Institut für Anästhesiologie

SYMPOSIUM UPDATE INFEKTIOLOGIE UND HYGIENE PERIOPERATIV

Dienstag, 6. Februar 2018

16.15–20.00 Uhr
KSW, Aula U1

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen

Die unsichtbare Gefahr!

Wir werden Ihnen keinen Science-Fiction-Film vorführen. Diesmal ist die Bedrohung real! Sie alle kennen Presseschlagzeilen wie «Antibiotika-resistente Erreger», «Ansteckung im Spital», «Spitalkeim» usw. Wir Spezialisten für perioperative Therapie haben es im wahrsten Sinn des Wortes in der Hand, ob sich Erreger von Patient zu Patient weiterverbreiten können. Ein sinnvoller Umgang mit Antibiotika und die Einhaltung stringenter Hygienevorgaben können helfen.

Mit dem aktuellen Symposium tauchen wir in das Thema «Infektiologie und Hygiene» ein. Wir werden Ihnen vom ABC der Infektiologie über nationale Strategien bis hin zur perioperativen Infektprävention ein breites Spektrum an neuen wissenswerten Informationen bieten, die Ihnen helfen können, Ihre Patienten auch in Zukunft sicher zu behandeln. Hygiene ist aber nicht nur im Operationssaal grundlegend wichtig. Auch die Industrie, vor allem im Lebensmittelsektor, hat Erfahrungen, aus denen wir lernen können. Wir freuen uns deshalb sehr, das Symposium mit einem Referat aus den Backstuben der JOWA, der Grossbäckerei der Migros, ofenfrisch abzurunden.

Gerne erwarten wir Ihr Kommen, wiederum angeregte Diskussionen und grüssen Sie bis dahin herzlich!

Dr. med. Daniel Borer
Leitender Arzt
Institut für Anästhesiologie
Kantonsspital Winterthur

Prof. Dr. med. Michael Ganter
Direktor
Institut für Anästhesiologie
Kantonsspital Winterthur

Referentinnen und Referenten

PD Dr. med. Urs Karrer
Chefarzt Infektiologie
Kantonsspital Winterthur

Lic.phil.nat. Karin Wäfler
Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten

Dr. med. Vineeta Bansal Zweifel
Oberärztin Infektiologie
Kantonsspital Winterthur

Andreas Hochuli
Leiter Qualitätssicherung
JOWA – die Bäckerei der Migros

Symposium
Update Infektiologie und Hygiene perioperativ

Datum	**Dienstag, 6. Februar 2018**
Ort	**Kantonsspital Winterthur, Aula U1**
Zeit	**16.15–20.00 Uhr**

Moderation Dr. med. Daniel Borer

16.15 Uhr	**Eröffnung des Symposiums** Prof. Dr. med. Michael Ganter
16.20 Uhr	**AmpC, ESBL und Carbapenemasen: das bakterielle ABC für Anästhesie und Intensivmedizin** PD Dr. med. Urs Karrer
17.05 Uhr	**Nationale Strategie Antibiotikaresistenz (StAR): Nur ein One-Health-Ansatz ist zielführend** Lic.phil.nat. Karin Wäfler
17.50 Uhr	**Pause mit Apéro**
18.20 Uhr	**Perioperative Infektionsprävention: no magic bullets** Dr. med. Vineeta Bansal Zweifel
19.05 Uhr	**Lebensmittelsicherheit und Hygiene in der JOWA** Andreas Hochuli
19.50 Uhr	**Diskussion**

Die Veranstaltung wird von der SGAR mit 3 Credits anerkannt.

KANTONSSPITAL WINTERTHUR
Brauerstrasse 15
Postfach 834
8401 Winterthur
Tel. 052 266 21 21
info@ksw.ch
www.ksw.ch

SAVE THE DATE

Weitere Symposien 2018 am Institut für Anästhesiologie:

19. Juni 2018
Blut und Gerinnung

2. Oktober 2018
Big Data in der Anästhesie

jeweils von 16.15 bis 20.00 Uhr

Sponsoren

anandic medical systems
arcomed ag Medical Systems
Baxter
Dräger
ERMED AG
HIM Health Information Management
MSD
Sintetica established 1921
Teleflex

Institut für Anästhesiologie

Dr. med. Daniel Borer
Leitender Arzt

Prof. Dr. med. Michael Ganter
Direktor

Information und Anmeldung
Regina Broger
Sekretariat
Tel. 052 266 27 92

Anmeldung bis spätestens 5. Februar 2018 an:
anaesthesiologie@ksw.ch

AmpC**,** ES**B**L und **C**arbapenemasen:

Das bakterielle **ABC** für Anästhesie und IPS

urs.karrer@ksw.ch

Infektiologie, Spitalhygiene und Mikrobiologie
Kantonsspital Winterthur

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Die postantibiotische Aera

Teil 1

urs.karrer@ksw.ch

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Patient S.M. 1961

Sommerferien 2009 in Zypern

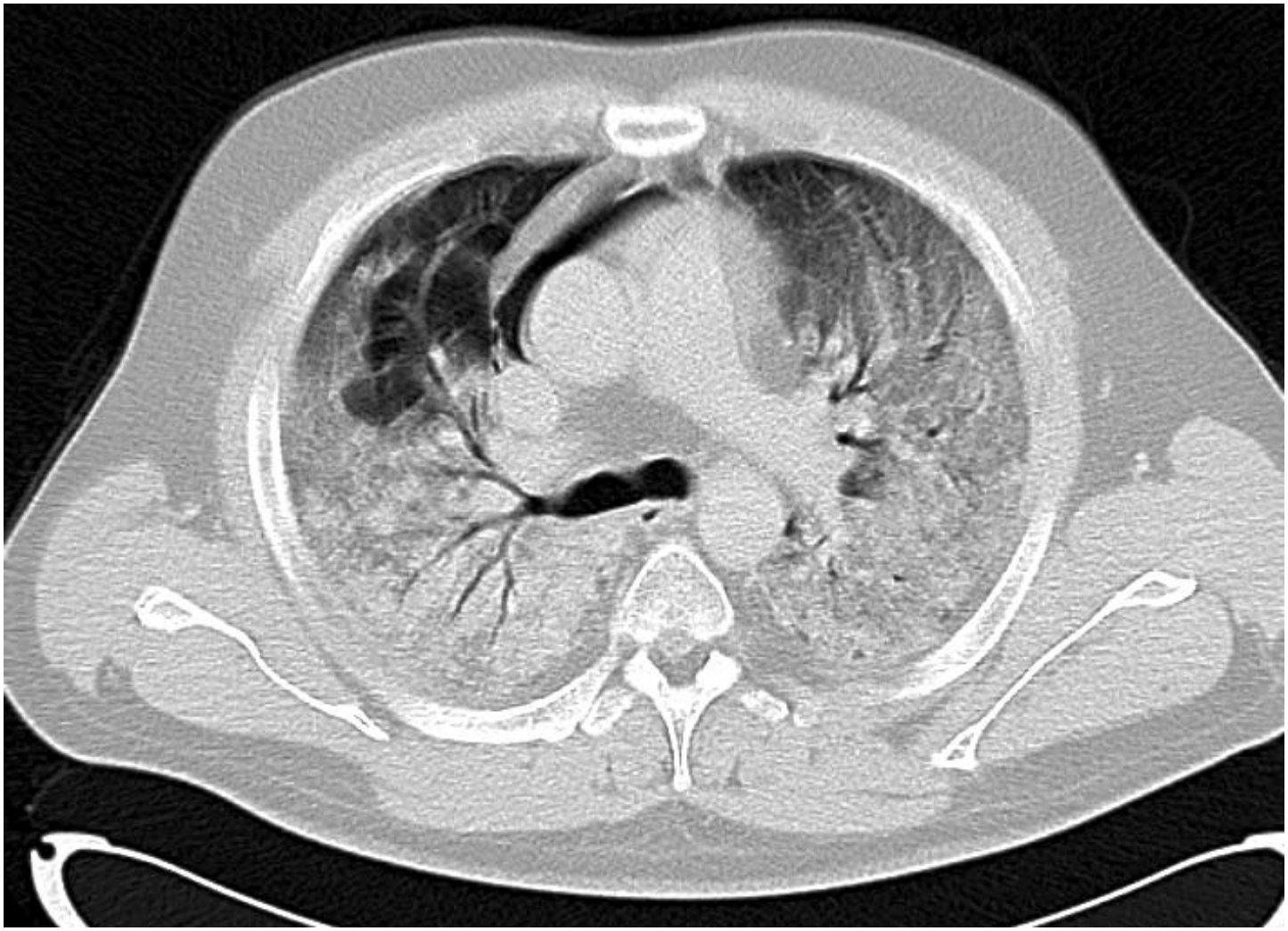
29.6. Hospitalisation bei Husten, Fieber, Atemnot
→ Maskenbeatmung
Nachweis Influenza A H1N1 (‘Schweinegrippe’)

4.7. Intubation und mechanische Beatmung
Breitspektrumantibiotika, Antimykotika

18.7. Repatriierung bei ARDS

Patient S.M. 1961

Patient S.M. 1961



Patient S.M. 1961

Antimikrobielle Eintrittsmedikamente:

Colistin iv.	3 x 3 Mio IE
Meropenem iv.	3 x 2g
Linezolid iv.	2 x 600mg
Caspofungin iv.	1 x 50 mg

(ca. Fr. 1500.- / d)

Bakteriologie Trachealsekret 1

Kulturergebnisse

Acinetobacter species	viel	Keim Nr.	1
Candida species	wenig		
Pseudomonas aeruginosa	wenig	Keim Nr.	2

①

Antibiogramm	Keim Nr. 1	2		1	2
Ampicillin/Amoxicillin	R	R	Cefepime	R	E
Amoxicillin+Clavulansaure	R	R	Gentamicin	-	E
1. Gen. Cephalosporine	R	R	Tobramycin	-	E
Sulfamethoxazol+Trimethoprim	R	R	Gentamicin	R	-
Cefuroxim i.v.	R	R	Tobramycin	R	-
Ciprofloxacin	R	E	Amikacin	R	E
Ceftriaxon	R	R	Imipenem	R	R
Ceftazidim	R	E			

n = normal R = Resistent

v = verm.Mikrom g = gesteigert I = Intermediar

Bakteriologie Trachealsekret 2

Acinetobacter species	viel	Keim Nr. 1	
Candida spezies	wenig		
Klebsiella pneumoniae	viel	Keim Nr. 2	①
methicillin-resist. Staph.aureus	nicht nachweisbar		
Pseudomonas aeruginosa	viel	Keim Nr. 3	

Antibiogramm Keim Nr.	1	2	3		1	2	3
Ampicillin/Amoxicillin	R	R	R	Ceftazidim	R	R	E
Amoxicillin+Clavulansaure	R	R	R	Cefepime	I	R	I
1. Gen. Cephalosporine	R	R	R	Tobramycin	-	-	R
Sulfamethoxazol+Trimethoprim	R	R	R	Gentamicin	E	E	R
Cefuroxim i.v.	R	R	R	Tobramycin	R	R	-
Ciprofloxacin	R	R	R	Amikacin	I	R	R
Ceftriaxon	R	R	R	Imipenem	R	R	E

n = normal R = Resistent
v = verm.Mikrom g = gesteigert I = intermediar

Patient S.M. 1961

Massnahmen und Verlauf:

Strikte Hygienemassnahmen (Isolierung) ab Eintritt

Stopp aller antimikrobiellen Substanzen

22.07. Verlegung auf Normalstation in stabilem Zustand

Patientin W.E., 1942

01.08. Kollaps bei Mobilisation

Verlegung auf Intensivstation bei Sepsis

Bakteriologie Trachealsekret

21.09.2009

Kulturergebnisse

Acinetobacter baumannii/calcoaceticus	viel	Keim Nr. 1
normale Mundflora	massig	

Antibiogramm	Keim Nr. 1		1
Ampicillin/Amoxicillin	R	Ceftazidim	R
Amoxicillin+Clavulansaure	R	Cefepime	R
1. Gen. Cephalosporine	R	Gentamicin	R
Sulfamethoxazol+Trimethoprim	R	Tobramycin	R
Cefuroxim i.v.	R	Amikacin	R
Ciprofloxacin	R	Imipenem	R
Ceftriaxon	R		

n = normal R = Resistent

v = verm.Mikrom g = gesteigert I = Intermediar

Bakteriologie Urin

21.09.2009

Kulturergebnisse

Citrobacter koseri/amalonaticus	>10^5	Keim Nr. 1
Klebsiella pneumoniae	>10^5	Keim Nr. 2

Antibiogramm	Keim Nr. 1	2		1	2
Ampicillin/Amoxicillin	R	R	Ceftriaxon	E	R
Amoxicillin+Clavulansaure	E	R	Ceftazidim	E	R
1. Gen. Cephalosporine	I	R	Tobramycin	E	R
Sulfamethoxazol+Trimethoprim	E	R	Gentamicin	E	E
Cefuroxim-Axetil oral	I	R	Imipenem	E	R
Norfloxacin	E	R	Nitrofurantoin	E	R

n = normal R = Resistent
v = verm.Mikrom g = gesteigert I = intermediar

Patientin W.E.1942

Verlauf:

Langzeitbeatmung

Dauerausscheidung von Carbapenem-resistenter *K. pneumoniae* (KPC) über 1 Jahr

→ Dauerisolierungsmassnahmen

Epidemiologie:

ESBL und Carbapenemasen

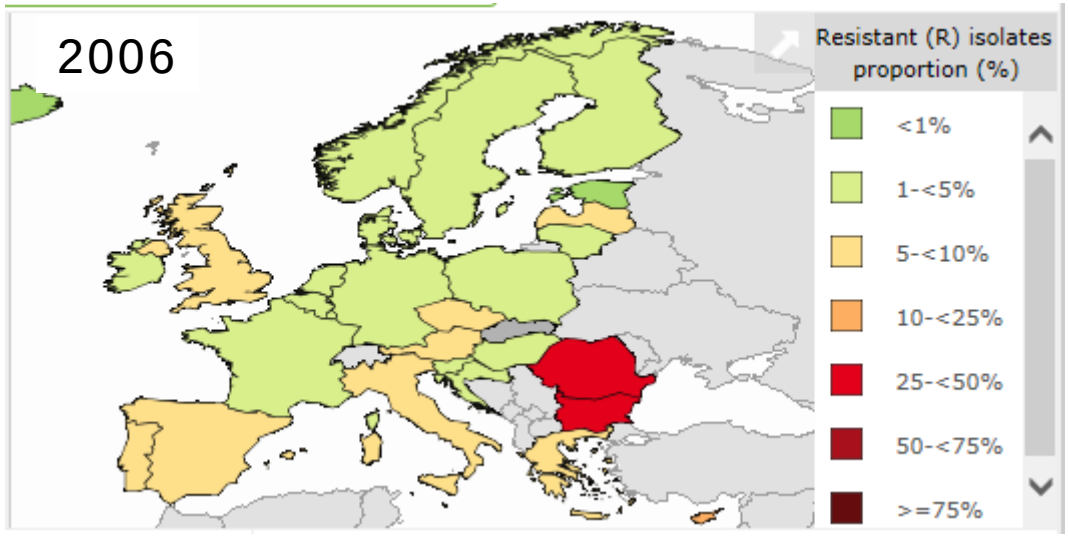
urs.karrer@ksw.ch

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

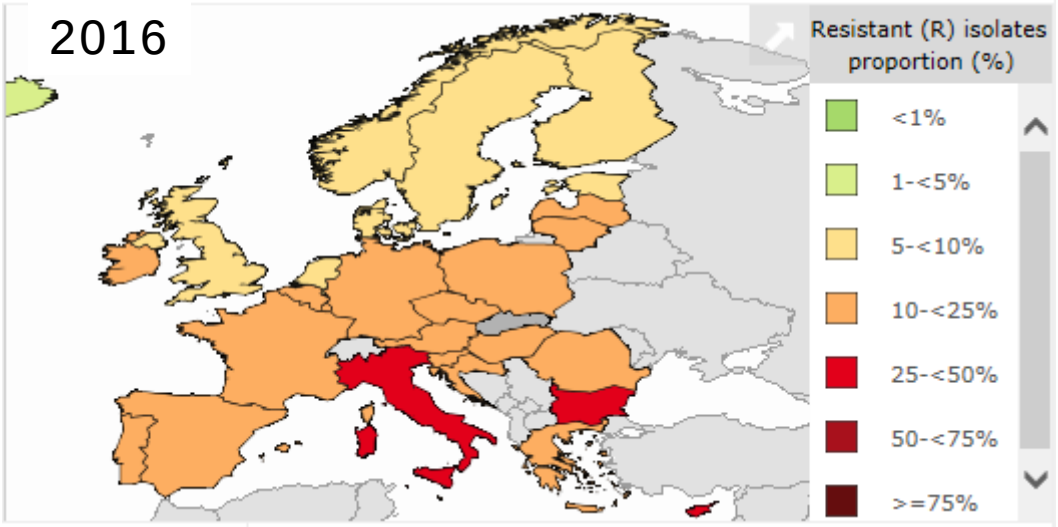
E. coli ESBL in Europa

Schweiz

~1.5%

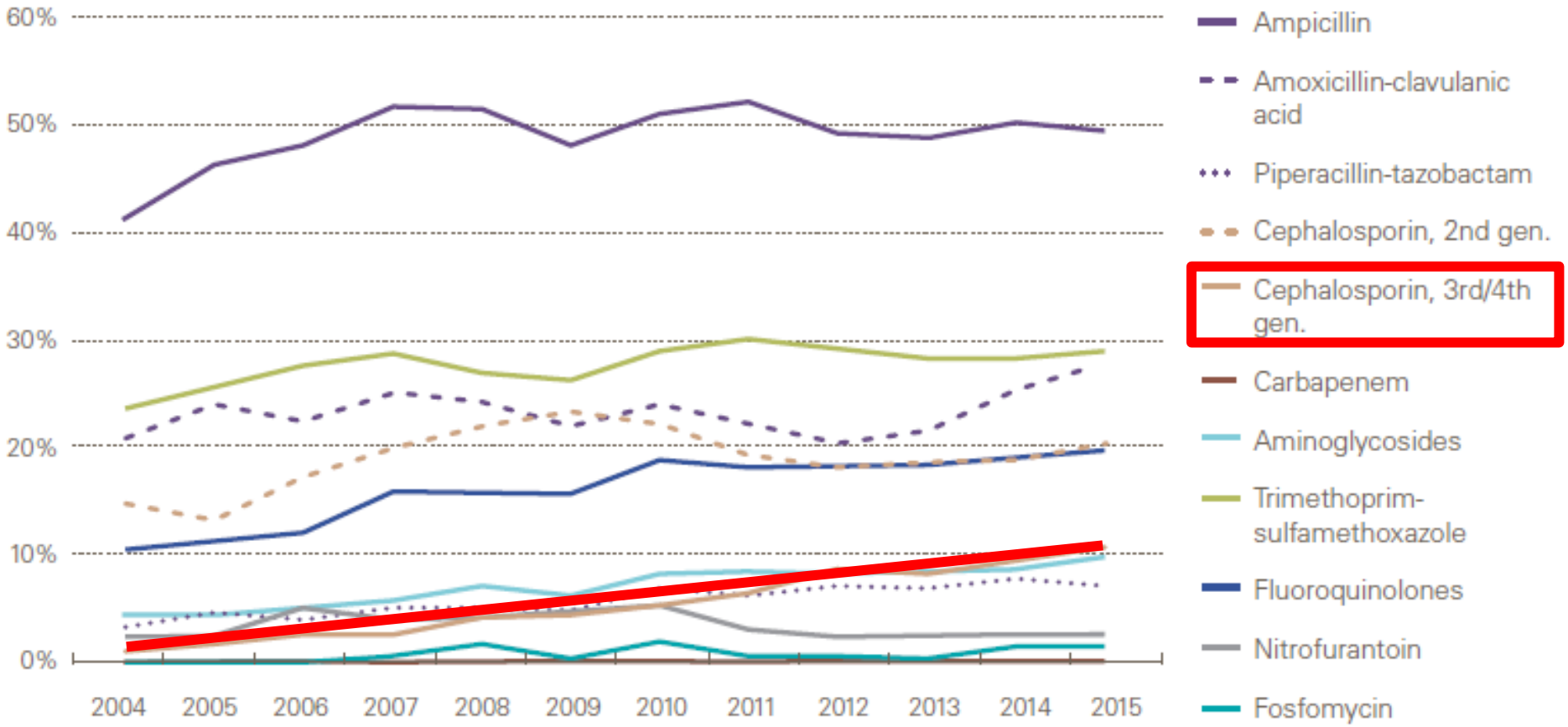


~10%



E. coli in der Schweiz

Figure 7. a: Non-susceptibility rates in invasive *Escherichia coli* isolates in humans between 2004 and 2015.

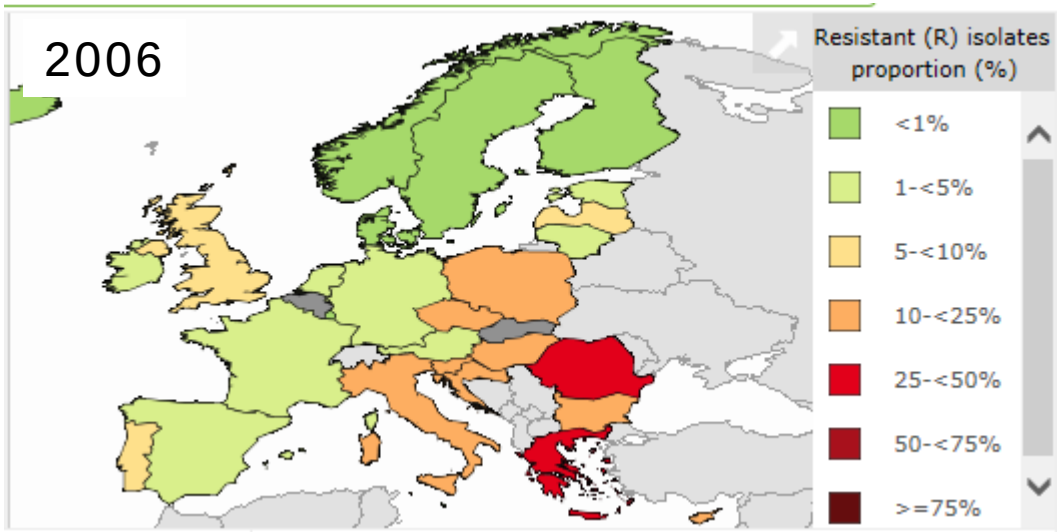


www.anresis.ch

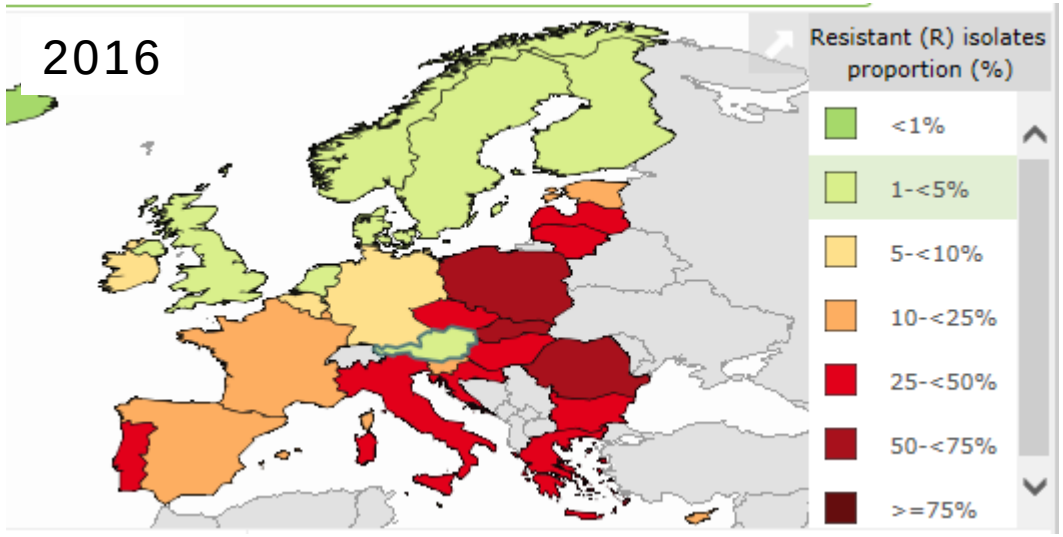
Multiresistente* *K. pneumoniae*

Schweiz

<1%



1-5%

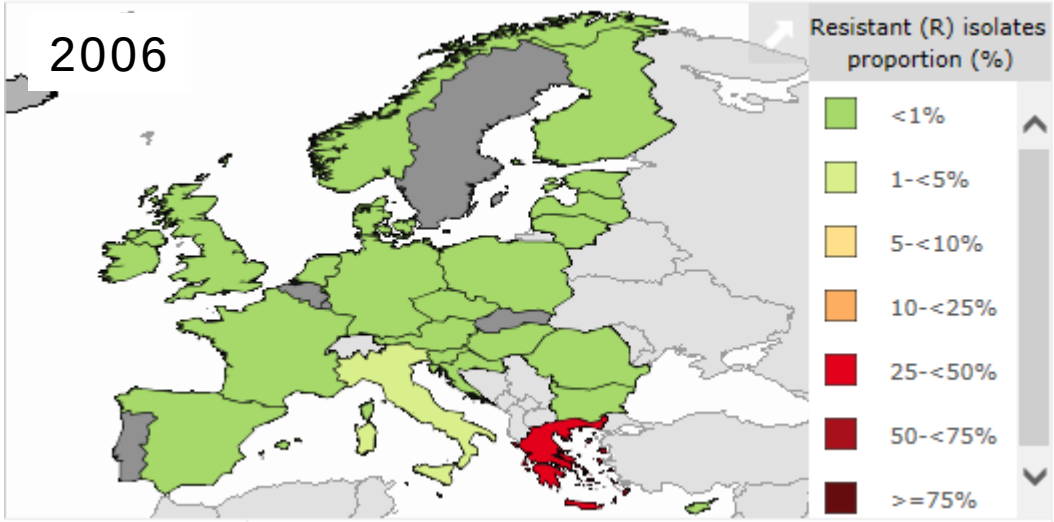


*resistent auf 3. Gen. Cephalosporine, Chinolone und Aminoglycoside

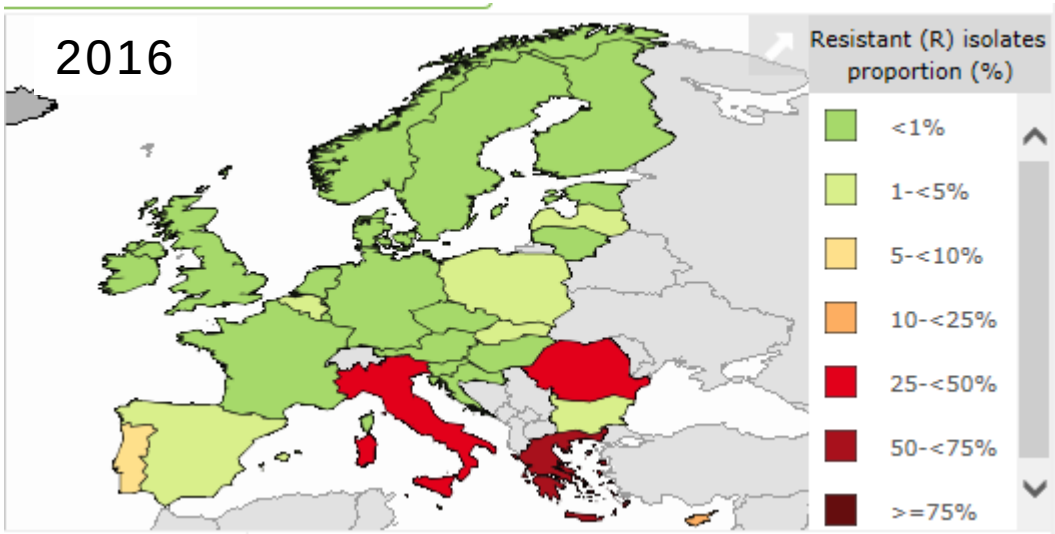
K. pneumoniae mit Carbapenem=R

Schweiz

0%

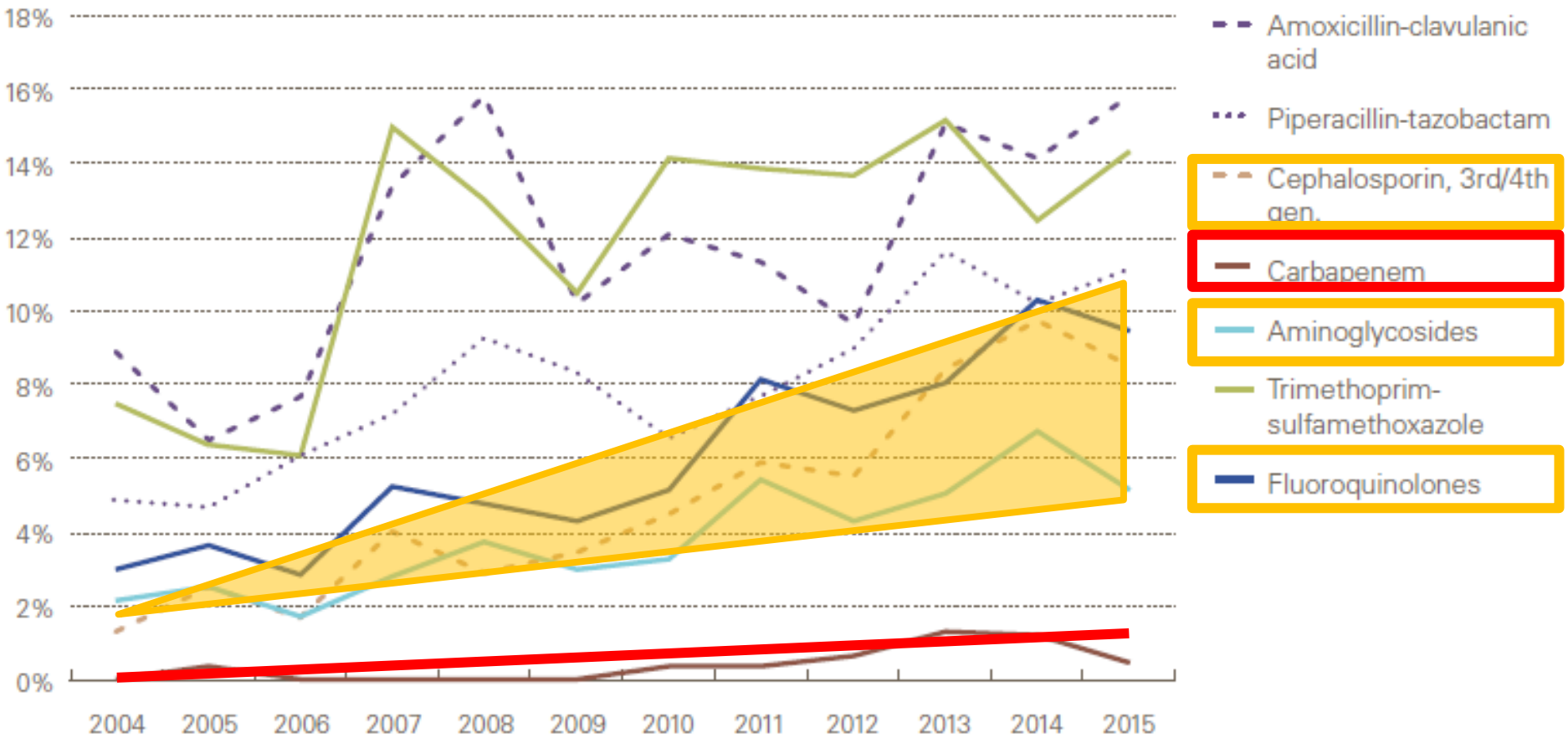


1.4%



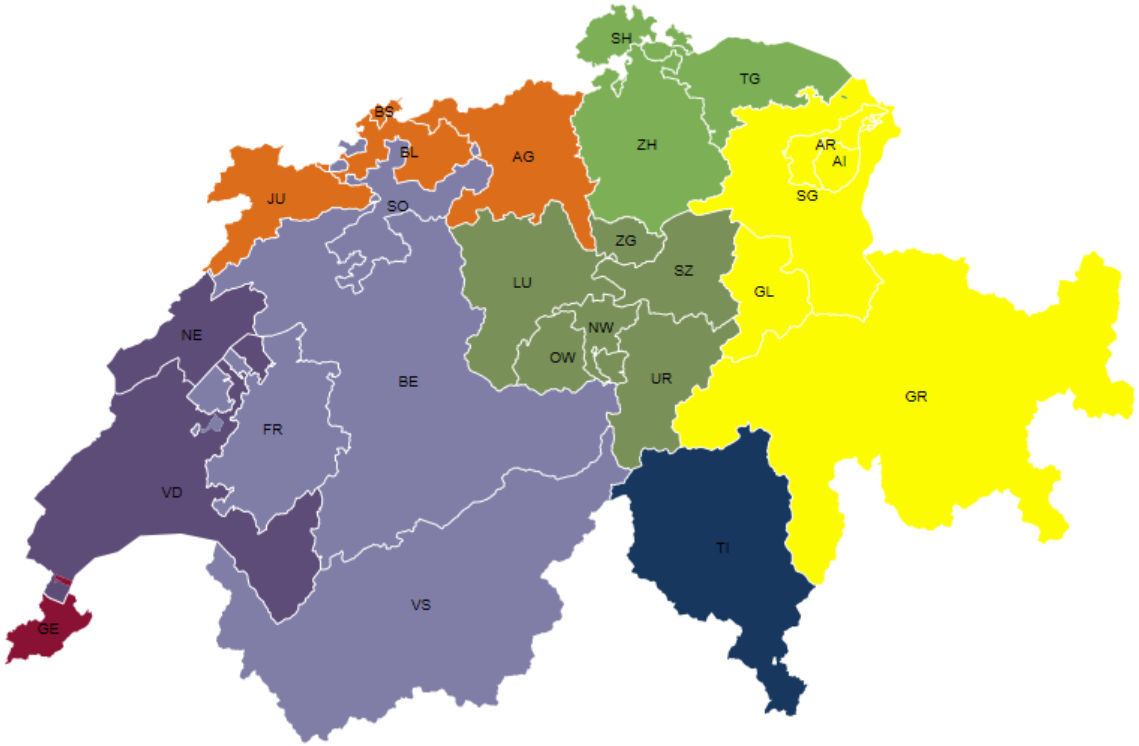
K. pneumoniae in der Schweiz

Figure 7. b: Non-susceptibility rates in invasive *Klebsiella pneumoniae* isolates in humans between 2004 and 2015.



www.anresis.ch

Carbapenemasen in der Schweiz



Switzerland all

	IMP	KPC	NDM	OXA-48	OXA-other	VIM	other	total
E. coli	0	1	8	14	3	0	2	28
K. pneumoniae	0	27	6	12	1	1	7	54
other	0	3	4	2	8	2	1	20
total	0	31	18	28	12	3	10	102

data 2017, last update 3.11.2017

www.anresis.ch

Mikrobiologie:

Empfindlichkeit und Resistenz

urs.karrer@ksw.ch

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Antibiotika und Resistenz

Was heisst Resistenz?

Was bedeutet Empfindlichkeit?

Resistenz- bzw. Empfindlichkeit

Empfindlichkeit =

Wachstumshemmung des Mikroorganismus (visuell ≈99%)

bei einer **Konzentration** der Testsubstanz

innerhalb der therapeutischen Breite

Definition Empfindlichkeit: Breakpoint

<u>Bestimmung traditionell:</u>

Erreger unabhängige Grössen

+

Erreger abhängige Grössen

→ Festlegung eines Schwellenwertes („Breakpoint“) durch nationale Kommittees

(zB Clinical Laboratory Standards Institute CLSI)

Breakpoint:

- ca 1/8 bis 1/4 der maximalen Plasmakonzentration

Definition Empfindlichkeit: Breakpoint

ab 2011 EUCAST:

European **C**ommittee

on **A**ntibiotic **S**usceptibility **T**esting

CH: Antibiotikakommittee der Schweizerischen Gesellschaft für Mikrobiologie

EUCAST

Phenotypic susceptibility testing is based on MIC

MIC

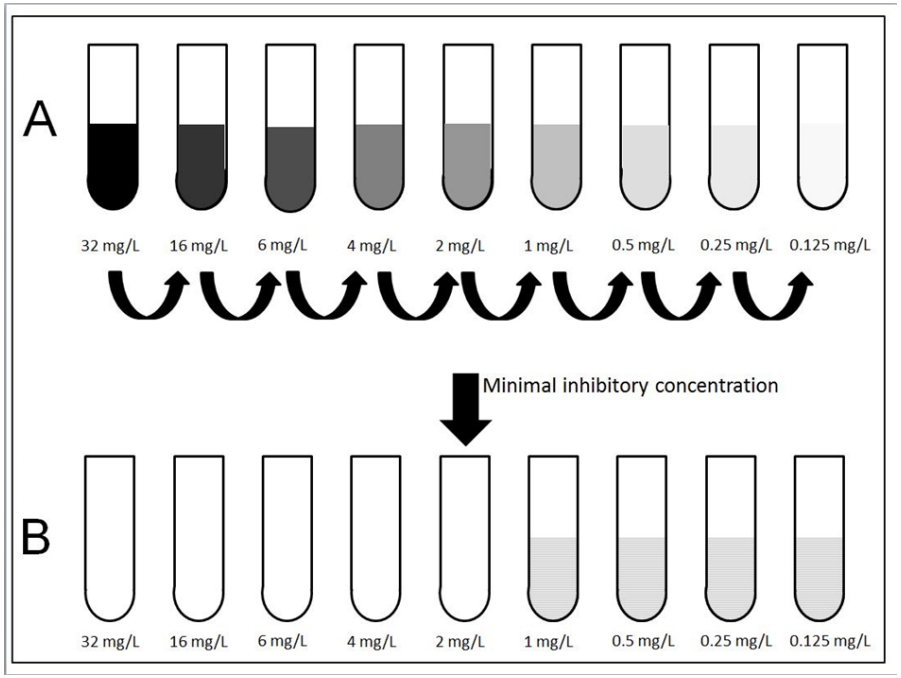
Kahlmeter G. ECCMID 2010

EUCAST-Definition Empfindlichkeit

- **Susceptible** = high likelihood of therapeutic success
- Intermediate = antimicrobial agent activity … with **uncertain therapeutic effect**. … appropriately treated in body sites **where the drugs are concentrated or high dosage** of drug can be used; also indicates a **buffer zone …. preventing technical factors** from causing major errors.
- **Resistant** = high likelihood of therapeutic failure

Minimale Hemmkonzentration (MHK)

Mikrodilution

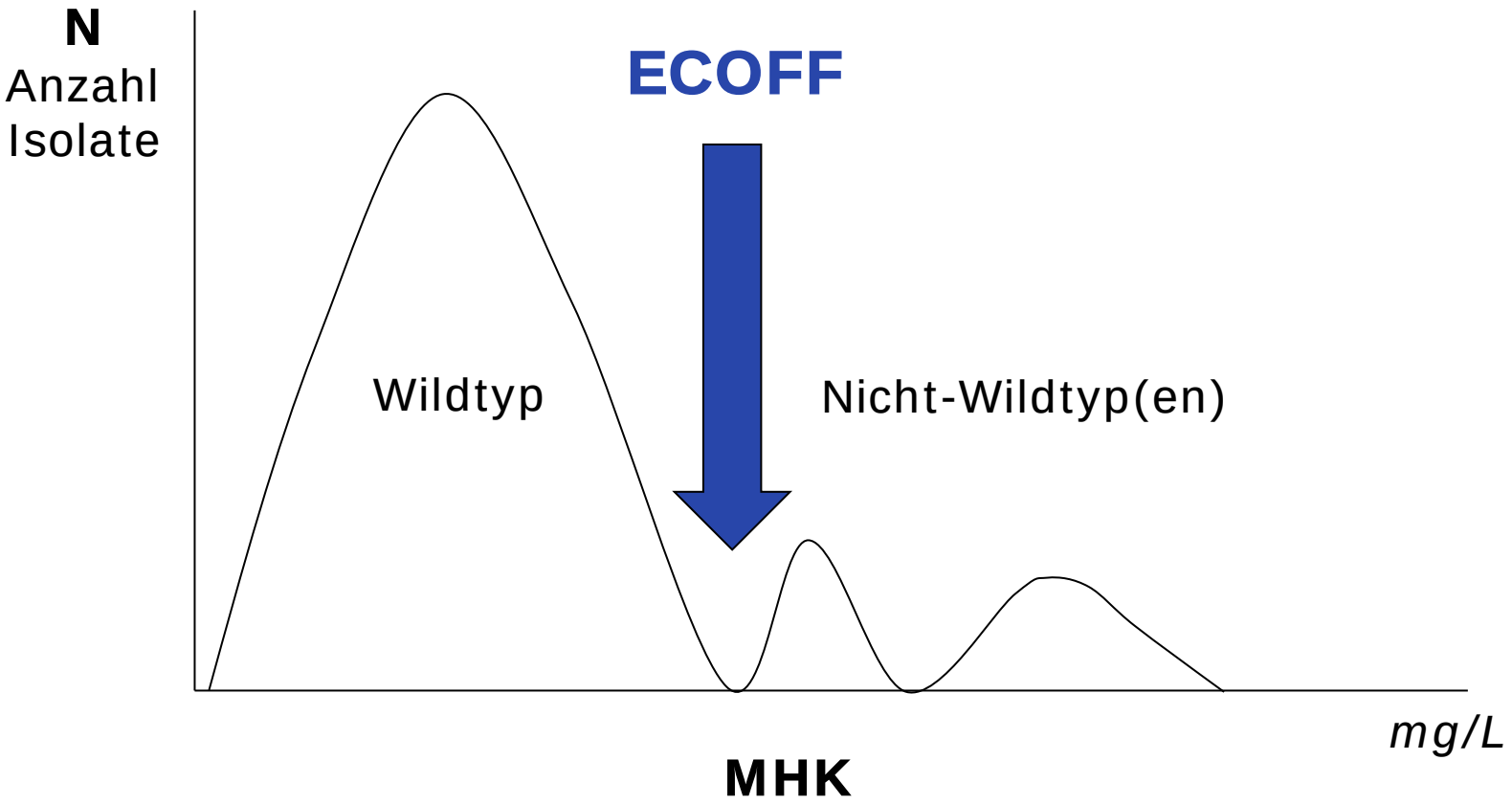


Mikrodilution / E-test:

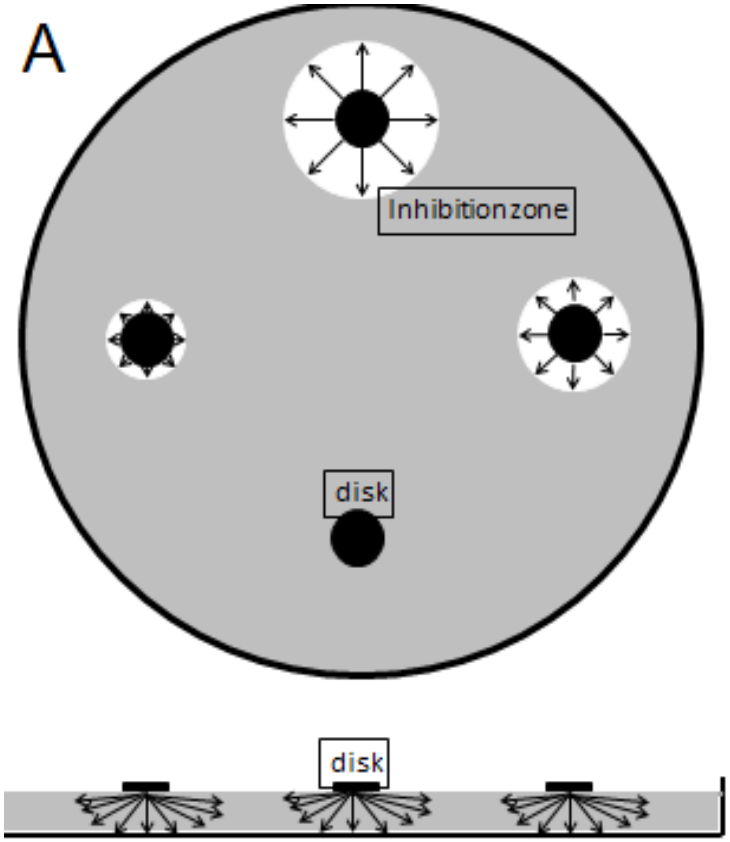
=> Je kleiner die MHK, desto empfindlicher ist der Erreger

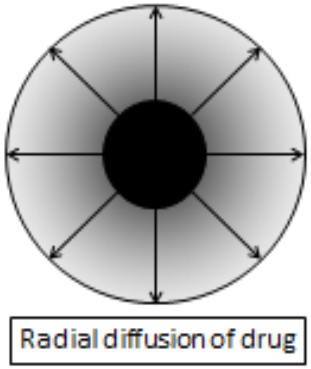
Epidemiologischer cut-off: ECOFF

- Begrenzt die **Wildtyp Population** ‘nach oben’ (keine Resistenz)

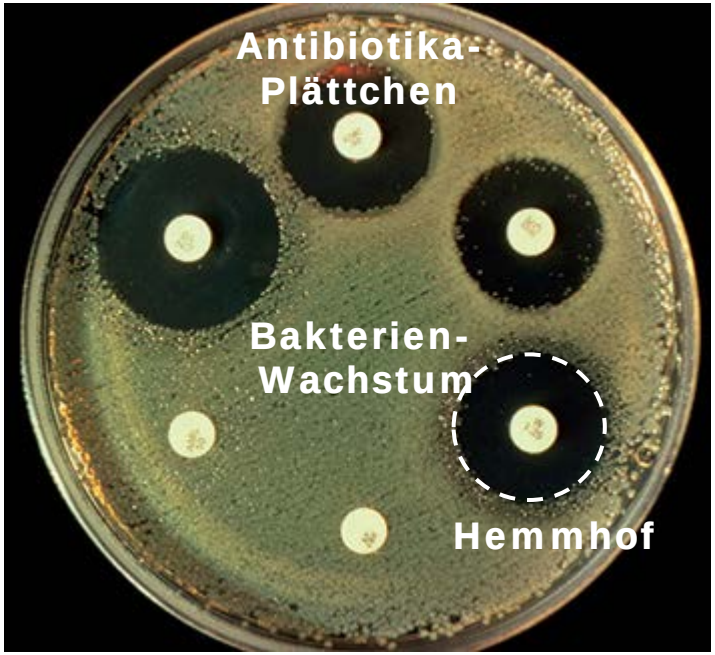


Plättchendiffusion: Kirby-Bauer





Konzentrationsgradient

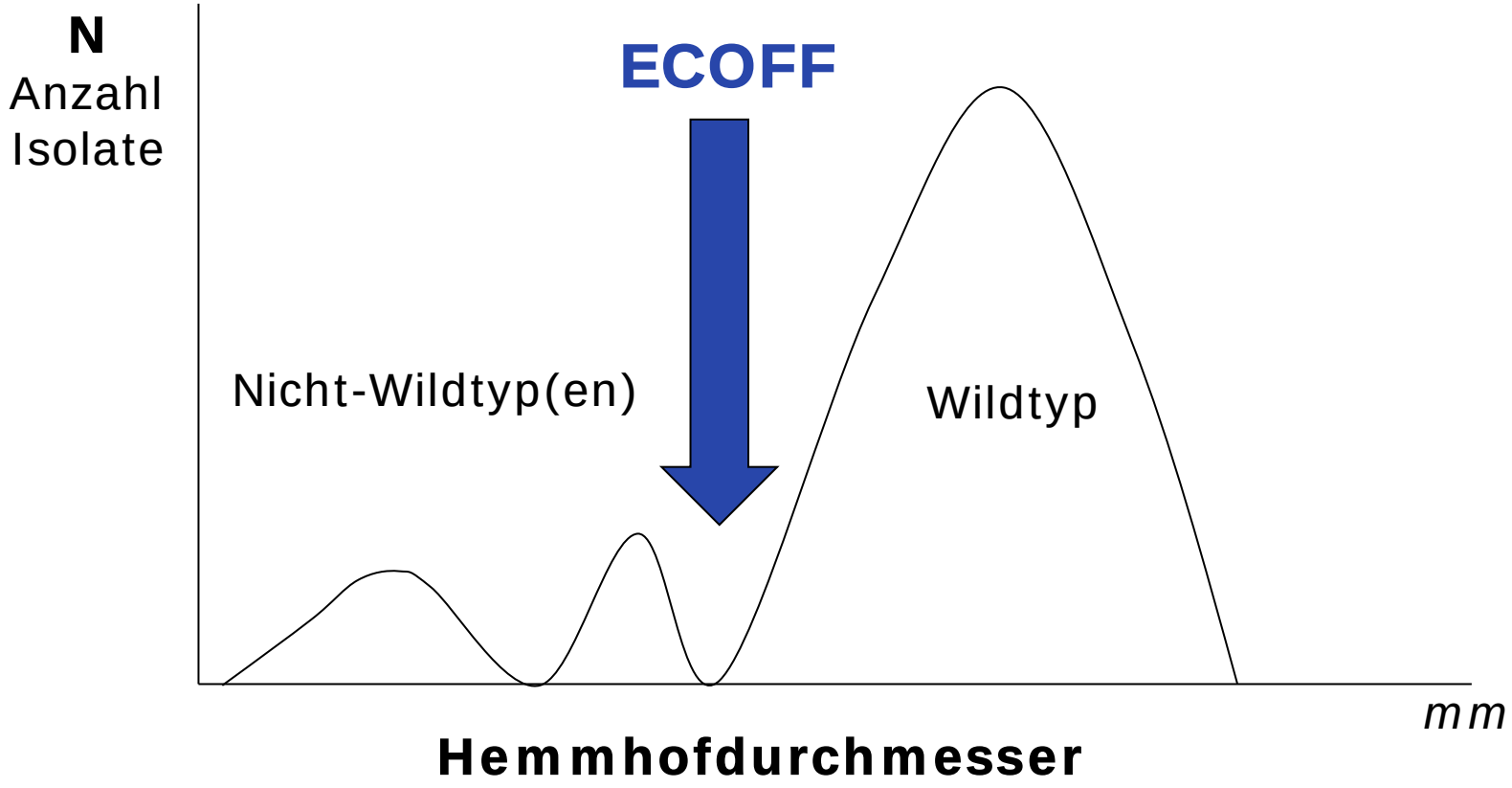


Plättchendiffusionstest:

=> Je grösser der Hemmhof, desto empfindlicher ist der Erreger

Epidemiologischer cut-off: ECOFF

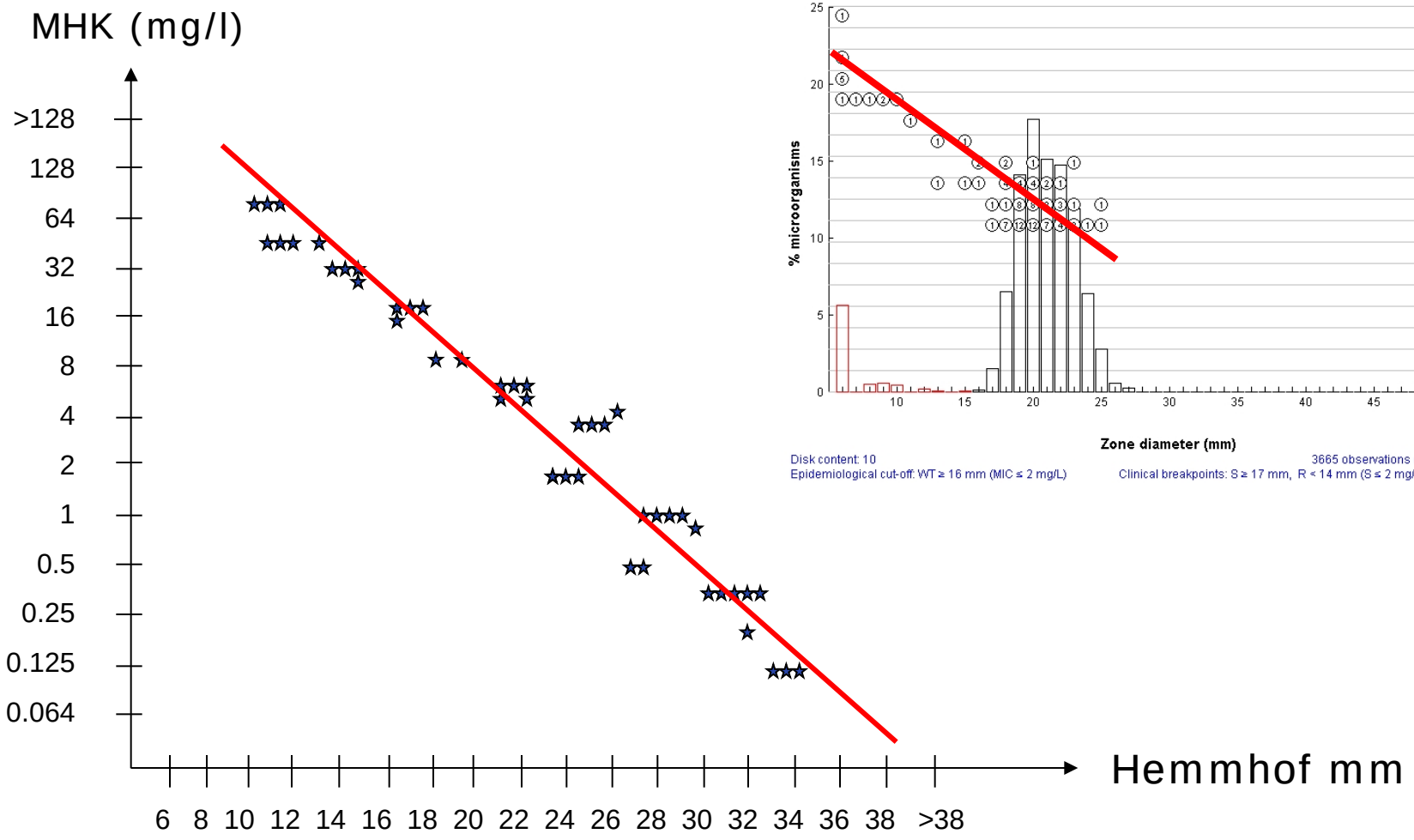
- Begrenzt die **Wildtyp Population** ‘nach unten’ (keine Resistenz)

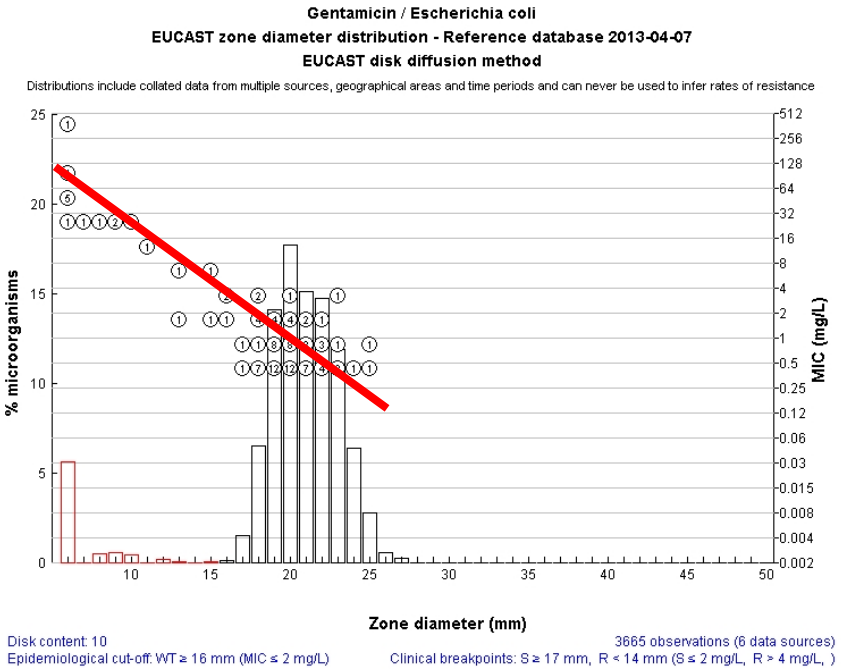


E-test vs Plättchendiffusion

	E-test	**Plättchendiffusion**
Berichterstattung	quantitativ (MHK)	qualitativ (S/I/R)
Eichung / Referenz	Breakpoint; PK/PD	Breakpoint (mm)
Abschätzung Wirksamkeit	ja	Ja, aber...
Arbeitsaufwand	sehr hoch	niedriger
Zeitbedarf	48 – 72h	48h
Kosten	hoch	niedrig
Einsatz	Spezialfälle	Routine

Beziehung MHK - Hemmhof



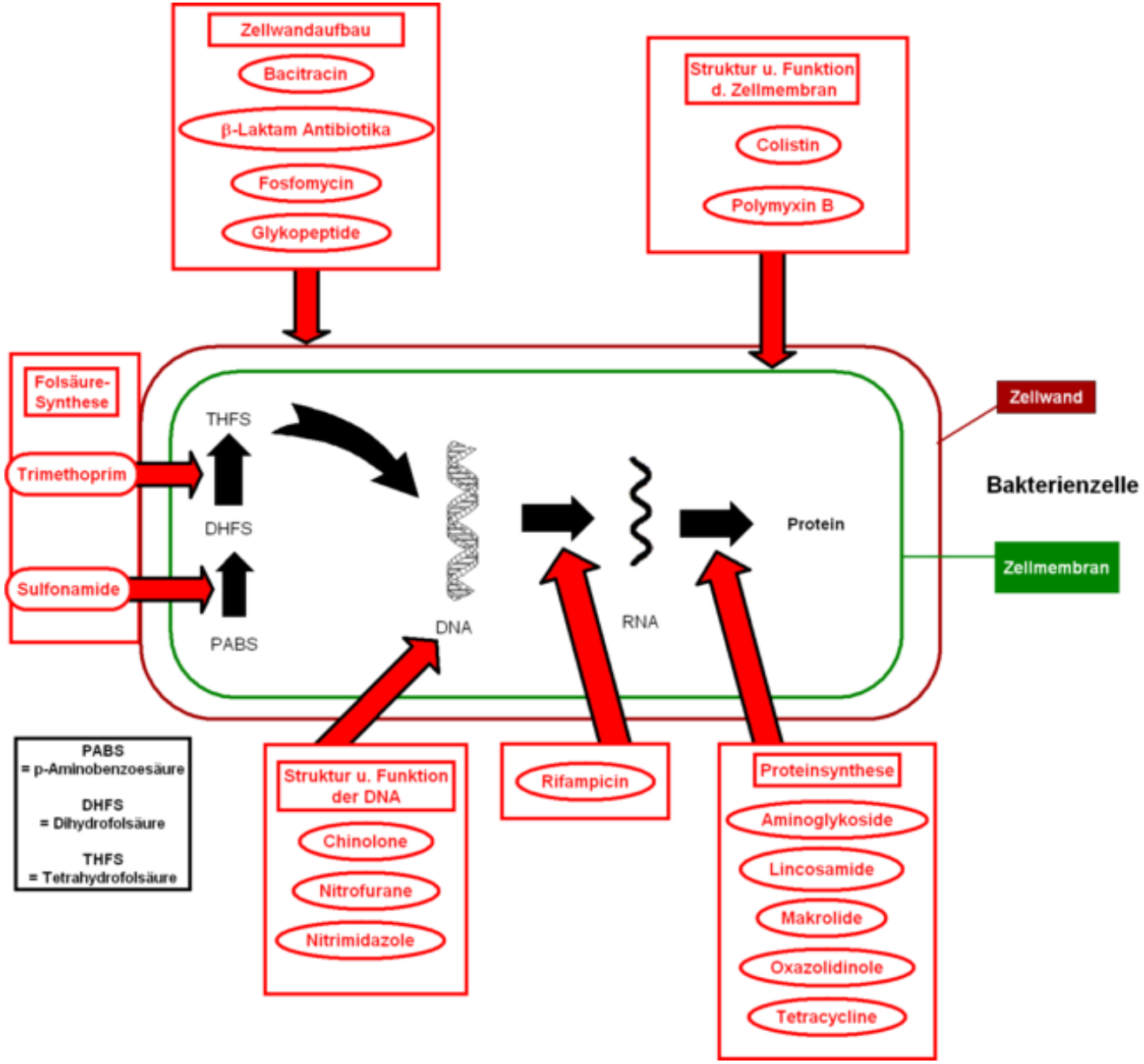


Plättchendiffusionstest

- Sehr gute inverse Korrelation zwischen Hemmhof-durchmesser und MHK für viele Erreger-Antibiotika-Kombinationen
- Kann auch (semi)quantitativ abgelesen werden
- Hemmhofdurchmesser (in mm) / Breakpoint (in mm) ‘Faustregel’:

<1	Resistent oder intermediär
=1	am Breakpoint => knapp empfindlich
>1	Empfindlich
>1.2	gut empfindlich

Bakterielle ‘Achillesfersen‘



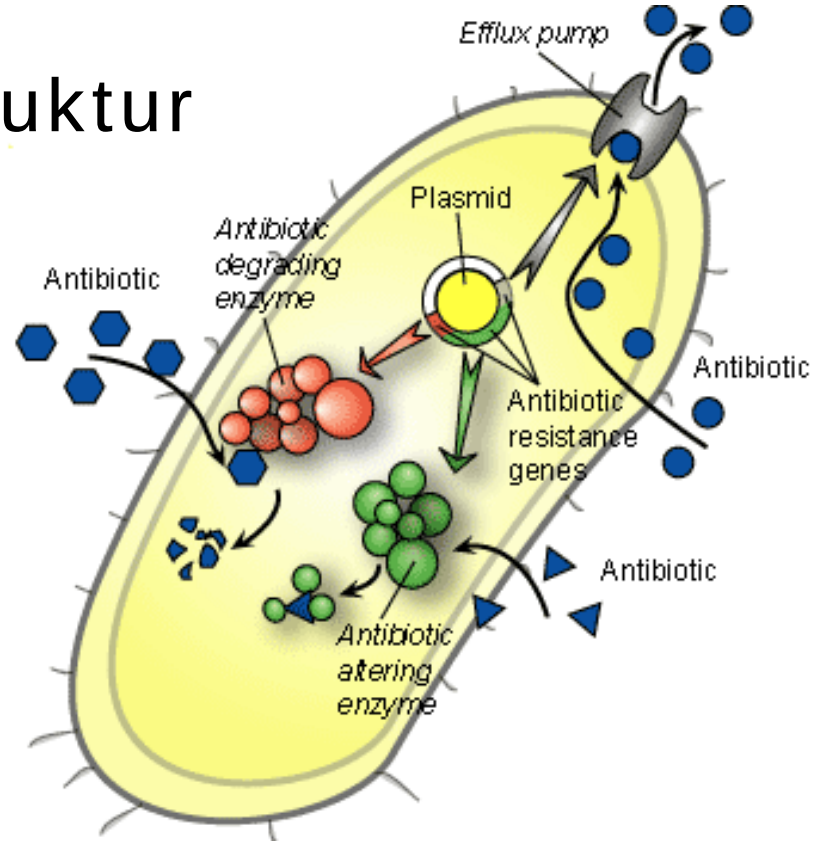
Resistenzmechanismen

Generell gibt es nur 3 Grundmechanismen

1. Enzymatische Inaktivierung

2. Modifizierung der Zielstruktur

3. Influx↓ / Efflux↑



Natürlich oder Erworben

- Resistenzen kommen als **natürliche** (intrinsische) vor

- Oder können **erworben** werden (übertragbare Resistenzen)

Natürliche Resistenzen

- Können durch spezifische **Gene** bedingt sein:
  - *ampC* bei *Enterobacter*, *Citrobacter* etc.
  - *vanC* bei *Enterococcus gallinarum*

- Können durch die **Struktur** der Bakterien bedingt sein:
  - z.B. Penicillinresistenz der Gram-negativen
  - Colistinresistenz der Gram-positiven

Natürlich oder Erworben

- Natürliche Resistenzen sind vorhersehbar durch Identifizierung des Erregers
- Natürliche Resistenzen werden für Identifizierung der Erreger verwendet (Colistin, Vancomycin)
- Viele medizinisch relevante Resistenzen sind übertragbar
- Übertragbare Resistenzen müssen gesucht werden (Hygienemassnahmen)

Übertragbarkeit von Resistenzen

- Transformation

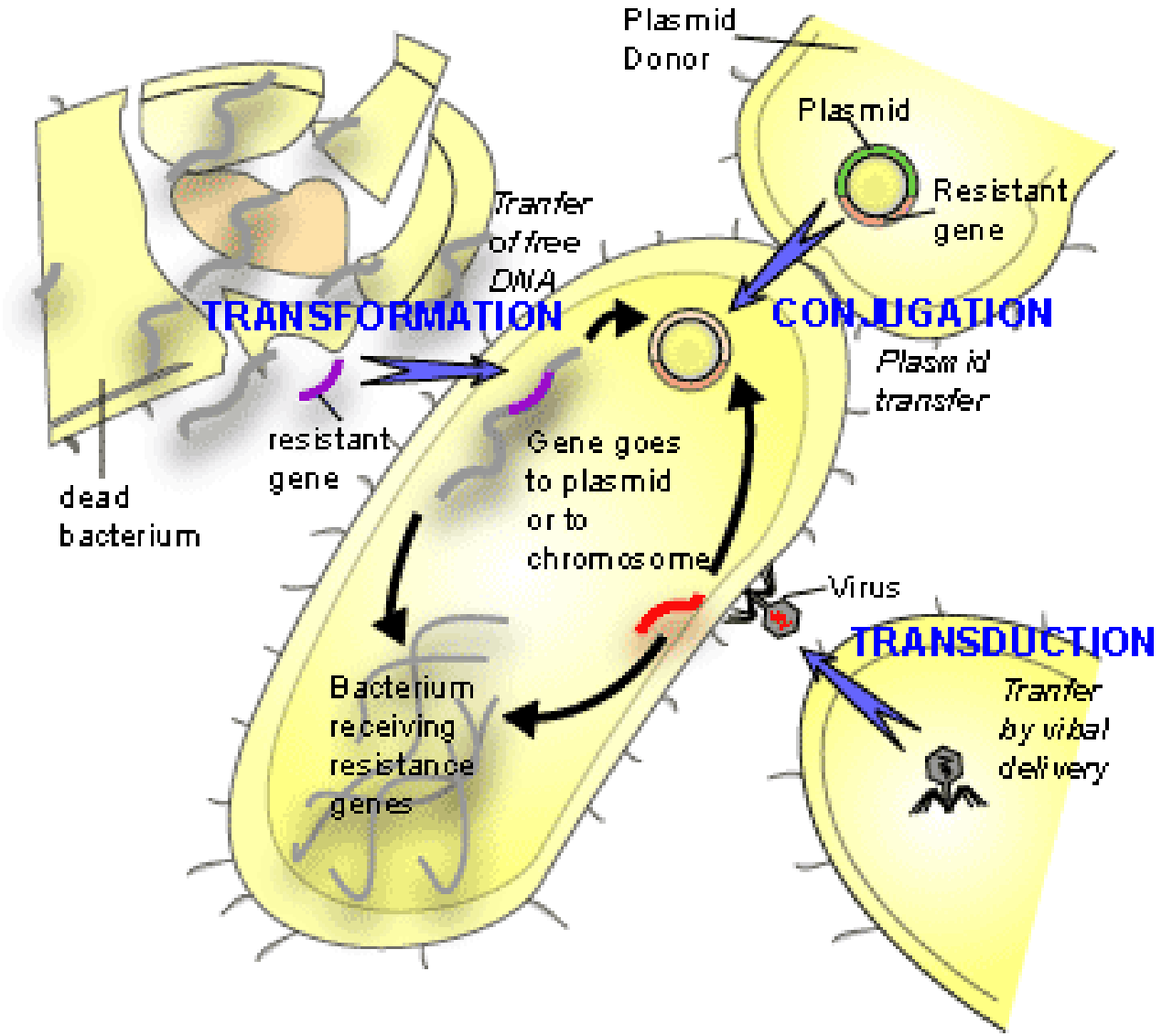
  Pneumokokken

- Konjugation

  ESBL

- Transduktion

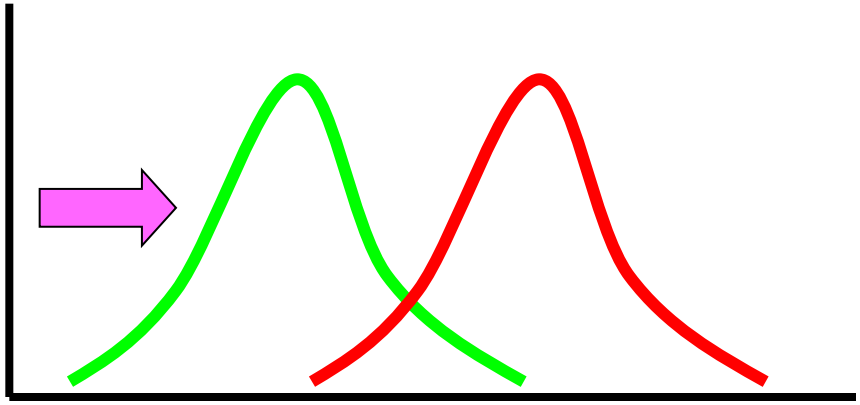
  S. aureus



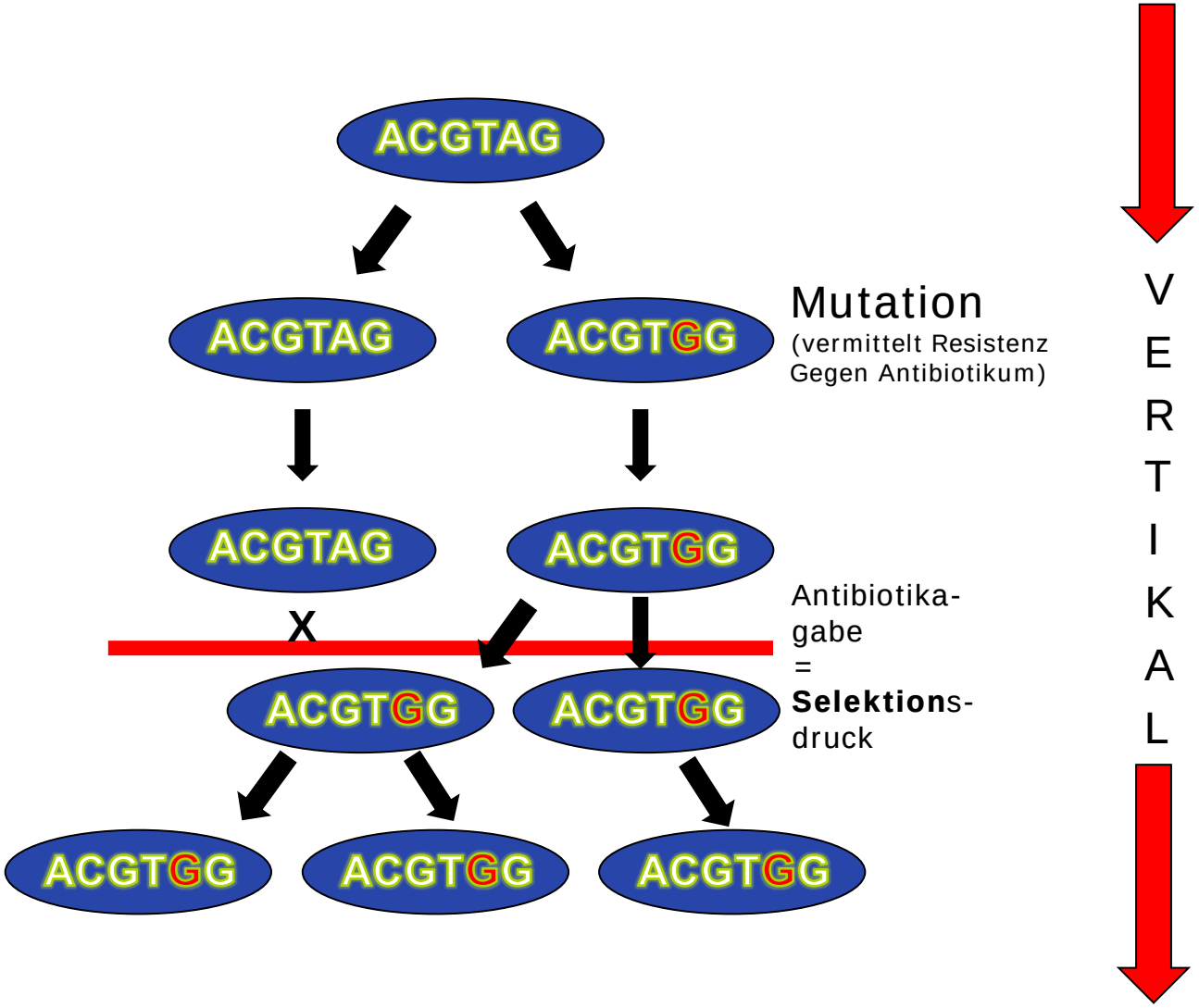
http://biogetopics.files.wordpress.com/2008/11/horizontaltransfer.gif

Bakterien im Sammelfieber

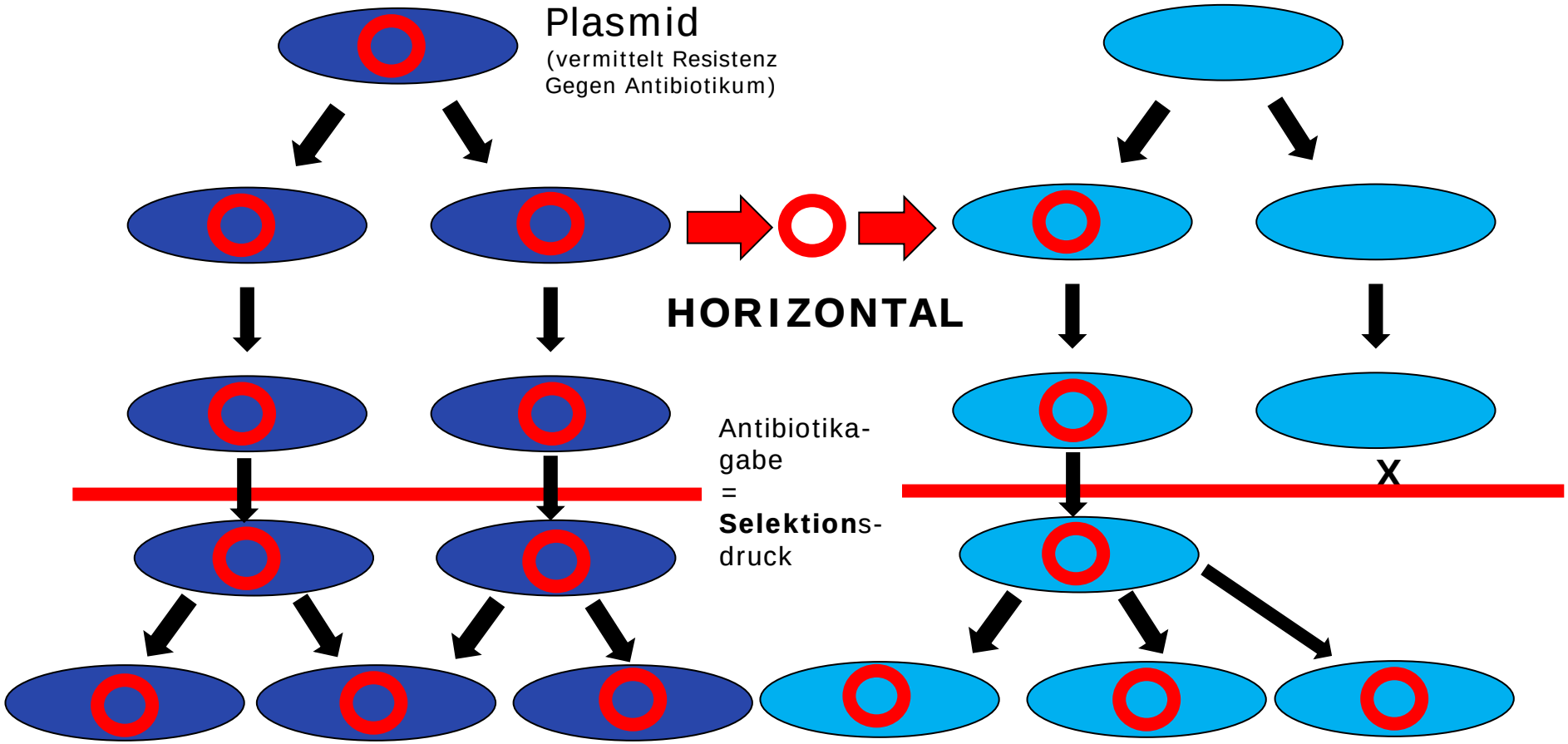
- Bakterien sammeln Resistenz(gene)
- Resistenz ist ein unausweichlicher Evolutionsprozess durch Mutation und Selektion
- Je höher der Selektionsdruck (i.d.R. Antibiotika) desto mehr Resistenzmechanismen erwirbt ein Keim



Gentransfer: vertikal

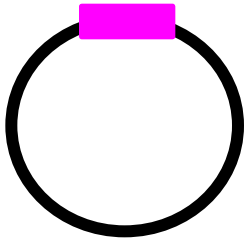


Gentransfer: horizontal



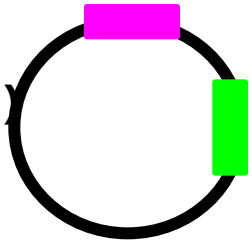
Entstehung eines Multiresistenzplasmids

Plasmid mit *tem* (Beta-Laktamasegen)



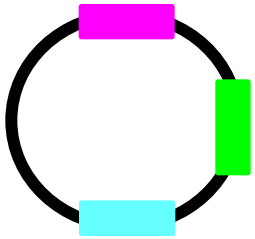
Einbau eines Transposons mit Gen für Tetracyclinresistenz

Plasmid mit *tem* und *tet* (Tetracyclin Resiszenzgen)



Einbau eines Transposons mit Gen für Aminoglycosidresistenz

Plasmid mit *tem*, *tet* und *aph* (Aminoglycosid-Resistenzgen)



Resistenz gegen eine Klasse selektioniert nun auch für Resistenzen gegen andere Klassen!

Resistenzmechanismen bei Gram+

Spezies	Genotyp	Phänotyp	Typ Mechanismus
Staphylokokken	*mec*A	MRSA (PBP2a)	Modifizierte Zielstruktur
Pneumokokken	*pbp*	Penicillin-Resistenz (Mosaiktyp)	Modifizierte Zielstruktur
Staphylokokken Pneumokokken Streptokokken	*erm*	MLS (Makrolid-Lincosamid-Streptogramin) induzierbar / konstitutiv	Enzymatische Inaktivierung
Staphylokokken	*aac, ant, aph*	Aminoglycosidresistenz	Enzymatische Inaktivierung
Staphylokokken Pneumokokken Streptokokken	*gyr*A	Chinolonresistenz	Modifizierte Zielstruktur
Staphylokokken	*bla(x)*	Betalaktamase Penicillinresistenz	Enzymatische Inaktivierung
Enterokokken	*pbp*	Penicillinresistenz (PBP5 bei E. faecium)	Modifizierte Zielstruktur
Enterokokken	*van*ABC...	Vancomycinresistenz (VRE)	Modifizierte Zielstruktur

Resistenzmechanismen bei Gram+

Spezies	Genotyp	Phänotyp	Typ Mechanismus
Staphylokokken	*mec*A	MRSA (PBP2a)	Modifizierte Zielstruktur
Pneumokokken	*pbp*	Penicillin-Resistenz (Mosaiktyp)	Modifizierte Zielstruktur
Staphylokokken Pneumokokken Streptokokken	*erm*	MLS (Makrolid-Lincosamid-Streptogramin) induzierbar / konstitutiv	Enzymatische Inaktivierung
Staphylokokken	*aac, ant, aph*	Aminoglycosidresistenz	Enzymatische Inaktivierung
Staphylokokken Pneumokokken Streptokokken	*gyr*A	Chinolonresistenz	Modifizierte Zielstruktur
Staphylokokken	*bla(x)*	Betalaktamase Penicillinresistenz	Enzymatische Inaktivierung
Enterokokken	*pbp*	Penicillinresistenz (PBP5 bei E. faecium)	Modifizierte Zielstruktur
Enterokokken	*van*ABC...	Vancomycinresistenz (VRE)	Modifizierte Zielstruktur

Resistenzmechanismen bei Gram-

Spezies	Genotyp	Phänotyp	Typ Mechanismus
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*tem, shv*	Einfachere Betalaktamasen	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*tem, shv, ctx, oxa, per,* u.a.	Extended Spectrum Betalaktamasen (ESBL)	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae **Nonfermenter**	*vim, ger* u.a.	Metallo-Betalaktamasen (MBL)	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*dha, cit, fox, ampC,* u.a.	AmpC-Typ Betalaktamasen	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae **Nonfermenter**	*opr*D, *omp*(x), *u.a.*	Membranimpermeabilität	Influx / Efflux
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*gyr*A, *par*C	Chinolonresistenz	Modifizierte Zielstruktur
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*aac, ant, aph*	Aminoglycosidresistenz	Enzymatische Inaktivierung

Resistenzmechanismen bei Gram-

Spezies	Genotyp	Phänotyp	Typ Mechanismus
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*tem, shv*	Einfachere Betalaktamasen	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*tem, shv, ctx, oxa, per,* u.a.	Extended Spectrum Betalaktamasen (ESBL)	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae **Nonfermenter**	*vim, ger* u.a.	Metallo-Betalaktamasen (MBL)	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*dha, cit, fox, ampC,* u.a.	AmpC-Typ Betalaktamasen	Enzymatische Inaktivierung
Enterobacteriaceae **Nonfermenter**	*opr*D, *omp*(x), *u.a.*	Membranimpermeabilität	Influx / Efflux
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*gyr*A, *par*C	Chinolonresistenz	Modifizierte Zielstruktur
Enterobacteriaceae Nonfermenter	*aac, ant, aph*	Aminoglycosidresistenz	Enzymatische Inaktivierung

β-Lactamasen

Molecular class	Trivial name	Examples of families of enzymes
A Serin	Penicillinase	Staphylococcal enzymes
	Broad-spectrum penicillinase	TEM, SHV
	ESBL	TEM, SHV, CTX-M
	Inhibitor-resistant β-lactamase	TEM, SHV
	Carbenicillin-hydrolysing β-lactamase	CARB
	Clavulanic acid-inhibited cephalosporinase	CepA
	Serine carbapenemase	KPC, IMI, SME
B Zink	Metallo-β-lactamase (MBL, carbapenemase)	IMP, NDM, SPM, VIM
C Serin	Cephalosporinase	AmpC
D Serin	Cloxacillinase (may include ESBL or carbapenemase activity)	OXA

AmpC, ESBL & Carbapenemasen

ESBL: Extended spectrum Beta-Lactamase

AmpC: Abkürzung des entsprechenden ‚Gens‘

Carbapenemase: Funktion des Enzyms

Definition: Enzyme von gram-negativen Bakterien, welche verschiedene β-Lactam Antibiotika abbauen können, insb. 2. und 3. Generations-Cephalosporine. Carbapenemasen hydrolysieren meist alle β-Lactame

β-Lactamase Hemmer (Clavulansäure / Tazobactam) sind nicht (zuverlässig) wirksam.

Enterobacteriaceae: ESBL und AmpC

	ESBL	AmpC
Vorkommen	E. coli Klebsiella	Entero- & Citro-bacter, Serratia Morganella
Verbreitung	steigend	± stabil
Genetik	Plasmid	chromosomal
Expression	konstitutiv	induzierbar
Clavulansäure	Hemmung	Induktion
3.Gen. Cephalosporin	unwirksam	< 5 Tage
Cefepime	unsicher	wirksam (95%)
Chinolone, Bactrim®	oft resistent	wirksam (>85%)
Hygienemassnahmen	Kontakt	Standard

Erkennung von Resistenzen

- **Erregeridentifikation (natürliche Resistenzen)**
- Phänotypische Resistenzprüfung:
  - Plättchendiffusionstest
  - Mikrodilutionsautomat (Vitek, Phönix)
  - E-test / MHK-Messung
  - Synergien / Antagonismus
  - selektive Medien / Platten
- Massenspektrometrie (MALDI-TOF)
- Genotypisch:
  - RT-PCR von Resistenzgenen
  - GeneXpert
  - Next-Generation Sequencing (NGS)

Erreger-Identifikation

Biochemische Identifizierung

Bunte Reihe

Enterotube®

API®

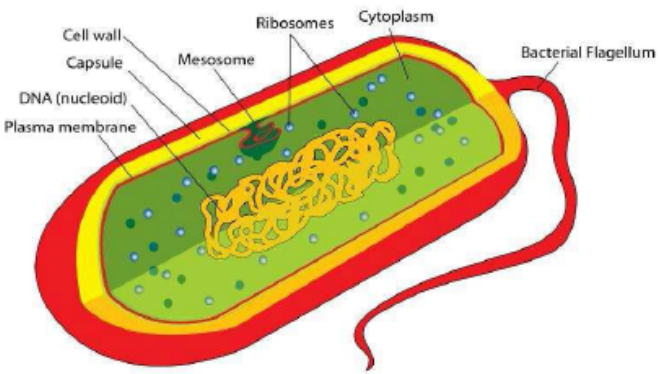
VITEK®

Erreger-Identifikation

MALDI-TOF Massenspektrometrie

(Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight)

- Massensignale von ribosomalen und zytoplasmatischen Proteinen als Marker für die Speziesidentifizierung («molekularer Fingerabdruck»)



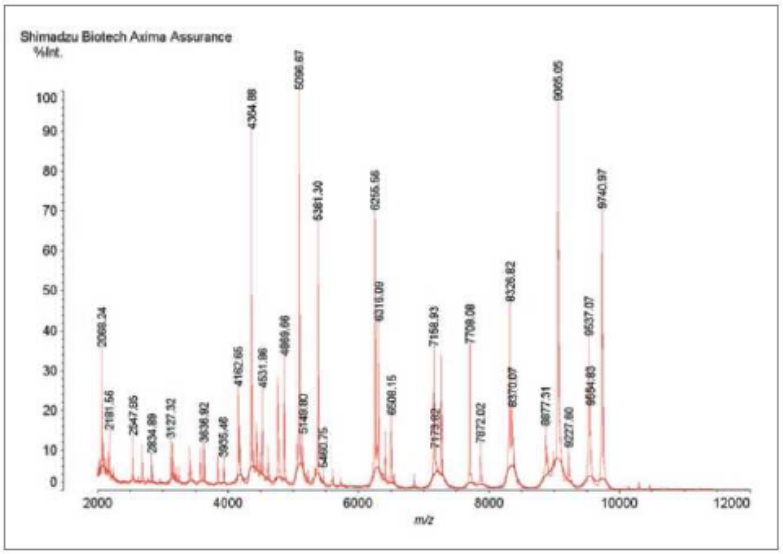
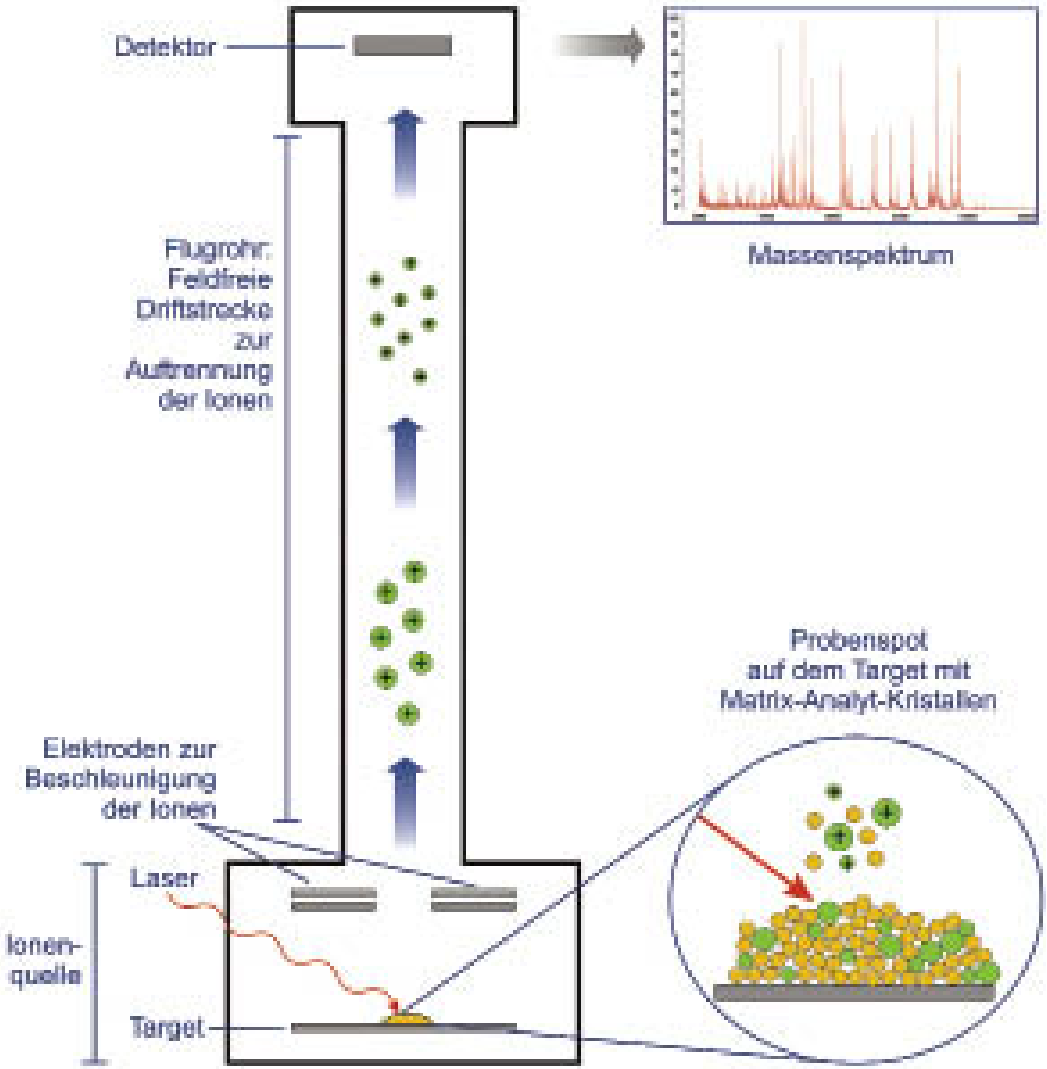


Abb. 2: Massenspektrum eines *Escherichia coli* Stammes.

MALDI-TOF: Prinzip

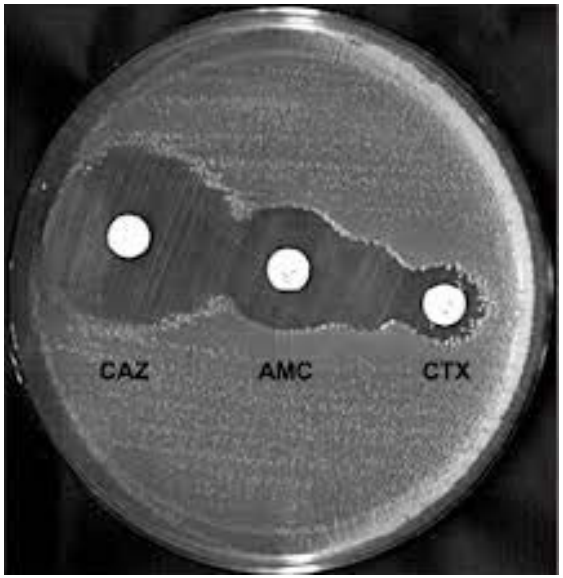


Erkennung von Resistenzen

- Erregeridentifikation (natürliche Resistenzen)
- **Phänotypische Resistenzprüfung:**
  - Plättchendiffusionstest
  - Mikrodilutionsautomat (Vitek, Phönix)
  - E-test / MHK-Messung
  - *Synergien / Antagonismus*
  - *selektive Medien / Platten*
- Massenspektrometrie (MALDI-TOF)
- Genotypisch:
  - RT-PCR von Resistenzgenen
  - GeneXpert
  - Next-Generation Sequencing (NGS)

Nachweis von ESBL und AmpC

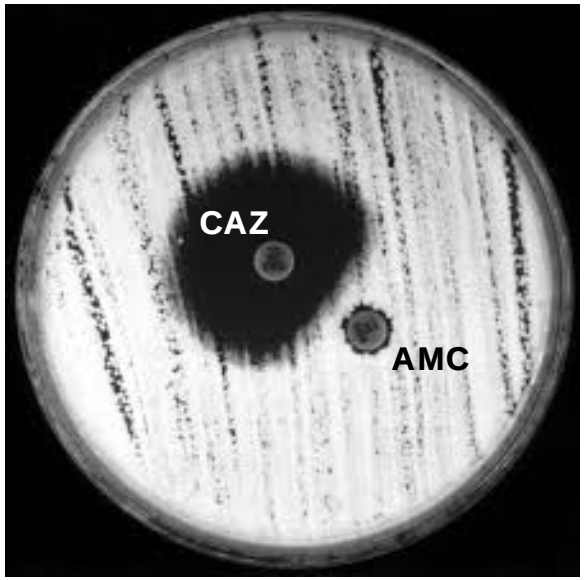
Synergie



Clavulansäure hemmt ESBL des Bakteriums
=> sichtbare Synergie zwischen Amoxi/Clav und Cefotaxim / Ceftazidim

=> ESBL-Verdacht

Antagonismus



Clavulansäure induziert AmpC des Bakteriums
=> sichtbarer Antagonismus zwischen Amoxi/Clav und Ceftazidim

=> AmpC-Verdacht

Erkennung von Resistenzen

- Erregeridentifikation (natürliche Resistenzen)
- Phänotypische Resistenzprüfung:
  - Plättchendiffusionstest
  - Mikrodilutionsautomat (Vitek, Phönix)
  - E-test / MHK-Messung
  - Synergien / Antagonismus
  - selektive Medien / Platten
- Massenspektrometrie (MALDI-TOF)
- **Genotypisch:**
  - **RT-PCR von Resistenzgenen**
  - **GeneXpert**
  - **Next-Generation Sequencing (NGS)**

DNA-basierte Erreger- / Resistenzdiagnostik

Nanosphere Verigene System

PCR-Vollautomat

Keimidentifikation

Molekulare Resistenzmarker

- CTX-M
- OXA-48
- NDM
- KPC
- VIM
- IMP

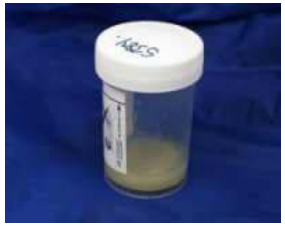
Probe: pos. Blutkultur

Zeitbedarf: ca 3h

12 – 24h

Detektion ab Direktmaterial

GeneXpert® System



Resultat: 50 Min -1h 30 Min

GeneXpert für Resistenz

GeneXpert® Test	Nachweis von
Xpert® MRSA/SA	MRSA/*S. aureus*
Xpert® EV	Enteroviren (Meningitis)
Xpert® Flu	Influenza A, Influenza B, pandemic strain 2009 H1N1
Xpert® CT/NG	*C. trachomatis* /*N. gonorrhoeae*
Xpert® vanA/vanB	*van* A/*van* B Resistenzgen bei Enterokokken
Xpert® BA 4-Plex	*B. anthracis*
Xpert® HemosIL FII&FV	Factor II und Factor V Alleles
Xpert® BCR-ABL	BCR-ABL Oncogene (CML, ALL)
Xpert® GBS	Gruppe-B-Streptokokken
Xpert® MTB/RIF	*M. tuberculosis* -Komplex/Rifampicin Resistenzmutationen
Xpert® C. difficile	*C. difficile*
Xpert Carba-R®	KPC, NDM, IMP, VIM, OXA-48 (in Entwicklung)

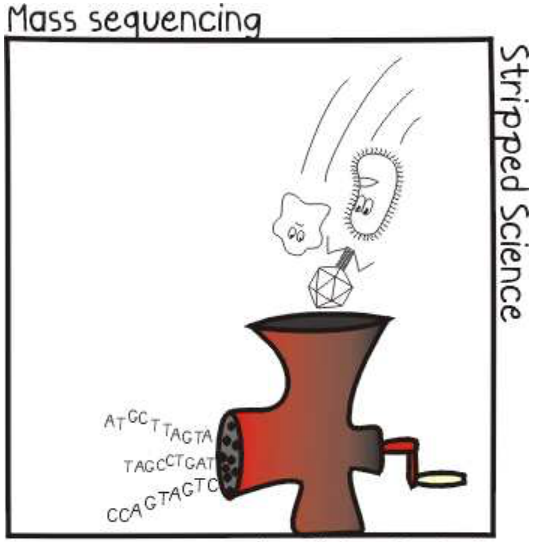
phänotypisch - genotypisch

	phänotypisch	**genotypisch**
Zeitaufwand	langsam (>48h)	sehr schnell (<2h)*
Informationsgehalt	breit	gezielt
Interpretation	direkt	via Datenbank
Einsatz	Routine / Screening	Bestätigung hoher Verdacht
Arbeitsaufwand	hoch	niedriger
Materialkosten	niedriger	hoch

* falls ab Direktmaterial möglich

Next Generation Sequencing

NGS in der Mikrobiologie



Verbleibende Therapieoptionen?

	leicht (UTI)	**schwer** (Sepsis)
AmpC	Cotrimoxazol Chinolon	Cefepime -> Chinolon Carbapenem (Ertapenem erst nach R-Test)
ESBL	Fosfomycin Nitrofurantoin	Carbapenem Pip/Taz + Ag (Tigecyclin + Ag)
Carbape-nemase	Fosfomycin	Colistin, Tigecyclin, Aztreonam, Ag, Fosfomycin (i.v.) (insb. Kombinationen)

Neue Antibiotika: Holy grail?

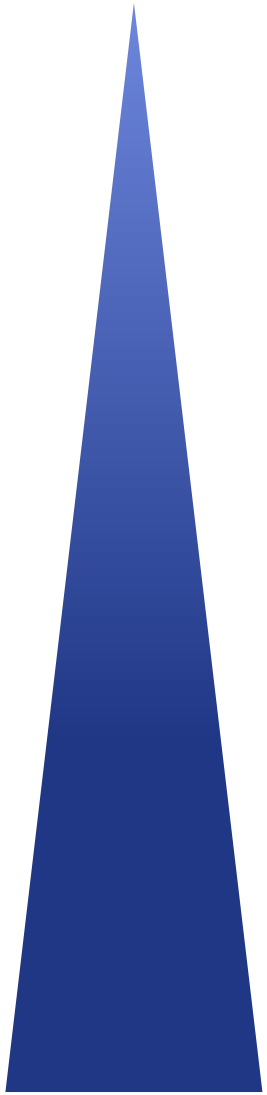
- Ceftobiprol (Zevtera®):
  - wirksam gegen MRSA(!), Enterokokken und AmpC
  - nicht gegen ESBL oder Carbapenemase-Bildner
  - Ind: CAP und nosokomiale Pneumonie (nicht VAP)
- Ceftarolin (Zinforo®):
  - wirksam gegen MRSA und Enterokokken
  - nicht gegen AmpC, ESBL oder Carbapenemase-Bildner
  - Ind: komplizierte Haut- / Weichteilinfektionen; CAP
- Ceftolozan / Tazobactam (Zerbaxa®):
  - wirksam gegen AmpC und ESBL (und Pseudomonas)
  - nicht gegen Carbapenemase-Bildner (S. aureus, Enterokokken)
  - Ind: komplizierte Abdominalinfektionen und UTI
- Ceftazidim / Avibactam (FDA):
  - wirksam gegen AmpC, ESBL und KPC (und Pseudomonas)
  - nicht gegen Metallo-Carbapenemasen (NDM, VIM) oder Oxa48
  - whs Ind: komplizierte Abdominalinfektionen und UTI

Beta-Laktam Ping-Pong

„einfache“ Beta-Laktamase = **BL**	S. aureus BL	Penicilline	1940-50er	Breitspekrumpenicilline, 1. Gen. Cephalosporine
Breitspektrum-Betalaktamasen = **BSBL**	TEM-1/2 SHV-1	Penicilline 1. Gen. Cephalosporine	1960-70er	2. Gen Cephalosporine
erste mutierte Breitspektrum-Betalaktamasen (BSBL)	TEM-26	Penicilline 1. Gen. Cephalosporine 2. Gen. Cephalosporine	1970-80er	3. Gen. Cephalosporine Inhibitorkombinationen
Extendend Spectrum Betalaktamasen (**ESBL**) mutiert aus BSBL	TEM-3 SHV-5	Penicilline 1. Gen. Cephalosporine 2. Gen. Cephalosporine 3./4. Gen Cephalosporine	1980-90er	Carbapeneme 4. Gen. Cephalosporine
Breitspektrum-Betalaktamasen (BSBL) Inhibitor-resistent (IRT)	TEM-1/2 IRT	Penicilline 1. Gen. Cephalosporine 2. Gen. Cephalosporine Inhibitorkombinationen (z.B. Augmentin)	1990-2000er	
Carbapenemasen	NDM-1 KPC OXA-48	Penicilline 1.-4. Cephalosporine Inhibitorkombinationen (z.B. Augmentin) Carbapeneme	1990er-2000er	**???**

Resistenzdruck: Was tun?

Ampicillin/Amoxicillin	E
Amoxicillin+Clavulansäure	E
Sulfamethoxazol+Trimethoprim	E
Cefuroxim	E
Ciprofloxacin	E
Ceftriaxon	E
Ceftazidim	E
Cefepime	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Imipenem	E
Piperacillin+Tazobactam	E
Ertapenem	E



Resistenzdruck: W

- Schnellere Identifikati
- Schnellere Empfi
- (Semi)quan
- Kluge

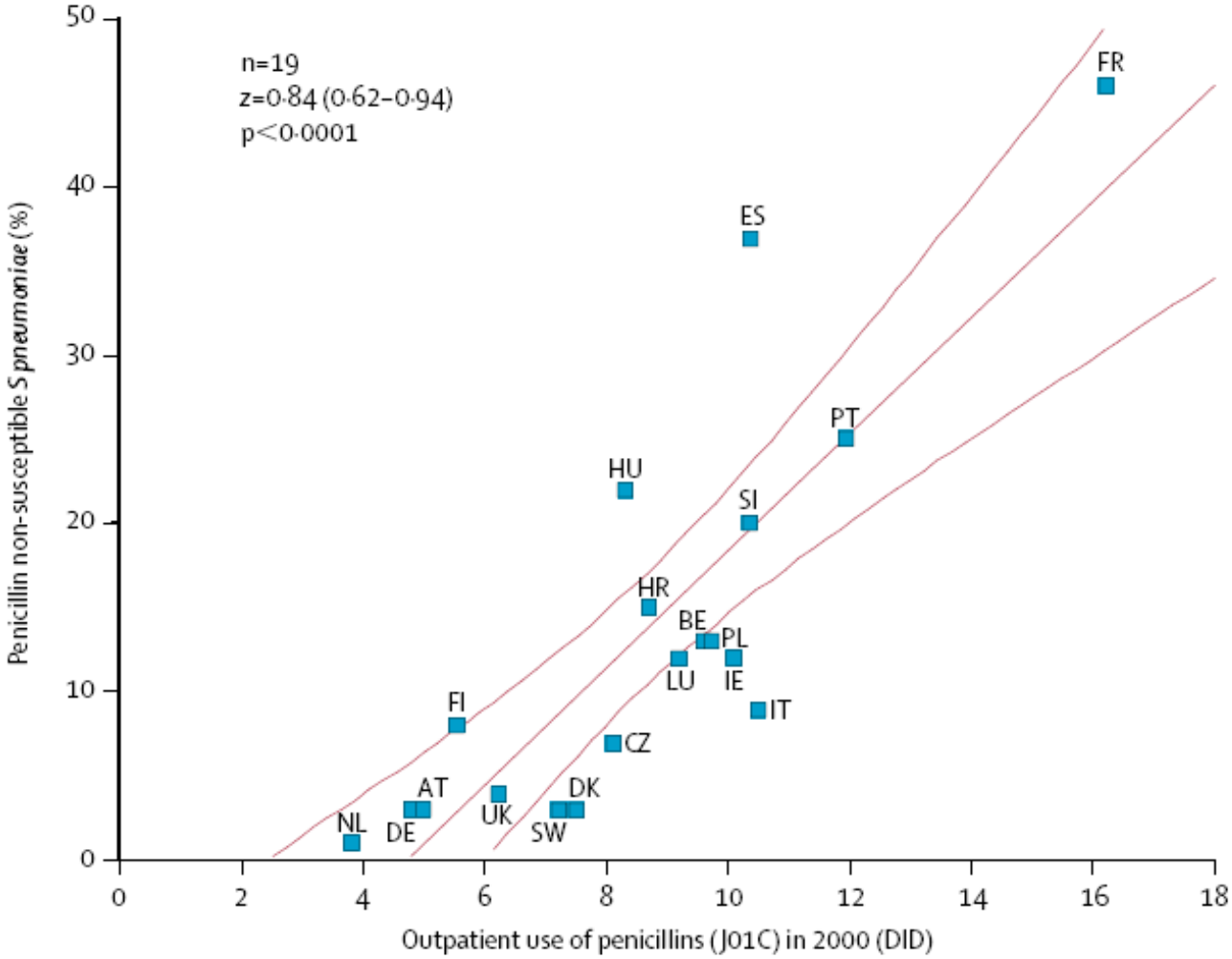
ektrum)

ng (Substanz, Dosis)

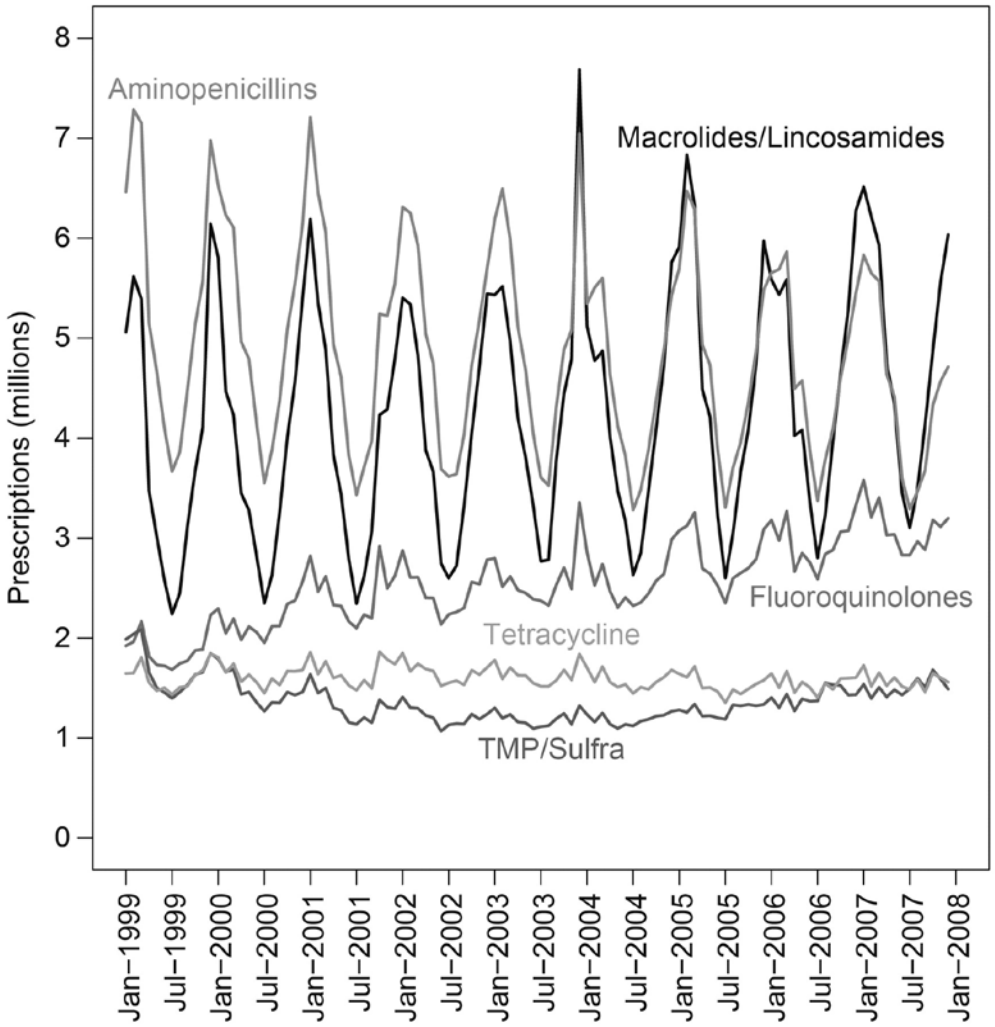
er Hygienemassnahmen

Mikrobiologie, Infektiologie und Spitalhygiene aus ‚einer' Hand

Antibiotikaverbrauch korreliert mit Resistenzentwicklung



Jahreszeitliche Variation der Antibiotika-Verschreibung

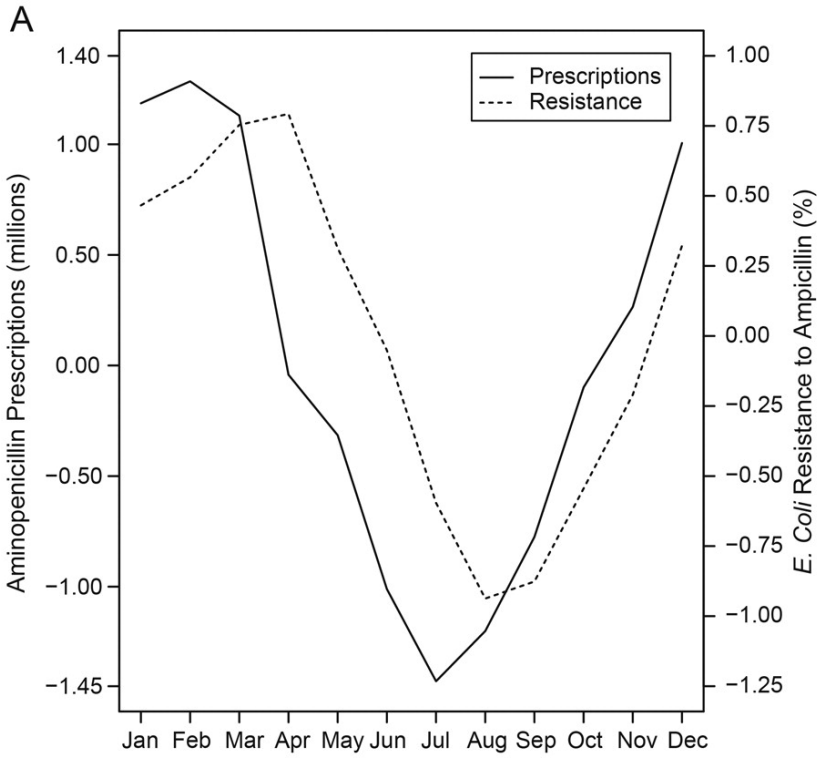


Sun L et al. Clin Infect Dis. 2012;55:687-694

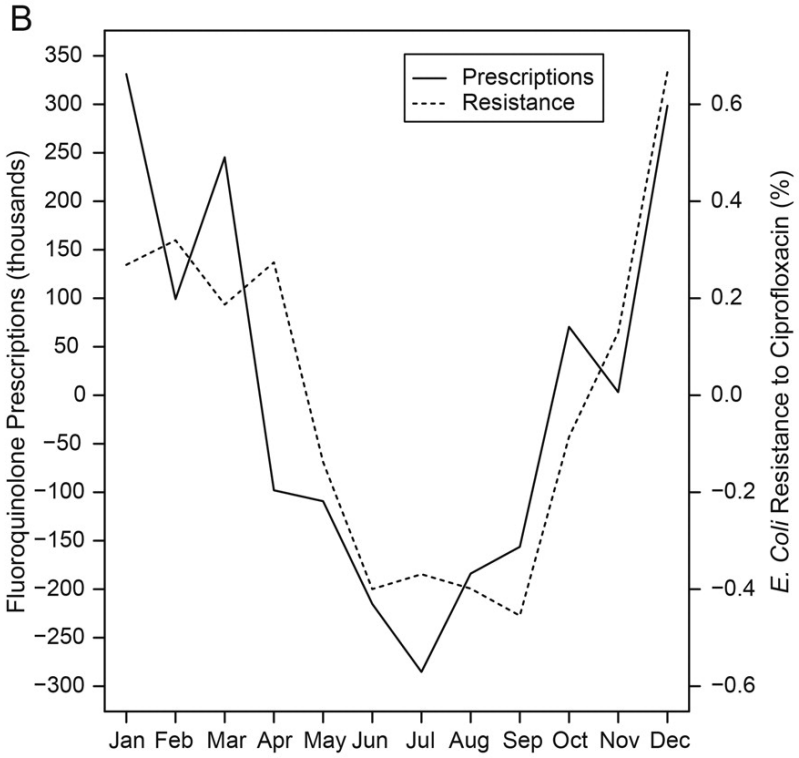
Clinical Infectious Diseases

Jahreszeitliche Variation resistenter *E. coli*

Aminopenicilline



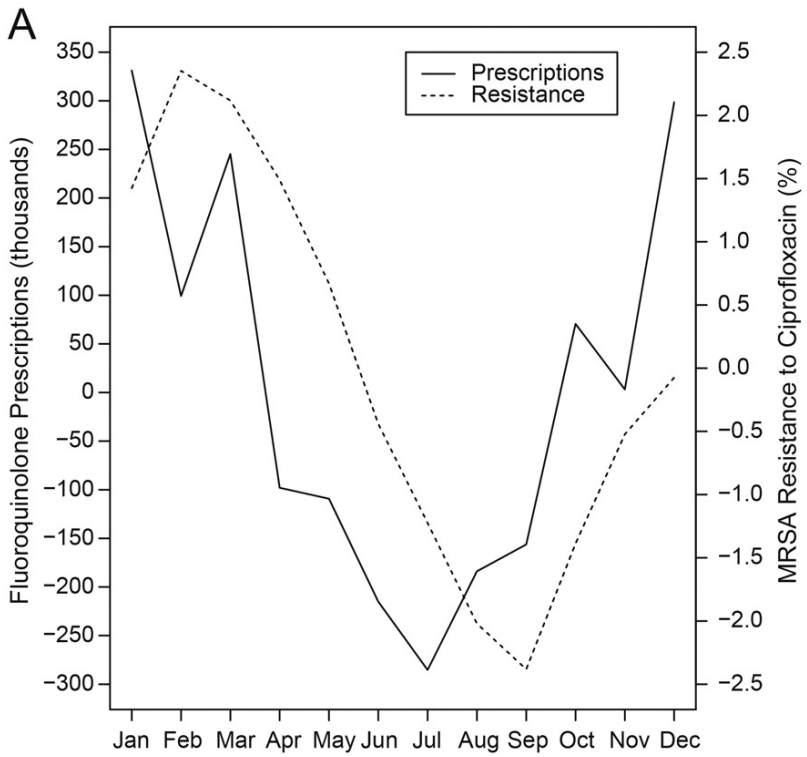
Chinolone



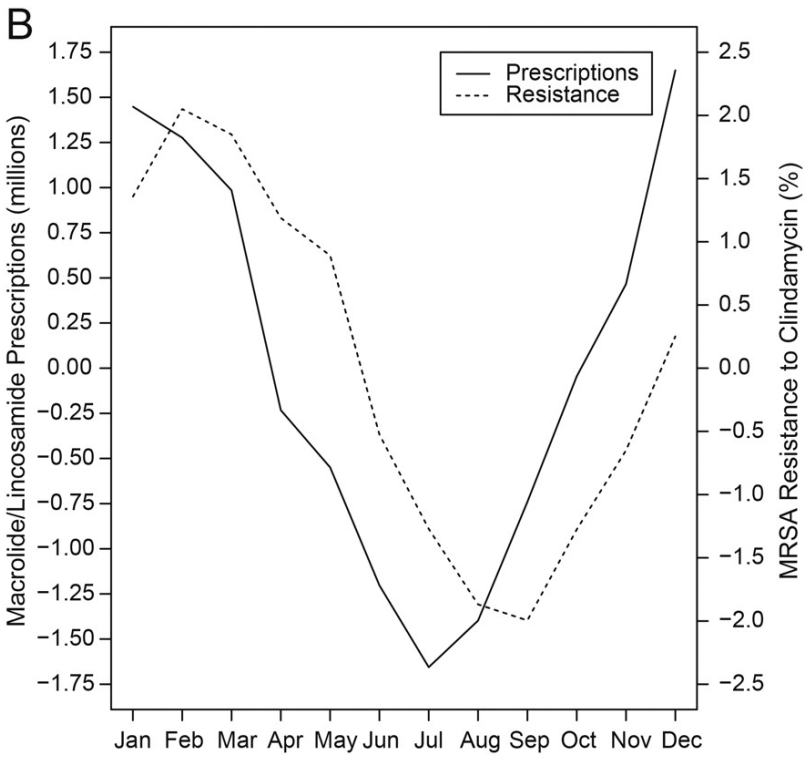
Sun L et al. Clin Infect Dis. 2012;55:687-694

Jahreszeitliche Variation resistenter MRSA

Chinolone



Makrolide / Clindamycin

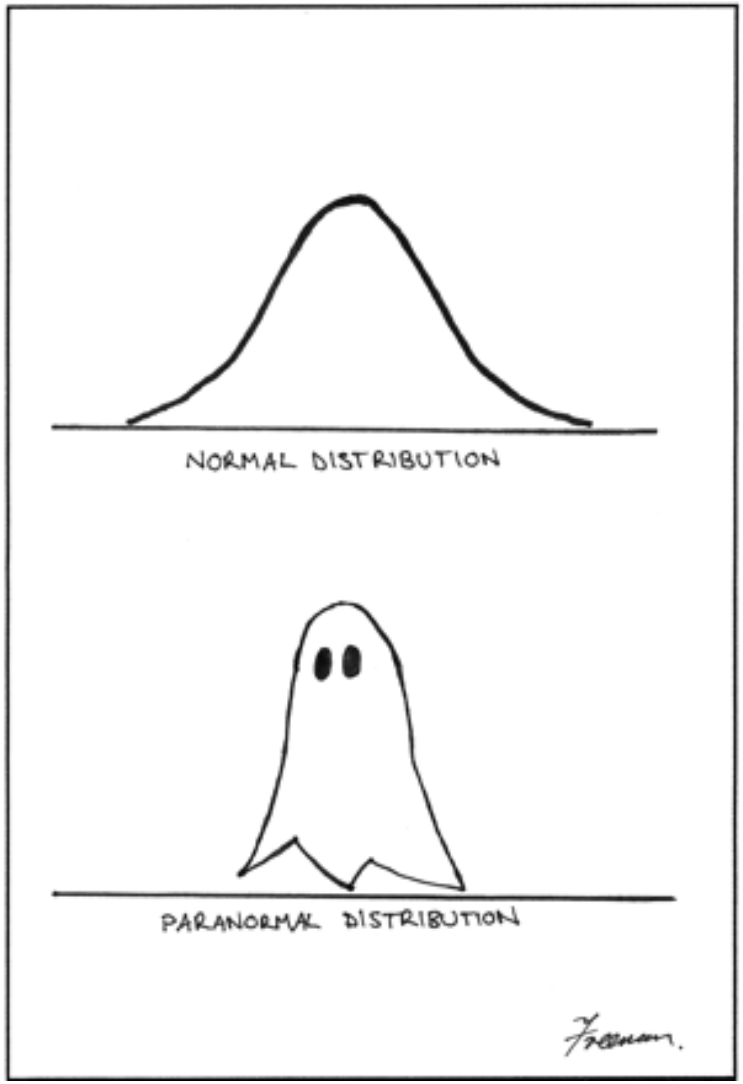


Sun L et al. Clin Infect Dis. 2012;55:687-694

Zusammenfassung

- Antibiotikaverbrauch korreliert mit Resistenzentwicklung
- Resistenzen betreffen oft Erreger, die nichts mit der Therapieindikation zu tun haben
- Einschränkung des Antibiotikaverbrauchs kann zu Rückgang nachweisbarer Resistenzen führen
- „alte“ Antibiotika sind in der Schweiz oft noch gut wirksam (Pipeline ist weiterhin dürftig)
- Restriktiver Einsatz lohnt sich: Indikation, Spektrum, Dosierung, Verabreichung, Dauer

Herzlichen Dank



Jacques Gubler

Michael Hombach

Peter Keller

Reinhard Zbinden

Vladimira Hinic

Die postantibiotische Aera

Teil 2

urs.karrer@ksw.ch

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

80-jähriger Doppelbürger

20.12.16 - 2.2.17	Hospitalisation in Athen wegen schmerzlosem Ikterus bei Raumforderung im Pankreaskopf => ERCP und Stenteinlage
	Cholangiosepsis durch *Klebsiella pneumoniae*
14.-30.1.	Therapie mit Colistin und Tigecyclin - Stopp bei Nierenversagen
2.2.17	Transport nach Winterthur mit Rega strikte Kontaktisolation
	Diagnose via FNP: - Adeno-Karzinom des Pankreaskopfes T2N0M0
	Langsame Besserung der Nierenfunktion und Ernährungssituation
22.2.17	Verlegung auf Chirurgie für Whipple-Operation (Entfernung Duodenum, Pankreas, Gallenblase)

Problem: Kolonisation mit KPC

MRSA-Nachweis

Nasen-/Rachenabstrich

Klebsiella pneumoniae — wenig

K. pneumoniae mit Carbapenemasebildung (KPC) --> Hygienemassnahmen Kontakt- und Tröpfchenisolierung!MHK-Tigecyclin: 0.5 mg/l = sensibel

methicillin-resist. Staph.aureus — nicht nachweisbar

ANTIBIOGRAMM Keim Nr.	1	2		1	2
Ampicillin/Amoxicillin	R	-	Amoxicillin+Clavulansäure	R	-
Sulfamethoxazol+Trimethoprim	R	-	Cefuroxim	R	-
Ciprofloxacin	R	-	Ceftriaxon	R	-
Ceftazidim	R	-	Cefepime	R	-
Tobramycin	R	-	Amikacin	R	-
Imipenem	R	-	Piperacillin+Tazobactam	R	-
Ertapenem	R	-			

R = Resistent E = Empfindlich I = Intermediär - = - Ungeeignet/nat. Resist N = Nicht beurteilbar

Ethische Abklärung

1. Ist diese Operation ein Standartvorgehen und wird allen Patienten zu Verfügung gestellt? Klare Kontraindikationen?

2. Wie ist die Prognose mit und ohne Operation bezüglich Gesamtüberleben und Lebensqualität?

3. Wie ist die Prognose mit und ohne Operation bezüglich Zeit auf der Intensivstation und Zeit im Spital?

4. Wie ist das Risiko von Komplikationen der Operation unabhängig vom omniresitenten Keim?

5. Wie ist das Risiko von Komplikationen bezogen auf den omniresitenten Keim?

Ethische Abklärung

1. Risiko der Übertragung des omniresitenten Keimes auf andere Patienten mit entsprechender Gefährdung

2. Risiko der Übertragung des omniresistenten Keimes auf Spitalpersonal

3. Notwendige Isolationsmassnahmen und damit vermehrter Resourcengebrauch

4. Wohin geht der Pat nach Operation-> Es besteht keine Aufnahmepflicht für Übergangspflege oder Reha?

Ethische Abklärung

Chance:
Im besten Fall besteht eine Heilungschance von 15% (5-Jahresüberleben). Mit Operation beträgt das mediane Überleben 2 Jahre, ohne Operation 6 Monate. Falls eine Operation erfolgt, wäre eine ambulante Chemotherapie notwendig.

Risiko:
Das Risiko einer postoperativen Infektion beträgt laut Infektiologen ca. 20%, und 10%, dass die Infektion durch den omniresitenten Keim bedingt ist. Zur Behandlung müsste Colistin eingesetzt werden mit hohem Risiko einer dialyse-pflichtigen Niereninsuffizienz und erheblich verlängerter Hospitalisationsdauer.
Ausserdem Risiko der nosokomialen Übertragung.

Handlungsmöglichkeiten

a) Patient operieren und alle Komplikationen inklusive Nierenversagen vollumfänglich behandeln.

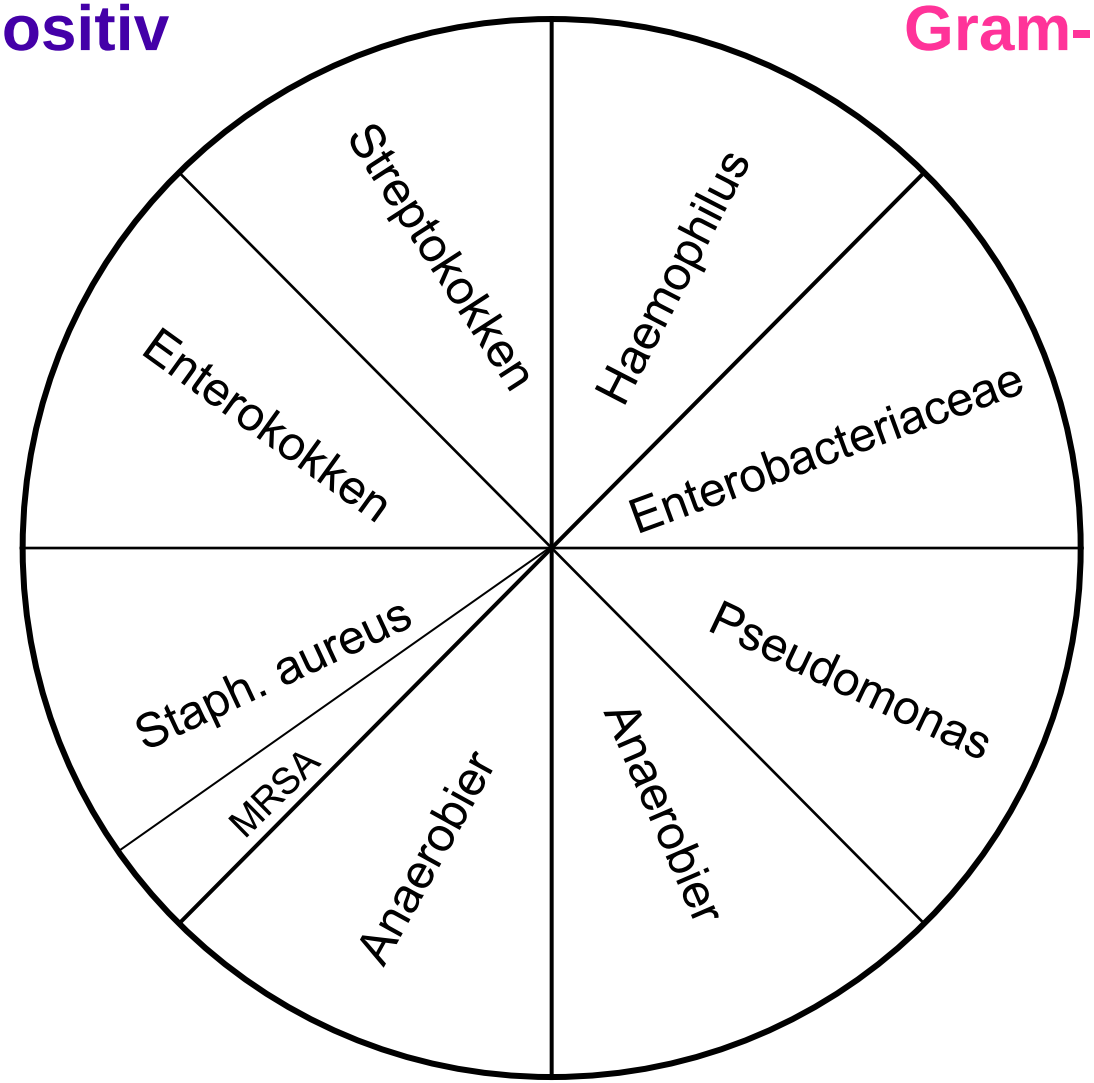
b) Patient nicht operieren und, je nach Wunsch des Patienten, diesen zu seiner Tochter entlassen mit Hilfe ambulanter palliativer Pflege oder allenfalls Rückkehr nach Griechenland.

c) Patient operieren, aber klar mit ihm und seiner Tochter festlegen, dass schwere Komplikationen (Nierenversagen, schwierig zu behandelnde Infektion, Re-Intubation, Reanimation, usw..) nicht behandelt werden.

Wirkspektrum von Antibiotika

Gram-positiv

Gram-negativ



Antibiotika-Hauptgruppen

- Beta-Lactam-Antibiotika
- Chinolone / Gyrasehemmer
- Makrolide
- Aminoglykoside
- Glykopeptide
- Tetracycline
- Nitroimidazole
- Andere (Folsäure-Antagonisten, Lincosamine etc)

Antibiotika-Hauptgruppen

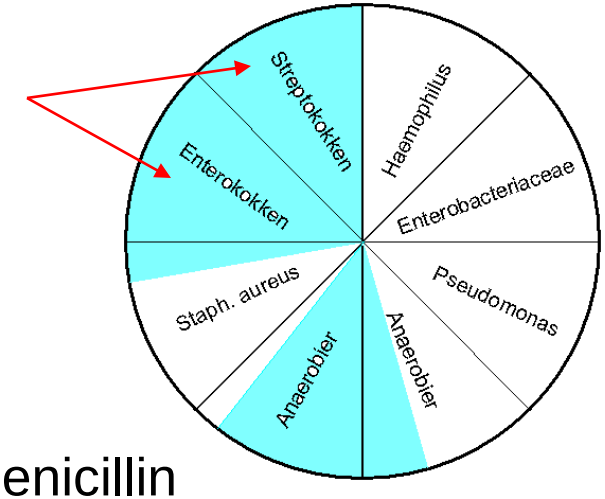
- Beta-Lactam-Antibiotika
  - Penicilline
    Penicilline, Aminopenicilline, Ureidopenicilline
  - Cephalosporine 1., 2., 3., 4., 5. Generation
  - Carbapeneme
  - Monobactame
  - Kombinationen mit Beta-Lactamase-Hemmern

ß-Lactam-Antibiotika

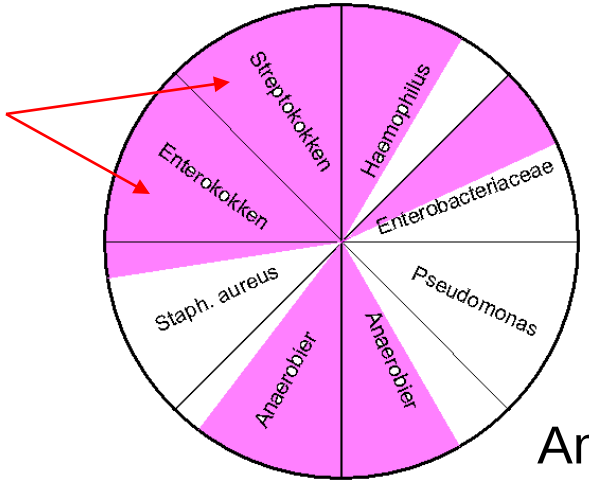
Gemeinsamkeiten:

- meist bakterizid wirkend
- Toxizität gering, rel. grosse therapeutische Breite
- Wirkspektrum klassenabhängig
- Resistenz von MRSA / MRSE gegen (fast) alle!

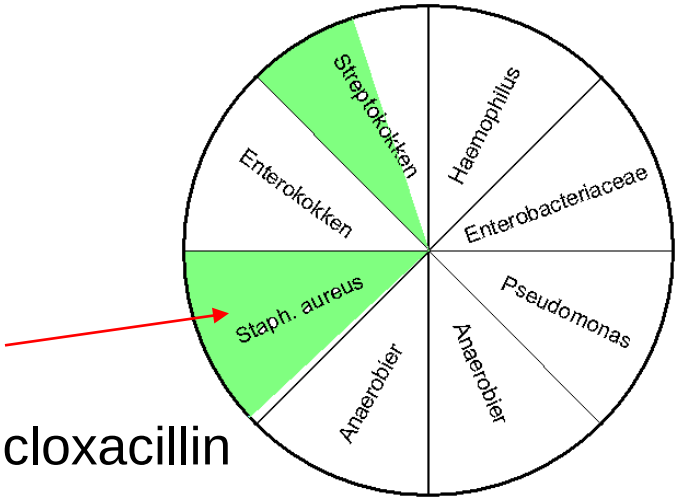
Wirkspektrum von Penicillinen



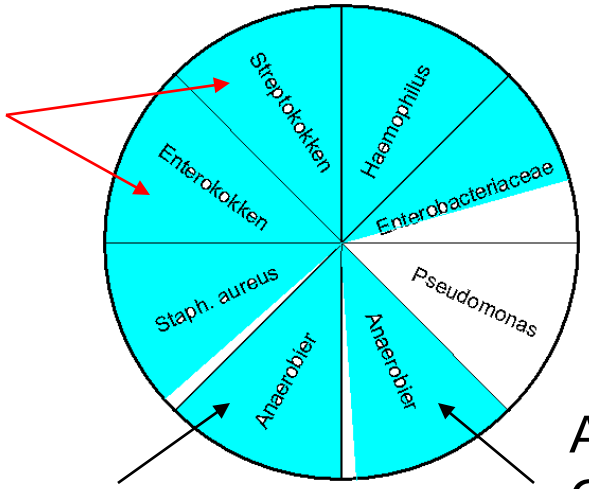
Penicillin



Amoxicillin

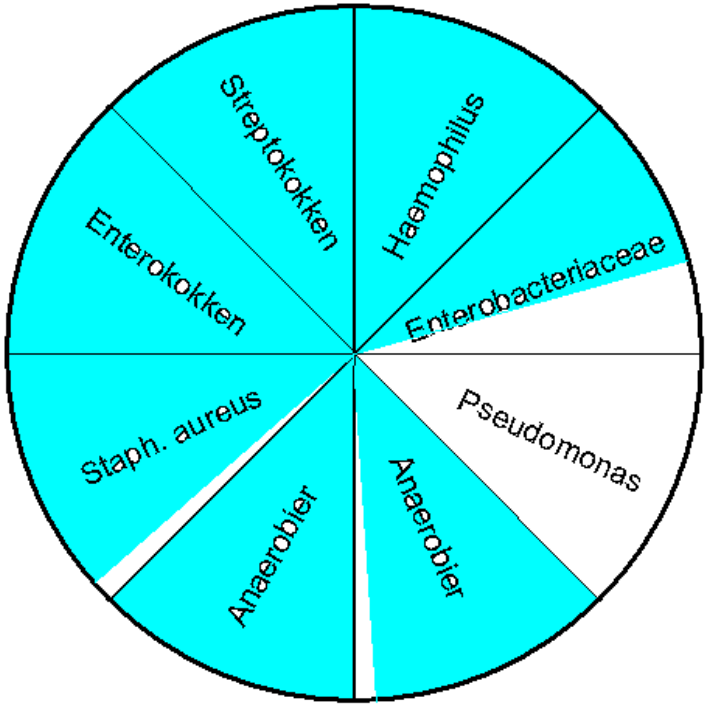


Flucloxacillin

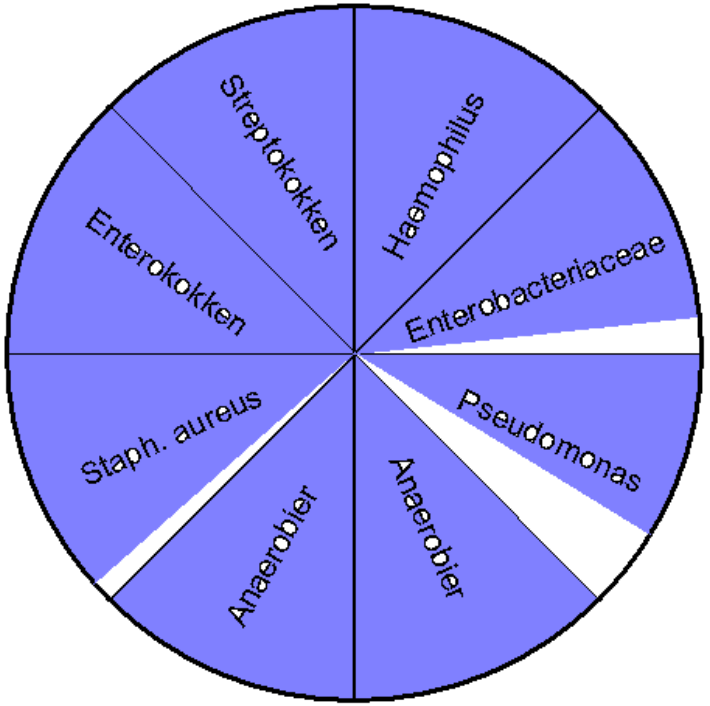


Amoxicillin / Clavulansäure

Penicilline plus ß-Laktamase-Hemmer



Amoxicillin-Clavulansäure



Piperacillin-Tazobactam

Allgemeines Penicilline

Penicillin G (iv) / V (pos)

Indikation:

- Mittel der Wahl für Pneumokokken, ß-hämolysierende Streptokokken, Penicillin-sensible Staphylokokken

Pharmakologie:

- Penicillin V: Resorption unregelmässig
- Penicillin G: T ½ kurz: Dosierung (4) - 6 x / d

Allgemeines Penicillinase-feste Penicilline

Flucloxacillin

Indikation:

- Mittel der Wahl für Peni-R Staphylococcus aureus und Staph. koagulase-negativ (ausser MRSA / MRSE), wirksam gegen ß-hämolysierende Streptokokken, schlecht Pneumokokken

Pharmakologie:

- T ½ kurz: Dosierung mind. 4 x / d
- orale Bioverfügbarkeit unsicher → leichte bis mittelschwere Infekte

Allgemeines Aminopenicilline

Amoxicillin

Indikation:

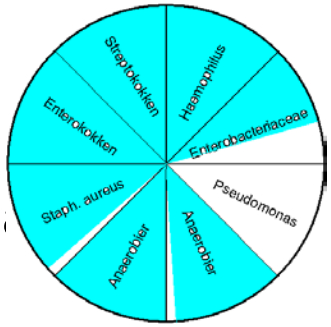
- Mittel der Wahl für Enterokokken, meiste Hämophilus spp, zT Enterobacteriaceae
- gut bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP)

Pharmakologie:

- gute orale Bioverfügbarkeit → orales Nachfolgemedikament für Penicillin-sensible Keime

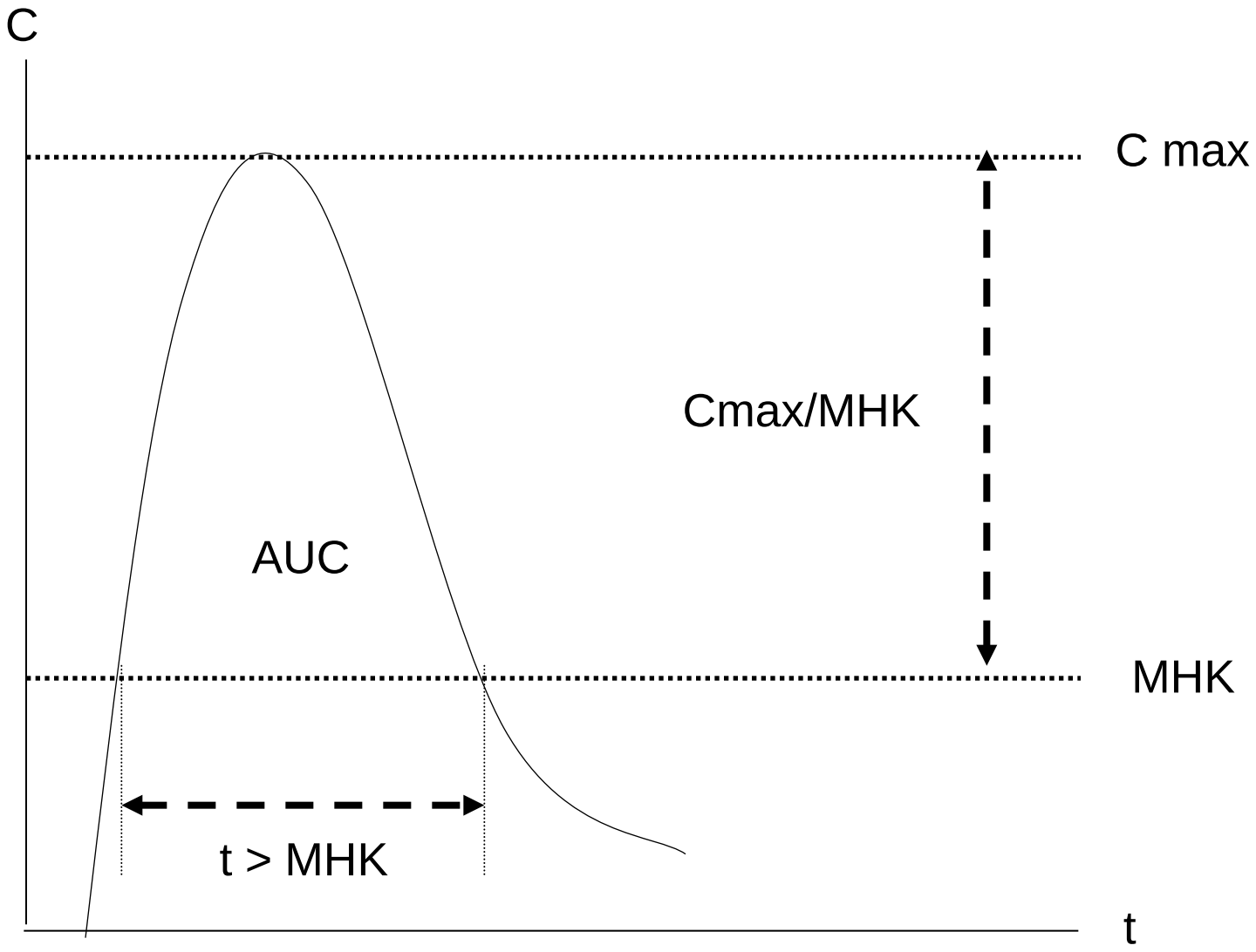
Praktisches: Amoxicillin-Clavulansäure

- <u>Allgemein:</u>
- **Breitspektrum-Antibiotikum!**
  rel. viele Nebenwirkungen (Durchfall, v.a. Clavulans



- <u>Dosierung parenteral:</u>
- 1.2 g i.v. alle 6-8 Stunden (mittel)schwere Infekte
- 2.2 g i.v. alle (4 bis) 6 Stunden schwerste Infekte
- <u>Dosierung peroral:</u>
- Allgemein: **625mg alle (6-) 8h**
- Respiratorische Infekte ambulant: ev. 1g p.o. alle 12 h

Pharmakokinetik / Pharmakodynamik



Pharmakodynamische Charakteristika

1. Zeitabhängige Bakterizidie

(„time-dependent bactericidal action“)

Wenig Abhängigkeit von Konzentration über MHK

Bsp: Beta-Lactam-AB, Glykopeptide

→ ***Konzentration > MHK für > 40% Dosisintervall***

Pharmakodynamische Charakteristika

2. Konzentrations-abhängige Bakterizidie

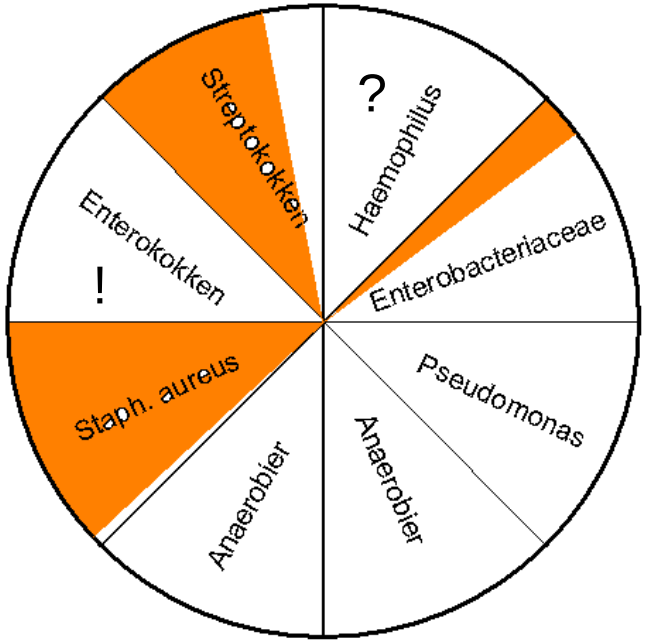
(„concentration-dependent bactericidal action“)

Abhängigkeit von Konzentration über MHK

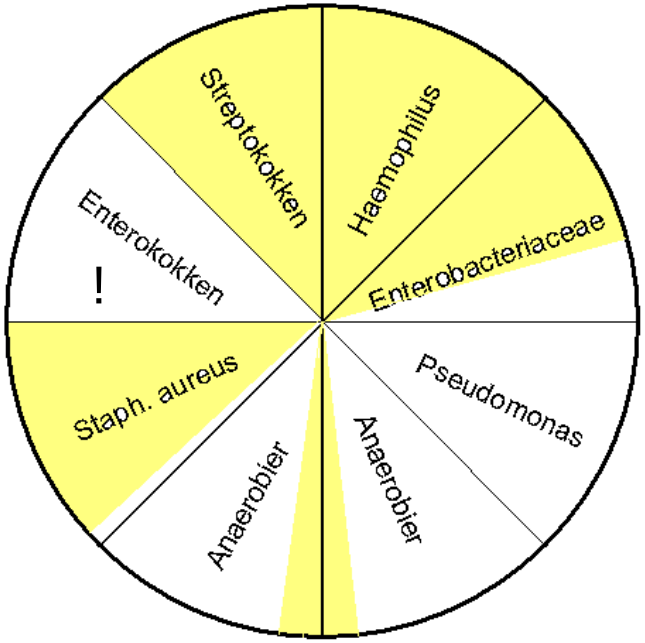
Bsp: Aminoglykoside, Chinolone

→ ***hohe Einzeldosen***

Cephalosporine 1./2. Generation



1. Generation-Ceph.



2. Generation-Ceph.

Allgemeines Cephalosporine 1. Generation

Cefazolin

Wirkspektrum / Indikation:

- gram-positiver Bereich
- präoperative Prophylaxe
- Alternative zu Flucloxacillin bei Allergie

Pharmakologie:

- intravenöse Applikation
- T ½ eher kurz → 3 - 4x / Tag

Allgemeines Cephalosporine 2. Generation

Cefuroxim / Cefuroxim-Axetil

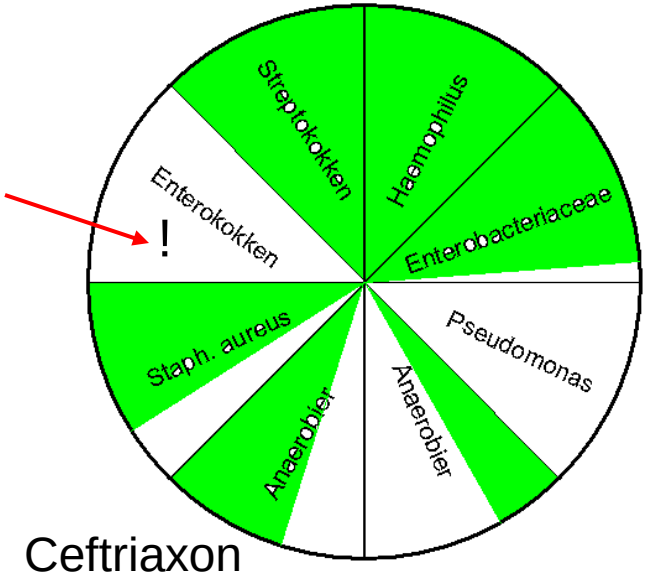
Wirkspektrum / Indikation:

- gram-positive und gram-negative Erreger
- präoperative Prophylaxe (Orthopädie)
- Alternative zu Amoxi-Clav bei Penicillin-Allergie
- „Enterokokkenlücke“!, kaum Anaerobier

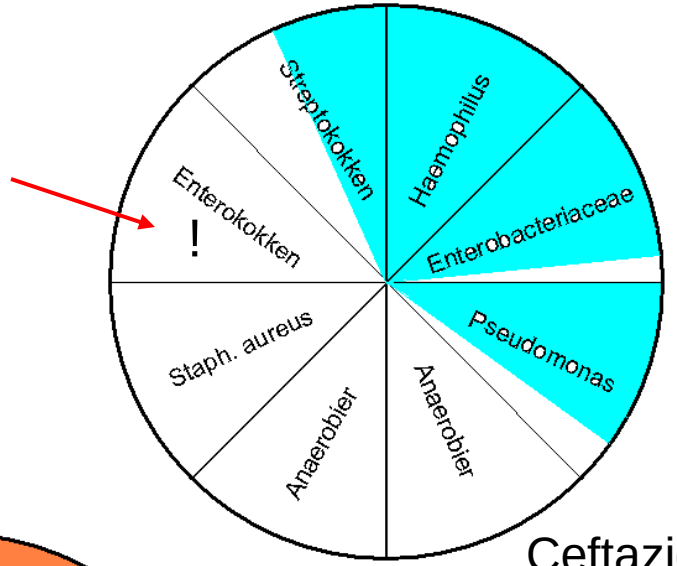
Pharmakologie:

- T ½ > als 1. Gen. Ceph.
- orale Form tiefere Spiegel → Resistenzprüfung!

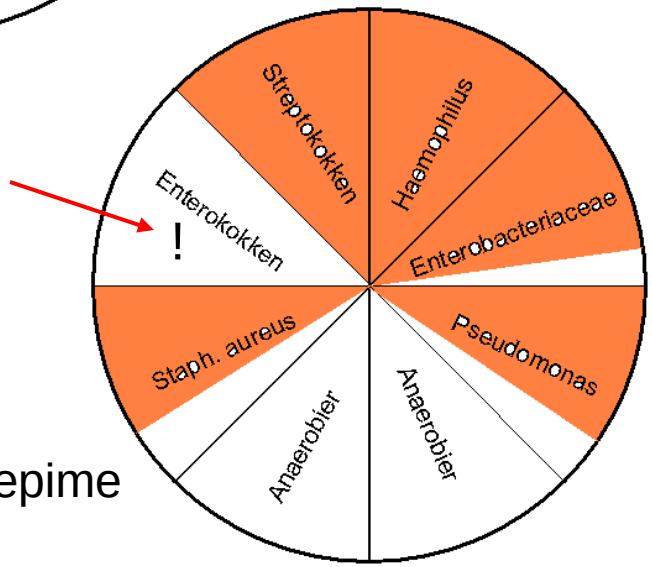
Cephalosporine 3./4. Generation



Ceftriaxon



Ceftazidim



Cefepime

Allgemeines Cephalosporine 3. Generation

Ceftriaxon, Ceftazidime

Wirkspektrum / Indikation:

- vorwiegend gram-negativer Bereich
  - Ceftriaxon: Strepto-/Pneumo-/Meningokokken, Enterobacteriaceae
  - Ceftazidim: Pseudomonas, Enterobacteriaceae
- „Enterokokkenlücke“ !
- unwirksam bei ESBL, fraglich bei AmpC

Pharmakologie:

- Ceftriaxon:
  - lange Halbwertszeit → 1x/d (ambulant möglich)
  - Ausscheidung über Galle oder Niere (keine Anpassung, gut bei Cholangitis, gastro-intestinale NW)
  - gute ZNS-Penetration → Meningitis
- Ceftazidim: prolongierte Infusion bei Pseudomonas

Allgemeines Cephalosporine 4. Generation

Cefepime

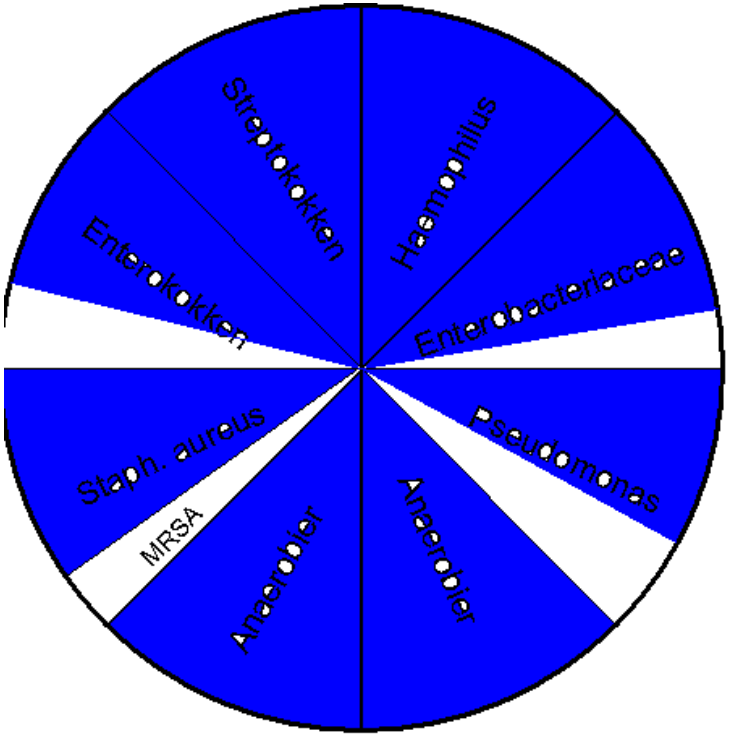
Wirkspektrum / Indikation:

- vorwiegend gram-negativ, rel. gut gram-positiv
- keine Anaerobierwirkung
- „Enterokokkenlücke“ !
- gut bei Pseudomonas oder AmpC, unsicher bei ESBL

Pharmakologie:

- ZNS-NW trotz schlechter ZNS-Penetration
  → Cave: Akkumulation bei Niereninsuffizienz
- rel. lange Halbwertszeit → Dosierung 2x/d

Wirkspektrum Carbapeneme



Imipenem

Meropenem

Allgemeines Carbapeneme

Imipenem, Meropenem, Ertapenem

Wirkspektrum / Indikation:

- sehr breites Wirkspektrum: gram-positiv, gram-negativ, aerob und anaerob, inkl. AmpC und ESBL
- unwirksam (Ertapenem) / unsicher bei Pseudomonas
- schlecht bei Enterokokken

Pharmakologie:

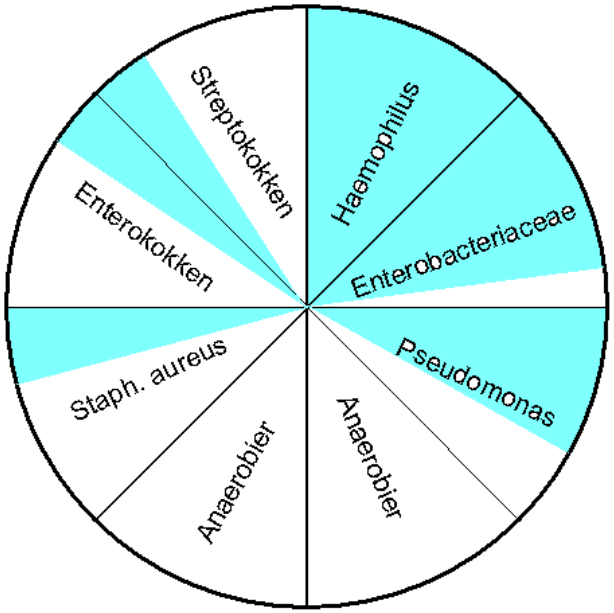
- nur Meropenem mit genügend ZNS-Penetration
- Ertapenem mit langer HWZ → 1x / Tag (ambulant mögl.)

Probleme:

- Resistenzentwicklung (Induktion)

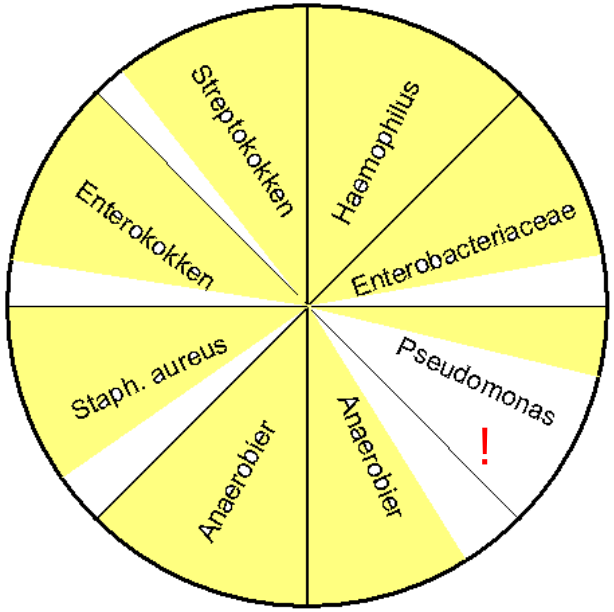
→ → Reserve für schwerste Infektionen!

Wirkspektrum von Chinolonen



„alte Chinolone“

Norfloxacin,
Ciprofloxacin,
Ofloxacin



„neue“ Chinolone

Levofloxacin,
Moxifloxacin

Allgemeines „alte“ Chinolone

Norfloxacin, Ciprofloxacin

Wirkspektrum / Indikation:

- vorwiegend gram-negativer Bereich, inkl. Pseudomonas
- keine Anaerobierwirkung
- rasche Resistenzentwicklung unter Therapie
  → nicht in der empirischen Therapie
- in vivo schlecht gegen gram-positive!
  → nicht (alleine) für Weichteile / Knochen!

Pharmakologie:

- Norfloxacin: wenig systemische Wirkung (→ HWI, ev. Darm)
- Ciprofloxacin: sehr gute orale Bioverfügbarkeit
- nüchtern einnehmen
- NW: QT-Zeit, Achillodynie

Allgemeines „neue“ Chinolone

Levofloxacin, Moxifloxacin

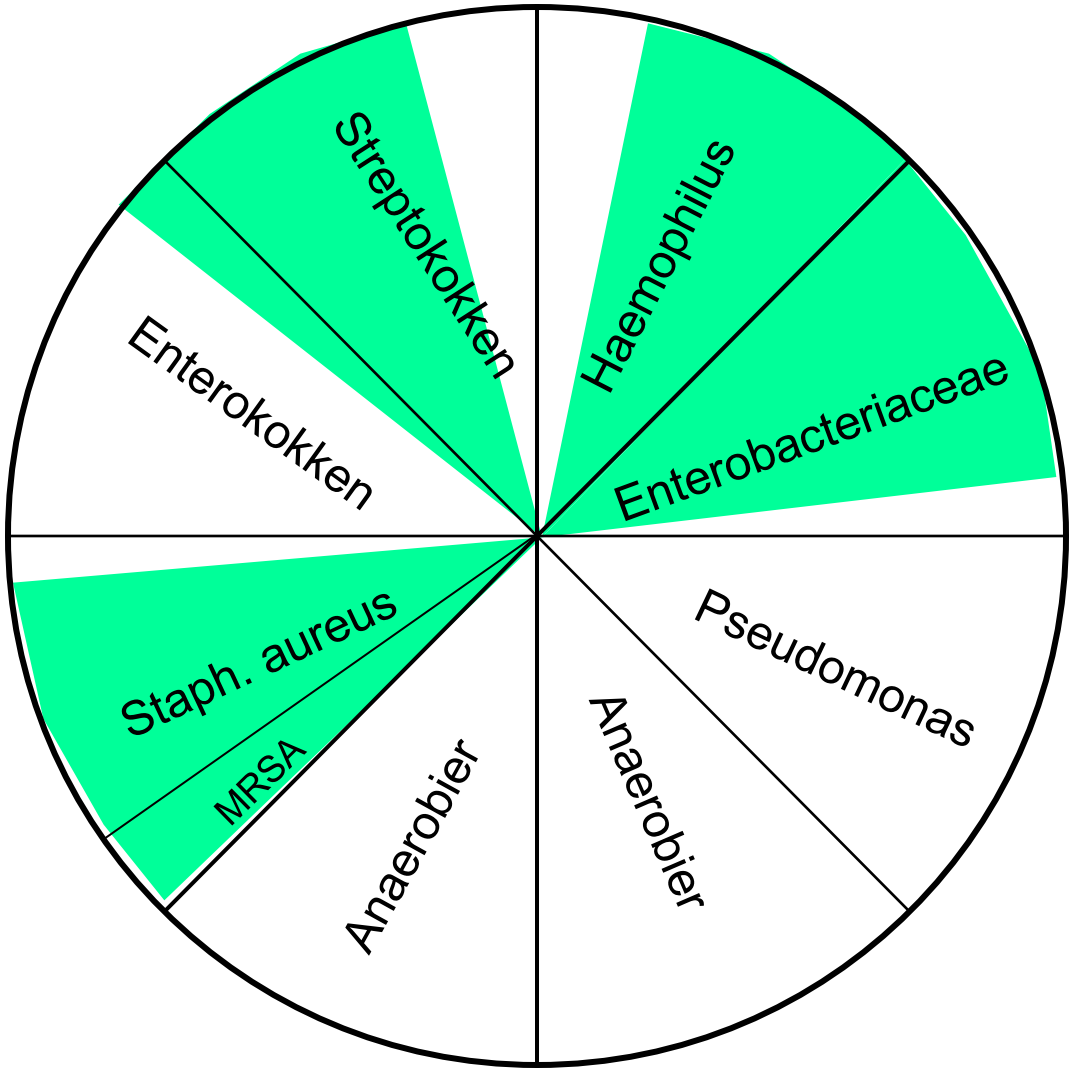
Wirkspektrum / Indikation:

- gram-negativ und gram-positiv (Ausnahme: Pseudomonas)
- Anaerobier, Mykobakterien
  → Marketing „respiratorische Infektionen“
- Resistenzentwicklung unter Therapie
  → nicht als Monotherapie bei Staphylokokken

Pharmakologie:

- Lange Halbwertszeit → Dosierung einfach
- sehr gute orale Bioverfügbarkeit (nüchtern!)
- NW: QT-Zeit, Achillodynie

Wirkspektrum Trimethoprim / Sulfomethoxazol



Allgemeines Trimethoprim/Sulfomethoxazol

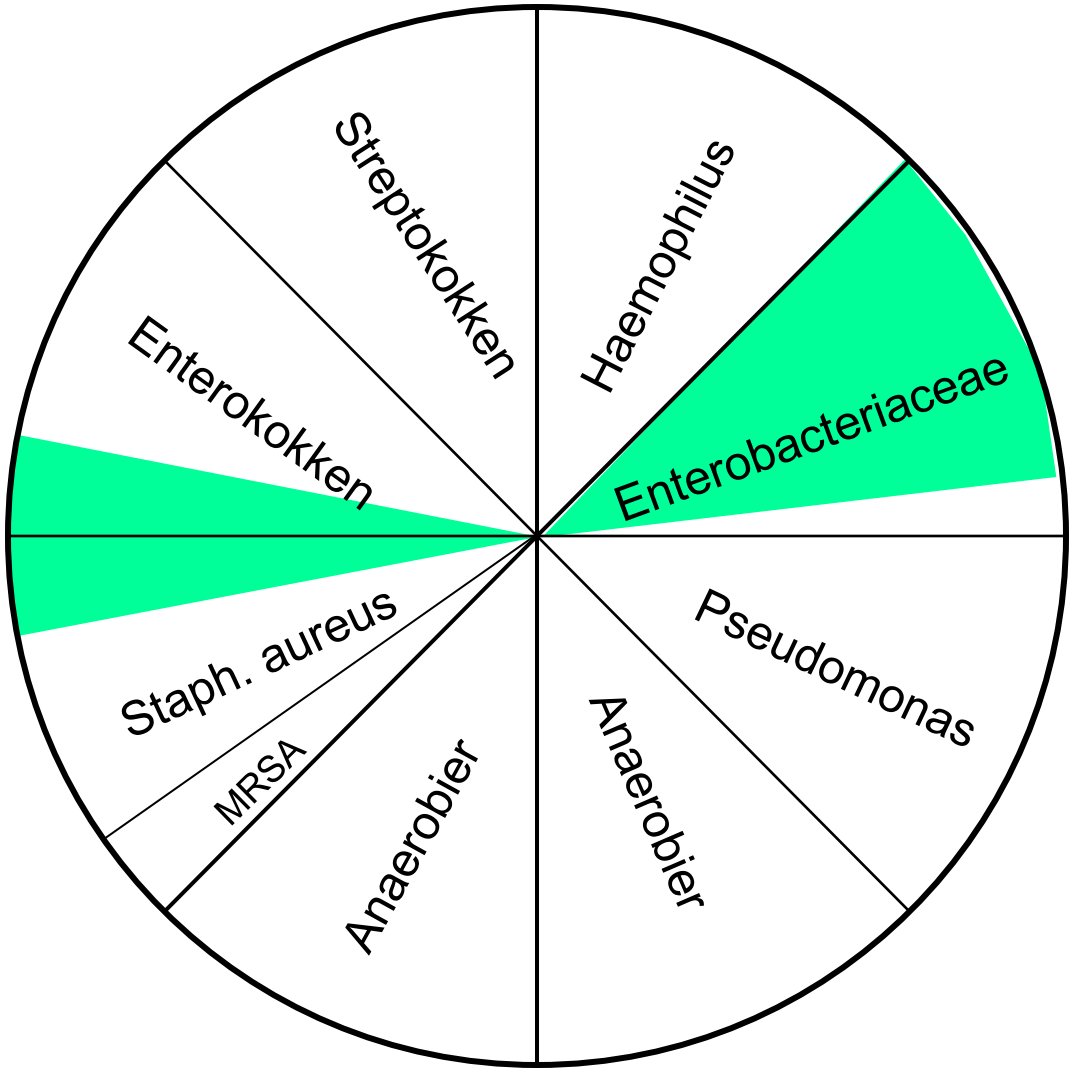
Wirkspektrum / Indikation:

- Gram-negativ und Gram-positiv (Staph. aureus), nicht Pseudomonas, keine Anaerobierwirkung
- 1. Wahl bei Harnwegsinfektionen
- 1. Wahl bei MRSA
- 2. Wahl bei Knochen- und Weichteilinfektionen

Pharmakologie:

- Gute Gewebepenetration
- NW: Häufig Hautausschläge, gelegentlich schwer
- Nierenfunktion! (nicht bei CL<30ml/min)
- sehr gute orale Bioverfügbarkeit

Wirkspektrum Nitrofurantoin



Allgemeines Nitrofurantoin

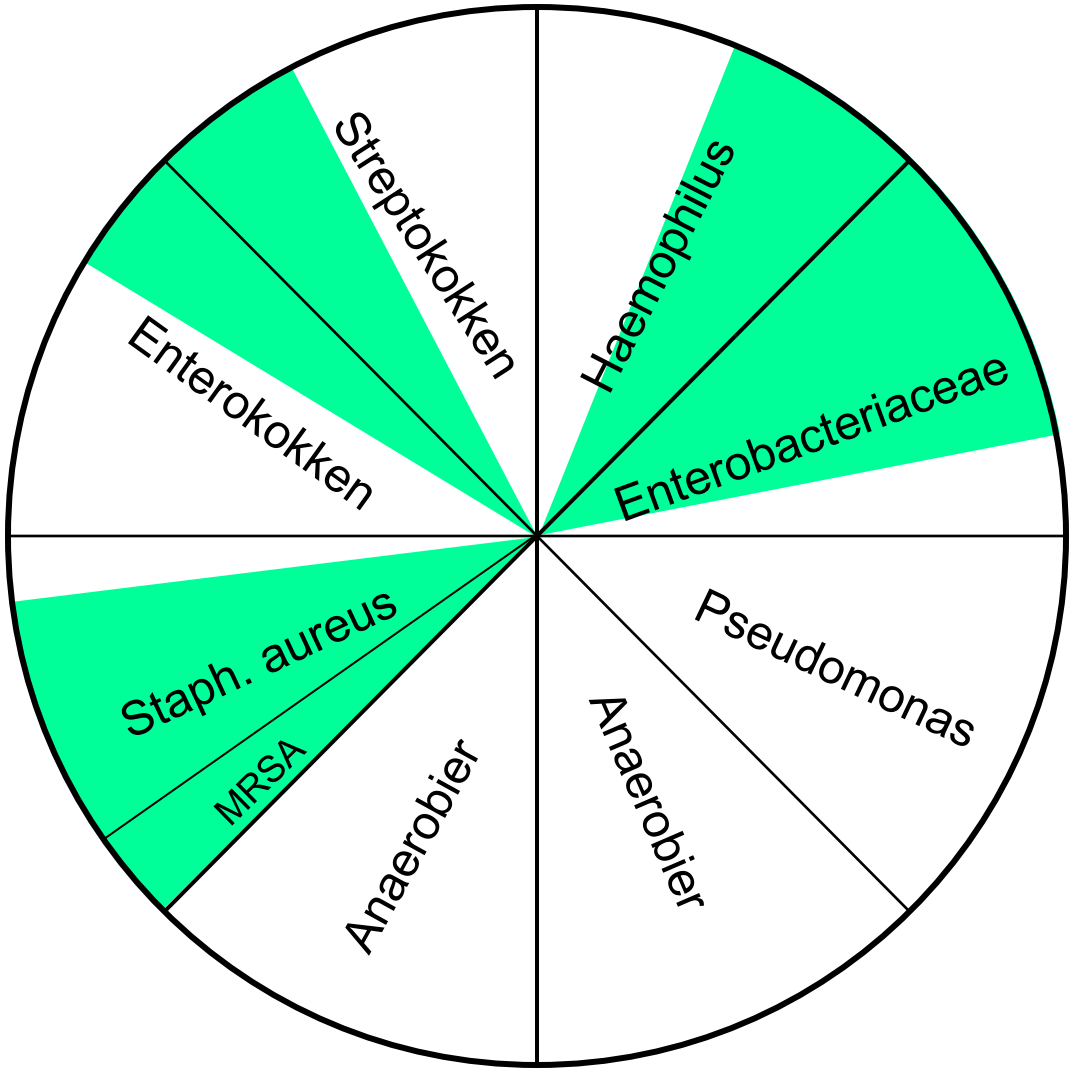
Wirkspektrum / Indikation:

- E. coli, gewisse Enterobacteriaceae, Enterokokken (?), S. saprophyticus (?)
- nicht Pseudomonas, keine Anaerobierwirkung
- 1. Wahl bei Harnwegsinfektionen (Therapie und Prophylaxe; einzige Indikation)

Pharmakologie:

- Genügende Konz. nur in ableitenden Harnwegen => geringste Beeinträchtigung der Darmflora
- NW: Übelkeit, periphere Neuropathie, selten schwerwiegende Pneumopathie
- Nierenfunktion! (nicht bei CL<60ml/min)
- gute orale Bioverfügbarkeit

Wirkspektrum Fosfomycin



Allgemeines Fosfomycin

Wirkspektrum / Indikation:

- E. coli (auch ESBL), gewisse Enterobacteriaceae, S. aureus, z.T. Streptokokken und Enterokokken
- nicht Pseudomonas, keine Anaerobierwirkung
- 1. Wahl bei Harnwegsinfektionen (Einmaldosis)
  - wenig Daten zu repetitiver Dosierung (off label)
- früher Osteomyelitis beim Kind (i.v.)

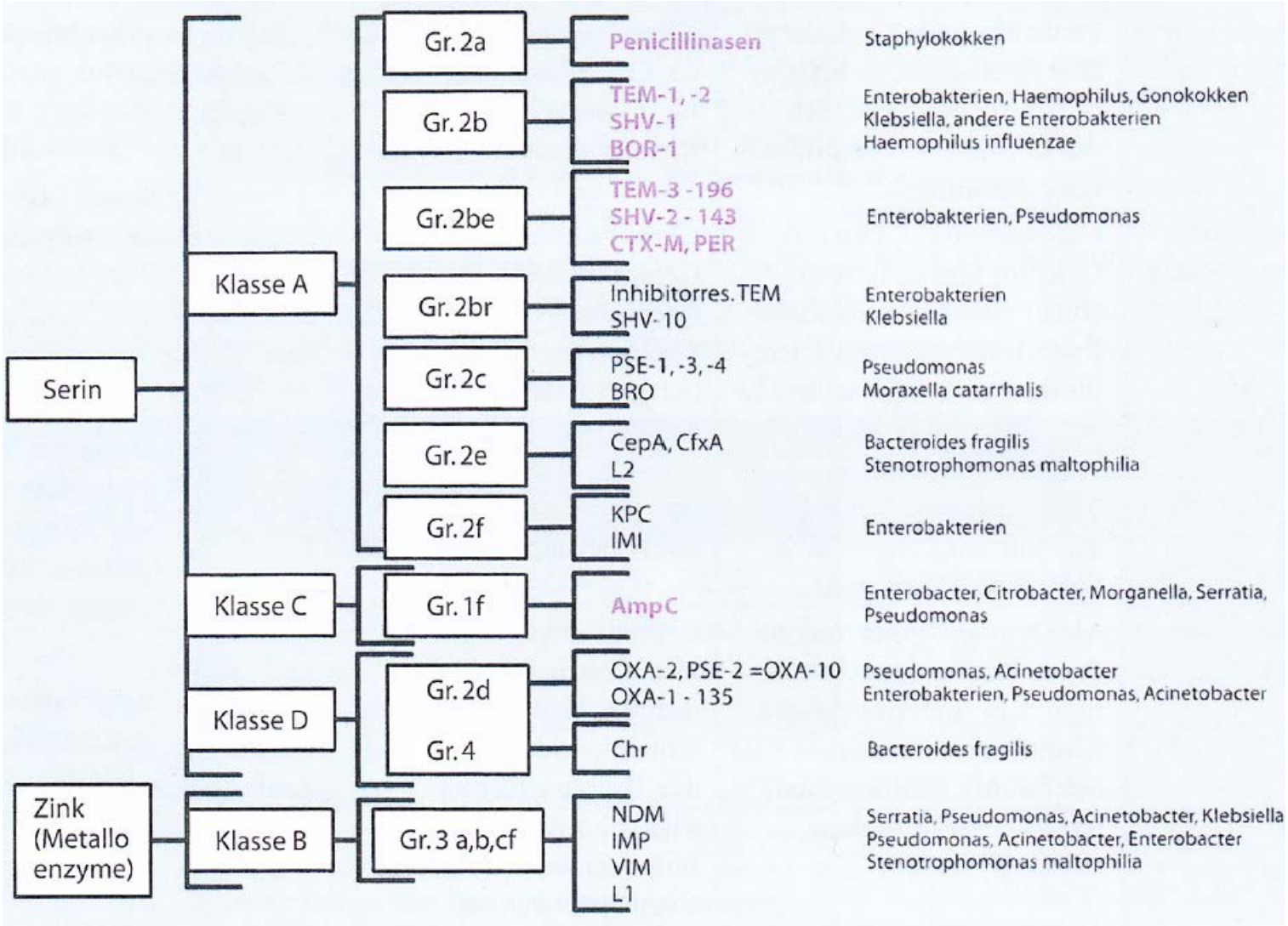
Pharmakologie:

- Anreicherung in ableitenden Harnwegen, Prostata und Knochen
- NW: Diarrhoe, Kopfschmerzen
- Renale Elimination (nicht bei CL<30ml/min)
- Bioverfügbarkeit 50%, prolongierte Urinspiegel

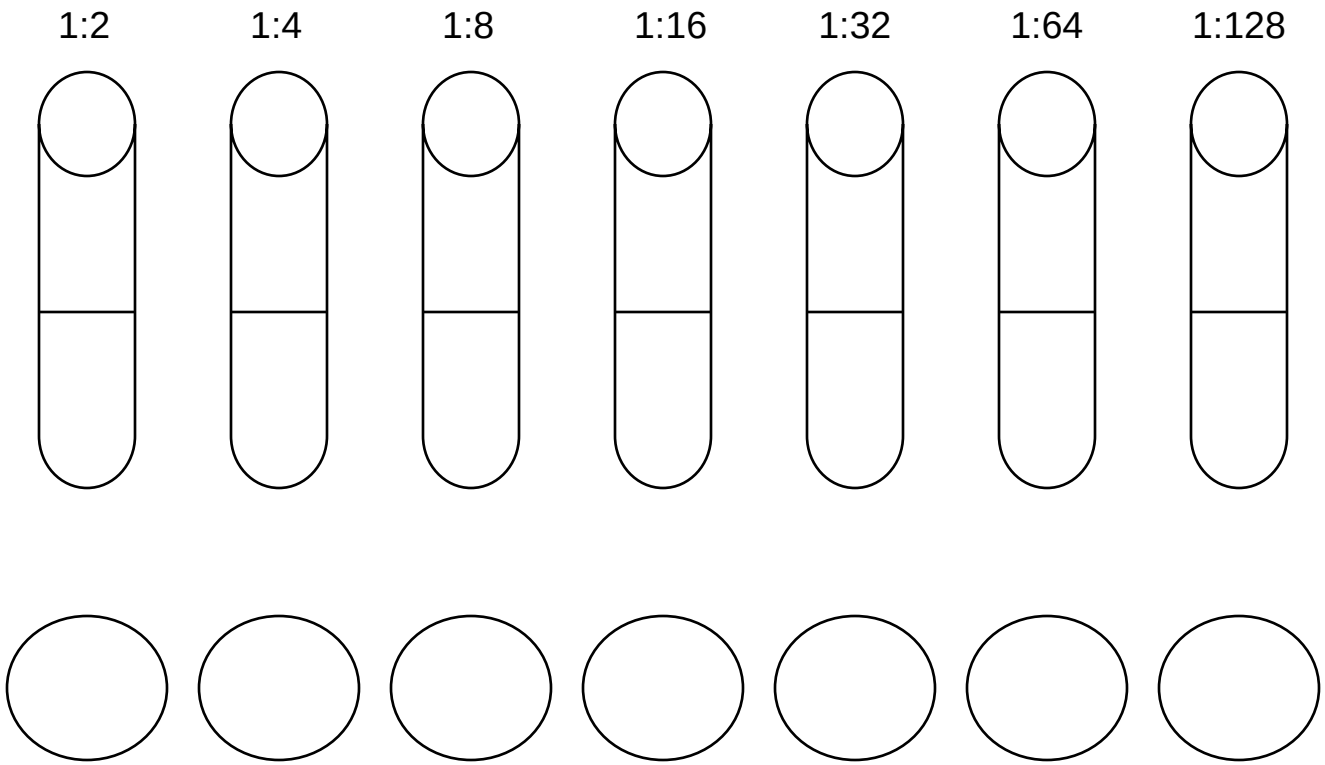
Zusammenfassung

- Antibiotikaverbrauch korreliert mit Resistenzentwicklung
- Resistenzen betreffen oft Erreger, die nichts mit der Therapieindikation zu tun haben
- Einschränkung des Antibiotikaverbrauchs kann zu Rückgang der Resistenzen führen
- „alte“ Antibiotika sind in der Schweiz oft noch gut wirksam (Pipeline ist weiterhin trocken)
- Restriktiver Einsatz lohnt sich: Indikation, Spektrum, Dosierung, Verabreichung, Dauer

β-Lactamasen



Empfindlichkeitsprüfung

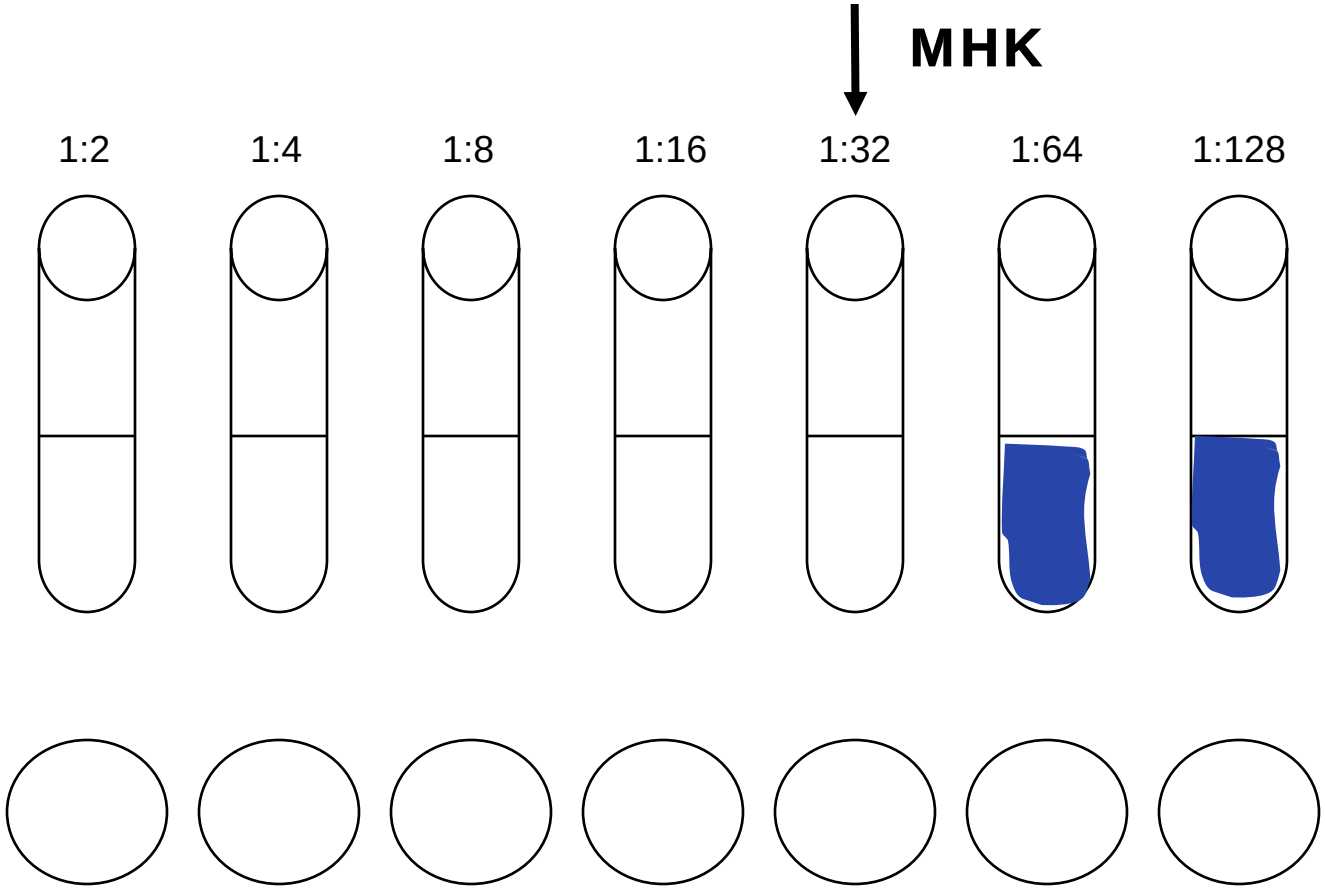


Verdünnung Antibiotikum

Inokulum 10^5 Bakterien

24h Bebrütung

Empfindlichkeitsprüfung



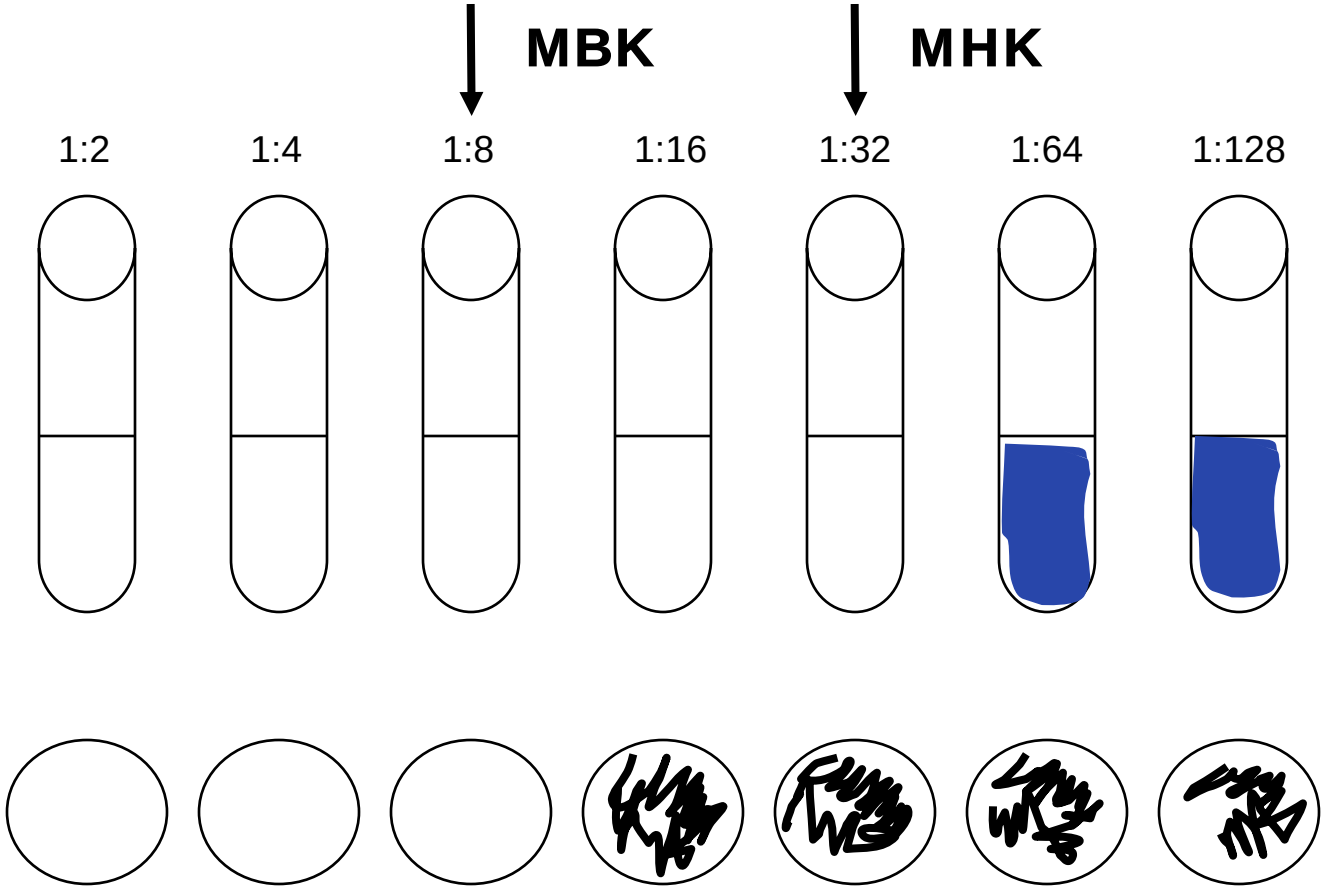
Verdünnung Antibiotikum

Inokulum 10^5 Bakterien

24h Bebrütung

MHK = minimale Hemmkonzentration (99%)

Empfindlichkeitsprüfung



Verdünnung Antibiotikum

Inokulum 10^5 Bakterien

24h Bebrütung

MHK = minimale Hemmkonzentration (99%)

MBK = minimale Bakterizidiekonzentration (100%)

Enterobacteriaceae: Empfindlichkeit 2016

	E. coli	AmpC	ESBL
Aminoglycoside	92.0	98	85
Aminopenicillin	56.1	<1	<1
Amoxicillin-clavulanic acid	76.7	<1	30
Piperacillin-tazobactam	91.9	77?	70?
Carbapenem	99.7	92	98
Cefepime	92.9	94	80?
Cephalosporin, 1st generation	28.6	<1	<1
Cephalosporin, 2nd generation	88.0	35?	<1
Cephalosporin, 3rd generation	89.8	65?	<5
Fluoroquinolone, older	76.5	94	50
Fosfomycin	98.5	?	60
Nitrofurantoin	98.4	40	50
Trimethoprim-sulfamethoxazole	75.7	95	40

www.anresis.ch

Strategie Antibiotikaresistenzen
StAR

Nur ein One-Health-Ansatz ist zielführend

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Gesundheit BAG
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV

Eidgenössisches Departement für Wirtschaft, Bildung und Forschung WBF
Bundesamt für Landwirtschaft BLW

Eidgenössisches Departement für Umwelt, Verkehr, Energie und Kommunikation UVEK
Bundesamt für Umwelt BAFU

Inhalte

Bakterien, Antibiotika und Antibiotikaresistenzen

Resistenzlage und Antibiotikaverbrauch

Entstehung der Strategie Antibiotikaresistenzen StAR

Stand der Umsetzung

Inhalte

Bakterien, Antibiotika und Antibiotikaresistenzen

Resistenzlage und Antibiotikaverbrauch

Entstehung der Strategie Antibiotikaresistenzen StAR

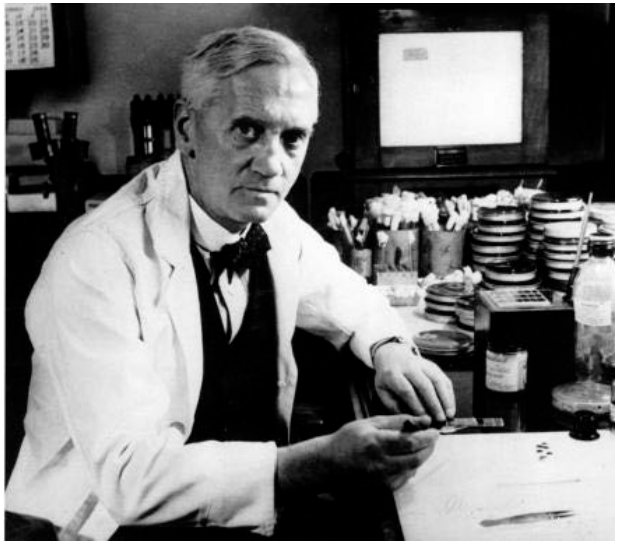
Stand der Umsetzung

Präantibiotische Ära

Spanische Grippe 1918/19

- 500 Mio. erkrankte
- 25 – 50 Mio Todesfälle
- > 90% durch bakt. Superinfektion

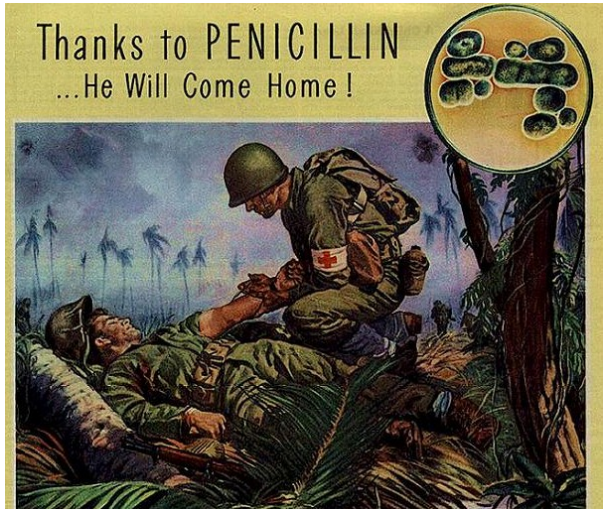
Morens et al. JID 2008



Alexander Fleming (1881-1955)

- Entdeckt Penicillin 1928
- Produktion ab 1940-44
- Nobelpreis 1945

Antibiotische Ära



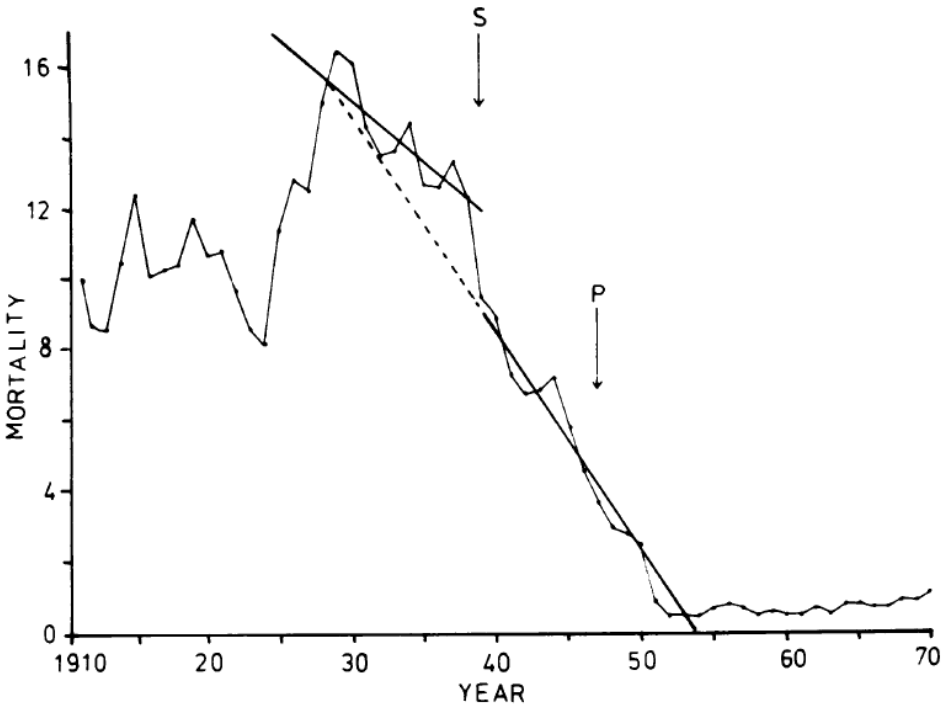


FIGURE 1—Septicemia Mortality Rates per 10^5 Population in Sweden, 1911–70. The Regression Curves are Calculated for the Years 1930–38 and 1939–55

Hemminki et al, AJPH 1976

Postantibiotische Ära?

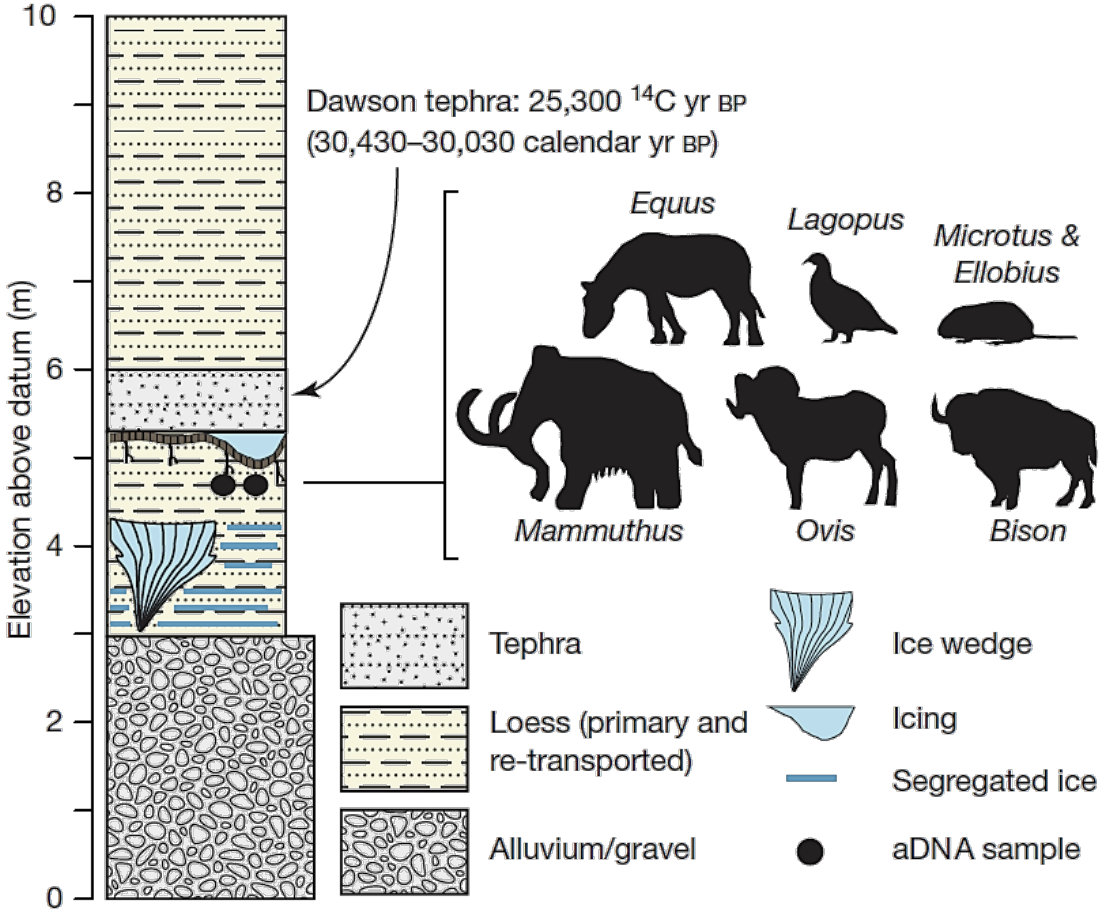
Klebsiella pneumoniae, Blutkultur (s: sensitiv / i: intermediate / r: resistant)

Antibiotikum	s/i/r
Amikacin	i
Amoxicillin-clavulanic acid	r
Ampicillin	r
Cefalothin	r
Cefepime	r
Cefotaxime	r
Cefoxitin	r
Cefpodoxime	r
Ceftazidime	r
Ceftriaxone	r
Cefuroxime	r
Ciprofloxacin	r
Ertapenem	r
Gentamicin	i
Imipenem	r
Meropenem	r
Netilmicin	r
Nitrofurantoin	r
Norfloxacin	r
Piperacillin	r
Tobramycin	r
Trimethoprim-sulfamethoxazole	s

- 25’000 Todesfälle / Jahr in Europa durch antibiotikaresistente Erreger
- Kosten EU 1.5 Milliarden € / Jahr
- Alle 5 Minuten stirbt in Südostasien ein Kind an einer Infektion mit resistenten Erregern
- “A post-antibiotic era — in which common infections and minor injuries can kill — far from being an apocalyptic fantasy, is instead a very real possibility for the twenty-first century”

Keiji Fukuda, WHO report 2014

Antibiotikaresistenz: kein neues Phänomen



Permafrost-Proben 30'000 J v. Ch.

Resistenzgene gegen

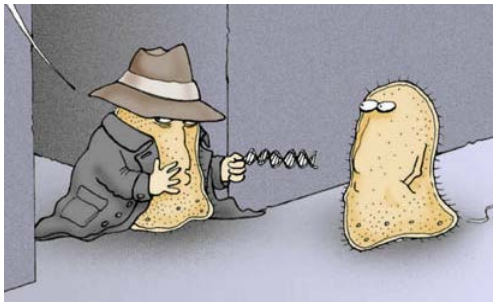
- Beta-Laktame
- Tetrazykline
- Vancomycin

D'Costa, Nature 2011

Mechanismen der Resistenzverbreitung

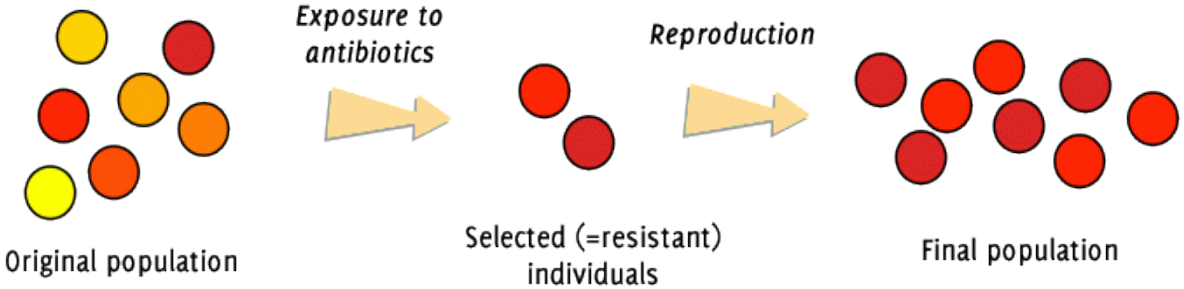
Direkt

Gentransfer
(Transformation, Transduktion, Konjugation)

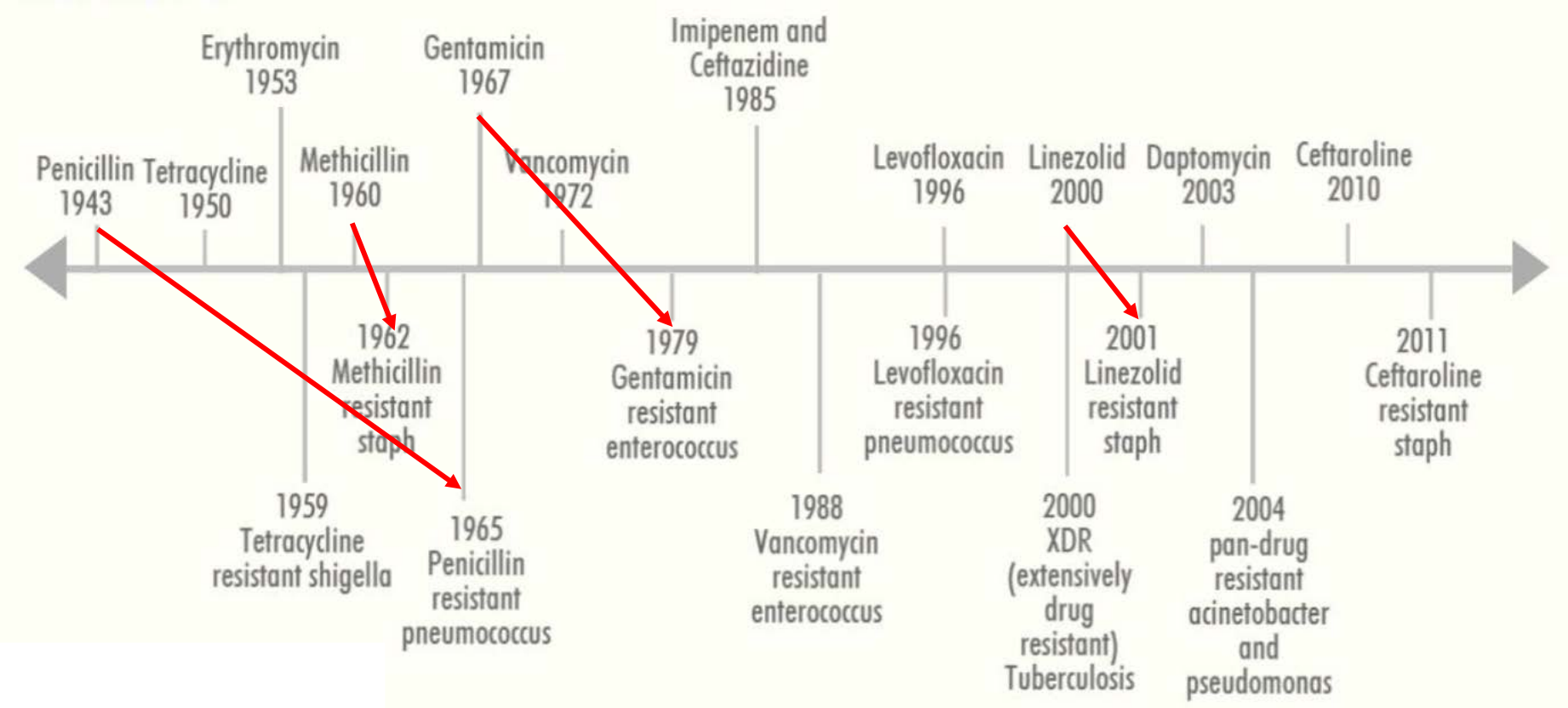


«Psst, hey, willst Du ein Superbug werden?
Steck Dir einen von diesen in dein Genom, dann kann Dir selbst Penicillin nichts mehr anhaben!»

Selektion



Antibiotika und Antibiotikaresistenzen



Zuviel

Unsachgemäss

→ vermehrte Resistenzbildung!

Inhalte

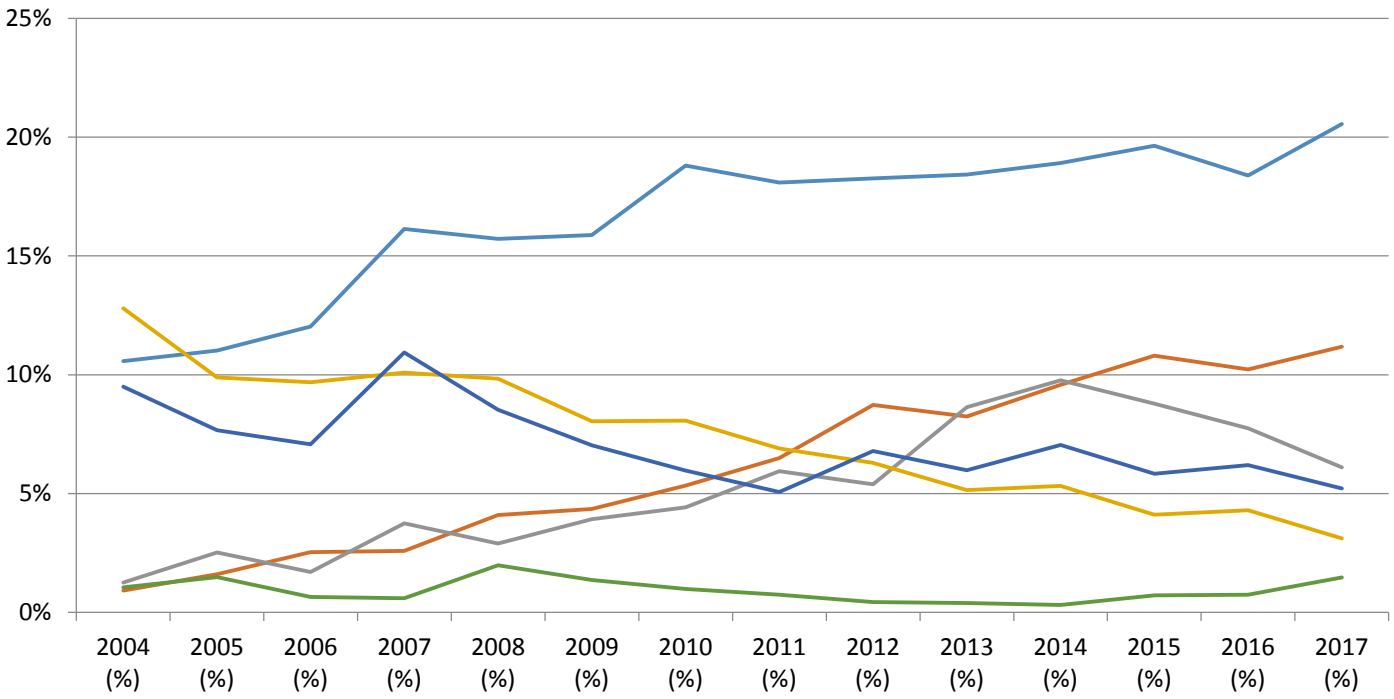
Bakterien, Antibiotika und Antibiotikaresistenzen

Resistenzlage und Antibiotikaverbrauch

Entstehung der Strategie Antibiotikaresistenzen StAR

Stand der Umsetzung

Resistenzlage



FQR-E. coli: **Fluoroquinolon-resistent**

MRSA*: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus

ESCR-E. coli: Extended-spectrum cephalosporin-resistent

PNSP*: Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae

ESCR-KP: **Extended-spectrum cephalosporin-resistent**

***VRE*: Vancomycin-resistente Enterokokken**

Meldungen ausgewählter multi-resistenter Mikroorganismen (Stand 15.08.2017)

- **Zunahme** bei Quinolon- und 3. Generation Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli*
- **Trendwende** bei *Klebsiella pneumoniae* (↓ seit 2014)
- **Abnahme** bei Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) stetig
- **Tief und stabil** seit 10 Jahren sind Vancomycin-resistente Enterococci.

Startseite | Kontakt | Français | Italiano | English

Schweizerisches Zentrum für Antibiotikaresistenzen

anresis.ch

- Über anresis.ch
- Organisation
- Resistenzdaten Humanmedizin
  - » Interaktive Datenbankabfrage
  - » Definition der Auswahlkriterien
  - » Carbapenemase Resistenz
- Resistenzdaten Veterinärmedizin
- Antibiotikaverbrauch
- Bakteriämie
- Publikationen & News
- NRP49
- Trägerschaft
- Links

Antibiotic resistance data

Selection criteria for antibiotic resistance data:

Microorganism:	Escherichia coli
Antibiotic:	all
Time interval:	2011
Region:	all
Age group:	>=15
In-, outpatient:	all
Anatomic localization:	Urogenital
Split by:	in-/outpatient

Calculate

Kontakt
anresis.ch
Institut für
Infektionskrankheiten
Universität Bern
Friedbühlstrasse 51
CH-3010 Bern
Schweiz
» E-Mail

Legal issues Impressum

StAR ist ein Gemeinschaftsprojekt von BAG, BLV, BLW und BAFU

Antibiotikaverbrauch

- Der Antibiotikaverbrauch in den **Spitälern** ist vergleichbar mit dem **europäischen Durchschnitt**.
- Der Antibiotikaverbrauch in den **Schweizer Spitälern und im ambulanten Bereich** blieb in den letzten zwei Jahren **stabil**.
- Der Antibiotikaverbrauch im **ambulanten Sektor** ist **tief**.

Diese Daten zeigen die Quantität der abgegebenen Antibiotika. Sie geben keine Auskunft über die Qualität der Verschreibungen.

➔ Verschreibungsrichtlinien und Stewardship-Programme sind wichtige Instrumente!

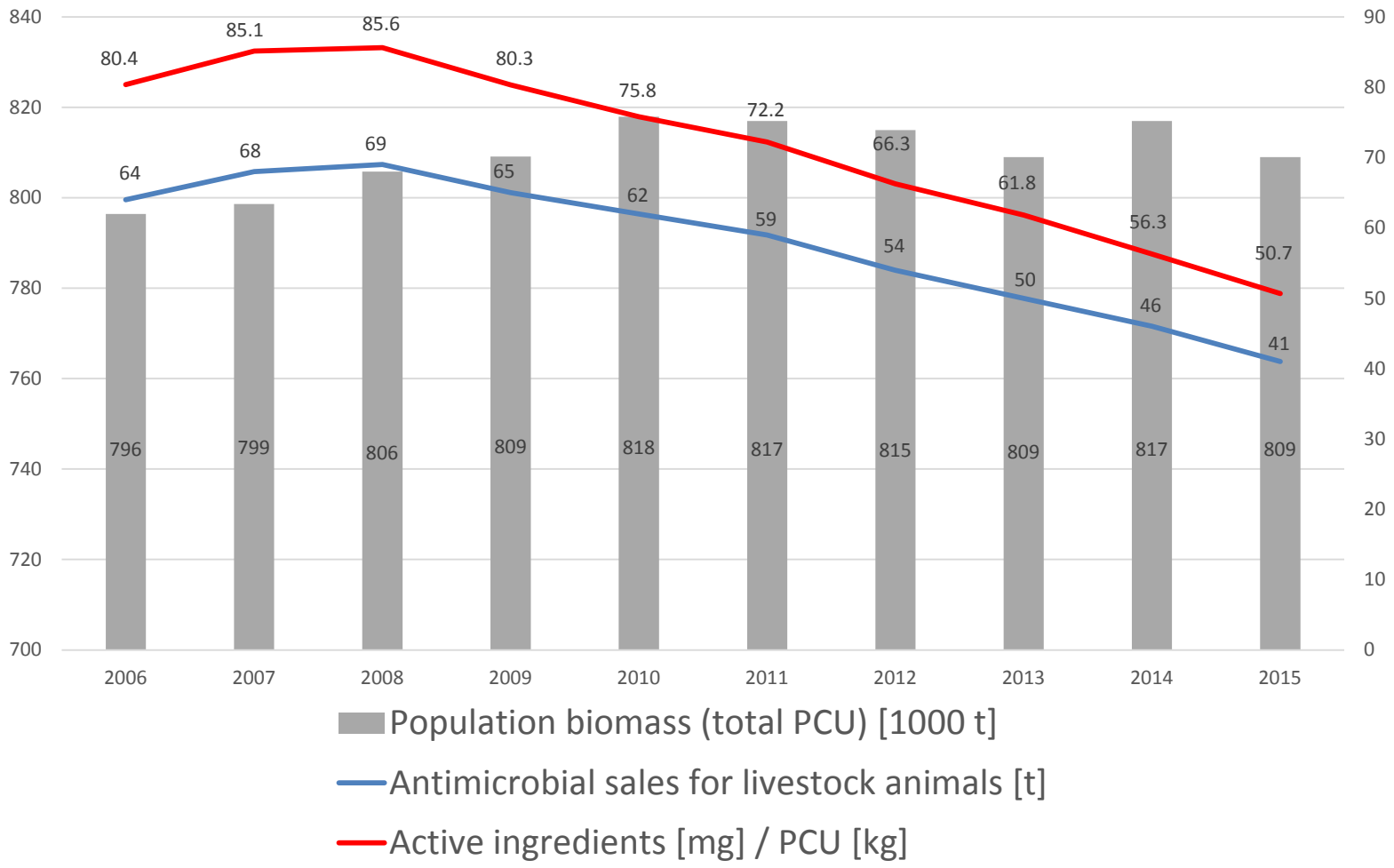
Resistenzlage

Kein eindeutiger Trend:
Je nach Erreger steigen die Resistenzen, bei anderen bleiben sie stabil oder nehmen ab, z.B.
↑ Campylobacter bei Geflügel
→ MRSA bei Mastschweinen
↓ Enterococci bei Geflügel

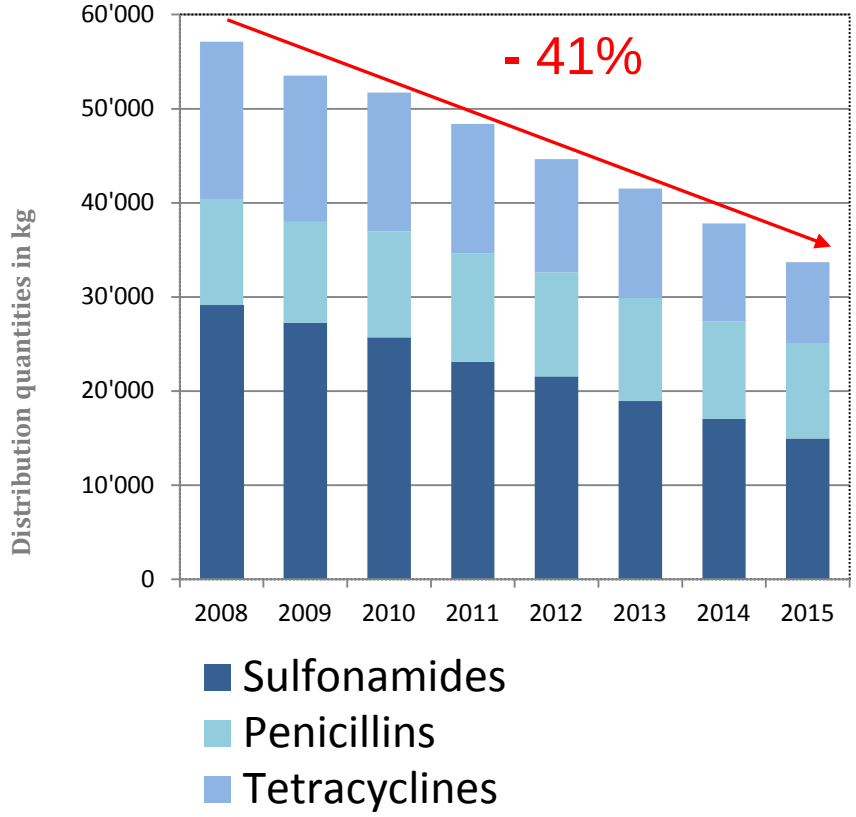
Aussage besonders schwierig, u.a. da mehrere Tierarten und Produktionsrichtungen (z.B. Rind: Milch-/Fleischprod.) involviert sind.

Die Schweiz liegt im europäischen Mittelfeld.

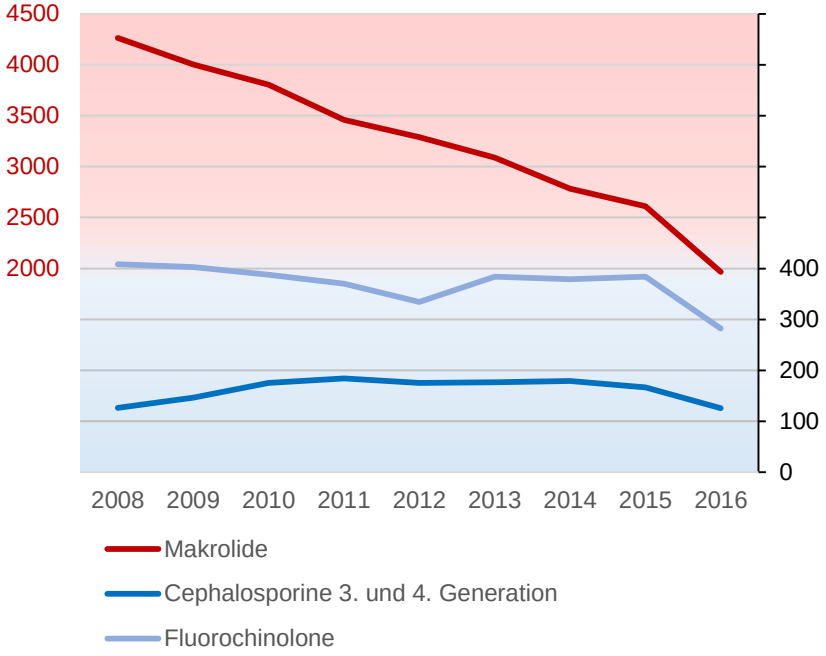
Antibiotikavertrieb

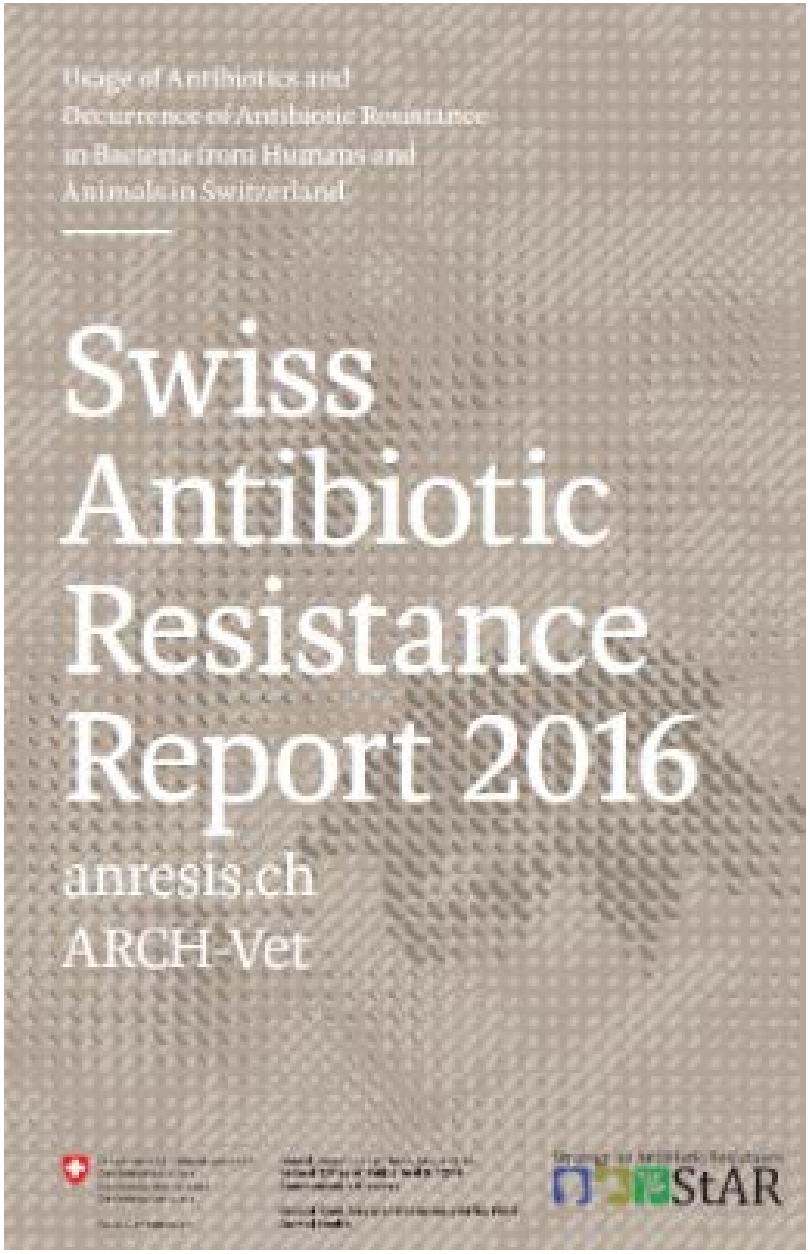


Vertrieb nach Antibiotikaklassen



Kritische Antibiotika mit besonderer Bedeutung für die Humanmedizin





StAR ist ein Gemeinschaftsprojekt von BAG, BLV, BLW und BAFU

Inhalte

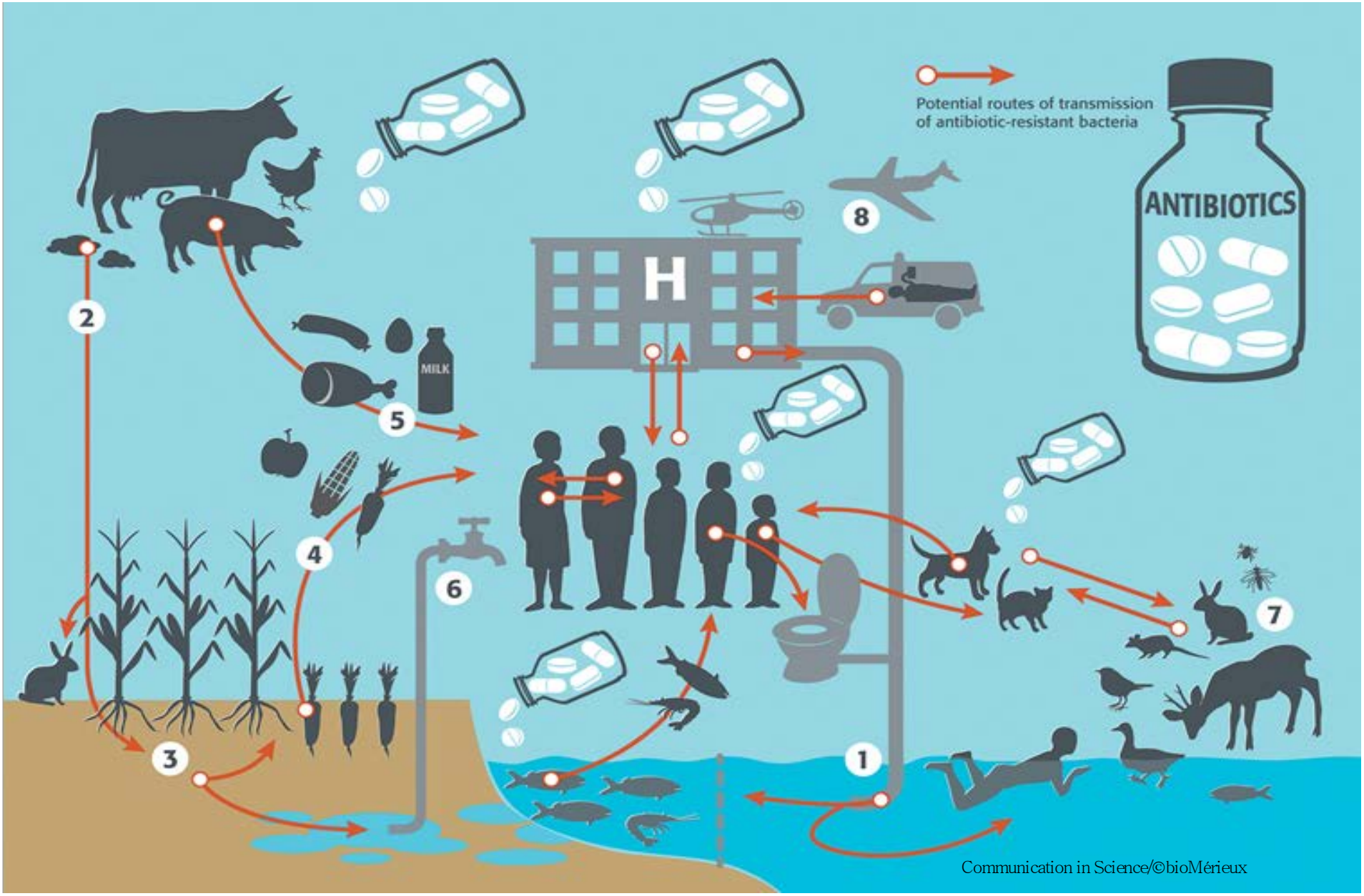
Bakterien, Antibiotika und Antibiotikaresistenzen

Resistenzlage und Antibiotikaverbrauch

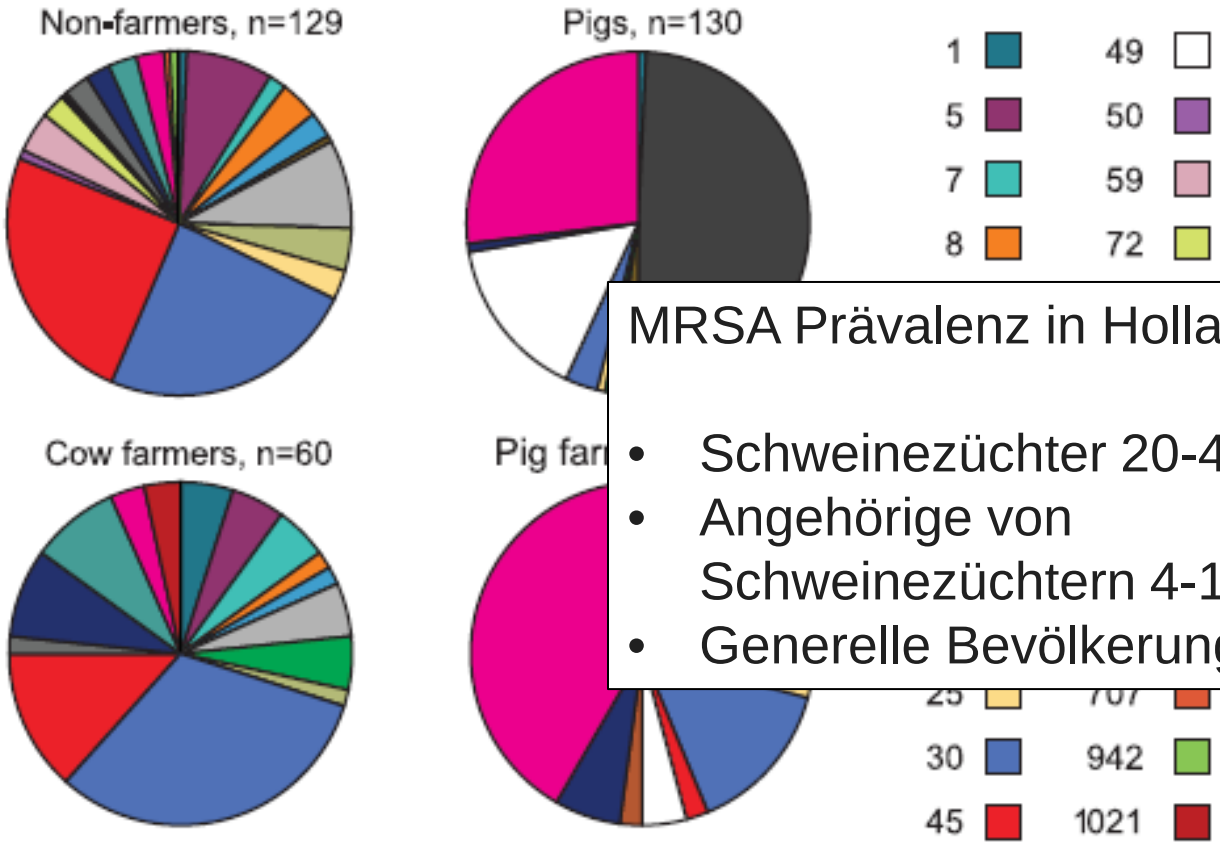
Entstehung der Strategie Antibiotikaresistenzen StAR

Stand der Umsetzung

StAR = One Health



MRSA = One Health



MRSA Prävalenz in Holland

- Schweinezüchter 20-40%
- Angehörige von Schweinezüchtern 4-16%
- Generelle Bevölkerung 0.1%

FIG 1 Genotype compositions of *S. aureus* isolates from nasal carriage. The colors represent clusters defined by AFLP analysis.

Oppliger, Applied and Env. Microbiology 2012

ESBL-Kolonisation bei Reiserückkehrern

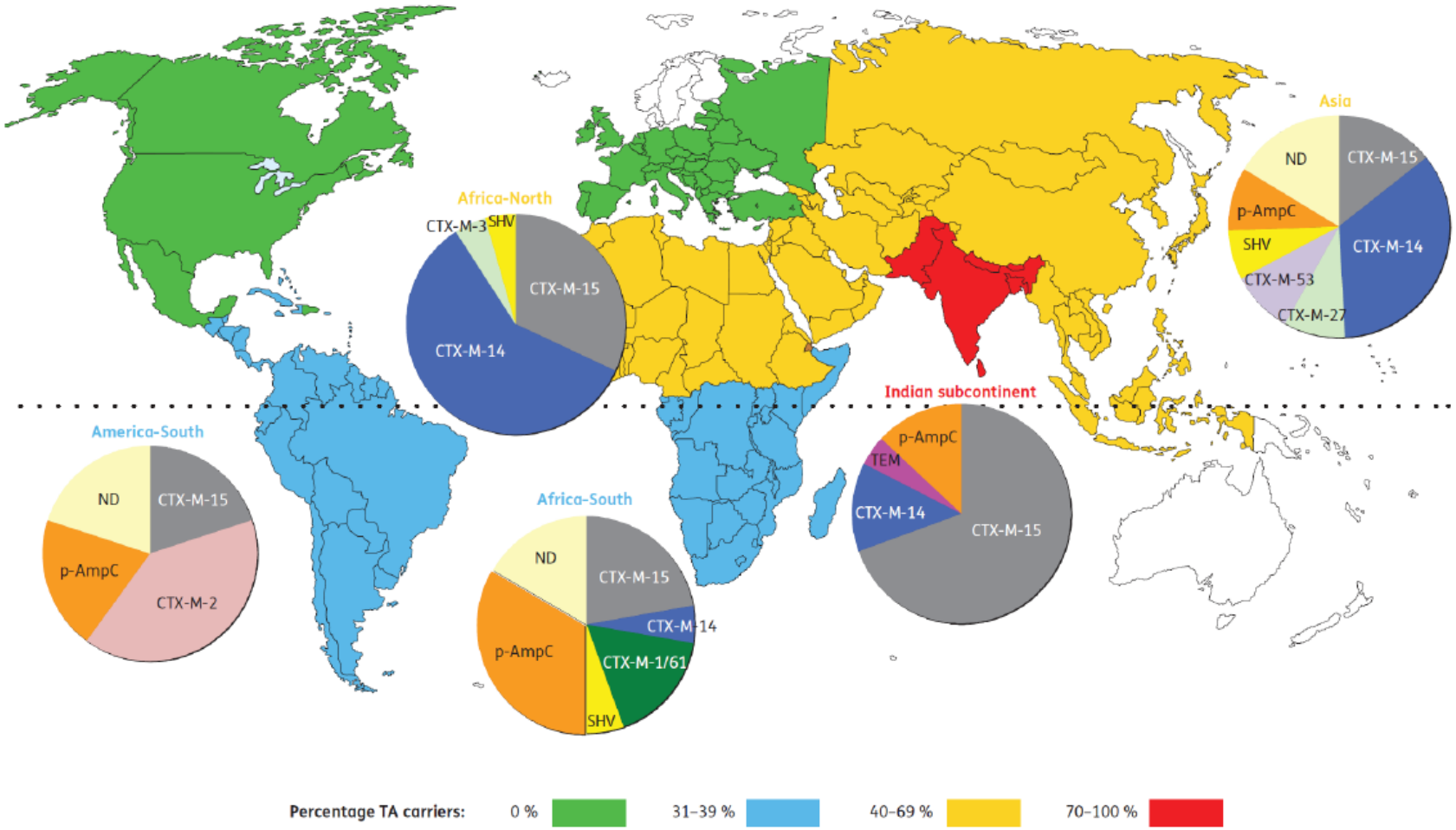
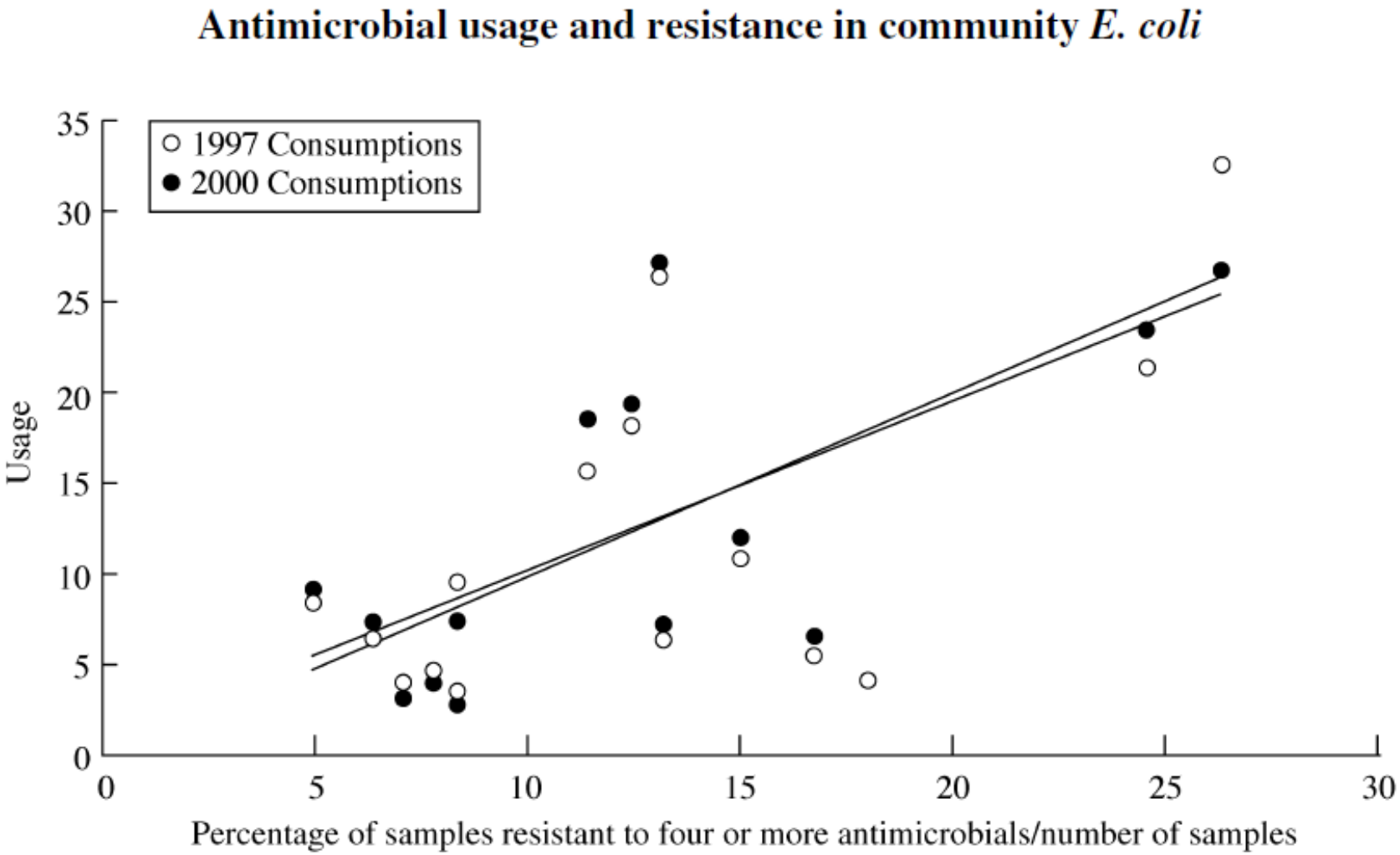


Figure 1. Frequency of TA carriers with respect to geographical area visited and global distribution of ESBL-encoding genes in isolates from TA carriers.

Östholm-Balkhed A et al. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2144–2153

Resistenz korreliert mit AB-Konsum



Kahlmeter, JAC 2003

Strategie

- Erarbeitet 2013 – 2015 von BAG, BLV, BLW und BAFU
- In enger Zusammenarbeit mit Akteuren
- **Ziel:** Wirksamkeit der Antibiotika langfristig für Mensch und Tier sicherstellen
- **One Health** steht im Zentrum

18.11.2015: Strategie verabschiedet

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Der Bundesrat
Le Conseil fédéral
Il Consiglio federale
Il Cussegl federal

Medienmitteilung

Datum 18.11.2015

Bundesrat beschliesst nationale Strategie gegen Antibiotikaresistenzen

Die Wirksamkeit von Antibiotika soll langfristig gesichert und die Resistenzbildung eingedämmt werden. Mit diesem Ziel hat der Bundesrat heute eine breit abgestützte nationale Strategie gegen Antibiotikaresistenzen verabschiedet. Übermässig und unsachgemäss eingesetzte Antibiotika beschleunigen die Entwicklung resistenter Keime, die für Mensch und Tier problematisch sein können.

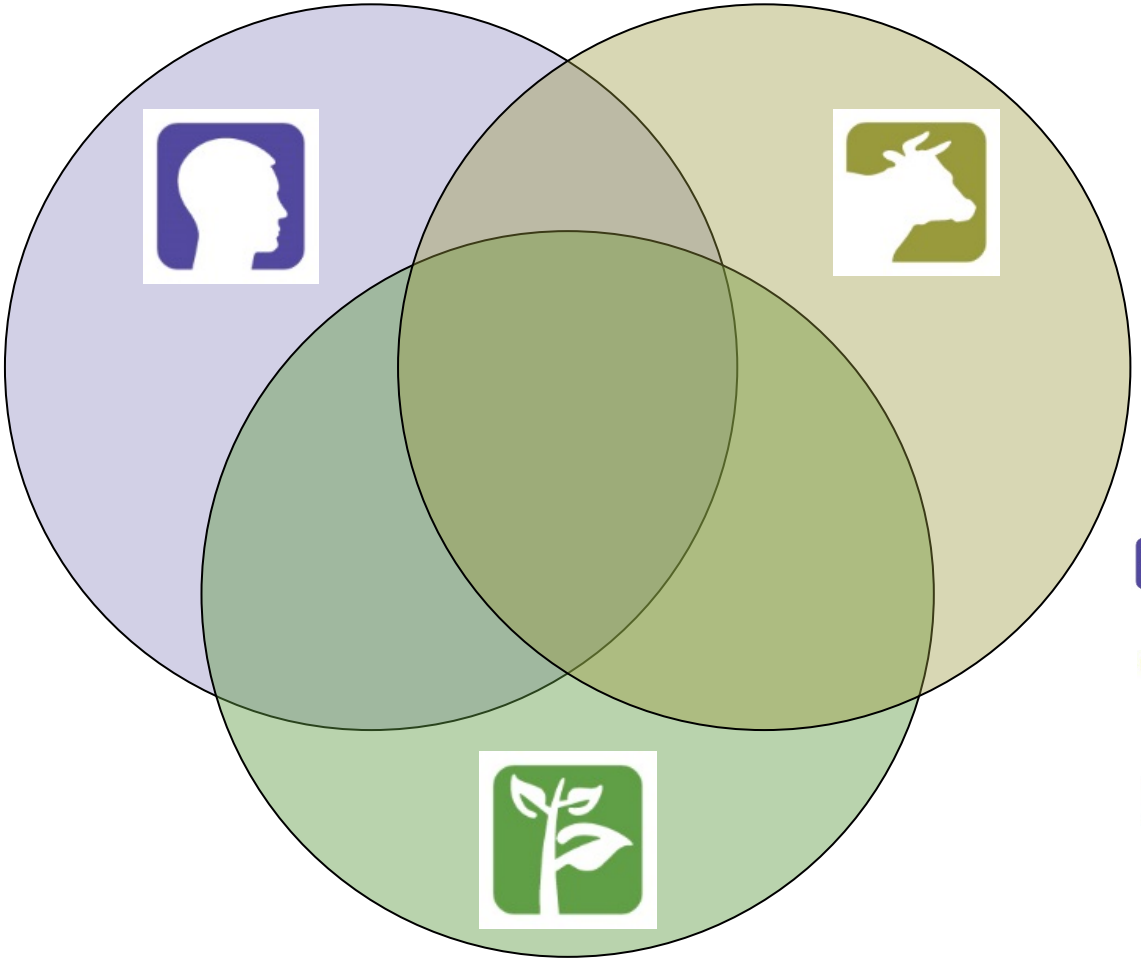
Die nationale Strategie gegen Antibiotikaresistenzen (StAR) zeigt auf, wo in der Schweiz Handlungsbedarf besteht, welche Ziele erreicht werden sollen und welche Massnahmen

StAR ist ein Gemeinschaftsprojekt von BAG, BLV, BLW und BAFU

StAR ist ein Gemeinschaftsprojekt von BAG, BLV, BLW und BAFU

Acht Handlungsfelder

35 Massnahmen



Mensch

Tier und Landwirtschaft

Umwelt

Ein strategisches Ziel pro Handlungsfeld Beispiel 1

Überwachung

Eine bereichsübergreifende Überwachung mit standardisierten Methoden bei Mensch, Tier, Landwirtschaft und Umwelt wird aufgebaut.

Diese liefert Informationen zu Vertrieb und Einsatz von Antibiotika sowie zu Entstehung und Verbreitung von Resistenzen.

Zusätzliche Daten werden da erhoben, wo spezifische Problemherde erkannt werden. Sie liefern die Grundlage für eine gezielte Intervention und Erfolgskontrolle.

Massnahmen im HF Überwachung

➔ Bestehende Strukturen sollen gestärkt und ausgebaut werden.

Folgende Massnahmen tragen massgeblich zur Zielerreichung bei:

Massnahmen		*Bereiche*
3.1.1	Umfassende Überwachung aufbauen und betreiben	
3.1.2	Netzwerk von Referenzlaboratorien für Antibiotikaresistenz-Untersuchungen auf- und ausbauen sowie die Qualitätssicherung in allen Laboratorien sicherstellen	
3.1.3	Nationale Richtlinien zu einer standardisierten und gezielten Antibiotikaresistenzuntersuchung erarbeiten und umsetzen	

Ein strategisches Ziel pro Handlungsfeld Beispiel 2

Sachgemässer Einsatz	Die Vorgaben zum sachgemässen Einsatz von Antibiotika werden dem aktuellen Wissensstand entsprechend definiert. Sie werden konsequent umgesetzt.

Massnahmen im HF Sachgemässer Antibiotikaeinsatz

Folgende Massnahmen tragen massgeblich zur Zielerreichung bei:

Massnahmen		*Bereiche*
3.3.1	Richtlinien zur Verschreibung, Abgabe und Anwendung von Antibiotika entwickeln und Umsetzung sicherstellen	
3.3.2	Verschreibung, Abgabe und Anwendung von Antibiotika einschränken	
3.3.3	Zugang zu Fachexpertise erleichtern	
3.3.4	Massnahmen bei überdurchschnittlich hohem Antibiotikaeinsatz entwickeln	

One Health spiegelt sich in den Massnahmen

- Umfassende Überwachung aufbauen und betreiben
  ➔ z.B. gemeinsamer Bericht über Resistenzlage und Verbrauch
- Resistenzbekämpfung in allen Bereichen
  ➔ z.B. Eintrag und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in Gesundheitseinrichtungen und Tierbeständen verhindern
- Infektionen präventiv vermeiden
  ➔ z.B. durch die konsequente Umsetzung von Hygienemass-nahmen im Spital und im Pflegebereich oder mit einer optimierten Tierhaltung im landwirtschaftlichen Bereich
- Koordinierte Umsetzung
  ➔ z.B. bereichsübergreifendes Koordinationsorgan

Inhalte

Bakterien, Antibiotika und Antibiotikaresistenzen

Resistenzlage und Antibiotikaverbrauch

Entstehung der Strategie Antibiotikaresistenzen StAR

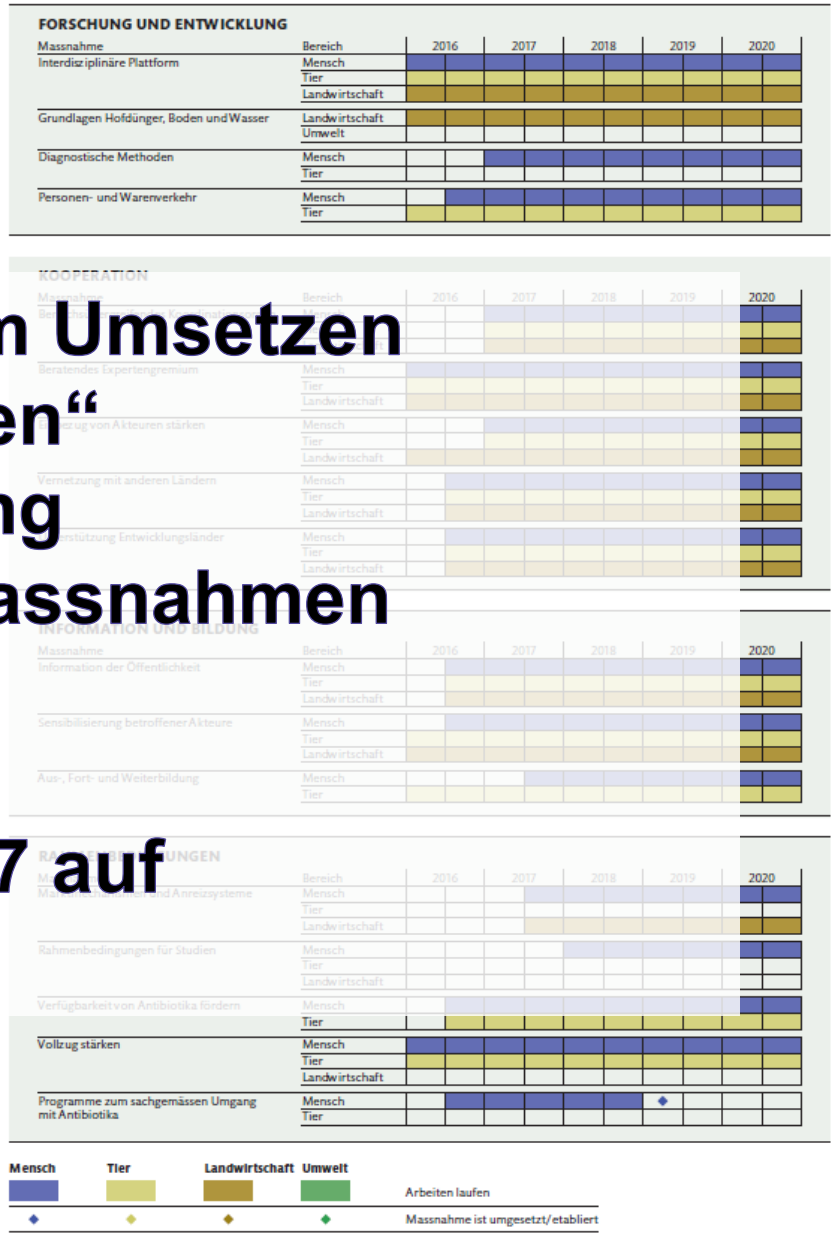
Stand der Umsetzung

Prämisse

Die folgenden Folien zeigen Umsetzungsbeispiele und stellen nicht die Ganzheit aller Aktivitäten dar, die bei der Umsetzung von StAR laufen.

Viele Umsetzungsprozesse passieren in enger Zusammen-arbeit der Bundesämter mit den entsprechenden Partnern und Akteuren.

Wo wir mit StAR stehen

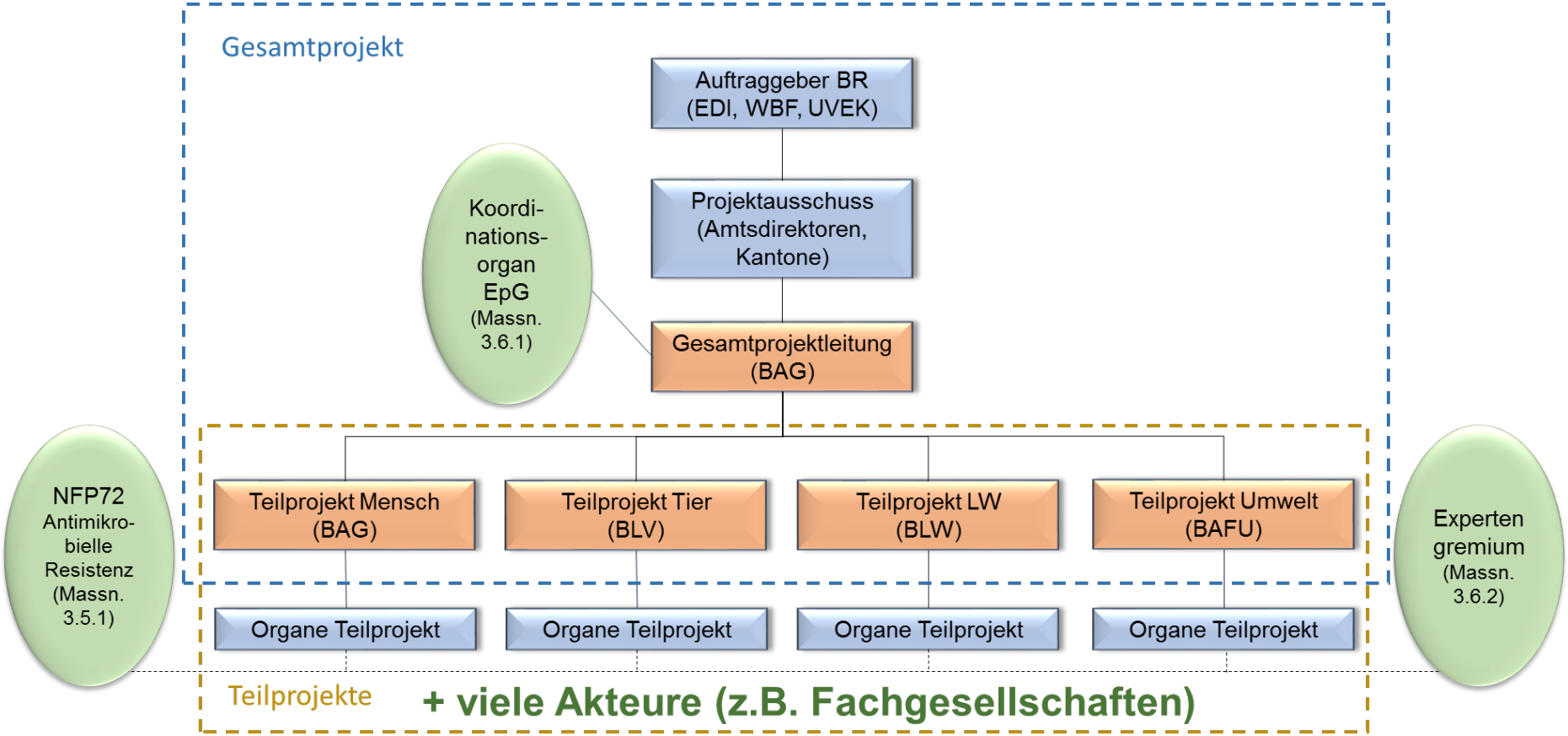


- **Alle Bereiche sind am Umsetzen**
- **Kaum „weisse Flecken“**
- **Gestaffelte Umsetzung**
- **Abschluss einiger Massnahmen absehbar**

Siehe StAR-Bericht 2017 auf

www.star.admin.ch

Organigramm



Umsetzung Gesamtprojekt

Koordination – Schlüsselelement des One-Health-Ansatzes

- Projektteam trifft sich alle zwei Wochen, Austausch gut etabliert

StAR-Bericht 2017 – Gutes tun und darüber sprechen

- Stand der Dinge, Interviews mit Akteuren

Swiss Antibiotic Resistance Report – Zahlen und Fakten

- Überwachungsbericht, alle zwei Jahre, aus allen Bereichen

Umsetzung Gesamtprojekt II

Austausch mit dem Ausland

- WHO Action Plan, zusammen mit FAO und OIE
- Länderbesuche: Lernen von den Besten

  Die Schweiz wird für ihren One-Health-Ansatz international gelobt!

Antibiotika Awareness Woche 13. – 19.11.2017

- Über 50 Akteure haben sich mit diversen Aktionen beteiligt

Sensibilisierungskampagne ab November 2018

- Der Wert der Antibiotika für die menschliche und tierische Gesundheit steht im Zentrum

NFP72 und Handlungsfeld F&E aus StAR

- Bundesrat hat 2015 **Nationales Forschungsprogramm (NFP)** «Antimikrobielle Resistenz – ein One-Health-Ansatz» lanciert.
- Laufzeit **5 Jahre.**
- Budget **CHF 20 Mio.**
- 25 Projekte im 1st call ausgewählt.
- 12 Projekte im 2nd call ausgewählt.
- Deckt Massnahme 3.5.1 von StAR ab.

NFP72: Forschungsbeispiele

- Bewährte Antibiotika verbessern: Ausgehend von der Substanzklasse der Aminoglykoside will das Projekt neue hochpotente Antibiotika entwickeln.
- Die Schutzhülle von Bakterien knacken: Viele besonders gefährliche Bakterien schützen sich mit einer äusseren Membran. Das Projekt will die Entstehungsmechanismen dieser Membran verstehen, um Angriffsziele für neue Wirkstoffe zu finden.
- Computergestützt zu einer besseren Verschreibungspraxis: Das Projekt integriert direkt im elektronischen Patienten-dossier ein Tool, um Spitalärzten Rückmeldungen zu ihren Antibiotika-verschreibungen zu geben.
- ➔ www.nfp72.ch

Stand der Umsetzung: Teilbereiche

Mensch

Tier
Landwirtschaft

Umwelt

Teilbereich Mensch – Schwerpunkte 2018

1. Überwachung
konstanter Ausbau Zentrum für Antibiotikaresistenzen Anresis / nationales Referenzlabor zur Früherkennung neuer Antibiotikaresistenzen NARA (Prof. Nordmann, Universität Fribourg)

2. Richtlinien: Sachgemässer Antibiotikaeinsatz und Ausbruchsbekämpfung
Nationale Richtlinien für einen sachgemässen Antibiotikaeinsatz durch verschreibende Ärzte und in Spitälern, Stewardship-Programme sowie zur Ausbruchsbekämpfung

3. Information an Ärzteschaft und Patienten
Kommunikation zu Verschreibungsrichtlinien, Website mit Faktenblatt und Animationsfilm

Umsetzung Teilbereich - Richtlinien

Nationale Richtlinien für einen sachgemässen Antibiotikaeinsatz durch verschreibende Ärzte und in Spitälern

- Partnerschaft mit der Vereinigung Swissnoso (Infektionsprävention und Spitalhygiene) und den Schweizerischen Fachgesellschaften für Infektiologie und Mikrobiologie (SSI/SGM) zur Erarbeitung, Validierung und Publikation von Richtlinien

- Einbindung relevanter Fachgesellschaften via 11 Expertengruppen, breiter Review-Prozess

- Erste Serie von Verschreibungsrichtlinien richtet sich an Ärzteschaft in der Grundversorgung (Bsp. Sinusitis, Pharyngitis, Harnwegsinfekte, sexuell übertragbare Krankheiten)

- **Projektleitung**: Prof. P. Vernazza, KS SG (pietro.vernazza@kssg.ch)

Richtlinien (Fortsetzung)

Stewardship-Programme in den Spitälern (= Spitalinterne Anlaufstelle und Prozesse, um Antibiotikaverschreibungen zu überwachen und zu regulieren):

- 2016/17: Übersicht bestehender Aktivitäten in CH-Spitälern, zur Zeit vertiefte Analyse und Vergleiche mit best practices im Ausland
- 2018: Pilotprojekt Unispital Basel zu Spital-basierter Monitorisierung von Antibiotika-Einsatz und Resistenzdaten in Zusammenarbeit mit Anresis
- 2019: Entwicklung von nationalen Richtlinien für Antibiotika Stewardship Module, Implementierungsempfehlungen
- **Projektleitung**: Dr. J. Bielicki, Swissnoso (julia.bielicki@swissnoso.ch)

Richtlinien (Fortsetzung)

Nationale Richtlinien für Ausbruchsbekämpfung multiresistenter Bakterien in Spitälern

- Erarbeitung von Empfehlungen zur Prävention und Bekämpfung einzelner multiresistenter Bakterien im nosokomialen Setting

- Laufende Übersichtsstudie bei Schweizer Spitälern zu Praktiken der Abstrichuntersuchungen für multiresistente Bakterien bei Spitaleintritt

Projektleitung: Dr. N. Buetti, Swissnoso (niccolo.buetti@swissnoso.ch)

Detailinformationen zu allen Richtlinien-Projekten:
https://www.swissnoso.ch/forschung-entwicklung/umsetzung-star/

Information an Ärzteschaft sowie Patientinnen und Patienten

1. **Ärzteschaft** – Kommunikation und Anwendung der nationalen Verschreibungsrichtlinien → **ab Anfang 2018**

2. **Patienteninformation** bei der Antibiotikaabgabe in der Arztpraxis oder Apotheke in Zusammenarbeit mit der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH) und dem Verband der Apothekerinnen und Apotheker (Pharmasuisse)
   → **Verfügbar online, in Apotheken und beziehenden Arztpraxen seit 10. November 2017**

Information an Ärzteschaft sowie Patientinnen und Patienten

WENN SIE ANTIBIOTIKA ERHALTEN …

RICHTIG HANDELN

DAS SOLLTEN SIE BEACHTEN

- **Halten Sie sich genau an die von der Ärztin/ dem Arzt verordnete Dosierung und Behandlungsdauer.**
  Die individuell verschriebene Dosierung garantiert Ihnen eine optimale Wirksamkeit Ihres Antibiotikums.
  Brechen Sie die Behandlung nicht vorzeitig ab, auch wenn Sie sich nach einigen Tagen bereits besser fühlen.
- **Lassen Sie keine Einnahme aus.**
  Das Vergessen einer Einnahme kann die Infektion in die Länge ziehen und die Heilung negativ beeinträchtigen. Falls Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an Ihre Ärztin/ Ihren Arzt oder Ihre Apothekerin/ Ihren Apotheker.
- **Teilen Sie Ihnen verschriebene Antibiotika nicht mit anderen Personen.**
  Ihre Behandlung ist für Sie verschrieben worden und entspricht Ihrem persönlichen Bedarf.
- **Bringen Sie angebrochene Packungen zurück.**
  Entsorgen Sie Antibiotika nie im Hausmüll und tragen Sie dazu bei, dass diese nicht in die Umwelt (z.B. ins Abwasser) gelangen. Bewahren Sie keine Antibiotika auf, um diese bei anderen Erkrankungen zu verwenden.

ANTIBIOTIKA

DAS WICHTIGSTE AUF EINEN BLICK

Antibiotika sind Medikamente, die Bakterien abtöten oder deren Wachstum hemmen. Sie werden bei Menschen und Tieren für die Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet. Verschiedene Erkrankungen benötigen unterschiedliche Antibiotika. Gegen Viren (z.B. Erkältung) sind Antibiotika wirkungslos.

Für weitere Informationen wenden Sie sich an Ihre Ärztin/ Ihren Arzt oder Ihre Apothekerin/Ihren Apotheker.

www.antibiotika-richtig-einsetzen.ch

«Schützen Sie sich und Ihre Familie durch den richtigen Umgang mit Antibiotika.»

ANTIBIOTIKA RICHTIG EINSETZEN.

WENN SIE KEINE ANTIBIOTIKA ERHALTEN …

WICHTIG

DAS SOLLTEN SIE WISSEN

- **Antibiotika wirken nur bei bakteriellen Infektionen.**
  Gewisse bakterielle Erkrankungen heilen auch ohne Antibiotika. Ihre Ärztin/ Ihr Arzt verschreibt nur dann ein Antibiotikum, wenn es sinnvoll ist. Antibiotika wirken nicht gegen Viren (z.B. Grippe oder Erkältung).
- **Die körpereigene Abwehr ist in vielen Fällen ausreichend.**
  Ein gesunder Körper wehrt Infektionen in der Regel sehr gut ab. So ist z.B. Fieber häufig ein Zeichen für eine aktive Abwehrreaktion.
- **Eine falsche Einnahme kann zu Resistenzen führen.**
  Gegen resistente Bakterien wirken bisherige Antibiotika nicht mehr. Infektionskrankheiten werden dadurch schwieriger oder in einzelnen Fällen gar nicht mehr behandelbar.
- **Antibiotika können sich auch schädlich auswirken.**
  Bei einem unsachgemässen Einsatz überwiegen die unerwünschten Wirkungen den Nutzen der Antibiotika, da z.B. nützliche Bakterien angegriffen werden oder sich Resistenzen bilden.

RESISTENZEN

WENN ANTIBIOTIKA NICHT MEHR WIRKEN

Antibiotikaresistenz bedeutet, dass Bakterien weniger oder gar nicht mehr auf Antibiotika ansprechen. Der falsche oder zu häufige Einsatz von Antibiotika kann zu solchen Resistenzen führen. Resistente Bakterien können auf andere Menschen übertragen werden.

Für weitere Informationen wenden Sie sich an Ihre Ärztin/ Ihren Arzt oder Ihre Apothekerin/ Ihren Apotheker.

www.antibiotika-richtig-einsetzen.ch

ANTIBIOTIKA RICHTIG EINSETZEN.

Eine gemeinsame Initiative von

pharmaSuisse · FMH

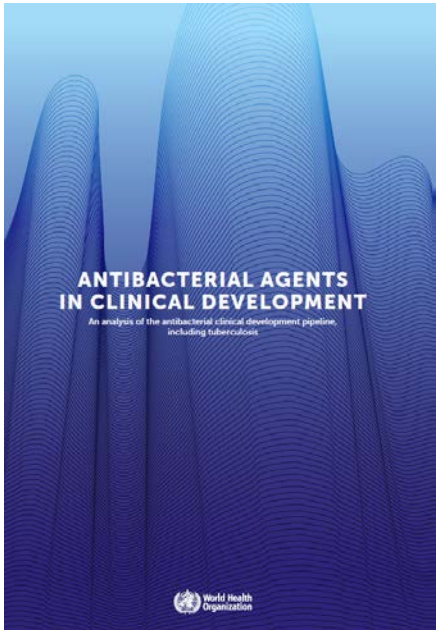
Information an Ärzteschaft sowie Patientinnen und Patienten

www.antibiotika-richtig-einsetzen.ch

www.bien-utiliser-les-antibiotiques.ch

www.utilizzare-antibiotici-correttamente.ch

Internationale Kooperation und Förderung der F&E neuer Antibiotika



The world is running out of antibiotics
WHO Report, 19 September 2017

Die ***Global Antibiotic Research & Development Partnership*** setzt sich auf globaler Ebene dafür ein, dass neue Antibiotika entwickelt bzw. die Entwicklung bestehender Substanzen mit antibiotischer Wirkung, die nicht bis zur Marktreife gelangten, wieder aufgenommen wird.

→ **Erneute Unterstützung durch die Schweiz/StAR an GARDP**

Prävention: Schnittstelle zur Umsetzung Strategie NOSO

- **Ziel:** Reduktion von healthcare-assoziierten Infektionen in Spitälern und Pflegeheimen
- **März 2016:** BRB zur Umsetzung der Strategie mit Kantonen und Partnern
- **4 Handlungsfelder** (Governance, Monitoring, Verhütung & Bekämpfung, Forschung & Bildung) **mit 14 Schlüsselmassnahmen**
- **www.bag.admin.ch/noso**

StAR ist ein Gemeinschaftsprojekt von BAG, BLV, BLW und BAFU

Umsetzung – Schwerpunkte 2017/18

- **Baseline:** Nationale Punktprävalenzstudie in Spitälern (Publikation der Daten 23.1.2018) und Pflegeheimen (2020/21)
- **Governance:** Zuständigkeiten und Strukturen klären (Informationsaustausch BAG-Kantone 7.11.2017), Anreize verbessern, Mindestanforderungen für Spitäler (2017-2019) und Pflegeheime (2018-2020) erarbeiten
- **Monitoring/ Verhütung & Bekämpfung:** Schrittweiser Auf- und Ausbau von 4 Modulen zur Überwachung und Prävention (Interventionen) der bedeutendsten healthcare-assoziierten Infektionen

Stand der Umsetzung: Teilbereiche

Mensch

Tier
Landwirtschaft

Umwelt

Sachgemässer Einsatz

Einschränkung Antibiotikaabgabe

- April 2016: Änderung Tierarzneimittelverordnung:

  Keine Abgabe auf Vorrat von kritischen Antibiotika + Antibiotika zur prophylaktischen Behandlung

- Förderung Zusammenarbeit Tierhalter – Tierarzt
- Förderung von «Antibiotika so wenig und gezielt wie möglich, so viel wie nötig»
- Unterstützende Massnahmen

Therapieleitfaden für Tierärzteschaft

- Erarbeitet durch Vetsuisse und Gesellschaft Schweizer Tierärzte
- Anfang 2017 veröffentlicht
- Enthält für die wichtigsten Krankheiten bei Schweinen und Rindern Empfehlungen zur Antibiotikatherapie, Informationen zu Risikofaktoren, Diagnose, präventive Massnahmen
- Weiterentwicklung: Zusätzliche Indikationen und regelmässige Aktualisierung
- Leitfaden wird von vielen Tierärzten als Hilfestellung geschätzt

Strategie Antibiotikaresistenzen
StAR

Umsichtiger Einsatz von Antibiotika:

Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte

Erarbeitung durch die Vetsuisse-Fakultät in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte (GST) unter Koordination des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV)

vetsuisse-fakultät

Stand Dezember 2016

Informationssystem Antibiotikaverbrauch (IS ABV)

- **Erfassung von Verschreibungen** aller AB durch Tierarzt
- Für Tierärzteschaft entsteht Zusatzaufwand
- Aufbau von IS-ABV wird aber mit einem klaren Committment unterstützt
- Zeitplan:
  2018 Pilotphase, ab 2019 Eingabepflicht
  Vernehmlassung IS ABV Verordnung (bis Ende März 2019)

Nutzung IS ABV

- Kenntnis des AB Verbrauchs bzw. Therapieintensität pro Zieltierart / Produktionstyp und Indikation
- Benchmark:
  «Wo stehe ich im Vergleich zu anderen, zum Durchschnitt» → Instrument zur Wahrnehmung der Eigenverantwortung auf Ebene Tierhaltende wie auch Tierärzteschaft
- Gezieltere Information, Forschung und Bildung
  (wo sind die «Problemzonen»?)
- Erfolge von Massnahmen werden messbar
- Leistungsnachweis für den verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika durch Tierärzteschaft
- Internationaler Vergleich gewährleistet

Stand der Umsetzung: Teilbereiche

Mensch

Tier
Landwirtschaft

Umwelt

Umsetzung Teilbereich Umwelt

Ausbau von Abwasserreinigungsanlagen zur Entfernung von Mikroverunreinigungen wie Antibiotika aus dem Abwasser

- Ausbauphase 2016 – 2040: Nach 2 Jahren sind zusätzliche Reinigungsstufen bei 3 ARA in Betrieb, bei 7 ARA im Bau und bei 23 in Planung (Stand 10/2017). Ab 2040 werden ca. 70% des Schweizer Abwassers mit zusätzlichen Reinigungsstufen behandelt
- Bedeutet massive Senkung des Eintrags von Antibiotika in Schweizer Gewässer

Besten Dank!

Mehr auf: www.star.admin.ch
Fragen an: star@bag.admin.ch

Perioperative Infektionsprävention

NO MAGIC BULLET

Anästhesie-Symposium 06.02.2018

Vineeta Bansal
Infektiologie /Spitalhygiene KSW

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Übersicht

- Definitionen
- Fall – Beispiel
- Bedeutung Surgical Site Infection (SSI)
- Prävention
  - Erkennung von SSI (Surveillance)
  - Interventionen zur Prävention von SSI
    - 3 elementare Maßnahmen

Nosokomiale Infektionen (NI)

- 1%, bis 10%, >15%, 30%.... /Jahr ?
- Ca. 7% der Hospitalisierten (70‘000 Infekte/Jahr)
- 300‘000 zusätzliche Spitaltage
- 2‘000 Todesfälle
- Zusatzkosten von CHF 250‘000‘000.-

Swiss-NOSO Bulletin

Die 4 häufigsten NI

- Postoperative Wundinfekte (Surgical Site Infection SSI)
  → 25% aller NI
- Katheter-assoziierte Infektionen
- Harnwegsinfekte
- Pneumonie (HAP, VAP)

Postoperative Wundinfekte (SSI)

Infektion nach Chirurgischem Eingriff

- Bis 30 Tage postoperativ
  - Wundinfektionen, intraperitoneale Abszesse
- Bis 12 Monate postoperativ bei Implantation von Fremdmaterial (z.B. TP)
  - Low-grade Infektionen

Center for Disease Control and Prevention (CDC), Swissnoso

Einteilung SSI

Tiefe der Infektion und Kontaminationsgrad

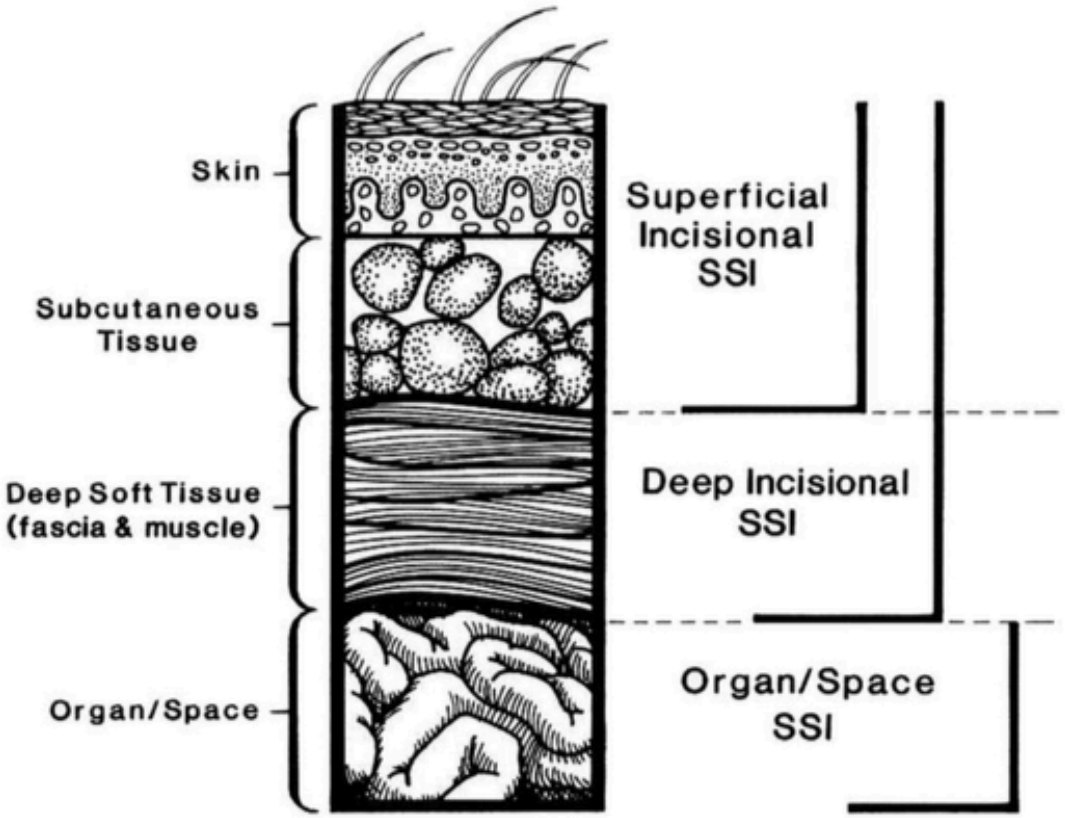


FIGURE 1.
Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network classification for surgical site infection (SSI).[215]

KSW
ONSSPITAL WINTERTHUR

A	B	
Grad I = Sauber	**Beschreibung**	
	→ Die Inzision verläuft nicht durch entzündliches Gewebe und Atemwege, Verdauungstrakt oder Urogenitaltrakt wurden nicht eröffnet	
	→ Die sauberen Inzisionen werden geschlossen und es erfolgt eine primäre Wundheilung, eine Drainage erfolgt, wenn nötig, durch ein geschlossenes System	
	→ Inzisionen zur Behandlung eines geschlossenen Traumas gehören diesem Grad an, wenn sie den oben stehenden Kriterien entsprechen	
	Beispiele	**Leistenbruch**
		Hüft- oder Knieprothese
		Herzchirurgie
		Eingriff bei Endokarditis nach vorangehender mehrwöchiger antibiotischer Behandlung, intraoperativ und histologisch keine Hinweise für Entzündung, Vegetationen oder Abszess, Kultur negativ (falls durchgeführt): Kontaminationsgrad = I

A	B	
Grad II = Sauber-kontami-niert	**Beschreibung**	
	→ Bei der Inzision werden Respirations-, **Verdauungs**- oder Urogenitaltrakt unter kontrollierten Bedingungen und ohne ungewöhnliche Kontamination eröffnet.	
	→ Die Operationen von Gallengang, Appendix, Vagina und Oropharynx gehören diesem Grad an, sofern nicht eine offensichtliche Infektion oder ein grösseres technisches Problem vorliegt.	
	Beispiele	**Cholezystektomie wegen Lithiasis**
		Colonchirurgie ohne Hinweise auf eine Infektion und ohne ungewöhnliche Verschmutzung durch den Darminhalt, z.B. Divertikulose ohne Divertikulitis, Adenokarzinom des Colons
		Appendektomie ohne akute Appendizitis
		Kaiserschnitt (ohne vorzeitigen Blasensprung)

Center for Disease Control and Prevention (CDC), Swissnoso

A	B	
Grad III = Kontami-niert	**Beschreibung**	
	→ Diese Kategorie umfasst Inzisionen, die durch Gewebe mit akuter nicht eitriger Entzündung führen	
	→ Operationen **mit grösserem Asepsisproblem** (Beisp.: offene Herzmassage) **oder grobe Verschmutzung durch Darminhalt**	
	→ Frische traumatische (nicht chirurgische) offene Wunde	
	Beispiele	**Colonchirurgie mit Auslaufen des Darminhalts ins Operationsfeld**
		Sigmoidektomie wegen akuter Divertikulitis ohne Perforationen und ohne Abszess
		Cholezystektomie wegen akuter Cholezystitis ohne Perforationen und ohne Abszess
		Appendektomie wegen akuter Appendizitis ohne Perforationen und ohne Abszess
		Kaiserschnitt mit offener Fruchtblase (Zustand nach vorzeitigem Blasensprung) ohne mütterliche Infektionszeichen
		Offen gelassenes Sternum anlässlich des herzchirurgischen Eingriffes (=open chest treatment)
		Eingriff bei Endokarditis mit Nachweis von Vegetationen aber fehlendem Abszess intraoperativ: Kontaminationsgrad = III bei positiver Kultur aus Vegetationen und/oder Klappen. *NB: bei negativer Kultur (falls durchgeführt) Kontaminationsgrad = I*

A	B	
Grad IV = Infiziert	**Beschreibung**	
	→ Bei dieser Definition wird davon ausgegangen, dass die Keime, die für die postoperative Infektion verantwortlich sind, bereits vor der Intervention vorlagen	
	→ Inzisionen in eine **bestehende Infektion** oder in **perforierte Eingeweide**	
	→ Alte traumatische Wunde, die devitalisiertes Gewebe enthält	
	Beispiele	**Laparatomie wegen Divertikulitis mit Perforationen oder Abszess**
		Appendektomie wegen Appendizitis mit Perforationen oder Abszess
		Cholezystektomie wegen Blasenempyem
		Kaiserschnitt bei Patientin mit mütterlichen Infektionszeichen (Fieber, Leukozytose, CRP-Erhöhung) UND trübem Fruchtwasser oder Keimnachweis im Fruchtwasser (wenn entnommen unter sterilen Bedingungen)
		Eingriff bei Endokarditis mit intraoperativ Nachweis eines Abszesses: Kontaminationsgrad = IV

Kriterien für die Diagnose von postoperativen Wundinfektionen gemäss dem Centers for Disease Control

Literatur	*Horan TC et al. **CDC definitions** of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 606-8*
3	Diese Kriterien setzen sich aus **3 Parametern** (A, B, C) zusammen
A **B** **C**	Eine Infektion wird diagnostiziert, **wenn die Kriterien** A+B **oder** A+C **oder** A+B+C vorliegen
KRITERIUM A	Die Infektion tritt innerhalb von **30 Tagen postoperativ** (oder bis zu 1 Jahr bei orthopädischen Prothesen) auf
KRITERIEN B	**MINDESTENS 1 DER 3 NACHSTEHENDEN KRITERIEN** für jeden der 3 Infektionstypen — Oberflächlich / Tief / Organ/Hohlraum

	OBERFLÄCHLICHE Infektion der Inzision		**TIEFE** Infektion der Inzision		**Infektion von ORGANEN / HOHLRAUM**
1	Eitriger Ausfluss aus der oberflächlichen Inzision, bestätigt durch ein positives mikrobiologisches Ergebnis oder nicht	**1**	Eitriger Ausfluss aus der tiefen Inzision **aber nicht** aus Kompartiment, Organ/Hohlraum	**1**	Eitriger Ausfluss aus Drainage, eingelegt in einem Kompartiment, Organ/Hohlraum
2	Kultur positiv nach aseptischer Entnahme von Flüssigkeit oder Gewebe von der Oberfläche der Inzision	**2**	Spontane Dehiszenz der Inzision **ODER** Wiedereröffnung durch den Chirurgen **UND** Temperatur >38°C **ODER** Lokale Schmerzen oder Druckdolenz **AUSSER** wenn Kultur negativ	**2**	Positive Kultur (aseptische Entnahme) von Flüssigkeit oder Gewebe von einem Kompartiment, Organ oder Hohlraum
3	Mindestens **EINES** d. folgenden Zeichen: → Schmerzen → Schwellung → Rötung → Überwärmung **UND** Wiedereröffnung durch den Chirurgen **AUSSER** bei negativer Kultur aus der Inzision	**3**	Abszess oder offensichtliche tiefe Infektion der Inzision, dokumentiert bei erneutem Eingriff oder durch Histologie oder Radiologie	**3**	Abszess oder offensichtliche tiefe Infektion eines Kompartiments, Organs oder Hohlraums, dokumentiert bei erneutem Eingriff oder durch Histologie oder Radiologie

KRITERIUM C	**Diagnose gestellt durch den behandelnden Arzt oder den Chirurgen**

Center for Disease Control and Prevention (CDC), Swissnoso

Risikofaktoren

Definition: Variabel, welche eine signifikante unabhängige Assoziation mit der Entstehung einer postoperativen Infektion nach einer spezifischen Operation hat

Patientenabhängige RF

- DM
- Nikotin
- Adipositas
- Immunsuppression: z.B. Steroide
- Gleichzeitige Infektionen an einem anderen Ort
- Präoperative Hospitalisation - Grunderkrankung
- Kolonisation mit Staph aureus

Mandell, infecious disease *N Engl J Med. 2010; 362:9-17* *www.swissnoso.ch*

Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29 Suppl 1:S51-61

Risikofaktoren

Definition: Variabel, welche eine signifikante unabhängige Assoziation mit der Entstehung einer postoperativen Infektion nach einer spezifischen Operation hat

Prozedurabhängige RF

- OP-Vorbereitung (Haarentfernung, Hautdesinfektion)
- Wundkontamination
- AB-Prophylaxe
- OP – Technik
- Eingriffsdauer
- Hygiene/Disziplin (Türöffnung, Ventilation, Temperatur…)

Mandell, infectious disease *N Engl J Med. 2010; 362:9-17* *www.swissnoso.ch*

Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29 Suppl 1:S51-61

Fall: Herr G.H., 1955

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Persönliche Anamnese

- St.n. Nierenallotransplantation 1987 bei unklarer Grunderkrankung
  - Immunsuppression Mycophenolsäure, Steroide
- Morbus Crohn mit Befall des terminalen Ileum , Zökum, Colon
- Sekundäre Osteoporose, Chronische Hepatitis C
- **Diskushernie LWS 3/4 rechts**
  - **Status nach Dekompression LW 3/4 von rechts bei Spinalkanalstenose am 11.09.2017**

Aktuelles Leiden Oktober 2017

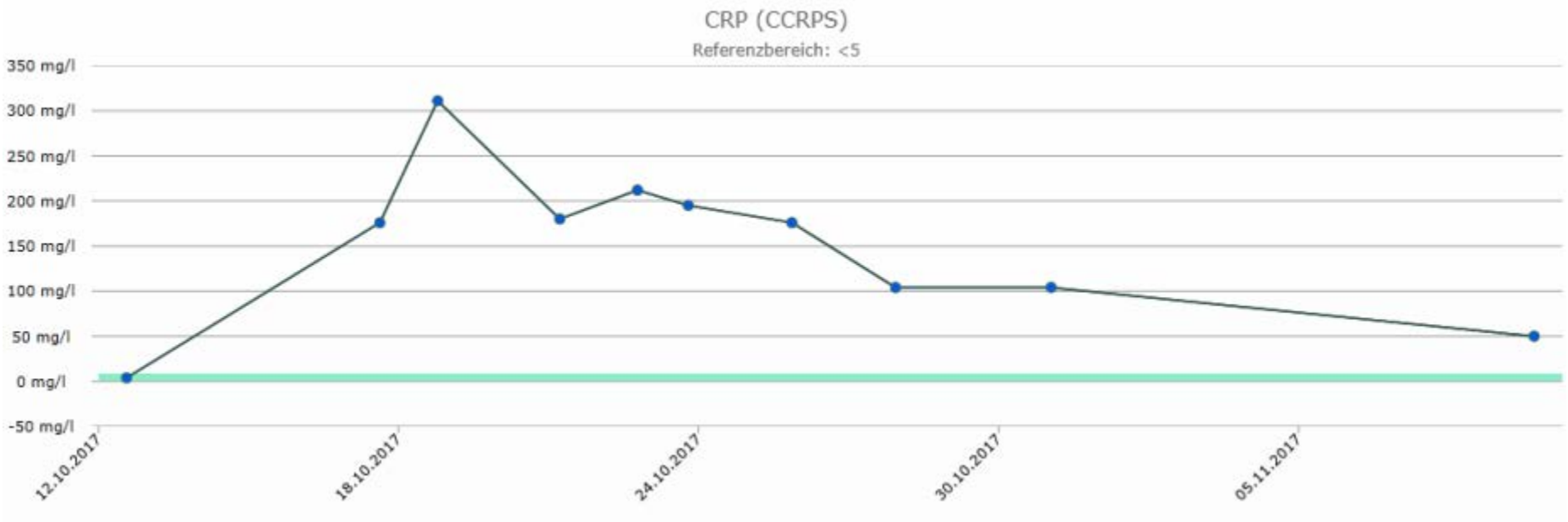
Claudicatio spinalis bei Spinalkanal- und Foramenstenose und Bandscheibenvorfall L5/S1 und L4/5

→ Hospitalisation 13.10.2017 für OP

→ Mikrochirurgische Nukleotomie und Sequestrektomie LW 3/4 rechts am 14.10.2017

18.10.2017, 4. Postoperativer Tag....

- Fieber bis 39, tachykard, hypoton
- Schwellung im Bereich der OP – Wunde, ansonsten kein Infektfokus
- Anstieg der Entzündungswerte



KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Analysen	Referenzbereich	Resultat

Bakteriologie

UNTERSUCHUNG:

Blutkultur Routine

Staphylococcus epidermidis	nachweisbar	1

MHK Levofloxacin: 0.38 mg/L = sensibel, Rifampicin: 0.012 mg/L = sensibel; Clindamycin: 0.125 mg/L = sensibel; Daptomycin: 0.38 mg/L = sensibel

ANTIBIOGRAMM Keim Nr. 1 1

Penic.-feste Penicilline	R	Amoxicillin+Clavulansäure	R
Sulfamethoxazol+Trimethoprim	I	Ciprofloxacin	E
Erythromycin/Makrolide	E	Clindamycin	E
Gentamicin	E	Tobramycin	R
Rifampicin	E	Vancomycin	E

Punktat/Biopsie (2: inf. Hämatom)

Mikroskopie: Gram-Färbung

Leukozyten	+++
Gram-pos. Kokken	(+)

Kulturergebnisse

Staphylococcus epidermidis	viel

Beurteilung / Therapie

- **Beurteilung:**
  - Sepsis durch Staphylococcus epidermidis ED 19.10.17, bei postop. Wundinfekt nach mikrochir. Nukletomie und Sequestrektomie LW 3/4 rechts am 14.10.17
- **Therapie:**

  → Wundrevision 19.10.17

  → Antibiotische Therapie: mind. 6 Wochen

  - Vancomycin, Daptomycin, Clindamycin

Verlauf

- Hosp. 13.10.-2.11.2017→ Rehaklinik
- Rehosp. 9.11.2017- 06.12.2017 Medizin KSW
  - Transplantat Pyelonephritis mit multiresistenter Klebsiella pneumoniae

    → Ertapenem
  - Spondylodiszitis auf Niveau L3/4 und Abszedierung in Musculus psoas

    → Clindamycin verlängert für insgesamt 8 Wochen
  - CPPD Arthritis Handgelenk rechts → Steroide – Erhöhung
- Rehosp. Urologie 12.1.-22.1.2018
- ……..

Folgen von SSI

- Häufigste aller health-care assoziierten Infektionen
  - 2-5% aller Pat mit chirurgischen Eingriffen
  - Verlängerte Hospitalisationsdauer (7-11 Tage)
  - 2-11 fach erhöhtes Risiko für Tod
  - 77% der Todesfälle direkt mit SSI assoziiert
  - Kosten einer einzelnen SSI in der CH: 2500-40‘000CHF [1]

  → **Bis 60% vermeidbar ?**

NICE, 2008: Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection; [1] *Swissnoso*

Prävention

Surveillance

Interventionen

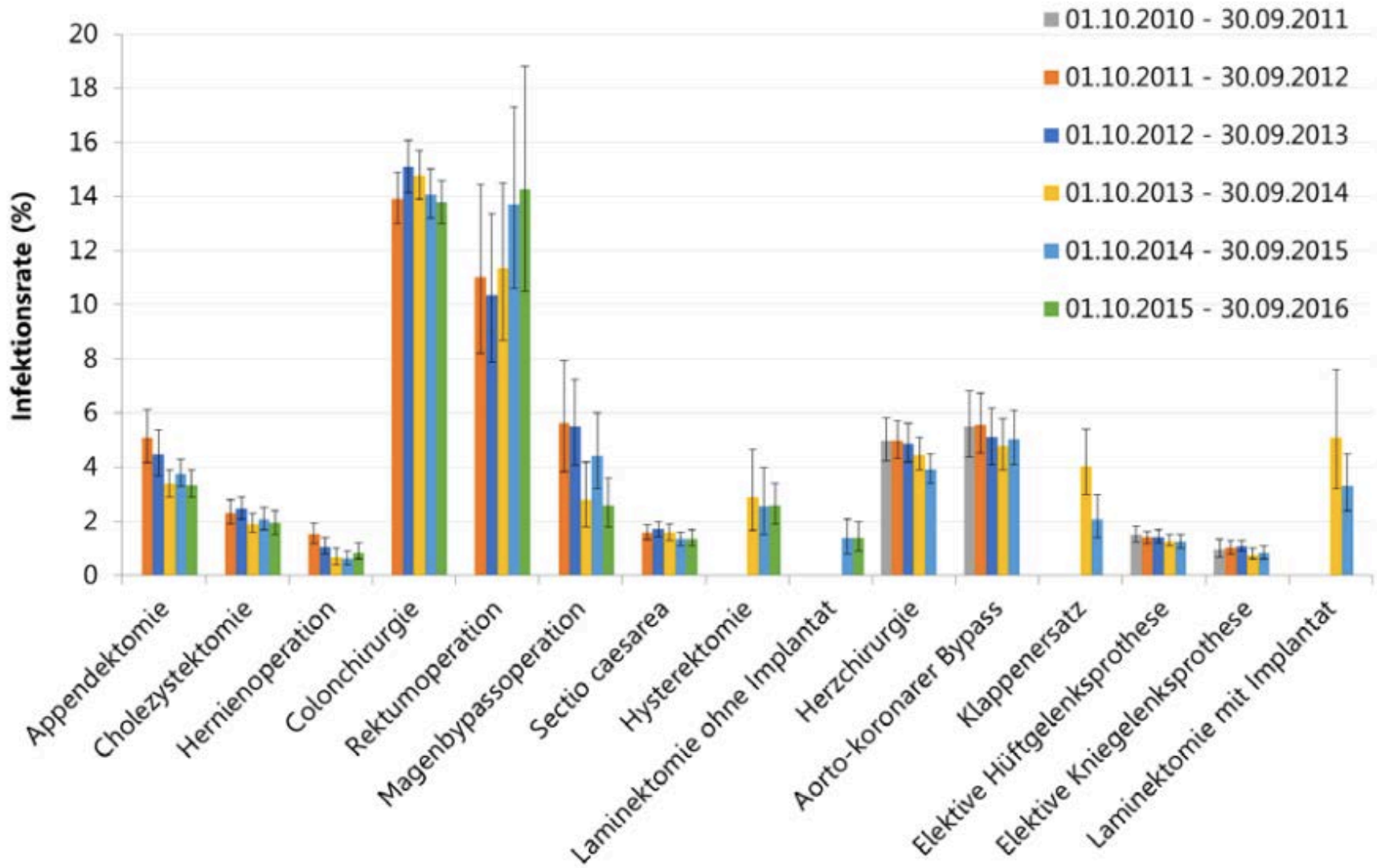
KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Surveillance CH: Swissnoso/ANQ

- Überwachung von mind. 3 Eingriffsarten
  - Obligatorisch: Kolon, Appendektomie < 16j
- Erfassung durch Spitalhygiene
- Diagnose Gemäss CDC-Kriterien
- Follow up
  - 1 Monat ohne/12 Monate mit Fremdmaterial
- Qualitätskontrolle

SwissNoso

Infektraten nach Eingriffsart und Überwachungsperiode



Nationaler Vergleichsbericht Swissnoso (ANQ)

WHO Guidelines - Top 9

1. Kolonisation
2. Haarentfernung
3. Antibiotikaprophylaxe (AMP)
4. Hautantisepsis
5. Chir.Händedesinfektion
6. Sterile Materialen/Asepsis
7. Türöffnung/Personal im OP
8. AMP <24h
9. Wundverbandkontrolle

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

WHO Guidelines - Top 9

1. Kolonisation
2. Haarentfernung
3. Antibiotikaprophylaxe (AMP)
4. Hautantisepsis
5. Chir.Händedesinfektion
6. Sterile Materialen/Asepsis
7. Türöffnung/Personal im OP
8. AMP <24h
9. Wundverbandkontrolle

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Handschuhe : Einzel versus Doppelt?

- Prävention SSI: doppelt vs einzel

→ Keine Studie

- ‚Perforation' Handschuhe: 2 Studien

→ Keine erhöhte SSI Rate

→ Keine Evidenz, dass doppelte Handschuhe das Risiko von SSI reduzieren oder dass Handschuh ‚Perforation' das Risiko von SSI erhöhen

→ Aber: Doppelte Handschuhe bei hohem Risiko einer Handschuh-Perf. (Prothesen etc.) und Gefahr der Kontamination

NICE, 2008: Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection

Bekleidung, Verhalten im OP

- Evidenz bzgl. Bekleidung, Kopfbedeckung, Überschuhe

  → Keine Daten

- Aber Verhalten, Disziplin im OP

  → Einfluss auf Risiko für SSI

NICE, 2008: Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection

Hygienemassnahmen / Verhalten im OP

Studie mit Vgl. von Standard- vs **extensive Hygiene-Massnahmen**:

- Immer 2 Handschuhe, Wechsel nach Anastomose, bzw. alle 2h und nach Faszienverschluss
- Iodimprägnierte Abdeckfolien
- Ohren, Nacken bedeckt
- Wechsel Besteck nach Anastomosenverschluss
- Spülung mit mind 5l Ringer

Verhalten/Disziplin bzgl. Asepsis des Teams in beiden Studienarmen

- Score 1-10 Punkte

Table 2 Rates of surgical site infections

	Extended hygiene measures (n = 538)	Standard hygiene measures (n = 494)	*P* value
Infections, total, no. (%)	74/492 (15)	64/469 (14)	.58
Type of infection, no. (%)			.43
Superficial	54/492 (11)	45/469 (12)	
Deep	2/492 (.4)	1/469 (.2)	
Organ-space	18/492 (4)	18/469 (4)	

Beldi G. et al, Am Journal of surgery 2009

Disziplin

Table 5 Univariate analysis of the factors assessed to evaluate the adherence to principles of asepsis (discipline) of surgical team members

	Correct/factor absent no. (%)	Not correct/factor present no. (%)	Relative risk	95% CI	*P*
General impression	115/767 (15.0)	2/26 (7.7)	.513	.134–1.964	.407
Preparation of patient	108/752 (14.4)	9/41 (22.0)	1.528	.836–2.794	.178
Hand scrub	111/768 (14.5)	6/25 (24.0)	1.661	.809–3.407	.244
Type of cap/mask	100/702 (14.2)	17/91 (18.7)	1.311	.823–2.089	.272
Distance to surgical tables maintained	104/722 (14.4)	13/71 (18.3)	1.271	.754–2.144	.381
Exchange of surgical team members	37/450 (8.2)	80/343 (23.3)	2.837	1.972–4.080	<.001
Movement in operative room	104/742 (14.0)	13/51 (25.5)	1.819	1.101–3.005	.039
Noise	57/507 (11.2)	60/286 (21.0)	1.866	1.338–2.602	<.001
Visitors	79/625 (12.6)	38/168 (22.6)	1.789	1.264–2.533	.002
Change of patient's position	110/761 (14.5)	7/32 (21.9)	1.513	.769–2.979	.304

CI = confidence interval.

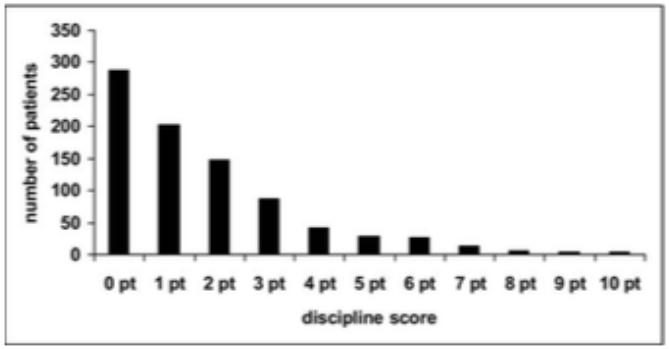


Figure 1 Distribution of lapses in discipline in the study population.

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Table 4 Multivariate analysis of risk factors

	Odds ratio (95% CI)	*P* value
BMI (≤30 kg/m^2 → >30 kg/m^2)	2.00 (1.22–3.20)	.006
Surgeon (consultant→ fellow)	1.27 (.80–2.03)	.32
Duration of surgery (≤3 h → >3 h)	3.34 (1.82–6.14)	<.001
Discipline score (0 → ≥1)	2.02 (1.05–3.88)	.04
Intestinal anastomosis	6.74 (3.42–13.30)	<.001

BMI = body mass index; CI = confidence interval.

Konklusion: Extensive measures of antisepsis did not reduce the incidence of SSI. A lapse to adhere to principles of asepsis was identified as an independent risk factor for the development of SSI

Beldi G. et al, Am Journal of surgery 2009

Haarentfernung? Ja oder Nein?

- Kein Unterschied bzgl. SSI mit oder ohne präoperative Haarentfernung

  → Somit grundsätzlich **keine** präoperative Haarentfernung

- Nur falls aus operationstechnischen Gründen nötig

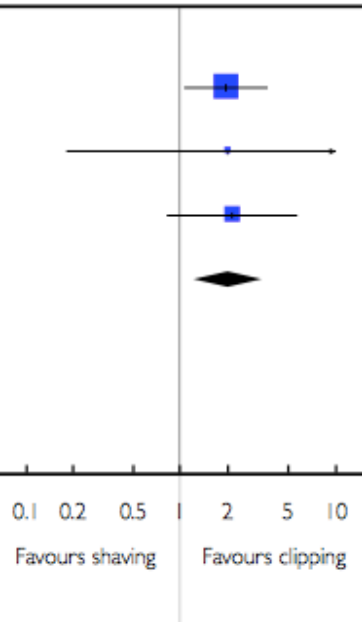
- Entfernung am Operationstag (<4h) in der OP- Vorbereitung

Cochrane Database Syst. Review 2008

Falls nötig: Clippen oder Rasieren?

Outcome: Wundinfekte

Study	shaving n/N	clipping n/N	Relative Risk (Fixed) 95% CI	Weight (%)	Relative Risk (Fixed) 95% CI
01 shaving versus clipping at any time					
Alexander 1983	31/537	14/476		68.0	1.96 [1.06, 3.64]
Balthazar 1983	2/100	1/100		4.6	2.00 [0.18, 21.71]
Ko 1992	13/990	6/990		27.5	2.17 [0.83, 5.68]
Total (95% CI)	1627	1566		100.0	2.02 [1.21, 3.36]
Total events: 46 (shaving), 21 (clipping)					
Test for heterogeneity chi-square=0.03 df=2 p=0.99 I^2 =0.0%					
Test for overall effect z=2.71 p=0.007					



Cochrane Database Syst. Review 2008

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Präoperative Haarentfernung

- Grundsatz: **Keine** Haarentfernung

- Falls nötig

→ mit **Clipper** oder chemische Depilation

- Keine Rasierer!

Cochrane Database Syst. Review 2008; Anderson DJ, Infect Control Hosp. Epidemiol, 2014

Präoperative Hautantisepsis ???

- **Alkoholische Lösung** mit remanentem Desinfektionsmittel
  - Chlorhexidin
  - Povidoniod
  - Octenidin
- **3-malige** Applikation
- Beachten der **Einwirkzeit** !
- Schleimhaut/Wunden: Desinfektionsmittel auf wässriger Basis

NICE, 2008: Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection

Anderson DJ, Infect Control Hosp. Epidemiol, 2014;

Antibiotika-Prophylaxe

→Infektionsrate **ohne** Antibiotika Prophylaxe

Saubere Operation	< 3%
Gefäss-Operation	13%
Gallenwege	13-30%
Magen	23-31%
Kolo-rektal	14-56%

Ulualp K et Condon RE; Infectious Disease Clin North Am 1992: 1992 Sept

Zentrale Punkte der AMP

- **Wahl** der Substanz
- Korrekter **Zeitpunkt** der Verabreichung
- **Wiederholung** der AMP
- **Gewichtsadaptierung** der AMP

Bratzer DW et al. Am J Health – Syst Pharm – Vol 70 Feb 1, 2013

Wahl der Substanz

- ...erwartetes Erregerspektrum
- ...Bakterizid
- ...Gewebepenetration
- ...wenig Nebenwirkungen
- ...nicht als Therapie
- ...Kostengünstig

Kolonisation

Tabelle 1. Übliche kolonisierende Mikroorganismen in Abhängigkeit der Lokalisation (angepasst aus (1, 5))

Körperstelle	Mikroorganismen
Nase	*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*
Oberer Respirationstrakt	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*
Mund/Oropharynx	*Streptococcus* sp., *Bacteroides* sp. (ausser *B. fragilis*), *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Actinomyces* sp.
Gastroduodenal	*Escherichia coli, Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Enterococcus* sp.
Kolorektal	*Escherichia coli, Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus* sp., *Enterococcus* sp.
Gallenwege	*Escherichia coli, Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Enterococcus* sp., *Clostridium* sp.
Harnwege	*Escherichia coli, Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Enterococcus* sp.
Haut	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes, Corynebacterium* sp.

Swissnoso, adaptiert von Bratzler DW Surg Infect 2013

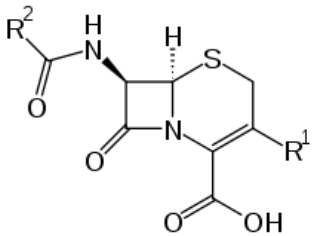
Erregerspektrum von SSI

TABLE 5. Distribution of Pathogens Associated With Surgical Site Infections (SSIs) Frequently Reported to the National Healthcare Safety Network (NHSN), by Type of Surgery, 2011–2014

Pathogen	Total no. (%) of pathogens	No. (%) of pathogens, by type of surgery										
		Abdominal[a]	Breast[b]	Cardiac[c]	Kidney[d]	Neck[e]	Neurological[f]	Ob/Gyn[g]	Orthopedic[h]	Prostate[i]	Transplant[j]	Vascular[k]
Staphylococcus aureus	30,902 (20.7)	6,922 (9.1)	369 (39.0)	3,430 (30.4)	45 (15.8)	36 (17.0)	676 (31.2)	3,670 (17.7)	15,163 (44.2)	18 (29.5)	71 (8.7)	502 (26.9)
Escherichia coli	20,429 (13.7)	14,955 (19.6)	37 (3.9)	647 (5.7)	41 (14.4)	12 (5.7)	72 (3.3)	2,787 (13.4)	1,625 (4.7)	7 (11.5)	81 (9.9)	165 (8.8)
Coagulase-negative staphylococci	11,799 (7.9)	3,273 (4.3)	93 (9.8)	1,641 (14.5)	25 (8.8)	23 (10.8)	522 (24.1)	1,520 (7.3)	4,461 (13.0)	4 (6.6)	123 (15.1)	114 (6.1)
Enterococcus faecalis	11,156 (7.5)	7,197 (9.4)	40 (4.2)	325 (2.9)	25 (8.8)	7 (3.3)	40 (1.8)	1,710 (8.3)	1,620 (4.7)	5 (8.2)	52 (6.4)	135 (7.2)
Pseudomonas aeruginosa	8,458 (5.7)	4,469 (5.9)	103 (10.9)	918 (8.1)	20 (7.0)	13 (6.1)	90 (4.2)	990 (4.8)	1,672 (4.9)	3 (4.9)	44 (5.4)	136 (7.3)
Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)	7,067 (4.7)	4,318 (5.7)	20 (2.1)	650 (5.8)	10 (3.5)	12 (5.7)	82 (3.8)	856 (4.1)	943 (2.7)	4 (6.6)	56 (6.9)	116 (6.2)
Bacteroides spp.	7,041 (4.7)	5,690 (7.5)	5 (0.5)	40 (0.4)	15 (5.3)	1 (0.5)	5 (0.2)	1,108 (5.3)	128 (0.4)	5 (8.2)	10 (1.2)	34 (1.8)
Enterobacter spp.	6,615 (4.4)	3,475 (4.6)	40 (4.2)	650 (5.8)	15 (5.3)	13 (6.1)	134 (6.2)	741 (3.6)	1,401 (4.1)	1 (1.6)	27 (3.3)	118 (6.3)
Other *Enterococcus* spp.	6,410 (4.3)	4,692 (6.1)	13 (1.4)	160 (1.4)	19 (6.7)	2 (0.9)	13 (0.6)	806 (3.9)	592 (1.7)	3 (4.9)	57 (7.0)	53 (2.8)
Proteus spp.	4,196 (2.8)	1,473 (1.9)	38 (4.0)	516 (4.6)	13 (4.6)	1 (0.5)	19 (0.9)	919 (4.4)	1,108 (3.2)	…	2 (0.2)	107 (5.7)
Enterococcus faecium	4,140 (2.8)	3,451 (4.5)	2 (0.2)	105 (0.9)	5 (1.8)	1 (0.5)	10 (0.5)	152 (0.7)	271 (0.8)	2 (3.3)	118 (14.5)	23 (1.2)
Candida albicans	3,351 (2.2)	2,736 (3.6)	6 (0.6)	160 (1.4)	9 (3.2)	11 (5.2)	31 (1.4)	215 (1.0)	132 (0.4)	2 (3.3)	31 (3.8)	18 (1.0)
Viridans streptococci	2,639 (1.8)	1,849 (2.4)	8 (0.8)	81 (0.7)	6 (2.1)	15 (7.1)	24 (1.1)	368 (1.8)	254 (0.7)	…	15 (1.8)	19 (1.0)
Group B streptococci	1,879 (1.3)	291 (0.4)	14 (1.5)	80 (0.7)	…	1 (0.5)	5 (0.2)	680 (3.3)	765 (2.2)	…	2 (0.2)	41 (2.2)
Serratia spp.	1,857 (1.2)	333 (0.4)	36 (3.8)	579 (5.1)	2 (0.7)	4 (1.9)	77 (3.6)	235 (1.1)	527 (1.5)	1 (1.6)	15 (1.8)	48 (2.6)
Other pathogen	21,070 (14.1)	11,183 (14.7)	122 (12.9)	1,299 (11.5)	35 (12.3)	60 (28.3)	368 (17.0)	3,968 (19.1)	3,679 (10.7)	6 (9.8)	111 (13.6)	239 (12.8)
Total	149,009 (100)	76,307 (100)	946 (100)	11,281 (100)	285 (100)	212 (100)	2,168 (100)	20,725 (100)	34,341 (100)	61 (100)	815 (100)	1,868 (100)

Weiner L et al. Infect Control Hosp. Epidemiol 2016; 1-14

Wahl der Substanz



Substanz

- 1.Generation Cephalosporin Cefazolin (Kefzol®)

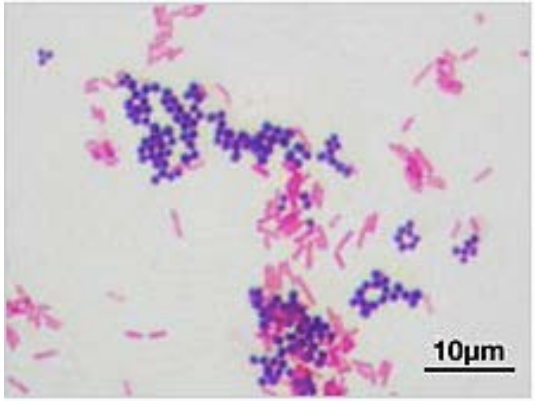
→ Erste Wahl für saubere Op (z.B. Orthopädie)

- 2.Generation Cephalosporin Cefuroxim (Zinazef®) Plus Metronidazol (Flagyl®)

→ Abdominalchirurgie

Erreger

- *Staphylococcus aureus*
- Koagulase neg. Staphylokokken



- *E.coli*
- Enterokokken, Anaerobier

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Alternative Substanzen

- Höhergradige Allergie auf Cephalosporine (IgE- mediierte Reaktion → Anaphylaxie)
- Kolonisation mit Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) → v.a. bei ‚clean-surgery'

→ Clindamycin (Dalacin) 600mg iv

→ Vancomycin 1g iv (cave Zeitpunkt, Wirksamkeit)

Bratzler DW et al. Surg Infect 2013; 14

Zeitpunkt - Ziel

The antimicrobial agent should be administered at such time to provide serum and tissue concentration

Exceeding the minimum inhibitory concentration (MIC)

höher als minimale Hemmkonzentration (MHK)

For the probable organisms associated with the procedure, at the time of incision, and for the duration of the procedure

Bratzer DW et al. Am J Health – Syst Pharm – Vol 70 Feb 1, 2013

Zeitpunkt

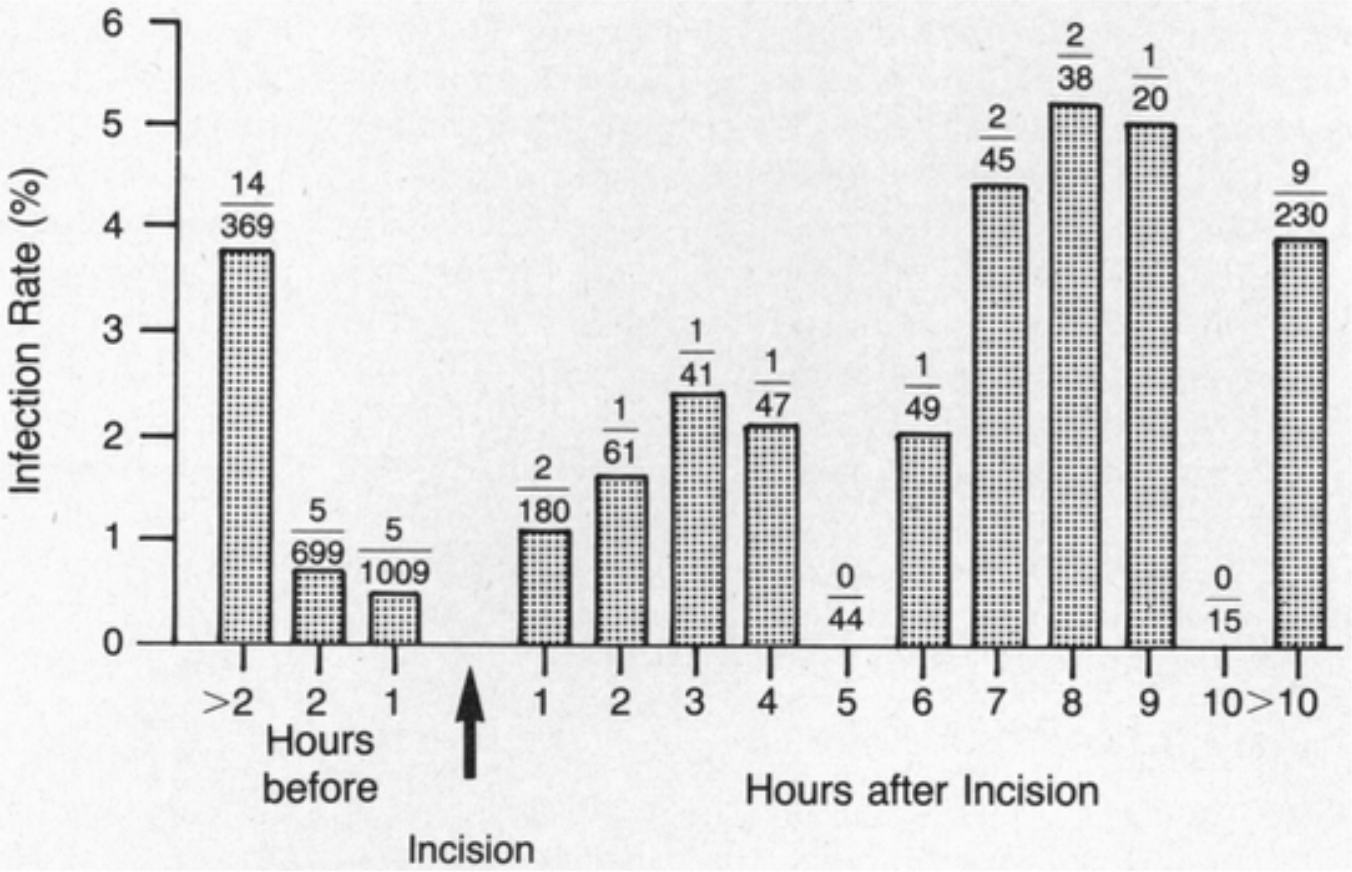


Figure 1. Rates of Surgical-Wound Infection Corresponding to the Temporal Relation between Antibiotic Administration and the Start of Surgery.

Classen et al. NEJM 1992

KANTONSSPITAL WINTERTHUR

Korrekter Zeitpunkt

- Innerhalb **0-60 Minuten vor** Schnitt, damit maximale Gewebe-Konzentration erreicht wird

- Ausnahme: Vancomycin, Fluorochinolone→ innerhalb 120 Min, da verlängerte Infusionszeit

Bratzer DW et al. Am J Health – Syst Pharm – Vol 70 Feb 1, 2013

Dosierung/Wiederholung der AMP

- Bei längeren Operationen

  → Wenn die Dauer des Eingriffs zwei Eliminationshalbwertszeiten der antimikrobiellen Substanz übersteigt

- Bei Blutverlust >1500ml
- Niereninsuffizienz:
  - single-dose → keine Anpassung
  - Falls Wiederholung nötig, dann Dosisintervall anpassen

Bratzler DW et al. m J Health Syst Pharm. 2013; 70(3):

Dosierung

Tabelle 3. Empfohlene Dosierungen und Intervalle für die Dosiswiederholung (adaptiert aus (4, 5, 35))

Antimikrobielle Substanz	Empfohlene Dosis	Applikation	Halbwertszeit bei Erwachsenen mit normaler Nieren-funktion, h	Empfohlenes Intervall für die Dosiswiederholung (seit Beginn der präoperativen Dosis), h		
				CrCl >50 ml/min	CrCl 20-50 ml/min	CrCl <20 ml/min
Amoxicillin/Clavu-lansäure	2.2 g (Amoxicillin 2 g/ Clavulansäure 0.2 g)	Infusion über 30 min	1.0–1.5	2 (2.2 g)	4 (1.2 g)	4 (1.2 g)
Cefazolin	2 g[b]	3-5 min iv KI	1.2–2.2	3-4	8	16
Cefuroxim	1.5 g[b]	3-5 min iv KI	1–2	3-4	6	12
Ciprofloxacin	400 mg	Infusion über 30-60 min	3–7	8	12	Keine Wiederholung
Clindamycin	600 mg[b]	Infusion über 30 min	2–4	6	6	6
Gentamicin[a]	5 mg/kg, max. 540 mg	Infusion über 30 min	2–3	Keine Wiederholung	Keine Wiederholung	Keine Wiederholung
Metronidazol	500 mg	Infusion über 20 min	6–8	8	8	8
Vancomycin	15 mg/kg, max. 2500 mg	≤1 g/60-90 min	4–8	8	16	Keine Wiederholung

Swissnoso, adaptiert von Bratzler DW Surg Infect 2013

Gewichtsadaptierung

	Gewichtsadaptierte Erstdosis Antibiotikaprophylaxe		
	< 80 kg	81-120 kg	>120 kg
Cefazolin	2 gr	2 gr	3 gr
Cefuroxime	1.5 gr	3 gr	3 gr
Cefamandol	2 gr	3 gr	4 gr
Ciprofloxacin	400 mg	400 mg	400 mg
Clindamycin	600 mg	900 mg	900 mg
Garamycin / Tobramycin	5 mg/kg KG	5 mg/kg KG (max 420 mg)	5 mg/kg KG (max 540 mg)
Metronidazol	500 mg	1‘000 mg	1‘000 mg
Vancomycin	20 mg/kg /KG	20 mg/kg KG (max. 2'500 mg)	20mg/kgKG (max. 3‘000 mg)

Dauer der AMP

- **Keine Verlängerung** >24h
- Kein Benefit bezüglich SSI
- Selektion resistenter Erreger
- Störung der mikrobiellen Flora
- Risiko von Clostridium Difficile

Konklusion
Surgical Site Infection sind...

- Häufig...
- Gefährlich...
- Teuer...
- Aber vermeidbar !

...Prävention ...

  - Reduziert Morbidität und Mortalität
  - Ist einfach...und kosteneffektiv

Konklusion

→ **No magic bullets.... Aber:**

- Surveillance
- Korrekte Haarentfernung, falls nötig
- Korrekte Hautantisepsis
- Korrekte Antibiotikapropyhlaxe
- Korrektes Verhalten im OP - Saal
- .....

Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit!

KANTONSSPITAL WINTERTHUR