

Antibiotic Stewardship

Hat sich die Pandemie auf die Antibiotikaverordnungspraxis ausgewirkt?

Dr. med. Julia A. Bielicki^a, Prof. Dr. med. Andreas F. Widmer^b

^a Universitätskinderspital beider Basel (UKBB); ^b Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

Viele virale Epidemien zeigen sich als vermehrte respiratorische Infektionen, häufig als «influenza-like illness» oder «ILI» bezeichnet, und können zu Beginn nur selten von einer bakteriellen Infektion sicher unterschieden werden. Sie erfordern keine Antibiotika, diese werden aber trotzdem häufig in der unsicheren Differentialdiagnose eingesetzt. Dieser unnötige Antibiotikagebrauch begünstigt die Resistenzentwicklung. Daher sind auch in Zeiten der SARS-CoV-2-Pandemie die Prinzipien des Antibiotic Stewardship besonders wichtig.

Einführung

Coronaviren sind behüllte, einzelsträngige RNA-Viren von rund 100 nm im Durchmesser mit einer kronenartigen Form im Elektronenmikroskop. Im Dezember 2019 wurde das neuartige Coronavirus (SARS-CoV-2) erstmals als Ursache der COVID-19-Erkrankung entdeckt. Dieses Virus wurde aus Wuhan in der chinesischen Provinz Hubei erstmals kommuniziert, bevor es sich innert Monaten auf der ganzen Welt verbreitete. Am 16. März 2020 löste der Bundesrat die «ausserordentliche Lage» gemäss Epidemien-gesetz aus. Nachdem der Shutdown die Übertragungsrate rasch gesenkt hat, steigt die Inzidenz seit August nach Lockerung der Massnahmen wieder an und erreicht bereits wieder Werte wie im Frühling 2020 (Stand: Oktober 2020).

Noch immer sind die zentral wichtigsten Übertragungswege und Orte nicht ganz klar, und die Wirksamkeit therapeutischer Massnahmen mit Steroiden und antiviralen Substanzen ist variabel und teilweise noch ungeklärt. Fieber, allgemeiner Schwächezustand, Geschmacks- und Geruchsverlust gekoppelt mit respiratorischen Symptomen sind typische Zeichen einer COVID-19-Erkrankung. Sie sind aber so unspezifisch, dass eine mikrobiologische Diagnostik zwingend ist, um sie von anderen besser behandelbaren oder im Verlauf in

der Regel trivialen Infektionskrankheiten abzugrenzen. Da gerade im Frühling die Testkapazitäten nicht ausreichten, konnte die Diagnostik nur bei schwerer Erkrankung oder in gewissen Risikogruppen eingesetzt werden. In der ambulanten Praxis, aber auch auf Notfallstationen mussten daher aufgrund der Klinik allein Behandlungsentscheide gefällt werden. Es ist bekannt, dass in diesem Umfeld immer wieder Antibiotika für virale Erkrankungen eingesetzt werden, obwohl sie keinen therapeutischen Nutzen bringen. Die grosse Anzahl von Patienten, die sich zum SARS-CoV-2-Abstrich meldeten, überstieg an vielen Zentren 400 Fälle/Tag, sodass die Befürchtung plausibel ist, dass in dieser Phase ein massiver Antibiotikamehrverbrauch resultierte, was zu einer vermehrten Resistenzentwicklung führen kann (Abb. 1) [1].

Pandemien zeichnen sich dadurch aus, dass sie in Wellen kommen, wobei nachfolgende Wellen meist noch höhere Erkrankungszahlen auslösen als die erste Welle. Zusätzlich besorgniserregend ist das Szenario einer gleichzeitigen Zunahme von SARS-CoV-2 mit der Influenza im Winter. Dann kommt möglicherweise das Gesundheitssystem in der Schweiz an seine Grenzen, vor allem wenn die Entscheidung gegen einen erneuten Shutdown eine Minimierung der Influenza, wie in Australien und anderen Ländern der Südhalbkugel beobachtet, verhindert. Auch in den USA sind bei der ersten



Julia A. Bielicki

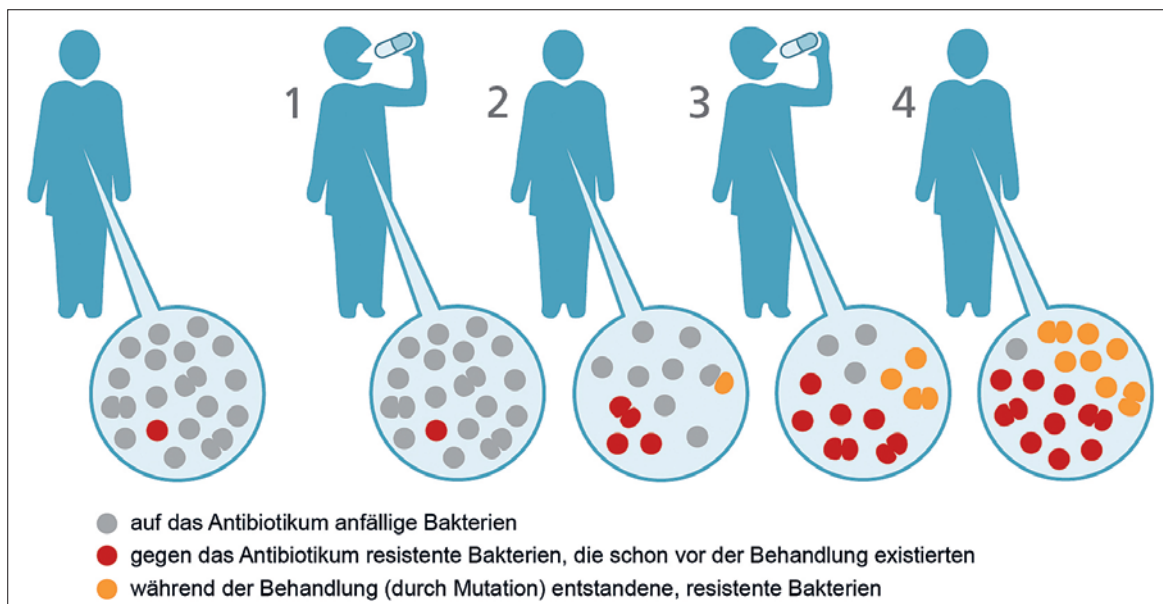


Abbildung 1: Prinzip der Resistenzentwicklung bei Einnahme von Antibiotika.

Die Einnahme von Antibiotika führt sowohl zu vermehrtem Wachstum von in der besiedelnden Flora bereits vorhandenen resistenten Keimen als auch zu günstigen Bedingungen für die Vermehrung von Bakterien mit neuen Resistenzen.

(Quelle: Communication in Science, Bundesamt für Gesundheit [design], www.anresis.ch [Daten]. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/antibiotikaresistenzen/wie-entstehen-antibiotikaresistenzen.html>. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

Welle die Positivitätsraten für Influenzavirus in Proben aus dem Respirationstrakt von >20% auf 2,3% gefallen und blieben auf einem historisch niedrigen zwischen-saisonalen Niveau (von 1–2% auf 0,2% gegenüber den Vorjahren 2017–2019) [2]. Die Präventionsmassnahmen gegen SARS-CoV-2 scheinen auch gegen alle anderen respiratorischen Viren zu wirken, wobei wahrscheinlich die spezifischen lokalen Massnahmen sowie deren Umsetzungsdisziplin in der Bevölkerung eine entscheidende Rolle spielen.

Die Bevölkerung ist verunsichert, aber zurzeit nicht wirklich besorgt basierend auf Befragungen über die Corona-Pandemie: 72% der Befragten stufen die Gefahr durch Antibiotikaresistenzen wesentlich grösser als durch Pandemien (38%) ein [3]. Tatsächlich prognostiziert der im Juli 2014 vom britischen Premierminister in Auftrag gegebene sogenannte «O'Neill Report», der eine unter der Leitung des Ökonomen Jim O'Neill durchgeführte Analyse des globalen Problems der Antibiotikaresistenzen zusammenfasst, dass bis 2050 mehr Menschen an multiresistenten, nicht mehr therapierbaren Infektionen versterben als an Krebs- und kardiovaskulären Erkrankungen. Daher ist es sinnvoll, frühzeitig Gegenmassnahmen zu treffen, um den vorsichtigen, evidenzbasierten Umgang mit Antibiotika auch während der SARS-CoV-2-Pandemie zu fördern, unzureichend dokumentierte Indikationen, verlängerte Antibiotikagaben und inkorrekte Verabreichungsschemen zu vermeiden. Hier hat sich die be-

schreibende Bezeichnung des «Antibiotic Stewardship» auch im deutschsprachigen Raum durchgesetzt.

Epidemiologie

Derzeit fehlen noch zeitnahe Daten zur Resistenzentwicklung durch das «Swiss Centre for Antibiotic Resistance» (ANRESIS, www.anresis.ch), die einen Einfluss der Pandemie auf die Resistenzentwicklung in einem wöchentlichen oder monatlichen Update nachweisen könnten. Die neuesten Resultate zeigen kein unmittelbares Ansteigen (Abb. 2).

Der Antibiotikaverbrauch in der Schweiz wird von Spitälern und Apotheken meist jährlich übermittelt, sodass zurzeit noch keine zuverlässigen Angaben zu einem Anstieg, Abfall oder veränderten Mustern von Antibiotikaverordnungen vorliegen. Wir müssen daher auf Ergebnisse ähnlicher Situationen wie SARS-CoV-1 vor fast 20 Jahren sowie Daten aus Influenzaepidemien und -pandemien zurückgreifen, um eventuelle Szenarien möglichst genau vorausszusagen. Dadurch können wir Massnahmen bereits jetzt treffen, damit eine Situation mit Ausbreitung multiresistenter Erreger infolge der SARS-CoV-2-Pandemie vermieden werden kann. Diese Extrapolation führt zu einer grossen Unsicherheit in den Prognosen.

In einer Basler Analyse vom Frühling 2020 konnte klar gezeigt werden, dass ähnlich wie in anderen Ländern mit dem Auftreten von SARS-CoV-2 andere Viren fast

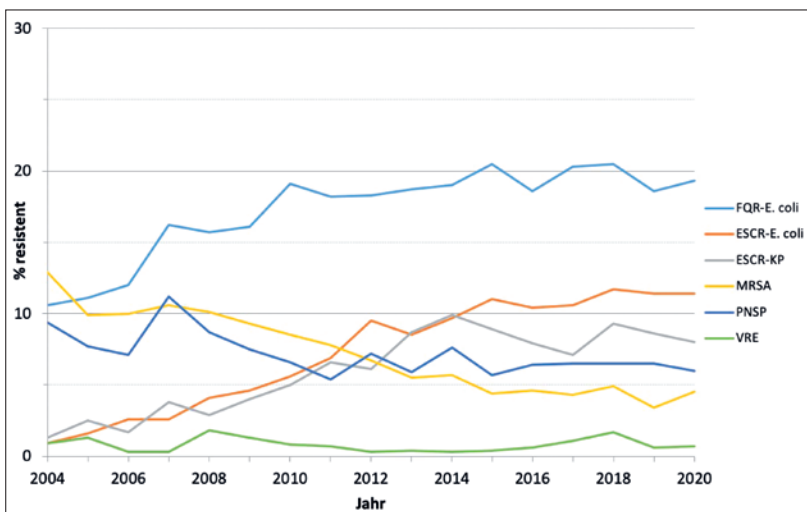


Abbildung 2: Anteil multiresistenter Mikroorganismen in % in invasiven Isolaten 2004 bis 2020, Stand Abfrage von www.anresis.ch vom 15.08.2020 (Quelle: BAG-Bulletin. 2020;35:8. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung). FQR: Fluorochinolon-resistent; ESCR: resistent gegen Cephalosporine der dritten Generation; KP: *Klebsiella pneumoniae*; MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; PNSP: nicht Penicillin-sensible Pneumokokken; VRE: Vancomycin-resistenter *Enterococcus*.

Antibiotic Stewardship

Antibiotic-Stewardship-Konzepte können während solcher Krisen helfen, den Antibiotikaverbrauch besser zu steuern und missbräuchliche Verschreibungen zu vermeiden. Da in der Schweiz eine nationale Strategie erst im Aufbau ist, werden die Konzepte im folgenden Abschnitt erklärt. Diese Konzepte sind Teil der Strategie «StAR» des Bundesamtes für Gesundheit (BAG), in der das nationale Zentrum für Infektprävention (Swiss-noso, www.swissnoso.ch) beauftragt ist, Massnahmen zum optimalen Einsatz zusammenzustellen, zu koordinieren und die Umsetzung zu verbessern. Spitäler erhalten schon heute jährliche Reporte zum Antibiotikaverbrauch: Die Komplexität der Spitäler, der häufig zentrale Einkauf von Antibiotika durch die Spitalpharmazie für mehrere Spitäler als auch die Vielzahl der Computersysteme machen es heute noch immer schwierig, mit einfachen Mitteln und Werkzeugen den Verbrauch korrekt und in ausreichender Frequenz zu messen. Aus Sicht des Infektiologen haben die tiefen Preise – meist kosten auch Breitspektrumantibiotika in der Ambulanz maximal 2–5 CHF/Tag – nicht zu einer gezielten Auseinandersetzung mit diesem Thema auf Spitalleitungsebene beigetragen. Hinzu kommt, dass die mikrobiologische Diagnostik zudem wesentlich teurer ist als eine Antibiotikatherapie.

nicht mehr nachweisbar waren [4]. Wie erwartet nimmt mit dem Zurückfahren der Schutzmassnahmen die Anzahl von Patienten mit ILI wieder zu. Eine Zunahme des Antibiotikagebrauchs ist auf der Basis bisheriger Beobachtungen zu den Fluktuationen von Antibiotikaverordnungen und ILI-Inzidenz in der Schweiz ebenfalls zu erwarten (Abb. 3).

Der verantwortungsvolle Umgang mit Antibiotika kann nur mittels einer engen Zusammenarbeit ver-

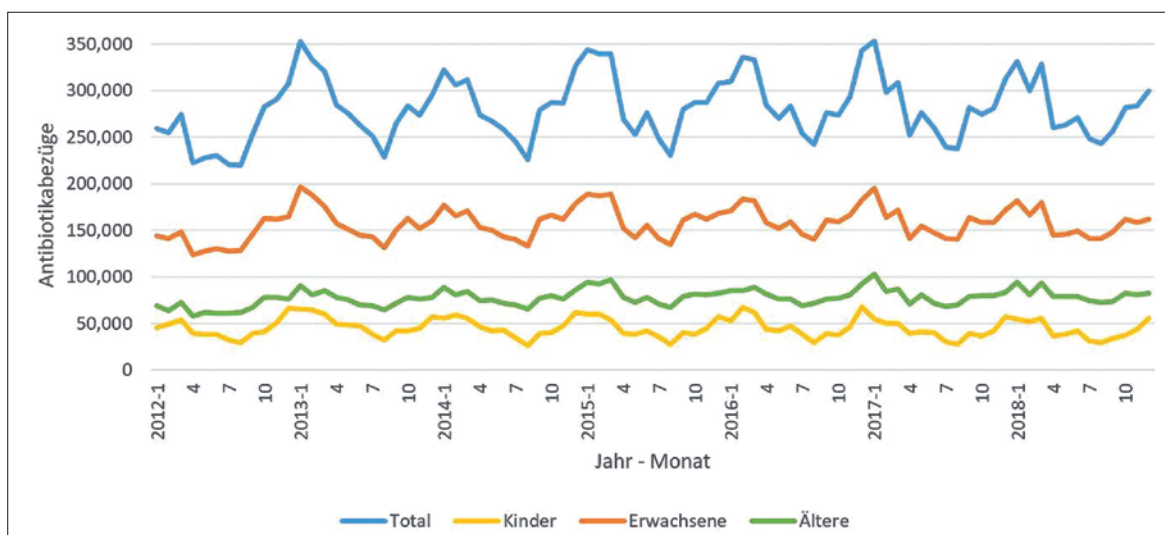


Abbildung 3: Monatliche Bezüge systemischer Antibiotika Januar 2012 und Dezember 2018 (Hochrechnung auf die Schweizer Bevölkerung auf der Basis des Helsana-Arzneimittelreports 2019).

Trotz der Tatsache, dass Antibiotika keine Wirksamkeit für virale respiratorische Infektionen haben, ist eine Zunahme der Bezüge in den mit den jeweiligen saisonalen Influenzaepidemien zusammenfallenden Monaten zu beobachten. In diesen Perioden sind Kliniker aufgrund der ähnlichen Symptome von viralen und bakteriellen Atemwegsinfektionen besonders häufig mit der Differentialdiagnose einer bakteriellen, ambulant erworbenen Atemwegsinfektion konfrontiert. (Quelle: Helsana-Arzneimittelreport 2019, <https://www.helsana.ch/dam/en/pdf/helsana-group/publications/drug-report-2019.pdf>. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.)

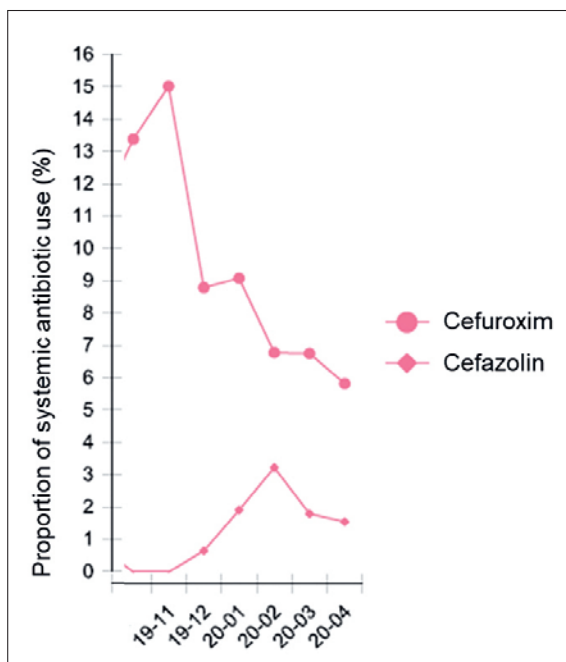


Abbildung 4: Ausschnitt aus spitalbasiertem Bericht zum monatlichen Antibiotikaeinsatz: Anteil von Cefuroxim und Cefazolin am gesamt Verbrauch im Universitätsspital Basel von November 2019 bis April 2020.

schiedener Akteure und eines standardisierten evidenzbasierten Vorgehens erreicht werden [5]. Dies gilt sowohl für den ambulanten als auch den stationären Sektor des Gesundheitswesens. Erfahrungsgemäss werden die besten Resultate erzielt, wenn verschiedene Bereiche gleichzeitig und zusammenhängend adressiert werden. Grob lassen sich folgende Grundbausteine skizzieren: Expertise und Technologie, Überwachung, Berichterstattung und Kommunikation, Aus- und Weiterbildung. Auf der Basis dieser Themenfelder können schliesslich spezifische Interventionen definiert und umgesetzt werden.

Für entsprechende Aktivitäten müssen zunächst auf nationaler und lokaler Ebene Rahmenbedingungen geschaffen werden, die Antibiotic Stewardship als essentiellen Teil ins Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung integrieren. Swissnoso fördert im Auftrag des BAG die Vernetzung und den Austausch zwischen Spitälern, um einen effizienten Aufbau lokaler Programme über eine nationale Plattform zu ermöglichen. Viele Spitäler haben bereits Spezialisten mit den notwendigen Kenntnissen, um einen bestmöglichen Umgang mit Antibiotika zu unterstützen (Infektiologen, Spitalhygieniker, Mikrobiologen, Pharmakologen und Pharmazeuten). Häufig fehlt jedoch ein klarer Auftrag der Spitalleitung, den verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika im Spital zu fördern. Eine für Geschäftsleitungen und Verwaltungs-

räte kritische Komponente ist hier das sogenannte «Benchmarking» (Vergleich zwischen Spitälern ähnlicher Grösse und mit ähnlicher Patientpopulation) und eine klare Positionierung des eigenen Hauses in Bezug auf Erreichen nationaler Vorgaben.

In allen Bereichen der Gesundheitsversorgung kann es ohne eine gute Überwachung schwierig sein, Verbesserungsbedarf zu identifizieren. Der laufenden Überwachung kommt daher eine grosse Bedeutung zu. Auf nationaler Ebene wird eine solche Monitorisierung inklusive jährlicher Berichterstattung von ANRESIS durchgeführt. Auf diesem Ansatz aufbauend gibt es im Rahmen der von Swissnoso koordinierten Umsetzung der StAR-Strategie im Spitalsektor neu zudem die Möglichkeit der häufigeren Datenübertragung an ANRESIS, zum Beispiel monatlich oder quartalsweise. Dies erlaubt eine engmaschigere Überwachung des Antibiotikaeinsatzes im Spital und kann Fachpersonen die zeitnahe Identifizierung unerwarteter oder unerwünschter Abweichungen ermöglichen. Diese häufigere Datenlieferung an ANRESIS wird im Universitätsspital Basel durchgeführt und zeigte ab Februar 2020 einen dramatischen Abfall des durch Cefuroxim und Cefazolin ausgemachten Anteils an verordneten Antibiotika, wahrscheinlich als Ausdruck der stark reduzierten chirurgischen Tätigkeiten (Abb. 4).

Eine genaue Analyse von Antibiotikaverordnungen in der ersten Welle der SARS-CoV-2-Pandemie in der Schweiz könnte Hinweise für wichtige, durch die Pandemie verursachte Veränderungen geben. Beispielsweise wäre im ambulanten Sektor ein vermehrter Einsatz von Azithromycin im Vergleich zu anderen für die Therapie von ambulant erworbenen Pneumonien vorzuziehenden Antibiotika denkbar. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) betont, dass unabhängig von einer vorliegenden SARS-CoV-2-Infektion im ambulanten Bereich die üblichen Therapieempfehlungen für klinisch diagnostizierte Pneumonien gelten [6]. Schweizerische Richtlinien für die Therapie von ambulant erworbenen Pneumonien finden sich zum Beispiel unter <https://ssi.guidelines.ch>. Ein optimaler Zugang zur SARS-CoV-2-Diagnostik in der kommenden Wintersaison wird Antibiotikaverordnungen für klinisch diagnostizierte, ambulant erworbene Pneumonien allenfalls günstig beeinflussen, da bei COVID-19-Patienten nur bei einer Minderheit Hinweise für eine sekundäre bakterielle Infektion auftreten (z.B. neues oder wieder zunehmendes Fieber, fokale radiologische Lungeninfiltrate), die eine Antibiotikatherapie erforderlich machen [7]. Eine optimale Diagnostik könnte also einen restriktiven Einsatz von Antibiotika als zusätzlichen positiven Effekt für die öffentliche Gesundheit erlauben. Allerdings dauert es in der Praxis meist 1–2 Tage,

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Andreas F. Widmer
 Klinik für Infektiologie &
 Spitalhygiene
 Universitätsspital Basel
 CH-4031 Basel
[Andreas.widmer\[at\]usb.ch](mailto:Andreas.widmer[at]usb.ch)

bis das Resultat SARS-CoV-2 und/oder Influenzavirus vorliegt, während die therapeutische Entscheidung vom Patienten häufig sofort verlangt wird.

Im stationären Bereich könnten ähnliche Muster wie in anderen Ländern erkennbar sein, beispielsweise der häufige therapeutische oder sogar prophylaktische Einsatz von Breitspektrumantibiotika bei mit COVID-19 hospitalisierten Patienten. Dies widerspricht den aktuellen WHO-Leitlinien, gemäss deren Antibiotika nur bei klarem Verdacht auf eine bakterielle Infektion verordnet werden sollen [6].

Ausblick

Die SARS-CoV-2-Pandemie hat in vielen Sektoren zur Unterbrechung der Gesundheitsversorgung geführt. Dies könnte Antimicrobial-Stewardship-Aktivitäten beeinträchtigen und zu einer Zunahme von Antibiotikaresistenzen in der Schweiz führen. Die Pandemie bietet aber auch die Chance einer stärkeren Verankerung von ebensolchen Aktivitäten in der ambulanten und stationären Gesundheitsversorgung. Ein guter Startpunkt ist die Auswertung vorhandener Daten, die Veränderungen im Antibiotikaeinsatz während der ersten Welle abbilden können. Auf nationaler Ebene sind solche Auswertungen bereits im Gang oder in Planung, sie könnten aber auch lokal durchgeführt werden, beispielsweise in Zusammenarbeit mit Swissnoso

und ANRESIS. Zurzeit ist eine regelmässige granuläre, beispielsweise wöchentliche oder monatliche, Überwachung der Resistenz und der Antibiotikaverbrauchsdaten nicht möglich. Die Überwachung wird dadurch erschwert, dass elektronische Verschreibungen in den Kliniken nicht flächendeckend zur Verfügung stehen und die Daten zum Antibiotikaverbrauch ANRESIS nur jährlich vorgelegt werden. Zudem ist eine engere Vernetzung von Akteuren im Hinblick auf die nächsten Monate notwendig, um einen Erfahrungsaustausch zwischen Antibiotic-Stewardship-erfahrenen und weniger erfahrenen Institutionen zu fördern. Vermehrte Interaktionen zwischen Gesundheitsversorgern auf allen Stufen werden die Basis einer erfolgreichen Bewältigung der SARS-CoV-2-Epidemie sein, sodass als Resultat dieses Zusammenrückens die Epidemie auch eine Chance für eine Verankerung von Antibiotic Stewardship in der schweizerischen Gesundheitsversorgung darstellen könnte.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Clancy CJ, Buehrle D, Vu M, Wagener MM, Nguyen MH. Impact of revised Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America clinical practice guidelines on the treatment of Clostridium difficile infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa484.
- 2 Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd A, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1305–9.
- 3 Bosshardt L, Bühler G, Craviolini J, Hermann M, Krähenbühl D, Wenger V. Die CSS-Gesundheitsstudie 2020. <https://documentcloud.adobe.com/link/review?uri=urn:aaid:scds:US:0928ebd8-ab0f-4786-bd5c-7aaebcfb651>.
- 4 Leuzinger K, Roloff T, Gosert R, Sogaard K, Naegele K, Rentsch K, et al. Epidemiology of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 emergence amidst community-acquired respiratory viruses. *J Infect Dis.* 2020;222(8):1270–9.
- 5 Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51–e77.
- 6 World Health Organisation WHO. Clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
- 7 Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol and Infect.* 2020;S1198–743X(20)30423-7.

Take-Home-Messages

- Virale Erkrankungen der Luftwege – auch COVID-19 – benötigen grundsätzlich keine Antibiotika.
- Selten müssen Antibiotika zur Therapie einer wahrscheinlichen bakteriellen Superinfektion eingesetzt werden, zum Beispiel bei einer sekundären klinischen Verschlechterung und radiologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit Influenzaerkrankung.
- Falls empirisch Antibiotika verschrieben werden, sollten diese gemäss lokaler oder nationaler Richtlinien gewählt werden und eine Reevaluation sollte nach zwei Tagen erfolgen.
- Bei gleich bleibender Indikation sollte die Therapiedauer auf 5–7 Tage begrenzt werden.
- Die Grundsätze des Antibiotic Stewardship und der Infektionskontrollmassnahmen gelten unabhängig des Erregers, auch bei SARS-CoV-2.