

2 Zusammenfassung

Resistenz bei Bakterien aus klinischen Isolaten vom Menschen

Seit 2008 wurden bei grampositiven und grammnegativen Bakterien unterschiedliche Trends beobachtet. Die Zahlen Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) verzeichneten in invasiven Isolaten weiterhin einen deutlichen Rückgang, vor allem in der Westschweiz. Dieser Trend liess sich auch in einigen anderen europäischen Ländern feststellen, einschliesslich der Nachbarländer Deutschland, Frankreich und Österreich. In Wund- und Abszessproben von ambulanten Patientinnen und Patienten nahmen die MRSA-Raten hingegen zu.

Die Penicillin-Resistenz bei *Streptococcus pneumoniae* ging im Laufe der Zeit zurück. Der Grund dafür ist wahrscheinlich die Einführung von Pneumokokken-Impfstoffen, die zu einer Abnahme der resisterenteren Serotypen führte. Die Vancomycin-Resistenz bei Enterokokken ist nach wie vor sehr tief, aber der in den vergangenen Monaten beobachtete Anstieg der Resistenzraten ist besorgniserregend.

Im Gegensatz dazu wurde bei *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* eine stete Zunahme der Resistenzraten gegenüber Chinolonen und Cephalosporinen der dritten und vierten Generation festgestellt. Dies ist in den meisten europäischen Ländern zu beobachten und passt zur weiten Verbreitung von Extended-Spectrum-Beta-Laktamase-(ESBL)-produzierenden Isolaten. In den vergangenen zwei Jahren scheint sich dieser Trend in der Schweiz sowie in gewissen anderen europäischen Ländern stabilisiert zu haben. Erfreulicherweise bleibt die Resistenz gegenüber Carbenemeren bei *E. coli* und *K. pneumoniae* selten. Während dies bei *E. coli* auch in den meisten europäischen Ländern so ist, wird in Europa eine zunehmende Carbenem-Resistenz bei *K. pneumoniae* verzeichnet: 2016 wurden in Italien, Griechenland und Rumänien Resistenzraten von über 25% festgestellt. Um eine enge Überwachung der Verteilung von Carbenemase-produzierenden Enterobacteriaceae sicherzustellen, gilt in der Schweiz seit dem 1. Januar 2016 eine Meldepflicht für diese Mikroorganismen.

Bei *Pseudomonas aeruginosa* erreichte die Resistenz gegenüber Piperacillin-Tazobactam und Ceftazidim 2015 einen Höhepunkt und ist seither leicht rückläufig, während die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden eine stetige Zunahme verzeichnete. Keine bedeutenden Veränderungen wurden bei *Acinetobacter* spp. beobachtet und im Gegensatz zu Europa blieben die Carbenemase-Raten bei diesem Erreger stabil.

Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin

In den Schweizer Akutspitälern stieg der Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC-J01) zwischen 2007 und 2017 um 16% auf 62,2 definierte Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD) pro 100 Bettentage an, während der Verbrauch berechnet in DDD pro 100 Einweisungen relativ konstant blieb. Diese Diskrepanz lässt sich mit der steigenden Anzahl Einweisungen und der aufgrund der kürzeren Spitalaufenthalte sinkenden Anzahl Bettentage erklären. Die am häufigsten verwendete Antibiotikagruppe waren die Penicilline (ATC-J01C), gefolgt von den anderen Beta-Laktam-Antibiotika, einschliesslich der Cephalosporine (ATC-J01D) und der Chinolone (ATC-Gruppe J01M).

In der ambulanten Versorgung belief sich 2017 der Gesamtverbrauch an Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC-J01) auf 10,7 DDD pro 1000 Einwohnerinnen und Einwohner und pro Tag. Die am häufigsten verwendete Antibiotikagruppe waren die Penicilline (ATC-J01C), gefolgt von den Makroliden, Lincosamiden und Streptograminen (ATC-J01F), den Tetracyclinen (ATC-J01A) und den Fluorochinolonen (ATC-J01MA). Der relative Verbrauch von Fluorochinolonen und Penicillinen in Kombination mit Beta-Laktamase-Inhibitoren war relativ hoch im Vergleich mit Ländern, die sich am European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) beteiligen.

Resistenzen bei Zoonose-Erregern

Bei *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) in Geflügel hat die Resistenz gegenüber Ciprofloxacin und Tetracyclin in den letzten Jahren signifikant zugenommen. Von 15% im Jahr 2006 stieg sie bei Ciprofloxacin auf 51,4% und bei Tetracyclin auf 40% im Jahr 2016 an. Eine Resistenz gegenüber Erythromycin wurde hingegen selten festgestellt (2,9%). Gemäss der WHO gelten Fluorochinolone und Makrolide als kritische Antibiotika mit höchster Priorität in der Humanmedizin, weil diese Wirkstoffgruppen bei schweren Verlaufsformen der Campylobacteriose oder der Salmonellose beim Menschen bevorzugt zum Einsatz kommen.

Bei Mastschweinen ist die Resistenz bei *Campylobacter coli* (*C. coli*) gegenüber Streptomycin zwischen 2006 und 2012 gesunken. Danach stieg die Resistenzrate signifikant an und erreichte im Jahr 2017 81,4%. Die Resistenz gegenüber Tetracyclin (62,1%) und Ciprofloxacin (50,3%) zeigte zwischen 2015 und 2017 keine grosse Veränderung.

Salmonella spp. sind bei Schweizer Nutztieren nur selten zu verzeichnen. Aus diesem Grund kann das Risiko einer Übertragung auf den Menschen von *Salmonella* über Fleisch von Schweizer Nutztieren als gering betrachtet werden. Zudem werden bei *Salmonella*, insbesondere bei *S. Enteritidis* und *S. Typhimurium*, konstant tiefe Resistenzraten verzeichnet.

Resistenzen bei Indikatorkeimen in Tieren

Bei Enterokokken und *E. coli*-Isolaten von Nutztieren in der Schweiz sind antimikrobielle Resistenzen im Allgemeinen weit verbreitet.

Die Enterokokkenspezies *E. faecalis* und *E. faecium* in Isolaten von Mastpoulets zeigten bei den Resistenzraten gegenläufige Trends. Während bei *E. faecalis* die Resistenz gegenüber Ampicillin und Tetracyclin seit 2012 zugenommen hat, waren die Resistenzraten bei den *E. faecium*-Isolaten im gleichen Zeitraum rückläufig. Eine vergleichbare Entwicklung war bei den Enterokokkenisolaten von Mastkälbern zu beobachten. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) wurden in den vergangenen Jahren nur vereinzelt nachgewiesen. 2016 wurden bei Mastpoulets und 2017 bei Mastschweinen und Mastkälbern keine VRE entdeckt.

In kommensalen *Escherichia coli*-Isolaten von Mastpoulets, Mastschweinen und Mastkälbern wurden häufig hohe Resistenzen gegenüber Ampicillin (14,2%–38,7%), Sulfamethoxazol (46,9%–26,8%) und Tetracyclin (13,2%–41,2%) festgestellt. Zudem wurde in *E. coli*-Isolaten von Mastpoulets eine hohe Resistenz gegenüber Ciprofloxacin (37,9%) nachgewiesen. Die Resistenz gegenüber diesen Wirkstoffen stieg bei Isolaten von Mastpoulets zwischen 2006 und 2012 an, war dann bis 2014 klar rückläufig, während sich im Jahr 2016 lediglich bei Tetracyclin eine Abnahme feststellen liess. In Isolaten von Mastkälbern wurde zwischen 2006 und 2013 ein sinkender Trend beobachtet. Die Resistenz gegenüber Tetracyclin, Sulfamethoxazol und Ampicillin nahm hingegen bis 2014 erneut zu und verblieb 2015 und 2017 auf diesem Niveau. Bei *E. coli*-Isolaten von Mastschweinen wies die Resistenzsituation bei den erwähnten mikrobiellen Wirkstoffen zwischen 2013 und 2017 keine Veränderung oder einen leicht sinkenden Trend auf.

In 52,4% der Mastpouletbestände, in 17,6% der Mastschweinbestände und in 33,2% der Mastkälberbestände wurden ESBL/pAmpC-produzierende *E. coli* gefunden. Bei den Mastpoulets ist immer noch eine steigende ESBL/pAmpC-Prävalenz festzustellen, wenn auch in schwächerer Form als in den vergangenen Jahren (2014: 41,8%). Bei den Mastschweinen hingegen war die ESBL/pAmpC-Prävalenz rückläufig (2015: 25,7%), während sie bei den Mastkälbern auf hohem Niveau blieb (2015: 37,6%).

Bei Nutztieren wurden keine Carbapenemase-produzierenden *E. coli* gefunden.

In der Schweiz stieg das Vorkommen von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) bei Mastschweinen bei der

Schlachtung signifikant an, seit der Nachweis von MRSA Teil der Überwachung wurde. Von anfänglichen 2% im Jahr 2009 stieg die MRSA-Prävalenz auf 20,8% im Jahr 2013 und erreichte 2017 schliesslich 44,0%. Der gleiche Trend, wenn auch auf tieferem Niveau, wurde bei den Mastkälbern beobachtet. Im Jahr 2017 betrug die Prävalenz 8,1%. Die Resultate bezüglich MRSA bestätigen, dass sich in der Schweizer Schlachtschweinepopulation vor allem der *spa* Typ t034 und der *spa* Typ t011 stark ausbreiten. Diese Genotypen gehören zur klonalen Linie CC398, die zu den sogenannten nutztierassoziierten MRSA (LA-MRSA) gehört. LA-MRSA können vom Tier auf den Menschen übertragen werden. In einer Analyse auf MRSA-Besiedelung bei stationären Schweizer Patientinnen und Patienten wurden zwei Fälle von LA-MRSA-Besiedelung (n=163) nachgewiesen.

Resistenzen bei Indikatorkeimen aus Fleisch

In 49,3% der Hühnerfleischproben wurden ESBL/pAmpC-produzierende *E. coli* entdeckt. Die Prävalenz unterscheidet sich stark, je nachdem ob es sich um Schweizer Fleisch (41,9%) oder um ausländisches Fleisch (64,9%) handelt. Bei beiden ist die Gesamtprävalenz im Berichtszeitraum zurückgegangen (2014: Schweizer Fleisch 65,5%; ausländisches Fleisch: 85,6%). Trotz des rückläufigen Trends ist die Prävalenz dieser multiresistenten *E. coli* nach wie vor sehr hoch, was mit der festgestellten hohen Prävalenz von ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* in Mastpoulets übereinstimmt.

Demgegenüber wurden nur in einer Schweinefleischprobe (n=302) und in zwei Rindfleischproben (n=299) ESBL/pAmpC-produzierende *E. coli* nachgewiesen. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die tiefere Prävalenz von ESBL/pAmpC-produzierenden *E. coli* bei Schweizer Schweinen und Kälbern sowie auf die unterschiedlichen Schlachtmethoden zurückzuführen. In Frischfleischproben wurden keine Carbapenemase-produzierenden *E. coli* gefunden.

MRSA wurden in grösseren Mengen nur in ausländischem Hühnerfleisch gefunden (2016: 9,3%). Im Jahr 2016 wurden in Proben von Schweizer Hühnerfleisch (n=205) keine MRSA nachgewiesen. In Schweizer Rindfleisch (n=299) wurden ebenfalls keine und in Schweizer Schweinefleisch (n=301) nur in zwei Proben MRSA entdeckt. Das zweite Ergebnis ist von besonderem Interesse, da der starke Anstieg von MRSA in Mastschweinen (Prävalenz 44,0%) anscheinend nicht zu einer Zunahme der MRSA-Prävalenz in Schweinefrischfleisch geführt hat. Diese Daten bestätigten, dass Lebensmittel keine relevante Quelle für eine MRSA-Übertragung auf den Menschen sind.

Resistenz bei Bakterien aus klinischen Isolaten von Tieren

Die Überwachung der Antibiotikaresistenz von relevanten Krankheitserregern bei erkrankten Nutz- und Heimtieren ist für Tierärztinnen und Tierärzte wichtig. Dies ermöglicht ih-

nen, eine angemessene therapeutische Wahl der Antibiotika zu treffen, bei der oftmals nicht auf ein vor der ersten Behandlung erstelltes Antibiogramm abgestützt werden kann. Zudem wird mit diesen Daten eine weitere grosse Lücke in der Überwachung der Antibiotikaresistenz nach dem One-Health-Ansatz geschlossen.

Zu diesem Zweck lancierte das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) zusammen mit dem nationalen Referenzlaboratorium für Antibiotikaresistenz, dem Zentrum für Zoonosen, bakterielle Tierkrankheiten und Antibiotikaresistenz (ZOBA), im Jahr 2015 ein Pilotprojekt für die Überwachung von Antibiotikaresistenzen bei tierpathogenen Erregern in der Schweiz.

Alle Stämme wurden aus klinischem Material von erkrankten Tieren isoliert und vom ZOBA analysiert. Proben von Tieren, die vor der Probenahme eine Antibiotikabehandlung erhalten hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Im Gegensatz zur Überwachung von Isolaten von gesunden Schlachttieren, wurden die Daten zur minimalen Hemmstoffkonzentration (MHK) anhand der klinischen Grenzwerte ausgewertet. In der Kleintiermedizin beispielsweise wurden Resistenzdaten für *S. pseudintermedius* aus Wundinfektionen bei Hunden und für *E. coli* aus Infektionen des Urogenitaltraktes bei Katzen erhoben. *Staphylococcus aureus* aus bovinen Mastitisproben und *Streptococcus equisubspecies zooepidemicus* aus eitrigen Infektionen bei Pferden vervollständigten den Datensatz.

Die hohe Resistenz gegenüber wichtigen Antibiotika unterstreicht die Notwendigkeit einer systematischen Überwachung der Antibiotikaresistenz. Bei Tieren ist mit Infektionen durch multiresistente Erreger zu rechnen. Die Verwendung von kritischen Antibiotika kann jedoch mit den vorliegenden Daten nicht gestützt werden, da für die verschiedenen klinischen Settings genügend wirksame First-line-Antibiotika verfügbar sind. In Zukunft wird diese Überwachung noch repräsentativer sein, da ab 2019 Isolate von anderen Schweizer Laboratorien eingeschlossen werden.

Vertrieb von Antibiotika in der Veterinärmedizin

Die Gesamtmenge der verkauften Antibiotika ging in den Jahren 2016 und 2017 weiter zurück. 2016 wurden insgesamt 38377 kg und im Jahr 2017 32328 kg Antibiotika zur Behandlung von Tieren verkauft. Dies entspricht einem Rückgang seit 2008 um 53% (37 t). Der Rückgang ist hauptsächlich auf eine Reduktion der Verkäufe von Arzneimittelvormischungen zurückzuführen. Unverändert blieb die Reihenfolge der meistverkauften Wirkstoffklassen: An erster Stelle stehen die Sulfonamide, gefolgt von Penicillinen und Tetracyclinen. Diese drei Wirkstoffklassen sind häufig in Arzneimittelvormischungen enthalten. Der Anteil der Wirkstoffe, die nur für Heimtiere zugelassen sind, macht 2,5% der Gesamtmenge aus.

Die Vertriebsmengen der kritischen Antibiotikaklassen mit höchster Priorität für die Humanmedizin waren 2016 und

2017 rückläufig. Die Verkäufe der Makrolide gingen 2016 um 25% und 2017 um weitere 20% zurück. Bei den Fluorchinolonen nahmen die Vertriebsmengen 2016 um 21% und 2017 um 25% ab. Die Verkäufe der Cephalosporine der dritten und vierten Generation gingen 2016 und 2017 um rund 23% zurück. Bei Colistin ging das Verkaufsvolumen seit 2008 um rund 79% zurück. Ausgedrückt in Bezug zur Populationsmasse wurde in der Schweiz 0,4 mg Colistin/PCU (Population Correction Unit) verkauft. Dies liegt unter dem europäischen Durchschnitt und entspricht der Forderung nach einer Reduktion von Colistin auf 1 mg/PCU oder weniger in den europäischen Ländern, um die Wirksamkeit bei der Behandlung von schweren Infektionen beim Menschen zu erhalten.

Analyse

Zum ersten Mal in der Schweiz wurde in diesem Bericht eine Analyse durchgeführt, um human- und veterinärmedizinische Daten zum Antibiotikaeinsatz zu vergleichen. Zudem wurde versucht, die Zusammenhänge zwischen Einsatz und Resistenz zu evaluieren. Das Ziel bestand darin, die Schweizer Daten zu Antibiotikaverbrauch und -resistenz in ähnlicher Weise wie im JIACRA-Bericht zu analysieren. Mangels Daten und Zeit erfolgte jedoch nur eine Voranalyse. Mit verbesserten Daten werden in den kommenden Jahren signifikantere Analysen mit Fokus auf den möglichen Zusammenhängen zwischen Antibiotikaeinsatz und -resistenz möglich sein.

Um die Epidemiologie Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) und das Risiko der Übertragung vom Tier auf den Menschen zu erfassen, wurde eine Studie über die molekularen Merkmale dieses Erregers durchgeführt. Aus Nutztieren und deren Fleisch isolierte Schweizer MRSA-Stämme wurden bezüglich molekularer Eigenschaften mit MRSA-Isolaten gesunder Tierärzte und Landwirte sowie mit menschlichen Isolaten aus Schweizer Spitätern verglichen. Diese Analyse kann nützliche Informationen zur Verbreitung von im Spital erworbenen MRSA (HA-MRSA), ambulant erworbenen MRSA (CA-MRSA) und nutztierassoziierten MRSA (LA-MRSA) in human- und veterinärmedizinischen Settings liefern und dazu beitragen, Erkenntnisse zu den Übertragungsrisiken in der Schweiz zu gewinnen. Schweizer Mastschweine zeigten eine starke Zunahme bei der Prävalenz der MRSA-Besiedelung über die letzten zehn Jahre. Die MRSA-Prävalenz bei Schweizer Schweine-, Rind- und Hühnerfleisch ist sehr tief. Die nachgewiesenen MRSA gehören zum Typ LA-MRSA. Eine Studie mit Schweizer Tierärzten und Landwirten ergab, dass die Mehrheit der MRSA bei Tierärzten und Landwirten ebenfalls vom Typ LA-MRSA ist. Das stimmt mit den Ergebnissen bei den aus Nutztieren isolierten MRSA überein, die auch zum Typ LA-MRSA gehören. Die grosse Mehrheit der aus stationären Patientinnen und Patienten isolierten MRSA sind HA- und CA-MRSA. Bei zwei Patienten wurden jedoch LA-MRSA nachgewiesen. Es ist ein kontinuierliches Monitoring erforderlich, das die molekulare Typisierung menschlicher wie auch tierischer MRSA-Isolate beinhaltet.