

Überwachung von mikrobieller Resistenz

Vermeidung einer Pandemie mit multiresistenten Mikroorganismen: Lehren aus COVID-19?

Prof. Dr. med. Dr. phil. Adrian Egli^{a,b,c}, Prof. Dr. med. Andreas Kronenberg^{d,e}

^a Klinische Bakteriologie und Mykologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Applied Microbiology Research, Department Biomedizin, Universität Basel, Basel;

^c Swiss Pathogen Surveillance Platform, molekulare Überwachung von Pathogenen; ^d Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen, ANRESIS;

^e Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern, Bern

Die rasche Verbreitung antimikrobieller Resistenzen hat vielseitige und komplexe Gründe. Die Bestimmung von Resistenzen ist wichtig, da dadurch die Verbreitung überwacht wird und Antibiotika gezielter eingesetzt werden. ANRESIS sammelt und analysiert Resistenzdaten aus der Diagnostik. Die «Swiss Pathogen Surveillance Platform» untersucht die Ausbreitung von Resistenz. In diesem Artikel sollen die Analogien von COVID-19 und Antibiotikaresistenz und deren Bedeutung für die Praxis und öffentliche Gesundheit aufgezeigt werden.

Einleitung

Die Pandemie mit dem neuen Coronavirus, SARS-CoV-2, zeigt Ähnlichkeiten von diagnostischen, epidemiologischen und therapeutischen Herausforderungen zur globalen Antibiotikakrise der letzten Jahre [1–3].

Hohe Dynamik

Erstens, in kurzer Zeit zeigten sich hohe Fallzahlen mit dem bisher unbekanntem viralen Erreger. Diese Situation ist für die Diagnostik anspruchsvoll, da diagnostische Verfahren nicht oder nur teilweise verfügbar sind und die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik unklar ist [4–7]. Ebenso ändert sich das epidemiologische Bild laufend und somit auch die Vortestwahrscheinlichkeit für die Diagnostik [8]. Spezifische Therapien und Impfungen fehlen und erlauben keine optimale, erprobte Behandlung.

Bei den Antibiotikaresistenzen zeigt sich ein ähnliches Bild: Generell beobachten wir, dass sich die endemische Situation in einer Region durch lokale Epidemien (z.B. Ausbruch in einem Spital) mit hohen Fallzahlen in kurzer Zeit rasch ändern kann. Die Verbreitung des Vancomycin-resistenten *Enterococcus-faecium*-Klones ST796 Ende 2017 in der Region Bern ist hierzu exemplarisch [9]. Neue Resistenzmechanismen, die sich global

rasch verbreiten, werden regelmässig entdeckt – auch hier fehlt initial die entsprechende Diagnostik und die epidemiologische und klinische Bedeutung ist anfänglich unklar. Aktuelle Beispiele hierzu sind: die durch Plasmide vermittelte Colistin-Resistenz (*mcr-1* [10]) oder eine neuartige Carbapenemase aus Indien, die sogenannte «New Dehli Metallo-Carbapenemase» (NDM [11]), die inzwischen auch bereits mehrfach in der Schweiz nachgewiesen wurden [12, 13].

Komplexität der Übertragung

Zweitens zeigt die Epidemiologie von COVID-19 eine enorme Komplexität der Übertragungsketten. Das Contact Tracing gelangt rasch an die Grenzen, da die Übertragungswege vielfältig sind – in der Familie, bei der Arbeit, in der Freizeit, durch Reiseaktivitäten und oftmals auch völlig unbekannt. Diese Komplexität ist bei bakteriellen Übertragungen sogar um ein Vielfaches grösser, da neben der direkten Übertragung von Mensch zu Mensch auch weitere wichtige Quellen in Tieren und unterschiedlichen Umweltreservoirien existieren [14]. Ebenfalls sind asymptomatische Übertragungen ein Problem in der Detektion. Die Interaktion von Mensch, Tier und Umwelt wird in diesem Kontext als «One Health»-Konzept verstanden [15, 16].



Adrian Egli

Klinische Variabilität

Drittens, Patienten mit COVID-19 zeigen klinisch sehr variable Verläufe von wenigen Symptomen bis zum Bedarf an Intensivmedizin und mechanischer Beatmung. Der klinische Verlauf hängt von vielen Faktoren ab (Wirt und Virus). Ebenso ist der klinische Verlauf bei multiresistenten Bakterien variabel: Der Mensch kann besiedelt werden (Kolonisierung) und ist nicht krank. Es gibt aber auch schwere, nicht mehr behandelbare Infektionen mit einer deutlich erhöhten Mortalität [17]. In Ländern mit besonders hohen Antibiotikaresistenzen (z.B. Italien und Spanien) zeigte sich die daraus resultierende Problematik bei der Behandlung von COVID-19-Patienten mit Superinfektionen durch multiresistente Bakterien, welche die therapeutischen Optionen weiter stark einschränken und Therapiekosten, Hospitalisationsdauer, sowie Morbidität und Mortalität erhöhen [18–20].

Insgesamt ist die rasche und globale Ausbreitung von multiresistenten Mikroorganismen eine ernstzunehmende Bedrohung für die eigene Gesundheit, aber auch eine der grössten Herausforderungen für unsere Gesellschaft [17]. Ohne wirksame Antibiotika sind einfache chirurgische Eingriffe, die Behandlung von Tumorerkrankungen mit Chemotherapien und viele Aspekte der hochspezialisierten Medizin wie Transplantationen von Organen und Stammzellen nicht mehr möglich [21]. Einfache Infektionen wie eine Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae*, Harnwegsinfektionen mit Gram-negativen Keimen oder sexuell übertragbare Infektionen durch Gonokokken können nicht mehr oder nur sehr schwer behandelt werden. Das «World Economic Forum» (WEF) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben die Lage als besonders bedrohend beurteilt [22, 23]. Die WHO empfiehlt die Entwicklung von neuartigen Antibiotika mit höchster Priorität [24]. Der vielbeachtete O'Neill-Report zeigt, dass ohne Gegenmassnahmen multiresistente Bakterien im Jahre 2050 für bis zu 10 Millionen Todesfälle pro Jahr verantwortlich sind. Ein Toter alle 3 Sekunden durch Antibiotikaresistenz entspricht letztlich mehr Letalität, als sie von onkologischen Erkrankungen bekannt ist. Der volkswirtschaftliche Schaden bis 2050 durch den Produktionsverlust wird mit 100 Billionen Dollar geschätzt – eine astronomische Zahl [25]. Bereits heute ist die Lage dramatisch – nur aufgrund der Resistenz starben im Jahre 2015 in Europa bereits 33 110 Personen und 874 541 Lebensjahre («disability adjusted life-years» [DALY]) gingen in einem Jahr verloren [17]. Für die Schweiz wurden für das Jahr 2015 total 276 Todesfälle und 7400 DALYs errechnet [26]. Die Überwachung von Antibiotikaresistenzen ist entsprechend grundlegend wichtig. In der Schweiz

werden seit 2004 Daten zur Antibiotikaresistenz aus der Routinediagnostik durch ANRESIS gesammelt und ausgewertet (www.anresis.ch). Die «Swiss Pathogen Surveillance Platform» (SPSP, www.spsp.ch) verwendet ergänzend molekular-genetische Daten zu Mikroorganismen und erlaubt die Übertragungsanalyse mit höchster Auflösung für epidemiologische Zwecke. In diesem Artikel sollen die Bedeutung und der Nutzen der Antibiotikaresistenz-Überwachung für die Praxis aufgezeigt werden.

Die Überwachung von Antibiotikaresistenz und -verbrauch mit ANRESIS

Überwachung der multiresistenten Bakterien

Die Bestimmung von Antibiotikaresistenzen ist nicht nur zur Behandlung eines aktuellen Patienten sinnvoll. Durch diese Daten können auch die epidemiologische Situation laufend abgeschätzt und die empirische Therapie entsprechend der Resistenzlage angepasst werden. Dies ist eine der Kernaufgaben von Überwachungsprogrammen wie dem «European Centre for Disease Prevention and Control» (ECDC) in Europa (<https://ecdc.europa.eu>) oder ANRESIS in der Schweiz (www.anresis.ch).

Die ANRESIS-Datenbank wurde im Rahmen des NRP49-Programmes mit Finanzierung des Schweizerischen Nationalfonds im Jahr 2000 initiiert. Aktuell wird ANRESIS durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Universität Bern finanziert. 32 mikrobiologische Laboratorien in der Schweiz schicken ihre anonymisierten Antibiotikaresistenzdaten kontinuierlich und kostenlos an ANRESIS, womit 84% der Resistenzen aller hospitalisierten Patienten erfasst sind. Neben den Informationen zur Antibiotikaresistenz sind auch wichtige Metadaten wie die Art des Patientenmaterials, Geschlecht und Alter des Patienten, der Zeitpunkt der Messung und die geographische Lokalisation verfügbar. Das «advisory board» von ANRESIS mit Vertretern aller Universitätskliniken und weiteren Laboratorien sowie Vertretern aus Fachgesellschaften und Bundesämtern, swissnoso und auch dem Veterinärbereich trifft sich zweimal jährlich, um die neuesten Entwicklungen zu besprechen und die Schweizer Forschung im Bereich Antibiotikaresistenz zu fördern.

Aktuelle Resistenzsituation

In Europa und auch in der Schweiz werden Bakterien mit antimikrobiellen Resistenzen in den letzten Jahren zunehmend häufiger gefunden. Insbesondere zeigt sich eine Zunahme der «Extended-spectrum»-Betalaktamase-(ESBL-) oder Carbapenemase-produzierenden *Enterobacterales* [27–29] und des Vancomycin-resistenten

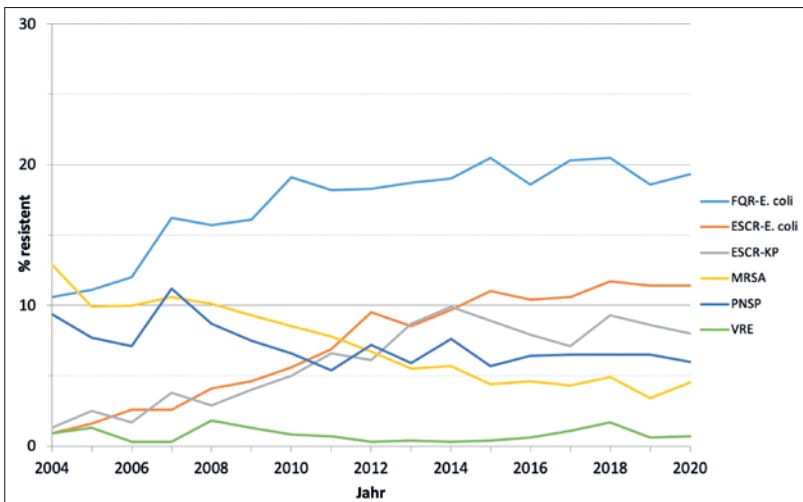


Abbildung 1: Anteil multiresistenter Mikroorganismen in % in invasiven Isolaten 2004 bis 2020, Stand Abfrage von www.anresis.ch vom 15.08.20 (Quelle: BAG-Bulletin. 2020;35:8. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung). FQR-E. coli: Fluoroquinolon-resistente *Escherichia (E.) coli*; ESCR E. coli / KP: «Extended-spectrum»-Betaaktamase-resistente *E. coli* / *Klebsiella pneumoniae*; MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; PNSP = Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae*; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken.

Enterococcus faecium (VRE) [9, 30]. Die Problematik des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist über die letzten Jahre am Abnehmen [31], zumindest teilweise wohl dank stringenter spitalhygienischer Massnahmen. Die wichtigsten Antibiotikaresistenzen werden regelmässig im BAG-Bulletin und auf der Homepage publiziert und zeigen die Trends in der Antibiotikaresistenzentwicklung über die letzten Jahre an (Abb. 1).

Anwendungen in der empirischen Therapie

Die Daten von ANRESIS werden für die Praxis aufgearbeitet und die monatlich aktualisierten Daten können neu auch via INFECT (www.infect.info) und auch via eine App visualisiert werden (Abb. 2). 2019 wurden zusätzlich die Therapierichtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie in diese App integriert, seit zwei Monaten besteht eine analoge App für die Veterinärmedizin (www.vet.infect.info).

Überwachung mit molekularer Epidemiologie: «Swiss Pathogen Surveillance Plattform»

Sequenzierung des Genoms

Durch moderne, molekular-biologische Verfahren kann das gesamte bakterielle Genom innerhalb von einem Tag sequenziert werden [32–34]. Diese Methoden erlauben, die Bakterien mit höchster Auflösung zu beschreiben (Typisierung) und die Isolate in einen molekular-epidemiologischen Kontext einzuordnen (Phylogenie-Analysen). Dies kann helfen, bestimmte Quellen eindeutig zu identifizieren (Cluster von genetisch sehr ähnlichen Bakterien) und die Übertragungsraten zwischen Menschen oder von bestimmten Quellen zu untersuchen. Zudem können aber auch alle sequenzierten bakteriellen Gene mit grösseren Datenbank abgeglichen werden (z.B. ResFinder [35], CARD [36]), was die rasche Detektion, auch von sehr seltenen Resistenzgenen, ermöglicht [37].

Die SPSP wurde 2017 durch verschiedene Universitäten und Universitätsspitäler gegründet und seither durch ein NRP72-finanziertes Projekt des Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (www.nrp72.ch) [38]. Die Daten der Plattform werden im Swiss Institute for Bioinformatics (www.sib.ch) in einer besonders abgesicherten Umgebung gespeichert. Das SIB erlaubt sehr rasche und komplexe bioinformatische Analysen durch das angehängte Hochleistungsrechenzentrum. Bei SPSP sind auch veterinärbakteriologische Partner dabei, um im Sinne des «One Health»-Konzeptes die Probleme der Antibiotikaresistenzen gesamtheitlich zu untersuchen. Eine Schnittstelle zu ANRESIS ist geplant.

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* und darüber hinaus

Um die Machbarkeit der genomischen Datenaufarbeitung für die SPSP zu prüfen, haben wir uns im ersten Schritt auf die Untersuchung von MRSA fokussiert. Die



Abbildung 2: Übersicht von www.infect.info zu Antibiotikaresistenzen von Gram-positiven Erregern (Abfrage 22. August 2020).

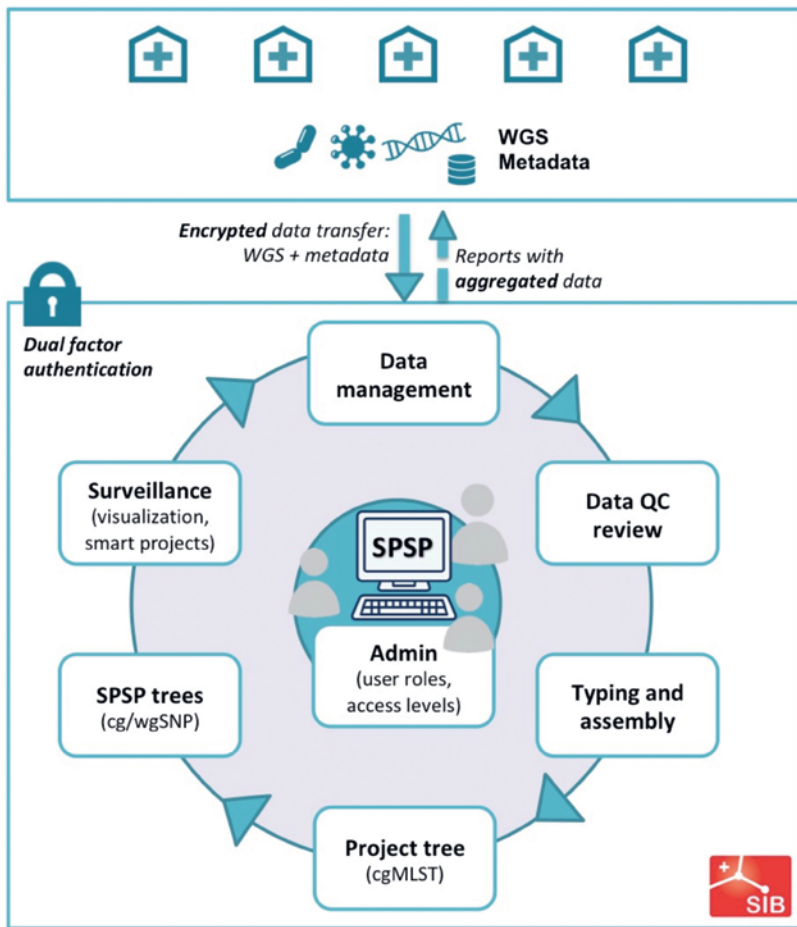


Abbildung 3: Arbeitsablauf der «Swiss Pathogen Surveillance Platform» (SPSP). Die Daten von Laboratorien gelangen via spezielle Verschlüsselungen ans Swiss Institute for Bioinformatics (SIB) und werden dort semi-automatisch bezüglich der Qualität überprüft und entsprechend verwaltet und analysiert. WGS: «whole genome sequencing»; cg: «core genome»; wg: «whole genome»; SNP: «single nucleotide polymorphism»; MLST: «multilocus sequence typing»; QC: «quality control».

Sequenzierungsdaten können vom Labor direkt in die Plattform geladen werden, wo die bioinformatische Qualitätskontrolle und Analyse erfolgen (Abb. 3). Weitere Metadaten können ebenfalls geteilt werden. Der Datenzugriff ist streng reguliert und folgt den entsprechenden gesetzlichen Vorschriften der Schweiz. Für Forschungsfragen können die genetischen Daten der Mikroorganismen und eine Auswahl der epidemiologischen und klinischen Metadaten beantragt werden («minimal dataset»). Für die Analyse eines Ausbruchs stehen zum Beispiel den Experten der Öffentlichen Gesundheit (BAG oder Kantonsärzte) weitere detaillierte Metadaten zur Verfügung («extended dataset»), dies um Quellen rasch zu identifizieren. Über die nächsten Jahre werden weitere bakterielle Erreger mit Hypervirulenz und Antibiotikaresistenzen integriert wie *Clostridioides difficile*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., Carbapenem-produzierende *Enterobacterales* und Vancomycin-resistente Enterokokken. Auch Viren wie Influenza und SARS-CoV-2 können einfach in dieser Plattform für die Schweiz visualisiert werden und so wichtige Hinweise über den Kontext wie beispielsweise Import und Quellen liefern.

Bedeutung von epidemiologischer Überwachung für die Schweiz

Während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie zeigte sich der erhöhte Bedarf an zuverlässigen, robusten und validierten Daten für epidemiologische Untersuchungen [39]. Leider sind diese Daten oft nur zeitlich verzögert und nicht im vollen Detail und Kontext

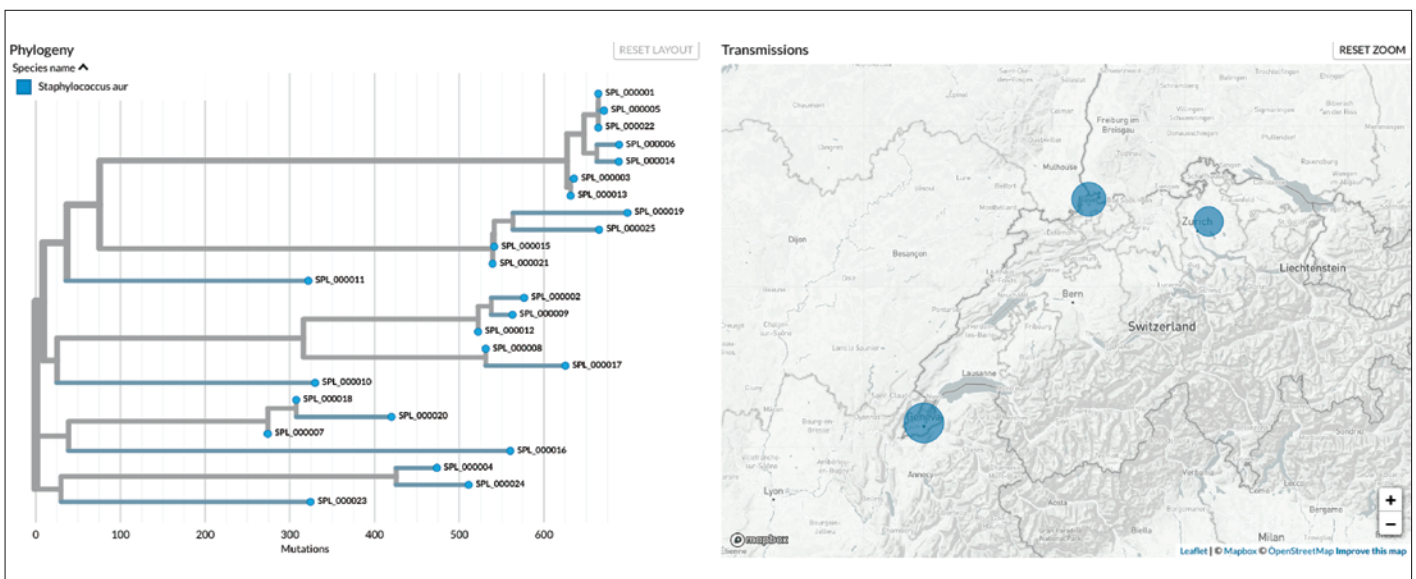


Abbildung 4: Visualisierung der phylogenetischen Zusammenhänge (links) und der geographischen Lokalisation (rechts) von MRSA-Isolaten (Screenshot der von Autor A. Egli im Rahmen des «Swiss Pathogen Surveillance Platform»-(SPSP-)Projektes entwickelten Software, www.spss.ch).

verfügbar. Die molekular-epidemiologischen Daten liefern hierbei wertvolle Ergänzungen. Ähnlich ist die Situation bei der Überwachung von antimikrobiellen Resistenzen – die Daten von ANRESIS und SPSP sind aktuell nicht in Echtzeit vorhanden. Um lokale Ausbrüche aber rasch zu erkennen und somit auch die Möglichkeit zeitnaher Massnahmen zu bieten, benötigt es eine Anpassung der epidemiologischen Überwachung. Hierbei müssten neue Anreize geschaffen werden, dass Spitäler, Kantone und Bundesstellen ihre Daten rascher teilen. Die SPSP bietet sich an, zum Beispiel mikrobielle Sequenzierungsdaten von nationalen Referenzzentren zu verwalten und auch solche von Forschungsprojekten in der Schweiz zu speichern und zu analysieren [38].

Im Anschluss werden die Daten auf einer Karte phylogenetisch visualisiert (Abb. 4).

Konklusion

Multiresistente Mikroorganismen zeigen eine hohe Dynamik. Die dynamischen Veränderungen der Antibiotikaresistenz sind ähnlich wie bei COVID-19 eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Die Kolleginnen und Kollegen in der Praxis haben eine sehr wichtige Verantwortung im Umgang mit einer ra-

tionellen Antibiotikaverschreibung und entsprechenden Diagnostik vor einer Therapie. Die Bestimmung der Antibiotikaresistenz dient nicht nur der optimalen Therapie der Patientinnen und Patienten, sondern hilft auch, die Ausbreitung resistenter Bakterien besser zu überwachen und zu verstehen. Praktische Anwendungen für die Therapie lassen sich daraus ableiten, wie die neue Website www.infect.info eindrücklich darstellt. Ebenso wie bei COVID-19 hilft eine rasche Diagnostik, die Übertragungskette durch rasche Isolation betroffener Patientinnen und Patienten zu unterbrechen.

Verdankung

Wir danken Dr. Kirstine K. Sjøgaard (Universitätsspital Basel) für die kritische Durchsicht des Manuskripts sowie den Teams von «Anresis» (www.anresis.ch) und «Swiss Pathogen Surveillance Platform» (www.spsp.ch). Weiter danken wir Dr. Aitana Lebrand (Swiss Institute for Bioinformatics) für die Erstellung der Abbildungen 3 und 4.

Disclosure statement

AE is a co-founder of the Swiss Pathogen Surveillance Platform. AK is head of the Swiss Antibiotic Resistance Centre (www.anresis.ch). Source of financing: Swiss National Science Foundation, NRP72 407240_177504.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08635>.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Dr. phil.
Adrian Egli
Abteilung Klinische
Mikrobiologie,
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4,
CH-4031 Basel
[adrian.egli\[at\]usb.ch](mailto:adrian.egli[at]usb.ch)

Prof. Dr. med.
Andreas Kronenberg
Schweizerisches Zentrum
für Antibiotikaresistenzen
Institut für Infektions-
krankheiten
Universität Bern
Friedbühlstrasse 51
CH-3010 Bern
[andreas.kronenberg\[at\]
ifk.unibe.ch](mailto:andreas.kronenberg[at]ifk.unibe.ch)