



Reserveantibiotika versagen: Optionen zur Bekämpfung dieser akuten Bedro- hung für Patienten und Gesundheitssysteme

Zusammenfassung

Das Aufkommen und die Ausbreitung hochresistenter Bakterien, insbesondere solcher, die gegen Reserveantibiotika (Antibiotika der „letzten Wahl“), wie z. B. Carbapeneme und Colistin, resistent sind, stellen ein schwerwiegendes Problem für die öffentliche Gesundheit und eine Bedrohung der Patientensicherheit und der Volkswirtschaften in Europa und auf der ganzen Welt dar. Wenn selbst Reserveantibiotika nicht mehr wirken, bedeutet dies, dass keine Antibiotika mehr zur Behandlung eines Patienten übrig sind und sich durch solche Infektionen bei Kindern und Erwachsenen eine potenziell lebensbedrohliche Situation ergibt. Die Resistenz gegen Reserveantibiotika beeinträchtigt außerdem die Wirksamkeit lebensrettender medizinischer Eingriffe, wie z. B. Krebstherapien und Organtransplantationen. Es ist daher unerlässlich, dass wir die Ausbreitung dieser hochresistenten Bakterien umgehend eindämmen, insbesondere weil die Antibiotika-Pipeline für die Entwicklung neuer Antibiotika leer ist und dies wahrscheinlich noch über Jahre bleiben wird.

Bei Patienten, die mit antibiotikaresistenten Bakterien infiziert sind, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für Komplikationen und eine bis zu dreimal höhere Wahrscheinlichkeit, an der Infektion zu sterben [1]. Wenn keine Maßnahmen ergriffen werden, könnte die globale jährliche Todesrate Schätzungen zufolge bis 2050 die 10-Millionen-Marke erreichen¹ [2]. Dies stellt die funktionierenden Gesundheitssysteme vor ernsthafte Herausforderungen und bedeutet einen hohen wirtschaftlichen Schaden für die Gesellschaft.

Mit den vorliegenden Kurzinformationen sollen politische Entscheidungsträger auf Beispiele für Maßnahmen aufmerksam gemacht werden, die auf nationaler und regionaler Ebene ergriffen werden können, um der Ausbreitung dieser hochresistenten Bakterien Einhalt zu gebieten.

¹ Die Morbiditäts- und Mortalitätsschätzungen hinsichtlich der Auswirkungen von Resistenzen basieren auf Prognosen für alle antimikrobiellen Arzneimittel, nicht nur für Antibiotika.

Es werden außerdem Fallstudien angeführt, die die erfolgreiche Umsetzung solcher Maßnahmen (mit positiven Ergebnissen) veranschaulichen.

Das Problem

Das Aufkommen und die rasche globale Ausbreitung hochresistenter Bakterien, insbesondere solcher, die gegen Reserveantibiotika resistent sind, stellen eine ernste Bedrohung für Patienten, Gesundheitssysteme und die Wirtschaft dar. Antibiotika wie Carbapeneme und Colistin werden als Mittel der „letzten Wahl“ angesehen, weil sie die einzigen Antibiotika sind, die noch wirken, wenn Infektionen behandelt werden, deren verursachende Bakterien gegen alle anderen Antibiotika resistent sind.

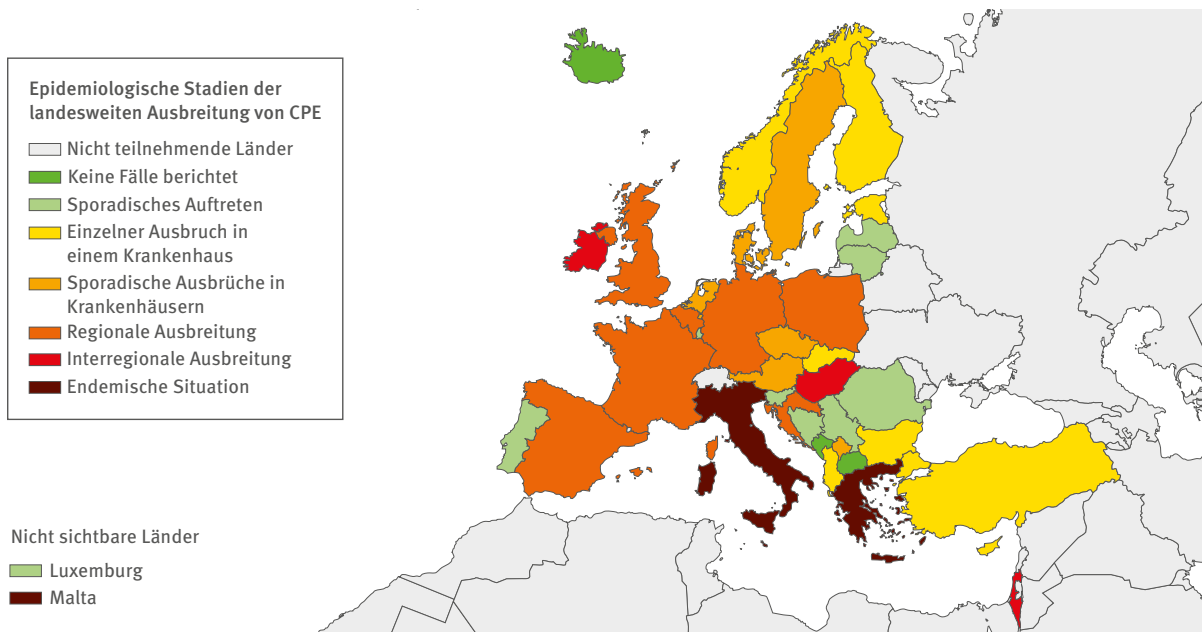
Die Ausbreitung dieser hochresistenten Bakterien befindet sich in den Ländern Europas in sehr unterschiedlichen Stadien (Abbildungen 1 und 2), und Ausbrüche von gegen Carbapeneme resistenten Bakterien wurden von mehreren EU-Mitgliedstaaten berichtet [3,4]. Colistin ist das Antibiotikum der Wahl, wenn Carbapeneme nicht mehr wirken, und der Colistin-Verbrauch durch den Menschen hat sich in Europa zwischen 2010 und 2014 fast verdoppelt; dies gilt insbesondere für Länder, in denen ein hoher Grad an Resistenz gegen Carbapeneme berichtet wurde [6]. Mittlerweile breitet sich auch die Resistenz gegen Colistin aus.

Nur weltweite, gemeinsame Anstrengungen, einschließlich einer besseren Infektionsprävention und -kontrolle in Krankenhäusern und anderen Gesundheitseinrichtungen, sowie eine umsichtigeren Anwendung von Antibiotika sind langfristig zielführend.

Die Folgen unterlassenen Handelns

Mit durch hochresistente Bakterien verursachten Infektionen sind schlechte Behandlungsergebnisse, höhere Morbidität und Mortalität und höhere

Abbildung 1. Auftreten von Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae² in 38 europäischen Ländern; dargestellt mithilfe einer epidemiologischen Skala, die den nationalen Ausbreitungsgrad angibt, 2013



Kosten sowie eine längere Dauer von Krankenhausaufenthalten verbunden. Diese Bakterien stellen somit eine Bedrohung für die Patientensicherheit dar [5]. Hohe Mortalitätsraten zwischen 26 % und 44 % [6,7] stehen in einem direkten Zusammenhang mit Infektionen, die durch diese hochresistenten Bakterien verursacht sind. Eine Studie aus Israel fand, dass bei mit diesen Bakterien infizierten Patienten eine viermal so hohe Wahrscheinlichkeit bestand, an der Infektion zu sterben, als bei Patienten, die mit nichtresistenten Bakterien infiziert waren [8].

Im Schnitt wenden Krankenhäuser in Europa und Nordamerika zusätzlich 10 000 bis 40 000 Euro für die Behandlung jedes mit resistenten Bakterien infizierten Patienten auf. Durch die damit verbundenen Auswirkungen verlorener Wirtschaftsleistung aufgrund reduzierter Arbeitseffizienz, längerer Krankheit und höherer Sterblichkeit verdoppelt sich dieser Wert wahrscheinlich [1].

Schätzungen zufolge sind weltweit jährlich etwa 700 000 Todesfälle³ den Infektionen mit resistenten Erregern zuzuschreiben; dies umfasst nicht nur Infektionen mit verbreiteten Bakterienstämmen, sondern auch HIV, Tuberkulose und Malaria [9]. Wenn die aktuellen Infektions- und Resistenzentwicklungen nicht umgekehrt werden, wird davon ausgegangen, dass die weltweite jährliche Todesrate bis zum Jahr 2050 die 10-Millionen-Marke erreichen könnte [2]. Dies würde auch die Wirtschaft Europas beeinträchtigen und könnte bis zum Jahr 2050 zu einer Verminderung des europäischen Bruttoinlandsprodukts um 1 % bis 4,5 % führen [10].

Was kann unternommen werden?

Um das Eindringen und die Ausbreitung dieser hochresistenten Bakterien in Krankenhäusern einzudämmen, ist eine mehrstufige Strategie unerlässlich. Dies ist in der Empfehlung des Rates der Europäischen Union (EU) zur Sicherheit der Patienten unter Einschluss der Prävention und Eindämmung von therapieassoziierten Infektionen beschrieben [5]. Nachstehend sind

einige Beispiele für Maßnahmen zur Vorbeugung der Ausbreitung hochresistenter Bakterien angeführt:

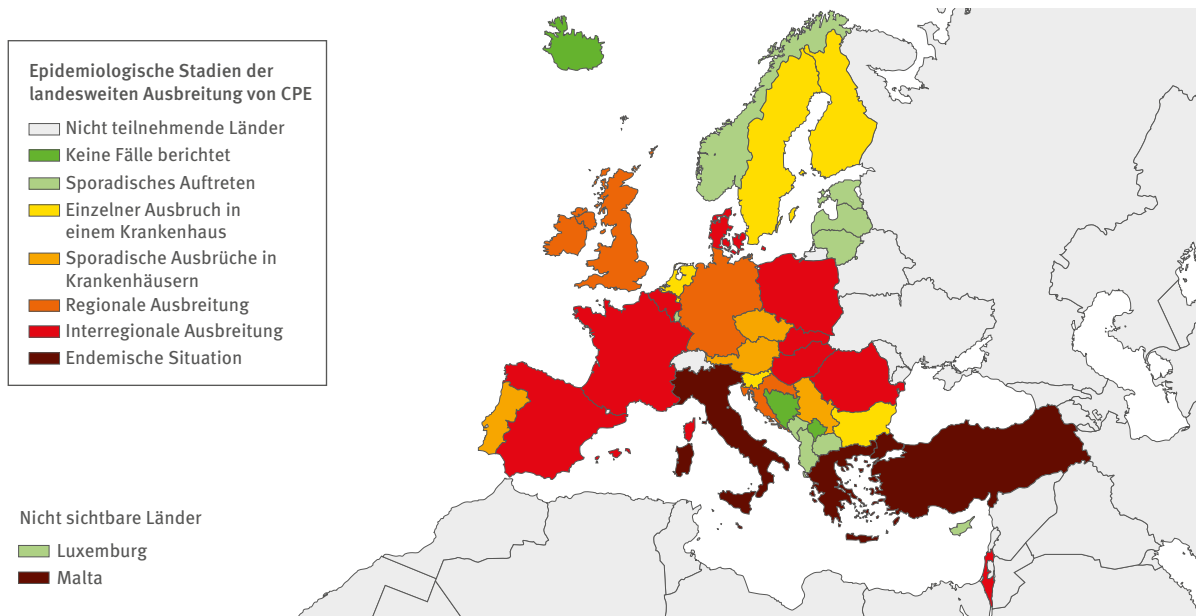
1. Die Schaffung einer nationalen, multidisziplinären Taskforce aus Experten in diesem Bereich mit politischer Unterstützung ist essenziell. Diese Taskforce arbeitet Richtlinien aus, sammelt Daten und interveniert bei Bedarf auf nationaler und Krankensebene.
2. Sicherstellung eines adäquaten Verhältnisses zwischen ordnungsgemäß geschultem Fachpersonal für Infektionskontrolle (Infection Control Practitioners; ICPs) und Betten in Krankenhäusern. Der Standard bis dato ist ein Verhältnis von 1 ICP je 250 Betten [11]; neuere Daten stützen möglicherweise ein Verhältnis von 1 ICP je 100 Betten [12,13]. Beim Verhältnis ICPs zu Betten bestehen in ganz Europa bisweilen große Unterschiede [14].
3. Das aktive Screening von „Risikopatienten“ bei der Einlieferung in ein Krankenhaus ist eine effektive Methode, mit der festgestellt werden kann, ob Patienten Träger von hochresistenten Bakterien sind. Dies ist entscheidend für die Prävention der Ausbreitung in Krankenhäusern [15], da unverzüglich Maßnahmen zur Prävention von Infektionen ergriffen werden können, wenn festgestellt wird, dass ein Patient ein Träger hochresistenter Bakterien ist [16,17]. Dies kann nur in Verbindung mit der zeitnahen Meldung positiver Ergebnisse durch das mikrobiologische Labor bewerkstelligt werden. Dies ist insbesondere für die EU-Mitgliedstaaten relevant, da die Mobilität der Patienten zwischen den Ländern bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen erhöht ist [18].

„Ein aktives Screening sollte bei allen Patienten erfolgen, die das Risiko bergen, Träger dieser hochresistenten Bakterien zu sein. Bei der Eindämmung von Antibiotikaresistenzen sollte der Schwerpunkt auf der Implementierung sowohl einer Infektionskontrolle als auch einer programmatischen Bemühung in Krankenhäusern und Langzeitpflegeeinrichtungen zur Verbesserung der Antibiotikaverordnungspraxis („Antibiotic Stewardship“) liegen“, so Andreas Voss (MD, PhD), Professor für Infektionskontrolle, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Niederlande.

² Carbapenemase-produzierende Enterobacteriaceae sind hochresistente Bakterien, die aufgrund der Produktion eines Enzyms, der Carbapenemase, gegen Carbapeneme resistent sind.

³ Die Morbiditäts- und Mortalitätsschätzungen hinsichtlich der Auswirkungen von Resistenzen basieren auf Prognosen für alle antimikrobiellen Arzneimittel, nicht nur für Antibiotika.

Abbildung 2. Auftreten von Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae in 38 europäischen Ländern; dargestellt mithilfe einer epidemiologischen Skala, die den nationalen Ausbreitungsgrad angibt, 2015



4. Die Isolation von Patienten, die Träger hochresistenter Bakterien sind, und zwar idealerweise in Einzelzimmern oder alternativ in separaten Bereichen, wie z. B. in „Kohortenstationen“, ist eine wichtige Maßnahme, um die Ausbreitung dieser Bakterien in Schach zu halten [14,16]. Im Jahr 2012 betrug der mediane prozentuale Anteil der Krankenhausbetten, die sich in Einzelzimmern befanden, in Europa im Durchschnitt lediglich 9,9 % und belief sich in acht EU-/EWR-Ländern auf weniger als 5 % [6].

5. Die Händehygiene ist laut der Weltgesundheitsorganisation die „wichtigste Maßnahme“, um der Übertragung von Bakterien in Krankenhäusern vorzubeugen [19,20]. Die Kosten für Händehygiene belaufen sich auf weniger als 1 % der Kosten für die Versorgung von Patienten mit therapieassoziierten Infektionen [19]. Beim Verbrauch von zur Händehygiene verwendetem Händedesinfektionsmittel auf Alkoholbasis bestehen in den Krankenhäusern Europas große Unterschiede [14]. Die Einhaltung der korrekt durchgeführten Händehygiene muss kontinuierlich überwacht und mittels Aufklärung und Inspektionen unterstützt werden.

In der Empfehlung des Rates der EU zur umsichtigen Verwendung antimikrobieller Arzneimittel in der Humanmedizin [21] wurde hervorgehoben, dass die Eindämmung von Antibiotikaresistenz nur durch eine Kombination aus Infektionspräventions- und Infektionskontrollmaßnahmen und der umsichtigen Verwendung von Antibiotika erreicht werden kann. Der Ansatz „Eine Gesundheit“ ist wichtig, um eine enge Zusammenarbeit zwischen der Human- und der Veterinärmedizin zu gewährleisten und so die Verwendung von Reserveantibiotika bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, zu reduzieren [22] [23].

Nützliche Informationen des ECDC:

Im Schnellverfahren durchgeführte Risikobewertung: Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae [4]

Im Schnellverfahren durchgeführte Risikobewertung: Plasmid-vermittelte Colistin-Resistenz in Enterobacteriaceae [23]

Systematische Überprüfung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Infektionskontrolle zur Prävention der Übertragung von CPE (Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae) über den Transfer von Patienten über Landesgrenzen hinweg. Stockholm: ECDC; 2014.

Fallstudien

1. Aktives Screening zur Eindämmung eines großen Krankenhausausbruchs in den Niederlanden [24]

In einem Krankenhaus in den Niederlanden gab ein großer Ausbruch hochresistenter Bakterien, der zwei Jahre lang unzureichend kontrolliert wurde, den Anstoß für eine krankenhausesweite Strategie zur Eindämmung von Ausbrüchen; diese umfasste folgende Elemente:

- Definition von Kategorien von Patienten, die das Risiko bergen, Träger hochresistenter Bakterien zu sein
- aktives Screening von Risikopatienten
- vorbeugende Isolation von Risikopatienten bei der Einlieferung
- schnelle Hilfe zur Unterstützung bei Ausbrüchen vom National Institute of Health and the Environment und der Abteilung des Krankenhauses für medizinische Mikrobiologie.

Die Umsetzung des aktiven Screenings von Risikopatienten hinsichtlich hochresistenter Bakterien in diesem Krankenhaus war eine essenzielle Maßnahme für die erfolgreiche Eindämmung dieses Ausbruchs. Zudem erhielten andere Gesundheitseinrichtungen in der Region Informationen und die Empfehlung, ein Screening auf das Tragen hochresistenter Bakterien durchzuführen, wenn Patienten während des Ausbruchszeitraums in das betroffene Krankenhaus eingeliefert worden waren.

2. Zur Eindämmung eines lokalen Ausbruchs auf einer Krankenhausstation in Griechenland ergriffene Maßnahmen [25]

Auf einer Station eines griechischen Krankenhauses wurde über einen Zeitraum von drei Jahren ein breitgefächertes Interventionsprogramm zur Infektionskontrolle implementiert, um die Ausbreitung hochresistenter Bakterien einzudämmen.

Das Programm setzte sich zusammen aus:

- aktivem Screening aller Patienten hinsichtlich dieser hochresistenten Bakterien bei der Einlieferung auf die Station
- wöchentlichem Screening aller Patienten, deren Test bei der Einlieferung negativ ausfiel
- Verlegung aller Patienten, die Träger waren, in Einzelzimmer oder Kohortenstationen
- speziell abgestelltem Pflegepersonal
- Einsatz von Kontaktschutzmaßnahmen
- Überwachung der Einhaltung der Händehygiene.

Mit diesem Interventionsprogramm wurden die durch hochresistente Bakterien verursachten Infektionen drastisch reduziert. Achtzehn Monate nach der Implementierung des Interventionsprogramms war die Prävalenz von Patienten, die Träger dieser Bakterien waren, von 12,3 % auf 0 % gesunken. Der Erfolg dieser Intervention auf lokaler Ebene zeigt, dass selbst in einem Land mit einem allgemein hohen Resistenzgrad Ergebnisse erzielt werden können.

3. Eine Strategie zur Eindämmung eines landesweiten Ausbruchs in Israel [26]

In Israel hat das Ministry of Health ein breitgefächertes Interventionsprogramm auf nationaler Ebene eingeführt, um die Ausbreitung hochresistenter Bakterien in Krankenhäusern im ganzen Land einzudämmen.

Dieses landesweite Interventionsprogramm setzte sich aus drei Hauptkomponenten zusammen:

- Obligatorische Meldung aller Patienten, die Träger von hochresistenten Bakterien waren, an die Gesundheitsbehörden
- Obligatorische Isolation von hospitalisierten Trägern, entweder in Einzelzimmern oder auf einer Kohortenstation
- Schaffung einer multidisziplinären, professionellen Taskforce, die dem Ministry of Health direkt unterstellt ist. Diese Taskforce war gesetzlich ermächtigt, Daten direkt von Krankenhäusern zu erheben und einzugreifen, um Ausbrüche einzudämmen. In diesem Rahmen waren alle mikrobiologischen Labors zur Einhaltung von Leitlinien für einheitliche Standards zur Feststellung und Meldung verpflichtet.

In Akutkrankenhäusern in Israel sank innerhalb eines Jahres die monatliche Inzidenz von Infektionen mit hochresistenten Bakterien von 55,5 Fällen auf 11,7 Fälle pro 100 000 Patiententage. Des Weiteren wurde durch die Einhaltung dieses Interventionsprogramms das Auftreten neuer Fälle verhindert.

Durch Verpflichtung auf der höchsten politischen Ebene sowie Engagement und Kooperation der politischen Entscheidungsträger und medizinischen Fachkräfte wurde dieses Interventionsprogramm zu einem Erfolg.

Quellen

In dieser Publikation wurden Daten aus folgenden Berichten, Artikeln und folgender Fachliteratur verwendet:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.

5. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151, 3.7.2009, p. 1).
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5.
7. Borer A, Sidel-Odes L, Riesenbergs K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6.
8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1028-33.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
10. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Available from: <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>
11. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol. 1985 Feb;121(2):182-205.
12. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. Am J Infect Control. 2002 Oct;30(6):321-33.
13. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):212-24.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
15. Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1474-9.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
17. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. PLoS ONE. 2013;8(4).
18. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45-65).
19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf
20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf
21. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/777/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
22. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA; 2016.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016.
24. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9).
25. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, et al. Successful control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th ECCMID: Copenhagen, Denmark; 2015.
26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):848-55.

ECDC Policy Briefings sind kurze Publikationen, die ein bestimmtes Problem im öffentlichen Gesundheitswesen beleuchten und politischen Entscheidungsträgern und Einflussnehmern auf europäischer, nationaler und regionaler Ebene evidenzbasierte Ideen für entsprechende Gegenmaßnahmen bieten.

Die Design-Dateien werden zusammen mit der PDF-Datei veröffentlicht, damit das Dokument für die Verwendung auf nationaler Ebene angepasst werden kann, z. B. durch die Übersetzung des Texts in andere Sprachen.

Vorgeschlagene Zitierweise: Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten. Reserveantibiotika versagen: Optionen zur Bekämpfung dieser akuten Bedrohung für Patienten und Gesundheitssysteme. Stockholm: ECDC; 2016.

Katalognummer: TQ-06-16-176-DE-N
ISBN: 978-92-9498-017-5
DOI: 10.2900/139554

Titelbild: Eric Bridiers, US Mission Geneva. Creative Commons (CC BY 2.0)
© Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten, 2016. Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.