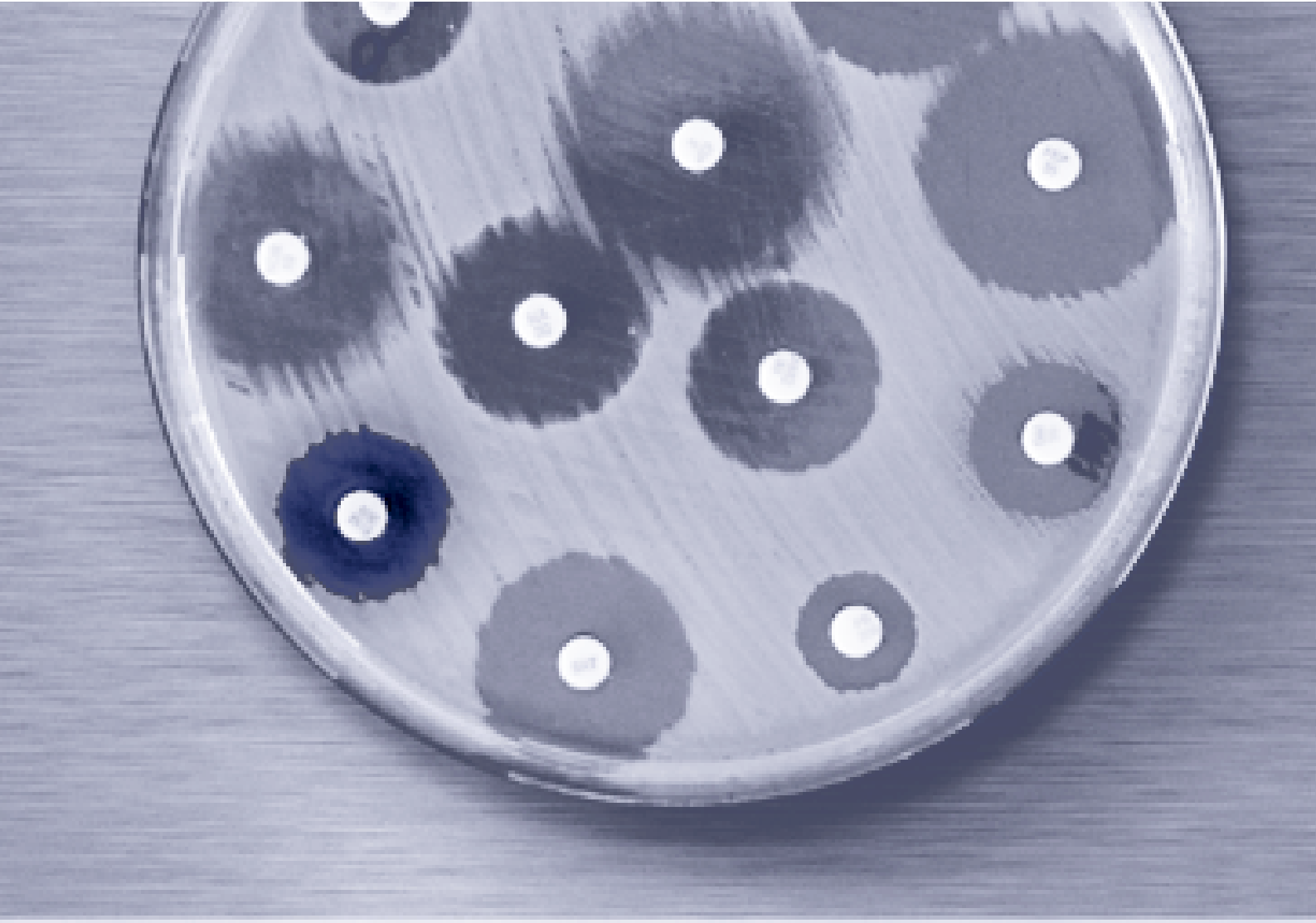


Antibiotikaresistenz

Porträt des Nationalen Forschungsprogramms NFP 49

La résistance aux antibiotiques

Portrait du Programme national de recherche PNR 49

Antibiotic resistance

Portrait of the National Research Programme NRP 49

FNSNF
Fonds national suisse
Schweizerischer Nationalfonds
Fondo nazionale svizzero
Swiss National Science Foundation

Antibiotikaresistenz
Porträt des Nationalen Forschungsprogramms NFP 49

La résistance aux antibiotiques
Portrait du Programme national de recherche PNR 49

Antibiotic resistance
Portrait of the National Research Programme NRP 49

6 **Editorial**

8 **Überblick NFP 49 | Aperçu PNR 49 | Overview NRP 49**

Projekte | Projets | Projects

Human- und Veterinärmedizin, Überwachung und Umwelt
Médecine humaine et vétérinaire, surveillance et environnement
Human and veterinary medicine, surveillance and environment

18 Antibiotika-Resistenzgene in Lebensmitteln: Identifikation und Transfer
Gène de la résistance aux antibiotiques dans les denrées alimentaires: identification et transfert
Antibiotic resistance genes in food: Identification and transfer
Dr. Leo Meile

20 Einfluss des Antibiotikaeinsatzes auf die Resistenzlage in Pflegeheimen
Répercussions de l'usage d'antibiotiques sur l'état des résistances dans les établissements médico-sociaux
Impact of use of antibiotics on antibiotic resistance in long-term care facilities
Dr. Christian Ruef

22 Überwachung antibiotikaresistenter Keime bei Nutztieren
Surveillance des germes résistants aux antibiotiques chez les animaux de rente
Monitoring antibiotic resistance of bacteria in farm animals
Dr. Katharina Stärk Spallek

24 Entwicklung von Antibiotikaresistenzen durch die Verfütterung von antibiotikahaltiger Kuhmilch an Kälber
Développement de résistances aux antibiotiques suite à l'administration aux veaux de lait de vache contenant des antibiotiques
Evolution of antibiotic resistance by feeding antibiotic contaminated milk to calves
Prof. Dr. Melchior Schällibaum

26 Verbreitung und Umweltverhalten von Antibiotika aus der Tierhaltung
Dissémination et comportement des antibiotiques à usage vétérinaire dans l'environnement
Spread and environmental behaviour of veterinary antibiotics
Dr. Stephan Müller

28 Auftreten von humanmedizinischen Antibiotika und Antibiotikaresistenz in der aquatischen Umwelt
Usage d'antibiotiques en médecine humaine et émergence de la résistance en milieu aquatique
Human-use antibiotics and resistance in aquatic environments
Prof. Dr. Walter Giger

30 Antibiotika im Wasser und Verbreitung resistenter Bakterien
Antibiotiques dans l'eau et diffusion de bactéries résistantes
Antibiotics in water and diffusion of resistant bacteria
Prof. Dr. Raffaele Peduzzi

32 Überwachung der Antibiotikaresistenz in der Schweiz
Surveillance de la résistance aux antibiotiques en Suisse
Surveillance of antibiotic resistance in Switzerland
PD Dr. Kathrin Mühlemann

Molekulare Biologie
Biologie moléculaire
Molecular Biology

36 Antibiotikaresistenz bei Bacilli, Verbreitung und Nachweis
La résistance aux antibiotiques chez les Bacilli, transfert et détection
Antimicrobial resistance in Bacilli, Transfer and detection
Prof. Dr. Joachim Frey

38 Genetische Grundlagen der Glycopeptidresistenz in Staphylococcus aureus
Fondements génétiques de la résistance aux glycopeptides chez le Staphylococcus aureus
Genetic basis of glycopeptide resistance in Staphylococcus aureus
Prof. Dr. Brigitte Berger-Bächi

40 Glykopeptid-Resistenz bei Staphylococcus aureus
Résistance aux glycopeptides chez les staphylocoques dorés
Mechanisms of glycopeptide resistance in staphylococci
Dr. Pierre Vaudaux

42 Bekämpfung der Tuberkulose-Erreger im Inneren der Wirtszellen
La tuberculose piégée dans ses cellules hôtes
Targeting tuberculosis inside its host cells
Prof. Dr. Jean Pieters

44 Identifizierung ribosomaler Resistenzmechanismen
Identification des mécanismes de résistance des ribosomes
Identification of ribosomal mechanisms mediating drug resistance
Prof. Dr. Erik Christian Böttger

46 Entwicklung der molekularen Resistenz- und Virulenzmechanismen bei Escherichia coli
Evolution moléculaire de la résistance et de la virulence chez Escherichia coli
Molecular evolution of pathogenicity and resistance in Escherichia coli
Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti

48 Antibiotikaresistenz: Nachweis und neue Hoffnungen
La résistance aux antibiotiques: détection et nouveaux espoirs
Antibiotic resistance: Detection and circumvention
Dr. Thilo Köhler

50 Pathogene Mykobakterien: Kampf gegen Mehrfachresistenzen
Mycobactéries pathogènes: lutte contre les souches multirésistantes aux médicaments
Mycobacterial pathogens: Overcoming multidrug resistance
Prof. Dr. Charles J. Thompson

52 Resistenz des pathogenen Pilzes Aspergillus fumigatus gegen Antimykotika
Résistance du champignon pathogène Aspergillus fumigatus aux antifongiques
Resistance of the fungal pathogen Aspergillus fumigatus to antifungal agents
Dr. Dominique Sanglard

Gesellschaft, Recht und Wirtschaft
Société, droit et économie
Society, law and economics

56 Biologischer Terrorismus und Krisen-Management in der Schweiz
Terrorisme biologique et gestion des crises en Suisse
Biological terrorism and crisis management in Switzerland
Dr. Jan Metzger

58 Entscheidungen zur Antibiotikatherapie
Décisions conduisant à la thérapie antibiotique
Decisions on antibiotic treatment
Dr. Dominik Uehlinger

60 Vorhersage und Vorhersehbarkeit von Antibiotikaresistenzen
Prévision et prévisibilité de la résistance aux antibiotiques
Prediction and predictability of antibiotic resistance
PD Dr. John Shiner

62 Hin zu einem vernünftigen Einsatz von Antibiotika durch Ärzte und Patienten
Usage raisonnable des antibiotiques par les médecins et les patients
Towards judicious use of antibiotics by doctors and patients
Prof. Dr. Peter Schulz

Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti

Prof. Dr. Felix J. Frey

Antibiotikaresistenz: von der Problematik zum Programm

Die Gefahr von Antibiotikaresistenzen ist in der Wissenschaft schon lange erkannt worden, im Grunde seit der Entdeckung der ersten antibakteriellen Wirkstoffe wie verschiedener Sulfonamide (1935) und Penicillin G (1940). Die Warnungen der Mikrobiologen verhallten jedoch in Politik und Wirtschaft, zum grossen Teil auch im Gesundheitswesen, weitgehend ungehört. Erst seit einigen Jahren nun wird die Entstehung und Verbreitung von Resistenzen gegenüber Antibiotika in zahlreichen Ländern als ein ernsthaftes Problem der öffentlichen Gesundheit wahrgenommen, denn Antibiotikaresistenzen sind nicht nur für Behandlungsmisserfolge verantwortlich, sondern treiben auch die Gesundheitskosten in die Höhe.

In der Schweiz entstand die Idee eines entsprechenden NFP, unter anderem im Anschluss an einen Bericht zur Problematik der Antibiotikaresistenzen unter Federführung der mit diesem Phänomen konfrontierten Bundesämter. Das Ziel des Programms besteht darin, neue Erkenntnisse über die Resistenz-Situation in der Schweiz und die damit verbundenen Risiken zu gewinnen, die zur Lancierung geeigneter Massnahmen erforderlichen wissenschaftlichen Grundlagen bereitzustellen und die zur Entwicklung neuer Antibiotika notwendige Forschung voranzutreiben. Dabei gilt das Augenmerk nicht nur der Humanmedizin, sondern auch der Veterinärmedizin, der Landwirtschaft, der Ernährung und der Umwelt.

Im Juni 1999 verabschiedete der Bundesrat das NFP 49 «Antibiotikaresistenz», mit einem Kredit über 12 Millionen Franken für einen Zeitraum von 5 Jahren. Die Leitungsgruppe nahm im Dezember 1999 ihre Tätigkeit auf und beschloss, das Programm in zwei Phasen durchzuführen. Dabei sollen in der zweiten Phase insbesondere die mit den Projekten der ersten Phase ungenügend abgedeckten Bereiche zum Zuge kommen.

Die Qualität der Forschung hat für die Leitungsgruppe höchste Priorität. Deshalb wurden sämtliche eingereichten Projekte von 3 bis 5 international anerkannten ausländischen Experten geprüft. Ein weiteres Hauptanliegen betrifft die Kontinuität, insbesondere für das Projekt zur Resistenzüberwachung, da es sehr wichtig ist, dass dieser Teil des Programms nicht nach den fünf vorgesehenen Jahren eingestellt, sondern von den betroffenen Bundesämtern weitergeführt wird. Schliesslich machen resistente Bakterien an den Grenzen nicht halt, weshalb die Anstrengungen der Schweiz im Bereich der Antibiotikaresistenz nur Sinn machen, wenn sie sich in einen europäischen oder gar weltweiten Rahmen einfügen.

Die wissenschaftlichen Arbeiten der Forschungsprojekte wurden im Juli 2001 aufgenommen. Bilanz kann beim Abschluss des NFP 49 im Jahr 2006 gezogen werden.

Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti
Istituto Cantonale di Microbiologia, Bellinzona

Prof. Dr. Felix J. Frey
Abteilung Nephrologie/Hypertonie, Inselspital,
Universität Bern

La résistance aux antibiotiques: de la problématique au programme

La menace constituée par la résistance aux antibiotiques a été ressentie il y a bien longtemps par les scientifiques, en fait depuis l'avènement des premiers agents antibactériens tels que les sulfamidés (1935) et la pénicilline G (1940). Cependant, les avertissements lancés par les microbiologistes n'ont pas été entendus par les milieux politiques et économiques, et de manière très insuffisante par le milieu médical. Ce n'est que ces dernières années que l'émergence et la dissémination de la résistance aux antibiotiques ont été perçues dans de nombreux pays comme un réel problème de santé publique, contribuant non seulement à des échecs thérapeutiques, mais aussi à l'augmentation des coûts de la santé.

L'idée d'un PNR a été lancée dans notre pays à la suite entre autres d'un rapport publié sous l'égide de différents offices fédéraux préoccupés par le phénomène de la résistance,. Ce programme doit permettre d'accroître nos connaissances sur l'état de la résistance en Suisse et sur les risques qui y sont associés, de fournir les bases scientifiques nécessaires pour proposer les mesures de contrôle adéquates, et de stimuler la recherche nécessaire au développement de nouveaux antibiotiques. Il considère non seulement le secteur de la médecine humaine, mais aussi celui de la médecine vétérinaire, de l'agriculture, des denrées alimentaires et de l'environnement.

En juin 1999, le Conseil Fédéral ratifiait le PNR 49 «La résistance aux antibiotiques», allouant un crédit de 12 millions de francs pour une période de 5 ans. En décembre de la même année, le Comité de direction entrait en fonction et décidait du développement du programme en deux phases, la deuxième étant prévue plus particulièrement pour couvrir les domaines insuffisamment étudiés par les projets réalisés au cours de la première phase.

La qualité de la recherche est un souci permanent du Comité de direction. Ainsi, tous les projets soumis ont été évalués par 3 à 5 experts étrangers reconnus internationalement. Un autre souci est celui de la continuité, en particulier en ce qui concerne le projet de surveillance de la résistance; il est essentiel que cette partie du programme ne s'arrête pas au bout des 5 ans prévus, mais puisse être reprise par les offices fédéraux concernés. Enfin, les bactéries résistantes ne s'arrêtant pas aux frontières, les efforts de la Suisse dans le domaine de la résistance n'auront de sens que s'ils sont intégrés à l'échelle européenne, voire mondiale.

L'activité scientifique des projets de recherche a débuté en juillet 2001. C'est donc en 2006 que le PNR 49 se terminera et qu'un bilan pourra être dressé.

Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti
Institut cantonal de microbiologie, Bellinzone

Prof. Dr. Felix J. Frey
Division de néphrologie/hypertonie, Hôpital de l'Ile,
Université de Berne

Antibiotic resistance: problem to programme

Scientists discovered the danger of antibiotic resistance as soon as they developed the first antibiotic agents for use in treating bacterial infections, the sulfonamides (1935) and penicillin G (1940), six decades ago. Nevertheless, warnings by microbiologists remained unheeded by government and industry, and to a large extent, by the public health system as well. Only in recent years have numerous countries recognized that the emergence and spread of antibiotic resistance is a serious threat to public health, for antibiotic resistance is not only responsible for treatment failures, but is also significantly increasing health care costs.

For these reasons, and in part in response to a report on antibiotic resistance produced under overall control of the federal offices that are confronted by the problem, the Federal Council initiated a National Research Programme. The programme goals are situational analysis of antibiotic resistance in Switzerland and increased knowledge of the associated risks; the establishment of the required scientific basis for initiating appropriate measures; and promotion of research towards developing new antibiotics. The programme targets not only human medicine, but also veterinary medicine, agriculture, food production, and the environment.

The Federal Council approved "Antibiotic Resistance", National Research Programme 49, in June of 1999, appropriating funds of 12 million CHF for a five-year period. The Steering Committee, which began its work in December 1999, chose a two-phase design for the programme. The second phase will provide the opportunity for further research work in some of the projects and in some gaps in the research.

For the Steering Committee, the highest priority is the quality of the research. All of the project proposals submitted were therefore evaluated by three to five internationally renowned experts. The Steering Committee is also concerned to ensure continuity, particularly for the resistance surveillance project, as it is crucial that this part of the programme is not terminated after the five-year period, but continued by the federal offices. And finally, as resistant bacteria do not halt at national borders, Swiss research efforts in the field of antibiotic resistance only make sense if conducted in a European or even global framework.

Scientific work on the research projects got underway in July 2001. The end results will be available for scrutiny at the close of NRP 49 in the year 2006.

Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti
Istituto Cantonale di Microbiologia, Bellinzona

Prof. Dr. Felix J. Frey
Division of Nephrology and Hypertension, Inselspital,
University of Berne

Antibiotikaresistenz

Das Problem der Antibiotikaresistenz

Die Entdeckung der Antibiotika und ihr Einsatz in der Therapie zur Bekämpfung von Infektionen war einer der spektakulärsten Fortschritte der Medizin des 20. Jahrhunderts. Dieser medizinische Durchbruch wich jedoch schnell der Ernüchterung, dass bakterielle Erreger in der Lage sind, sich gegen Antibiotika zu wehren.
Denn Bakterien können gegen Antibiotika resistent werden, indem sie ihr Genom durch Mutation ändern oder indem sie mittels verschiedener Übertragungsmechanismen Gene anderer Mikroorganismen erwerben.

Die alarmierende Entwicklung der Antibiotikaresistenz erfordert, dass Ursachen eruiert und Gegennassnahmen ergriffen werden. Denn es besteht die Gefahr, dass bald keine Antibiotika mehr gegen eine Reihe von klinisch wichtigen Bakterien wirksam sind. Doch aus welchen Gründen entsteht eine solche Antibiotikaresistenz?

Resistente Bakterien kommen in der Natur häufig vor. Wesentlich mitverantwortlich für die Bildung von Resistenzgenen bei Bakterien ist aber der Antibiotikaeinsatz durch den Menschen. Dieser kann, besonders wenn er intensiv erfolgt, die Selektion von resistenten Stämmen und die Umwandlung von empfindlichen Bakterienpopulationen in resistente Populationen begünstigen. Die beim Einsatz von Antibiotika entstehenden Resistenzgene können sich verbreiten und ihre Übertragung in krankheitserregende Bakterien erschweren oder verunmöglichen wirksame Therapien.

Da Antibiotika-Wirkstoffe in vielen Bereichen eingesetzt werden, untersucht das Nationale Forschungsprogramm die Entstehung der resistenten Bakterien in den Systemen Umwelt, Mensch und Tier.

Die mit dem Nationalen Forschungsprogramm Antibiotikaresistenz gewonnenen Erkenntnisse werden für die Bereiche Medizin, Wirtschaft und Gesellschaft von grosser Bedeutung sein.

Die Ziele des Programms

Das Nationale Forschungsprogramm Antibiotikaresistenz verfolgt insgesamt fünf Ziele:

- wissenschaftliche Strategien und neue Methoden für ein prospektives Resistenz-Überwachungssystem zu entwickeln;
- eine Übersicht über die gegenwärtige Situation der Antibiotikaresistenz in allen betroffenen Bereichen wie Human- und Tierpopulationen, Nutztierhaltung, Lebensmittel und Umwelt in der Schweiz zu erstellen;
- die Mobilität von resistenten Bakterien und Resistenzgenen zu bestimmen und die aus dem Auftreten von Resistenzen in den betroffenen Bereichen resultierende Gefahr für die medizinische Therapie zu ermitteln;
- molekulare Studien zur Resistenzbildung bei Bakterien zu fördern, um neue Erkenntnisse für die Entwicklung von Antibiotika und In-vitro-Nachweistechniken zu gewinnen;

La résistance aux antibiotiques

Le problème de la résistance aux antibiotiques

La découverte des antibiotiques et leur utilisation en thérapie anti-infectieuse ont constitué un des progrès les plus spectaculaires de la médecine du 20ème siècle. Malheureusement, l'efficacité de ces agents antibactériens a été rapidement contrebalancée par la capacité qu'ont les bactéries à s'opposer à leur action. Celles-ci peuvent acquérir la résistance aux antibiotiques soit en modifiant leur génome par mutation, soit en incorporant des gènes provenant d'autres micro-organismes par différents systèmes de transferts génétiques.

Le développement alarmant de la résistance aux antibiotiques exige que l'on en combatte les causes et que l'on prenne des mesures. On court en effet le risque de voir une série de bactéries importantes cliniquement ne plus réagir aux antibiotiques. Mais comment donc naît une telle résistance aux antibiotiques?

Les bactéries résistantes sont souvent présentes dans la nature avant l'utilisation ou la prescription des antibiotiques par l'homme. L'emploi de ces substances, surtout s'il est intensif, favorise la sélection des souches résistantes et est la cause de la transformation de populations bactériennes sensibles en populations résistantes. Les gènes de résistance nés de l'emploi d'antibiotiques peuvent se disséminer et renforcer ainsi des bactéries pathogènes ou rendrent inefficaces des thérapies éprouvées.

Les principes actifs d'antibiotiques étant employés dans de nombreux domaines, le programme national de recherche étudie l'apparition de bactéries résistantes dans les systèmes que sont l'environnement, l'être humain et l'animal.

Les connaissances acquises grâce au Programme national de recherche «La résistance aux antibiotiques» revêtiront une importance majeure pour la médecine, l'économie et la société.

Objectifs du programme

Le Programme national de recherche «La résistance aux antiobiotiques» a cinq objectifs, à savoir:

- établir des stratégies scientifiques et de nouvelles méthodologies pouvant être appliquées à un système prospectif de surveillance de la résistance;
- obtenir une vision représentative de la résistance actuelle en Suisse dans tous les secteurs concernés (populations humaines et animales, élevage, denrées alimentaires, environnement, etc.);
- déterminer l'étendue de la mobilité des bactéries résistantes ou des gènes de résistance et estimer le risque pour la thérapie médicale de la présence de la résistance dans l'un ou l'autre des secteurs concernés;
- stimuler les études moléculaires sur la résistance bactérienne afin d'aider à la mise au point de nouveaux antibiotiques et de nouvelles techniques de détection in vitro;
- déterminer les conséquences sociales, légales, éthiques et économiques de la résistance aux antibiotiques et celles dérivant d'un éventuel changement de la réglementation de leur utilisation.

Antibiotic resistance

The problem of antibiotic resistance

The discovery of antibiotics and their use in fighting infections was one of the most spectacular medical advances of the twentieth century. From the beginning, however, the medical breakthrough gave way to disillusionment, for it became apparent that bacterial pathogens have the ability to defend themselves against antimicrobial agents. Bacteria acquire resistance to antibiotics by means of changes in the bacterial genome, either by mutation and selection or by exchanging genes with other microorganisms through various genetic transfer mechanisms.

The alarming emergence of antibiotic resistant bacteria demands that causes be found and countermeasures taken, for the continued spread of resistance means that antibiotics will no longer be effective in treating a number of clinically important bacterial infections. But how is it that bacteria are becoming resistant to antibiotics?

Many bacteria are naturally resistant to antibiotics, since they develop resistance in response to antibiotics naturally occurring in their habitats. However, the main contributor to the emergence of resistance genes in bacteria is the use of antibiotics by man. Use, and in particular overuse, greatly accelerates the process of selection of resistant strains and the shift from antibiotic sensitive to antibiotic resistant populations. The resistance genes can spread rapidly; when transferred to pathogenic bacteria, they make effective therapeutic use of antibiotics difficult or impossible.

Because antibacterial agents are used in many areas, the National Research Program is studying the emergence of antibiotic resistance in the systems of the environment, humans and animals.

The findings of this research programme will have great significance for medicine, the economy and society.

Goals of the programme

The National Research Program "Antibiotic Resistance" (NRP 49) has five goals:

- develop scientific strategies and new methods for a prospective resistance surveillance system;
- analyse resistance in Switzerland in all affected areas – human and animal populations, livestock production, food production and the environment;
- determine the spread of resistant bacteria and resistance genes and assess the risk posed by the emergence of resistance for medical treatment options;
- promote molecular studies of bacterial resistance with a view to promoting the development of new antibiotics and new methods of in vitro detection;
- evaluate the social, legal, ethical and economic consequences of antibiotics resistance and make recommendations for new regulations on the use of antibiotics. The findings will have great significance for public health, agriculture, food technology, bacteriology, pharmaceutical research, the economy and society.

- die sozialen, rechtlichen, ethischen und wirtschaftlichen Konsequenzen der Bildung von Antibiotikaresistenzen und einer allfälligen Neureglementierung des Antibiotikaeinsatzes abzuschätzen.

Für die Durchführung des multidisziplinären Programms steht ein Betrag von 12 Millionen Franken für die Dauer von fünf Jahren zur Verfügung. Die Forschung im Rahmen dieses NFP wird mit der internationalen, vor allem der europäischen Forschung koordiniert.

Die Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung von Methoden und Strategien zur Analyse der Mechanismen, die das Auftreten und die Verbreitung der Antibiotikaresistenz steuern.
- Entwicklung von neuen In-vitro-Nachweistechniken für die Resistenz.
- Suche nach Methoden für ein Überwachungssystem, mit dem das Auftreten von Resistenzen erkannt und die Vermehrung der Resistenz unter Kontrolle gebracht werden kann.
- Analyse der aktuellen Situation der Antibiotikaresistenz in der Schweiz bei den krankheitserregenden, nicht krankheitserregenden und kommensalen Bakterien.
- Quantitative Bestimmung des Verbrauchs von Antibiotikasubstanzen in der Schweiz. Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Antibiotikaverbrauch und dem Stand der Resistenz.
- Erstellen und Validieren von mathematischen Modellen für die Untersuchung der Relationen zwischen den Konzentrationen von antibiotischen Substanzen und dem Stand der Resistenz in einer Population.
- Ermittlung der Risikofaktoren für die Infektion und Kolonisierung durch resistente Bakterien in der Human- und Veterinärmedizin.
- Feststellen der «phylogenetischen» Beziehungen zwischen den Antibiotikaresistenzen in den verschiedenen Teilbereichen (Menschen, Tiere, Umwelt, einschliesslich die Lebensmittel), insbesondere durch die molekulare Bestimmung der Resistenzdeterminanten und ihrer Vektoren.
- Erkennung von resistenten Bakterienklonen und Analyse ihrer Vermehrung. Erforschung der Gründe für den epidemischen Erfolg einiger dieser Klone.
- Analyse der möglichen Zusammenhänge zwischen der Antibiotikaresistenz und der Virulenz der Bakterien.
- Verbesserung der Kenntnisse über die biochemischen Mechanismen der Antibiotikaresistenz.
- Erweiterung des Wissens über die genetischen Aufnahme- und Transfermechanismen der Antibiotikaresistenz, vor allem zwischen krankheitserregenden und nicht krankheitserregenden Bakterien.
- Anhand der erhaltenen Resultate Vorschläge ausarbeiten für Massnahmen, um die Häufigkeit der Antibiotikaresistenz unter Kontrolle zu bringen oder sogar zu verringern.
- Untersuchung der Wahrnehmung des Problems der Antibiotikaresistenz in der schweizerischen Bevölkerung, einschliesslich der rechtlichen Aspekte eines therapeutischen Misserfolgs infolge einer solchen Resistenz.

Pour pouvoir accomplir ce programme pluridisciplinaire, un montant de 12 millions de francs pour une période de 5 ans est à disposition. Les recherches menées dans le cadre du PNR seront coordonnées avec des projets de recherche au niveau international, notamment européen.

Points forts

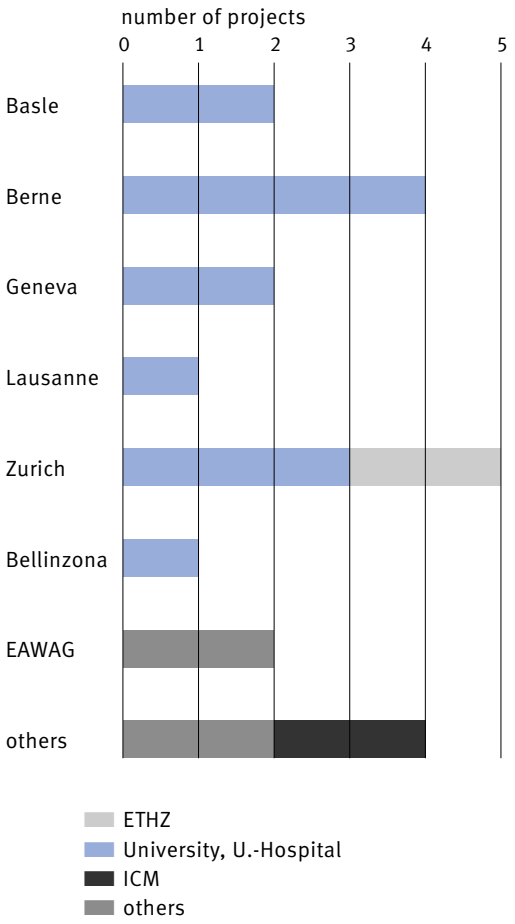
- Développer des méthodes et stratégies d'analyse des mécanismes gouvernant l'émergence ou la dissémination de la résistance aux antibiotiques.
- Développer de nouvelles techniques de détection de la résistance in vitro.
- Rechercher les méthodologies pour un système de surveillance qui permette d'identifier l'émergence et de contrôler la propagation de la résistance.
- Analyser la situation actuelle de la résistance aux antibiotiques en Suisse dans les bactéries pathogènes, non pathogènes et commensales.
- Déterminer de manière quantitative la consommation des substances antibiotiques en Suisse. Etudier les liens entre la consommation des antibiotiques et l'état de la résistance.
- Etablir et valider des modèles mathématiques pour analyser les relations entre les concentrations des substances antibiotiques et l'état de la résistance dans une population.
- Déterminer les facteurs de risques d'infection et de colonisation par des bactéries résistantes en médecine humaine et vétérinaire.
- Etablir les relations «phylogénétiques» entre les résistances aux antibiotiques dans les différents compartiments (hommes, animaux, environnement, y compris les denrées alimentaires), en particulier par la caractérisation moléculaire des déterminants de résistance et de leurs vecteurs.
- Identifier la présence de clones de bactéries résistantes et analyser leur propagation. Rechercher les raisons qui font le succès épidémique de certains de ces clones.
- Analyser les relations pouvant exister entre la résistance aux antibiotiques et la virulence des bactéries.
- Améliorer la compréhension des mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques.
- Améliorer la compréhension des mécanismes génétiques d'acquisition et de transfert de la résistance aux antibiotiques, notamment entre bactéries pathogènes et non pathogènes, y compris chez les bactéries à croissance fastidieuse mais médicalement importantes.
- Sur la base des résultats obtenus, proposer des mesures pour contrôler, voir diminuer, la prévalence de la résistance aux antibiotiques.
- Etudier la perception du problème de la résistance aux antibiotiques dans la population suisse, y compris les aspects judiciaires d'un échec thérapeutique lié à cette résistance.
- Analyser les aspects éthiques, les bases légales et l'impact d'une possible limitation ou d'une modification de l'utilisation des antibiotiques du point de vue de l'économie, de la liberté thérapeutique et de l'intérêt de l'individu par rapport à celui de la collectivité.

For conducting the multidisciplinary programme, 12 million CHF were appropriated for a five-year period. The research conducted in the framework of NRP 49 will be co-ordinated with international, mainly European, research projects.

Research foci

- Develop methods and strategies to analyse the mechanisms underlying the emergence and spread of resistance.
- Develop new methods of in vitro detection of resistance.
- Investigate possible methodological issues relative to a surveillance system that will allow identification of resistance emergence and control of the spread of resistance.
- Analyse the current resistance situation in Switzerland for pathogenic, non-pathogenic and commensal bacteria.
- Determine the quantitative consumption of antibiotic agents in Switzerland. Study the relation between antibiotic use and resistance.
- Create and validate mathematical models for the analysis of the relation between concentrations of antibiotic agents and resistance in a given population.
- Determine the risk factors for infection and colonisation by resistant bacteria in human and veterinary medicine.
- Establish the phylogenetic relationships between antibiotic resistance in the various compartments (human beings, animals, the environment including foodstuffs), above all by molecular characterisation of resistance determinants and their vectors.
- Identify resistant bacterial clones and analyse how they spread. Investigate the reasons why some of these clones successfully cause epidemics.
- Analyse possible relationships between resistance to antibiotics and virulence of bacteria.
- Increase knowledge of biochemical mechanisms of antibiotic resistance.
- Increase knowledge of genetic mechanisms of resistance acquisition and transfer, particularly between pathogenic and non-pathogenic bacteria.
- Develop recommendations for measures to control or even reduce the prevalence of resistance based on the findings of the research programme.
- Investigate public perception of the problem of antibiotic resistance in Switzerland, including the legal aspects of therapy failures due to resistance.
- Analyse ethical aspects, legal bases and the impact of a possible curtailment or modification of antibiotics use with a view to the economy, therapeutic freedom and the interests of the individual as against the interests of the community.

Institutes, Universities
projects approved



ICM
Instituto cantonale di Microbiologia, Bellinzona

others
BVet (Federal Veterinary Office)
FAM (Federal dairy research station)

- Analyse der ethischen Aspekte, der rechtlichen Grundlagen und der Auswirkung einer allfälligen Einschränkung oder Änderung des Antibiotikaeinsatzes aus Sicht der Wirtschaft, der therapeutischen Freiheit und des Interessens des Individuums gegenüber dem Interesse der Allgemeinheit.
- Bestimmung der Position der schweizerischen Forschung im Bereich Antibiotikaresistenz im internationalen Quervergleich in Hinsicht einer langfristigen Vernetzung der lokalen Forschungsansätze.

Programmablauf

- **23. Juni 1999**
Der Bundesrat beauftragt den SNF mit der Durchführung des Nationalen Forschungsprogramms «Antibiotikaresistenz»

- **April / Mai 2000**
Genehmigung des Ausführungsplans durch das Eidg. Departement des Innern (EDI) und Programmausschreibung für die Eingabe von Projektskizzen

- **15. August 2000**
Eingabeschluss für Projektskizzen

- **1. Juli 2001**
Beginn der Forschung

- **Juli 2003**
Lancierung der zweiten Ausschreibung

- **15. Oktober 2003**
Eingabeschluss für Projektskizzen im Rahmen der zweiten Ausschreibung

- **30. Juni 2006**
Programmende

Die einzelnen Forschungsprojekte dauern drei Jahre, das Forschungsprojekt erschreckt sich über fünf Jahre. Aufgrund der Projektberichte entscheidet die Leitungsgruppe, welche Projekte auf fünf Jahre verlängert werden.

Auswahl der Projekte

Ein zweistufiges Eingabeverfahren – zuerst Projektskizzen, dann Forschungsgesuche – ermöglichte es, die Forschungsvorhaben aufeinander abzustimmen und bei der Auswahl der Projekte Schwerpunkte zu setzen. Jede Projektskizze und jedes Forschungsgesuch wurde durch mindestens drei externe Expertinnen und Experten sowie zwei Mitglieder der Leitungsgruppe beurteilt.
Bis zum Eingabetermin wurden 48 Projektskizzen über einen Gesamtbetrag von 20,4 Mio. CHF eingereicht. Basierend auf den knapp 200 Gutachten der internationalen Expertinnen und Experten hat die Leitungsgruppe 25 Projektleitende eingeladen, ein Forschungsgesuch einzureichen. Nach der Evaluation der eingereichten Gesuche bewilligte der Nationale Forschungsrat auf Empfehlung der Leitungsgruppe 21 Projekte. Forschungsbeginn war der 1. Juli 2001.
Im Juli 2003 wurde die Zweitausschreibung lanciert, welche insbesondere auch die vorhandenen Lücken zu füllen erhofft. Start der Forschung dieser Projekte ist der 1. Juli 2004. Alle Projekte im NFP 49 sollten bis Ende Juni 2006 abgeschlossen werden.

Déroulement du programme

■ **23 juin 1999**
Le Conseil fédéral charge le FNS d'exécuter le PNR «La résistance aux antibiotiques»

■ **Avril / mai 2000**
Approbation du plan d'execution par le Département fédéral de l'intérieur (DFI) et mise au concours publique

■ **15 août 2000**
Délai pour la remise des esquisses de projet

■ **1er juillet 2001**
Début des travaux

■ **Juillet 2003**
2e mise au concours du programme

■ **15 octobre2003**
Délai pour la remise des esquisses de projet dans le cadre de la 2e mise au concours

■ **30 juin 2006**
Clôture du programme

Les projets de recherche isolés durent trois ans, le programme de recherche s'étend sur cinq ans. Sur la base des rapports soumis, le comité de direction décidera quels projets seront prolongés à cinq ans.

Sélection des projets

La procédure de dépôt en deux étapes – les esquisses de projet dans un premier temps puis les requêtes de recherche – a permis de faire concorder les objectifs de recherche et de fixer les points forts pour la sélection des projets. Chaque esquisse de projet et chaque requête de recherche a été évaluée par au moins trois experts externes ainsi que deux membres du Comité de direction.
A l'échéance du délai de dépôt, le FNS avait reçu 48 esquisses de projet pour un montant total de 20,4 mio. CHF. Se référant aux près de 200 expertises réalisées par des experts internationaux, le Comité de direction a invité 25 responsables de projet à déposer une requête de recherche. Evaluation faite des requêtes déposées, le Conseil de la recherche a approuvé 21 projets sur recommandation du Comité de direction. Le début des travaux de recherche a été fixé au 1er juillet 2001.
En juillet 2003 a été lancée la 2e mise au concours, dont le but premier était de combler les lacunes existantes. Pour ces projets, le début des travaux a été fixé au 1er juillet 2004. Tous les projets relevant du PNR 49 devraient être achevés à la fin de juin 2006.

Projets en cours et structure du programme

Les 21 projets approuvés se répartissent en trois groupes au sein du PNR La résistance aux antibiotiques:

- Médecine humaine et vétérinaire, surveillance et environnement
- Biologie moléculaire
- Société, droit et économie

Programme schedule

■ **23 June 1999**
The Federal Council mandates the SNSF to implement the National Research Programme "Antibiotic Resistance"

■ **April / May2000**
Approval by the Federal Department of Home Affairs; First Call for Proposals issued

■ **15 August 2000**
Deadline for the submission of project outlines

■ **1 July 2001**
Start of research

■ **July 2003**
Second Call for Proposals

■ **15 October 2003**
Deadline for the submission of project outlines in response to Second Call

■ **30 June 2006**
End of the programme

The duration of the individual projects is three years, while the programme is set for five years. On the basis of the project reports, the Steering Committee will select those projects that will be continued for a total of five years.

Selection of the projects

A two-phase process of submitting projects – first a project outline, followed by a full research proposal – allows the Steering Committee to put together a co-ordinated group of research projects with the desired research foci. All project outlines and research proposals are evaluated by at least three external experts and two members of the Steering Committee. By the submission deadline, a total of 48 project outlines requiring total funding of 20.8 million CHF had been submitted. Based on nearly 200 evaluation reports by international experts, the Steering Committee invited 25 research applicants to submit full research proposals. Following evaluation of the submitted proposals, the National Research Council approved 21 projects on the basis of the Steering Committee's recommendations. Research work began on 1 July 2001.
A Second Call for Proposals was issued in July 2003, which aimed also to fill in some gaps in the research. Work on the chosen projects will get underway in July 2004. All NRP 49 projects will be ended in June 2006.

Projects underway and programme structure

The 21 projects selected for the research programme "Antibiotic Resistance" are grouped in three areas:

- Human and veterinary medicine, surveillance and environment
- Molecular biology
- Society, law and economics

Laufende Projekte und Programmstruktur

Die 21 bewilligten Projekte organisieren sich innerhalb des NFP Antibiotikaresistenz in den drei Gruppen:

- Human- und Veterinärmedizin, Überwachung und Umwelt
- Molekulare Biologie
- Gesellschaft, Recht und Wirtschaft

Hauptakteure

Leitungsgruppe

Präsident

Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti
Istituto Cantonale di Microbiologia, Bellinzona

Mitglieder

Prof. Dr. Patrice Courvalin
Institut Pasteur de Paris, Unité des agents antibactériens

Prof. Dr. Jacques Nicolet
Institut für veterinäre Bakteriologie, Universität Bern

PD Dr. Pierre-Alain Raeber
Bundesamt für Gesundheit, Bern

Prof. Dr. Claude Regamey
Clinique de médecine, Hôpital cantonal, Fribourg

Prof. Dr. Michael Teuber
Institut für Lebensmittelwissenschaft, ETH Zürich

Dr. Sandra Nocera
Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich

Umsetzungsbeauftragter

Dr. Francesco Lurati
Facoltà di Scienze della comunicazione, Università della Svizzera italiana, Lugano

Referent des Forschungsrates des SNF

Prof. Dr. Felix J. Frey
Abteilung Nephrologie/Hypertonie, Inselspital, Universität Bern

Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Geschäftsstelle des SNF

Dr. Barbara Flückiger Schwarzenbach

Acteurs principaux

Comité de direction

Président

Prof. Dr Jean-Claude Piffaretti
Institut cantonal de microbiologie, Bellinzone

Membres

Prof. Dr Patrice Courvalin
Institut Pasteur de Paris, Unité des agents antibactériens, Paris

Prof. Dr Jacques Nicolet
Institut de bactériologie vétérinaire, Université de Berne

PD Dr Pierre-Alain Raeber
Office de la Santé publique, Berne

Prof. Dr Claude Regamey
Clinique de médecine, Hôpital cantonal, Fribourg

Prof. Dr Michael Teuber
Institut de trophologie, EPF Zurich

Dr Sandra Nocera
Institut de médecine sociale et préventive, Université de Zurich

Chargé de la valorisation

Dr Francesco Lurati
Faculté des sciences de la communication, Université de la Suisse italienne, Lugano

Rapporteur du Conseil de la recherche

Prof. Dr Felix J. Frey
Division de néphrologie/hypertonie, Hôpital de l'Ile, Université de Berne

Collaboratrice scientifique du FNS

Dr Barbara Flückiger Schwarzenbach

Main actors

Steering Committee

President

Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti
Istituto Cantonale di Microbiologia, Bellinzona

Members

Prof. Dr. Patrice Courvalin
Institut Pasteur de Paris, Unité des agents antibactériens, Paris

Prof. Dr. Jacques Nicolet
Institute of Veterinary Bacteriology, University of Berne

PD Dr. Pierre-Alain Raeber
Federal Office of Public Health, Berne

Prof. Dr. Claude Regamey
Clinique de médecine, Hôpital cantonal, Fribourg

Prof. Dr. Michael Teuber
Institute of food science, Swiss Federal Institute of Technology Zurich

Dr. Sandra Nocera
Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich

Implementation Officer

Dr. Francesco Lurati
Faculty of Communication Sciences, University of Lugano

Expert Advisor of the Research Council, Division IV, SNSF

Prof. Dr. Felix J. Frey
Division of Nephrology and Hypertension, Inselspital, University of Berne

Scientific Collaborator, Secretariat of Division IV

Dr. Barbara Flückiger Schwarzenbach

Human- und Veterinärmedizin, Überwachung und Umwelt

Médecine humaine et vétérinaire, surveillance et environnement

Human and veterinary medicine, surveillance and environment

Dr. Leo Meile
Labor für Lebensmittelmikrobiologie
Institut für Lebensmittelwissenschaft ETHZ
ETH-Zentrum
8092 Zürich
Tel. 01 632 33 62
Fax 01 632 12 66
leo.meile@ilw.agrl.ethz.ch

Dr. Gottfried Dasen
Laboratory of Food Microbiology
ETH Zürich
Gottfried.dasen@ilw.agrl.ethz.ch

Antibiotika-Resistenzgene in Lebensmitteln: Identifikation und Transfer

Die Produktion von Lebensmitteln mit tiefem Gehalt an Antibiotika-resistenten Bakterien verlangt nach einer genauen Erfassung des Resistenzgen-Flusses in der Umwelt, um im Sinn der Lebensmittelsicherheit Massnahmen zur Eliminierung oder Reduktion von resistenten Bakterien zu treffen.

Hintergrund Genussfertige Lebensmittel tierischer und pflanzlicher Herkunft können Antibiotika-resistente Bakterien enthalten, welche sich infolge des häufigen Gebrauches von Antibiotika bei Mensch und Tier in der Umwelt entwickeln können. Es bestehen Bedenken, dass solche Resistenzen von der Nahrungskette auf Bakterien des menschlichen Darmtraktes übertragen werden und damit Antibiotika-Therapien beim Menschen erschweren.

Ziel Mit unserem Forschungsprojekt möchten wir das Ausmass und die Häufigkeit von solchen Resistenzgen-Übertragungen abschätzen. Am Beispiel von resistenten Bakterien aus rohen genussfertigen Fleisch- und Milchprodukten (Würste und Käse) sollen die häufigsten und die im Trend stehenden Resistenzen der Gegenwart erfasst werden und die Übertragung der Resistenzgene zwischen Bakterien in Modellsystemen gemessen. Diese Systeme sollen die Verhältnisse der Bakterien im Darmtrakt simulieren.

Bedeutung Mit der genauen Bestimmung des Typs und der Übertragbarkeit der Antibiotika-Resistenzgene von Bakterien aus Lebensmitteln kann der Fluss dieser Gene (z.B. vom Tier über Lebensmittel zum Mensch) in der Umwelt untersucht werden. Damit werden sich punktuell an bestimmten Stellen in der Nahrungskette Möglichkeiten ergeben und sich Massnahmen aufdrängen, die Entwicklung von resistenten Bakterien zu minimieren und damit einen Beitrag zur Lebensmittelsicherheit zu gewährleisten.

Gène de la résistance aux antibiotiques dans les denrées alimentaires: identification et transfert

Pour produire des denrées alimentaires à faible teneur en bactéries résistantes aux antibiotiques, il faut parfaitement comprendre le flux de gènes résistants dans l'environnement, afin de pouvoir prendre les mesures requises en matière de sécurité des aliments, d'élimination ou de réduction des bactéries résistantes.

Arrière-plan Les denrées alimentaires d'origine animale ou végétale prêtes à la consommation peuvent contenir des bactéries résistantes aux antibiotiques apparues dans l'environnement en raison de l'usage fréquent d'antibiotiques par l'être humain et l'animal. Certains en déduisent que de telles résistances passent de la chaîne alimentaire aux bactéries du tractus intestinal humain, faisant surgir des complications lors de thérapies aux antibiotiques chez l'être humain.

But Notre projet de recherche vise à évaluer l'étendue et la fréquence de telles transmissions de gènes résistants. A l'aide de bactéries résistantes issues de produits carnés et laitiers crus prêts à la consommation (saucisses et fromages), nous allons saisir les résistances les plus fréquentes en vogue aujourd'hui et mesurer la transmission du gène résistant entre les bactéries dans les systèmes modèles. Ces systèmes simulent les conditions de vie des bactéries dans le tractus intestinal.

Portée La détermination précise du type de gènes résistants aux antibiotiques et de leur aptitude au transfert depuis des bactéries des denrées alimentaires permet d'analyser le flux de ces gènes dans l'environnement, par exemple de l'animal à l'homme, par les denrées alimentaires. Ainsi des possibilités se présenteront ponctuellement à des maillons précis de la chaîne alimentaire et des mesures se dessineront visant à freiner au possible le développement de bactéries résistantes et à apporter une contribution à la sécurité des aliments.

Antibiotic resistance genes in food: Identification and transfer

In order to produce foodstuffs containing low levels of antibiotic resistant bacteria, broad analysis of the antibiotic resistance gene flow in the environment is required so that measures to increase food safety by elimination or reduction of resistant bacteria can be taken.

Background Foodstuffs of animal and plant origin most probably contain high levels of antibiotic resistant bacteria that can develop in the environment after inappropriate use of antibiotics (overuse) in humans and animals. There are major concerns that resistance conferring genes may be transferred from foodstuffs to human intestinal microflora, with the serious consequence that antibiotic treatments are no longer effective in the treatment of infectious diseases.

Aim The aim of the research project is to assess the extent of such antibiotic resistance gene transfer events. Samples of resistant bacteria from table-ready meat and milk products (such as sausages and cheese) will allow us to capture the most frequent and prevailing resistances in food. The transfer frequencies of resistance conferring genes between bacteria of model systems will be measured. The model systems serve to simulate the bacterial environment of the intestinal tract.

Significance Molecular analysis of the type and transfer ability of antibiotic resistance genes from bacteria in food will make possible the study of the gene flow of these genes (from animals to foodstuffs to humans) in the environment. This knowledge will allow the introduction of bacterial control elements to specific points in the food chain in order to minimise the development of resistant bacteria and to increase food safety.

Dr. Christian Ruef
Universitätsspital Zürich
Abt. für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
Dept. Innere Medizin
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Tel. 01 255 57 31
Fax 01 255 45 58
christian.ruef@dim.usz.ch

Einfluss des Antibiotikaeinsatzes auf die Resistenzlage in Pflegeheimen

Die Rolle des Antibiotikaeinsatzes in Pflegeheimen bezüglich der Entstehung von Antibiotikaresistenzen ist nicht näher bekannt. Da der Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung zunimmt und durch gewonnene Erkenntnisse der Antibiotikaeinsatz verbessert werden kann, sind Untersuchungen in diesem Bereich wichtig.

Hintergrund Die Überalterung der Bevölkerung in der Schweiz nimmt zu. Ein wesentlicher Teil der Betagten verbringt den letzten Lebensabschnitt in Alters- und Pflegeheimen. Alter und Grundkrankheiten begünstigen das Auftreten von im Heim erworbenen Infektionen. Dies führt zu einem wiederholten Einsatz von Antibiotika. Nähere Informationen über die Umstände des Antibiotikumeinsatzes und die Häufigkeit von resistenten Bakterien in Pflegeheimen fehlen in der Schweiz weitgehend. Auch die Rolle der Übertragung von resistenten Bakterien zwischen den Patienten sowie die Auswirkungen von spitalhygienischen Massnahmen bzw. Massnahmen zur Optimierung des Antibiotikaeinsatzes auf die Ausbreitung der Antibiotikaresistenz sind in diesem Bereich des Gesundheitswesens bisher nicht näher untersucht worden.

Ziel Im Rahmen der laufenden Studie soll in einer ersten Phase modellhaft in einem Pflegeheim die Situation bezüglich Auftreten von heim-assoziierten Infektionen, deren Behandlung und deren Auswirkungen untersucht werden. Mittels periodisch durchgeführter Prävalenzstudien soll die Ver breitung resistenter Bakterien wie zum Beispiel Methizillin-resistente *Staphylococcus aureus,* Chinolon-resistenter *E. coli* und Klebsiellen untersucht werden. Durch genotypische Untersuchung der isolierten Bakterien soll evaluiert werden, ob der wiederholte Nachweis bestimmter Bakterien auf die Persistenz der Bakterien beim einzelnen Patienten oder auf die Keimübertragung zwischen Patienten zurückgeführt werden kann. In einer zweiten Phase soll durch parallele Durchführung der Untersuchung in weiteren Pflegeheimen untersucht werden, ob die gewonnenen Erkenntnisse von allgemeiner Gültigkeit für die Situation in der Schweiz sind.

Bedeutung Die laufende Studie verbessert die Kenntnisse über die aktuelle Situation bezüglich Antibiotikaverbrauch und -resistenz in Pflegeheimen. Sie liefert Grundlagen für die Entwicklung bzw. Optimierung von Präventions- und Behandlungskonzepten für in Pflegeheimen lebende betagte Menschen. Dadurch lässt sich die Antibiotikaresistenzlage in diesem wichtigen Segment der Schweizer Bevölkerung günstig beeinflussen.

Répercussions de l'usage d'antibiotiques sur l'état des résistances dans les établissements médico-sociaux

Nous ne disposons pas d'informations précises sur le rôle joué par l'usage d'antibiotiques dans les EMS en ce qui concerne l'émergence de résistances aux antibiotiques. La proportion de personnes âgées allant croissant dans la population et l'usage d'antibiotiques pouvant s'améliorer grâce aux connaissances acquises, les études dans ce domaine revêtent une grande importance.

Arrière-plan Le vieillissement de la population en Suisse s'aggrave. Une grande partie des personnes âgées passent la dernière partie de leur vie dans des établissements médico-sociaux. L'âge et les affections responsables du processus mortel encouragent l'apparition d'infections au sein des établissements, ce qui conduit à un usage répété d'antibiotiques. Nous manquons en Suisse d'informations précises sur les circonstances dans lesquelles on recourt à des antibiotiques et sur la fréquence des bactéries résistantes dans les homes. De même, le rôle de la transmission de bactéries résistantes entre patients et les répercussions sur la dissémination de la résistance découlant de mesures d'hygiène hospitalières ou de mesures d'optimisation de l'usage d'antibiotiques n'ont pas encore été étudiés avec précision dans ce secteur de la santé publique.

But Dans le cadre de l'étude en cours, il est prévu dans un premier temps d'analyser la situation dans un établissement médico-social quant à l'apparition d'infections associées à la population du home, leur traitement et ses suites. A l'aide d'études périodiques de prévalence, on examinera la dissémination de bactéries résistantes, telles que le staphylocoque doré résistant à la méthicilline, le *E. coli* ou les klebsielles résistants au chinolon. Des examens du génome des bactéries isolées permettront d'établir si l'on peut faire la preuve de manière répétée ci dans les établissements médico-sociaux. Elle fournit des bases pour la mise au point ou l'optimisation de stratégies de prévention et de traitement à l'intention des personnes âgées vivant en home. Cela permettra d'influer favorablement sur les résistances aux antibiotiques dans ce segment important de la population suisse.

Portée L'étude en cours approfondit les connaissances sur la situation actuelle de l'usage des antibiotiques et de la résistance à ceux-ci dans les établissements médico-sociaux. Elle fournit des bases pour la mise au point ou l'optimisation de stratégies de prévention et de traitement à l'intention des personnes âgées vivant en home. Cela permettra d'influer favorablement sur les résistances aux antibiotiques dans ce segment important de la population suisse.

Impact of use of antibiotics on antibiotic resistance in long-term care facilities

Little is known about the role of the use of antimicrobial agents in long-term care facilities in promoting the emergence of antimicrobial resistance. Research on this question is vital, for the elderly segment of the population continues to grow and because a better understanding will allow us to improve the use of antibiotics.

Background The elderly population in Switzerland continues to grow. Many elderly people spend the last years of their lives in nursing homes and long-term care facilities (LTCF). Age and weakened immune systems due to underlying diseases promote the emergence of infections acquired in long-term care facilities. This results in even more use of antibiotics. Little data is available on antibiotics use and the prevalence of resistant bacteria in LTCF. There have been no investigations of the role of cross-transmission of resistant bacteria between patients, the impact of hygienic measures in hospitals or the impact of measures to optimise the use of antibiotics on the spread of antibiotic resistance in this sector of the health system.

Aim In a first phase of research, we aim to model the situation in a long-term care facility as to the prevalence of facility-acquired infections, their treatment, and their effects. We are investigating the dissemination of resistant bacteria such as methicillin-resistant *Staphlococcus aureus,* chinolon-resistant *E. coli* and Klebsiella bacteria. We are using genotyping of isolated bacteria to determine whether the repeated identification of certain species is due to persistance of strains on certain patients or whether it is caused by transmission of such strains between patients. In a second phase of the project we will conduct our investigation in several LTCFs in parallel in order to assess, whether our findings represent the current situation in geriatric long term care in Switzerland

Significance This project will expand our knowledge of current antibiotics use and antibiotic resistance in long-term care facilities. It will provide a basis for the development or optimisation of prevention and treatment concepts for the elderly living in these facilities. This will have a favourable impact on antibiotic resistance in this important segment of the Swiss population.

Dr. Katharina Stärk Spallek
Bundesamt für Veterinärwesen
Schwarzenburgstrasse 161
3003 Bern
Tel. 031 323 85 02
Fax 031 323 95 43
katharina.staerk@bvet.admin.ch

Dr. Roger Stephan
Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene
Universität Zürich
stephan@fsafety.unizh.ch

Prof. Henrik Caspar Wegener
Danish Zoonosis Centre
Danish Veterinary Laboratory
DK-1790 Copenhagen
Denmark
hcw@svs.dk

Dr. Jürg Danuser
Bundesamt für Veterinärwesen
Bern
Juerg.danuser@bvet.admin.ch

Dr. Thomas Jemmi
Bundesamt für Veterinärwesen
Bern
Thomas.jemmi@bvet.admin.ch

Dr. Eric Breidenbach
Bundesamt für Veterinärwesen
Bern
eric.breidenbach@bvet.admin.ch

Überwachung antibiotikaresistenter Keime bei Nutztieren

Zum Schutz der Menschen vor resistenten Keimen gehört auch, eine Aufnahme dieser Bakterien über Lebensmittel zu verhindern. Deshalb soll das Ausmass der Antibiotikaresistenz bei Nutztieren langfristig überwacht werden. So können Änderungen der Resistenzlage frühzeitig erkannt und Massnahmen getroffen werden.

Hintergrund Antibiotika sind nicht nur für die Behandlung von Erkrankungen beim Menschen, sondern auch für die Behandlung von kranken Tieren notwendig. Der Einsatz von Antibiotika bei Nutztieren kann jedoch durch gute Haltungsbedingungen minimiert werden. Die Aufnahme von antibiotikaresistenten Bakterien mit der Nahrung stellt eine mögliche Gefahr für den Menschen dar. Im Fall einer schweren Erkrankung durch diese Keime kann die Behandlung mit Antibiotika erschwert oder gar verunmöglicht sein. Die Überwachung der Resistenzsituation bei Keimen von Nutztieren ist daher für die Lebensmittelsicherheit von Bedeutung und muss ausgeweitet und optimiert werden. Bakterien der Gattung Campylobacter wurden für dieses Projekt als Modellkeime ausgewählt. Sie können vom Tier auf den Menschen übertragen werden und sind die bedeutendsten bakteriellen Durchfallerreger bei Menschen in der Schweiz.

Ziel Es werden Proben von Geflügel auf dem Mastbetrieb, im Schlachthof, im Detailhandel sowie beim importierten Fleisch an der Grenze erhoben. Aus den Proben werden Campylobacter isoliert. So wird die Häufigkeit von Campylobacter und das Antibiotikaresistenzmuster der isolierten Keime auf verschiedenen Stufen der Produktion bestimmt. Basierend auf diesen Daten wird ein Modell zur Optimierung der Probennahme entwickelt, in das auch Argumente der Praktikabilität und der Kosten einfliessen werden. Dieses optimierte Überwachungsprogramm bildet die Grundlage, um bei anderen für die Lebensmittelproduktion wichtigen Tierarten und für andere Keime einen optimalen Untersuchungsplan zur Beurteilung der Resistenzsituation zu erarbeiten.

Bedeutung Mit den erhaltenen Daten kann abgeschätzt werden, wie gross die Wahrscheinlichkeit ist, dass Konsumentinnen und Konsumenten in der Schweiz antibiotikaresistente Keime über Lebensmittel tierischen Ursprungs aufnehmen. Massnahmen gegen die Verbreitung von resistenten Keimen können gezielt dort getroffen werden, wo ein Risiko für den Menschen besteht. Dadurch wird ein Beitrag zur Erhöhung der Lebensmittelsicherheit geleistet.

Surveillance des germes résistants aux antibiotiques chez les animaux de rente

Pour pouvoir protéger l'être humain de germes résistants, il faut notamment empêcher la contamination des ces denrées alimentaires par ces bactéries. C'est pourquoi il convient de surveiller l'étendue de la résistance des germes aux antibiotiques chez les animaux de rente à long terme. C'est ainsi que nous pourrons reconnaître à temps les modifications des résistances et prendre des mesures.

Arrière-plan Les antibiotiques sont utilisés pour traiter des maladies chez l'être humain certes, mais aussi chez l'animal. L'emploi d'antibiotiques chez les animaux de rente peut toutefois être réduit par des conditions de détention appropriées. L'ingestion de bactéries résistantes aux antibiotiques avec la nourriture présente un danger possible pour l'être humain. Lors d'une maladie grave causée par ces germes, le traitement aux antibiotiques peut se révéler peu, voire totalement, inefficace. Il s'ensuit que la surveillance des résistances chez les germes d'animaux de rente revêt une importance primordiale pour la sécurité des aliments et doit même être étendue et optimisée. Les bactéries de la famille des Campylobacter ont été retenues comme germes modèles pour ce projet. Elles se transmettent de l'animal à l'être humain et sont à l'origine des majorités de cas de diarrhée en Suisse chez l'être humain.

But On prélève des échantillons de volaille dans les fermes d'engraissement, dans les abattoirs, dans le commerce de détail et à la douane dans les cargaisons de viande importée. On isole alors les Campylobacter dans les échantillons, afin de déterminer leur fréquence ainsi que le modèle de résistance aux antibiotiques des germes isolés à différentes étapes de la production. A l'aide de ces données, on met au point un modèle d'optimisation des prélèvements d'échantillons, tenant compte de considérations de faisabilité et de coût. Ce programme de surveillance optimisé servira de base à la mise au point d'un plan d'analyses optimal d'autres germes chez d'autres espèces animales entrant dans la production de denrées alimentaires, afin de brosser le tableau des résistances.

Portée Les données recueillies permettent d'estimer la probabilité d'ingestion par les consommateurs de germes résistants aux antibiotiques par le biais de denrées alimentaires d'origine animale en Suisse. Il sera alors possible de cibler les mesures contre la dissémination de germes résistants lorsque se présente un risque pour l'être humain, ce qui contribuera à l'amélioration de la sécurité des aliments.

Monitoring antibiotic resistance of bacteria in farm animals

As one way to protect humans against antibiotic resistant bacteria, we must prevent the transfer of resistant microorganisms through animal-derived food. An optimal strategy is being developed for continuous monitoring of antibiotic resistant bacteria in food animals to allow early detection of changes in resistance patterns and timely interventions.

Background Antibiotic drugs are essential for the treatment of infectious diseases, not only in humans but also in animals. The use of antimicrobials in farm animals can be minimised by improving management practices and housing conditions. The consumption of food contaminated with resistant bacteria can compromise human health. In case of severe illness, antibiotic treatment options may be limited. For this reason, monitoring of the development of antibiotic resistance is important for ensuring food safety, and needs to be expanded and optimised. Campylobacter, a common food-borne pathogen, is the model bacteria used in this project. Campylobacter can be passed on from animals to humans, and they are the most frequent bacterial cause of diarrhoea in Swiss people.

Aim We are collecting samples of chicken at the different levels of production – farm, slaughterhouse, retail – and from imported meat at the border. Campylobacter is isolated and tests for resistance against several antibiotics are performed. With these data, the frequency of occurrence of Campylobacter and its resistance patterns can be assessed at different points in the food production chain. Based on these results, we are developing a model that will allow optimised and economical sampling for ongoing monitoring of resistance trends. This optimised programme will be extended to the monitoring of antibiotic resistance in other bacteria and in other food animals and animal products.

Significance The results will allow us to estimate the probability of occurrence of resistant bacteria in animal-derived food in Switzerland. In the case of an increase of antibiotic resistance, specific measures can be taken to prevent possible risks for consumers and therefore to increase food safety.

Prof. Dr. Melchior Schällibaum
Federal Dairy Research Station (FAM)
Liebefeld
Schwarzenburgstrasse 161
3003 Bern
Tel. 031 323 81 84
Fax 031 323 82 27
melchior.schaellibaum@fam.admin.ch

Dr. Michael Casey
Eidgenössische Forschungsanstalt für
Milchwirtschaft (FAM) Liebefeld
Bern
Michael.casey@fam.admin.ch

Dr. Roger Daccord
Eidgenössische Forschungsanstalt für
Nutztiere
Posieux
Roger.daccord@rap.admin.ch

Dr. Walter Schaeren
Eidgenössische Forschungsanstalt für
Milchwirtschaft (FAM) Liebefeld
Bern
Walter.schaeren@fam.admin.ch

Entwicklung von Antibiotikaresistenzen durch die Verfütterung von antibiotikahaltiger Kuhmilch an Kälber

Mit Antibiotika kontaminierte Milch von behandelten Kühen wird üblicherweise an Kälber oder Schweine verfüttert. Unsere Studie soll klären, ob diese Praxis eine mögliche Ursache für die Selektion und Verbreitung von Resistenzgenen im Milchviehstall darstellt und ob diese allenfalls durch die Verunreinigung der Rohmilch bei der Milchgewinnung in die Lebensmittelkette gelangen könnten.

Hintergrund In der Schweiz ist die Verfütterung von antimikrobiellen Leistungsförderern (ALM) an Tiere, die zur Lebensmittelgewinnung dienen, seit Juli 1999 offiziell untersagt. Der therapeutische und prophylaktische Einsatz von Antibiotika zur Behandlung von Infektionkrankheiten ist hingegen immer noch beachtlich. Antibiotikahaltige Milch, die während der Behandlung und der gesetzlich vorgeschriebenen Wartezeiten für erneute Milchablieferung anfällt (gesamtschweizerisch ca. 87'000 Tonnen/Jahr), ist nicht konsumtauglich und wird sehr oft als Tierfutter für Kälber oder Schweine verwendet. Im traditionellen schweizerischen Anbindestall werden Kälber meistens im Milchviehstall gehalten. Bis heute ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmass diese gängige Praxis zur Entsorgung antibiotikahaltiger Milch zur Selektion und Verbreitung von resistenten Bakterien beiträgt. Es muss aber angenommen werden, dass in einem derart antibiotikabelasteten Milieu resistente Milchsäurebakterien wie zum Beispiel Enterokokken, die zur normalen Flora von Rohmilch und gewissen Milchprodukten gehören, selektioniert werden und bei der Milchgewinnung als Kontaminanten in die Rohmilch und somit in die Lebensmittelkette und den Humanbereich gelangen.

Ziel Das Ziel unseres Projektes ist die Untersuchung des quantitativen Auftretens und Verhaltens resistenter Enterokokken im Kot von Kälbern, die mit Milch von Kühen gefüttert werden, welche Euterbehandlungen mit Spiramycin, einem Antibiotikum zur Behandlung von Euterinfektionen, erhalten haben.

Bedeutung Die Resultate dieser Studie leisten einen Beitrag zur wissenschaftlichen Basis für eine Risikobeurteilung des Eintrages von Resistenzgenen aus dem Bereich der Milchproduktion über die Lebensmittelkette in den Humanbereich. Die Ergebnisse werden den verantwortlichen Behörden als Grundlage für eine konkrete Regelung zur Entsorgung antibiotikahaltiger Milch auf dem Erzeugerbetrieb dienen.

Développement de résistances aux antibiotiques suite à l'administration aux veaux de lait de vache contenant des antibiotiques

Le lait contaminé de vaches traitées aux antibiotiques est généralement donné aux veaux ou aux cochons. Notre étude doit déterminer si cette pratique peut être à l'origine de la sélection et de la dissémination de gènes de résistance dans les élevages de vaches laitières et si ces gènes peuvent parvenir dans la chaîne alimentaire par la contamination du lait cru lors de la traite.

Arrière-plan Depuis juillet 1999, l'administration de facteurs de croissance antimicrobiens à des animaux servant à l'obtention de denrées alimentaires est interdite en Suisse. L'usage thérapeutique et préventif d'antibiotiques pour le traitement de maladies infectieuses reste toutefois fréquent. Le lait contenant des antibiotiques qui est trait pendant la thérapie et la période légale d'attente pour de nouvelles livraisons de lait (près de 87000 tonnes par an dans toute la Suisse) est impropre à la consommation et est très souvent donné aux veaux ou aux cochons. Dans les étables traditionnelles suisses à stabulation entravée, les veaux sont gardés le plus souvent dans l'étable aux vaches. Nous ne savons toujours pas à l'heure actuelle si cette pratique courante de l'élimination de lait contenant des antibiotiques contribue à la sélection et à la dissémination de bactéries résistantes et, dans l'affirmative, dans quelle mesure. Nous devons cependant partir du principe que dans un milieu aussi chargé d'antibiotiques les bactéries résistantes de l'acide lactique, tels les entérocoques, qui appartiennent à la flore normale du lait cru et de certains produits laitiers, sont sélectionnées et parviennent lors de la traite dans le lait cru et, par là, dans la chaîne alimentaire et l'être humain.

But Notre projet a pour but d'analyser la fréquence d'apparition et le comportement des entérocoques résistants dans les excréments de veaux nourris au lait de vaches dont les pis sont traités à la spiramycine, un antibiotique contre les infections des pis.

Portée Les résultats de cette étude apporteront une contribution à la création d'une base scientifique d'évaluation des risques du transfert à l'être humain, par le biais la chaîne alimentaire, de gènes de résistance à partir de la production de lait. Les résultats serviront aux autorités compétentes pour réglementer concrètement l'élimination de lait contenant des antibiotiques dans les exploitations de production.

Evolution of antibiotic resistance by feeding antibiotic contami-nated milk to calves

On dairy farms, milk from cows treated with antimicrobials is normally fed to calves and pigs. Is this practice a possible cause of the selecting and disseminating of resistance genes? Can the antibiotic resistant genes enter into the food chain through the contamination of raw milk during the milking process?

Background In Switzerland the use of antimicrobials in food producing animals for growth promotion has been officially banned since July 1999. However, therapeutic and prophylactic use of antibiotics in animal production is still significant. The antibiotic-containing milk produced during lactation treatments of bacterial infections and the required withdrawal period (approximately 87.000 tons/year) is often fed to calves and pigs. In traditional Swiss dairy farms with tied housing, calves are usually kept together with the milking cows in the same barn. It is not known if and how this common practice of disposal of antibiotic-contaminated waste milk on dairy farms may contribute to the selection and dissemination of resistant bacteria. It has been suggested that in such antibiotic-challenged environments, resistant lactic acid bacteria, such as Enterococci and others, which are found as part of the natural microflora in milk and milk products, are selected and may enter into the food chain by post-secretorial contamination of raw milk during the milking process and may participate in the communication systems that transfer resistance traits across the bacterial species and genus borders, e.g., to human pathogens.

Aim The objective of the project is to study the occurrence and behaviour of resistant Enterococci in faeces of calves fed with milk from cows that received intramammary treatment with spiramycin. Spiramycin is often used for the treatment of intramammary infections in cows.

Significance The results of this study will contribute to a scientifically based risk assessment concerning the input of resistance genes from primary milk production into the "human compartment" via the food chain. The results will also be used by the responsible authorities as a basis for regulating the use and disposal of antibiotic-contaminated waste milk on dairy farms.

Dr. Stephan Müller
EAWAG
Postfach 611
Überlandstrasse 133
8600 Dübendorf
Tel. 01 823 54 60
Fax 01 823 54 71
stephan.mueller@eawag.ch

Dr. André Busato
Maurice E. Müller Foundation (MEM-CED)
Bern
Andre.busato@memced.org

Dr. Andreas Fliessbach
Forschungsinstitut für Biologischen
Landbau (FiBL)
Frick
andreas.fliessbach@fibl.ch

Dr. Hanspeter Nägeli
Inst. für Veterinärpharmakologie und -toxikologie
Universität Zürich
naegelih@vetpharm.unizh.ch

Verbreitung und Umweltverhalten von Antibiotika aus der Tierhaltung

In Gülle, Boden und Wasser befinden sich Rückstände von Antibiotika. Dennoch ist weitgehend unklar, was mit diesen Antibiotika in der Umwelt geschieht und ob sie allenfalls ein Risiko für die menschliche und tierische Gesundheit darstellen indem sie beispielsweise zur Entwicklung von resistenten Bakterien beitragen.

Hintergrund In der Tierhaltung werden Antibiotika therapeutisch und vorbeugend gegen Tierkrankheiten eingesetzt, alleine in der Schweiz im Jahr 2000 ca. 40 t (1999 in der EU ca. 4000 t). Nach der Verabreichung werden von den Tieren bis zu 90% davon unverändert ausgeschieden. Mit der Ausbreitung von Gülle oder Mist auf Acker- und Grünlandflächen und den Ausscheidungen weidender Tiere gelangen die Antibiotika in die Umwelt. Was mit diesen Stoffen danach geschieht, ist weitgehend unklar.

Ziel Das Projekt beabsichtigt einerseits Möglichkeiten zur Erhebung detaillierter Verbrauchsmengen in der Schweiz zu prüfen. Verbrauchszahlen, die regionale oder tierspezifische Unterscheidungen erlauben, ermöglichen eine gezieltere Risikoabschätzung. Andererseits werden Untersuchungen durchgeführt, wie Antibiotika im Boden abgebaut und wie sie im Boden mit dem Regenwasser verlagert werden. Dafür werden sehr empfindliche Messmethoden entwickelt, welche die Bestimmung einer bestimmten Gruppe von Antibiotika in Gülle-, Boden- und Wasserproben erlauben. Auf Grünland werden Feldversuche mit antibiotikahaltiger Schweinegülle durchgeführt. Im ersten Feldversuch wird ausgebrachte Gülle unterschiedlich lange auf dem Grünland liegengelassen und anschliessend künstlich beregnet. Der oberflächliche Abfluss und Boden werden umfangreich beprobt und das Transport verhalten mit bekannten Substanzen verglichen. Im zweiten Versuch wird Gülle praxisüblich auf einer ganzen Parzelle ausgebracht. Wir untersuchen unter natürlichem Witterungseinfluss, ob die Antibiotika bis in den offenen Bach gelangen und wie lange sie im Boden nachweisbar sind.

Bedeutung Dieses Projekt wird helfen, grundlegende Fragen zu den Verbrauchsmengen, dem Verbleib und der möglichen Wirkung der Antibiotika in der Umwelt zu klären. So kann momentan die Frage nicht beantwortet werden, ob diese Rückstände dazu führen, dass vermehrt Antibiotika nicht mehr gegen alle Bakterien wirksam sind. Um das Risiko für Umwelt bzw. Mensch in Zukunft zu minimieren, muss seit 1998 für die Neuzulassung von Antibiotika in der Europäischen Union das Umweltverhalten abgeschätzt werden.

Dissémination et comportement des antibiotiques à usage vétérinaire dans l'environnement

Dans le lisier, le sol et l'eau, on trouve des résidus d'antibiotiques. Mais on ignore toujours ce qui se produit avec ces antibiotiques dans l'environnement et s'ils présentent un risque pour la santé de l'être humain et de l'animal en contribuant par exemple au développement de bactéries résistantes.

Arrière-plan La médecine vétérinaire recourt aux antibiotiques à des fins thérapeutiques comme préventives. Ainsi, pour notre seul pays, ce sont pas moins de 40 tonnes qui ont été consommées en 2000 (4000 tonnes dans toute l'UE en 1999). Une fois administrés aux animaux, les antibiotiques sont éliminés intacts jusqu'à près de 90%. C'est par l'épandage de lisier ou de fumier sur les terres arables et les prairies et par les excréments des animaux paissant dans les prairies que les antibiotiques arrivent dans l'environnement. Mais que se produit-il avec ces substances par la suite?

But Le projet a pour but d'examiner les possibilités de saisie des quantités précises d'antibiotiques consommés en Suisse, d'une part. En effet, les données sur la consommation, qui permettent de distinguer entre régions et espèces animales, permettent une évaluation des risques plus ciblée. D'autre part, les analyses visent à établir de quelle manière les antibiotiques se dégradent dans le sol puis sont véhiculés dans le sol avec les eaux de pluie. On développe à cet effet des méthodes de mesure extrêmement sensibles, qui nous permettent d'identifier un groupe particulier d'antibiotiques dans les échantillons de lisier, de sol et d'eau. Dans les prairies, on mène des essais sur le terrain avec du lisier de porc contenant des antibiotiques. Dans le premier essai, le lisier est déposé sur l'herbe, et laissé là pendant des périodes variables, puis irrigué. Les eaux de surface et le sol subissent nombre de tests et on compare les caractéristiques de transport à celles de substances connues. Dans le deuxième essai, le lisier est épandu comme dans la pratique sur toute la parcelle. Nous chercherons ensuite à savoir dans les conditions climatiques normales si les antibiotiques parviennent au ruisseau à ciel ouvert et pendant combien de temps ils restent dans le sol.

Portée Ce projet permettra de clarifier des questions fondamentales sur les quantités consommées, les résidus et les effets possibles des antibiotiques dans l'environnement. On ignore encore si ces résidus sont la raison pour laquelle les antibiotiques agissent de moins en moins contre toutes les bactéries. Pour minimiser le risque pour l'environnement et par là pour l'être humain à l'avenir, l'Union européenne lie depuis 1998 l'autorisation de mise sur le marché d'antibiotiques à une évaluation des risques pour l'environnement.

Spread and environmental behaviour of veterinary antibiotics

Residues of antibiotics are regularly detected in manure, soil and water. The fate and behaviour of these antibiotics in the environment is not yet clear. Additionally, there is limited information available on the potential risk of these substances to the health of humans and animals (namely, the development of bacterial resistance to antibiotics).

Background Antibiotics are used in livestock production for the therapeutic and prophylactic welfare of animals. The estimated quantity of veterinary antibiotics used in Switzerland in the year 2000 was about 40 metric tons (t) (in the EU about 4.000 t in 1999). Once the antibiotics are administered to the animals, up to 90% is released to the environment unchanged, either directly (excretions of grazing animals on grassland) or indirectly (spreading of manure on arable land).

Aim The project has two main goals: (1) to evaluate ways to investigate in detail current consumption data on veterinary antibiotics in Switzerland, and (2) to study the degradation of antibiotics in soil and investigate how antibiotics are transported in the soil by natural precipitation. In order to make risk assessments, regional and animal specific consumption data are required. In addition, we are developing very sensitive analytical procedures for quantifying a specific group of antibiotics (sulfonamides) in manure, soil and water. Field studies on grassland are also being carried out with slurry (liquid pig manure) containing antibiotics. In a first study (consisting of 12 plots each $1m^2$) manure is spread on grassland and then irrigated. The surface runoff and the soil are sampled and the transport behaviour compared to well known substances. In a second study, manure is spread on an entire parcel of grassland following common agricultural practices. We will investigate whether the antibiotics enter into the water of a nearby brook and how long they are detectable in the soil under natural weather conditions.

Significance The project will clarify the availability and quality of consumption data and the fate and effects of antibiotics in the environment. At present it is not known if antibiotic residues lead to the emergence of antibiotic resistant pathogens. Since 1998, in order to minimise the risk to the environment and humans, EU regulations require that environmental risk assessments be conducted for all new antibiotic products.

Proposal no. 4049-03273 _ Grant CHF 399 805 _ Duration 01.07.01. – 31.07.05.

Prof. Dr. Walter Giger
Eidg. Anstalt für Wasserversorgung
Abwasserreinigung und Gewässerschutz (EAWAG)
Ueberlandstrasse 133
8600 Dübendorf
Tel. 01 823 54 75
Fax 01 823 50 28
giger@eawag.ch

Dr. Alfredo Alder
EAWAG, Division Chemical Pollutants
Dübendorf
alder@eawag.ch

Dr. Hans-Peter Kohler
EAWAG, Division Microbiology and Ecotoxicology
Dübendorf
kohler@eawag.ch

Auftreten von humanmedizinischen Antibiotika und Antibiotikaresistenz in der aquatischen Umwelt

In der Humanmedizin verwendete Antibiotika werden in Spurenkonzentrationen in kommunalem Abwasser nachgewiesen, und Restgehalte werden auch in die Gewässer eingetragen. Was für Effekte haben diese Spurenkonzentrationen auf Oekosysteme und Menschen – insbesondere in Bezug auf die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen?

Hintergrund Antibiotika, die in der Humanmedizin eingesetzt werden, finden ihren Weg in Spital- und Gemeindeabwasser und können möglicherweise zum Risiko der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der aquatischen Umwelt beitragen. Im Moment zur Verfügung stehende analytische Methoden erlauben zuverlässige qualitative und quantitaive Bestimmungen von Antibiotika in Abwasser und Oberflächengewässer.

Ziel Dieses Projekt setzt sich zum Ziel, (1) unsere Kenntnisse über das Auftreten und Verhalten von Antibiotika in Abwasser und Gewässsern zu verbessern, (2) das Risiko der Restkonzentrationen von humanmedizinisch eingesetzten Antibiotika in Abwasser und Gewässer zu beurteilen und (3) die Entscheidungsgrundlagen zu verbessern, die benötigt werden für die Beurteilung der Umweltverträglichkeit von zur Zeit in der Humanmedizin eingesetzten oder sich dafür in Entwicklung befindenden Antibiotika. Die Arbeiten erfolgen in enger Zusammenarbeit mit Experten für Antibiotikaresistenzen.
Der Forschungsplan basiert auf einem interdisziplinären Ansatz unter Einbezug von analytischen Umweltchemikern und Mikrobiologen. Feldstudien in Abwasserreinigungsanlagen und in Gewässern basieren auf chemischen Analysen und der Charakterisierung von Antibiotikaresistenzen.

Bedeutung Wir erwarten, dass die Resultate dieser Studie anwendbar sein werden für Umweltrisikobeurteilungen von Antibiotika durch Behörden, die chemische Industrie und Fachleute des Gesundheitsdienstes sowie auch für Spitalaerzte und praktizierende Aerzte. Die durch dieses Projekt entwickelte Methodik wird nützlich sein für die Beurteilung der Umweltverträglichkeit von gegenwärtigen und zukünftigen Antibiotika. In Zukunft wird das Kriteriun Umweltverträglichkeit von Antibiotika die bereits gut etablierten Kriterien über die antibiotische Aktivität und über Nebenwirkungen ergänzen.

Usage d'antibiotiques en médecine humaine et émergence de la résistance en milieu aquatique

On retrouve dans les réseaux municipaux des eaux usées des traces des antibiotiques employés en médecine humaine, et des résidus atteignent les eaux ambiantes. La question qui se pose alors est de savoir quels en sont les effets sur les écosystèmes et les êtres humains, particulièrement sous l'angle de la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

Arrière-plan Les antibiotiques employés en médecine humaine peuvent parvenir dans les eaux usées depuis les hôpitaux et les agglomérations et donc contribuer potentiellement au risque de propagation de la résistance aux antibiotiques en milieu aquatique. Les méthodes analytiques connues aujourd'hui permettent d'évaluer avec fiabilité la qualité et la quantité des traces dans les eaux usées et dans les eaux de surface.

But Ce projet a pour buts: (1) d'approfondir notre savoir sur le comportement des antibiotiques dans le traitement des eaux usées et dans les eaux ambiantes, (2) de mesurer le risque associé aux quantités de résidus d'antibiotiques employés en médecine humaine dans les eaux usées et les eaux de surface et, (3) d'améliorer notre aptitude à évaluer la tolérance de l'environnement aux antibiotiques à usage humain utilisés actuellement ou développés récemment. Le projet vise une coopération étroite avec des scientifiques experts en résistances aux antibiotiques.
Le plan de recherche est fondé sur une approche interdisciplinaire associant en particulier des chimistes et des microbiologistes environnementaux. Les études sur le terrain dans les eaux usées, dans les installations de traitement de l'eau et dans les eaux ambiantes seront basées sur des analyses chimiques et sur l'identification des résistances aux antibiotiques.

Portée Les résultats de cette étude devraient être applicables à l'évaluation du risque environnemental des antibiotiques par les autorités, l'industrie chimique, les responsables de la santé tout comme les médecins hospitaliers et les généralistes. La méthodologie émanant de ce projet servira à l'évaluation d'antibiotiques déjà utilisés ou récemment développés quant à leur tolérance environnementale. A l'avenir, les critères de performance environnementale pondéreront l'activité déjà largement étudiée des antibiotiques ainsi que les effets indésirables des substances antibactériennes.

Human-use antibiotics and resistance in aquatic environments

Antibiotics used in human medicine are found at trace concentrations in municipal wastewaters, and residual amounts reach ambient waters. What effects do these trace concentrations have on ecosystems and humans – particularly with respect to the spread of antibiotic resistance?

Background Antibiotics that are used in human medicine can enter wastewaters from hospitals and communities and potentially contribute to the risk of spread of antibiotic resistance in the aquatic environment. Currently available analytical methods allow the reliable qualitative and quantitative determination of trace concentrations of antibiotics in wastewaters and in surface waters.

Aim This project aims to (1) enlarge our knowledge of the behaviour of antibiotics in wastewater treatment and in receiving ambient waters, (2) assess the risks associated with residual levels of human-use antibiotics in wastewaters and in surface waters and (3) improve our ability to evaluate the environmental risk of human-use antibiotics in current use or newly developed. The work is being done in close co-operation with scientific experts on antibiotic resistance.
The research plan is based on an interdisciplinary approach involving analytical environmental chemists and microbiologists. Field-studies in wastewaters, treatment plants and in ambient waters will be based on chemical analyses and characterization of antibiotic resistances.

Significance The results of this study are expected to be applicable for environmental risk assessment for antibiotics by legal authorities, chemical companies, and healthcare managers as well as physicians in hospitals and general practitioners. The methodology emerging from this project will be of use for evaluating the environmental risk of current and new antibiotics. In the future, the criteria of environmental compatibility will amend the already well-studied criteria of antibiotic activity and medical side effects of antibacterial substances.

Prof. Dr. Raffaele Peduzzi
Istituto cantonale di Microbiologia
Via Mirasole 22
6500 Bellinzona
Tel. 091 814 60 11
Fax 091 814 60 19
raffaele.peduzzi@ti.ch

Dr. Antonella Demarta Aeschbacher
Istituto cantonale di Microbiologia
Bellinzona
Antonella.demarta@ti.ch

Dr. Valeria Gaia
Istituto cantonale di Microbiologia
Bellinzona
valeria@ti.ch

Antibiotika im Wasser und Verbreitung resistenter Bakterien

Im Rahmen dieses Projekts untersuchen wir die Auswirkungen von Antibiotikarückständen auf pathogene oder potenziell pathogene Bakterien der Gattungen Aeromonas, Acinetobacter und Legionella in ihren natürlichen Habitaten, den Oberflächengewässern.

Hintergrund In der Human- und Veterinärmedizin eingesetzte Antibiotikapräparate können die Oberflächengewässer in noch aktiver Form erreichen und Auswirkungen auf die dort lebenden Bakterien haben. Antibiotikaresistenzgene werden leicht sogar zwischen sehr unterschiedlichen Bakteriengattungen ausgetauscht, was die Problematik der Resistenzentwicklung verschärft. Die Weitergabe und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen hängt vom Selektionsdruck ab, der von den Antibiotika auf die Mikroorganismen ausgeübt wird. Das Wasser könnte zur Aufrechterhaltung des Selektionsdrucks und damit zur Übertragung der Resistenzgene auf pathogene und nicht-pathogene Bakterien beitragen.

Ziel Wir wollen überprüfen, ob das Vorkommen, Auftreten und Überleben resistenter Bakterien der Gattungen Aeromonas, Acinetobacter und Legionella im Wasser auf eine Kontamination dieses Lebensraums mit geringen Antibiotikamengen zurückzuführen ist. Dazu werden wir die Wirkung sowohl von «reinen» antibiotischen Substanzen als auch von Antibiotikagemischen, wie sie in Oberflächengewässern zu finden sind, untersuchen.

Bedeutung Mit diesem Projekt wird ein Beitrag zu einem besseren Verständnis der Mechanismen geleistet, die für die Weitergabe von Antibiotikaresistenzen an pathogene und nicht-pathogene Bakterien und die krankheitserregenden Eigenschaften gewisser aquatischer Bakterien verantwortlich sind. Das Projekt könnte wichtige Hinweise zu den Auswirkungen von Antibiotikarückständen in Abwassersystemen liefern.

Antibiotiques dans l'eau et diffusion de bactéries résistantes

Le projet prévoit d'évaluer l'impact de résidus de substances antibiotiques qui atteignent les bactéries pathogènes et potentiellement pathogènes des genres Aeromonas, Acinetobacter et Legionella par les eaux de surface, leur habitat naturel.

Arrière-plan Les substances antibiotiques utilisées en médecine humaine et vétérinaire peuvent atteindre les eaux de surface sous forme encore active et agir sur les bactéries présentes dans ces environnements. Les gènes de résistances aux antibiotiques sont facilement échangés entre des bactéries même de genres très différents, ce qui aboutit à un phénomène de résistance accru. L'évolution et la diffusion de la résistance aux antibiotiques dépendent de la pression de sélection des antibiotiques sur l'environnement des microbes. L'eau pourrait contribuer au maintien et à l'éventuelle diffusion des caractères génétiques de résistance chez les bactéries pathogènes et non-pathogènes.

But Notre but est d'évaluer si la présence, l'émergence et la persistance de bactéries résistantes des genres Aeromonas, Acinetobacter et Legionella dans l'eau est due à la contamination de cet environnement par de faibles quantités d'antibiotiques. On analysera l'effet de substances antibiotiques «pures» ainsi que celui d'un mélange d'antibiotiques, tel celui trouvé dans les eaux superficielles.

Portée Ce projet contribuera à une meilleure compréhension des mécanismes qui gèrent la diffusion de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes et et les bactéries non pathogènes de l'environnement hydrique, ainsi que des mécanismes qui contribuent au pouvoir pathogène des bactéries aquatiques. Ce projet pourra fournir des indications importantes sur l'effet de la présence d'antibiotiques dans les différents systèmes de traitement des eaux usées.

Antibiotics in water and diffusion of resistant bacteria

The project aims to evaluate the effects of antibiotic residues in surface waters on pathogenic and potential pathogenic bacteria belonging to the genera Aeromonas, Acinetobacter and Legionella. These bacteria come into contact with low-level amounts of antibiotics in their natural habitats.

Background Antibiotics used in human and veterinary medicine can enter surface water in a still active form and affect bacteria living in that environment. Bacterial pathogens have become increasingly resistant to a variety of antibiotics; the increase in resistant strains is also due to the remarkable ability of bacteria to acquire resistance determinants, even from distantly related genera. Antibiotic selective pressure in the aquatic environment leads to the evolution and dissemination of antibiotic resistance in the microorganisms. Water may contribute to the maintenance and to the eventual spread of resistance determinants in and between pathogenic bacteria or native aquatic bacteria.

Aim Our goals are to evaluate whether the presence, emergence, and persistence of resistant bacteria in waters are due to the contamination of the aquatic environment by low level antibiotic residues. We are focusing our research efforts mainly on the genera Legionella, Aeromonas and Acinetobacter and assessing the impact of single antibiotic compounds as well as mixtures of antibiotic compounds that are found in natural surface waters.

Significance The project will contribute to a increased knowledge of the mechanisms responsible for the dissemination of antibiotic resistance in pathogenic and opportunistic bacteria and for the pathogenic properties of aquatic bacteria. The results of this project should yield important indications and recommendations concerning waste water treatments and decontamination processes for antibiotic compounds (treatment plants, hospitals, municipalities).

PD Dr. Kathrin Mühlemann
Universität Bern
Institut für Infektionskrankheiten
Friedbühlstrasse 51
3010 Bern
Tel. 031 632 32 56
Fax 031 632 35 50
kathrin.muehlemann@imm.unibe.ch

Dr. Christian Ruef
Universitätsspital Zürich
Abt. für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
Dept. Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
christian.ruef@dim.usz.ch

Überwachung der Antibiotikaresistenz in der Schweiz

Im Rahmen dieses Projektes soll ein Überwachungssystem für antibiotikaresistente Krankheitserreger entwickelt werden. Die Methodologie, die dem Monitoring zugrunde liegt, ist international einmalig und bildet die Grundlage für die Erforschung, Erarbeitung und Kontrolle von Präventionsmassnahmen.

Hintergrund Die Häufigkeit antibiotika-resistenter Infektionserreger hat während der letzten Jahrzehnte weltweit rasant zugenommen. Antibiotikaresistenzen bedrohen die Gesundheit und verursachen hohe Kosten. Eine der wichtigsten Kontrollstrategien bildet die Überwachung. Ein solches Monitoring ist zur Zeit jedoch nicht nur in der Schweiz, sondern auch weltweit ungenügend etabliert.

Ziel Innerhalb dieses Projekts soll ein nationales, repräsentatives Überwachungsnetzwerk erstellt werden – genannt SSARS. Die Machbarkeit von SSARS wurde vorgängig evaluiert. Das System wird aus 20 klinischen Mikrobiologielabors und einer Datenzentrale bestehen. Die Labors umfassen universitäre, kantonale sowie private Institutionen und repräsentieren etwa 60% der jährlichen Hospitalisationen und > 30% der praktizierenden Ärzte in der Schweiz. Ein breites Spektrum von Infektionserregern mit Resistenzproblemen inklusive Kommensale (nicht-krankmachende Keime der menschlichen Flora) sollen überwacht werden. Letztere können eine Quelle für Resistenzeigenschaften (Resistenzgene) bilden.
Die Resistenzhäufigkeit soll aufgrund gesammelter, epidemiologischer Informationen für verschiedene Patientengruppen, wie beispielsweise für ambulante und hospitalisierte Patienten und Kinder, sowie für verschiedene geographischen Regionen dargestellt werden. Ebenfalls wird der Einfluss des Antibiotikaverbrauchs auf die Resistenzentwicklung untersucht. Innerhalb eines öffentlichen Ausschreibungsprozesses wurde ein EDV-System für SSARS ausgewählt. Dieses wird erlauben, die in den Labors generierten Resistenzdaten durch einen kontinuierlichen, automatisierten Prozess in das Datenzentrum zu transferieren und dort gemeinsam mit den Daten zum Antibiotikaverbrauch zu analysieren. Ausgewählte Resultate werden der Öffentlichkeit via Internet zur Verfügung stehen. SSARS wird mit internationalen Überwachungsprogrammen vernetzt werden. SSARS soll zudem für Forschungsprojekte zur Antibiotikaresistenzentwicklung und -verbreitung genutzt werden.

Bedeutung SSARS wird eine umfassende Überwachung der Antibiotikaresistenzen erlauben. Es wird damit einen wichtigen Beitrag zur Kontrolle der Resistenzentwicklung leisten und eine einmalige Gelegenheit zur Erforschung von Antibiotikaresistenzen bieten.

Surveillance de la résistance aux antibiotiques en Suisse

Le présent projet vise à mettre au point un système de surveillance pour les agents pathogènes résistants aux antibiotiques. La méthodologie à la base de cette surveillance est unique au monde et constitue le fondement de la recherche, de l'élaboration et du contrôle de mesures de prévention.

Arrière-plan La fréquence des agents infectieux résistants aux antibiotiques s'est accrue de manière vertigineuse au cours des dernières décennies. Les résistances aux antibiotiques menacent la santé et entraînent un surcroît de coûts élevé. L'une des principales stratégies de contrôle est la surveillance. Mais une telle surveillance n'est pas suffisamment étendue à l'heure actuelle, en Suisse comme dans le monde.

But Le présent projet a pour but de mettre au point un réseau national et représentatif de surveillance, appelé SSARS (Sentinel Surveillance of Antibiotic Resistance in Switzerland). La faisabilité du SSARS a été évaluée au préalable. Le réseau regroupe 20 laboratoires de microbiologie clinique et une centrale de données. Les laboratoires incluent des institutions universitaires, cantonales ou privées et représentent environ 60% des hospitalisations annuelles et plus de 30% des médecins praticiens en Suisse. Le but est de surveiller un large éventail d'agents infectieux présentant des résistances, y compris les germes commensaux (germes non pathogènes de la flore humaine). Ces derniers peuvent présenter une source de caractéristiques résistantes (gènes de résistance).
La fréquence des résistances doit être définie sur la base des informations épidémiologiques collectées parmi différents groupes de patients, tels les adultes et enfants en traitement ambulatoire et les adultes et enfants hospitalisés, ainsi que dans différentes régions géographiques. De plus, on étudiera l'influence de l'usage d'antibiotiques sur le développement de la résistance. Le système informatique pour le SSARS sera choisi après un appel d'offres public. Ce système devra permettre de transférer dans la centrale de données, par une procédure automatique continue, les données sur les résistances générées par les laboratoires du réseau pour les analyser avec les données relevées sur l'usage d'antibiotiques. Certains résultats seront communiqués au public par Internet. Le SSARS sera relié aux programmes internationaux de surveillance et sera utilisé, en outre, dans le cadre de projets de recherche sur le développement et la dissémination de résistances aux antibiotiques.

Portée Le SSARS rendra possible la surveillance globale des résistances aux antibiotiques, contribuant ainsi pour une large part au contrôle du développement des résistances et offrant une occasion unique d'étudier les résistances aux antibiotiques.

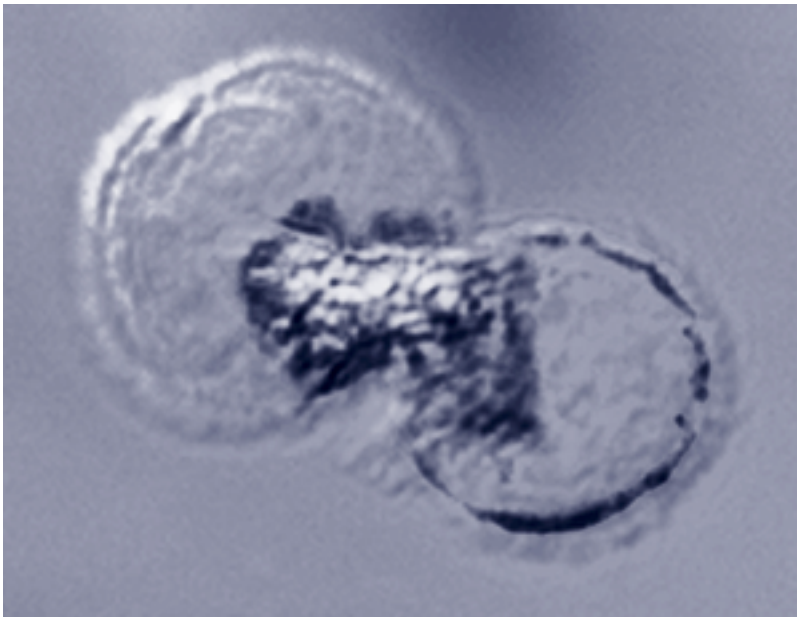
Surveillance of antibiotic resistance in Switzerland

This project is developing a monitoring system for antibiotic resistant pathogens. The underlying methodology of the surveillance system is unique internationally, and it will provide a basis for re-search and development and control of preventive measures.

Background Antibiotic resistance is on the rise across the globe, posing a major threat to public health and causing considerable increases in treatment costs. Surveillance of antibiotic resistance is a cornerstone of resistance control. Currently, resistance surveillance in Switzerland and world-wide is insufficient.

Aim In the framework of the project, a nationwide, representative surveillance network called SSARS will be created. The feasibility of the SSARS was evaluated in 2002. Based on a sentinel approach, the system will encompass 20 clinical microbiology laboratories, including university based, cantonal, and private institutions. These laboratories represent approximately 60% of yearly hospital admissions and over 30% of Swiss practicing physicians. The SSARS will monitor a comprehensive spectrum of human pathogens with antibiotic resistance and will also include commensals, which can act as a reservoir for resistance genes. The collection of epidemiological data will allow analysis of resistance frequencies for various important patient groups (such as outpatients, hospitalized patients, and children) and for geographical regions in Switzerland. Data on antibiotic use will be obtained in order to study the detailed impact of antibiotic consumption on resistance trends.
The IT system for SSARS has been chosen. In October 2002 the project was advertised publicly (Schweizerisches Handelsamtsblatt) according to WTO guidelines and the most professional and cost-effective IT offer was selected based on a pre-specified evaluation process. The IT system will allow the continuous automated download of routinely generated resistance and epidemiological data to a central data base and analyses in combination with antibiotic consumption data. The public will have access to selected results via a Web site. Links to international surveillance system will be established. An important aim of the SSARS database is also to provide a platform for research projects on antibiotic resistance development and spread.

Significance The continuous surveillance of antibiotic resistance in combination with antibiotic consumption on a national and regional level and the reporting of these data to the public will have an invaluable positive effect on the control of antibiotic usage and resistance. It will also provide unique opportunities for detailed research projects on antibiotic resistance development and spread.



Molekulare Biologie

Biologie moléculaire

Molecular Biology

Prof. Dr. Joachim Frey
Institut für Veterinärbakteriologie
Universität Bern
Länggassstrasse 122
3001 Bern
Tel. 031 631 23 68
Fax 031 631 26 34
joachim.frey@vbi.unibe.ch

Antibiotikaresistenz bei Bacilli, Verbreitung und Nachweis

Das Forschungsprojekt «Antimicrobial Resistance in Bacilli, Transfer and Detection» soll dazu beitragen, das biologische Wissen und die Diagnosemöglichkeiten im Zusammenhang mit pathogenen Bakterien wie Bacillus anthracis zu erweitern, mit dem Ziel einer schnellen und wirksamen Antibiotikatherapie.

Hintergrund Entsteht durch den Einsatz von Antibiotika ein Selektionsdruck, haben Bakterien die Fähigkeit, Resistenzgene gegen bestimmte Antibiotika zu erwerben und untereinander auszutauschen. Dieses Potenzial zum Austausch von Resistenzgenen betrifft auch Bacillus-Arten der cereus-Gruppe wie *Bacillus cereus, B. thuringiensis* und *B. anthracis,* welche sich stammesgeschichtlich sehr nahe stehen. Bei schweren bakteriellen Infektionen kann eine rasche und gezielte Behandlung mit geeigneten Antibiotika lebenswichtig sein. Es ist deshalb notwendig, die Entwicklung von Resistenzen zu verfolgen, um das Auftreten von Mehrfachresistenzen innerhalb heute noch mit Antibiotika behandelbaren Familien von Bakterien zu vermeiden.

Ziel Das Ziel des Projekts besteht darin, ein System zur raschen Analyse für *Bacillus anthracis,* der Milzbranderreger, zu entwickeln. Dieses System sollte den Anforderungen der modernen Diagnostik entsprechen und Resistenzgene direkt aufspüren. Im Gegensatz zu anderen Bakterien (wie Staphylokokken und Enterokokken), von denen heute zahlreiche Resistenzmechanismen bekannt sind, ist über die Entstehung und Übertragung von Antibiotikaresistenzen bei Bacillus noch wenig bekannt. Ein vertieftes Verständnis der Molekularbiologie und der Resistenzsysteme von *Bacillus cereus* und *B. thuringiensis* sollte es ermöglichen, Bacillus-spezifische Resistenzgene zu erkennen und das Potenzial zum Erwerb und zur Weitergabe dieser Gene zu bestimmen.

Bedeutung Die Ergebnisse werden zu neuen Erkenntnissen über die Antibiotikaresistenz von Bakterien beitragen. Dank einer neuen, raschen und wirksamen Analysemethode wird es möglich sein, die Entstehung von antibiotikaresistenten Stämmen von *B. anthracis* zu überwachen und geeignete Massnahmen zu treffen. Dieses Analysesystem wird sich auch auf andere Bakterien übertragen lassen und in Programmen zur Überwachung von Antibiotikaresistenzen Verwendung finden.

La résistance aux antibiotiques chez les Bacilli, transfert et détection

Le projet de recherche «Antimicrobial Resistance in Bacilli, Transfer and Detection» a comme but d'augmenter les connaissances biologiques et d'améliorer le diagnostic de bactéries pathogènes tels que Bacillus anthracis, en vue d'un traitement antibiotique rapide et approprié.

Arrière-plan En présence de pression sélective dûe à l'utilisation d'antibiotiques, les bactéries ont la capacité d'acquérir et d'échanger entre elles des gènes de résistances à certains antibiotiques. Ce potentiel d'échange de gènes de résistance n'est pas exclu chez les bacilles du groupe cereus tels que *Bacillus cereus, B. thuringiensis* et *B. anthracis* qui sont des espèces phylogénétiquement très proches. Lors d'infections bactériennes graves, un traitement rapide et ciblé avec des antibiotiques appropriés peut être vital. Il est donc important de connaître et de suivre l'évolution des résistances aux antibiotiques, afin de prévenir l'émergence de résistances multiples au sein de familles de bactéries aujourd'hui encore traitables par antibiotiques.

But L'objectif de ce projet est de développer un système d'analyses rapides pour *Bacillus anthracis,* l'agent étiologique de l'anthrax. Ce système devrait pouvoir répondre aux exigences du diagnostic moderne, en mettant en évidence directe des gènes de résistances. Contrairement à d'autres bactéries (comme les staphylocoques et les entérocoques) dont on connaît aujourd'hui de nombreux mécanismes de résistance et leur mode de transmission, les mécanismes de résistance aux antibiotiques sont encore très mal connus chez les Bacillus. Des connaissances plus approfondies sur la biologie moléculaire et les systèmes de résistances des *Bacillus cereus* et *Bacillus thuringiensis* devraient permettre de détecter les gènes de résistances spécifiques aux bacilles ainsi que déterminer le potentiel d'acquisition et de propagation des résistances aux antibiotiques de ces bacilles.

Portée Les résultats contribueront à augmenter les connaissances sur le vaste phénomène de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries. Grâce à une nouvelle méthode d'analyse rapide et efficace, il sera possible de surveiller l'émergence de souches de *B. anthracis* résistantes à certains antibiotiques et d'y faire face. Ce système d'analyse sera également applicable à d'autres bactéries et pourra être utilisé dans les programmes de surveillance des résistances aux antibiotiques.

Antimicrobial resistance in Bacilli, Transfer and detection

The current information gap as to mechanisms of antimicrobial resistance and transfer in Bacillus species precludes full understanding and impedes solutions. Molecular biological investigations of resistance and transfer are underway with the aim to develop a system for rapid and direct detection of antibiotic resistant genes in pathogenic bacteria such as Bacillus anthracis.

Background Under antibiotic selective pressure, bacteria have the ability to acquire and exchange antibiotic resistance genes, making them unsusceptible to antibiotic treatments. Exchange of genes may also occur between genetically closely related Bacillus species of the cereus group – *B. cereus, B. thuringiensis* and *B. anthracis.* Rapid and specific therapy with antibiotics can be vital in cases of serious infectious diseases. It is therefore important to follow the evolution of antibiotic resistances in the bacterial population in order to prevent the emergence of multidrug resistant strains in bacteria that are currently still sensitive to antibiotics.

Aim The aim of this study is to develop a rapid diagnosis system for *Bacillus anthracis,* the etiological agent that causes anthrax. The system should allow identification of strains and direct detection of antibiotic resistance genes. However, in contrast to our knowledge of bacteria such as staphylococci and enterococci, little is known about the resistance mechanisms of Bacillus and how they are transferred. We are therefore investigating the molecular biology and antibiotic resistance mechanisms of *B. cereus* and *B. thuringiensis.* The goal is detection of resistance genes specific to Bacillus species and increased understanding of their potential to acquire and spread antibiotic resistance genes.

Significance The results will increase our knowledge of the widespread phenomenon of antibiotic resistance in bacteria. A new and efficient method of detecting antibiotic resistance genes will allow prevention and surveillance of the emergence of *B. anthracis* strains that could harbour certain antibiotic resistance genes. This new method is also applicable for other bacteria and can be implemented in antibiotic resistance surveillance programs.

Prof. Dr. Brigitte Berger-Bächi
Universität Zürich
Institut für Med. Mikrobiologie
Gloriastrasse 32
8028 Zürich
Tel. 01 634 26 50
Fax 01 634 49 06
bberger@immv.unizh.ch

Genetische Grundlagen der Glycopeptidresistenz in Staphylococcus aureus

Ziel unseres Projektes ist es, neue Resistenzentwicklungen, wie die Glycopeptidresistenz bei Staphylokokken, zu verstehen. Warum werden diese Keime resistent? Wie verändern sie ihre Virulenz und ihre Fähigkeit sich auszubreiten? Diesen und anderen Fragen gehen wir nach. Schliesslich soll es mit den gewonnen Erkenntnissen möglich sein, die Keime wirksam zu bekämpfen.

Hintergrund Staphylokokken gehören zu den normalen Hautbewohnern. Einerseits können sie den Menschen besiedeln ohne ihn krank zu machen, andererseits sind sie aber auch die häufigste Ursache für Infektionen, die der Mensch in- oder auch ausserhalb des Spitals erwerben kann.
Staphylococcus aureus ist auf Grund seiner Fähigkeit, relativ rasch resistent gegen alle gebräuchlichen Antibiotika zu werden, vor allem in Spitälern gefürchtet. Vor einigen Jahren sind erstmals Glycopeptid-resistente Staphylokokken aufgetreten, die nicht mehr mit Vancomycin behandelt werden konnten, dem letzten noch wirkenden Antibiotikum gegen multiresistente Staphylokokken. Dies hat grosse Beunruhigung ausgelöst, da solche, durch Glycopeptide nicht mehr therapierbare Stämme nur eine geringe Resistenz aufweisen, und daher sehr schwer von normal empfindlichen Stämmen zu unterscheiden sind. Sie scheinen unter verlängerter Glycopeptidtherapie zu entstehen und werden manchmal erst nach Therapieversagen erkannt.

Ziel Unser Ziel ist es, die verschiedenen Wege aufzudecken, welche die Staphylokoken benutzen, um den Glycopeptiden zu trotzen. Wir vergleichen das unterschiedliche Verhalten empfindlicher und resistenter Stämme. Wir untersuchen, wie sich Staphylokokken unter Glycopeptidetherapie verhalten, wie sie sich dagegen wehren und welche Strategien sie dabei benutzen. Damit wollen wir die Gene in den Staphylokokken identifizieren, die für die Resistenzbildung verantwortlich sind. Wenn wir diese Gene kennen, können wir versuchen, sie auszuschalten oder andere Mittel zu finden, so dass Glycopeptide dennoch wirken. Auch ist es wichtig, bessere und schnellere Methoden zu finden, um solche Stämme, die Glycopeptidresistenz entwickeln können, möglichst rasch zu erkennen.

Bedeutung Diese Studien haben einen nachhaltigen Einfluss auf die allgemeine Gesundheit und das Wohlergehen des Menschen, insbesondere für die immer grössere Gruppe der immunsupprimierten Patienten, den Patienten mit Prothesen, und den wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung mit einem grösseren Risiko unter solchen Infektionen zu leiden. Diese Studien sind Teil der nötigen Anstrengung, um die Effizienz der Antibiotika gegen bakterielle Infektionen auch künftig zu erhalten.

Fondements génétiques de la résistance aux glycopeptides chez le Staphylococcus aureus

Notre projet a pour but de comprendre le développement de nouvelles résistances, telle la résistance aux glycopeptides chez les staphylocoques. Pourquoi ces germes deviennent-ils résistants? De quelle manière se modifient leur virulence et leur aptitude à se disséminer? Voilà le genre de questions auxquelles nous cherchons une réponse. Les connaissances acquises devraient ensuite permettre de combattre efficacement ces germes.

Arrière-plan Les staphylocoques comptent parmi les résidents usuels de la peau. D'une part, ils peuvent occuper le corps humain sans le rendre malade, d'autre part ils sont la cause la plus fréquente des infections qui frappent les individus à l'intérieur (maladies nosocomiales) comme à l'extérieur des hôpitaux.
Le *Staphylococcus aureus* est surtout craint dans les hôpitaux en raison de sa faculté de devenir très rapidement résistant à tous les antibiotiques usuels. Il y a quelques années sont apparus pour la première fois des staphylocoques résistants aux glycopeptides qui ne pouvaient plus être traités à la vancomycine, le dernier antibiotique encore efficace contre les staphylocoques multirésistants. Cela a suscité une grande inquiétude, du fait que les souches insensibles aux glycopeptides ne manifestent qu'une faible résistance et sont donc de ce fait difficiles à distinguer des souches sensibles normales. Elles semblent naître lors d'un traitement aux glycopeptiques prolongé et ne sont identifiées parfois qu'après un échec thérapeutique.

But Nous avons pour but de démontrer les différents moyens utilisés par les staphylocoques pour braver les glycopeptides, en comparant le comportement des souches sensibles à celui des souches résistantes. Nous étudierons le comportement des staphylocoques sous une thérapie aux glycopeptides, la manière dont ils se défendent et les stratégies auxquelles ils ont recours. Notre objectif est d'identifier le gène des staphylocoques responsable de la résistance. Une fois ce gène connu, nous pourrons tenter de le neutraliser ou rechercher d'autres moyens de faire agir les glycopeptides. La nécessité s'impose de trouver de nouvelles méthodes, meilleures et plus rapides, d'identification des souches aptes à développer une résistance aux glycopeptides.

Portée Ces études ont des répercussions durables sur la santé en général et le confort de la population, en particulier pour les patients munis de prothèse et pour les groupes croissants des patients immunosupprimés et des personnes âgées courant un risque accru de souffrir de telles infections. Ces études s'inscrivent dans les efforts fournis pour maintenir l'efficacité des antibiotiques contre les infections bactériennes.

Genetic basis of glycopeptide resistance in Staphylococcus aureus

The mechanisms of newly emerging antibiotic resistance, such as low-level glycopeptide resistance in staphylococci, need to be studied and understood at all levels. Only with comprehensive knowledge will we be able to combat efficiently the danger posed by multiresistant pathogens, which threatens to throw us back to the pre-antibiotic era.

Background Staphylococci are significant in their interactions with humans and regularly colonise the skin and nose of healthy people without causing disease. However, staphylococci are also the most common human pathogens causing serious and sometimes fatal community-acquired and nosocomial (hospital-acquired) infections. They have the remarkable ability to become resistant to many different antibiotics and are therefore becoming more and more difficult to treat. Some strains of *Staphylococcus aureus* have emerged recently that are resistant to glycopeptides, thus making the antibiotics of last resort against multiresistant S. aureus obsolete. Although of low level-resistance, these strains, called vancomycin-intermediate and -resistant S. aureus (VISA and VRSA), can cause glycopeptide therapy failure, especially in patients with persistent infections. The experimental identification of VISA/VRSA by the diagnostic laboratory is difficult because of the very small difference in resistance between susceptible and resistant strains. VISA/VRSA are often recognised only after glycopeptide therapy failure.

Aim We are studying the different mechanisms adopted by staphylococci to acquire this low-level vancomycin resistance. By comparing the differences between susceptible and resistant strains and examining how they behave when treated with antibiotics, we can identify the genes that are important in the development of glycopeptide resistance. Our goal is to find new means or strategies to prevent resistance development and rapid methods to identify strains with a predisposition to glycopeptide resistance formation, so that measures can be taken to prevent their spread. In our search for important traits indicative of glycopeptide resistance, we hope to identify the weak points of the bacteria that could be used as new targets for antibacterial agents.

Significance These studies have importance for public health and well being, in particular the health of people who are especially vulnerable to staphylococcal infection, such as the growing number of immunocompromised patients, wearers of prosthetic devices, and the growing population of the aged. These studies are a contribution to the efforts that are necessary in order to preserve the efficacy of existing antibiotics and to prevent the emergence and spread of multiresistant strains that in the near future will no longer respond to treatment by the antibiotic agents available today.

Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus:* emergence and impact on bacterial virulence assessed by in vivo studies coupled to functional genomics

Proposal no. 4049-063250 _ Grant CHF 400 000 _ Duration 01.10.01. – 30.09.04.

Dr. Pierre Vaudaux
Division des Maladies Infectieuses
Hôpital Cantonal Universitaire de Genève
Rue Micheli-du-Crest 24
1211 Genève 14
Tel. 022 372 98 26
Fax 022 372 98 30
pierre.vaudaux@hcuge.ch

Dr. Jacques Schrenzel
Division des Maladies Infectieuses
Hôpital Cantonal Universitaire de Genève
Jacques.schrenzel@hcuge.ch

Glykopeptid-Resistenz bei Staphylococcus aureus

Die in jüngster Zeit aufgetretenen Stämme mit einer Resistenz gegen Vancomycin, das bis anhin als letztes gegen alle Staphylokokken wirksames Antibiotikum galt, sind eine grosse Gefahr für die öffentliche Gesundheit und könnten sämtliche Behandlungsmöglichkeiten ausser Gefecht setzen. In unserem Projekt sollen die für diese Resistenz verantwortlichen Gene identifiziert werden.

Hintergrund Infektionen mit *Staphylococcus aureus,* insbesondere im Rahmen von Spitalaufenthalten, stellen ein grosses Problem der öffentlichen Gesundheit dar. Einige der in Spitälern vorkommenden Stämme sind gegen viele und manchmal sogar gegen praktisch alle auf dem Markt verfügbaren Antibiotika resistent. Die in jüngster Zeit aufgetretenen Stämme mit einer Resistenz gegen Vancomycin, das bis anhin als letztes gegen alle Staphylokokken wirksames Antibiotikum galt, sind eine grosse Gefahr für die öffentliche Gesundheit und könnten sämtliche Behandlungsmöglichkeiten ausser Gefecht setzen. Die verantwortlichen Mechanismen für eine Resistenz gegen Vancomycin sowie gegen Teicoplanin, ein anderes Antibiotikum aus der Familie der Glykopeptide, sind weitgehend unbekannt. Es wird angenommen, dass diese Resistenz auf Veränderungen gewisser staphylokokken-spezifischer Gene zurückzuführen ist, welche den Metabolismus so modifizieren, dass die Bakterien weniger empfindlich gegen Glykopeptide sind. Es gibt keine zuverlässige mikrobiologische Methode zum Nachweis von gegen Glykopeptide resistenten Stämmen.

Ziel Mit Hilfe von DNA-Chips sollen die für eine Resistenz gegen Glykopeptide verantwortlichen Gene identifiziert und charakterisiert sowie wertvolle Informationen zur Anpassung der Virulenz resistenter Bakterien gewonnen werden.

Bedeutung Das Projekt soll zur Entwicklung zuverlässiger und schneller Nachweismethoden von gegen Vancomycin oder Teicoplanin resistenten *S. aureus*-Stämmen beitragen und dadurch helfen, die Ausbreitung solcher Stämme in Spitälern und Bevölkerung zu verhindern. Das Projekt soll zudem einen Beitrag zur Entwicklung neuer Antibiotika leisten, die gegen Staphylokokken mit Glykopeptid-Resistenz wirksam sind.

Résistance aux glycopeptides chez les staphylocoques dorés

La découverte récente de souches capables de résister à la vancomycine, jusque- là considérée comme le dernier antibiotique uniformément efficace contre tous les staphylocoques, représente une grave menace de santé publique et pourrait réduire à néant l'arsenal thérapeutique. Notre projet veut identifier les gènes responsables de cette résistance.

Arrière-plan Les infections à staphylocoques dorés, en particulier celles acquises lors d'un séjour hospitalier, sont un problème important de santé publique. Beaucoup de souches hospitalières sont résistantes à beaucoup et parfois même à la quasi-totalité des antibiotiques disponibles sur le marché. La découverte récente de souches capables de résister à la vancomycine, jusque là considérée comme le dernier antibiotique uniformément efficace contre tous les staphylocoques, représente une grave menace et pourrait réduire à néant l'arsenal thérapeutique. Les mécanismes de résistance à la vancomycine ainsi qu'à la teicoplanine, un autre antibiotique appartenant à la même famille des glycopeptides, sont en grande partie inconnus. Cette résistance semble due à des modifications de l'activité de certains gènes propres aux staphylocoques, provoquant des changements dans le métabolisme bactérien qui rendent ces microbes moins sensibles aux glycopeptides. La détection de souches exprimant la résistance aux glycopeptides est particulièrement ardue, car aucune méthode courante de microbiologie clinique ne fournit des résultats fiables.

But Ce projet prévoit d'identifier les gènes responsables de la résistance aux deux glycopeptides mentionnés plus haut. La technologie des micropuces nous permet d'identifier et caractériser les gènes les plus importants pour la résistance aux glycopeptides et nous fournit des informations précieuses sur l'adaptation de la virulence des bactéries résistantes aux glycopeptides.

Portée Ce projet permettra de développer des méthodes de diagnostic fiable et rapide des staphylocoques dorés résistants à la vancomycine ou la teicoplanine, facilitant leur dépistage pour prévenir la dissémination de telles souches dans les hôpitaux et la communauté. Ce projet facilitera aussi le développement de nouveaux agents antimicrobiens, actifs contre les staphylocoques résistants aux glycopeptides.

Mechanisms of glycopeptide resistance in staphylococci

The recent emergence of S. aureus strains resistant to the glycopeptide vancomycin is a serious public health issue. Vancomycin was until recently the drug of "last resort", the only uniformly effective agent against all staphylococcal infections. This project aims to identify the genes responsible for resistance to vancomycin

Background Staphylococcal infections, in particular those acquired in a hospital setting, are serious and sometime fatal. Efforts to treat them are complicated by the fact that many hospital-acquired strains of staphyloccocci are resistant to many or nearly all available antibiotics. The recent emergence of *S. aureus* strains resistant to vancomycin, the antibiotic that is still seen as the last hope when no other drug works, is a serious threat to public health, for there will be no treatment options left. There is much that remains unknown about the mechanisms that confer resistance to the glycopeptide antibiotics vancomycin and teicoplanin. Resistance may be caused by significant changes in certain staphylococci-specific genes, which modify metabolism in such a way that the bacteria become less sensitive to glycopeptides. There are also no reliable methods of clinical microbiology for the detection of glycopeptide-resistant strains of *S. aureus*.

Aim Our research, using microarray technology, is aimed at identifying and characterising the genes responsible for resistance to glycopeptides. The results are also yielding important information that will improve our understanding of the way that glycopeptide-resistant bacteria may modify their virulence.

Significance This project will promote the development of rapid and reliable methods for detecting staphylococci that are resistant to vancomycin or teicoplanin. This will facilitate the screening of resistant bacteria and prevention of their spread in hospitals and in the community. Our findings will also contribute to the development of novel antimicrobial agents against glycopeptide-resistant staphylococci

Prof. Dr. Jean Pieters
Biozentrum / Abt. Biochemie
Klingelbergstrasse 70
4056 Basel
Tel. 061 267 21 45
Fax 051 267 21 48
jean.pieters@unibas.ch

Bekämpfung der Tuberkulose-Erreger im Inneren der Wirtszellen

Mycobacterium tuberculosis, der Erreger der Tuberkulose, ist vor allem in Entwicklungsländern verbreitet, tritt aber auch immer häufiger in Industrieländern auf, weil sich gegen Medikamente resistente Stämme entwickeln. Ziel des Projekts ist es, Mycobacterium-Proteine zur Entwicklung von Verbindungen zu identifizieren, die gegen diesen Erreger wirksam sind.

Hintergrund Wenn Menschen mit pathogenen Bakterien in Berührung kommen, werden verschiedene Zellen im Körper aktiv, darunter die Makrophagen. Diese Zellen befreien den Körper von den Eindringlingen, indem sie diese umschliessen und verdauen.
Zu den wichtigsten krankheitserregenden Mikroorganismen zählt *Mycobacterium tuberculosis*. Es wird über die Atemwege in die Lungen eingeatmet und dort von den Makrophagen verschlungen. Im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien wird *M. tuberculosis* jedoch nicht verdaut, sondern überlebt im Inneren dieser Makrophagen, in den so genannten Phagosomen. Während die Phagosomen normalerweise mit anderen Zellkompartimenten wie den Lysosomen verschmelzen, welche abbauende Enzyme enthalten, blockieren die Mykobakterien eine solche Verschmelzung. Dadurch überleben sie nicht nur, sondern wachsen und teilen sich sogar.
Den für dieses Phänomen verantwortlichen Mechanismen kommt man nun langsam auf die Spur: Die Mykobakterien veranlassen die Bildung einer Hülle – eine Art Schutzmauer – um das Phagosom, welche die Verschmelzung mit den Lysosomen verhindert.

Ziel Es sollen die von *M. tuberculosis* gebildeten Proteine beschrieben werden, welche die Errichtung dieser Hülle veranlassen. Vermutlich sind diese Proteine dafür verantwortlich, dass *M. tuberculosis* in den Makrophagen überlebt und bei Infizierten Tuberkulose verursacht.

Bedeutung Die meisten aktuellen Tuberkulose-Medikamente stoppen das Wachstum von *M. tuberculosis*. Mit diesem Projekt hingegen sollen die Mechanismen identifiziert werden, die dazu beitragen, dass Mykobakterien in den Wirtszellen überleben und so ein Reservoir aufbauen. Die Beschreibung der Gene, die am Überleben in der Zelle beteiligt sind, könnte nicht nur zur Entwicklung einer neuen Klasse von Antibiotika führen, sondern auch zu einem Impfstoff, welcher die intrazelluläre Etablierung der Mykobakterien verhindert.

La tuberculose piégée dans ses cellules hôtes

Le Mycobacterium tuberculosis, l'agent responsable de la tuberculose, se rencontre le plus fréquemment dans les pays en développement mais tend à se disséminer dans le monde industrialisé en raison de l'émergence de souches résistantes aux médicaments. Le présent projet vise à identifier les protéines des mycobactéries qui pourraient servir à la mise au point de substances contre les mycobactéries.

Arrière-plan Lorsque des individus sont exposés à la bactérie susceptible de provoquer la maladie, différentes cellules du corps humain s'activent pour éliminer ces micro-organismes pathogènes en ingérant le bacille et en le digérant. Les cellules qui remplissent cette fonction d'ingestion sont appelées macrophages.
L'un des principaux microbes sources de maladies est le *Mycobacterium tuberculosis*. Ces bactéries sont inhalées par les voies aériennes dans les poumons, où les macrophages vont entamer leur «ingestion» des bactéries. Contrairement à ce qui se produit avec nombre d'autres bacilles, le *Mycobacterium tuberculosis* n'est pas digéré mais survit dans l'organisme de ces macrophages, dans de petites poches appelées phagosomes. Alors que ces phagosomes fusionnent normalement avec d'autres poches, les lysosomes, pleins d'enzymes de dégradation, les mycobactéries bloquent activement cette fusion. A l'intérieur de ces phagosomes, les mycobactéries non seulement survivent mais continuent de croître et de se diviser.
On commence à comprendre les mécanismes liés à la survie des mycobactéries dans les macrophages. Les mycobactéries induisent la formation d'une membrane autour du phagosome, empêchant sa fusion avec les lysosomes, de manière semblable à un pare-feu.

But Le projet a pour but d'identifier les protéines secrétées par le *Mycobacterium tuberculosis* et responsables de la formation du pare-feu. Ces protéines sont vraisemblablement à l'origine de la survie du *Mycobacterium tuberculosis* dans les macrophages et, par là, des maladies dans les individus infectés.

Portée La plupart des médicaments antituberculeux employés aujourd'hui visent à stopper la croissance du *Mycobacterium tuberculosis*. En revanche, la stratégie proposée ici vise à identifier les mécanismes impliqués dans la survie des mycobactéries à l'intérieur de la cellule hôte, réservoir vital pour le Mycobacterium tuberculosis. L'identification des gènes des mycobactéries impliqués dans la survie intracellulaire pourra conduire à la mise au point d'une nouvelle classe d'antibiotiques, d'une part, et d'un vaccin efficace prévenant les infections intracellulaires par les mycobactéries, d'autre part.

Targeting tuberculosis inside its host cells

While Mycobacterium tuberculosis, the causative agent of tuberculosis, is the most prevalent in developing countries, its spread is on the rise again in the industrialised world due to the emergence of multidrug resistant strains. The goal of this project is to identify mycobacterial proteins that could be used for the development of anti-mycobacterial compounds.

Background When people are exposed to bacteria that may cause disease, several different cells in the body become active to clean up these foreign invaders by internalizing and ingesting them. The specialised cells that perform this 'gobbling up' function are called macrophages.
One important disease-causing microbe is *Mycobacterium tuberculosis*. Once these bacteria are inhaled through the airways into the lungs, macrophages begin to "eat", them. However, in contrast to what happens with many other bacilli, *M. tuberculosis* is not digested, but manages to survive within the macrophages in small sacs called phagosomes. Normally, phagosomes fuse with other sacs (lysosomes) that are full of degradative enzymes, but mycobacteria actively block this fusion. Hiding inside the phagosomes, the mycobacteria not only survive, but also continue to grow and divide.
The mechanisms that result in the survival of mycobacteria within macrophages are beginning to become understood. The mycobacteria induce the formation of a coat around the phagosome that prevents its fusion with lysosomes. This is similar to the building of a firewall.

Aim The aim of the project is to characterise the proteins made by *M. tuberculosis* that are responsible for building this firewall. The proteins may well be responsible for allowing *M. tuberculosis* to survive within the macrophages, and as a result, to cause disease in infected individuals.

Significance Most anti-tuberculosis drugs used today are intended to stop *M. tuberculosis* growth. In contrast, the strategy proposed here will lead to the identification of mechanisms that are involved in mycobacterial survival inside host cells, which are a crucial reservoir for the bacteria. Characterization of mycobacterial genes involved in intracellular survival may not only lead to the development of a novel class of antibiotics but also to the generation of an effective vaccine that would prevent the establishment of intracellular mycobacterial infections.

Prof. Dr. Erik Christian Böttger
Institut für medizinische Mikrobiologie
der Universität Zürich
Gloriastrasse 32
8028 Zürich
Tel. 01 634 26 60
Fax 01 634 49 06
boettger@immv.unizh.ch

Identifizierung ribosomaler Resistenzmechanismen

Ziel dieses Projektes ist es, genetische Mechanismen zu identifizieren, die eine Resistenz gegenüber Antibiotika auslösen. Dazu verwenden wir ein Bakterien-Modell, das ermöglicht, entsprechende Mechanismen nachzuweisen. Die Erkenntnisse aus dieser Studie sollen Grundlagen für effizientere und weniger toxische Antibiotika schaffen.

Hintergrund Grundlage jeder Antibiotikatherapie ist das Prinzip der selektiven Toxizität. Das heisst, es gibt Substanzen, die zwar den Krankheitserreger, nicht aber den Wirt schädigen. Für Antibiotika, die an der Proteinsynthese angreifen, ist dieses Postulat schwierig nachzuvollziehen, stellen doch Ribosomen, welche die Proteinbiosynthese vermitteln, hochkonservierte – im Wirt wie im Krankheitserreger prinzipiell gleichermassen aufgebaute – Makromoleküle dar.
Ein Verständnis ribosomaler Resistenzmechanismen auf molekularer Ebene ist notwendig, um die der Selektivität und Spezifität dieser Antibiotika zugrundeliegenden Mechanismen nachvollziehen zu können.

Ziel Die chromosomale, auf Veränderungen der Zielstruktur beruhende Resistenz gegenüber ribosomalen Antibiotika geht meist auf Mutationen der ribosomalen RNA (rRNA) zurück, die häufig rezessiven Charakter haben. Da Bakterien mehrere rRNA-Operons (d.h. rRNA definierende Gene) in ihrem Genom aufweisen, mangelte es bisher an brauchbaren Modellorganismen, um die Funktionsweise der Resistenz auf genetischer Ebene analysieren zu können.
In dieser Studie wird ein Bakterien-Modell mit einem singulären rRNA-Gen verwendet, um genetische Manipulationen durchführen und rezessive Mutationen isolieren zu können. Ziel des Projektes ist es, ribosomale Mutationen zu identifizieren, welche eine Resistenz gegenüber Antibiotika, die an der Proteinbiosynthese angreifen, vermitteln.

Bedeutung Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die über die Spezifität, Selektivität und Toxizität von Antibiotika entscheiden, wird weit reichende Folgen für die zukünftige Antibiotikaentwicklung haben. Schliesslich sollen diese Untersuchungen die Grundlagen schaffen, um effizientere und weniger toxische Antibiotika zu entwickeln.

Identification des mécanismes de résistance des ribosomes

Le présent projet a pour but d'identifier les mécanismes génétiques déclenchant une résistance aux antibiotiques. Nous recourons à cet effet à un modèle de bactéries permettant d'attester et d'isoler ces mécanismes. Les connaissances acquises avec cette étude conduiront à élever l'efficacité et le développement des antibiotiques et à en réduire la toxicité.

Arrière-plan Toute thérapie aux antibiotiques se fonde sur le principe de la toxicité sélective. En d'autres termes, il existe des substances qui lèsent certes l'agent pathogène mais pas l'hôte. Pour ce qui est des antibiotiques, qui attaquent la synthèse des protéines, ce postulat est difficilement vérifiable, du fait que les ribosomes, assurant la synthèse des bioprotéines, consistent en des macromolécules – constituées en principe sur le même mode dans la cellule hôte comme dans l'agent pathogène.
Il est impératif de comprendre le fonctionnement des mécanismes de résistance des ribosomes au niveau moléculaire pour pouvoir saisir la sélectivité et la spécificité des mécanismes caractéristiques de ces antibiotiques.

But La résistance chromosomale aux antibiotiques ribosomaux, basée sur les mutations de la structure cible, découle souvent de mutations de l'ARN ribosomal (rRNA) à caractère essentiellement récessif. Les bactéries possédant plusieurs rRNA-Operons (c-à-d gènes définissant le rRNA) dans leur génome, on était dépourvu jusqu'à présent de modèles d'organismes utilisables pour pouvoir analyser le fonctionnement de la résistance au niveau génétique.
La présente étude porte sur un modèle de bactéries possédant un gène rRNA singulier, permettant de procéder à des manipulations génétiques et d'isoler des mutations récessives. Le projet a pour but d'identifer les mutations ribosomales transmettant la résistance aux antibiotiques et attaquant la biosynthèse des protéines.

Portée Une meilleure compréhension des mécanismes déterminant la spécificité, la sélectivité et la toxicité des antibiotiques aura des conséquences de poids pour le développement d'antibiotiques à l'avenir. Ces recherches permettront de mettre au point des antibiotiques plus efficaces et moins toxiques.

Identification of ribosomal mechanisms mediating drug resistance

To learn more about ribosomal mutations conferring resistance to antiinfective agents and to learn how these agents work, a single rRNA allelic model system is being investigated with a view to gaining a better understanding of the mechanisms at the molecular level and, ultimately, contributing to the development of new antibiotics.

Background Many important antiinfective agents, including such diverse antibiotics as aminoglycosides, macrolides, and tetracyclines, target the ribosome. The compounds interfere with essential steps of protein synthesis, e.g., decoding, proofreading, and peptidyl transfer. In spite of decades of use of ribosomal antibiotics, we still do not understand the principles governing the selectivity and toxicity of these agents. To gain a basis for understanding their specificity and selectivity, detailed understanding the mechanisms of ribosomal resistance at the molecular level is required.

Aim Mutations within rRNA (ribosomal RNA) genes have been found to confer antibiotic resistance. A detailed understanding of the mechanisms governing resistance to antibiotics that interfere with protein synthesis has long been hampered, however, by the lack of a suitable model organism, due to the fact that rRNA operon (rrn) mutations conferring resistance are generally recessive and because bacteria contain several rRNA operons in their chromosomes. In this study, we use a single rRNA allelic eubacterial model system. Besides being amenable to genetic manipulations, this model allows the isolation of recessive drug resistance mutations within rrn. Through isolating and identifying ribosomal mutations conferring resistance to drugs that target bacterial protein synthesis, our goal is to characterise the mechanisms of the action of these drugs and to gain increased understanding of the mechanisms involved in their selectivity and toxicity.

Significance A better understanding of the mechanisms governing specificity, selectivity, and toxicity of antiinfective agents targeting the ribosome is likely to benefit future drug design. In principle these studies should contribute to efforts to design new ribosomal antibiotics endowed with less therapeutic toxicity and greater specificity by means of rational drug design.

Prof. Dr. Jean-Claude Piffaretti
Istituto Cantonale di Microbiologia
Via Mirasole 22A
6501 Bellinzona
Tel. 091 814 60 31
Fax 091 814 60 29
jean-claude.piffaretti@ti.ch

Entwicklung der molekularen Resistenz- und Virulenzmechanismen bei Escherichia coli

Im Rahmen dieses Projekts soll untersucht werden, wie sich Antibiotikaresistenzgene und Virulenzgene in Abhängigkeit voneinander bei Escherichia coli – gleichzeitig kommensalischer und pathogener Organismus in Mensch und Tier – entwickeln. Bei den untersuchten Tieren handelt es sich nicht nur um Nutztiere (Rinder, Schweine, Geflügel), sondern auch um Heimtiere (Katzen, Hunde).

Hintergrund Mikroorganismen zeichnen sich durch eine grosse Vielfalt selbst innerhalb einer Art aus. So kann *Escherichia coli,* eine zur Darmflora des Menschen und verschiedener Tiere gehörende Bakterienart, Gene erwerben, die zu verstärkten krankheitserregenden Eigenschaften (Pathogenität, Virulenz) oder zu Antibiotikaresistenzen führen. Aus diesem Grund werden immer wieder *E. coli*-Stämme nachgewiesen, die gegenüber Antibiotika unempfindlich sind und Infektionen des Harntrakts, der Atemwege oder des Verdauungstraktes, Septikämien oder Mastitis verursachen.

Ziel Ziel dieses Projekts ist ein tieferes Verständnis der evolutionären Mechanismen, die in die Entstehung und Ausbreitung pathogener und/oder resistenter Klone (Varianten) von *E. coli* in Mensch und Tier (Rind, Schwein, Geflügel, Hund, Katze) münden. Dazu sollen etwa 100 kommensalische oder ausgehend von verschiedenen Infektionen gewonnene Stämme mit Genomanalysen daraufhin untersucht werden, wie eng verwandt sie sind (Phylogenie) und ob sie über Pathogenitäts- oder Resistenzgene verfügen. Ebenso soll die phylogenetische Verwandtschaft dieser Gene bestimmt werden. Die phylogenetischen und evolutionären Analysen werden mit Hilfe von DNA-Mikroarrays oder DNA-Chips (in Zusammenarbeit mit J. Schrenzel, Universität Genf) und mittels DNA-Sequenzierung durchgeführt.

Bedeutung Im Rahmen dieses Projekts werden neue molekularbiologische Ansätze zur Untersuchung der Evolution von Pathogenitäts- und Resistenzgenen eingesetzt. Dadurch soll die Bedeutung der Übertragung von *E. coli*-Stämmen vom Tier auf den Menschen sowie der Austausch der oben erwähnten Gene untersucht werden. Darüber hinaus wird das Projekt insbesondere dazu beitragen, Wissenslücken zur Rolle von Heimtieren (Hund und Katze) in der Epidemiologie bakterieller Antibiotikaresistenzen zu schliessen.

Evolution moléculaire de la résistance et de la virulence chez Escherichia coli

Ce projet a pour but d'étudier comment les gènes de résistance aux antibiotiques et ceux de la virulence évoluent l'un par rapport à l'autre chez Escherichia coli, bactérie à la fois commensale et pathogène de l'homme et de l'animal. Les animaux considérés sont non seulement ceux de la ferme (bovins, cochons, volaille) mais aussi ceux de compagnie (chiens, chats).

Arrière-plan Même à l'intérieur d'une espèce, les microorganismes sont caractérisés par une grande diversité. Ainsi, *Escherichia coli,* une espèce bactérienne faisant partie de la flore intestinale de l'homme et des animaux, peut acquérir des gènes qui lui confèrent une capacité accrue de provoquer des maladies (pathogénicité, virulence) ou qui la rendent résistante à un ou plusieurs antibiotiques. De ce fait, on trouve fréquemment des souches de *E. coli* insensibles aux antibactériens et associées à des pathologies telles qu' infections urinaires, respiratoires ou intestinales, septicémies ou mastites.

But Le but de ce projet est de mieux comprendre les mécanismes évolutionnaires qui aboutissent à l'émergence et à la dissémination de clones (variants) de *E. coli* pathogènes et/ou résistants parmi les hommes et les animaux (bovins, cochons, volaille, chiens, chats). Pour cela, une collection d'environ 100 souches commensales ou provenant de situations infectieuses diverses seront analysées pour déterminer leur degré de parenté génomique (phylogénie) ainsi que leur contenu en gènes de pathogénicité et de résistance. Les relations phylogénétiques de ces derniers éléments seront aussi déterminées. Les analyses phylogénétiques et évolutionnaires seront réalisées en utilisant la technique des microarrays ou puces à ADN (en collaboration avec J. Schrenzel, Université de Genève) et celle du séquençage de l'ADN.

Portée Ce projet utilisera de nouvelles approches moléculaires pour étudier l'évolution des gènes de pathogénicité et de résistance. Il permettra de déterminer l'importance du passage de l'animal à l'homme des souches de *E. coli* ainsi que le transfert des gènes mentionnés ci-dessus. Plus particulièrement, il permettra de contribuer à combler une lacune de nos connaissances en ce qui concerne le rôle des animaux de compagnie (chiens et chats) dans l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Molecular evolution of pathogenicity and resistance in Escherichia coli

The aim of this project is to analyse how genes encoding antibiotic resistance and virulence determinants evolve in Escherichia coli, a bacteria that is both commensal and pathogenic in humans and animals. Under investigation are both food animals (cattle, pigs and poultry) and pets (cats and dogs).

Background Micro-organisms are characterised by significant diversity, even within a single species. *Escherichia coli,* a bacterial species belonging to the normal flora of humans and animals, can acquire genes that increase its capacity to cause disease (pathogenicity, virulence) or that make it resistant to one or more antibiotics. As a consequence, many *E. coli* strains have been found that are resistant to antibacterial drugs and are associated with pathologies such as urinary, respiratory and intestinal infections, septicaemia or mastitis.

Aim The aim of this project is to better understand the evolutionary mechanisms underlying the emergence and spread of pathogenic and/or resistant clones (variants) among humans and animals (cattle, pigs, poultry, dogs, cats). We are analysing about one hundred strains of *E. coli* collected from commensal flora or pathological situations. The aim is to determine their genomic relationship (phylogeny) as well as their content in pathogenicity and resistant genes, including the phylogenetic relationship between these elements. We are utilising both microarrays (in collaboration with J. Schrenzel, University of Geneva) and DNA sequencing technologies.

Significance This project will explore new approaches to the study of the evolution and epidemiology of antibiotic resistance and pathogenicity determinants. The data generated will allow us to determine the significance of the transmission of strains and bacterial genes from animals to humans. This will fill the gap in our knowledge of the role of small animals (pets) living in close contact with humans in the epidemiology of antimicrobial resistance.

Dr. Thilo Köhler
Département de Génétique et Microbiologie
Centre Médical Universitaire
1, rue Michel-Servet
1211 Genève 4
Tel. 022 702 56 55
Fax 022 702 57 02
thilo.kohler@medecine.unige.ch

Dr. Christian Van Delden
Centre Médical Universitaire
Dept. de Génetique et Microbiologie
Université de Genève
Christian.vanDelden@medcine.unige.ch

Dr. Dieter Haas
Laboratoire de Biologie Microbienne
Université de Lausanne
Dieter.Haas@lbm.unil.ch

Antibiotikaresistenz: Nachweis und neue Hoffnungen

Pseudomonas aeruginosa, ein opportunistischer Krankheitserreger, sorgt in Spitälern mit seiner Fähigkeit zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen für Beunruhigung. Ziel des Projekts ist die Entwicklung neuer Methoden zur Untersuchung dieser Resistenzmechanismen und weiterer Behandlungsansätze zur Abschwächung der Virulenz.

Hintergrund Das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* ist ein in der Umwelt natürlicherweise vorhandener Organismus und zugleich ein opportunistischer Krankheitserreger, der in Spitälern schwere Infektionen hervorrufen kann. Dank seiner Fähigkeit zur Entwicklung von Resistenzen gegenüber einer ganzen Reihe von Antibiotika ist das Bakterium im Spital schwierig zu eliminieren und verursacht Behandlungsprobleme. Es braucht neue Methoden für ein tieferes Verständnis zur Entstehung solcher Resistenzen auf molekularer Ebene und neue Therapieansätze zur Eindämmung der Infektionsrisiken.

Ziel Um den Resistenzmechanismen auf die Spur zu kommen, setzen wir DNA-Chips und quantitative PCR ein. Der Vergleich der klinischen Isolate von Patienten, welche mit *P. aeruginosa* infiziert sind, mit den entsprechenden Antibiotikabehandlungen soll Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Resistenzmechanismus und einer bestimmten Antibiotikatherapie ermöglichen.
P. aeruginosa produziert eine Vielzahl von Virulenzfaktoren. In-vitro-Versuche haben gezeigt, dass sich die Produktion solcher Faktoren mit synthetischen Verbindungen blockieren lässt. Wir werden die dieser Hemmung zu Grunde liegenden Mechanismen untersuchen und wollen die Mittel zur Abschwächung der Virulenz von *P. aeruginosa* optimieren.

Bedeutung Die in diesem Projekt erworbenen Kenntnisse über die Resistenzmechanismen auf molekularer Ebene werden sich auch auf andere Krankheitserreger übertragen lassen. Sie dürften wertvolle Informationen zur Wahl der geeigneten Behandlung liefern. Mit dem Ansatz, nicht die Ausrottung der Pathogene anzustreben, sondern ihre Virulenz zu verringern, entfällt der durch klassische Antibiotikatherapien ausgeübte Selektionsdruck, der die Entwicklung von Resistenzen fördert. Das Projekt soll zur Verringerung der Infektionsrisiken und zur Senkung der Kosten für Antibiotikabehandlungen beitragen.

La résistance aux antibiotiques: détection et nouveaux espoirs

Pseudomonas aeruginosa est un germe opportuniste qui préoccupe le milieu hospitalier par sa capacité à développer des résistances aux antibiotiques. Le projet vise à développer de nouvelles méthodes diagnostiques de ces mécanismes de résistances et de trouver d'autres approches thérapeutiques visant à réduire la virulence de ce germe.

Arrière-plan La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est à la fois un organisme de l'environnement et un pathogène opportuniste capable de provoquer des infections sévères en milieu hospitalier. Grâce à sa capacité à développer une résistance à de multiples antibiotiques, cette bactérie est difficile à éliminer du milieu hospitalier, ce qui pose des problèmes thérapeutiques. Il est nécessaire d'élaborer de nouvelles méthodes pour dépister les causes moléculaires de cette résistance et de trouver une nouvelle approche thérapeutique qui permette de réduire le risque d'infection.

But Pour traquer ces mécanismes de résistance, nous utiliserons des méthodes de puce à ADN et de PCR quantitative permettant d'analyser simultanément l'expression d'un grand nombre de gènes. Des isolats cliniques provenant de patients colonisés par *P. aeruginosa* seront analysés et les résultats seront comparés aux traitements antibiotiques reçus par ces patients, afin de corréler l'émergence d'un mécanisme de résistance avec le traitement antibiotique administré. *P. aeruginosa* produit une multitude de facteurs de virulence. Des expériences in vitro ont montré que leur production peut être bloquée par des composés synthétiques. Nous allons étudier les mécanismes à la base de cette inhibition afin d'optimiser des moyens de diminuer la virulence de *P. aeruginosa*.

Portée Les connaissances sur les mécanismes moléculaires de la résistance aux antibiotiques acquises dans ce projet seront applicables à d'autres germes. Elles devraient fournir des informations précieuses pour le choix du meilleur traitement thérapeutique. L'approche visant à diminuer la virulence des pathogènes plutôt que leur éradication vise à éviter le risque d'émergence de résistances chez les bactéries, lié à la pression de sélection exercé par les traitements antibiotiques classiques. Le projet devrait contribuer à réduire les risques d'infections et à réduire les coûts liés aux traitements antibiotiques.

Antibiotic resistance: Detection and circumvention

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen in humans, notorious for its resistance to antibiotics and dreaded in hospitals. This project is developing new methods for investigating its resistance mechanisms and for novel treatment approaches that weaken its virulence determinants.

Background Pseudomonads are common inhabitants of soil and water. *P. aeruginosa* is also an opportunistic pathogen in humans that is primarily a nocosomial pathogen, colonizing intubated and cystic fibrosis patients and able to cause life threatening blood stream infections. Due to its ability to develop resistance to a variety of antibiotics, P. aeruginosa is difficult to treat. New approaches are needed to investigate the emergence of these resistances at the molecular level and to limit the risk of infection.

Aim We are using DNA microarrays (chips) and quantitative PCR-based methods with the aim to trace the resistance mechanisms in *P. aeruginosa*. Comparison of clinical isolates from patients infected with *P. aeruginosa* with the corresponding antibiotic treatment will allow us to derive the relationship between the appearance of a resistance mechanism and a particular antibiotic therapy. *P. areuginosa* produces a great number and a wide array of virulence determinants. In vitro examinations have shown that the production of these factors can be blocked by means of synthetic compounds. We are examining the mechanisms underlying this blocking and seeking to optimise these compounds to reduce the virulence of *P. aeruginosa*.

Significance Knowledge gained on the resistance mechanisms at the molecular level will be applicable to other pathogens. The results of the study will provide valuable information as to selecting appropriate therapies. This novel approach of seeking to reduce virulence rather than to destroy the pathogens circumvents the antibiotic selection pressure towards resistance development caused by conventional antibiotictreatments. Our work will contribute to lessening the risks of infection and reducing the costs of antibiotic therapies.

Prof. Dr. Charles J. Thompson
Biozentrum der Universität Basel
Abteilung Mikrobiologie
Klingelbergstrasse 70
4056 Basel
Tel. 061 267 21 44
Fax 061 267 21 18
charles-j.thompson@unibas.ch

Prof. Stephan Grzesiek
Biozentrum, Division of Stuctural Biology
Universität Basel
Stephan.grzesiek@unibas.ch

Pathogene Mykobakterien: Kampf gegen Mehrfachresistenzen

Infektionen durch Mykobakterien gehören zu den häufigsten Todesursachen beim Menschen. Die Behandlungsmöglichkeiten werden durch die intrinsische Antibiotikaresistenz dieser Bakterien eingeschränkt. Das vorliegende Projekt bezweckt die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen Mykobakterien.

Hintergrund *Mycobacterium tuberculosis* gehört zu den wichtigsten Krankheitserregern und führt weltweit jedes Jahr zu fast drei Millionen Todesfällen. Weitere pathogene Mykobakterien verursachen Krankheiten wie Lepra oder opportunistische Infektionen bei AIDS-Patienten. Chemotherapien gestalten sich komplex, da *M. tuberculosis* intrinsisch resistent gegen die meisten verfügbaren Antibiotika ist. So kann das Bakterium in einem resistenten Zustand Jahrzehnte überdauern und dann wieder aktiv werden.
Wir konnten zeigen, dass für die mit der Beteiligung verschiedener Effektoren komplexe Mehrfachresistenz ein einziges Gen (Whm) verantwortlich ist. Daneben kommt dem Gen auch eine wichtige Rolle für die Lebensfähigkeit und Persistenz zu.

Ziele Mit Hilfe verschiedener Methoden möchten wir die Struktur des Whm-Proteins und seine Funktion bei der Mehrfachresistenz untersuchen. Wir möchten die beteiligten Gene identifizieren und verstehen, wie Whm ihre Expression auslöst. Die dreidimensionale Struktur von Whm wird zur Erklärung der Funktionsweise und zur zielgerichteten Entwicklung von Wirkstoffen beitragen. Gegen Whm gerichtete Wirkstoffe könnten die Stämme gegen bestehende Antibiotika empfindlich machen und möglicherweise auch gegen persistierender Bakterien wirken.

Bedeutung Wir hoffen, eine Verbindung zu finden, welche gleichzeitig auf alle Whm-ähnlichen Proteine wirkt, die für Lebensfähigkeit, Persistenz und intrinsische Resistenz verantwortlich sind. Ein solcher klinisch bedeutsamer Whm-Inhibitoren könnte:
1) die Resistenz von Mykobakterien abschwächen und die Wirksamkeit entsprechender Antibiotika verbessern;
2) zur Entwicklung neuartiger Antibiotika führen und ein breites Spektrum gegen andere Bakterien wirksamer Antibiotika auch für die Anwendung gegen Mykobakterien erschliessen;
3) die problematische Behandlungsdauer bestehender und persistierender Infektionen verkürzen.

Mycobactéries pathogènes: lutte contre les souches multirésistantes aux médicaments

Les infections mycobactériennes constituent l'une des causes essentielles de la mortalité de l'être humain. Les options chimiothérapeutiques sont limitées et compromises par la résistance intrinsèque de ces bactéries aux antibiotiques. Notre projet a pour but le développement et la mise au point de médicaments originaux contre les mycobactéries.

Arrière-plan Le *Mycobacterium tuberculosis* est actuellement l'un des pires agents infectieux, tuant près de trois millions de personnes par an. Les mycobactéries pathogènes provoquent d'autres maladies, telles que la lèpre ou les infections opportunistes du sida. La chimiothérapie est complexe et de longue durée du fait que le *M. tuberculosis* est intrinsèquement résistant à tous les antibiotiques. Le germe peut survivre dans un état résistant aux antibiotiques et être réactivé des décennies plus tard.
Nous avons établi que la résistance intrinsèque est complexe, impliquant la participation d'effecteurs dans la cellule, et qu'un large spectre de multirésistance aux médicaments dans les espèces de Mycobacterium dépendait d'un seul gène (Whm). Ce gène joue un rôle essentiel de la résistance aux médicaments, il appartient en outre à une famille de protéines de M. tuberculosis jouant un rôle primordial dans sa viabilité et à sa résistance à long terme.

But Nous nous proposons d'identifier ces gènes résistants et de comprendre comment le Whm active leur expression. La structure tridimensionnelle du Whm nous permettra de comprendre comment il fonctionne et comment concevoir rationnellement des médicaments. Outre le fait de rendre les souches sensibles aux antibiotiques, nous espérons que les médicaments contre les protéines du Whm inhiberont également le développement de bactéries résistantes, voire les détruiront.

Portée Nous espérons identifier un seul composant visant simultanément toutes les protéines semblables à celles du Whm et responsables de la viabilité, et de la résistance intrinsèque aux médicaments. Nos recherches pourraient déboucher sur la découverte d'inhibiteurs du Whm aux implications cliniques essentielles.
Un inhibiteur du Whm pourrait:
1) réduire la résistance des mycobactéries aux médicaments et renforcer l'efficacité des antibiotiques ;
2) conduire à la mise au point d'antibiotiques originaux et à la mobilisation contre les mycobactéries d'un large éventail de médicaments facilement disponibles et à l'efficacité clinique établie contre d'autres bactéries ;
3) raccourcir la durée, problématique, des traitements contre les infections actives et résistantes.

Mycobacterial pathogens: Overcoming multidrug resistance

Mycobacterial infections are one of the leading causes of human mortality. Chemotherapeutic options are limited and compromised by the intrinsic antibiotic resistance of these bacteria. Work is underway to discover and design novel antimycobacterial drugs.

Background *Mycobacterium tuberculosis* is presently one of the greatest infectious agents of mortality worldwide, killing nearly three million people annually. Pathogenic mycobacteria also cause other diseases, such as leprosy and the opportunistic infections in AIDS patients. A deadly synergy with the human immunodeficiency virus (HIV) as well as the emergence of multidrug resistant strains have reaffirmed mycobacteria as a primary public health threat throughout the world. Chemotherapy is complex and protracted, since *M. tuberculosis* is intrinsically resistant to most previously discovered, readily available antibiotics. It can persist in an antibiotic resistant state and be reactivated decades later.
Our findings show that intrinsic resistance is complex, involving the participation of effectors within the cell. We have discovered that a broad spectrum of multidrug resistance in Mycobacterium species depends on a single gene (Whm). In addition to its essential role in drug resistance, Whm belongs to a family of M. tuberculosis proteins that play an essential role in viability, and they are implicated in long-term persistence.

Aims Using a variety of microbiological, biochemical and biophysical approaches, we are seeking to define the structure of Whm and its function in conferring multidrug resistance. Studies of antibiotic resistance in other bacteria suggest that underlying mechanisms may include antibiotic exclusion, modification of the antibiotic, or modification of its target. We aim to identify these resistance genes and learn how Whm activates their expression. The three dimensional structure of Whm will allow us to understand how it works and provide a rational basis for the design of new drugs. In addition to making strains antibiotic sensitive, it is our hope that drugs targeting Whm proteins will also inhibit the growth of or kill persistent bacteria.

Significance We hope to identify a single compound that can simultaneously target all of the Whm-like proteins that play a crucial role in viability, persistence, and intrinsic resistance. The discovery of Whm inhibitors could have important clinical implications, as they could (1) reduce the resistance of mycobacteria and improve antibiotic efficacy, (2) provide novel antibiotics and allow a wide variety of readily available drugs of proven clinical efficacy against other bacteria to be used against mycobacteria, and (3) shorten the problematic duration of treatment of active and persistent infections.

Dr. Dominique Sanglard
Institut de Microbiologie de l'Université de Lausanne
Rue du Bugnon 44
1011 Lausanne
Tel. 021 314 40 83
Fax 021 314 40 60
dominique.sanglard@chuv.hospvd.ch

Prof. Dr. Jacques Bille
Institut de Microbiologie
CHUV
Lausanne
Jacques.bille@chuv.hospvd.ch

Resistenz des pathogenen Pilzes Aspergillus fumigatus gegen Antimykotika

Aspergillus fumigatus ist eine in der Umwelt natürlicherweise vorhandener Pilz, der für Pflanzen und Tiere pathogen ist. Mit der Zunahme der Infektionen mit A. fumigatus beim Menschen und dem häufigeren Einsatz von Antimykotika wird die Zahl der Resistenzfälle wachsen. Mit dieser Studie sollen Informationen zur Resistenz von A. fumigatus gegen Antimykotika gewonnen werden.

Hintergrund *Aspergillus fumigatus* ist weltweit für die meisten Pilzinfektionen beim Menschen verantwortlich. In den letzten Jahren hat der Bedarf an Antimykotika zur Behandlung von Aspergillosen zugenommen. Auch in Landwirtschaft ist der Einsatz fungizider Wirkstoffe etabliert. Teilweise werden nun fungizide Wirkstoffe der gleichen Substanzgruppen sowohl beim Menschen als auch in der Umwelt eingesetzt. Hinsichtlich der Entstehung von Resistenzen könnte dies problematisch sein.
So steigt die Zahl der Infektionen mit *A. fumigatus*-Stämmen, die gegenüber einer Itraconazol-Behandlung nicht ansprechen. Über die dafür verantwortlichen Resistenzmechanismen ist aber noch wenig bekannt.

Ziel Es gibt in der Schweiz keine umfassende Untersuchung von Isolaten aus der Umwelt und aus dem Spitalumfeld hinsichtlich der Resistenz gegen Antimykotika. Ein besseres Verständnis der Resistenzmechanismen wäre aber entscheidend für die Entwicklung neuer fungizider Wirkstoffe und neuer Werkzeuge zum Nachweis von Resistenzen in Pilzpopulationen verschiedenen Ursprungs. Deshalb wollen wir (1) *A. fumigatus*-Isolate von Spitalpatienten oder aus der Umwelt sammeln, die Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Fungiziden testen und allfällige resistente Stämme isolieren, (2) die für die Resistenz verantwortlichen *A. fumigatus*-Gene identifizieren und (3) untersuchen, ob diese Gene zur Entwicklung von Resistenzen in verschiedenen Isolaten führen.

Bedeutung Ein besseres Verständnis der zellulären und genetischen Vorgänge, die mit der Resistenz gegen Antimykotika zusammenhängen, könnte die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe gegen Pilze ermöglichen. Das Projekt dürfte ausserdem zu neuen Einsichten über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Fungiziden in der Landwirtschaft und dem Auftreten von Infektionen mit resistenten *A. fumigatus*-Stämmen beim Menschen führen.

Résistance du champignon pathogène Aspergillus fumigatus aux antifongiques

Aspergillus fumigatus est une espèce fongique de l'environnement, pathogène pour les végétaux et pour l'homme. Avec l'augmentation des infections dues à A. fumigatus chez l'homme et à l'utilisation croissante d'antifongiques, les cas de résistances à ces agents vont aussi croître. Cette étude vise à obtenir des informations sur la résistance de A. fumigatus aux antifongiques et sur les mécanismes de résistance aux antifongiques.

Arrière-plan *Aspergillus fumigatus* est un organisme jouant un rôle important dans la dégradation de composants organiques. Il se répand dans l'environnement par la dispersion de spores de très petite taille. C'est l'espèce de champignon causant le plus d'infections (que l'on nomme «aspergilloses») à l'échelle mondiale. Le besoin en agents antifongiques pour traiter les aspergilloses a augmenté ces dernières années. Chez l'homme, la classe des agents antifongiques azolés et la classe des polyenes sont les agents antifongiques les plus fréquemment employés. En agriculture, les antifongiques (qu'on appelle aussi «fongicides») sont devenus une partie intégrale de production efficace. Plusieurs fongicides sont employés pour combattre des infections fongiques dans l'environnement mais ne sont pas utilisés en médecine en raison de leur toxicité. L'utilisation d'agents antifongiques de même classe chez l'homme et dans l'environnement pose des problèmes potentiels, particulièrement le développement de résistances. La résistance clinique d'*A. fumigatus* aux traitements par l'itraconazole, un des antifongiques les plus utilisés en médecone pour combattres les aspegilloses, augmente. Les mécanismes responsables du développement de la résistance de A. fumigatus aux antifongiques sont encore peu connus.

But Aucune analyse détaillée n'existe sur le degré de résistance aux antifongiques des isolats provenant de l'environnement ou du milieu hospitalier en Suisse. Une meilleure compréhension des mécanismes responsables du développement de la résistance aux antifongiques sera essentielle pour la conception de nouveaux agents antifongiques et pour le développement d'outils de détection de la résistance dans des populations fongiques de différentes origines. La proposition actuelle de recherches vise donc:
1) à rassembler des isolats d'*A. fumigatus* provenant de patients en milieu hospitalier ou provenant de l'environnement afin de tester leur sensibilité à différents agents antifongiques et de détecter les isolats résistants possibles; 2) à isoler des gènes d'*A. fumigatus* impliqués dans la résistance aux antifongiques; 3) à étudier si les gènes clonés participent au développement de la résistance dans les isolats échantillonnés.

Portée La connaissance des changements cellulaires et génétiques accompagnant les phénomènes de résistance aux fongicides permettront la conception de nouvelles substances antifongiques. L'étude devrait apporter plus de clarté sur l'impact de l'utilisation de fongicides dans l'agriculture sur le développement de la résistance aux antifongiques dans les infections à *A. fumigatus* de l'homme.

Resistance of the fungal pathogen Aspergillus fumigatus to antifungal agents

Aspergillus fumigatus is a widespread fungal species in the natural environment that is pathogenic to plants, animals and humans. As A. fumigatus infections are on the rise in humans and the use of antifungal agents is increasing, antifungal resistance is emerging as well. Investigation of the cellular mechanisms responsible for antifungal resistance is underway.

Background *Aspergillus fumigatus* is the most common cause of mould infections worldwide. In recent years, the need for antifungal agents for the treatment of Aspergillus infections has grown, and new drugs have been introduced. In agriculture, the use of fungicides for crop protection has also become an established practice. In part, fungicidal agents of the same class (azole antifungal agents) are being used in human medicine and in the environment. This is problematic with regard to the development of antifungal resistance. Indeed, *A. fumigatus* strains infections that are resistant to itraconazole treatment are on the rise. Little is known about the mechanisms responsible for the development of antifungal resistance in *A. fumigatus*.

Aim In Switzerland there has been no comprehensive investigation of the antifungal resistance of *A. fumigatus* strains isolated from the environment or from hospitals. A better understanding of the resistance mechanisms is vital, however, if we are to design new antifungal drugs and develop tools for rapid detection of resistance in fungal populations of different origins. For this reason, we are seeking to (1) collect *A. fumigatus* isolates from hospital patients and the environment and test their susceptibility to various antifungal agents in order to detect possible resistant strains, (2) identify the *A. fumigatus* genes involved in antifungal drug resistance, and (3) investigate whether these genes lead to the development of resistance in sampled isolates.

Significance A better understanding of the cellular and genetic processes that are associated with resistance to antifungal agents could allow the design of novel antifungal drugs. The results of this project may also provide valuable insights into the possible relationship between the use of fungicides in agriculture and the emergence of infections with resistant *A. fumigatus* strains in humans.

Gesellschaft, Recht und Wirtschaft

Société, droit et économie

Society, law and economics

Proposal no. 4049-069385 _ Grant CHF 185 004 _ Duration 01.09.02 – 31.08.04.

Dr. Jan Metzger
Forschungsstelle für Sicherheitspolitik und Konfliktanalyse
ETH Zürich / SEI F 22
Seilergraben 45–49
8092 Zürich
Tel. 01 632 08 37
Fax 01 632 12 66
metzger@sipo.gess.ethz.ch

Biologischer Terrorismus und Krisen-Management in der Schweiz

Die Studie hat zum Ziel, eine Übersicht über effizientes Krisen-Management und über biologischen Terrorismus zu vermitteln. Ein erster Teil der Studie widmet sich den Anthrax-Alarmen in der Schweiz vom Herbst 2001, um aus dem Umgang mit diesen Verdachtsfällen Lehren für die Zukunft zu ziehen. Ferner sollen die heutige Bereitschaft der Schweiz für einen bioterroristischen Vorfall dargestellt, geplante Sicherheitsmassnahmen erörtert und Empfehlungen für die Zukunft abgegeben werden.

Hintergrund Die Anthrax-Anschläge in den USA vom Herbst 2001 haben in der Schweiz eine Welle von über 1000 Anthrax-Verdachtsfällen ausgelöst. Für die Schweiz war es das erste Mal, dass sie mit einer konkreten bioterroristischen Bedrohung konfrontiert war. Dementsprechend waren die schweizerischen Behörden auf ein solches Ereignis wenig vorbereitet. Ferner haben die Anthrax-Vorfälle vom Herbst 2001 die Gefahr antibiotikaresistenter Anthraxsporen ins Bewusstsein gerückt.

Ziel Das Projekt bezweckt, Empfehlungen abzugeben, wie die schweizerische Bereitschaft für einen künftigen bioterroristischen Vorfall erhöht werden könnte. Dabei geht es darum, konkrete Massnahmen zu empfehlen, wie beispielsweise die Standardisierung von Analysemethoden, welche schweizerische Laboratorien bei Bioterrorismus-Verdacht anwenden sollen. Eine weitere Empfehlung könnte beispielsweise die engere Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizin sein, da viele für Bioterrorismus geeignete Erreger in der Tierwelt vorkommen und auf den Menschen übertragbar sind.

Bedeutung In der Schweiz wurde noch nie eine umfassende Studie zu biologischem Terrorismus durchgeführt. Dementsprechend sind noch viele Fragen offen. Zum Beispiel ist heute nicht klar, welchem Bundesdepartement bei einem bioterroristischen Vorfall die Führungsrolle zukommen soll.
Die Studie bietet die einmalige Chance, eine Übersicht über den Vorbereitungsstand der Schweiz für bioterroristische Vorfälle zu vermitteln.

Terrorisme biologique et gestion des crises en Suisse

L'étude a comme but de donner une vue d'ensemble du bioterrorisme et de la gestion efficace des crises. Sa première partie est consacrée aux alertes à l'anthrax en Suisse de l'automne 2001, afin de tirer des enseignements de la gestion de telles alertes pour l'avenir. Ensuite, il s'agit de mesurer les moyens actuels de lutte de la Suisse contre une attaque bioterroriste, de discuter les mesures de sécurité prévues et de formuler des recommandations pour l'avenir.

Arrière-plan Les attaques à l'anthrax qu'ont subies les Etats-Unis en automne 2001 ont déclenché en Suisse une vague de plus de 1000 cas d'alertes à l'anthrax. Pour la première fois de son histoire, la Suisse était confrontée à une menace bioterroriste. Les autorités suisses n'étaient donc guère préparées à de telles alertes. Les alertes de l'automne 2001 ont rappelé le danger que présentent les spores de l'anthrax résistants aux antibiotiques.

But Le projet a pour but de formuler des recommandations sur la manière de renforcer les moyens de lutte de la Suisse contre une attaque bioterroriste. Il s'agit ici de recommander des mesures concrètes, telles que la standardisation des méthodes d'analyse que doivent appliquer les laboratoires suisses en cas d'alerte bioterroriste. Une autre recommandation pourrait être l'encouragement d'une collaboration plus étroite entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire, puisque nombreux agents se prêtant au bioterrorisme sont présents dans le monde animal et sont facilement transmissibles à l'homme.

Portée On n'a encore jamais réalisé en Suisse une étude globale sur le terrorisme biologique, ce qui laisse donc de nombreuses questions ouvertes. Ainsi, il n'est pas établi aujourd'hui quel département fédéral devrait assumer le rôle dirigeant en cas d'attaque bioterroriste.
L'étude offre la chance unique de clarifier le degré de préparation de la Suisse à des attaques bioterroristes.

Biological terrorism and crisis management in Switzerland

The study aims at providing an overview of biological terrorism and efficient crisis management. The first part of the study looks at the response to the anthrax alerts in Switzerland in the fall of 2001 in order to derive lessons learned. Switzerland's present preparedness for bioterrorist incidents will be examined and planned security measures outlined. Finally, recommendations will be made for enhancing Switzerland's preparedness for a future bioterrorist incident.

Background The anthrax attacks in the United States in the fall of 2001 set off a wave of more than 1.000 false anthrax alerts in Switzerland. As Switzerland had never before been confronted with a tangible bioterrorist threat, the Swiss authorities were little prepared. Moreover, the anthrax incidents increased our awareness of the danger posed by antibiotic resistant Bacillus anthracis spores.

Aim The study aims at developing recommendations for improving Switzerland's preparedness for a future bioterrorist incident. The goal is to recommend specific and practical measures, such as standardising the detection methods to be used by Swiss laboratories when bioterrorism is suspected. Another recommendation might be stronger cooperation between human and veterinary medicine, as many pathogens that can be used for bioterrorist attacks are found in the animal world and can be transmitted to human beings.

Significance Up to now, there has been no comprehensive study of biological terrorism with a focus on Switzerland. For this reason, a number of issues have not been clarified. For instance, it has not yet been decided what governmental department will take the leadership role in the event of a bioterrorist incident. This unique research opportunity will provide important information regarding Switzerland's bioterrorism response capacity of today and tomorrow.

Proposal no. 4049-063278 _ Grant CHF 150 000 _ Duration 01.07.01. – 30.06.04.

Dr. Dominik Uehlinger
Inselspital
Abteilung für Nephrologie/Hypertonie
Departement für Innere Medizin
Freiburgstrasse 3
3010 Bern
Tel. 031 632 84 56
Fax 031 632 97 34
uehlinger@mph.unibe.ch

Prof. Claude Jeanrenaud
Institut de recherches économiques et régionales,
Université de Neuchâtel
Claude.jeanrenaud@seco.unine.ch

Prof. Raffaele Malinverni
Département de Médecine
Hôpital des Cadolles, Neuchâtel
Raffaele.malinverni@ne.ch

Dr. Giorgio Mombelli
Ospedale Regionale di Locarno
odl@eoc.ch

Entscheidungen zur Antibiotikatherapie

Behandlungsrichtlinien, welche minimale Antibiotika Resistenzentwicklungen zum Ziel haben, führen unter Umständen zu minderwertigen oder umständlichen Therapien. Das Projekt untersucht sowohl individuelle, wie auch die gesellschaftlichen Präferenzen bezüglich des akzeptablen Risikos von Antibiotika Resistenzentwicklungen.

Hintergrund In Industrienationen werden Antibiotika heute beim Menschen hauptsächlich für die Behandlung von Infektionen der Luftwege eingesetzt. Richtlinien für den Beginn der Behandlung einer Lungenentzündung versuchen entweder den Behandlungserfolg und die Einfachheit der Behandlung zu optimieren oder aber sie versuchen die Gefahr von Resistenzentwicklungen zu minimieren. Solche Richtlinien führen allerdings unter Umständen zu schlechteren Therapieerfolgen mit längerer Hospitalisationsdauer und höherer Mortalität.

Ziel Das Ziel des vorliegenden Projektes ist die Erfassung der Präferenzen von Patienten, Mitarbeitern im Gesundheitswesen und der «Gesellschaft» bezüglich des akzeptablen Risikos einer Resistenzentwicklung. Diese Präferenzen werden mit Hilfe von computerisierten Interviews erhoben.
Präferenzen werden als sogenannte «Utilities» erfasst und quantifiziert. Mit diesen können die statistischen Wahrscheinlichkeiten von Ereignissen gewichtet werden, das heisst, wünschenswerte Ausgänge werden stärker gewichtet als weniger wünschenswerte. Wir gehen davon aus, dass Richtlinien für den Beginn der Behandlung einer Lungenentzündung erstellt werden können, welche sowohl die individuellen, wie auch die gesellschaftlichen Präferenzen berücksichtigen. Diese Richtlinien sollen nicht nur die unmittelbaren Vorteile einer möglichst einfachen und effektiven Behandlung einer einzelnen Episode einer Lungenentzündung beurteilen, sondern auch die Resistenzentwicklung und die damit verbundene Abnahme der Behandlungseffektivität über die Zeit berücksichtigen.

Bedeutung Die verwendeten Methoden und ihre Resultate sind für künftige gesundheitspolitische Entscheidungen relevant. Die erhobenen Präferenzen werden rationale Entscheide bezüglich zukünftiger Massnahmen zur Eindämmung von Antibiotika Resistenzentwicklungen ermöglichen.

Décisions conduisant à la thérapie antibiotique

Les directives de traitement visant à minimiser au possible tout risque d'apparition d'une résistance aux antibiotiques conduisent parfois à des thérapies moins efficaces ou moins confortables pour le patient. Le projet étudie les préférences tant individuelles que sociales en matière de risques acceptables de développement d'une résistance aux antibiotiques.

Arrière-plan A l'heure actuelle dans les nations industrielles, les antibiotiques sont essentiellement administrés pour traiter les infections des voies respiratoires. Les directives applicables à la mise en œuvre du traitement d'une pneumonie visent soit à optimiser le succès de la thérapie et à simplifier le traitement, soit à minimiser le risque d'une résistance. De telles directives peuvent dans certains cas réduire les succès de la thérapie et allonger la durée de l'hospitalisation, voire élever le nombre de décès.

But Le présent projet a pour but de répertorier les préférences des patients, des collaborateurs du système de la santé publique et de la «société» quant au risque acceptable de développement d'une résistance. Ces préférences sont saisies sur la base d'entretiens informatisés.
Les préférences sont saisies et quantifiées en tant que «utilities». Celles-ci permettent de pondérer les probabilités statistiques d'événements, c'est-à-dire que les issues souhaitables sont davantage pondérées que celles moins désirables. Nous partons du principe qu'il est possible d'élaborer des directives applicables à la mise en œuvre d'une thérapie contre la pneumonie qui tiennent compte des préférences tant individuelles que sociales. Ces directives doivent apprécier non seulement les avantages immédiats d'un traitement aussi simple et efficace que possible d'un épisode isolé de pneumonie, mais encore l'émergence de la résistance et, par là, la perte en efficacité thérapeutique au fil du temps.

Portée Les méthodes appliquées et leurs résultats seront déterminants pour des décidions de politique sanitaire. Les préférences saisies conduiront à des décisions rationnelles quant aux mesures futures de lutte contre le développement de résistances aux antibiotiques.

Decisions on antibiotic treatment

Treatment guidelines that minimise the risk of the development of antibiotic resistance may result in less effective and/or convenient therapies for individual patients. The project aims at defining individual and society's preferences as to acceptable risk of antibiotic resistance.

Background In industrialised countries, antibiotics in humans are most commonly used for the treatment of respiratory tract infections. Guidelines for the initial treatment of community-acquired pneumonia (CAP) are either aimed at maximising efficacy and convenience in the treatment of the individual patient or they try to reduce the likelihood of the development of antibiotic resistance. The effort to preserve long-term antimicrobial efficacy may result in a less effective therapy for a given patient and thus increased morbidity, namely prolonged hospitalisation and/or increased mortality.

Aim The objective of the current project is to assess the preferences of patients, health care professionals and greater society for acceptable risk of antibiotic resistance development for a given increase in mortality, morbidity and/or treatment inconvenience. Computerised interviews will be used to estimate the preferences of patients, health care professionals and representative volunteer participants from the Italian, French and German speaking parts of Switzerland.
Patient's preferences can be assessed and expressed as quantitative measures known in medical decision analysis as "utilities". Patients' utilities allow the weighting of statistical probabilities for various outcomes according to patients' preferences for these outcomes. We are working based on the assumption that guidelines for the initial treatment of CAP can be derived that maximise total expected utilities for individuals as well as the whole population. These guidelines will not only consider immediate gains in outcomes and/or treatment convenience after individual episodes of pneumonia (curing patients today), but also take into account the emergence of antibiotic resistance and changes in treatment efficacy over time (protecting the community tomorrow).

Significance The methods to be introduced and the results derived will be relevant for future health policy decisions. Estimated population preferences will provide a rational decision base for acceptance of future measures towards reducing drug resistance.

PD Dr. John Shiner
Institut für mathematische Statistik und Versicherungslehre
Universität Bern
Sidlerstrasse 5
3010 Bern
Tel. 031 631 88 11
Fax 031 631 38 70
office@stat.unibe.ch

Dr. Dominik Uehlinger
Abteilung Nephrologie/Hypertonie
Departement für Innere Medizin
Inselspital
Bern
uehlinger@mph.unibe.ch

Matt Davison
Department of Applied Mathematics
University of Western Ontario
Western Science Centre
CDN-London
Ontario N6A 5B7
mdavison@julian.uwo.ca

Vorhersage und Vorhersehbarkeit von Antibiotikaresistenzen

Strategische Entscheidungen zur Verhinderung von Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen sollten nach rationalen Kriterien gefällt werden. Mathematische Untersuchungen können die Grundlage für solche Strategien liefern.

Hintergrund Eine Möglichkeit zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Bakterien ist die Kontrolle der resistenten Populationen, vorab durch Quarantäne oder Isolation der infizierten Personen. Eine Isolation ist jedoch häufig unerwünscht, unter gewissen Umständen nicht durchführbar und kann unerwartete Folgen haben. In der Ökologie ist bekannt, dass viele kleine, isolierte Populationen den Erhalt einer Art besser gewährleisten als einige wenige grosse. Isolation könnte also zur Ausrottung antibiotikaresistenter Keime die falsche Strategie sein. Zudem ist die epidemiologische Entwicklung einer Resistenz nur schlecht vorhersehbar, entweder wegen «Chaos»-Phänomenen oder wegen der sehr unterschiedlichen Anzahl Kontakte einer infizierten Person. Schliesslich ist ein möglichst zurückhaltender Einsatz von Antibiotika wünschenswert, um Resistenzentwicklungen zu verhindern.

Ziel Wir wollen einerseits verstehen, wann der zeitliche Verlauf von Infektionen und Resistenzen vorhersehbar ist und mathematische «Tricks» zur Abschätzung des Verlaufs entwickeln, wenn der Verlauf nicht vorhersehbar ist. Andererseits soll untersucht werden, welchen Einfluss der Kontakt zwischen den Populationen und deren relative Grösse auf die Ausbreitung von Resistenzen ausüben und welche Antibiotikamenge die grösste Wirkung gegen nicht-resistente Keime hat, bei gleichzeitig möglichst geringer Wirkung in Richtung der Entwicklung von Resistenzen.

Bedeutung Die Entscheidungsträger benötigen rationale Kriterien, um Strategien zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen so festzulegen, dass die Ausbreitung resistenter Erreger eingedämmt und dass der Einsatz von Antibiotika beschränkt werden kann, ohne dabei die Bekämpfung nichtresistenter Erreger zu beeinträchtigen.
Unsere Studien sollen die Grundlagen für die richtigen Entscheidungen liefern, falls die Ausbreitung der Infektion vorhersehbar ist. Wenn der Verlauf nicht vorhersehbar ist, sollen entsprechende Anhaltspunkte mit mathematischen Modellen geliefert werden.

Prévision et prévisibilité de la résistance aux antibiotiques

La surveillance de la population et les stratégies d'emploi des antibiotiques visant à réduire l'apparition de résistances aux antibiotiques ou à prévenir leur dissémination devraient se fonder sur des motifs rationnels si possible. Les études mathématiques sont destinées à fournir des pistes et des directives pour de telles stratégies.

Arrière-plan Au nombre des moyens de lutte existants contre les bactéries résistantes aux antibiotiques figure la surveillance de la population. On pense alors à la quarantaine et à l'isolement. L'isolement se révèle souvent indésirable et peut même être impossible dans certains cas. De plus, il pourrait produire des effets inattendus. On sait en écologie que de nombreuses populations isolées de petite taille sont plus efficaces dans la sauvegarde de l'espèce que quelques grands groupes. Il est bien évident que, dans le cas des germes résistants aux médicaments, on veut éradiquer la population. L'écologie nous enseigne que l'isolement peut se révéler être une mauvaise stratégie. De plus, l'émergence d'une épidémie de résistance aux antibiotiques n'est guère prévisible en raison du «chaos» ou de la variabilité du nombre de contacts d'une personne infectée. Par ailleurs, il convient de consommer aussi peu d'antibiotiques que possible puisque l'on sait que cela entraîne une résistance.

But Notre but est double: 1. comprendre quand l'évolution des infections et de la résistance sont prévisibles et développer des modèles mathématiques pour restaurer la prévisibilité quand ils ne le sont pas. 2. étudier l'effet de l'intensité des contacts entre populations, les connexions entre les populations et leurs tailles relatives quant à la dissémination d'une infection résistante, et enfin la quantité d'antibiotiques qui ait le plus grand effet contre les germes non résistants mais le plus petit effet sur l'apparition d'une résistance.

Portée Les décideurs de stratégies de lutte contre la résistance aux antibiotiques ont besoin d'une base rationnelle leur permettant de choisir la politique d'isolement à appliquer pour stopper la dissémination de la résistance et réduire la quantité d'antibiotiques consommés, tout en traitant les infections non résistantes. Nos recherches visent à leur fournir des pistes et des directives pour les stratégies les plus indiquées quand la diffusion de l'infection est prévisible. Si tel n'est pas le cas, il est important qu'ils le sachent également, du fait que les méthodes restaurant la prévisibilité peuvent être utiles ou, que, si tout échoue, les décisions devront reposer sur d'autres considérations.

Prediction and predictability of antibiotic resistance

Population control and antibiotics usage strategies for reducing the appearance of antibiotic resistance and preventing its spread should be based on the best possible understanding of the effects of control strategies. Mathematical studies can provide valuable insights into the effects of and guidelines for the selection of strategies against increased antibiotic resistance.

Background Control of populations of antibiotic resistant bacteria is one of the weapons available in the fight to reduce their emergence and spread. Quarantine and isolation of infected persons are possible control measures. Isolation is often undesirable, however, and the circumstances do not always allow it. Isolation can also lead to unexpected effects. Ecological studies have shown that species can be better preserved if there are a number of small, isolated populations rather than a few large ones. Isolation can therefore be the wrong strategy for eradicating antimicrobial resistant germs. Furthermore, the development of an epidemic of bacterial resistance may be only weakly predictable due to "chaos", or because of variability in the number of contacts an infected person has. Additionally, the aim is the least possible use of antibiotics, because use leads to resistance.

Aim Our goals are twofold: (1) to understand when the time course of infections and changes in resistance are predictable and to develop mathematical "tricks" to restore predictability when they are not, and (2) to investigate the effects of the degree of contact between populations; to study the connections between the populations and their relative sizes on the spread of a resistant infection; and to examine the amount of antibiotic needed to have the greatest effect in combating the non-resistant germs with the least induction of development of resistance.

Significance The authorities responsible for decision-making on strategies to fight antibiotic resistance require a rational basis for deciding what isolation policies to pursue to inhibit the spread of resistance and to reduce the amount of antibiotics used, while at the same time still treating non-resistant infections. Our studies are designed to provide insights into and guidelines for selecting the best policies when the spread of infection is predictable. When it is not predictable, mathematical methods for restoring predictability can be useful aids to decision-making. If all else fails, decisions will have to be based on other considerations.

Proposal no. 4049-65786 _ Grant CHF 170 000 _ Duration 01.05.02 – 30.04.04.

Prof. Dr. Peter Schulz
Facoltà di Scienze della communicazione
Università della Svizzera italiana
via G. Buffi 13
6900 Lugano
Tel. 091 912 47 24
Fax 091 912 46 47
peter.schulz@lu.unisi.ch

Prof. Dr. Renato Fiocca
Facoltà di Scienze della communicazione
Università della Svizzera italiana
Lugano
renato.fiocca@lu.unisi.ch

Hin zu einem vernünftigen Einsatz von Antibiotika durch Ärzte und Patienten

Es gilt als erwiesen, dass das Problem zunehmender Antibiotikaresistenz vor allem auf die unangemessene Verwendung von Antibiotika durch Ärzte und Patienten zurückzuführen ist. Ziel des Projektes ist es, die Voraussetzungen für einen angemessene Verwendung von Antibiotika zu ergründen. Untersucht wird dabei insbesondere die komplexe Beziehung zwischen Arzt, Patient und Informationsquellen.

Hintergrund Vorausgegangene Untersuchungen in den Vereinigten Staaten und anderen europäischen Ländern deuten darauf hin, dass mangelnde Information bei Anbietern und Patienten ein Hauptgrund für die falsche Verwendung von Antibiotika ist. Einerseits geben Ärzte dem Druck seitens Patienten nach und verschreiben ein Antibiotikum selbst in Fällen, in denen keine Indikation dafür gegeben ist. Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass Ärzte die Erwartungen der Patienten überschätzen: etwa ein fünftel aller Patienten verlassen die Praxis mit einem ihnen verschriebenen Antibiotikum, dass sie zu Beginn der Behandlung nicht erwarteten.

Ziel Die Studie untersucht die Verbindung zwischen Information, welche die Patienten aufnehmen und ihr Wissen über die Risiken von Antibiotika. Weiterhin will die Studie untersuchen, was Patienten über die Effektivität von Antibiotika denken, insbesondere in Bezug auf Themen wie Lebensqualität, körperliche und geistige Gesundheit. Schliesslich will das Forschungsprojekt die Information analysieren, die der Patient von den Ärzten, den Apothekern und den Medien bekommt. Besonderes Augenmerk wird der Analyse von Presseinformation und Packungsbeilagen geschenkt.

Bedeutung Diese Studie versucht durch die Analyse von Kenntnissen, Verhalten und Informationsquellen betreffend Antibiotikaresistenz, jene Faktoren zu identifizieren, welche die Einstellungen von Patienten gegenüber Antibiotika beeinflussen. Wir gehen davon aus, dass die Erforschung dieser Voraussetzungen erforderlich sind, um eine Informationskampagne in den Medien zielgerecht durchführen zu können.

Usage raisonnable des antibiotiques par les médecins et les patients

Il est établi que le problème posé par la résistance accrue aux antibiotiques résulte en premier lieu d'un usage inapproprié d'antibiotiques par les médecins et leurs patients. Le projet se propose d'étudier les conditions permettant un usage convenable des antibiotiques, examinant particulièrement les relations complexes entre le médecin, le patient et les sources d'information.

Arrière-plan Des études antérieures menées dans d'autres pays européens et aux Etats-Unis montrent qu'une information lacunaire serait la cause première d'un mauvais usage des antibiotiques par les offreurs et par les patients. D'une part, les médecins cèdent à la pression exercée par les patients et prescrivent des antibiotiques même sans indication appropriée.
D'autre part, il semblerait que les médecins surestiment les attentes des patients: environ un cinquième des patients quittent le cabinet de leur médecin avec une ordonnance pour un antibiotique qu'ils ne s'attendaient pas du tout à recevoir au début de la consultation.

But L'étude examine le rapport entre l'information enregistrée par les patients et leurs connaissances sur les risques présentés par les antibiotiques. En outre, l'étude se propose d'étudier ce que pensent les patients de l'efficacité des antibiotiques, surtout sous l'angle de la qualité de vie, la santé physique et morale. Enfin, le projet de recherche veut analyser l'information que le patient reçoit des médecins, des pharmaciens et des médias. L'accent sera mis sur l'analyse de l'information diffusée par la presse et des notices d'emballage.

Portée Le présent projet veut identifier, par l'analyse de connaissances, comportements et sources d'information sur la résistance aux antibiotiques, les facteurs influant sur l'attitude des patients face aux antibiotiques. Nous partons du principe que l'étude de ces conditions est essentielle pour pouvoir lancer une campagne d'information ciblée dans les médias.

Towards judicious use of antibiotics by doctors and patients

It is generally acknowledged that the rising resistance to antibiotics is due mainly to the overuse of antibiotics by doctors and patients. The project aims to determine the prerequisites for appropriate use of antibiotics. The investigation is focusing in particular on the complex interaction among physician, patient and sources of information.

Background Although the reversibility of the current situation of resistance is unknown, actions that could decrease the volume of antibiotic use without affecting the quality of medical care should be considered. Research in the United States and in European countries indicates that one of the major factors promoting the overuse of antibiotics is a lack of information on the part of both providers and patients. Practitioners often prescribe antibiotics for patients with illnesses – like the common cold and other viral infections – that cannot be treated or cured with antibiotics, because they believe that patients expect it. But there is ample evidence that suggests that doctors overestimate patients' expectations, for about one fifth of patients leave the doctor's office with prescriptions that they did not expect. Thus, a major way to tackle resistance is by improving communication.

Aim A social scientific understanding of the Swiss population's knowledge on antibiotics as well as a better understanding of the prescription of antibiotics during doctor-patient consultations are indispensable if we want to reduce inappropriate use. To this end, the study is investigating the associations between information conveyed to patients and patients' knowledge of the risk of antibiotics, examining patients' beliefs in the effectiveness of antibiotics (in particular as to related quality of life and physical and psychological well-being), and analysing the information that patients receive from medical practitioners, the pharmacies, and the media. A special focus is being placed on the analysis of information in the press and in package inserts. The working hypothesis of the study is that patients' expectations when they consult their general practitioners are based on a risk calculation. To measure patients' risk calculation of receiving a prescription it is assumed that two main causes can be distinguished: attitude towards antibiotics and lack of consideration of non-antibiotic treatment.

Significance The findings of the study will contribute towards a more effective design of campaigns to inform both the medical profession and the public at large. We seek to identify the factors that influence patient's attitudes toward antibiotics. Understanding and taking into consideration people's attitudes and their existing risk calculations is a prerequisite for the design of targeted and effective information campaigns.

Herausgeber | Editeur | Editor

Schweizerischer Nationalfonds
zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
Abteilung IV, Orientierte Forschung,
Nationale Forschungsprogramme
Wildhainweg 20, Postfach, CH-3001 Bern
Telefon +41 (0)31 308 22 22
Telefax +41 (0)31 301 30 09
nfp@snf.ch
www.snf.ch

Fonds national suisse
de la recherche scientifique
Division IV, recherche orientée
Programmes nationaux de recherche
Wildhainweg 20, Case postale, CH-3001 Berne
Téléphone +41 (0)31 308 22 22
Téléfax +41 (0)31 301 30 09
nfp@snf.ch
www.snf.ch

Swiss National Science Foundation
Division IV, Targeted Research
National Research Programmes
Wildhainweg 20, P.O. Box, CH-3001 Berne
Phone +41 (0)31 308 22 22
Fax +41 (0)31 301 30 09
nfp@snf.ch
www.snf.ch

Produktion | Production | Production
Presse- und Informationsdienst, Schweizerischer Nationalfonds
Service de presse et d'information, Fonds national suisse
Press and Information Service, Swiss National Science Foundation

Redaktion | Rédaction | Editorial staff
Barbara Flückiger, Eugen Meister, Françoise Kästli

Gestaltung, Satz | Mise en page, composition | Design, typesetting
Atelier Richner, Visuelle Gestaltung, Bern
www.atelierrichner.ch

Druck | Impression | Printing
Mastra Druck AG, Schönbühl

Papier | Papier | Paper
Umschlag, Inhalt | Couverture, Contenu | Cover, Contents
Euroset Offset 120 gm², 90 gm²

© Oktober 2003 | Octobre 2003 | October 2003
Schweizerischer Nationalfonds, Bern
Fonds national suisse, Berne
Swiss National Science Foundation, Berne

Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
Abteilung IV, Orientierte Forschung, Nationale Forschungsprogramme
Wildhainweg 20, Postfach, CH-3001 Bern

Fonds national suisse de la recherche scientifique
Division IV, recherche orientée, Programmes nationaux de recherche
Wildhainweg 20, Case postale, CH-3001 Berne

Swiss National Science Foundation
Division IV, Targeted Research, National Research Programmes
Wildhainweg 20, P.O. Box, CH-3001 Berne