

Antibiotikaresistenzdaten der Schweiz: jetzt online

Andreas Kronenberg^a, Giorgio Zanetti^b, Jean-Claude Piffaretti^c, Kathrin Mühlemann^a

^a Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern, ^b Service de médecine préventive hospitalière, CHUV, Lausanne,

^c Präsident der Leitungsgruppe des NFP 49, Interlifescience, Massagno

Antibiotikaresistenz – eine Pandemie

Antibiotikaresistenzen stellen weltweit, sowohl in Industrie- wie auch in Entwicklungsländern, ein zunehmendes Problem dar [1]. Sie gefährden die Behandlung von schweren Infektionen beim Menschen und verursachen erhebliche Kosten durch erhöhte Sterblichkeit, längere Krankheit, einen dadurch verlängerten Spitalaufenthalt, teure Behandlungen (Antibiotika, Chirurgie usw.) und Isolationsmassnahmen. Besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen sind Kinder, ältere Personen, Personen mit Grundkrankheiten und hospitalisierte Patienten. Es zeichnet sich jedoch eine Ausweitung auf den ambulanten Bereich und zunehmend auch auf Nichtrisikopopulationen ab.

Aufgrund dieser Entwicklungen veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1998 eine Resolution, welche die Bedeutung der antimikrobiellen Resistenzen für die öffentliche Gesundheit hervorhebt und die Mitgliedstaaten der WHO auffordert, Kontrollmassnahmen sowie politische Konzepte zu entwickeln und umzusetzen. Als Antwort auf diese Resolution verabschiedete der Bundesrat im Juni 1999 das nationale Forschungsprojekt (NRP 49) «Antibiotikaresistenz» und stellte hierzu über einen Zeitraum von fünf Jahren zwölf Millionen Schweizer Franken zur Verfügung (www.nrp49.ch). Eines der wichtigen Projekte und Ergebnisse des NRP 49 war der Aufbau des nationalen Antibiotikaresistenzüberwachungssystems SEARCH (Akronym für Sentinel Surveillance of Antibiotic Resistance in Switzerland).

Kontrolle durch Überwachung

Die Überwachung der Antibiotikaresistenzlage und jene des Antibiotikakonsums stellen die wichtigsten Hauptstrategien zur Kontrolle von Antibiotikaresistenzen dar. Bereits 1998 begann der Aufbau des europäischen Überwachungssystems EARSS (European Antibiotic Resistance Surveillance System, <http://www.rivm.nl/earss>), dem heute 31 europäische Länder angehören. Allerdings beschränkt sich EARSS auf die Überwachung einer relativ kleinen Zahl von Mikroorganismen (zurzeit: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*) und analysiert nur Isolate aus Blut- oder Liquorkulturen. In der Schweiz stand bis zu Beginn von NRP 49 kein geeignetes

Überwachungsinstrument zur Verfügung, weshalb in Publikationen von EARSS die Schweiz bisher ein «weisser Fleck» geblieben ist. Mit SEARCH verfügt die Schweiz nun erstmals über ein umfassendes und repräsentatives Überwachungsinstrument zur Kontrolle der hiesigen Antibiotikaresistenz in der Humanmedizin.

Das schweizerische Überwachungssystem SEARCH

SEARCH besteht aus einer zentralen Datenbank (lokalisiert am Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern, www.search.ifik.unibe.ch), in welche Resistenzdaten aus 22 schweizerischen Mikrobiologielaboratorien einfließen (Tab. 1–3 ). Daneben umfasst die Datenbank auch Antibiotikakonsumdaten aus dem ambulanten und stationären Bereich. Die Datenbank ist flexibel für Erweiterungsmöglichkeiten. So werden in Zukunft auch Resultate zu Bakteriämien gesammelt und analysiert.

SEARCH ist repräsentativ für die Schweiz. Die Resistenzdaten decken 70–80% der Hospitalisationstage und über 30% der in der Schweiz praktizierenden Ärzte ab. SEARCH ist umfassender als das eingangs erwähnte europäische Überwachungssystem EARSS. Es werden Resistenzdaten sämtlicher pathogener und kommensaler Humanisolate gesammelt und analysiert (zurzeit über 100 000 Isolate pro Jahr, die 495 verschiedene Bakterienspezies repräsentieren). Zudem beschränkt sich SEARCH nicht auf invasive Isolate. Dies eröffnet verschiedene Möglichkeiten; zum Beispiel kann die Resistenzsituation im ambulanten Bereich miterfasst und der Resistenztrend von kolonisierenden Mikroorganismen überwacht werden. Gerade letztere stellen ja ein wichtiges Reservoir für Resistenzgene dar. SEARCH ist bereits jetzt mit EARSS verknüpft. Ab 2008 werden quartalsweise schweizerische Resistenzdaten an EARSS gesandt.

Ziele

SEARCH trägt zur Kontrolle der Antibiotikaresistenzen in der Schweiz entscheidend bei. Dabei werden folgende Ziele und Strategien verfolgt:

- Basis für die Wahl einer geeigneten Antibiotikatherapie: Aktuelle Antibiotikaresistenzdaten für die gesamte Schweiz und grössere Regionen stehen bereits über eine öffentliche Webseite zur Verfügung. Wichtige Veränderungen

- in der Resistenzlage werden von Experten für Infektionskrankheiten und Mikrobiologie mit Empfehlungen kommentiert. Diese Daten geben Ärzten im ambulanten und stationären Bereich Sicherheit bei der Wahl einer Antibiotikatherapie und vermeiden den unnötigen Einsatz von Antibiotika mit zu breitem Spektrum.
- Kostenschätzung: Aus den in SEARCH gesammelten repräsentativen Daten kann die Auswirkung von Antibiotikaresistenzen für die gesamte Schweiz berechnet werden (siehe unten).
 - Früherkennung: Als nationales und regionales Überwachungsinstrument kann SEARCH Resistenzrends ankündigen und einen zu häufigen Antibiotikakonsum aufzeigen. Entsprechend der regionalen oder nationalen Ausbrei-

Tabelle 1. Laboratorien an Universitätsspitälern.

Basel, Universität Basel, Dep. Zentral-Laboratorium, Bakteriologie
Basel, Universität Basel, Kinderkliniken (UKBB)
Bern, Institut für Infektionskrankheiten
Genf, Universität Genf, Laboratoire central de Bactériologie
Lausanne, Universität Lausanne, Institut de Microbiologie
Zürich, Universität Zürich, Institut für Medizinische Mikrobiologie
Zürich, Universitäts-Kinderklinik Zürich, Infektionslabor

Tabelle 2. Kantonale Laboratorien.

Aarau, Hygienisch-Mikrobiologisches Institut
Baden, Kantonsspital Baden
Bellinzona, Istituto cantonale di microbiologia
Chur, Kantonsspital Graubünden, Bakteriologisches Labor
Frauenfeld, Spital Thurgau AG, Institut für Labormedizin
Freiburg, Kantonsspital Freiburg, Laboratoire central et de microbiologie
La Chaux-de-Fonds, Institut neuchâtelais de microbiologie
Luzern, Kantonsspital Luzern, Institut für Medizinische Mikrobiologie
Schaffhausen, Kantonsspital Schaffhausen, Zentrallaboratorium
Sitten, Institut Central des Hôpitaux Valaisans (ICHV)
St. Gallen, Institut für Klinische Mikrobiologie

Tabelle 3. Privatlaboratorien.

Allschwil, Viollier AG
Bern, Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch
Genf, Unilabs S.A.
Luzern, Labor Dr. Güntert AG

Zurzeit können aus technischen Gründen noch nicht alle der aufgeführten Laboratorien Daten senden. Voraussichtlich Mitte 2008 sollten alle aufgeführten Labors an SEARCH angeschlossen sein.

- tung des erkannten Problems können frühzeitig Kontrollmassnahmen eingeleitet werden.
- Evaluation von Interventionen: Die Wirksamkeit von Kontrollmassnahmen kann durch SEARCH überprüft werden.
 - Ganzheitlicher Ansatz: SEARCH steht in Verbindung mit regionalen und nationalen Programmen im Veterinär- und Umweltbereich im Sinne eines ganzheitlichen Ansatzes zur Kontrolle der Antibiotikaresistenzen.
 - Internationale Vernetzung: SEARCH stellt schweizerische Daten zu Antibiotikaresistenzen und Antibiotikakonsum den entsprechenden europäischen Überwachungsprogrammen (EARSS, ESAC) und anderen internationalen Projekten (Beispiel Projekt BURDEN) zur Verfügung. Damit trägt die Schweiz auch zur internationalen Kontrolle von Antibiotikaresistenzen bei.
 - Forschung: Die aus den SEARCH-Forschungsprojekten gewonnenen Erkenntnisse werden zu einem besseren Verständnis der Antibiotikaresistenzproblematik und deren Bekämpfung beitragen.

Einschätzung der aktuellen Antibiotikaresistenzlage in der Schweiz

SEARCH erlaubt erstmals die Antibiotikaresistenzlage für die gesamte Schweiz und deren Kosten zu schätzen. Berechnungen gestalten sich aber einfacher für den stationären Bereich, da die Resistenzproblematik im Spitalbereich noch ausgeprägter ist und häufiger ein Erregernachweis mit Resistenzbestimmung durchgeführt wird. Für vier zurzeit prominente multiresistente Spitalkeime, methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Extended-spectrum-beta-lactamase produzierende *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) sowie multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter spp.* ergibt sich zum Beispiel folgende hochgerechnete Krankheitslast: Im Jahr 2006 konnte bei rund 4000 Patienten einer dieser multiresistenten Erreger nachgewiesen werden, bei 1000 Patienten bestand eine schwere oder invasive Infektion einschliesslich 400 Bakteriämien, und in mindestens 80 Fällen verlief diese Infektion wegen der Resistenz tödlich («attributable mortality»). Die daraus entstehenden Mehrkosten werden auf mindestens 30 Millionen Franken jährlich geschätzt. Nicht eingeschlossen in diese Kostenberechnung sind allerdings indirekte und Folgekosten, wie zum Beispiel Isolationsmassnahmen, Invalidität, Arbeitsausfall usw. Die Resistenzlage in der Schweiz ist im Vergleich zum Ausland trotzdem noch niedrig. Der Trend ist aber zunehmend. Sollte er die gleiche exponentielle Dynamik zeigen wie in anderen Ländern, so muss in wenigen Jahren mit einer zehnfachen Zunahme der Fallzahlen und Kosten gerechnet werden.

SEARCH ist zurzeit wahrscheinlich weltweit das einzige nationale Überwachungsprogramm für Antibiotikaresistenz, das auch die Antibiotikaresistenzlage im ambulanten Bereich abbildet. Allerdings muss bei der Interpretation ambulanter Resistenzdaten aus Routinelabors immer mitberücksichtigt werden, dass die mikrobiologische Diagnostik in der ambulanten Medizin einen untergeordneten Stellenwert hat und sich in der Regel auf komplexe Situationen (schweres Krankheitsbild, Therapieversagen) beschränkt. Dies trifft auch auf die in SEARCH analysierten ambulanten Daten zu. Trotzdem bieten sie bei richtiger Interpretation wertvolle Informationen. Zum Beispiel ergibt sich bei *E.-coli*-Isolaten aus Urinproben im Jahr 2007 eine Resistenzprävalenz von 25,5% für Trimethoprim-Sulfamethoxazol und 16,6% für Ciprofloxacin. Dies spiegelt die Resistenzlage bei den komplizierten Harnwegsinfektionen wider (zum Beispiel therapierefraktäre Zystitis, Harnwegsinfektion bei Dauerkatheträgern). Wie eine neulich erschienene englische Studie zeigt, darf damit angenommen werden, dass die Resistenzlage für die unkomplizierte akute Zystitis wesentlich niedriger liegt und Trimethoprim-Sulfamethoxazol für die empirische Therapie immer noch eingesetzt werden kann [2]. Vor einem zu breiten Einsatz der Chinolone muss gewarnt werden. Die SEARCH-Daten zeigen für die Jahre 2004–2006 eine deutliche Zunahme der Chinolonresistenz bei *E.-coli*-Urinisolaten ambulanter Patienten (Abb. 1). Erwartungsgemäss ist die Resistenzrate bei Kindern deutlich niedriger (relative Kontraindikation für Chinolone in dieser Altersgruppe).

Ein weiteres illustratives Beispiel ist die Resistenzlage von *Campylobacter-jejuni*-Isolaten. Der Anteil Isolate mit Chinolonresistenz liegt mittlerweile bei rund 40%, was mit der weltweiten Situa-

tion übereinstimmt. Die Resistenz gegen Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin) ist mit 2,2% noch vergleichsweise niedrig.

In Zukunft plant SEARCH komplementierende Studien im ambulanten Bereich zur besseren Beurteilung der Aussagekraft ambulanter Resistenzdaten. Die Resultate veranschaulichen aber jetzt schon, dass die Antibiotikaresistenz auch in der ambulanten Medizin in der Schweiz ein zunehmendes Problem darstellt. Die direkten Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität dürften noch geringer sein als in der Spitalmedizin, da ambulant behandelte Infektionen in der Regel leichter ausgeprägt sind und eine höhere Spontanheilungstendenz zeigen. Trotzdem muss das Problem ernst genommen werden. Erfahrungen aus dem Ausland zeigen, dass Problemkeime wie methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Extended-spectrum beta-lactamase produzierende *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) sich mehr und mehr in der Bevölkerung ausserhalb der Spitäler etablieren und damit vermehrt die ambulante Medizin betreffen.

SEARCH im klinischen Alltag

Eines der wichtigsten Ziele von SEARCH ist es, Daten zur aktuellen Antibiotikaresistenzlage einem breiten Publikum (Ärzten, Verantwortlichen für die öffentliche Gesundheit, Politikern, Medienschaffenden, Bevölkerung) zugänglich zu machen. Zu diesem Zweck werden über eine öffentlich zugängliche Webseite (www.search.ifik.unibe.ch) Antibiotikaresistenzdaten für wichtige Infektionserreger zur Verfügung gestellt. Resistenzdaten können separat für den ambulanten und den stationären Bereich, für bestimmte Alterskategorien (zum Beispiel auch für Kinder), verschiedene Regionen und bestimmte Typen von Patientenproben analysiert und tabellarisch dargestellt werden. Abbildung 2 zeigt die interaktive Datenbankmaske und ein Analysebeispiel. Die Online-Datenbank wird regelmässig, jedoch mindestens jährlich aktualisiert.

Spitäler können zusätzlich von SEARCH profitieren, vorausgesetzt, die Mikrobiologieaufträge werden in einem «SEARCH-Labor» (Abb. 3) bearbeitet. Via Labor können diese Spitäler eine Resistenzstatistik beziehen. Je nach Grösse des Spitals (und den zur Verfügung gestellten Daten) ist auch eine Aufschlüsselung nach medizinischen Einheiten, Stationen und teilweise Fachgebieten möglich. Zudem evaluiert SEARCH zurzeit die Analyse von Bakteriämiedaten mit dem Ziel, den Spitälern ein einfaches Instrument zur Überwachung der Bakteriämieraten zur Verfügung zu stellen. Dieses Projekt erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Verein Swiss-NOSO (www.chuv.ch/swiss-noso/). SEARCH leistet damit auch einen wichtigen Beitrag zur Qualitätskontrolle und Patientensicherheit.

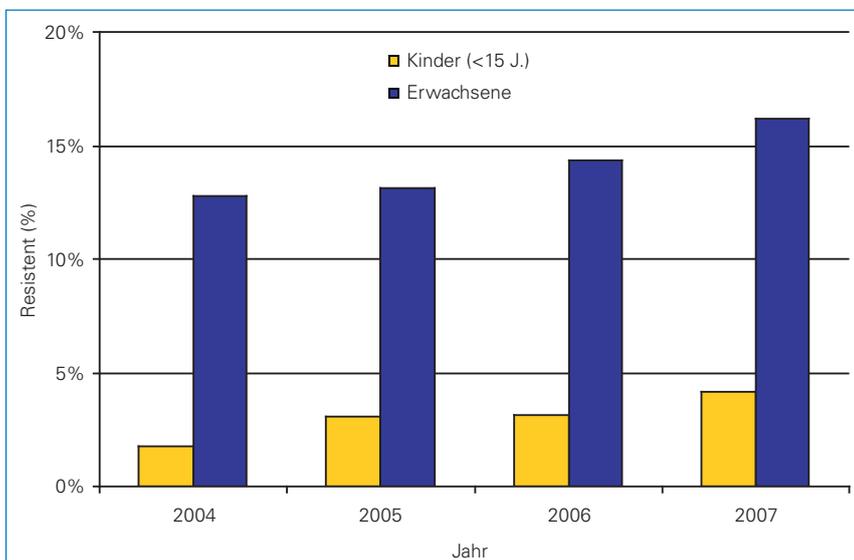


Abbildung 1
Resistenzprävalenz (%) gegen Chinolone bei *Escherichia coli*-Isolaten aus dem ambulanten Bereich.

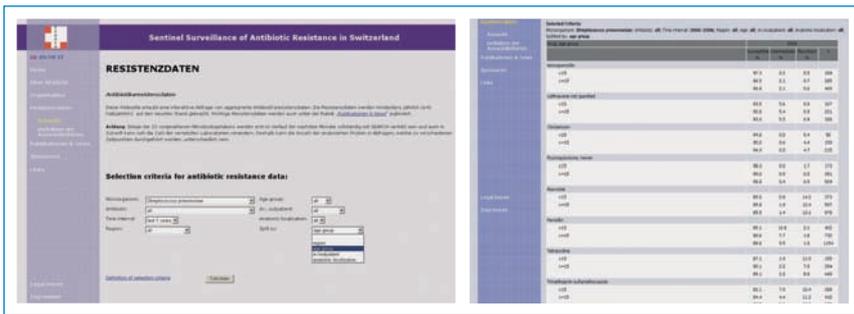


Abbildung 2
Maske und tabellarische Zusammenstellung einer Online-Datenbankabfrage (als Beispiel Resistenzdaten von *Streptococcus pneumoniae* des Jahres 2006, gesplittet nach Alter).



Abbildung 3
Geographische Darstellung von klinischen Mikrobiologielabors in SEARCH.

Antibiotikakonsumdaten

Der Einsatz von Antibiotika ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Antibiotikaresistenz. Die Überwachung des Antibiotikakonsums gehört deshalb zu den etablierten Kontrollstrategien und soll auch in SEARCH verfolgt werden.

In einem ersten Schritt erwarb SEARCH die nationalen Antibiotikaverkaufsdaten für den ambulanten Bereich für die Jahre 2002 bis 2006 von der Firma IMS Health GmbH (Hergiswil, Schweiz). Die Zahlen wurden im Rahmen eines NRP-49-Projekts durch die Forschungsgruppe von Dr. M. Filippini aufgearbeitet [3], stehen in SEARCH jedoch für weitere Analysen zur Verfügung. Die Daten zeigen, dass der Antibiotikakonsum in der Schweiz relativ niedrig ist im Vergleich zu anderen europäischen Ländern. Es bestehen aber grosse regionale Unterschiede. In der Westschweiz lag

Literatur

1 Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ. Antibiotic resistance as a global threat: evidence from China, Kuwait and the United States. *Global Health*. 2006;7:2-6.
 2 McNulty CAM, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, Harvey I, Thomas M. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58:1000-8.
 3 Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health policy* 2006; 78(1):77-92.

der Antibiotikaverbrauch mit zwölf bis dreizehn standardisierten Tagesdosen (=defined daily doses, DDD) pro 1000 Einwohner und Tag signifikant höher als in den übrigen Landesteilen (etwa acht DDD/1000 Einwohner pro Tag). Diese Beobachtung korreliert gut mit der generell höheren Antibiotikaresistenzlage in der Westschweiz (Beispiel für Pneumokokken [4]).

In einem langfristigen Projekt unter der Leitung von Herrn Prof. G. Zanetti (CHUV, Lausanne) werden Antibiotikaverbrauchszahlen direkt von Spitälern bezogen und analysiert [5]. Dies erlaubt, eine repräsentative Übersicht über den Antibiotikakonsum in den Schweizer Spitälern zu generieren. Die Resultate sollen dann ebenfalls über die SEARCH-Website der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden. Die am Projekt direkt beteiligten Spitäler haben Zugang zu den eigenen aufbereiteten Daten und denen einer Vergleichsgruppe (benchmarking).

Die Machbarkeit eines analogen Überwachungssystems für den Antibiotikakonsum im ambulanten Bereich ist in Evaluation.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit SEARCH verfügt die Schweiz zum ersten Mal über ein nationales Überwachungsprogramm für Antibiotikaresistenzen und Antibiotikakonsum. Im internationalen Vergleich besticht das schweizerische Programm SEARCH unter anderem durch die Breite der erfassten Mikroorganismen und die Abbildung sowohl des ambulanten als auch des stationären Bereichs.

SEARCH-Daten können vielfältig eingesetzt werden, zum Beispiel als Basis für die Wahl der geeigneten Antibiotikatherapie, als Instrument zur Qualitätskontrolle und zur Gewährleistung der Patientensicherheit im ambulanten und stationären Bereich, zur Früherkennung und Vorhersage von bedrohlichen Antibiotikaresistenztrends, zur Überprüfung der Wirkung von Interventionsprojekten und anderen Kontrollstrategien sowie zur wissenschaftlichen Erforschung wichtiger Fragestellungen im Bereich der Antibiotikaresistenz und ihrer Risikofaktoren.

Insgesamt hat SEARCH damit ein hohes Potential, einen entscheidenden Beitrag zur Volksgesundheit zu leisten.

4 Kronenberg A, Zucs P, Droz S, Mühlemann K. Distribution and invasiveness of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in a country with low antibiotic selection pressure, Switzerland 2001-2004. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44(6): 2032-8.
 5 Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Ruef C, Zelger G, Zanetti G. Use of antibiotics in Swiss public acute care hospitals: investigation of a monitoring system. (submitted)

Korrespondenz:
 Dr. med. Andreas Kronenberg
 Institut für Infektionskrankheiten
 Universität Bern
 Friedbühlstrasse 51
 CH-3010 Bern
andreas.kronenberg@ifk.unibe.ch