



Jedes Jahr erkranken in Südafrika rund 300.000 Menschen an Tuberkulose. Foto:© Health-e



Blutkulturen von TB-PatientInnen. Foto:© Health-e



„Die meisten Menschen denken, dass Antibiotika das Beste sind. Sie glauben, dass es ihnen damit schnell besser geht und sie sind sich nicht wirklich bewusst, welche Folgen der falsche Gebrauch hat. In ressourcenschwachen Gegenden neigen wir ganz besonders zu diesem Handlungsmuster, auch weil der Zugang zu Behandlungsalternativen sehr begrenzt ist. Wir halten Antibiotika für eine sichere Maßnahme, um PatientInnen zu kurieren.“

Dr. Denasha Reddy, Internistin, Vorsitzende des Antimicrobial Stewardship Committee, Baragwanath Krankenhaus in Soweto, Johannesburg⁴⁰

DIE DREIFACHE BÜRDE

Rund 5.500 Tonnen Antibiotika werden jährlich nach Südafrika importiert. Rund drei Viertel davon werden in der Humanmedizin verbraucht – das ist pro Kopf mehr als in den meisten anderen Ländern.⁴¹ Krankheiten wie HIV/Aids und Tuberkulose sind weit verbreitet, das trägt zum hohen Verbrauch bei. Zugleich birgt die Ausbreitung resistenter Keime gerade für diese PatientInnen tödliche Gefahren.

Zwar sind Antibiotika in Südafrika verschreibungspflichtig, doch Fehlgebrauch, Missbrauch und Selbstmedikation sind häufig. PatientInnen heben nicht verbrauchte Antibiotika für spätere Erkrankungen auf, tauschen die Medikamente untereinander oder nehmen sie nicht wie verordnet ein.⁴⁹ Und auch die Anzahl der Verordnungen ist hoch: Eine Studie der Nelson Mandela University untersuchte vor einigen Jahren die Verschreibungstrends bei 660.500 PatientInnen. Sie erhielten in einem Jahr über 1,5 Millionen Antibiotika-Rezepte. Im Schnitt also mehr als zwei Behandlungen pro PatientIn in zwölf Monaten.⁵⁰

Ungenaue Daten

Das Gesundheitssystem in Südafrika ist in einen öffentlichen und privaten Sektor unterteilt. Private Kliniken, Apotheken und Arztpraxen bestehen neben staatlichen Einrichtungen. Dieses zweigeteilte Versorgungssystem erschwert die Datenerhebung – bei Resistenzen ebenso wie beim Antibiotika-Konsum. Das Gros der Bevölkerung (84%) wird im öffentlichen Gesundheitssystem versorgt, die Wenigsten sind privat versichert. Um die landesweite Verbrauchsmenge von Antibiotika abzuschätzen, werden momentan die Arzneimittelbestellungen von öffentlichen und privaten Kliniken zugrunde gelegt. Die Daten sind jedoch ungenau und ermöglichen keine eindeutige Aussage über den tatsächlichen Konsum.⁵¹ Denn die meisten Antibiotika werden nicht in größeren Einrichtungen



oder Kliniken verbraucht, sondern in der Basisgesundheitsversorgung.⁵² Besonders hier ist die Datenerhebung lückenhaft und der Antibiotikagebrauch schlecht dokumentiert.⁴⁹

Wer hustet, bekommt oft ein Antibiotikum

Eine Untersuchung der Witwatersrand Universität lässt jedoch vermuten, dass die Anzahl der Verschreibungen gerade in der Basisversorgung hoch ist und häufig nicht den Behandlungsstandards genügt. PatientInnen, die eine öffentliche Einrichtung aufsuchten und über eine Erkältung und Husten klagten, erhielten in 78% der Fälle ein Antibiotikum, obwohl das gar nicht angezeigt war. Private ÄrztInnen verordneten in 67% solcher Fälle ein Antibiotikum. Wenn die PatientInnen allerdings betonten, dass sie nur ein Antibiotikum nehmen möchten, wenn das unbedingt nötig ist, gingen die Verschreibungen in beiden Gruppen um 20% zurück.⁵³ Antibiotika werden in der Regel durch ÄrztInnen verordnet. Im Bereich der HIV- und TB-Therapie dürfen aber auch Krankenschwestern und anderes Gesundheitspersonal Antibiotika verschreiben und ausgeben. Und auch ApothekerInnen dürfen bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen im Bereich der Basisversorgung Antibiotika direkt an PatientInnen abgeben.⁵¹

HIV schürt den Verbrauch

Im öffentlichen Sektor wird vor allem Cotrimoxazol verordnet – es macht die Hälfte der gesamten Verbrauchsmenge an Antibiotika aus. Das Medikament wird gegen eine bei HIV-PatientInnen sehr häufige Form der Lungenentzündung eingesetzt. Die hohe HIV-Infektionsrate im Land sorgt für einen riesigen Bedarf: Fast jeder fünfte Erwachsene ist mit dem HI-Virus infiziert. Südafrika hat das weltweit größte HIV-Behandlungsprogramm und seit einigen Jahren stärkt eine verbesserte Therapie das Immunsystem der Infizierten. Das schlägt sich allmählich in einem leicht sinkenden Verbrauch von Cotrimoxazol nieder. Der Bedarf könnte also in den kommenden Jahren zurückgehen.⁴¹ Im öffentlichen Sektor werden vorwiegend Antibiotika der ersten und zweiten Therapielinie verschrieben. Gut 80% der verwendeten Antibiotika sind Breitspektrum-Penicilline. Die seltene Verschreibung von Antibiotika mit engem Wirkungsspektrum ist zumindest teilweise auch bedingt durch die weltweit auftretenden Lieferschwierigkeiten bei diesen Präparaten. Die südafrikanische Regierung hat bereits Maßnahmen ergriffen, um die Verfügbarkeit zu verbessern. Dadurch konnte der Verbrauch von Breitspektrum-Antibiotika in den vergangenen Jahren leicht gesenkt werden.⁴¹ Bestandslücken bei unentbehrlichen Medikamenten bleiben dennoch eine Herausforderung im südafrikanischen Gesundheitssystem und beeinträchtigen auch die leitliniengerechte antibiotische Behandlung.⁵⁴



Blutkulturen zeigen an, ob die Standard-Therapie anschlägt oder ob der Erreger resistent ist. Foto:© Health-e



Die meisten SüdafrikanerInnen werden im staatlichen Gesundheitssystem versorgt. Nur 16% haben eine private Versicherung. Foto:© Health-e



Keim-Diagnostik in einem Krankenhaus-Labor.
Foto:© Health-e

Daten zu Resistenzen im Bereich Humanmedizin sammelt das National Institute for Communicable Diseases und speist diese Daten auch in das GLASS-System der WHO ein. An das nationale Meldesystem sind alle größeren öffentlichen Kliniken und auch die meisten privaten Krankenhäuser angeschlossen. Die Laborwerte liefern also einen guten Überblick über die gegenwärtige Lage zu resistenten Erregern – zumindest was die Situation im stationären Bereich angeht:⁴¹ *Klebsiella pneumoniae* ist sowohl im öffentlichen wie auch im privaten Sektor der häufigste Problemkeim. Die Rate ESBL-produzierender Bakterien liegt hier seit Jahren bei rund 70% und macht Cephalosporine in den meisten Fällen unwirksam. Auch gegenüber dem Reserveantibiotikum Carbapenem ist der Erreger immer häufiger resistent. Derzeit liegt die Resistenzrate bei 8%.⁴¹

Gefährliche Krankenhauskeime

Bei *E. Coli*, einem Erreger, der häufig Harnwegsinfekte auslöst, sind Reserveantibiotika (Cephalosporine der dritten Generation) inzwischen in einem Viertel der Fälle unwirksam. Bei den Krankenhauskeimen *P. aeruginosa* und *A. baumannii* hat sich die Situation in den vergangenen Jahren zwar leicht verbessert. Doch die Resistenzraten sind weiterhin hoch und es gibt große Unterschiede zwischen einzelnen Provinzen.^{55,41} *A. baumannii*, der weltweit zu den besonders gefürchteten Krankenhauskeimen zählt, ist zu über 80% resistent gegenüber Carbapenem, Mitteln der Reserve. Bei *P. aeruginosa* schlagen diese Medikamente in einem Viertel der Fälle nicht mehr an. Colistin, das dann als letzte Möglichkeit zum Einsatz kommt, ist in Südafrika aber nicht registriert. Es kann nur in Krankenhäusern mit hoch differenzierten diagnostischen und the-



therapeutischen Möglichkeiten verwendet werden und eine spezielle behördliche Genehmigung ist für jede einzelne Behandlung erforderlich. Auch dabei werden immer wieder Resistenzen gemeldet.⁵⁶ Bei den Enterokokken macht vor allem *E. faecium* Probleme mit Resistenzraten von über 90% gegenüber dem Breitbandantibiotikum Ampicillin. Sorge bereitet hier zusätzlich die zunehmende Resistenz gegenüber dem Reserveantibiotikum Vancomycin. Streptokokken, die Lungenentzündungen, aber auch Meningitis oder Mittelohrentzündungen auslösen können, sind häufig resistent gegenüber Penicillin. Besonders hoch ist die Krankheitslast durch bakterielle Lungenentzündungen in der Provinz Kwa Zulu Natal und die Sterblichkeit ist hoch – vor allem bei Kleinkindern.⁴² Auch HIV und TB sind in dieser Region ganz besonders häufig und die Ansteckung mit resistenten Erregern ist ein großes Problem.⁵⁷

Schnellere und bessere Behandlung

Vor allem bei Tuberkulose zeigt sich, wie drängend die Resistenzproblematik ist. TB bricht vor allem bei Menschen aus, deren Immunabwehr geschwächt ist – durch Mangelernährung, schlechte Lebensbedingungen oder auch durch Aids. Aufgrund der hohen HIV-Rate gibt es in Südafrika auch viele TB-PatientInnen. Und die Resistenzrate zählt zu den höchsten weltweit: Von den 300.000 TB-Fällen, die 2019 neu auftraten, waren 11.000 multiresistent (MDR-TB).⁵⁸ Die dadurch notwendigen langwierigen und kostspieligen Therapien belasten nicht nur das Gesundheitssystem enorm, sondern sind auch eine immense Bürde für die Betroffenen und deren Familien. Dabei steht Südafrika im weltweiten Vergleich noch gut da: Schon seit 2001 stehen Medikamente der zweiten Therapielinie zur Verfügung, und seither wurden immer neue Strategien entwickelt, um die Behandlungserfolge zu verbessern. Statt die PatientInnen monatelang in Krankenhäusern zu isolieren, begann man, sie zu Hause zu therapieren soweit das möglich ist. So konnten weitaus mehr Betroffene versorgt werden und sie bekamen wesentlich schneller eine Behandlung. Außerdem wurden so Ansteckungen verhindert, denn ein früher Therapiebeginn senkt das Infektionsrisiko. Aber auch die Diagnostik wurde durch eine schnellere Resistenz-Testung deutlich verbessert.

„Ich dachte, ich sterbe.“

„Als wir mit der Behandlung resistenter TB begannen, gab es kaum Therapie-Optionen“, berichtet die südafrikanische TB-Forscherin Helen Cox im Gespräch mit unserem Partner, dem JournalistInnenteam Health-e. „Die Betroffenen mussten täglich Dutzende von Uralt-Präparaten schlucken, die oft schlimme Nebenwirkungen verursachten. Jeden Tag bekamen die PatientInnen schmerzhafte Injektionen. Das führte zu schlechten Behandlungsergebnissen. Vie-



Die Behandlung resistenter TB ist langwierig und nebenwirkungsreich. Foto: © Health-e



Ehemalige TB Patientin Bongekile: „Ich dachte, ich sterbe.“ Foto: © Health-e



NEUE HOFFNUNG BEI HOCHRESISTENTER TB

Im August 2019 wurde in den USA ein neues TB-Medikament zugelassen. Das Antibiotikum Pretomanid wurde von der gemeinnützigen TB-Alliance entwickelt und in Südafrika sowie in 13 anderen Ländern klinisch getestet. Es wirkt bei extrem resistenten Krankheitsformen und könnte die Behandlungsdauer um viele Monate verkürzen.⁶² Nachdem sich in der TB-Forschung fast vier Jahrzehnte lang nichts getan hatte, ist jetzt mit Pretomanid innerhalb weniger Jahre das dritte neue Medikament zugelassen worden. Bis das Arzneimittel in Ländern des globalen Südens zugelassen und gut verfügbar ist, kann es aber noch Jahre dauern.

le brachen die Therapie ab oder die Behandlung schlug nicht an, viele PatientInnen starben.“⁵⁹ Eine ehemalige Patientin erinnert sich: „Ich war so schwach und hatte so viel Gewicht verloren. Ich dachte, ich sterbe und sie können nichts dagegen tun. Es machte keinen Sinn mehr, in die Klinik zu fahren.“⁶⁰ Noch immer werde TB in vielen Fällen zu spät diagnostiziert oder nicht entdeckt, moniert Helen Cox. Dadurch breite sich die Krankheit und mit ihr resistente Krankheitsformen weiter aus. „Tuberkulose ist hier in Südafrika so häufig, dass es das Erste sein sollte, woran ÄrztInnen bei einer Diagnosestellung denken. Aber so ist es leider nicht.“ Das bestätigen auch Aussagen von PatientInnen: „Nach einem Monat sagten sie mir, dass ich die falschen Medikamente bekommen hätte. Die Resultate zeigten jetzt, dass ich MDR-TB hatte und nicht 6 Monate, sondern 2 Jahre lang behandelt werden musste.“⁶⁰

Nichts Neues in Sicht?

Die Behandlung multiresistenter TB ist kostspielig. Gerade die neueren Medikamente sind sehr teuer und in vielen Ländern schlecht verfügbar. Helen Cox: „In Südafrika ist der Zugang relativ gut und hat sich stark verbessert – auch durch die dezentrale Versorgung. Es sind längst nicht mehr nur Spezialkliniken in größeren Städten wie Durban, Kapstadt oder Johannesburg, die TB PatientInnen behandeln, sondern auch kleinere Bezirks-Krankenhäuser.“ Die Tuberkulose-Bekämpfung erfordere aber weiterhin internationales Engagement, politischen Willen und auch mehr Investitionen im Bereich der Forschung: „Wir benötigen bessere diagnostische Tests, die Resistenzen nicht nur gegen ein Medikament anzeigen, sondern die Sensibilität des Erregers gegenüber allen bei der TB-Behandlung eingesetzten Antibiotika testen. Und wir benötigen neue Medikamente, weil immer neue Resistenzen entstehen. Wenn wir diese Probleme nicht angehen, wird die Krankheit sich weiter ausbreiten. Immer mehr Menschen werden sich mit resistenter TB anstecken. Und das ist sicher nicht das, was wir wollen.“



Wasservogel spielen eine besondere Rolle bei der Verbreitung resistenter Keime. Foto: © Amada 44

Endnoten

- 40 Im Interview mit Health-e im Februar 2020
- 41 National Department of Health (2018) Surveillance for antimicrobial resistance and consumption of antibiotics in South Africa. *Lancet Infect Dis.*; 18(9), p e288-e294 doi:10.1016/S1473-3099(18)30119-1
- 42 Faleye AC et al. (2019) Antibiotic Residue in the Aquatic Environment: Status in Africa. *Open Chemistry*; 16(1), p 890-903 doi:10.1515/chem-2018-0099
- 43 WHO (2016) GLASS country profiles, 2016. <http://apps.who.int/gho/tableau-public/tpc-frame.jsp?id=2004> [Zugriff 25.2.2020]
- 44 Matsoso MP (2015) Antimicrobial Stewardship: The South African Perspective. South Africa: Department of Health. www.who.int/phi/implementation/Precious_Matsoso_MoH_South_Africa.pdf [Zugriff 02.3.2020]
- 45 Mendelson M and Matsoso MP (2015) The South African Antimicrobial Resistance Strategy Framework. www.fidssa.co.za/Content/Documents/2015_01.pdf [Zugriff 25.2.2020]
- 46 Messina AP, van den Bergh D and Goff DA (2015) Antimicrobial Stewardship with Pharmacist Intervention Improves Timeliness of Antimicrobials Across Thirty-Three Hospitals in South Africa. *Infect Dis Ther.*; 4(1), p 5-14 doi:10.1007/s40121-015-0082-x
- 47 Schellack N, Pretorius R and Messina AP (2016) 'Esprit de Corps': Towards collaborative integration of pharmacists and nurses into antimicrobial stewardship programmes in South Africa. *SAMJ*; 106(10), p 973-974 doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i10.11468
- 48 Fallstudie von Health-e zu Antibiotic Stewardship und Pharmacist Interventions in Südafrika im Februar 2020
- 49 Watkins JA et al. (2019) Rural South African Community Perceptions of Antibiotic Access and Use: Qualitative Evidence from a Health and Demographic Surveillance System Site. *Am J Trop Med Hyg.*; 100(6), p 1378-1390 doi:10.4269/ajtmh.18-0171
- 50 Torres N and Chibi B (2019) Antibiotic use and resistance in South Africa: The need for better data. *Human Science Research Council Review*. www.hsrc.ac.za/en/review/hsrc-review-june-2019/antibiotic-use-and-resistance-in-sa [Zugriff 25.2.2020]
- 51 Schellack N et al. (2017) A situation analysis of current antimicrobial governance, regulation and utilization in South Africa. *International Journal of Infectious Diseases*; 64, p 100-106 doi:10.1016/j.ijid.2017.09.002
- 52 Essack S, Bell J and Shephard A (2018) Community pharmacists – Leaders for antibiotic stewardship in respiratory tract infection. *J. Clinical Pharmacy and Therapeutics*; 43(2), p 302-307 doi:10.1111/jcpt.1650
- 53 Wits University (2019) New study finds very high rate of unnecessary antibiotic prescribing in SA. <https://medicalxpress.com/news/2019-03-high-unnecessary-antibiotic-sa.html> [Zugriff 12.3.2020]
- 54 Malan L et al. (2018) Sustainable Access to Antimicrobials; A Missing Component to Antimicrobial Stewardship – A tale of Two Countries. *Front. Public Health* doi:10.3389/fpubh.2018.00324
- 55 Perovic O, Ismail H and Van Schalkwyk E (2018) Antimicrobial resistance surveillance in the South African public sector. *Medpharm Publications*; 33(4), p 118-129 doi:10.1080/23120053.2018.1469851
- 56 Mendelson M et al. (2018) The One Health stewardship of colistin as an antibiotic of last resort for human health in South Africa. *Lancet Infect Dis.*; 18(9), p e288-e294 doi:10.1016/S1473-3099(18)30119-1
- 57 Ramsamy Y et al. (2018) Antibiotic resistance trends of ESKAPE pathogens in Kwazulu-Natal, South Africa: A five-year retrospective analysis. *African Journal of Laboratory Medicine*; 7(2), p 887 doi:10.4102/ajlm.v7i2.887
- 58 WHO (2019) Global tuberculosis report 2019. www.who.int/tb/publications/global_report/en/ [Zugriff 25.2.2020]
- 59 Aussage im Interview mit dem JournalistInnenteam von Health-e im Februar 2020
- 60 Bongekile Boo, ehemalige TB Patientin im Interview mit dem JournalistInnenteam von Health-e im Februar 2020
- 61 TB Alliance (2019) FDA Approves New Treatment for Highly Drug-Resistant Forms of Tuberculosis. www.tballiance.org/news/fda-approves-new-treatment-highly-drug-resistant-forms-tuberculosis [Zugriff 26.2.2020]
- 62 Eagar H and Naidoo V (2017) Veterinary antimicrobial stewardship in South Africa. *International Biology Review*; 1(2), p 1-14. <http://nahf.co.za/wp-content/uploads/Veterinary-Antimicrobial-Stewardship-in-SA.pdf> [Zugriff 12.3.2020]
- 63 Theobald S et al. (2019) Antimicrobial Resistance Trends in *Escherichia coli* in Southern African Poultry: 2009-2015. *Foodborne Pathogenes and Disease*; 16(9) doi:10.1089/fpd.2018.2612
- 64 Ekwanzala MD et al. (2018) Systematic review in South Africa reveals antibiotic resistance genes shared between clinical and environmental settings. *Infection and Drug Resistance*; 11, p 1907-1920 doi:10.2147/IDR.S170715
- 65 Rodriguez-Mozaz S et al. (2015) Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water Res.*; 69, p 234-242 doi:10.1016/j.watres.2014.11.021
- 66 Agunbiade FO and Moodley B (2016) Occurrence and distribution pattern of acidic pharmaceuticals in surface water, wastewater and sediment of the Msunduzi River, Kwazulu-Natal, South Africa. *Environmental Toxicology and Chemistry*; 35(1), p 36-46 doi:10.1002/etc.3144
- 67 Faleye AC et al. (2019) Concentration and reduction of antibiotic residues in selected wastewater treatment plants and receiving waterbodies in Durban, South Africa. *Science of the Total Environment*; 678, p 10-20 doi:10.1016/j.scitotenv.2019.04.410
- 68 Yaw Anane A et al. (2019) Prevalence and molecular analysis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the extra-hospital environment in Mthata, South Africa. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*; 23(6), p 371-380 doi:10.1016/j.bjid.2019.09.004
- 69 Kraemer SA, Ramachandran A and Perron GG (2019) Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms*; 7(6), p 180 doi:10.3390/microorganisms7060180