

## Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe

Enos Bernasconi, Lugano; Patrick Francioli, Lausanne

### A. Einleitung

Wundinfektionen tragen bedeutend zur Morbidität und Mortalität chirurgischer Eingriffe bei. In der Schweizer Prävalenzstudie nosokomialer Infektionen an vier Universitätsspitalern von 1996, lagen chirurgische Wundinfektionen mit 30% sogar an erster Stelle, gefolgt von Harnwegsinfektionen (22%), Pneumonien (15%), und Bakteriämien (13%) [Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:37-42].

### Hauptfaktoren für die Entwicklung chirurgischer Wundinfektionen

Nach der klassischen Beschreibung von Altmeier aus den sechziger Jahren soll das Infektionsrisiko

1. proportional zur **Bakterienkonzentration**,
2. proportional zur **Virulenz der Mikroorganismen**, und
3. umgekehrt proportional zur **Immunabwehr des Patienten** sein.

Aufgrund experimenteller Daten, wurde die Bedeutung des *Wundzustandes* in der Genese der postoperativen Wundinfektionen erkannt (Tabelle 1).

### Bakterienkonzentration am Ort des chirurgischen Eingriffes:

Um den Grad der zu erwartenden Wundkontamination während der Operation zu definieren, benutzt man seit Jahrzehnten die klassische Einteilung in sauber, sauber kontaminierte, kontaminierte und schmutzige Wunden [Swiss-NOSO 1999;6:1-5].

Die Bedeutung dieser Klassifizierung ist aus der entsprechenden Wundinfektionsrate ersichtlich: 2.1% bei sauberen, 3.3% bei sauber-kontaminierten, 6.4% bei kontaminierten, und 7.1% bei verschmutzten Wunden [Am J Med 1991;91(Suppl 3B):152-7].

Auch unter streng antiseptischen Bedingungen kann es zur Kontamination des Operationsfeldes kommen. Obwohl die präoperative Hautdesinfektion die sogenannte transiente Hautflora zu reduzieren vermag, bleibt die residente Flora in Haarfollikeln, Talg- und Schweissdrüsen (bis zu 20% der gesamten Hautflora) als Kontaminationsquelle sauberer Eingriffe von Bedeutung. Bei der Öffnung von Hohlorganen im Rahmen von

sauber-kontaminierten oder kontaminierten Eingriffen kommt es zusätzlich zur Kontamination mit den vorhandenen saprophytischen oder infizierenden Mikroorganismen. Die üblichen kolonisierenden Bakterien je nach Körperstelle sind in Tabelle 2 angegeben.

### Virulenz der Mikroorganismen:

Besonders relevant in der Entstehung postoperativer Wundinfektionen sind die bakteriellen Faktoren, die Adhärenz und Gewebeeinvasion vermitteln, oder den Bakterien erlauben, im Gewebe trotz Immunabwehr des Patienten und Vorhandensein von Antibiotika zu überleben.

### Immunabwehr und weitere patientenassoziierte Risikofaktoren:

Die Entwicklung chirurgischer Wundinfektionen wird durch folgende Faktoren begünstigt: Verminderte Immunitätslage durch Alter, Ernährungszustand (Malnutrition, extreme Adipositas), Medikamente (Prednison, andere Immunsuppressiva), Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, metastasierendes Karzinom), vorhergehende Bestrahlung des Operationsbereichs.

1. Nasale Kolonisation mit *Staphylococcus aureus*.
2. Okkulte Infektionen fern vom Operationsgebiet

### Wundzustand nach dem chirurgischen Eingriff:

Das Ausmass der Gewebedevitalisierung auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene, bzw. das Vorhandensein von Fremdmaterial, erhöhen das Infektionsrisiko signifikant. Eine schlecht vaskularisierte Wunde, oder eine Wunde, die nekrotisches Material oder einen Fremdkörper enthält, weist bei unverändertem Grad bakterieller Kontamination ein höheres Infektionsrisiko auf. 1958 konnten Elek und Cohen in einem fragwürdigen Experiment die potenzielle Rolle von Fremdkörpern in der Entwicklung von Infektionen nachweisen. Nach Injektion eines Inokulums von *S. aureus* in die Subcutis von Probanden, konnten sie zeigen, dass die Anwesenheit von Nahtmaterial die minimale Infektionsdosis, um  $10^4$  Mal (!) - von  $5 \times 10^6$  auf  $3 \times 10^2$  - reduzierte. Diese Daten wurden mit demselben Stamm am Tiermodell bestätigt, und gelten auch für koagulasnegative Staphylokokken [J Infect Dis 1990;162:96-102].

### Editorial

Der Beitrag von D. Pittet und H. Sax zeigt auf, dass das Auftreten von *Staphylococcus aureus* Isolat mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptide (GISA) der Beginn einer postantibiotischen Ära ankündigen könnte, vergleichbar der Zeit vor der Einführung des Penicillins, als keine Antibiotika zur Behandlung von Infektionen zur Verfügung standen. Dieses Zeichen muss sehr ernst genommen werden, umso mehr als unser Land zur Zeit von der Entwicklung noch verschont zu sein scheint. Unglücklicherweise ist die Diagnose des Problems schwierig. Mikrobiologen und Kliniker müssen deshalb sensibilisiert werden, damit im Zweifelsfall oder vielleicht sogar routinemässig die geeigneten Untersuchungen durchgeführt werden. Neben einer adäquaten Überwachung muss das Auftreten von multiresistenten Bakterien auch zur strikten Einhaltung von Massnahmen gegen eine weitere Verbreitung solcher Keime motivieren, allen voran eine optimale Händehygiene und Isolationsmassnahmen, falls angezeigt. Eine komplette Strategie zur Bekämpfung von Resistenzproblemen sollte zudem auch präventiv gegen Faktoren der Resistenzentstehung vorgehen. Der Antibiotikaselektionsdruck spielt hier eine essentielle Rolle und kann unter anderem durch eine rationale Antibiotikapolitik beeinflusst werden. Enos Bernasconi und Patrick Francioli stellen in diesem Sinne präzise und relativ restriktive Richtlinien zur perioperativen Antibiotikaphylaxe, eine der wichtigen Indikationen einer Antibiotikaverschreibung im Spital, vor. Wir tun gut daran, uns unsere relative Ohnmacht gegenüber multiresistenten Mikroorganismen zu vergegenwärtigen. Die Verfügbarkeit neuer Substanzen gegen resistente gram-positive Bakterien, wie zum Beispiel das Linezolid, sollte uns nicht dazu verleiten, die Worte von JP. Burke (Lancet 1995; 345: 977) zu vergessen oder zu missachten: „Trotz der multifaktoriellen Natur der Antibiotikaresistenz bleibt der simple Grundsatz: je mehr ihr sie verschreibt, desto rascher verliert ihr sie“.

N. Troillet, K. Muehleemann

### Weitere Artikel:

Alarm Stufe Eins: *Staphylococcus aureus* mit verminderter Sensibilität gegenüber Vancomycin! ..... 12

**Tabelle 1 : Hauptfaktoren für die Entwicklung chirurgischer Wundinfektionen**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterienkonzentration,</li> <li>• Virulenz der Mikroorganismen</li> <li>• Immunabwehr des Patienten</li> <li>• Vorhandensein von Nekrosen oder Fremdmaterial</li> </ul>
---

## Weitere Risikofaktoren

Durch Interaktion mit den obengenannten Hauptfaktoren können weitere Faktoren zur Erhöhung der Wundinfektionsrate beitragen:

1. **Längerer präoperativer Spitalaufenthalt**, möglicherweise durch Kolonisation mit Spitalflora oder verstärkte Proliferation der endogenen Flora.
2. **Dauer der Operation:** eine Verlängerung der Operation über die optimale Zeitspanne T nach der Vorgabe der National Nosocomial Infections Study (NNIS) [Swiss-NOSO 1999; 6: 1-5] erhöht das Wundinfektionsrisiko.
3. **Hypothermie** während der Operation, möglicherweise durch eine Vasokonstriktion und die damit verbundene Hypoxhämie des subkutanen Gewebe [NEJM 1996; 334: 1209-1215].

**Haarrasur** am Vortag der Operation: die Mikroverletzungen begünstigen den Austritt der residenten Hautflora bzw. den Eintritt von exogenen Erregern.

Die Haarentfernung unmittelbar vor der Inzision reduziert das Infektionsrisiko gegenüber der Rasur am Vortag um einen Faktor 3. Zusätzlich wird für das präoperative Duschen die Benutzung von chlorhexidinhaltigen Präparaten an Stelle normaler Seife von einigen Autoren empfohlen.

Weitere intra- und postoperative Faktoren, die in der Vorbeugung postoperativer Infektionen eine Rolle spielen, können hier nur erwähnt werden: technische Voraussetzungen (Lüftung des Operationssaals, Sterilisationsvorgänge, Handschuhe, Mundschutz u.a.), schonende chirurgische Technik mit optimaler Blutstillung, Hand- schuhwechsel bei Wechsel des Operationsgebietes

**Tabelle 2: Übliche kolonisierende Bakterien an den verschiedenen Körperstellen**

Ort	Bakterieller Erreger
Nase	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Oberer Respirationstrakt	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Mund/Pharynx	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , verschiedene Streptokokken, <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides (oralis, melaninogenicus)</i> , <i>Fusobacterium sp.</i> , <i>Peptostreptococcus sp.</i> , <i>Actinomyces sp.</i>
Kolorektal	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Peptostreptococcus sp.</i>
Gallenwege	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>Clostridium sp.</i>
Harnwege	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>Enterobacter sp.</i>
Haut	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Diphtheroide</i>

(mehrere Inzisionen), gute Hydrierung und Oxygenierung des Patienten. In einer kürzlich publizierten randomisierten klinischen Studie konnte ein perioperativer Sauerstoffzusatz bei Patienten, bei denen eine Darmresektion durchgeführt wurde, die chirurgische Wundinfektionsrate von 11.2% (95% CI: 7.3-15.1) auf 5.2% (95% CI: 2.4%-8%) senken [New Engl J Med 2000;342:161-7].

## B. Die perioperative Antibiotikaphylaxe

Zahlreiche experimentelle und klinische Daten belegen die Wirksamkeit der perioperativen Antibiotikaphylaxe (PAP) in der Prävention chirurgischer Wundinfektionen.

In der Folge sollen die praktischen Aspekte, die Indikationen und Grenzen der PAP thematisiert werden.

### Welche Antibiotika sind für die PAP geeignet?

Cephalosporine der ersten und zweiten Generation sind wegen des Erregerspektrums und der niedrigen Nebenwirkungs- bzw. Allergierate die am meisten benutzten Substanzen zur PAP. In der chirurgischen Prophylaxe sollten eingesetzte Antibiotika gegen die Bakterien, die am häufigsten postoperative Wundinfektionen verursachen, wirksam sein. Hingegen, haben Antibiotika mit einem sehr breiten Wirkungsspektrum, die gegen alle möglichen Erreger der Hautflora aktiv sind, keinen Platz in der Prophylaxe, weil die Elimination der Bakterien mit einem niedrigen pathogenen Potential keine nennenswerte Senkung postoperativer Wundinfektionen bringt. Cefazolin, mit seiner relativ langen Halbwertszeit von 1,9 Stunden und niedrigen Kosten, ist seit Jahren eine der häufig empfohlenen Substanzen.

Cefuroxime, ein Cephalosporin der zweiten Generation mit einer Halbwertszeit von 1.2 Stunden, hat seine Wirksamkeit in der perioperativen Prophylaxe in mehreren Studien bewiesen und ist in vielen Schweizer Spitäler für diese Indikation zur Referenzsubstanz geworden. Im Vergleich zu Cefazolin und Cefuroxime, konnten die meisten klinischen Studien keinen signifikanten Vorteil von Cephalosporinen mit verbesserter Wirksamkeit gegen Anaerobier sogar bei sauber-

kontaminierten Eingriffen, wie z.B. Hysterektomie und Cholezystektomie, aufweisen. Trotzdem wird Cefoxitin, ein Cephalosporin der zweiten Generation mit Aktivität gegen Anaerobier und im Besonderen gegen *Bacteroides sp.*, zur Prophylaxe bei gynäkologischen Eingriffen und bei der kolorektalen Chirurgie von einigen Autoren empfohlen. Einigen Zentren verwenden Amoxicillin/Clavulansäure in der Kolorektalen bzw Gallenangschirurgie und bei Gynekologischen Operationen. An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass Cefoxitin als starker Beta-laktamase Induktor gilt. Aus diesem Grund muss der Einsatz dieses Antibiotikums in Zentren mit nachgewiesenen ESBL („extended spectrum beta-lactamase“) produzierenden Bakterien unbedingt vermieden werden.

Der Einsatz von Vancomycin in der PAP ist nur im Falle einer lebensbedrohlichen Allergie auf Beta-laktamantibiotika, oder in Zentren mit hoher Prävalenz von Infektionen durch MRSA, angezeigt [Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:105-13]. Diese Empfehlung hat in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen, in Anbetracht der wachsenden Zahl von Berichten über Infektionen durch *S. aureus* mit verminderter Empfindlichkeit gegen Vancomycin (VISA, GISA: siehe Artikel in dieser Swiss-NOSO Ausgabe).

In der kolorektalen Chirurgie wird als Alternative zur i.v. Prophylaxe mit Cephalosporin der I oder II Generation in Kombination mit Metronidazol, besonders im angelsächsischen Sprachraum die perorale antibiotische Darmdesinfektion mit Neomycin und Erythromycin propagiert.. In der Regel wird die perorale Antibiotikaphylaxe durch mechanische Eingriffe, wie z.B. Verschreibung von Laxantien und Darmspülung mit physiologischen Lösungen zur Reduktion der Darmflora begleitet. Unter besonderen Umständen, wenn der Eingriff am Darm um mehr als 10 Stunden nach der letzten Antibiotikagabe per os verzögert wurde, oder bei langdauernden Operationen (> 3.5 Stunden) ist eine zusätzliche präoperative systemische Prophylaxe möglicherweise von Vorteil [Rev Infect Dis 1991;13(Suppl 10):S815-20].

Eine besondere Stellung nimmt die Prophylaxe in der Neurochirurgie ein, bei welcher Antibiotika mit hoher Liquorgängigkeit verlangt werden. Unter den Zweitgeneration Cephalosporinen erfüllt Cefuroxim diese Anforderung (Verhältnis zwischen Liquor- und Blutkonzentration: von 17 bis 88%). Bei Implantation von ventrikulo-atrialen oder ventrikulo-peritonealen shunts war die Gabe von Cotrimoxazol sehr wirksam in der Prävention von postoperativen Infektionen in Spitälern mit einer hohen Infektionsrate von > 20% [JAMA 1984;251:1174-1177].

Mittelfristig werden Cephalosporine wahrscheinlich die Antibiotika erster Wahl in der chirurgischen Prophylaxe bleiben. Die Tabellen 3 und 4 fassen die empfohlene Prophylaxe mit der entsprechenden Antibiotikadosierung bei den verschiedenen chirurgischen Eingriffen zusammen.

### Wann ist der beste Zeitpunkt für die Verabreichung der PAP ?

Die Antibiotikagabe innerhalb 2 Stunden vor der Inzision senkt die Wundinfektionsrate signifikant, währenddem eine zu späte oder zu frühe

Gabe das Wundinfektionsrisiko um 2,5 bis 6,7 mal vervielfacht. Diese Resultate aus der klinischen Studie von Classen et al. [N Engl J Med 1992;326:281-286] bestätigen die theoretischen Überlegungen und experimentellen Beobachtungen, wonach wirksame Blut- und Gewebespiegel während der Operation die beste Voraussetzung für die Antibiotikawirksamkeit bilden. Trotzdem konnte auch in jüngeren Studien gezeigt werden, dass ein bedeutender Anteil von 30% bis 70% der Patienten das Antibiotikum nicht während der Stunde vor der Operation erhielt [Am Surg 1997;63:500-3]. Zur Verbesserung der Qualität der PAP Verschreibung wird eine sorgfältige Analyse aller präoperativen Vorgänge empfohlen, um den optimalen Zeitpunkt der Antibiotikagabe in einer bestimmten Institution zu identifizieren. Meistens wird die Einleitung der Anästhesie als Zeitpunkt gewählt. Dagegen ist die Antibiotikagabe bei Abruf des Patienten in den Operationsaal ungeeignet, da durch Verzögerungen im Operationsprogramm die kritischen 2 Stunden überschritten werden können.

### Ist es sinnvoll mehr als eine Antibiotikadosis in der Prophylaxe zu verschreiben?

Bei längeren Eingriffen kann die präoperative Prophylaxe ungenügend sein, um einen adäquaten Serum- und Gewebespiegel während der ganzen Operation bis zur Schliessung der Wunde zu erhalten. Aus diesem Grund wird von manchen Autoren eine zusätzliche Antibiotikagabe während der Operation nach einem Intervall von etwa 1 bis 2 mal der Halbwertszeit des verwendeten Medikaments befürwortet. Bei einer Prophylaxe mit Cefazolin und Cefuroxim würde man dementsprechend bei längeren Eingriffen eine zweite Antibiotikadosis etwa 3 Stunden nach Beginn der Operation verabreichen. Eine zweite Gabe wäre auch unabhängig von der Dauer der Operation nach massivem Blutverlust angezeigt.

Eine Weiterführung der Antibiotikaphylaxe in der postoperativen Periode reduziert das Wundinfektionsrisiko nicht weiter. Die Möglichkeit der Resistenzentwicklung verbietet diese Weiterführung, die zudem auch noch kostenintensiv ist.

### Ist die Antibiotikaverabreichung im Rahmen einer PAP unbedenklich?

Trotz dem nachgewiesenen Nutzen der Antibiotikaphylaxe dürfen gewisse Nachteile nicht vergessen werden:

**Kosten:** ca. 30% aller im Spital verwendeten Antibiotika werden für die Prophylaxe gebraucht [Schweiz Ärztezeitung 1999; 80: 2921-6]. In diesem Zusammenhang muss dafür Sorge getragen werden, dass bei Eingriffen mit niedriger Infektionsrate, bei welchen der Nutzen der präoperativen Antibiotikagabe nicht bewiesen ist, die unnötige Verschreibung nicht zur Regel wird. Als Beispiele dafür können die Karotisendarterektomie und die einfache Cholezystektomie zitiert werden, bei welchen Wundinfektionen sich nur selten entwickeln und in der Regel unkompliziert verlaufen. Unter solchen Umständen übersteigen wahrscheinlich die Prophylaxekosten jene der Infektionsbehandlung.

**Nebenwirkungen:** allergische Reaktionen können von einem milden Hautexanthem, bis in

**Tabelle 3: Empfohlene chirurgische Prophylaxe**

Chirurgischer Eingriff	Empfohlene Prophylaxe
<b>A. « Saubere » Chirurgie</b>	
<b>Herzgefässchirurgie</b> - Extrakorporaler Kreislauf - Prothetisches Material bzw. Pace-maker implantation - Abdominale bzw. inguino-crurale Gefässchirurgie	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup> Cephalosporin I oder II <sup>1</sup> Cephalosporin I oder II <sup>1</sup>
<b>Traumatologie/Orthopädie</b> - Gelenkersatz - Eingriff über 2 Stunden - Amputation der unteren Extremität (Ischämie) - Arthroskopische Chirurgie - Laminektomie ohne Implantat	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup> Cephalosporin I oder II <sup>1</sup> Cephalosporin I oder II <sup>1</sup> Prophylaxe nicht empfohlen Prophylaxe nicht empfohlen
<b>Neurochirurgie</b> - Kraniotomie? <sup>2</sup> - „kontaminierte“ Eingriffe (durch Sinus od. Oropharynx) - Ventriculo-peritonealer bzw. atrialer shunt? <sup>2</sup>	Cefuroxim Cefuroxim + Metronidazol oder Clindamycin Cefuroxim oder Trimethoprim/Sulphamethoxazol oder Vancomycin
<b>Andere Eingriffe</b> - Tubenligatur, Mammachirurgie, Strumaoperation, Inguinalhernienoperation, Varizenstripping	Prophylaxe nicht empfohlen
<b>B. « Kontaminierte » Chirurgie</b>	
<b>Kiefer-/Gesichtschirurgie und ORL</b> - Tonsillektomie +/- Adenoidektomie	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup> oder Clindamycin +/- Gentamicin Prophylaxe nicht empfohlen
<b>Urologische Chirurgie</b>	Resistenzgerechte antibiotische Behandlung vor dem Eingriff <sup>3</sup>
<b>Bronchopulmunal Chirurgie</b>	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup>
<b>Oesophagus Chirurgie</b>	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup>
<b>Gastroduodenale</b> - Chirurgie Hoch-Risiko Patienten <sup>4</sup>	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup>
<b>Gallenwegs chirurgie</b> - Hoch-Risiko Patienten <sup>5</sup>	Cephalosporin I oder II <sup>1,10</sup>
<b>Kolorektale Chirurgie</b>	Cephalosporin I bzw. II <sup>1</sup> + Metronidazol oder Cefoxitin <sup>10</sup> oder Neomycin + Erythromycin <sup>6</sup>
<b>Appendektomie</b> - Nicht-perforierte bzw. nicht-gangrenöse Appendizitis	Cephalosporin I bzw. II <sup>1</sup> + Metronidazol oder Cefoxitin <sup>10</sup>
<b>Gynäkologische</b> - Chirurgie Mit Einbezug der Vagina - Hysterektomie	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup> oder Cefoxitin <sup>10</sup>
<b>Kaiserschnitt</b> - Hochrisikopatienten <sup>7</sup>	Cephalosporin I oder II <sup>1</sup>
<b>Schwangerschaftsunterbrechung</b> - Hochrisikopatienten, I Trimenon <sup>8</sup> - Hochrisikopatienten, II Trimenon <sup>9</sup>	Penicillin G oder Doxycyclin Cephalosporin I oder II <sup>1,10</sup>

- 1: I/II= Erste oder zweite Generation. Cephalosporinallergie : Vancomycin 1 g.
- 2: ?=Indikation umstritten
- 3: Ciprofloxacin 500 mg p.o. bei Risikopatienten (positiver Urinkult oder nicht verfügbar; Urinkatheter präoperativ; transurethrale Prostatektomie)
- 4: Anazidität - Ileus - Hämorrhagie - Krebs
- 5: Alter > 60 J. - Akute Cholezystitis - Verschlussikterus - Cholecolithiasis
- 6: Je 1 g per os am präoperativen Tag um 13, 14 und 23 Uhr, mit mechanischer Kolonvorbereitung (Laxantien, Lavage).
- 7: Geplatze Fruchtblase > 2 Std. - Geburtshilfliche Eingriffe / Gabe nach Abklemmung der Nabelschnur.
- 8: Adnexitis in der Anamnese: Penicillin 2 Mio I.E. i.v. oder Doxycyclin 300 mg p.o.
- 9: Adnexitis in der Anamnese- Interruptio im 2. Trimenon
- 10: Einige Zentren bevorzugen Amoxicillin/Clavulansäure



seltenen Fällen zur lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion gehen. Die Bedeutung einer sorgfältig durchgeführten Anamnese zum Ausschluss möglicher Medikamentenallergien kann nicht genügend unterstrichen werden. Eine Penicillinallergie stellt keine absolute Kontraindikation für eine Cephalosporinprophylaxe dar, da Kreuzallergien nur in 1 bis 7% der Fälle beschrieben sind [Annals Int Med 1987;107:204-15]. Vancomycin, das in einigen Zentren mit hoher Infektionsrate durch methizillinresistente *Staphylococcus aureus* eingesetzt wird, kann vor allem bei schneller Infusion zu schwerer Hypotonie führen [J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:145-6]. Über eine pseudomembranöse Kolitis nach einer PAP wurde nur sehr selten berichtet [Am J Obstet Gynecol 1986;153:835-8].

**Selektion resistenter Bakterien:** Die Antibiotikaprophylaxe spielt eine kritische Rolle in der Selektion resistenter Bakterien, die einerseits zur dominierenden menschlichen Flora werden können, andererseits nosokomiale Infektionen bei hospitalisierten Patienten verursachen können [Antimicrob Agents Chemother 1978;13:214-20]. Zwei Mechanismen wurden dabei dokumentiert:

1. antibiotikaresistente Bakterien können in einem Spital endemisch vorkommen, und während des Spitalaufenthalts auf Patienten übertragen werden.
2. eine kleine antibiotikaresistente Bakterienpopulation, die ein Teil der endogenen Patientenflora ausmacht, kann während des Spitalaufenthalts unter dem selektiven Druck der Antibiotikaprophylaxe zur dominanten Hautflora werden.

Interessanterweise waren in der Publikation von Classen et al. immerhin 35% der Wundinfektionen durch Bakterien verursacht, die sensibel waren auf das in der Prophylaxe verwendete Antibiotikum. Das ist ein zusätzliches Argument gegen die falsche Vorstellung, man könnte Wundinfektionen mit der Anwendung von Breitspektrumantibiotika immer effizienter kontrollieren. Anstatt einer positiven Wirkung in der Infektionsprophylaxe, würde eine solche Haltung eher zur stärkerem Auftreten von sehr resistenten Bakterien, wie Vancomycin resistente Enterokokken (VRE), oder Staphylokokken

**Tabelle 4 : Verabreichungsart verschiedener Antibiotika in der Prophylaxe**

Cephalosporin I, z.B. Cefazolin	1-2 g* i.v. zum Zeitpunkt der Anästhesieinduktion (oder 1 g i.m. bei der Prämedikation)
Cephalosporin II, z.B. Cefuroxime	1.5 g* i.v. zum Zeitpunkt der Anästhesieinduktion
Cefoxitin	1 g i.v. zum Zeitpunkt der Induktion
Metronidazol	0.5 g i.v. zum Zeitpunkt der Induktion
Clindamycin	600-900 mg i.v. zum Zeitpunkt der Induktion
Gentamicin	1,5 mg/kg Körpergewicht i.v. zum Zeitpunkt der Induktion
Vancomycin	1 g i.v. zum Zeitpunkt der Induktion
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	160 mg/800 mg i.v. zum Zeitpunkt der Induktion
Penicillin G	2 Mega I.E. i.v. zum Zeitpunkt der Induktion
Doxycyclin	100 mg p.o. 1 Std. vor dem Eingriff und 200 mg p.o. ½ Std. danach

\* Diese Dosis kann bei längeren Eingriffen nach 3-4 Stunden wiederholt werden.

mit verminderter Empfindlichkeit gegen Glykopeptiden (GISA) beitragen.

### C. Schlussfolgerungen

Die 6-monatige Mortalität von Patienten, die eine tiefe Wundinfektion nach einem chirurgischen Eingriff entwickeln, übersteigt 2.5 mal diese von Patienten, die von einer solchen postoperativen Komplikation verschont bleiben [Br J Surg 1995;82:208-9]. Weitere Studien weisen darauf hin, dass postoperative Wundinfektionen die Dauer des Spitalaufenthalts mehr oder weniger verdoppeln [Ann Surg 1977;185:264-8]. Obwohl die zeitgerechte präoperative chirurgische Prophylaxe eine wichtige Komponente in der Prävention von postoperativen Wundinfektionen ist, muss diese Massnahme in einer breiteren nicht Antibiotika basierenden Präventionsstrategie eingebaut werden. Auf der Ebene des individuellen Patienten, kann die Identifizierung der Risikofaktoren und die Einteilung chirurgischer Eingriffe nach Wundinfektionsrisiko, zur Vorbeugung chirurgischer Komplikationen beitragen. Ein Programm zur epidemiologischen Überwachung postoperativer Wundinfektionen ist eine weitere wichtige Anforderung für jede Institution, die eine breitere Präventionsstrategie ausbauen möchte. Zu diesem letzten Punkt

weisen wir auf den Artikel von F. Widmer und N. Troillet in einer früheren Swiss-NOSO Ausgabe [Swiss-NOSO 1999;6:1-5] hin.

Unsere Empfehlungen zur chirurgischen Antibiotikaprophylaxe schliessen eine selektive Auswahl der bei dieser Indikation wirksamen Substanzen mit ein. Es wurde vor allem auf die Wirksamkeit der Antibiotika gegen das zu erwartende Erregerspektrum, auf deren Verträglichkeit, und nicht zuletzt auf deren Kosten geachtet. In den verschiedenen Institutionen sollten Chirurgen in Zusammenarbeit mit Infektiologen und Mikrobiologen diesen Vorschlag kritisch überdenken und ihn allenfalls den lokalen epidemiologischen und strukturellen Verhältnissen anpassen. □

### Literatur:

1. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Mandell JL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;2000.p.2495-501
2. Dellinger EP et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infect Control Hosp Epidemiol;1994;15:182-188

## Alarm Stufe Eins: Staphylococcus aureus mit verminderter Sensibilität gegenüber Vancomycin!

Didier Pittet, Hugo Sax, Genf

Im Mai 1996 wurde der erste Fall einer Infektion mit *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) mit verminderter Sensibilität gegenüber Vancomycin bekannt, der bei einem japanischen Säugling von 4 Monaten aufgetreten war (1). Seither sind ähnliche Fälle in mindestens vier Kontinenten aufgetreten.

*S. aureus* ist einer der wichtigsten Mikroorganismen bei Infektionen, die ausserhalb des Spitals

erworben werden. Auch im Spital ist *S. aureus* weit verbreitet. Dieser Keim ist Hauptverursacher von postoperativen Wundinfekten und einer der häufigsten Erreger von nosokomialen Infektionen überhaupt. *S. aureus*-Infektionen sind mit einer hohen Sterblichkeit behaftet, die in den besonderen Eigenschaften dieser Keime gründet, u.A. in der Fähigkeit, gegenüber zahlreichen Antibiotika Resistenzen zu entwickeln.

### *S. aureus* und Antibiotikaresistenz

Bereits im ersten Jahr nach der Einführung von Penicillin wurde *S. aureus* gegenüber diesem Antibiotikum resistent (Ann Intern Med 1972;76:1009). Seither ist der Anteil der resistenten Stämme kontinuierlich gestiegen. So sind

heute zwischen 70-90% der Isolate penicillinresistent (Tabelle 1).

Zu Beginn der 60-er Jahre war die Einführung von semisynthetischen Anti-Staphylokokken-Penicillinen der Methicillin-Familie (Flucloxacillin, Oxacillin, etc.) vom raschen Auftreten resistenter Keime gefolgt, den methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA). Seit dem Beginn der 80-er Jahre wurden die MRSA in den meisten Spitälern in der ganzen Welt endemisch, ohne auch nur einen Kontinent zu verschonen (Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:582). Zusätzlich sind diese resistenten Keime seit Kurzem auch bei schweren Infektionen aufgetreten, die ausserhalb des Spitals erworben wurden (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48:707). Das widerspiegelt möglicherweise den fatalen Verlauf der Pandemie von MRSA. Das Auftreten von zusätzlichen Resistenzen gegen zahlreiche Antibiotika (Sulfadiazine, Tetracyclin, Chloramphenicol, Erythromycin) einschliesslich neuerer Substanzen (Fluorochinolone) belegt die Fähigkeit der Staphylokokken, sich feindlichen Einflüssen anzupassen. Tabelle 1 fasst die Geschichte der Antibiotika-Einführung und die dazu parallel verlaufende Resistenzentwicklung von *S. aureus* zusammen.

Noch führte diese Entwicklung nicht zur völligen Erschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten; die Glykopeptide behielten bisher ihre Wirkung auf Staphylokokken, und zwar unabhängig davon, ob es sich um multiresistente Keime handelte oder nicht.

## VISA/ GISA : Akronyme einer neuen Resistenz

*S. aureus*-Stämme, die 1996 für die ersten therapierefraktären Infektionen in Japan (1) wie auch 1997 in den USA (2,3) und in Frankreich (Lancet 1998;351:1212) verantwortlich waren, zeigten eine verminderte Sensibilität gegen Vancomycin. So werden Stämme mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 8-16µg/ml gemäss den kürzlich veröffentlichten nordamerikanischen Richtlinien (NCCLS) als vermindert oder intermediär sensibel bezeichnet („vancomycin-intermediate *S. aureus*“; VISA, oder allgemeiner, „glycopeptide-intermediate *S. aureus*“; GISA). Sensible Stämme haben eine MHK kleiner oder gleich 4µg/ml, während solche mit einer MHK von über 32µg/ml als resistent gelten. GISA sind ebenfalls resistent gegen Teicoplanin (MHK 16µg/ml). Tabelle 2 zeigt die Grenzwerte, die von den wichtigsten Instanzen bezüglich bakterieller Resistenznormen vorgeschlagen werden. Daraus wird ersichtlich, dass die Interpretation der Testresultate von Land zu Land verschieden ist. Einige - darunter die Briten - verzichten auf den Begriff der intermediären Sensibilität. Für die nordamerikanischen und französischen Experten hingegen gelten nur Stämme mit einer MHK von über 32µg/ml als resistent, wengleich das Akronym VRSA auch in der anglo-sächsischen Literatur verwendet wird. Offensichtlich wiesen bisher alle Stämme, die für vancomycin-refraktäre Infektionen verantwortlich waren, eine MHK von gleich oder grösser 8µg/ml auf (1,2,3).

Um in epidemiologischer Hinsicht mehr über die Entstehung und Verbreitung von GISA zu erfahren, empfehlen die Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Stämme mit

**Tabelle 1: Geschichte der Antibiotika- und Resistenzentwicklung betreffend *S. aureus***

1942	Entdeckung von Penicillin Erste Penizillinresistenz bei <i>S. aureus</i>
50-er Jahre	Anstieg der Stämme mit Penizillinresistenz
1956	Entdeckung von Vancomycin
1958	Vancomycin wird von der „Food and Drug Administration“ (FDA) für den klinischen Gebrauch freigegeben
60-er Jahre	Einführung von Anti-Staphylokokken-Penicillinen (Methizillin-Familie) Auftreten von methizillinresistenten <i>S. aureus</i> (MRSA)
70-er Jahre	Anstieg des Anteils an MRSA
1977	Behandlung der pseudomembranösen Kolitis ( <i>C. difficile</i> ) mittels oralem Vancomycin
80-er Jahre	MRSA wird in den meisten Spitälern endemisch, v.a. in den USA. Vancomycin wird in Spitälern mit hoher Endemierate von MRSA häufig eingesetzt, v.a. in der chirurgische Prophylaxe.
1986	Hochgereinigtes Vancomycin wird verfügbar, was die Anwendung erleichtert und die Toleranz erhöht.
1987	Dokumentation des ersten Falls von Glycopeptidresistenz bei koagulase negativen Staphylokokken
1988	Auftreten von Glycopeptid-resistenten Enterokokken
1996	Erster Fall einer GISA-Infektion
1997-1999	Berichte über schwere, ausserhalb des Spitals erworben MRSA-Infektionen Verschiedene Berichte über Fälle von Infektionen durch VISA/ GISA in mindestens vier Kontinenten, Epidemien

einer MHK von 4µg/ml und die damit verbundenen klinischen Fälle besonders genau zu untersuchen, obwohl es sich dabei definitionsgemäss nicht um GISA handelt (5). Beunruhigenderweise sind nämlich mehrere MRSA-Stämme mit dieser grenzwertigen MHK vom gleichen Genotyp wie jene 1997 von Michigan in New York gefundenen GISA (2,3).

## Herkunft und Mechanismus der Glykopeptid-Resistenz

Der Resistenzmechanismus für das Phänomen GISA ist noch nicht bekannt. Es handelt sich dabei um eine heterogene Resistenz, die jeweils nur einen Teil der bakteriellen Population betrifft. Dieser Phänotyp ist stabil, auch über zahlreiche Passagen in einem antibiotikafreien Kulturmedium (1, 2, 3). Mittels einer systematischen Suche mit sensiblen Testverfahren bewiesen japanische Forscher die Existenz dieser sogenann-

ten hetero-GISA in ca. 10% der MRSA-Stämme, die von nosokomial erworbenen Infektionen stammten (Am J Med 1998;104:7S; Lancet 1997;350:1670).

Diese Proben beherbergen Glykopeptid-resistente Subpopulationen, deren klinische Bedeutung noch unklar ist. Keine der klinischen Isolate von GISA wies bisher die bei Enterokokken für die Glykopeptidresistenz verantwortlichen Gene vanA, vanB vanC1, vanC2, vanC3 auf (J Clin Microbiol 1998;36:1020). Daraus lässt sich schliessen, dass der Resistenztransfer unter verschiedenen Arten bei der Entstehung von GISA vermutlich keine Rolle spielt, auch wenn dieser Transfer im Labor zu bewerkstelligen war (FEMS Microbiol Lett 1992;72:195). Offenbar ist in vivo die prolongierte Exposition gegenüber Vancomycin ein Schlüsselement in der Resistenzentwicklung. Der Mechanismus beinhaltet sehr wahrscheinlich eine Veränderung des Rezeptormoleküls in der Bakterienwand und eine Hemmung der Synthese gewisser Zellwandelemente.

**Tabelle 2: Minimale Hemmkonzentration (MHK) und Terminologie der Glykopeptid-Resistenz**

	Vancomycin	Interpretation gemäss den Nordamerikanischen* und Französischen Normen**	Interpretation gemäss den Britischen Normen***
Sensibel	< 4 mg/ml	Sensible Stämme	Sensible Stämme
Intermediär	8 - 16 mg/ml	VISA oder GISA	VRSA
Resistent	> 32 mg/ml	VRSA	VRSA

\* National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (NCCLS 1997;4:M100-S7)

\*\* Französische Normen, Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (Clin Microb Inf 1996;2:S40)

\*\*\* Britische Normen, British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (J Antimicrob Chemother 1988;21:701)

**Tabelle 3: Hauptsächliche Risikofaktoren für GISA**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Längerdauernde Kolonisation oder Infektion mit MRSA</li> <li>• Längerdauernde Behandlung mit Glykopeptiden, v.a. Vancomycin</li> <li>• Schlechtes klinisches Ansprechen einer MRSA-Infektion auf eine Therapie mit Vancomycin (Glykopeptid)</li> <li>• Invasive Prozedur oder Vorhandensein eines Fremdkörpers</li> <li>• Hämodialyse</li> <li>• Kontakt mit einem GISA-Träger</li> </ul>
--

### Begünstigende Faktoren bei der Erwerbung von GISA

Die Patienten mit GISA-Infektionen wiesen gemeinsame Faktoren auf (4). Alle wurden für eine schwere MRSA-Infektion (Sternumabszess, Peritonitis, Bakteriämie) über längere Zeit (4 bis 18 Wochen) mit Vancomycin behandelt. Mehrere Patienten benötigten eine Hämodialyse wegen Niereninsuffizienz und die Mehrheit war invasiven Verfahren ausgesetzt (speziell zentralen Venenzugängen), die bei der Entstehung der Resistenz eine Rolle gespielt haben könnten.

Mehrere Epidemien wurden beschrieben, die bis zu 50 hospitalisierte Patienten erfassten; die Stämme von GISA waren dabei ohne Ausnahme verantwortlich für schwere Infektionen, die schlecht auf eine Behandlung mit Vancomycin ansprachen und sich durch ein erhebliches epidemisches Potential auszeichneten.

**Tabelle 5: Situationen, in denen eine Therapie mit einem Glykopeptid (Vancomycin, Teicoplanin) obsolet ist**

<p><b>1. Als Prophylaxe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgische Prophylaxe, ausser es besteht ein strenger anamnestischer Verdacht auf eine schwere Penicillinallergie oder bei hoher endemischer Durchseuchung mit MRSA im betreffenden Spital</li> <li>• Bei Frühgeborenen</li> <li>• Bei Dialysepatienten</li> <li>• Bei neutropenischen Patienten</li> <li>• Bei Patienten mit einem Venenkatheter</li> </ul> <p><b>2. Als empirische Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei neutropenischen Patienten, die keine Risikofaktoren für eine Infektion mit Grampositiven Kokken aufweisen</li> <li>• Bei febrilen Frühgeborenen</li> </ul> <p><b>3. Als Teil der intestinalen Dekontamination</b></p> <p><b>4. Folgende zusätzliche schlechte Indikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine einzige positive Blutkultur mit Koagulase-negativen Staphylokokken bei Abwesenheit eines septischen Zustandsbilds</li> <li>• Dekolonisation von MRSA-Patienten ohne Infektion</li> <li>• Erste Episoden von pseudomembranöser Kolitis (<i>C. difficile</i>) (Vancomycin muss eine Behandlung zweiter Wahl bleiben)</li> <li>• Bequemlichkeitsbehandlung bei Dialysepatienten</li> <li>• Behandlung von Infektionen mit Gram-positiven Kokken, die auf andere Antibiotika sensibel sind</li> </ul>
--

Adaptiert gemäss den Referenzen (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:1; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:626) und (4)

**Tabelle 4: Empfehlungen zur Diagnostik von GISA für mikrobiologische Labors**

<b>A - Spezielle mikrobiologische Eigenschaften von GISA</b>		
Langsameres Wachstum von GISA gegenüber MRSA (Turbiditätstests, Veränderung des Redoxpotentials)		
Gemischtes Wachstum mit zwei klar verschiedenen Kolonien (Heteroresistenz)		
GISA werden von automatisierter Tests (MicroScan, Vitek) häufig nicht erfasst		
GISA werden von Plättchendiffusionstests häufig nicht erfasst		
Stämme mit verminderter Sensibilität gegen Vancomycin zeigen eine Heteroresistenz, die nur durch Testung der Subpopulation erfasst werden kann (Häufigkeit 106 cfu)		
<b>B - Technische Empfehlungen zur Identifikation von GISA (5)</b>		
Die drei folgenden Tests müssen alle positiv sein, um die Diagnose GISA zu stellen		
Methoden	Resultat	Kommentar
Mikrodilutionstest	MHK Vancomycin 8-16µg/ml in einem Müller-Hinton-Agar	24 Stunden inkubieren vor dem Ablesen
Brain-Heart-Infusion-Agar (BHI) mit 6µg/ml Vancomycin	Wachstum innert 24 Stunden	Eine Kolonie reicht, um ein positives Resultat zu vermuten. Der Stamm ATCC 25923 wird als negative Kontrolle, der Stamm <i>E. faecalis</i> ATCC 51299 als positive Kontrolle verwendet
E-Test	MHK gegen Vancomycin = 6µg/ml im Müller-Hilton-Milieu	

Wie weiter oben erwähnt, treten GISA-Infektionen bei MRSA-Infizierten nach längerer Exposition gegenüber Glykopeptiden auf. Nun fanden sich MRSA-Stämme, die längere Zeit Glykopeptiden ausgesetzt waren und den gleichen Genotyp aufwiesen, wie GISA-Stämme mit heterogenem Resistenzverhalten. Ausserdem war der GISA-Stamm, der 1997 in New York identifiziert wurde, genotypisch identisch mit den acht MRSA-

Isolaten, die von verschiedenen New Yorker Spitälern stammten und aus denen unter Laborbedingungen Subpopulationen von GISA gezüchtet werden konnten (3).

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine GISA-Infektion sind in Tabelle 3 aufgeführt. Tabelle 1 zeigt eine Chronologie der Ereignisse, die zum Auftreten von GISA geführt haben.

### Klinische und epidemiologische Bedeutung

Das Auftreten von GISA ist deshalb so beunruhigend, weil damit das therapeutische Arsenal drastisch schwindet (Lancet 1997;350:1644; N Engl J Med 1999;340:556). Es ist jedoch noch zu früh, um definitiv zu entscheiden, ob die hier beschriebenen Ereignisse einzigartig sind, oder ob es sich dabei um ein weiterreichendes epidemiologisches Phänomen handelt. Die Antwort auf diese Frage ist nicht einfach (J Antimicrob Chemother 1997;40:135; J Clin Microbiol 1998;36:1020). In der Tat bedingt das Auftreten einer GISA-Infektion als Folge einer MRSA-Infektion - oft in Gegenwart eines Fremdkörpers -, eine längerdauernde Exposition gegenüber einem Glykopeptid und ein suboptimales therapeutisches Ansprechen, was schliesslich in der Identifikation von Stämmen mit verminderter Sensibilität gegenüber dieser Antibiotikaklasse kumuliert.

### Problematik der Resistenzbestimmung

Die Identifikation von GISA ist deshalb so problematisch, weil sie durch die gängigen mikrobiologischen Verfahren nicht erfasst werden. In der Tat entgehen GISA mit einer wenig erhöhten MHK um 8µg/ml sowohl dem Plättchendiffusionstest (Durchmesser der Zone mit gehemmtem Wachstum um ein Plättchen, das das Antibiotikum enthält) als auch der Messung der MHK



mittels einem standardisierten Bakterien-Inokulum.

Folglich ist die Sensitivität dieser gängigen Testverfahren ungenügend, um das Phänomen GISA zu erfassen. Andererseits beruht die Identifikation von GISA momentan noch auf Testverfahren, die nur schwerlich in der Routine angewandt werden können.

Einige Labors verwenden zum Nachweis von GISA Kulturmedien, die 4 oder 6 µg/ml Vancomycin enthalten. Diese Methode bedarf noch der Bestätigung, sowohl was die optimale Antibiotikum-Konzentration angeht, als auch bezüglich ihrer Effektivität. Die Empfehlungen der CDC sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die erste Hälfte der Tabelle fasst einige mikrobiologische Eigenschaften von GISA zusammen, während die zweite Hälfte die empfohlenen Labormethoden zum Nachweis von GISA enthält. Es bleibt anzumerken, dass die von den CDC vorgeschlagene Technik auf BHI-Platten mit 6 µg/ml Vancomycin bei einem Inokulum von 10<sup>6</sup> cfu/ml nur die Identifikation von GISA mit einer MHK von 8 µg/ml oder mehr erlaubt. In Japan wurden sogar heteroresistente Stämme mit einer vermeintlichen MHK von 1-2 µg/ml gefunden. Auch diese würden mit der empfohlenen Methode nicht erfasst. Andere Stämme, wie jene bereits erwähnten, 1997 in New York gefundenen, haben eine MHK von 4 µg/ml, wenn mit der Mikrodilution getestet, jedoch von 6 µg/ml bei der Untersuchung mittels E-Test. Aus diesem Grund empfehlen die CDC jedenfalls mehrere Testverfahren parallel anzuwenden, um den Nachweis von GISA sicherzustellen (Tabelle 4).

## Die Situation in der Schweiz

Unseres Wissens wurden in der Schweiz noch keine GISA-Stämme gefunden, die aus klinischen Isolaten einer vancomycinrefraktären Infektion stammen. Hierzulande ist auch die endemische Verbreitung von MRSA im Vergleich zu anderen europäischen Ländern noch relativ gering. Daraus den Schluss zu ziehen, dass wir diesem Phänomen nicht ausgesetzt sind, wäre jedoch voreilig. Bereits wurden glykopeptidresistente Enterokokken im Spitalmilieu beschrieben (J Clin Microbiol 1998;36:1853) und GISA-Stämme mit unklarer klinischer Bedeutung im mikrobiologischen Zentrallabor des Universitätsspitals Genf isoliert (N. Liassine und R. Auckenthaler, persönliche Kommunikation).

Somit wird es unerlässlich, Identifikationsmethoden mit optimaler Sensibilität einzuführen, um die potentielle Ausbreitung von GISA in unserem Land zu verhindern. Besonders wenn man sich das aussergewöhnliche Adaptionspotential dieser Mikroben vor Augen hält, ist eine nachlässige Haltung gefährlich. Abgesehen von einer lokalen Resistenzentwicklung ist denn auch jederzeit der Import von GISA aus ausländischen Spitälern zu befürchten, ähnlich wie von MRSA bekannt (Schweiz Med Wochenschr 1997;127:471).

## Präventionsmassnahmen

Die Prävention gegen das Auftreten von GISA ist eine dreifache, nämlich die Verminderung des Selektionsdrucks durch Reduktion des Glykopeptidverbrauchs, die Bekämpfung der endemischen Herde von MRSA und die Verhinderung der Ue-

**Tabelle 6: Empfehlungen für die Verhinderung der Ausbreitung von GISA**

### Für den Kliniker

1. Beschränkung der Anwendung von Antibiotika auf die anerkannten Indikationen und Dauer
2. Vermeiden von längerer Liegedauer von Gefäss-, Peritoneal- und Urinkathetern bei MRSA-Trägern
3. Verdacht auf GISA bei schlechtem Ansprechen einer korrekt durchgeführten Therapie mit Glycopeptiden, das nicht anderweitig erklärt werden kann (Nicht drainierter Abszess, Endokarditis, verweilender intravaskulärer Fremdkörper); sofortige Information des mikrobiologischen Labors.
4. Bei einer Infektion mit GISA sind die therapeutischen Möglichkeiten stark eingeschränkt; der Zuzug eines Infektiologen ist unumgänglich.

### Für das Labor

1. Bei Verdacht auf GISA muss sichergestellt werden, dass *S. aureus* in Reinkultur vorhanden ist, bevor weitere Abklärungen angegangen werden.
2. Anwendung einer quantitativen Methode, um nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden die minimale Hemmkonzentration zu bestimmen. Die CDC empfehlen die Anwendung von 3 verschiedenen Methoden, um die Diagnose zu stellen (s. Tabelle 4).
3. Bei Verwendung der E-Test-Methode können detaillierte Informationen zur Interpretation der Testresultate unter [www.abbiotest.com](http://www.abbiotest.com) abgefragt werden
4. Nachtestung von allen Stämmen mit einer MHK = 4 µg/ml, wie auch aller Stämme von Patienten mit einer MRSA-Infektion und unbefriedigendem klinischem Ansprechen auf Vancomycin
5. Unverzügliche Information des behandelnden Arztes und der zuständigen Pflegeequipe, wie auch der Verantwortlichen für Spitalhygiene
6. Zusenden von Isolaten mit einer MHK von = 4 µg/ml an ein Referenzlabor zur Bestätigung und Information der zuständigen Gesundheitsbehörden

### Für die Hygieneverantwortlichen

1. Isolierung des Patienten in einem Einzelzimmer
2. Limitierung der Pflegenden auf das notwendige Minimum
3. Einleiten von Screeninguntersuchungen (Umgebung und Pflegepersonal); falls nötig mit der Hilfe einer Referenzgruppe oder der Gesundheitsbehörde
4. Information und Unterrichtung des Pflegepersonals
5. Einleiten, Unterstützung und Kontrolle der Einhaltung der spezifischen Präventionsmassnahmen
6. Durchführen von Screeningkulturen bei Kontaktpersonen (Hände und Nase), um das Risiko einer Ausbreitung abzuschätzen:
  - Personen mit physischem Kontakt zum Patienten
  - Pflegenden
  - Zimmergenossen
7. Strenge Einhaltung der Kontaktisolation (Ueberschürze, Maske, Handschuhe) und der systematischen Händedesinfektion mit Alkohol anlässlich der Pflege, sowie des Tragens von Schutzbrillen bei Gefahr von Spritzern
8. Bestimmung der Effizienzkontrolle der Massnahmen durch systematische Suche nach Sekundärfällen. Wiederholung der Empfehlungen unter Punkt 6.
9. Einholen der Meinung von Experten vor einer Verlegung oder Spitalentlassung eines Patienten.
10. Information aller Personen, die mit dem Patienten in Kontakt kamen (behandelnder Arzte, Pflegepersonal, Notfallstation)

*Adaptiert gemäss den Referenzen (N Engl J Med 1999;340:493; Ann Intern Med 1996;124:329; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:1; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:626)*

bertragung von GISA von einem Patienten zum anderen. Die Tabelle 5 ruft die Situationen in Erinnerung, in denen die Anwendung von Vancomycin obsolet ist.

Das Auftreten und die Ausbreitung von GISA hängt direkt vom weiteren Verlauf der MRSA-Pandemie ab, denn sowohl die Methicillinresistenz, wie auch der dadurch bedingte Vancomycinverbrauch, sind Prämissen der Vancomycinresistenz. In diesem Licht erscheint die Kontrolle der MRSA-Epidemie - obwohl von Einigen negiert - so wichtig wie noch nie (Infect

Control Hosp Epidemiol 1991;12:46; Q J Med 1997;90:239; Q J Med 1998;91:519; J Hosp Infect 1998;39:253; Swiss Noso 1995;2:25).

Jede im Gesundheitswesen tätige Person ist vom GISA-Phänomen betroffen. In der Tat beginnt die unheilvolle Kaskade der Ereignisse mit der ungenügenden Beachtung der Regeln bei der Behandlung der Patienten, allen voran die generell mangelhafte Händehygiene.

Die Empfehlungen zum Nachweis und zur Eindämmung von GISA lassen sich der Tabelle 6 entnehmen. Sie wendet sich an klinisch tätige

**Tabelle 7: Spezielle Massnahmen bei Hospitalisation eines GISA-Trägers, vorgeschlagen von Wenzel und Edmond (Clin Infect Dis 1998;27:251) und adaptiert durch die Redaktion von Swiss-NOSO**

- Führen einer Liste der Pflegenden, die das Zimmer des Patienten betreten oder mit dem Patienten in Kontakt kommen
- Dekolonisation der Nase mittels Mupirocin (Bactroban® nasal) und des Körpers mittels einer chlorhexidinhaltigen Seife
- Pflegende mit einem Risiko für Trägertum von Staphylokokken (Ekzeme, Psoriasis) sollen nicht an der Pflege eines GISA-Trägers teilnehmen.
- Isolation in einem Einzelzimmer während der ganzen Hospitalisation
- Ueberprüfung der Umgebungsdekontamination mittels mikrobiologischen Proben (Oberflächen und Instrumente)
- Unverzögliche Isolation in einem Einzelzimmer bei Wiedereintritt; Abstriche
- Bei Uebertragung von GISA auf einen anderen Patienten wird die ganze Abteilung für Neueintritte gesperrt
- Vermeiden von Untersuchungen, die nicht absolut notwendig sind
- Die Proben (im Speziellen die Kulturen) des Patienten sollen manuell transportiert werden, um das Risiko von Beschädigungen bei mechanischem Transport zu vermeiden

Ärztinnen, an Pflegenden, wie auch an Verantwortliche von Labors und Spitalhygiene. Zusätzliche Massnahmen werden von Wenzel und Edmond für den Fall der Hospitalisation eines GISA-Trägers vorgeschlagen (Clin Infect Dis 1998;27:251). Einige Punkte darin sind diskussionswürdig, verdienen es aber, hier aufgeführt zu werden. Wir empfehlen deshalb dem SwissNOSO-Leser, bei Auftreten eines GISA-Falles eine qua-

lifizierte Fachperson zu konsultieren, um die Umsetzung dieser Empfehlungen zu besprechen.

Das Auftreten und der Kampf gegen die Ausbreitung von GISA stellt eine der grössten Herausforderungen für die Infektprevention in den nächsten Jahren dar, die ohne die verantwortungsbewusste Anwendung von Antibiotika sowohl im Spital wie auch in der ärztlichen Praxis nicht gemeistert werden kann. □

## Interessante Artikel

### Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on the incidence of infections acquired in intensive care

Philippe Eggimann et al Lancet 2000 ;355:1864-1868

Katheterinfektionen gehören zu den häufigen Ursachen nosokomialer Infektionen, vor allem im Bereiche der Intensivpflege und Notfallmedizin. Mit einer Kathetersepsis muss in 3 - 5% aller Patienten gerechnet werden, bei denen man einen Katheter einlegt, entsprechend 2,8 - 12,8 Episoden pro 1'000 Kathetertagen. Fast 90% aller Septikämieepisoden treten bei Patienten mit einem intravasculären Katheter auf. Zudem ist die Mehrheit der klinischen Septikämien ohne fassbaren Infektionsort oder mikrobiologischen Nachweis ebenfalls mit einem intravasculären

Katheter vergesellschaftet. Die Genfer Infection Control Gruppe zeigte in einer Studie, die 3'154 Patienten einschloss, den Einfluss auf die Inzidenz der gesamten nosokomialen Infektionen mit einem Präventionsprogramm, das gezielt auf die Katheterinfektionen fokussiert war. Das Präventionsprogramm beinhaltete gezielte Angaben zu den verschiedenen intravasculären Kathetern, wie z.B. Vorbereitung des Materials, Desinfektion der Haut, „maximal barrier precautions“ sowie die Katheterpflege (z.B. Richtlinien zum routinemässigen Ersetzen, Typ und Häufigkeit des Verbandwechsels). Diese Intervention erzielte eine Verminderung der Inzidenz der Katheterseptikämien von 67% (von 11,3 auf 3,8 Episoden pro 1'000 Pflage tage oder 6,6 auf 2,3 Episoden pro 1'000 Kathetertage) und von Infektionen der Einstichstelle von 64% (von 9,2 auf 3,3 Episoden pro 1'000 Pflage tage oder von 8,9 auf 3,5 Episoden pro 1'000 Kathetertage). Diese Massnahmen erlaubten eine Reduktion auf die Gesamtinzidenz aller nosokomialer Infektio-

## Referenzen

1. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob.Chemother. 1997; 40:135-136. *Originalartikel des ersten klinischen Falls von VISA.*
2. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. N.Engl.J.Med. 1999; 340:493-501. *Originalartikel, der die ersten Fälle in den USA beschreibt.*
3. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. N Engl J Med 1999; 340:517-523.
4. Pittet D, Waldvogel FA. Pénicilline, métricilline, vancomycine,... „Comment vous résister?“ pensait Staphylocoque. Aujourd'hui, il a trouvé. Bull med suisses 1999; 80:2916-2920. *Eine vollständige und detaillierte Uebersichtsarbeit, die 40 Literaturstellen zitiert.*
5. Tenover FC. VRSA,VISA, and GISA: the dilemma behind the name game. Clin Microbiol Newslett 2000; 22:49-53. *Empfehlungen der CDC zur Anwendung und Interpretation mikrobiologischer Routineuntersuchungen zur Bestätigung von GISA.*

nen auf der Intensivstation von 52,4 auf 34 Episoden pro 1'000 Pflage tage (relatives Risiko 0,65).

Die beobachtete Reduktion der Inzidenz ist vergleichbar mit derjenigen durch den Gebrauch beschichteter Katheter mit Antibiotika oder Desinfektionsmittel, deren Auswirkung auf die Epidemiologie multiresistenter Keime noch unbekannt ist und deren Einfluss nach der Einführung in der Intensivstation noch zu beweisen ist. Die eingesparten Kosten, die durch diese Reduktion nosokomialer Infektionen erzielt wurde, entspricht 3 Jahresgehältern von Hygienefachpersonen, sodass diese Massnahmen mehr als kosteneffektiv sind

Zusammenfassend hat die Einführung einer gezielten Präventionsstrategie gegen Katheterseptikämien einen globalen Einfluss auf die Gesamthäufigkeit nosokomialer Infektionen in dieser Intensivstation. □

Das Komitee

**Swiss-NOSO**

**Redaktion**

**Edition**

**Korrespondenzadresse**

**Internet**

wird dreimonatlich mit der Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene (SGSH) veröffentlicht.

Patrick Francioli (Lausanne), Enos Bernasconi, (Lugano), Kathrin Mühlemann (Bern), Didier Pittet (Genf), Pierre-Alain Raeber (BAG), Christian Ruef (Zürich), Hans Siegrist (SGSH), Andreas F. Widmer (Basel), Nicolas Troillet (Sion)

tribu'architecture (Lausanne)

Prof. P. Francioli, CHUV, 1011 Lausanne

<http://www.hospvd.ch/swiss-noso>