

## German Translation

Translation by Martin Reichert and Andreas Hecker

### Abstract

Diese Stellungnahme wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe, bestehend aus 234 Experten aus 83 verschiedenen Ländern mit verschiedenen klinischen Hintergründen erstellt und stellt die Gefahr, ausgehend von antimikrobiellen Resistenzen, und die Notwendigkeit eines korrekten Einsatz von Antibiotika und Antimykotika in Kliniken weltweit in den Vordergrund. Hauptsächlich auf chirurgische Infektionen fokussiert, ist es unsere Intention die Achtsamkeit auf diesem Gebiet innerhalb der Mitarbeiter im Gesundheitssystem (*health care workers*, HCW) zu steigern und die Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen zu optimieren.

### **Eine weltweite Erklärung zum korrekten Einsatz antimikrobieller Substanzen in der Chirurgie**

Antimikrobielle Resistenzen (AMR) sind eines der großen medizinischen Probleme des 21. Jahrhunderts und betreffen sowohl die moderne Human- und Veterinärmedizin, als auch die Nahrungsmittelindustrie. Das grundsätzliche Problem der AMR sind die antibiotischen Resistenzen (ABR), wobei die Anzahl antimykotischer Resistenzen alarmierend ansteigt. Obwohl das Phänomen der ABR multifaktoriell ist, besteht ein lange bekannter, enger Zusammenhang zwischen der Verordnungspraxis von Antibiotika und dem Auftreten resistenter Bakterien.

Dieses Statement wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe, bestehend aus 234 Experten aus 83 verschiedenen Ländern mit verschiedenen klinischen Hintergründen erstellt und stellt die Gefahr, hauptsächlich auf dem Gebiet chirurgischer Infektionen, ausgehend von antimikrobiellen Resistenzen, und die Notwendigkeit eines korrekten Einsatzes von Antibiotika und Antimykotika in Kliniken weltweit in den Vordergrund. Diese Arbeit wurde durch die *Global Alliance for Infections in Surgery* und *World Society for Emergency Surgery* (WSES) gefördert und unterzeichnet durch die *Surgical Infection Society* (SIS), *Surgical Infection Society Europe* (SIS-E), *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), *Study Group for Antimicrobial Stewardship* (ESGAP), *Study Group for Infections in Critically Ill Patients* (ESGCIP), *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM), *World Alliance Against Antibiotic Resistance* (WAAR), *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC), *French Society of Anesthesia & Intensive Care Medicine* (SFAR), *Italian Society of Clinical Microbiology* (SASCM), *Italian Society of Anti-Infective Therapy* (SITA) und die *Italian Study Group for Antibiotic Stewardship* (GISA).

### **Antibiotische und antimykotische Resistenzen**

ABR sind eine der großen Bedrohungen im Gesundheitssystem mit einer alarmierend steigenden Prävalenz innerhalb der vergangenen Dekaden. In 2008 wurden unter dem Akronym „*ESKAPE*“ die Pathogene zusammengefasst, bei denen ABR besonders besorgniserregend sind und mit einer steigenden Häufigkeit

auftreten (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter species*) [1]. Diese Organismen sind häufig multi-, extensiv- und pan-resistent (*multi-drug-resistant*, MDR, *extensively-drug-resistant*, XDR, *pan-drug-resistant*, PDR) [2-3]. Antibiotika-resistente Infektionen sind zwar ein weitgehend bekanntes Problem im Gesundheitssystem, dagegen ist wenig bekannt über Infektionen durch antimykotisch-resistente Organismen. Die Häufigkeit von Pilzinfektionen stieg in den vergangenen Jahren an, hauptsächlich durch die steigende Anzahl von Risikopatienten, zum Beispiel Karzinompatienten, Transplantatempfänger, HIV-Infizierte (*Humanes Immundefizienzvirus*) und anderweitig immunsupprimierte Patienten. Zusätzlich sind kritisch kranken Patienten häufig von Pilzinfektionen betroffen, was mit einer beträchtlichen Morbidität und Letalität assoziiert ist. Daraus resultiert, dass antimykotische Resistenzen, besonders für *Candida glabrata* und *Aspergillus fumigatus*, ein zunehmendes Problem darstellen werden. Mit *Candida auris* ist eine neue MDR-Spezies entdeckt worden, die für einen überregionalen Krankheitsausbruch verantwortlich gemacht wurde. Obwohl einige *Candida*-Spezies grundsätzlich resistent sind gegen einige Antimykotika, treten erworbene Resistenzen in anderen Spezies durch die Selektion von Genmutationen besonders in Kliniken mit einer häufigen Verwendung von Antimykotika auf [4], was ernsthaft das Outcome von Patienten mit einer invasiven Candidose beeinflussen kann. Um dieses Problem zu lösen, muss die Aufmerksamkeit auf eine Prävention und Kontrolle der Verbreitung von resistenten *Candida*-Spezies fokussiert werden.

Der Kampf gegen Resistenzen hat eine hohe Priorität für global agierende Politiker und Institutionen des Gesundheitssystems. Neue Resistenzmechanismen können sich global verbreiten und unsere Möglichkeit zur adäquaten Behandlung von zukünftigen Infektionen beeinflussen [5]. Die Verwendung von Antibiotika und Antimykotika in der Tier- und agrikulturellen Industrie erhöht den Selektionsdruck von Mikroorganismen. Eine einheitliche Handlungsempfehlung ist unbedingt erforderlich. Die Tragweite von ABR ist kaum zu quantifizieren in einigen Gebieten der Erde, denn eine verbesserte Überwachung benötigt geschultes Personal, Ausstattung und finanzielle Ressourcen, welche nicht überall verfügbar sind [6]. Dennoch ist der globale Einfluss von ABR signifikant, hinsichtlich ökonomischer Faktoren und des Patienten-Outcomes. Durch therapieresistente Infektionen oder durch Infektionen, deren Behandlung absolute Reserveantibiotika (wie Colistin) benötigen, kommt es zu einem Anstieg der Krankenhausverweildauer, der Morbidität und Letalität, sowie der Behandlungskosten.

### **Unsachgemäßer Gebrauch von und Übertherapie mit Antibiotika**

Zur Behandlung bakterieller Infektionen kann der Einsatz von Antibiotika lebensrettend sein. Sie werden jedoch häufig unsachgemäß eingesetzt, insbesondere bei einer extrem langen Verabreichungsdauer oder wenn pharmakologische Prinzipien nicht beachtet werden. Es gibt große Unterschiede im Gebrauch von Antibiotika zwischen den einzelnen Ländern. Obwohl ein exzessiver Gebrauch von Antibiotika eine große Problematik in einigen Teilen der Welt ist, ist es anderenorts ein fehlender Zugang zu geeigneten antimikrobiellen Substanzen überhaupt. ABR sind ein natürliches Phänomen, das in der Evolution von Mikroorganismen entstehen kann. Dennoch führt menschliches Zutun zu einer Steigerung der

Geschwindigkeit in der Entwicklung von Bakterien und der Verbreitung von Resistenzen. Unsachgemäßer Gebrauch von Antibiotika in der Humanmedizin und Nahrungsmittelindustrie, sowie mangelhafte Infektionsprävention und -kontrolle (IPC) tragen zur Entwicklung und Verbreitung von ABR bei.

### **Steigerung der Aufmerksamkeit Antibiotikaresistenzen zu bekämpfen**

Eine ausbildungsbezogene Steigerung des Bewusstseins hinsichtlich ABR und die Verbreitung von Informationen an Interessenvertreter sind wichtige Faktoren, um das Verhalten zu ändern. Die Bemühungen müssen die allgemeine Bevölkerung, Experten im Gesundheitssystem, die Nahrungsmittelindustrie, zivile Organisationen und Politiker involvieren. Eine effektive und kosteneffiziente Strategie ABR zu reduzieren sollte multifaktoriell sein und die Verwendung von Antibiotika optimieren, die Kontrolle verstärken und sowohl Ärzte als auch Patienten bezüglich des korrekten Einsatzes von Antibiotika ausbilden. Die aktuelle Bedeutung und das Ausmaß des Problems in der Gesellschaft und in den Krankenhäusern tragen zur Komplexität einer Intervention bei. Dennoch spielen HCW eine zentrale Rolle in der Prävention der Entstehung und Verbreitung von Resistenzen.

### **Verbesserungen in der Verordnung von Antibiotika**

Der sachgemäße Gebrauch von Antibiotika sollte integraler Bestandteil von guter klinischer Praxis und Behandlungsstandards sein [7-8]. Ärzte sollten verantwortungsvoll mit ihrer Rolle umgehen, die Effektivität aktueller und zukünftiger Antibiotika zu erhalten durch:

- Lokale, individuelle Richtlinien zum Antibiotikagebrauch und klinische Handlungspfade
- Förderung und Verbesserung der IPC, unter anderem durch korrekte Hygieneprotokolle
- Förderung und Verbesserung der Kontrolle von ABR und Antibiotikagebrauch
- Verordnung und Verabreichung von Antibiotika nur wenn diese unbedingt notwendig sind
- Identifizierung und Behandlung von Infektionsquellen
- Verordnung und Verabreichung von geeigneten Antibiotika, sowie adäquaten Dosierungen, hinsichtlich pharmakokinetischer und -dynamischer Prinzipien
- Revision der Therapie wenn Kulturergebnisse verfügbar sind
- Gebrauch der Antibiotika möglichst kurz und evidenzbasiert
- Ausbildung von HCW und Mitarbeitern in der Verwendung von Antibiotika

### ***Antibiotic Stewardship Programme***

*Antibiotic Stewardship Programmes* (ASPs) können die Behandlung von Infektionen verbessern und nachteilige Ereignisse – assoziiert mit einer antibiotischen Therapie – reduzieren [8-9]. Ein aktuelles systematisches Review mit Metaanalyse hat gezeigt, dass ASPs die Inzidenz von Infektionen und die Kolonisation mit antibiotikaresistenten Bakterien und Clostridium difficile-Infektionen bei hospitalisierten Patienten signifikant reduzieren [10]. Deswegen sollte jedes Krankenhaus weltweit vorhandene Ressourcen ausschöpfen und effektive multidisziplinäre Teams formieren. Um ein ASP zu generieren und zu verbessern,

sollten verschiedene Fachdisziplinen innerhalb einer Institution, wie Infektiologen, Pharmazeuten und Pharmakologen, Administratoren, Epidemiologen, IPC-Spezialisten, Mikrobiologen, Chirurgen, Anästhesisten, Intensivmediziner und andere Behandlungsteammitglieder, wie Anästhesie- oder Intensivpflegekräfte in unseren Krankenhäusern miteinbezogen werden.

Die Strategien der ASPs sollten auf internationalen und nationalen Leitlinien basieren und auf lokale Keimbelastung und Resistenzen zugeschnitten sein. Abteilungsspezifische Behandlungsempfehlungen, die auf Leitlinien und lokalen Begebenheiten basieren, können den Klinikern in der Auswahl der Antibiotika und der Determinierung der Dauer der Behandlung bei den meisten Indikationen behilflich sein. Die Entwicklung eines standardisierten Protokolls zur Antibiotikaprophylaxe sollte der erste Schritt eines ASP sein. Kliniker entscheiden im Wesentlichen über die Verabreichung von Antibiotika. Dennoch ist für eine Verbesserung in der Verabreichung von Antibiotika deren Ausbildung sowie deren Einstellung und deren Wissen entscheidend, welches der Verabreichung zugrunde liegt.

Die Weiterbildung ist entscheidend in jedem ASP. Die Entscheidung zur Medikamentenverordnung kann verkompliziert werden durch eine Reihe von Faktoren, wie diagnostische Unsicherheit, Angst vor klinischen Fehlern, Zeitdruck und organisatorische Umstände. Durch eine kognitive Dissonanz (eine Reaktion ist notwendig, wird aber nicht durchgeführt) ist eine Änderung in der Verordnungspraxis extrem herausfordernd [11]. Deshalb sind Verbesserungen in der Ausbildung erforderlich. Diese sollten durch aktive Interventionen, zum Beispiel prospektive Audits und Feedback an Kliniker ergänzt werden, um weitere Veränderungen hervorzurufen [12]. Es ist also essentiell ASPs zu implementieren [13] und an medizinischen Fakultäten sowohl Studenten, junge Ärzte als auch andere Mitarbeiter die Prinzipien der IPC zu lehren, um das notwendige Selbstvertrauen, die Kompetenzen und Expertise auf dem Gebiet des antibiotischen Managements zu erlangen.

Die Prinzipien für eine adäquate antibiotische Prophylaxe und Therapie in der Chirurgie sind im Folgenden aufgelistet.

*Bitte benutze Antibiotika bedarfsgerecht und sei ein Teil im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen. Schließ Dich uns an, denn wir stehen durch diese Stellungnahme in der globalen Verantwortung gegenüber dem Erhalt der Effektivität und Langlebigkeit derzeitiger und zukünftiger Antibiotika.*

### **Prinzipien einer adäquaten Antibiotikaprophylaxe in der Chirurgie**

1. Eine Antibiose alleine kann chirurgische Wundinfektionen nicht verhindern. Strategien zur Prävention von chirurgischen Wundinfektionen sollten immer beinhalten:
  - IPC-Strategien, wie korrekte Händedesinfektion
  - Eine akkurate chirurgische Technik mit einer minimalen Gewebetraumatisierung
  - Faktoren im Krankenhaus und im Operationstrakt - Instrumentensterilisation
  - Perioperative Optimierung der Patientenrisikofaktoren
  - Perioperative Temperatur, Flüssigkeitsmanagement und Oxygenierung
  - Kontrolle des Blutzuckers

- Adäquates Management chirurgischer Wunden
2. Eine Antibiotikaphylaxe sollte verabreicht werden vor operativen Prozeduren, die ein hohes Risiko für postoperative chirurgische Wundinfektionen haben oder bei denen Fremdmaterial implantiert wird
  3. Die Antibiotikaphylaxe sollte aerobe und anaerobe Pathogene, die chirurgische Wunden kontaminieren können, effektiv erfassen (Gram-positive Hautkommensalen oder Keime der normalen Flora der eröffneten Mucosae).
  4. Die Antibiotikaphylaxe sollte innerhalb von 120 Minuten vor der Hautinzision erfolgen. Die Erstgabe ist in der Regel innerhalb 30-60 Minuten vor Hautinzision für die meisten Antibiotika empfohlen (z.B. Cefazolin), um ausreichende Serum- und Gewebekonzentrationen zu erreichen. Zu beachten ist, dass adipöse Patienten (>120kg) höhere Dosierungen benötigen.
  5. Eine Einmalgabe ist in der Regel ausreichend. Folgegaben sollten intraoperativ erfolgen bei operativen Eingriffen mit einer Dauer >2-4 Stunde, wenn die Dauer der Prozedur 2 Halbwertszeiten des Antibiotikums überschreitet, oder mit einem signifikanten Blutverlust (>1,5L).
  6. Keine Evidenz besteht in der postoperativen Weiterführung der Antibiotikaphylaxe.
  7. Jede Klinik sollte eigene Richtlinien für eine geeignete Antibiotikaphylaxe aufstellen.

#### **Prinzipien einer adäquaten antibiotischen Therapie in der Chirurgie**

1. Die Infektionsquelle sollte immer identifiziert und so früh wie möglich kontrolliert werden.
2. Eine empirische Antibiose sollte initiiert werden nachdem eine chirurgisch behandelbare Infektion erkannt worden ist, weil die mikrobiologische Untersuchung (Kultur und Antibiogramm) für eine zielgerichtete Therapie meist nicht vor 48-72 Stunden verfügbar ist.
3. Nachdem eine „chirurgische“ Infektion determiniert worden ist, sollte bei kritisch kranken Patienten eine empirische Breitspektrumantibiose frühestmöglich eingeleitet werden, um die zu erwartenden Pathogene zu erreichen. Die empirische antibiotische Therapie sollte nach Kultur- und Antibiogrammergebnissen oder klinischer Verbesserung umgestellt werden.
4. Eine empirische Antibiose sollte nach lokaler Epidemiologie, individuellen Patientenrisikofaktoren für MDR-Bakterien und Candida-Spezies, klinischem Schweregrad und Infektionsquelle ausgewählt werden.
5. Eine Probeentnahme von der Infektionsquelle für eine mikrobiologische Untersuchung wird empfohlen bei Patienten mit nosokomialen oder ambulant-erworbenen Infektionen mit dem Risiko für resistente Pathogene (z.B. vorherige Antibiotikatherapie, frühere Infektionen oder Kolonisationen mit MDR, XDR und PDR -Pathogenen) und bei kritisch kranken Patienten. Eine Blutkultur sollte vor Antibiotikagabe bei kritisch kranken Patienten angelegt werden.
6. Die Antibiotikadosierung sollte hinsichtlich der Pharmakokinetik und -dynamik optimiert werden. Ziel ist es eine adäquate Dosis für eine größtmögliche Wirkung zu erreichen.
7. Die antimikrobielle Therapie sollte täglich reevaluiert werden.

8. Wenn die Infektion unter Kontrolle ist, ist die kurzzeitige antibiotische Therapie so effektiv wie eine Langzeitantibiose ohne Infektionszeichen.
  - Intraabdominelle Infektionen – 4 Tage sind so effektiv wie 8 Tage bei Patienten in einem moderaten Krankheitszustand [14]
  - Septikämie – 5-7 Tage sind so effektiv wie 7-21 Tage bei den meisten Patienten [15]
  - Beatmungsassoziierte Pneumonie – 8 Tage sind so effektiv wie 15 Tage [16, 17]
9. Eine wiederholte chirurgische Sanierung eines persistierenden aktiven Infektfokus unter antibiotischer Therapie sollte bedacht werden.
10. Biomarker, wie z.B. Procalcitonin, können hilfreich sein bei der Beurteilung der Dauer und Beendigung einer antibiotischen Therapie bei kritisch kranken Patienten.
11. Kliniker mit großer Erfahrung in der Behandlung chirurgischer Infektionen sollten in die Therapie von Patienten mit schweren Infektionen involviert werden.
12. IPC-Maßnahmen und ASPs sollten in chirurgischen Kliniken implementiert werden. Beide benötigen ein regelmäßiges, systematisches Monitoring der Compliance und Effektivität.
13. Eine Überwachung des Bedarfs an Antibiotika und eine Rückmeldung bezüglich der Entwicklung von Resistenzen und Behandlungsergebnissen sollte regelmäßig innerhalb eines ASP-Teams erfolgen (alle 3-6 Monate).