

Reinhard Zbinden<sup>1</sup>

# Resistenzproblematik und EUCAST 2013

**Die Problematik der Gram-negativen resistenten Bakterien ist nicht neu, aber sie ist in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Medien geraten. Die mikrobiologischen Laboratorien der Schweiz haben seit 2011 sukzessive die neuen europäischen EUCAST-Richtlinien für die Empfindlichkeitsprüfung eingeführt. Gegenüber den früheren amerikanischen Richtlinien beeinflusst der sogenannte epidemiologische Cutoff (ECOFF) die klinischen Grenzwerte (Breakpoints) massgeblich. Die jahrzehntelange Resistenzüberwachung durch die schweizerischen Laboratorien wird zukünftig durch das Bundesamt für Gesundheitswesen unterstützt.**

## Eine «ESBLoasion»

In den 90er Jahren haben in der Schweiz einige Resistenzen gegen Gram-negative Stäbchen schleichend zugenommen. Infektiologen, Spitalhygieniker und Mikrobiologen haben an den internationalen Kongressen immer die neuesten Probleme in anderen Ländern zur Kenntnis genommen, da bei uns die meisten Bakterien weiterhin mit Reservemedikamenten gut behandelt werden konnten. Die Laboratorien hatten ab und zu Gelegenheit, multiresistente Gram-negative Bakterien bei repatriierten Patienten (z.B. anlässlich von Attentaten in Luxor und Bali) zu isolieren. In den 80er und 90er Jahren waren die Infektiologen und Spitalhygieniker zu-

enorm gestiegen, so dass auch bei uns mit vermehrten Resistenzen gegen Carbapeneme zu rechnen ist.

## Die Schweiz ist keine Insel

Diese Carbapenemresistenz ist in verschiedenen Ländern bereits weitverbreitet. Jeder Tourist hat ein Risiko, solche resistenten Bakterien aufzunehmen, die primär nicht gefährlicher sind als unsere üblichen empfindlichen Darmbewohner, aber unter dem Einfluss von Antibiotika selektioniert werden. Es gibt Hochrechnungen von Swissnoso, dass sich in der Schweiz pro Jahr 70 000 Personen im Spital anstecken und davon 2000 sterben. Spitalinfektionen mit hochresistenten Keimen sind schwieriger zu behandeln. Wenn nun ein Patient nach einem Spitalaufenthalt in Ländern mit grösseren Resistenzproblemen in ein einheimisches Spital zurückverlegt wird, ist immer die Gefahr vorhanden, dass hochresistente Keime auch auf andere Patienten übertragen werden und dementsprechende nosokomiale Infektionen schwieriger zu behandeln sind.

Resistenzprobleme in der Schweiz sind aber auch hausgemacht und kommen leider vermehrt auch in der Bevölkerung ausserhalb des Spitals vor. Es ist im Einzelfall schwierig, die Infektkette von Mensch, Tier, Nahrungsmittel und weiteren Quellen auf einen individuellen Patienten zu beweisen. Fakt ist, dass wir vermehrt Harnwegsinfektionen mit resistenten Bakterien – wie ESBL – bei Patienten sehen, welche diese Bakterien sicher nicht im Spital erworben haben. Teilweise tragen die Patienten diese resistenten Bakterien zum Zeitpunkt einer Infektion auch im Darm.

Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie (SGM) bereits im Juni 2009 den schweizerischen Laboratorien empfohlen, ab dem Jahre 2011 für die Durchführung und Interpretation der Antibioграмme die Richtlinien von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – www.eucast.org) zu übernehmen. Das wichtigste Argument für den Wechsel von den vorher während 30 Jahren angewandten amerikanischen Standards (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, früher National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS) war, dass sich die Richtlinien von CLSI 2010 sehr stark an EUCAST angenähert haben, z.B. die neue Art und Weise, bei den Gram-negativen Stäbchen nicht primär die Resistenzmechanismen zu suchen, sondern die Resultate so abzugeben, wie sie nach den neuen – oft strengeren – klinischen Grenzwerten abgelesen werden. Prof. Dr. med. Jacques Bille war bereits längere Zeit im erweiterten Vorstand (General Committee) von EUCAST und konnte stetig die bei der Einführung der EUCAST-Richtlinien zu erwartenden Änderungen in die Arbeitsgruppe für die externe mikrobiologische Qualitätskontrolle einbringen. Mitte 2010 wurde diese Arbeitsgruppe mit Vertretern der Schweizerischen Gesellschaften für Infektiologie und Spitalhygiene, Swissnoso und Anresis erweitert; Swissnoso ist ein Verein, welcher sich der Reduktion von nosokomialen Infektionen und multiresistenten Keimen im Schweizer Gesundheitswesen widmet; Anresis ist ein regionales und nationales Überwachungssystem und Forschungsinstrument für Antibiotikaresistenzen und Antibiotikakonsum im humanmedizinischen Bereich. Diese so erweiterte Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Bille wurde nun als Schweizeri-

## Resistenzprobleme in der Schweiz sind aber auch hausgemacht und kommen leider vermehrt in der Bevölkerung ausserhalb des Spitals vor.

sammen mit den Mikrobiologen sehr stark mit resistenten Gram-positiven Kokken beschäftigt. Die Häufigkeit von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) konnte in der Schweiz je nach Region und Nähe zum Ausland mit unterschiedlichem Erfolg reduziert werden. Quasi im Windschatten haben sich seit der Jahrtausendwende die sogenannten Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* auch bei uns explosionsartig ausgebreitet (ESBLoasion). Seither ist der Druck, Reservemedikamente wie Carbapeneme – bereits bei der empirischen Therapie – einzusetzen,

<sup>1</sup> Prof. Dr. med. et lic. phil. II Reinhard Zbinden, Past-Präsident SGM 2010–2012, Vorsitzender des Schweizerischen Antibioграмm-Komitees der SGM

## EUCAST

Vor dem Hintergrund der europäischen Harmonisierungsbemühungen hat die

## Problématique des résistances et EUCAST 2013

La problématique des bactéries à Gram négatif résistantes n'est pas nouvelle, mais les médias lui ont prêté une attention croissante au cours de ces dernières années. Dans les années 1990, en Suisse, certaines résistances de bacilles à Gram négatif ont insidieusement augmenté. Depuis le passage au nouveau millénaire, les bêta-lactamases à spectre étendu (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*, ESBL) se sont répandues de manière explosive («ESBLosion») et notre pays n'est pas épargné. En conséquence, le recours aux carbapénèmes pour le traitement des infections est de plus en plus fréquent, ce qui favorise la résistance aux carbapénèmes en Suisse. Ce cas de figure se présente d'ores et déjà chez des patients rapatriés suite à une hospitalisation à l'étranger. Depuis 2011, les laboratoires de microbiologie en Suisse appliquent les nouvelles recommandations européennes de l'EUCAST relatives aux tests de sensibilité. Par rapport aux recommandations américaines appliquées auparavant, le seuil épidémiologique (*epidemiological cut-off*, ECOFF) influence considérablement les valeurs critiques cliniques (*breakpoints*). La surveillance des résistances, qui est assurée depuis plusieurs décennies par les laboratoires suisses ([www.anresis.ch](http://www.anresis.ch)), sera à l'avenir soutenue par l'Office fédéral de la santé publique.

sches Komitee für das Antibioqramm (Swiss Antibioqramm Committee – SAC) zum schweizerischen Ansprechpartner von EUCAST. Die Hauptaufgabe des SAC war und ist die Unterstützung der Laboratorien bei der Einführung von EUCAST und die Information an die Ärzte, insbesondere auch an die Infek-

tiologen; die Konsequenzen für die Antibiotikatherapie und Infektionskontrolle wurden in mehreren Veranstaltungen und Kongressen diskutiert.

Die zwei Hauptziele von EUCAST sind:

- die Erstellung der kritischen Grenzwerte (clinical breakpoints) für die bestehenden und zukünftigen antimikrobiellen Stoffe in Zusammenarbeit mit ESCMID, EMEA (European Medicines Agency) und ECDC (European Center for Disease Prevention and Control);
- die Entwicklung von standardisierten Methoden zur Testung antimikrobieller Stoffe wie auch von Verfahren für die interne Qualitätskontrolle.

Für die Bestimmung der kritischen Grenzwerte berücksichtigt EUCAST neben verschiedensten klinischen und mikrobiologischen Faktoren primär die Verteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) oder der Hemmhöfe bei den Ziel-Mikroorganismen ohne einen phänotypischen Resistenzmechanismus. Diese Verteilung bei den Wildtypstämmen definiert die maximale MHK (oder minimalen Hemmhof in mm), welche bei Stämmen einer gegebenen Spezies ohne Resistenzmechanismus vorkommen können; dieser MHK-Wert wird ECOFF für *Epidemiological Cutoff* genannt (analog für mm-Wert der Hemmzonen). Diese sogenannte Wildtyppopulation soll nicht künstlich durch die kritischen Grenzwerte in zwei Gruppen geteilt werden; nach Möglichkeit wird der klinische Breakpoint beim ECOFF gesetzt, wenn nicht andere Faktoren dagegen sprechen. Abbildung 1 zeigt als Beispiel bei *Enterococcus faecium* die Verteilung der minimalen Hemmkonzentrationen bei Vancomycin; die blauen Säulen zeigen die prozentuale Verteilung der MHK von über 4000 Stämmen. Die

maximale MHK bei den Wildtypstämmen ist 4 mg/L; dieser Wert entspricht dem epidemiologischen Grenzwert (ECOFF). Organismen oberhalb dieses ECOFFs (rote Säule) haben einen Resistenzmechanismus. Der klinische Grenzwert (gelber Pfeil) wird in diesem Beispiel beim ECOFF gesetzt. Die Abgrenzung der Bakterien mit und ohne Resistenzmechanismen ist aber nicht immer so klar wie in diesem Beispiel. Eine detaillierte Beschreibung dieser EUCAST-Richtlinien mit den Auswirkungen für die Laboratorien von Prof. J. Bille finden Sie auf der Homepage der SGM ([www.swissmicrobiology.ch](http://www.swissmicrobiology.ch)) oder von Swiss-noso ([www.swissnoso.ch](http://www.swissnoso.ch)).

### Nationale Bemühungen zur Resistenzüberwachung und Resistenzbekämpfung

Die standardisierte In-vitro-Bestimmung der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika ist für die Antibiotikatherapie des einzelnen Patienten wichtig, aber die erhobenen Daten sind auch nützlich, die Resistenzentwicklung auf lokaler (Spital) und nationaler Ebene zu verfolgen. Seit über 10 Jahren schicken schweizerische Laboratorien die Resistenzdaten an Anresis, welches mit Hilfe des Bundes von Frau †Prof. Dr. med. et Dr. phil. II Kathrin Mühlemann in Bern aufgebaut wurde. Die SGM hat über das Schweizerische Komitee für das Antibioqramm in den letzten zwei Jahren neben der Einführung von EUCAST ebenfalls Vorbereitungen getroffen, systematisch die neuesten Resistenzprobleme der Carbapenemasen besser zu erfassen und über Anresis ([www.anresis.ch](http://www.anresis.ch)) bekannt zu machen. Das Bundesamt für Gesundheit ist momentan daran, mit den verschiedensten oben genannten Gesellschaften, Partnern aus Spitälern und Universitäten, Vertretern aus Landwirtschaft und Veterinärmedizin Konzepte zu erarbeiten, um die Resistenzproblematik in der Schweiz einigermaßen im Griff zu behalten. Nur wenn alle Beteiligten die Problematik der Resistenzen anerkennen, können Massnahmen umgesetzt werden, um die bereits bestehenden Probleme ansatzweise in den Griff zu bekommen.

Korrespondenz:  
[rzbinden@imm.uzh.ch](mailto:rzbinden@imm.uzh.ch)

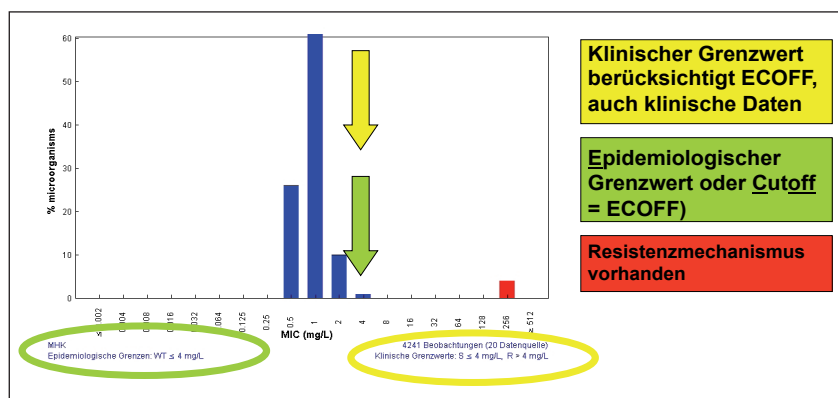


Abb. 1: ECOFF Prinzip anhand Vancomycin MHK bei *Enterococcus faecium*.