

Neue Formen von Antibiotikaresistenzen erkennen und ihre Ausbreitung verhindern

Multiresistente Krankheitserreger stellen eine zunehmende Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar. Um die Verbreitung solcher Bakterien einzudämmen, ist es wichtig, sie frühzeitig zu erkennen. In der Schweiz nimmt diese Aufgabe das Nationale Referenzlaboratorium zur Früherkennung und Überwachung neuartiger Antibiotikaresistenzen (NARA) wahr. Es ist Teil des Überwachungssystems, das im Rahmen der Strategie «Antibiotikaresistenzen Schweiz» (StAR) in den letzten Jahren unter der Federführung des BAG aufgebaut wurde.

Jedes Jahr verursachen antibiotikaresistente Bakterien weltweit den Tod von mehr als einer Million Menschen.¹ Ihre Verbreitung nimmt zu und verläuft oft unbemerkt. Der sachgemässe Einsatz von Antibiotika bremst die Bildung neuer Resistenzen, und die Entwicklung innovativer Antibiotika hilft, sie zu bekämpfen. Es ist auch wichtig, die Ausbreitung multiresistenter Keime zu verhindern, etwa mit Isolationsmassnahmen. Entscheidend dabei ist, die Erreger so früh wie möglich zu erkennen.

Bis zu 70 Proben pro Monat

Das Nationale Referenzlaboratorium zur Früherkennung und Überwachung neuartiger Antibiotikaresistenzen (NARA) trägt dazu bei, die Ausbreitung neuer Formen von Antibiotikaresistenzen, die erhebliche Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit in der Schweiz haben könnten, zu verhindern. Beim NARA gehen jeden Monat von Laboratorien aus dem ganzen Land 60 bis 70 Proben multiresistenter Bakterien ein. Nach der Bestätigung der Bakterienart setzt das NARA die neuesten molekularen und biochemischen Analysetechniken ein, um die Empfindlichkeit jeder Probe gegenüber Antibiotika (auch gegenüber Antibiotika, die in Entwicklung sind) zu untersuchen. Je nach beobachtetem Widerstandsmechanismus und klinischer Anforderung berät das NARA die Ärzteschaft bei der optimalen Antibiotikabehandlung infizierter Patientinnen und Patienten.

Neue Resistenzformen kommen auf

Auf globaler Ebene sind die häufigsten pathogenen Bakterien zunehmend gegen ein oder mehrere Antibiotika resistent. Resistenzen bei Bakterien entstanden schon seit der Einführung der ersten Antibiotika – von der Markteinführung eines neuen Wirkstoffs bis zur ersten Detektion resistenter Stämme dauert es im Durchschnitt fünf Jahre, in jüngster Zeit jedoch

oft weniger (siehe Abbildung 1). Besonders besorgniserregend ist die Entwicklung bei Enterobakterien, darunter solchen, die in der menschlichen Darmflora vorkommen (z. B. *Escherichia coli*). Deren Stämme werden zunehmend multiresistent, d. h. resistent gegen mehrere Antibiotika.

Vor etwa zehn Jahren war die Fachwelt vor allem über die Zunahme von ESBL-Resistenzen (Resistenzen gegen eine breite Palette von Antibiotika aus derselben Familie wie Penicillin) besorgt. Zur Behandlung solcher resistenten Infektionen wurde dann eine neuere Klasse von Antibiotika, die Carbapeneme, eingesetzt. Aber auch gegen diese Antibiotikaklasse entwickelten die Bakterien Resistenzen (z. B. durch Carbapenemase-Enzyme wie OXA-48, NDM oder KPC). Diese Stämme sind besonders multiresistent gegen Antibiotika. Die Überwachung ihrer Ausbreitung ist daher zwingend erforderlich.

In der Schweiz ist eine Zunahme von Carbapenemase-bildenden *E. coli* zu verzeichnen (Carbapenemasen vom Typ OXA-48 und NDM), was befürchten lässt, dass diese endemisch werden. Eine solche Ausbreitung in der Bevölkerung (Community Spread) ist in zahlreichen Ländern, darunter Italien, Frankreich und Deutschland, bereits zu beobachten. Diese Entwicklung schreitet jedoch mit moderater Geschwindigkeit voran, da *E. coli* sich in Spitälern relativ schlecht ausbreiten und dort typischerweise keine Ausbrüche auslösen kann.

Seit 2018 hat das NARA neun *E. coli*-Stämme identifiziert, die eine Carbapenemase vom Typ NDM produzieren und gegen Aztreonam-Avibactam resistent sind. Dies, obwohl es sich dabei um eines der sehr wenigen Antibiotika handelt, die gegenüber diesen Stämmen noch wirksam sind, und das Medikament in der Schweiz noch nicht auf dem Markt ist. Eine Erklärung hierfür könnte die Bildung von Kreuzresistenzen

gegen bereits auf dem Markt erhältliche Antibiotika sein, sowie von Resistenzen, die in Entwicklungsländern mit anderen Antibiotikamolekülen selektiert wurden.

Bei den Stämmen, die Carbapenemasen vom Typ KPC bilden, handelt es sich hauptsächlich um sogenannte Krankenhausstämme von *K. pneumoniae*. Um die Ausbreitung von Carbapenemase-produzierenden Stämmen zu hemmen, sahen sich Ärztinnen und Ärzte gezwungen, wieder Polymyxine (insbesondere Colistin) zu verschreiben. Leider wurden seit 2018 in der Schweiz neu auch Polymyxin-resistente Stämme gefunden. Auch wenn solche Fälle in der Schweiz heute immer noch relativ selten sind, wird es doch schwieriger, Patientinnen und Patienten zu behandeln, die mit Polymyxin-resistenten Bakterien infiziert sind. Die Kombination aus Ceftazidim und Avibactam ist eine der letzten wirksamen Therapien gegen diese Bakterien. Bereits 2020 sind vom NARA aber Stämme entdeckt worden, die neu auch gegen dieses Medikament resistent sind.

Früherkennung ist die Grundlage für Massnahmen

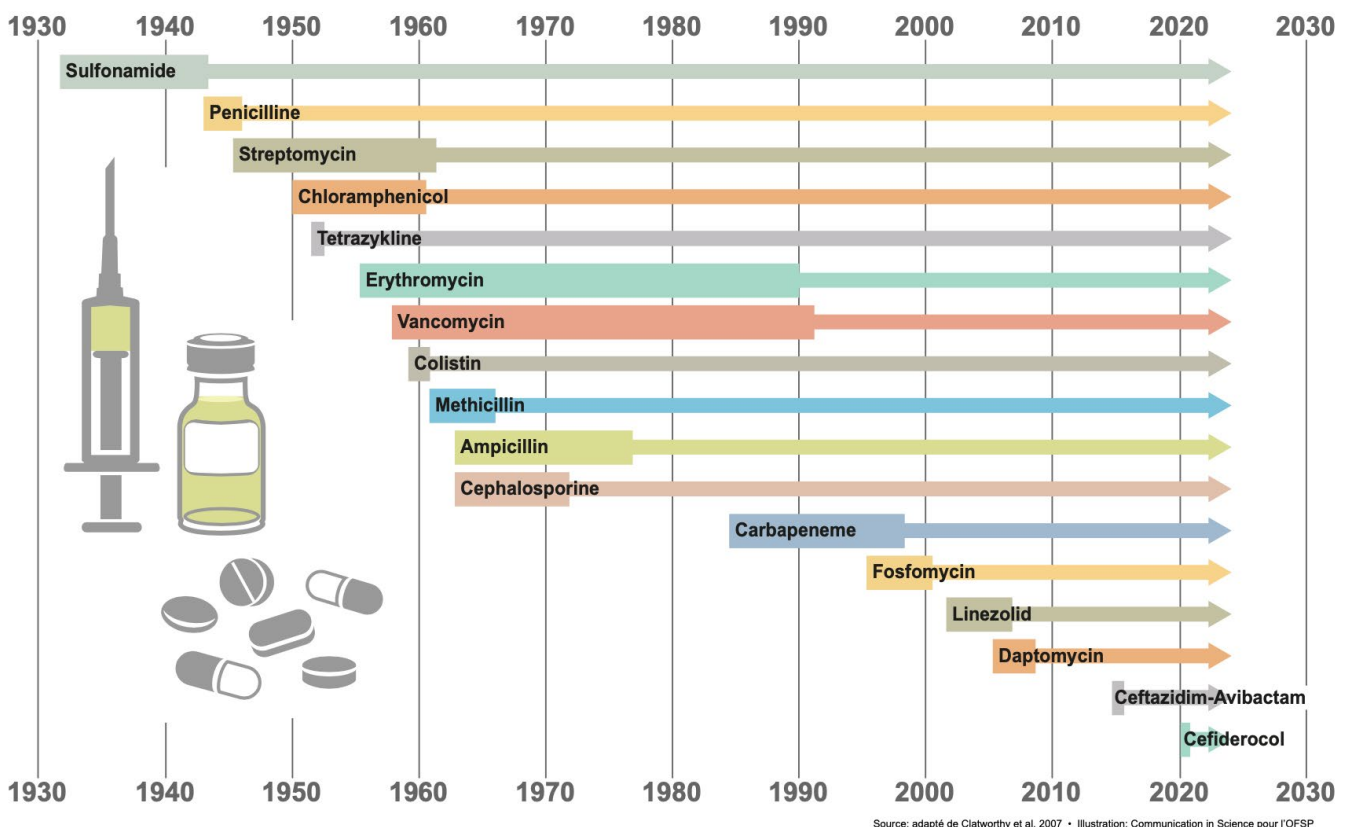
In mehr als 50 Prozent der Fälle scheinen Carbapenem-resistente Enterobakterien bei Auslandsaufenthalten eingehandelt

worden zu sein. Diese Schätzung wird durch den beobachteten Rückgang der Fallzahlen während der COVID-19-Pandemie in den Jahren 2020 und 2021 untermauert, als weltweit weniger gereist wurde.

Die Anzahl Stämme, die Methylase bilden, ein Enzym, das gegen alle Aminoglykoside Resistenz verleiht, nimmt auch unter den gramnegativen Bakterien, die gegen andere Antibiotikagruppen multiresistent sind, stark zu. Diese Stämme weisen häufig eine Carbapenemase und manchmal auch eine Colistin-Resistenz auf. Besonders besorgniserregend ist, dass immer mehr importierte Stämme von *Acinetobacter baumannii* identifiziert werden, die nahezu gegen alle Antibiotika resistent sind.

Dies lässt befürchten, dass auch diese Bakterien endemisch werden, wie dies bereits in anderen europäischen Ländern zu beobachten ist. Nur durch die Früherkennung von multiresistenten Bakterienstämmen kann deren Verbreitung eingedämmt werden, indem betroffene Patientinnen und Patienten rasch isoliert werden. Die genaue Identifikation der Widerstandsmechanismen ermöglicht ausserdem eine schnelle und zielgerichtete Behandlung mit dem richtigen Antibiotikum.

Abbildung 1: **Markteinführung und Erstdnachweis resistenter Bakterien (rechter Rand des dicken Balkens) für bestimmte Antibiotika und Antibiotikagruppen.** Angepasst von Clatworthy et al. 2007.



Source: adapté de Clatworthy et al. 2007 • Illustration: Communication in Science pour l'OFSP

Steckbrief des Nationalen Referenzlaboratoriums zur Früherkennung und Überwachung neuartiger Antibiotikaresistenzen (NARA)

Das Nationale Referenzlaboratorium zur Früherkennung und Überwachung neuartiger Antibiotikaresistenzen (NARA) wurde Anfang 2017 mit Unterstützung des BAG an der Universität Freiburg gegründet. Es hilft privaten und öffentlichen Laboratorien bei der Identifizierung neuartiger Formen von Antibiotikaresistenzen, die noch relativ selten sind, aber zunehmen, und die aus Sicht der öffentlichen Gesundheit kritisch sind. Die vom NARA durchgeführten Analysen ermöglichen, die in die Resistenzmechanismen involvierten Gene zu identifizieren und ihre allfällige Verbreitung rasch zu erkennen. Alle mikrobiologischen Laboratorien sind somit aufgefordert, dem NARA Proben, in denen sie solche Resistenzformen nachgewiesen haben oder vermuten, zu senden.

Bakterien, die Carbapenemasen bilden (also Enzyme, die sie gegen Carbapenem-Antibiotika resistent machen), sind in der Schweiz wegen ihrer klinischen Bedeutung meldepflichtig. Isolate dieser Bakterien müssen an das NARA gesendet werden. Die dazu nötigen Formulare sind auf der [Website des NARA](#) verfügbar.

Obwohl die Mehrheit der 120 mikrobiologischen Laboratorien in der Schweiz bereits relativ einheitliche Methoden anwenden (gemäss den Empfehlungen von EUCAST auf europäischer Ebene), bleibt die Charakterisierung gewisser neuartiger Resistenzformen, namentlich Carbapenemasen, komplex. Die vom NARA und vom Swiss Antibioqram

Committee² herausgegebenen ergänzenden Empfehlungen und Richtlinien ermöglichen, die für die öffentliche Gesundheit wichtigen Resistenzen gemäss standardisierten Methoden gezielt und systematisch zu charakterisieren.

Das NARA beteiligt sich auch aktiv an der Testung der Wirksamkeit neuer Antibiotikamoleküle (z. B. Sulbactam/Durlobactam, Meropenem/Vaborbactam) gegen Bakterien mit neu auftretenden Resistenzformen. Weiterhin evaluiert das NARA neu auf dem Markt erhältliche diagnostische Schnelltests (z. B. Antigennachweis von Carbapenemasen und ESBL) und entwickelt selbst solche Tests. Einige dieser Tests wurden bereits kommerzialisiert und sind somit für Labors in der Schweiz und im Ausland einfach verfügbar.

Das NARA bündelt Kompetenzen für Resistenzen von gramnegativen und grampositiven Bakterien an zwei Standorten: an der Universität Freiburg (UniFr) und am Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) in Lausanne. Zudem beteiligt sich das NARA an Forschungsgruppen, die an der UniFr und am Inserm (Frankreich) Grundlagenforschung betreiben, sowie an internationalen Forschungsprojekten mit Deutschland, Frankreich und Italien. 2020 gründete der Direktor des NARA Prof. Patrice Nordmann das Europäische Institut für neu auftretende Antibiotikaresistenzen, dessen Leitung an der UniFr angesiedelt ist und das Teams von Universitäts-spitälern aus Frankreich, Deutschland, Italien und Portugal einbezieht.

Kontakt

NARA
Medizinische und molekulare Mikrobiologie
Chemin du Musée 18 – PER17
CH-1700 Freiburg
nara@unifr.ch
www.unifr.ch/med/nara

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Prävention und Gesundheitsversorgung
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 058 463 87 06
star@bag.admin.ch

Referenzen

- 1 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022 Feb 12, 399(10325): 629–55. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)
- 2 Datenblätter | NARA | Universität Freiburg (unifr.ch).