

Faktenblatt für Expertinnen und Experten

Nosokomiale Infektionen und antimikrobielle Resistenzen sind zwei besondere Gesundheitsrisiken, die in Anhang 1 der Entscheidung der Kommission Nr. 2000/96/EG vom 22. Dezember 1999 aufgeführt sind, und gehören zu den von dem Gemeinschaftsnetz nach und nach zu erfassenden übertragbaren Krankheiten gemäß der Entscheidung Nr. 2119/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.

Als nosokomiale Infektionen werden Infektionen bezeichnet, die im Krankenhaus erworben wurden. Inzwischen wird international die Bezeichnung „*Healthcare-associated infections*“ (HCAI; „therapie-assoziierte Infektionen“) bevorzugt, da sie nicht nur die in Krankenhäusern, sondern auch die ansonsten im Rahmen der medizinischen Versorgung (Langzeitbetreuung, Alters-/Pflegeheime, ambulante Pflege usw.) erworbenen Infektionen einschließt.

Mikroorganismen (mikrobielle Krankheitserreger) sind Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten.

Antimikrobielle Mittel sind Arzneimittel, die lebende Mikroorganismen abtöten oder deren Wachstum hemmen. Dazu gehören:

- Antibakterielle Mittel (meist als Antibiotika bezeichnet, wirksam bei bakteriellen Infektionen),
- Antimykobakterielle Mittel (Tuberkulostatika – antibakterielle Mittel, die spezifisch gegen Tuberkulose und andere Mykobakterien wirksam sind),
- Antivirale Mittel (wirksam bei viralen Infektionen, z. B. Influenza, HIV, Herpesinfektionen),
- Antimykotika (wirksam bei Pilzinfektionen/Mykosen),
- Antiparasitika (wirksam bei Malaria und anderen Infektionen durch Parasiten).

Antimikrobielle Resistenz, d. h. die Resistenz gegen eine oder mehrere antimikrobielle Mittel, die zur Therapie oder Prophylaxe verwendet werden, ist keine Krankheit, sondern eine Eigenschaft, die prinzipiell auf jeden Erreger der in der Entscheidung der Kommission Nr. 2000/96/EG aufgeführten übertragbaren Krankheiten und anderer nosokomialer oder therapie-assoziiierter Infektionen zutreffen kann.

Oft sind resistente (einschließlich multiresistente) Erreger verantwortlich für therapie-assoziierte Infektionen. Sie verursachen aber auch gelegentlich ambulant erworbene Infektionen oder finden sich als Teil der normalen bakteriellen Flora gesunder Menschen, bei Haustieren oder in der Umwelt. Daneben können Sie für Infektionen bei Lebensmittel lieferenden Tieren verantwortlich sein und wurden bei diesen Tieren oder manchmal auch aus Nahrungsmitteln isoliert.

Umgekehrt werden viele therapie-assoziierte Infektionen auch durch Erreger ausgelöst, die nicht resistent gegen antimikrobielle Mittel sind. Die beiden Begriffe sind demnach unabhängig voneinander zu beobachten, werden aber aus historischen und fachlichen Gründen oft zusammen abgehandelt.

Antimikrobielle Resistenzen

Resistenz ist die Fähigkeit eines Mikroorganismus (z. B. eines Bakteriums, Virus oder Parasiten, z. B. des Malaria-Erregers), gegen die Wirkung eines antimikrobiellen Mittels zu bestehen.

- Die Resistenzbildung stellt eine Adaptation des Mikroorganismus an seine Umwelt dar.
- Jede Anwendung eines antimikrobiellen Wirkstoffs zwingt den Mikroorganismus dazu, sich entweder anzupassen oder zu sterben.
- Resistent gegen antimikrobielle Wirkstoffe werden die Mikroorganismen, die Menschen und Tiere besiedeln (bzw. manchmal infizieren), nicht die Menschen oder Tiere selbst. Menschen und Tiere können nicht resistent gegen eine antimikrobielle Behandlung werden, aber Bakterien und andere Mikroorganismen können resistent werden.
- Durch Resistenzbildung wird die Wirksamkeit eines antimikrobiellen Wirkstoffs zur Heilung oder Vorbeugung von Infektionen durch diesen Erreger vermindert oder ganz aufgehoben.

Bei Bakterien ist die Antibiotikaresistenz die Fähigkeit, gegenüber der Wirkung eines Antibiotikums zu bestehen.

- Bakterien werden als resistent bezeichnet, wenn sie durch bestimmte Antibiotika nicht mehr abgetötet oder in ihrem Wachstum gehemmt werden.
- Einige Bakterien sind von Natur aus resistent gegen bestimmte Antibiotika (sog. intrinsische oder primäre Resistenz).
- Beunruhigender ist es aber, wenn Bakterien, die normalerweise empfindlich gegen Antibiotika waren, aufgrund adaptiver genetischer Veränderungen resistent werden (erworbene oder sekundäre Resistenz).
- Außerdem können innerhalb des menschlichen Körpers die für Antibiotikaresistenzen kodierenden Gene einer Bakterienart durch Austausch von genetischem Material leicht auf andere Bakterienarten übertragen werden.
- In dem ständigen Kampf um „ökologische Nischen“ werden die resistenten Bakterien selektiert, da das Antibiotikum alle noch empfindlichen Bakterien ringsherum abtötet.
- Alle resistenten Bakterien überleben dagegen trotz Antibiotikum und vermehren sich weiter, so dass die Krankheit länger dauert oder sogar zum Tod führt.
- Infektionen durch antibiotikaresistente Bakterien erfordern möglicherweise eine intensivere Behandlung und den Einsatz anderer, teurerer Antibiotika, die schwerere Nebenwirkungen verursachen können. Unter Umständen sind für die Behandlung von resistenten Bakterien auch Antibiotika nötig, die nur intravenös im Krankenhaus verabreicht werden können, während orale Antibiotika vom Patienten zu Hause eingenommen werden können.
- Sobald sich resistente Bakterien bei einem Menschen etabliert haben, können sie auf andere Menschen übertragen werden. Ein hoher Antibiotikaverbrauch in einer Population (Krankenhaus oder im ambulanten Bereich) begünstigt eine derartige Ausbreitung nachhaltig.

Multiresistenz entspricht der Resistenz eines Mikroorganismus gegen mehrere antimikrobielle Mittel.

- Das Thema Multiresistenz ist relevant für alle Mikroorganismen – auch für die bakteriellen Erreger von therapie-assoziierten Infektionen, die Erreger von Lebensmittelinfektionen und Infektionen durch verunreinigtes Wasser, für Tuberkulose und die Erreger von sexuell übertragbaren Krankheiten wie Gonorrhö und HIV.
- Das Problem der Multiresistenz besteht darin, dass (wenn überhaupt) nur sehr wenige Optionen für die Therapie von Patienten bleiben, die mit multiresistenten Erregern infiziert sind.

Beispiele für häufige multiresistente Bakterien sind:

- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)
- ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* (häufige Arten sind z. B. *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*) (ESBL [*extended-spectrum beta-lactamases*] = Beta-Lactamasen mit erweitertem Spektrum)
- Multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*
- *Clostridium difficile*

Die beiden wichtigsten begünstigenden Faktoren für die antimikrobielle Resistenzentwicklung sind:

- Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen: Dadurch entsteht ein ökologischer Druck auf die Mikroorganismen, der zur Entwicklung und Selektion resistenter Individuen in der Populationen beiträgt.
- Ausbreitung und Kreuzübertragung von resistenten Mikroorganismen zwischen Menschen, zwischen Tieren sowie zwischen Mensch, Tier und Umwelt.

Die beiden wichtigsten Bereiche für Management, Kontrolle und Prävention der antimikrobiellen Resistenzentwicklung sind daher:

- Umsichtige Verwendung antimikrobieller Mittel (d. h. nur wenn notwendig – und dann mit angemessener Dosis in angemessenen Dosisintervallen und über eine angemessene Dauer);
- Hygienemaßnahmen zur Eindämmung der Übertragung resistenter Mikroorganismen (Infektionskontrolle), einschließlich Händehygiene, Screening, Isolierung usw.

Ein Teil der Belastung durch antimikrobielle Resistenzen in der EU ist zurückzuführen auf die Verwendung antimikrobieller Wirkstoffe bei Lebensmittel liefernden Tieren.

- Zur Behandlung und Vorbeugung von bakteriellen Infektionen bei Tieren werden Antibiotika aus den gleichen chemischen Stoffklassen angewendet

wie in der Humanmedizin. Daher können Tiere mit Bakterien besiedelt sein, die gegen die beim Menschen verwendeten Antibiotika resistent sind.

- Bestimmte Bakterien, z. B. Salmonellen und *Campylobacter*, werden durch den Verzehr kontaminierter Lebensmittel übertragen und können Diarrhö verursachen.
- Aufgrund ihrer Antibiotikaexposition können Tiere mit resistenten Salmonellen und *Campylobacter* besiedelt sein, die dann auf dem Weg über die Nahrungsmittel vom Tier auf den Menschen übertragen werden können.
- Auch durch direkten Kontakt mit Tieren kann der Mensch resistente Bakterien erwerben, z. B. bestimmte MRSA-Stämme, die gelegentlich von Nutztieren, insbesondere von Schweinen, isoliert werden.

Der Hauptgrund für die Resistenzentwicklung von Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, bleibt jedoch die Verwendung von Antibiotika in der Humanmedizin, in der ambulanten und stationären Versorgung sowie in anderen Einrichtungen der Gesundheitspflege.

Auf individueller Ebene/Patientenebene

- Bei Einnahme von Antibiotika verändert sich prinzipiell die normale bakterielle Flora des Menschen. Dies führt oft zu Nebenwirkungen wie Diarrhö, aber auch zur Entwicklung und/oder Selektion von antibiotikaresistenten Bakterien.
- Die resistenten Bakterien können – meist ohne Infektionszeichen – bis zu sechs Monate und länger im Körper persistieren.
- Patienten, die mit resistenten Bakterien besiedelt sind bzw. diese in sich tragen, entwickeln mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Infektion durch diese resistenten Bakterienstämme als durch sensible Bakterienstämme der gleichen Bakterienart.
- Antibiotika sollen nicht angewendet werden, wenn sie nicht wirklich nötig sind (z. B. nicht bei Virusinfektionen wie Erkältungen oder Influenza).
- Wenn Antibiotika notwendig sind (dies wird von der Ärztin/Arzt entschieden, der ein Rezept ausstellt), müssen sie sachgerecht angewendet werden, d. h. mit korrekter Dosis in korrekten Intervallen und für die verordnete Dauer, um die Wirksamkeit zur Heilung der Infektion zu optimieren und das Auftreten von Resistenzen andererseits zu minimieren.
- Auch wenn Antibiotika sachgerecht angewendet werden, kann eine Antibiotikaresistenz als natürliche Anpassungsreaktion der Bakterien auftreten. Immer wenn antibiotikaresistente Bakterien auftauchen und sich verbreiten, sind Maßnahmen zur Infektionskontrolle wichtig, um die Ausbreitung von den besiedelten oder infizierten Patienten aus auf andere Patienten oder Personen zu verhindern.

Auf Bevölkerungsebene:

- Zwischen den einzelnen Staaten der EU schwankt der Anteil resistenter Bakterien stark. Diese Unterschiede, die oft ein Nord-Süd-Gefälle aufweisen, sind für die meisten resistenten Erreger feststellbar, die durch das Europäische Überwachungssystem für Resistenzen gegen antimikrobielle

Mittel (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, EARSS) erfasst werden.

- Auch in Bezug auf den Antibiotikaverbrauch gibt es große Schwankungen zwischen den EU-Mitgliedstaaten, wie die Daten des Europäischen Überwachungsprojekts für den Verbrauch antimikrobieller Mittel (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption* – ESAC) zeigen.
- Der Antibiotikaverbrauch ist im ambulanten Bereich – nach Korrektur für die Bevölkerungsgröße – in den Mitgliedstaaten der EU, die am meisten Antibiotika anwenden (Griechenland und Zypern) pro Einwohner und Jahr etwa dreimal so hoch wie in dem Mitgliedstaat, der am wenigsten Antibiotika verbraucht (Niederlande).
- Die Höhe des Antibiotikaverbrauchs korreliert durchweg mit dem Ausmaß der Antibiotikaresistenz, d. h. je mehr Antibiotika in einer Population verwendet werden, um so mehr Antibiotikaresistenzen treten bei den Bakterien auf, die für die Infektionen in dieser Population verantwortlich sind.

Gemäß der Richtlinie 2001/83/EG und der nationalen Gesetzgebung in den Mitgliedstaaten sind antimikrobielle Substanzen zur systemischen (d. h. nicht-lokalen) Anwendung nur durch Apotheken und auf Vorlage eines Rezeptes, das üblicherweise von einer/einem Ärztin/Arzt ausgestellt wird, abzugeben. Trotzdem kommt die Herausgabe von antimikrobiellen Stoffen ohne Verordnung in den Apotheken immer noch in mehreren Mitgliedstaaten vor.

Seit Oktober 2008 besteht im Vereinigten Königreich für Patienten mit nachgewiesenen, aber asymptomatischen genitalen Chlamydieninfektionen die Möglichkeit, vom Apotheker (ohne Rezept) eine Einzeldosis des Antibiotikums Azithromycin zu erhalten, die einem vollständigen Behandlungszyklus entspricht. Dies ist die einzige Situation, in der systemische Antibiotika ohne Verordnung abgegeben werden können.

In einigen Staaten ist ein abnehmender Trend beim Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich und bei der Antibiotikaresistenz von Bakterien, die häufig Infektionen bei ambulanten Patienten verursachen, zu beobachten.

- Sechs Mitgliedstaaten (Frankreich, Belgien, Slowakei, Tschechische Republik, Slowenien und Schweden) meldeten aktuell abnehmende Trends für den Antibiotikaverbrauch bei ambulanten Patienten.
- In Frankreich und Belgien wurde der Rückgang einer nationalen Initiative zugeschrieben, in deren Rahmen eine jährliche landesweite öffentliche Kampagne über den umsichtigen Gebrauch von Antibiotika durchgeführt wird.
- Der Jahresbericht 2007 des EARSS und nationale Daten zeigen eine abnehmende Häufigkeit von Resistenzen bei *Streptococcus pneumoniae*, einem häufigen Erreger von Infektionen bei ambulanten Patienten, insbesondere bei Kindern.
- Diese positiven Erfahrungen aus einigen EU-Mitgliedstaaten sind der Hintergrund für den Europäischen Antibiotikatag, eine Kampagne zur Reduktion des Verbrauchs von Antibiotika in Situationen, in denen sie nicht notwendig sind, z. B. bei Virusinfektionen wie Erkältung und Influenza.

In einigen Staaten werden abnehmende Trends auch bezüglich der Resistenz eines Mikroorganismus beobachtet, der für therapie-assoziierte Infektionen verantwortlich ist – und zwar MRSA.

- Im Jahresbericht 2007 des EARSS wird angegeben, dass sieben Mitgliedstaaten inzwischen über einen signifikanten Rückgang des Prozentanteils von MRSA an den durch *Staphylococcus aureus* verursachten Bakteriämien berichten.
- Wie nationale Daten aus z. B. Slowenien, Frankreich und Großbritannien zeigen, ist dies wahrscheinlich auf die verstärkten Bemühungen zur Infektionskontrolle, Händehygiene und Strategie der Antibiotikaaanwendung in den Krankenhäusern dieser Staaten zurückzuführen.

Trotz dieser ermutigenden Ergebnisse sind Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe andererseits in den meisten Mitgliedstaaten noch immer häufig oder zunehmend. Dies betrifft insbesondere häufige Erreger wie *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Darüber hinaus entwickeln sich zurzeit in der EU Infektionen durch Bakterien, die vollständig oder fast vollständig resistent gegen Antibiotika sind. Beispiele für solche Erreger sind Carbapenemase (KPC)-produzierende *Enterobacteriaceae* (oft *Klebsiella pneumoniae*) und multiresistente *Acinetobacter*. Für die Behandlung der betroffenen Patienten ist keine rationale Antibiotikatherapie möglich und es bleibt oft nur der Rückgriff auf alte und toxische Antibiotika wie Colistin.

Dieser neue Trend ist sehr beunruhigend, da in der Forschung und Entwicklung nur sehr wenige chemische Verbindungen in der „Pipeline“ sind, die potenziell wirksam gegen diese Erreger sind und innerhalb der nächsten 5-10 Jahre auf den Markt gebracht werden könnten.

Die moderne Medizin ist auf die Verfügbarkeit von wirksamen Antibiotika zur Behandlung infektiöser Komplikation oder Infektionsprophylaxe angewiesen. Ohne wirksame Antibiotika wären eine Intensivmedizin, Organtransplantationen, die Chemotherapie, eine Frühgeborenenversorgung und gängige chirurgische Eingriffe wie der Hüft- oder Kniegelenkerneuerungen nicht möglich.

Da resistente Mikroorganismen auf die antimikrobielle Therapie nicht ansprechen, ist bei Infektionen mit diesen Erregern das Risiko eines tödlichen Ausgangs oder eines protrahierten Verlaufs der Erkrankung oder stationären Behandlung erhöht. Die Gesamtlast durch antimikrobielle Resistenzen bei sämtlichen übertragbaren Krankheiten (einschließlich nosokomialen Infektionen), die in der Entscheidung der Kommission Nr. 2000/96/EG aufgeführt sind, ist nicht bekannt. Vorläufige Schätzungen gehen davon aus, dass ein Drittel bis die Hälfte aller Todesfälle durch im Krankenhaus erworbene Infektionen unmittelbar auf nosokomiale Infektionen mit den wichtigsten und häufigsten multiresistenten Bakterien zurückzuführen sind (siehe unten) (ECDC, vorläufige Daten).

Die Resistenz gegen antimikrobielle Wirkstoffe ist ein weltweites Problem.

- Während einerseits in den Entwicklungsländern noch Menschen sterben, weil sie keinen Zugang zu einer geeigneten Antibiotikatherapie haben, ist andererseits schon auf allen Kontinenten die Resistenzentwicklung aufgrund unbegründeter Antibiotikaaanwendung ein Grund zur Sorge.
- Daher entwarf die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine globale Strategie und erstellte Richtlinien, um die Staaten bei der Einrichtung von Systemen zur Erfassung von Antibiotikaresistenzen und bei der Umsetzung wirksamer Interventionen zu unterstützen (so sollte beispielsweise sichergestellt werden, dass Antibiotika nur mit ärztlicher Verordnung zu erhalten sind).

Reisende, die in einem Land mit hoher Resistenzprävalenz innerhalb oder außerhalb der EU stationär behandelt werden müssen, sind bei der Rückkehr in ihr Heimatland möglicherweise mit multiresistenten Keimen besiedelt oder sogar infiziert. Selbst ohne Kontakt mit dem dortigen Gesundheitswesen können Menschen nach der Rückkehr aus einem Land mit hoher Resistenzprävalenz mit multiresistenten Bakterien besiedelt sein.