathogens-and-implications-for-transmission-analysis

«Sehr gute Konzepte und Forschung zur Evolution von Pathogenen während Antibiotikaresistenz.»

Pierre Tattevin:

«Update on HACEK endocarditis»

www.eccmidlive.org/#resources/update-on-hacek-endocarditis

«Illustrativer Überblick.»

Quelle: «ECCMID-Highlights», Vortrag von Andrea Büchler, Veronika Bättig und Stefan Erb, Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Dienstagsclub vom 2. Mai 2017.

Diese und weitere Vorträge, Abstracts und E-Poster gibt es unter folgender Adresse beziehungsweise direkt via QR-Code. Mü



www.rosenfluh.ch/qr/eccmidlive

weltweit zur Verfügung stehe. Dafür gelte es, die Finanzierungsprobleme zu lösen. Dazu wurde die Einrichtung eines Global Antimicrobial Conservation Fund vorgeschlagen (12). Dieser Fonds soll die Aufgabe übernehmen, weltweit therapeutische und diagnostische Kapazitäten zu schaffen, die dann so weit wie möglich von den regionalen Institutionen übernommen werden sollen. ❖

Reno Barth

Quelle: «Antibiotic stewardship around the globe», State of the Art Lecture im Rahmen des ECCMID-Kongress, am 24. April 2017 in Wien.

Referenzen:

1. Wise R et al.: Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. *BMJ* 1998 Sep 5; 317(7159): 609–610.
2. Braykov NP et al.: Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(12): 1220–1227.
3. Goff DA et al.: A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(2): e56–e63.
4. Santa-Ana-Tellez Y et al.: Impact of over-the-counter restrictions on antibiotic consumption in Brazil and Mexico. *PLoS One* 2013; 8(10): e75550.
5. Guo W et al.: Influence of antimicrobial consumption on gram-negative bacteria in inpatients receiving antimicrobial resistance therapy from 2008–2013 at a tertiary hospital in Shanghai, China. *Am J Infect Control* 2015; 43(4): 358–364.
6. Gandra S et al.: Trends in antibiotic resistance among major bacterial pathogens isolated from blood cultures tested at a large private laboratory network in India, 2008–2014. *Int J Infect Dis* 2016; 50: 75–82.
7. Malcolm W et al.: From intermittent antibiotic point prevalence surveys to quality improvement: experience in Scottish hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2(1): 3.
8. Wertheim HF et al.: Providing impetus, tools, and guidance to strengthen national capacity for antimicrobial stewardship in Viet Nam. *PLoS Med* 2013; 10(5): e1001429.
9. Valimba R et al.: Engaging the private sector to improve antimicrobial use in the community: experience from accredited drug dispensing outlets in Tanzania. *J Pharm Policy Pract* 2014; 7(1): 11.
10. Bang AT et al.: Effect of home-based neonatal care and management of sepsis on neonatal mortality: field trial in rural India. *Lancet* 1999; 354(9194): 1955–1961.
11. Theuretzbacher U et al.: Reviving old antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(8): 2177–2181.
12. Mendelson M et al.: A global antimicrobial conservation fund for low- and middle-income countries. *Int J Infect Dis* 2016; 51: 70–72.