

Aktualisierte Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Schweiz, 2015

Laurence Senn, Lausanne, Danielle Vuichard, Basel, Andreas Widmer, Basel, Giorgio Zanetti, Lausanne, Stefan Kuster, Zürich

1. Einführung

1.1. Hintergrund

Swissnoso Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe (AMP) wurden erstmalig im Jahr 2000 publiziert (1). Seither haben verschiedene Fachgesellschaften und Organisationen ihre AMP Richtlinien überarbeitet, insbesondere mit aktualisierten Empfehlungen für den Zeitpunkt der Verabreichung, die Wahl des Antibiotikums und dessen Dosierung (inkl. Gewichtsadaptierung), intraoperative Dosiswiederholungen und Dauer der Prophylaxe (2-6). Aus diesen Gründen ist auch eine Aktualisierung der Swissnoso Richtlinien angezeigt, die diese Erkenntnisse und Empfehlungen miteinschliesst.

Diese vorläufigen Empfehlungen dienen als Basis für das Swissnoso Surgical Site Infection Interventionsmodul. Schweizerische medizinische Fachgesellschaften, welche diese Empfehlungen betrifft, werden eingeladen, ihre Kommentare und Verbesserungsvorschläge einzureichen, welche dann in einer späteren, finalen Version synthetisiert und in der Folge als Konsensus-Richtlinien publiziert werden.

1.2. Postoperative Wundinfektionen (SSI)

Postoperative Wundinfektionen (SSI) sind eine wichtige Ursache von Morbidität, Mortalität und gesteigerten Gesundheitskosten. Die Kosten einer einzelnen SSI belaufen sich in der Schweiz auf zwischen 2'500 CHF (oberflächliche Infektionen der Inzision) und 40'000 CHF (Organ/Hohlrauminfektionen) in der Viszeralchirurgie, Gefässchirurgie und Traumatologie (7).

Verschiedene Faktoren haben einen Einfluss auf die SSI Rate, wie z.B. die Adhärenz zu den spitalhygienischen Standardmassnahmen, die Erfahrung und Technik des Chirurgen, die Eingriffsdauer, Umgebungsfaktoren im Spital und im Operationssaal, Instrumentensterilisation, Operationsvorbereitung (Hautantiseptik, Methode der Haarentfernung), peri- und postoperative Temperatur und Glucosekontrolle und die zugrundeliegenden Krankheitsfaktoren des Patienten (8). Patientenbezogene Faktoren mit erhöhtem SSI Risiko sind Altersextreme, Kachexie, Adipositas, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, gleichzeitige Infektionen ausserhalb des Operationsgebiets, geschwächte Immunabwehr, kürzliche chirurgische Eingriffe, die Dauer der Hospitalisation vor Operation und die Kolonisation mit resistenten Mikroorganismen. Obwohl die Wichtigkeit dieser Faktoren und deren Einfluss

auf die SSI Raten offensichtlich ist, beschränken sich die folgenden Empfehlungen hauptsächlich auf den optimalen prophylaktischen Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen.

1.3. Übliche Mikroorganismen

Im Prinzip soll die für die AMP gewählte Substanz Aktivität gegen die am häufigsten bei diesem Eingriff vorkommenden Mikroorganismen aufweisen. Diese Mikroorganismen umfassen diejenigen, die die Körperoberflächen besiedeln, die während dem Eingriff durchtrennt werden. Dementsprechend sind die häufigsten Pathogene nach sauberer Chirurgie (sog. 'clean procedures') Hautkeime, einschliesslich *Staphylococcus aureus* und koagulase-negative Staphylokokken (z.B. *Staphylococcus epidermidis*). Bei sauber-kontaminierten Eingriffen (sog. 'clean-contaminated procedures'), kommen zusätzlich zur Hautflora auch noch die Mikroorganismen hinzu, welche die Schleimhäute kolonisieren, wie z.B. Gram-negative Bakterien und Enterokokken bei abdominalen Eingriffen. Üblicherweise kolonisierende Mikroorganismen an verschiedenen Körperstellen werden in Tabelle 1 aufgeführt.

1.4. Grundsätze

Eine AMP kann bei Eingriffen mit hohen Infektionsrisiken (d.h. 'clean-contaminated' oder 'contaminated', vgl. Tabelle 2) und bei

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

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

Eingriffen, bei denen eine Infektion trotz niedrigem Infektionsrisiko schwere Konsequenzen hat (z.B. bei Implantaten) nutzbringend sein. Prophylaktische antimikrobielle Substanzen sind nicht indiziert bei gewissen sauberen („clean“) Eingriffen, obwohl die relative Risikoreduktion der AMP bei sauberen Eingriffen und Eingriffen mit höherem Kontaminationsgrad identisch ist. Die Entscheidung zur AMP hängt von den Behandlungskosten und der Morbidität einer SSI im Verhältnis zu den Kosten und der Morbidität, die mit dem Antibiotikagebrauch assoziiert sind, ab. Der Gebrauch von antimikrobiellen Substanzen für schmutzige („dirty“) Eingriffe oder etablierte Infektionen wird nicht als AMP, sondern als Behandlung einer mutmasslichen Infektion klassifiziert.

Eine ideale antimikrobielle Substanz für die AMP sollte SSI und SSI-assoziierte Morbidität und Mortalität verhindern, die Spitalaufenthaltsdauer und Gesundheitskosten reduzieren, keine relevanten Nebenwirkungen aufweisen und keine negativen Nebeneffekte auf die mikrobielle Flora des Patienten und des Spitals haben. Um diese Ziele zu erreichen, muss die antimikrobielle Substanz aktiv gegen die häufigsten Mikroorganismen für den jeweiligen Eingriff sein und in einer adäquaten Dosis und zu einem Zeitpunkt verabreicht werden, der einen adäquaten Serum- und Gewebespiegel zum Zeitpunkt der potentiellen Kontamination gewährleistet. Zusätzlich sollte die AMP sicher sein und für die kürzest mögliche Zeit verabreicht werden, um Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung und Kosten zu minimieren.

Patienten mit Kolonisation durch multiresistente Bakterien

Es gibt keine genügende Evidenz für die Notwendigkeit einer angepassten AMP bei Patienten mit einer früheren Infektion oder Kolonisation mit multiresistenten Gram-negativen Bakterien, speziell bei sauberen („clean“) Eingriffen. Die Entscheidung zur Anpassung der Prophylaxe hängt vom Mikroorganismus, seinem Antibiotika-Resistenzprofil, dem Wirt, dem geplanten

Eingriff und der Nähe des wahrscheinlichen Reservoirs zur Inzision und zum Operationssitus ab. Keine generellen Empfehlungen können gemacht werden für gegenwärtige Träger von multiresistenten Gram-negativen Bakterien, bei denen eine Operation am Gastrointestinaltrakt oder eine transrektale Prostatabiopsie vorgesehen ist. Laufende Studien untersuchen die Notwendigkeit einer Abdeckung von Extended-Spectrum Beta-Lactamase produzierenden Bakterien in der kolorektalen Chirurgie bei bekannten Trägern. Zusätzliche Studien sind notwendig, um Kosteneffektivität und klinischen Nutzen eines Rektalabstrichs bei geplanter transrektaler Prostatabiopsie zur gezielten Antibiotikaprophylaxe im Kontext der zunehmenden Resistenz von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin zu evaluieren (10, 11).

Andererseits ist eine Prophylaxe mit einer Substanz mit Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) für alle kolonisierten Patienten empfohlen, die sauberen („clean“) Eingriffen unterzogen werden. Für diese Patienten ist die Verabreichung einer Einzeldosis Vancomycin zusätzlich zu den für den jeweiligen Eingriff vorgesehenen Substanzen empfohlen. Idealerweise sollten bekannte Träger von MRSA vor Hochrisiko-Eingriffen wie z.B. Gelenksprothesenersatz dekolonisiert werden (5).

Patienten unter Antibiotikatherapie

Elektive chirurgische Eingriffe sollten nach Möglichkeit verschoben werden, wenn eine aktive Infektion ausserhalb des Operationsgebietes vorliegt. In allen anderen Fällen sollten adäquate Serum- und Gewebespiegel mit antimikrobiellen Substanzen, die ebenfalls gegen die wahrscheinlichen Mikroorganismen für die Operation aktiv sind, bei Patienten unter therapeutischen Antibiotika für Infektionen im Operationsgebiet oder anderswo gewährleistet sein. Falls das therapeutisch angewandte Antibiotikum auch für die AMP geeignet ist, genügt die Verabreichung einer zusätzlichen Dosis innerhalb 60 Minuten

Tabelle 2. Klassifikation von chirurgischen Wunden. Adaptiert aus (9)

Wundklasse	Saubere („clean“) Wunden	Sauber-kontaminierte („clean-contaminated“) Wunden	Kontaminierte („contaminated“) Wunden	Schmutzige („dirty“) oder infizierte („infected“) Wunden
Beschreibung	<ul style="list-style-type: none"> Nicht infiziert Keine Entzündung Respirations-, Verdauungs- und Urogenitaltrakt werden nicht eröffnet Primärer Wundverschluss Drainiert mit geschlossenem System, falls notwendig 	<ul style="list-style-type: none"> Respirations-, Verdauungs- und Urogenitaltrakt werden unter kontrollierten Bedingungen und ohne ungewöhnliche Kontamination eröffnet Keine Hinweise für Infektionen Keine wesentlichen Fehler in der Technik 	<ul style="list-style-type: none"> Offene, frische, traumatische Wunden Wesentliche Fehler in der sterilen Arbeitstechnik Grosse Leckage aus dem Gastrointestinaltrakt Inzisionen durch Gebiete mit akuter, nichtpurulenter Entzündung 	<ul style="list-style-type: none"> Alte, traumatische Wunden mit zurückbehaltenem oder devitalisiertem Gewebe Aktive klinische Infektion Perforierte Hohlorgane
Beispiele	<ul style="list-style-type: none"> Inguinalhernienoperation Hüftprothesen 	<ul style="list-style-type: none"> Appendektomie Transvaginale Chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> Operationen am infizierten Urogenitaltrakt Operationen an infizierten Gallenwegen 	<ul style="list-style-type: none"> Darmperforation

vor Inzision. Ist das Antibiotikum nicht für die AMP geeignet, sollte die für den Eingriff empfohlene Antibiotikaprophylaxe verabreicht werden.

Patienten mit Dauerkathetern oder Drainagen zum Zeitpunkt der Operation

Bei Patienten mit Dauerkathetern oder Drainagen kann eine AMP erwogen werden, welche auch aktiv ist gegen Pathogene, die präoperativ an oder in diesen Zugängen nachgewiesen wurden, obwohl andernfalls eine Behandlung dieser Mikroorganismen nicht indiziert ist.

Patienten mit Implantaten

Es gibt keine Evidenz, dass die AMP anlässlich eines Eingriffs an einer anderen anatomischen Lokalisation bei Patienten mit vorbestehenden Implantaten Implantat-assoziierte Infektionen verhindern kann, mit Ausnahme einer beschränkten Anzahl von Indikationen zur Prävention von Endokarditiden (12).

Präoperatives Screening und Dekolonisation

Kolonisation mit *S. aureus*, vorwiegend in der Nase, findet sich bei ca. 25% aller Personen und erhöht das SSI-Risiko 2- bis 14-fach. Kürzlich publizierte Studien haben bestätigt, dass eine *S. aureus* Dekolonisation der vorderen Nasenabschnitte die SSI Raten bei vielen chirurgischen Patienten reduziert, v.a. bei herzchirurgischen und orthopädischen Patienten, bei denen ein präoperatives Screening und die Verabreichung von intranasalem Mupirocin im Falle einer dokumentierten Kolonisation empfohlen ist (13, 14). Der optimale Zeitpunkt und die Dauer der Verabreichung sind jedoch nicht standardisiert. Zu beachten ist allerdings, dass vom universellen Gebrauch von Mupirocin wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung abzuraten ist. Die Resistenz gegenüber Mupirocin sollte an Kliniken, an denen gezielte oder universelle Dekolonisationsprotokolle angewendet werden, monitorisiert werden.

Allergien gegenüber Beta-Laktam Antibiotika

Echte Typ 1 (Immunglobulin E (IgE)-vermittelte) Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen sind ungewöhnlich. Nichtsdestotrotz sollten Cephalosporine und Carbapeneme nicht bei Patienten mit dokumentierter oder vermuteter IgE-mediierter Penicillinallergie angewandt werden. Cephalosporine und Carbapeneme können jedoch sicher verabreicht werden bei Patienten, die keine Anamnese einer IgE-medierte Reaktion (z.B. Anaphylaxie, Urtikaria, Bronchospasmen) oder exfoliativen Dermatitis (Stevens-Johnson Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse) aufweisen. Patienten mit Allergien gegenüber Cephalosporinen, Penicillinen oder beidem wurden von vielen klinischen Studien ausgeschlossen. Entsprechend basieren Angaben über die Wirksamkeit von anderen Substanzen (vgl. Tabelle 4) vielmehr auf Aktivitätsprofilen als auf erhältlichen klinischen Daten. Vancomycin oder Clindamycin sind üblicherweise bei sauberen ('clean') Eingriffen geeignet, um Gram-positive Mikroorganismen bei Patienten mit einer Anamnese einer lebensbedrohlichen Allergie gegenüber Beta-Laktam Antibiotika abzudecken.

Abdeckung von Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken (MR-CoNS) bei sauberen ('clean') Eingriffen mit Implantaten

Das Problem der Abdeckung von MR-CoNS bei sauberen Eingriffen mit Implantaten (z.B. Herzchirurgie, Orthopädie, Neurochirurgie) ist nach wie vor ungelöst (15). Das wichtigste Gegenargument gegen einen vermehrten Einsatz der Vancomycinprophylaxe sind Bedenken über die Resistenzentwicklung, speziell bei Staphylokokken und Enterokokken, obwohl dieses Risiko möglicherweise überschätzt wird. Während bei Vancomycin eine Reduktion der SSI-Raten durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) gezeigt werden konnte, ist es im Vergleich zu Cephalosporinen weniger potent zur Vermeidung von SSI durch Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus* (MSSA) (16). Deshalb sollten Glykopeptide wie Vancomycin präoperativ nur zusätzlich als Einzeldosis zusammen mit der ersten Dosis eines Cephalosporins verabreicht werden (17). Leider konnte bislang kein Prävalenz-Schwellenwert für *Staphylococcus aureus* oder CoNS definiert werden, der einen Wechsel zur Prophylaxe mit Glykopeptiden notwendig machen würde.

Unserer Meinung nach sollte in Settings mit niedriger MRSA Prävalenz eine Abdeckung von MR-CoNS nur in selektionierten Patienten und auf individueller Basis in Erwägung gezogen werden. Die Selektion von Patienten sollte auf der lokalen Inzidenz von MR-CoNS Infektionen, dem Vorhandensein von lokal identifizierten Risikofaktoren (z.B. Reoperation, langdauernde Hospitalisation vor dem Eingriff oder vorangehende Antibiotikatherapie) und den mutmasslichen Implikationen einer Infektion für den individuellen Patienten basieren.

2. Empfehlungen

2.1. Medikamentenverabreichung

2.1.1. Verabreichungsweise

Die bevorzugte Verabreichungsweise für fast alle Eingriffe ist die intravenöse Applikation, weil diese schnelle, verlässliche und vorhersehbare Serum- und Gewebekonzentrationen sicherstellt.

2.1.2. Verabreichungszeitpunkt der initialen Dosis

Das Ziel der AMP ist, adäquate Spiegel – d.h. Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration für die zu erwartenden Erreger – im Gewebe zum Zeitpunkt der Inzision und während des Eingriffs zu erreichen. Grundsätzlich ist der Beginn der Verabreichung der ersten Dosis einer antimikrobiellen Substanz innert 60 Minuten vor der Inzision empfohlen (5, 18, 19). Der Beginn der Verabreichung von Vancomycin und Fluorchinolonen sollte wegen den verlängerten Infusionszeiten innerhalb 120 Minuten vor Inzision stattfinden.

Kaiserschnitt

In der Vergangenheit wurde die Verabreichung der AMP bei Kaiserschnitten üblicherweise nach Abklemmen der Nabelschnur durchgeführt, um die Unterdrückung der normalen Flora des Neugeborenen und somit die Selektion von resistenten Mikroorganismen zu verhindern, und wegen Bedenken hinsichtlich der Verschleierung von Neugeboreneninfektionen resp. der Erschwerung der Abklärung der neonatalen Sepsis. In der jüngeren Vergangenheit publizierte Daten unterstützen jedoch die Verabreichung der AMP vor der Inzision, um das SSI-Risiko zu reduzieren, weshalb aktuelle Richtlinien diesen Zeitpunkt empfehlen (5).

Eingriffe mit Blutsperr (Tourniquet)

Obwohl es intuitiv erscheint, dass das gesamte Antibiotikum vor Applikation des Tourniquets infundiert sein sollte, konnte eine Studie in Patienten mit totaler Knieprothese keinen Unterschied zwischen der Verabreichung der AMP 10-30 Minuten vor Tourniquet-Applikation und der Verabreichung 10 Minuten vor Tourniquet-Entfernung feststellen (20).

2.1.3. Dosierung (inklusive eingeschränkte Nierenfunktion und Gewichtsadaptierung)

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Dosis bei einmaliger Verabreichung (single dose) ist unabhängig von der Einschränkung der Nierenfunktion. Wenn jedoch eine Wiederholung der Dosis indiziert ist, muss das Dosisintervall an die Nierenfunktion angepasst werden (Tabelle 3).

Gewichtsadaptierung

Übergewicht ist ein bekannter Risikofaktor für nosokomiale Infektionen, und verschiedene Studien haben gezeigt, dass Übergewicht ein unabhängiger Prädiktor für SSI ist (21-24). Neben offensichtlichen Faktoren wie eine höhere Rate an relevanten Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus) und dem Grad der technischen Komplexität, die mit längeren Eingriffszeiten assoziiert ist (22, 25), gibt es auch Bedenken hinsichtlich tieferen Serum- und Gewebekonzentrationen von antimikrobiellen Substanzen während Eingriffen bei adipösen

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

Antimikrobielle Substanz	Empfohlene Dosis	Applikation	Halbwertszeit bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion, 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/Clavulansäure	2.2 g (Amoxicillin 2g/Clavulansäure 0.2g)	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

Abkürzungen: h, Stunden; KI, Kurzinfusion; CrCl, Kreatininclearance

^a Grundsätzlich sollte Gentamicin für die AMP auf eine präoperative Einzeldosis limitiert werden. Die Dosierung basiert auf dem effektiven Gewicht des Patienten. Falls das effektive Gewicht mehr als 20% über dem Idealgewicht (IBW) liegt, wird das Dosiergewicht (DW) wie folgt berechnet: $DW = IBW + 0.4(\text{effektives Gewicht} - IBW)$.

^b Gemäss internationalen Empfehlungen Dosisanpassung der Initialdosis von Cefazolin bei Körpergewicht >120 kg: 3 g; Dosisanpassung der Initialdosis von Cefuroxim bei Körpergewicht >120 kg: 3 g; Dosisanpassung der Initialdosis von Clindamycin bei Körpergewicht von >80 kg: 900 mg (5). Die Senkung des Grenzwerts für die gewichtsadaptierte Dosierung bei Cephalosporinen auf 80 kg wurde ebenfalls durch einzelne Experten vorgeschlagen, jedoch besteht dafür nur eine sehr limitierte Evidenzbasis (4). Die empfohlene Dosis für die Dosiswiederholung ist nicht gewichtsadaptiert zu verabreichen.

Patienten (26, 27).

Es gibt nur beschränkte Daten über die optimale Dosierung bei übergewichtigen Patienten. Die Anwendung des Idealgewichts (ideal body weight, IBW) als Basis für die Dosierung von lipophilen Substanzen (z.B. Vancomycin) könnte in subtherapeutischen Konzentrationen in Serum und Gewebe resultieren, währenddem der Gebrauch des effektiven Körpergewichts bei einer hydrophilen Substanz (z.B. Aminoglykosid) zu exzessiven Konzentrationen führen kann. Obwohl vorhandene Daten eine Dosisanpassung gemäss Körpergewicht nahelegen, gibt es nur wenige pharmakokinetische Studien und praktisch keine spezifischen Richtlinien, speziell für die Dosierung von Beta-Laktam Antibiotika, für übergewichtige Patienten (28, 29). Das Verständnis für den Einfluss des Übergewichts auf die Pharmakokinetik der Medikamente ist limitiert, weshalb verschiedene Faktoren, wie die fettfreie Körpermasse (lean body mass) und eingeschränkter Blutfluss im Fettgewebe, berücksichtigt werden müssen (28, 30, 31).

Eine Verdoppelung der normalen Dosis der Cephalosporine oder weniger strikte Anpassungen an die Nierenfunktion können Konzentrationen bei adipösen Patienten produzieren, die ähnlich zu den Standarddosen bei normalgewichtigen Patienten sind. In Anbetracht der tiefen Kosten und des günstigen Sicherheitsprofils von Cephalosporinen ist die Verabreichung von 3 g Cefuroxim resp. 3 g Cefazolin bei Patienten mit einem Körpergewicht >120 kg leicht zu rechtfertigen. Die Senkung des Grenzwerts für die gewichtsadaptierte Dosierung auf 80 kg wurde ebenfalls durch einzelne Experten vorgeschlagen, jedoch besteht dafür nur eine sehr limitierte Evidenzbasis (4, 28).

2.1.4. Dosiswiederholung

Eine starke Assoziation zwischen Antibiotikakonzentration zum Zeitpunkt des Wundverschlusses und der SSI Rate wurde aufgezeigt (26). Diese pharmakokinetischen Daten werden unterstützt durch verschiedene klinische Studien, die einen Vorteil der Dosiswiederholung bei Eingriffen, die länger als 3-4 Stunden dauern, zeigen, mit signifikant tieferen SSI Raten bei Wiederholung der AMP (19, 32-34). Dabei ist zu erwähnen, dass das Dosisintervall von der Halbwertszeit abhängt (Tabelle 3). Entsprechend scheint die intraoperative Dosiswiederholung gerechtfertigt, wenn die Dauer des Eingriffs zwei Halbwertszeiten der antimikrobiellen Substanz übersteigt oder im Falle von grossen Blutverlusten (>1500 mL). Dosiswiederholungen können auch unter anderen Umständen, die die Halbwertszeit eines Antibiotikums reduzieren, angezeigt sein, wie z.B. bei extensiven Verbrennungen oder Anschluss oder Diskonnektion eines kardiopulmonalen Bypass (17). Zu beachten ist dabei, dass die Dosiswiederholung der Nierenfunktion des Patienten anzupassen ist (5). Der Beginn der Verabreichung der ersten präoperativen Dosis (und nicht der Beginn des operativen Eingriffs) markiert gleichzeitig den Beginn des Intervalls für die Dosiswiederholung.

2.1.5. Dauer

Die postoperative Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen ist für die meisten Eingriffe nicht notwendig, inkl. diejenigen mit liegenden Drainagen. Eine Dauer der Prophylaxe von bis zu 48 Stunden wird generell akzeptiert für kardiothorakale Eingriffe, wenngleich diese Praxis durch wenig substantielle Evidenz unterstützt wird (36). Es ist ebenso angemessen, die AMP auf maximal 24 Stunden oder sogar auf die effektive Dauer des kardiothorakalen Eingriffs zu limitieren. Zu beachten ist, dass eine verlängerte Prophylaxe mit einem erhöhten Risiko der Resistenzentwicklung assoziiert ist (37).

2.2. Wahl des Antibiotikums

Siehe Tabelle 4.

2.3. Implementierung dieser Empfehlungen

Die Implementierung dieser Empfehlungen sollte idealerweise durch ein Programm mit kontinuierlicher Aus- und Weiterbildung, Evaluation der aktuellen Literatur und regelmässiger Analyse der lokalen Antibiotika-Resistenzsituation unterstützt werden. Die folgenden Faktoren erhöhen nachweislich die Wirksamkeit von Implementierungsstrategien (39):

- Entwicklung von lokalen Guidelines oder Protokollen durch eine multidisziplinäre Gruppe von Hauptakteuren (idealerweise im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programms)
- Lokale Richtlinien sollten flexibel sein und eine individuelle klinische Beurteilung zulassen
- Lokale Richtlinien sollten klar und einfach einzuhalten sein
- Regelmässige, lokale Audits mit Feedback bei Nichtbefolgung der Guidelines
- Aktive Einbindung und Unterstützung von lokalen Kadermitarbeitern oder respektierten Meinungsführern

3. Schlussfolgerungen

3.1. Gebrauch der Guidelines und Anpassung an die lokale Situation

Unsere aktualisierten Guidelines zur perioperativen Antibiotikaphylaxe umfassen eine Auswahl von spezifischen Empfehlungen für bestimmte chirurgische Eingriffe. Sie basieren auf aktuellen Richtlinien internationaler Fachgesellschaften. Wir haben die Wirksamkeit von jeder antimikrobiellen Substanz gegen vermutete Pathogene, deren Verträglichkeit und Kosten berücksichtigt. Wir empfehlen den Kollegen der Chirurgie, Anästhesie, Infektiologie und Mikrobiologie an jedem Spital, diese Empfehlungen kritisch zu hinterfragen und an die lokalen Gegebenheiten anzupassen, kritische Faktoren zur erfolgreichen Implementierung zu berücksichtigen und die Rate der SSI durch aktive Surveillance zu monitorisieren.

Tabelle 4 (adaptiert aus (5))

Eingriffsart	Empfohlene Substanzen	Alternative Substanzen bei Patienten mit Soforttyp/Typ 1 Beta-Laktam Allergie
Herzchirurgie, inkl. Implantation und anderen Devices wie z.B. VAD (ventricular assist devices)	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin
Thoraxchirurgie, inkl. Video-assistierte thorakoskopische Chirurgie	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin
Gastroduodenal mit Eröffnung des Lumens des Gastrointestinaltrakts (alle Patienten) und Eingriffe ohne Eröffnung des Lumens des Gastrointestinaltrakts (nur Hochrisikopatienten ^a)	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin oder Vancomycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Gallenwege		
Laparoskopisch mit niedrigem Risiko ^b	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe
Offen oder laparoskopisch mit hohem Risiko ^b	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin oder Vancomycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Appendektomie bei unkomplizierter Appendizitis	Cefuroxim PLUS Metronidazol, Cefazolin PLUS Metronidazol	Clindamycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Dünndarm		
Passage erhalten	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Passage gestört	Cefazolin PLUS Metronidazol, Cefuroxim PLUS Metronidazol	Clindamycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Hernienchirurgie ^c	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin
Kolorektal	Cefazolin PLUS Metronidazol, Cefuroxim PLUS Metronidazol	Clindamycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Kopf und Hals		
Saubere Eingriffe	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe
Saubere Eingriffe mit Prothesenimplantation (ausser Tympanostomieröhrchen)	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin
Sauber-kontaminierte Eingriffe ausser Tonsillektomie und funktionelle endoskopische Eingriffe an den Sinus	Cefazolin PLUS Metronidazol, Cefuroxim PLUS Metronidazol, Amoxicillin/Clavulansäure	Clindamycin
Neurochirurgie, inkl. elektive Kraniotomie, Shuntchirurgie und Implantation von intrathekalen Pumpen	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin
Kaiserschnitt	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin
Hysterektomie (vaginal oder abdominal)	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Orthopädie		
Saubere Eingriffe an Hand, Knie oder Fuss <u>ohne</u> Implantation von Fremdmaterial	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe

Tabelle 4 (Forts.)

Eingriffsart	Empfohlene Substanzen	Alternative Substanzen bei Patienten mit Soforttyp/Typ 1 Beta-Laktam Allergie
Andere Operationen, inkl. spinale Eingriffe mit oder ohne Instrumentierung, Osteosynthese bei Hüftfrakturen, Implantation von Osteosynthesematerial (Nägel, Schrauben, Platten, Drähte), Gelenkersatz	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin
Urologie		
Instrumentierung von unteren Harnwegen mit Risiko ^d für Infektionen (inkl. transrektale Prostatabiopsie)	Ciprofloxacin, Trimethoprim–Sulfamethoxazol, Cefazolin, Cefuroxim	Aminoglykosid mit oder ohne Clindamycin
Saubere Eingriffe ohne Eröffnung der Harnwege	Cefazolin, Cefuroxim (evtl. Zugabe einer einzelnen Dosis eines Aminoglykosids für die Implantation von Prothesen (z.B. Penisprothese))	Clindamycin, Vancomycin (evtl. Zugabe einer einzelnen Dosis eines Aminoglykosids für die Implantation von Prothesen (z.B. Penisprothese))
Saubere Eingriffe mit Eröffnung der Harnwege	Cefazolin, Cefuroxim (evtl. Zugabe einer einzelnen Dosis eines Aminoglykosids für die Implantation von Prothesen (z.B. Penisprothese))	Ciprofloxacin, Aminoglykosid mit oder ohne Clindamycin
Sauber-kontaminiert	Cefazolin PLUS Metronidazol, Cefuroxim PLUS Metronidazol	Clindamycin PLUS Ciprofloxacin
Gefässchirurgie	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin
Organtransplantationen		
Herz-, Lungen-, Herz-Lungen-Transplantation	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin
Lebertransplantation	Amoxicillin/Clavulansäure	Clindamycin oder Vancomycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin
Pankreas und Nieren-Pankreas-Transplantation ^e	Cefazolin, Cefuroxim (evtl. Zugabe von Fluconazol für Patienten mit hohem Risiko für Pilzinfektionen (z.B. diejenigen mit enteraler Pankreasdrainage))	Clindamycin oder Vancomycin PLUS Aminoglykosid oder Ciprofloxacin (evtl. Zugabe von Fluconazol für Patienten mit hohem Risiko für Pilzinfektionen (z.B. diejenigen mit enteraler Pankreasdrainage))
Nierentransplantation	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin PLUS Ciprofloxacin
Wiederherstellungschirurgie, saubere Eingriffe mit Risikofaktoren oder sauber-kontaminiert	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin

^aAMP sollte in Betracht gezogen werden für Patienten mit hohem Risiko für postoperative gastroduodenale Infektionen, wie z.B. jene mit erhöhtem Magen-pH (z.B. Patienten mit H2-Rezeptorantagonisten oder Protonenpumpenhemmern), gastroduodenalen Perforationen, verminderter Magenmotilität, Magenausgangs-Obstruktion, Blutungen im Magen, morbider Adipositas oder Krebserkrankungen. AMP ist nicht notwendig, wenn das Lumen des Gastrointestinaltrakts nicht eröffnet wird.

^bFaktoren, die auf ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen bei der laparoskopischen Cholecystektomie hinweisen sind Notfallmassnahmen, Diabetes, lange Eingriffsdauer, intraoperative Gallenblasenruptur, Alter >70 Jahre, Umstellung von laparoskopischer auf offene Cholecystektomie, ASA 3 oder höher, Gallenkolik in den 30 Tagen vor dem Eingriff, Reintervention innert weniger als einem Monat wegen nichtinfektiöser Komplikation, akute Cholezystitis, Galleleckage, Ikterus, Schwangerschaft, nicht funktionierende Gallenblase, Immunsuppression und Prothesenimplantation.

^ckontrovers, vgl. (38)

^dAnatomische Anomalien der Harnwege, Urinabflussstörung, Urolithiasis, Harnwegskatheter (5)

^eDas prophylaktische Regime muss evtl. angepasst werden, um eine Abdeckung sämtlicher möglicher Erreger zu gewährleisten, die vom Empfänger vor Transplantation isoliert wurden, inkl. Vancomycin-resistente Enterokokken.

4. Referenzen

1. Bernasconi E, Francioli P. Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe. *Swissnoso Bulletin* 2000;7(2):9-12.
2. WHO guidelines for safe surgery : 2009 : safe surgery saves lives. Geneva, Switzerland: WHO; 2009.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013.
4. Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg.* 2011;253(6):1082-93.
5. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(1):73-156.
6. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg.* 2005;189(4):395-404.
7. Weber WP, Zwahlen M, Reck S, Feder-Mengus C, Misteli H, Rosenthal R, et al. Economic burden of surgical site infections at a European university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(7):623-9.
8. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29 Suppl 1:S51-61.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surgical Wound Classification. <http://www.cdc.gov/hicpac/SSI/table7-8-9-10-SSI.html>.
10. Taylor S, Margolick J, Abughosh Z, Goldenberg SL, Lange D, Bowie WR, et al. Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *BJU international.* 2013;111(6):946-53.
11. Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, Freeman JT, Hadway P, Paterson DL. Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):267-74.
12. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Journal of the American Dental Association.* 2007;138(6):739-45, 47-60.
13. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *Brmj.* 2013;346:f2743.
14. Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(12):916-22.
15. Zanetti G, Platt R. Antibiotic prophylaxis for cardiac surgery: does the past predict the future? *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1364-6.
16. Bull AL, Worth LJ, Richards MJ. Impact of vancomycin surgical antibiotic prophylaxis on the development of methicillin-sensitive staphylococcus aureus surgical site infections: report from Australian Surveillance Data (VICNISS). *Ann Surg.* 2012;256(6):1089-92.
17. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1569-76.
18. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg.* 2008;247(6):918-26.
19. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg.* 2009;250(1):10-6.
20. Soriano A, Bori G, Garcia-Ramiro S, Martinez-Pastor JC, Miana T, Codina C, et al. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1009-14.
21. Harrington G, Russo P, Spelman D, Borrell S, Watson K, Barr W, et al. Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(6):472-6.
22. Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay JM, Flamant Y. Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg.* 2003;138(3):314-24.
23. Russo PL, Spelman DW. A new surgical-site infection risk index using risk factors identified by multivariate analysis for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(7):372-6.
24. Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, Friel CM, Barclay MM, Sawyer RG, et al. Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg.* 2004;239(5):599-605; discussion -7.
25. Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7(5):473-80.
26. Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):3026-30.
27. Brill MJ, Houwink AP, Schmidt S, Van Dongen EP, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):715-23.
28. Ho VP, Nicolau DP, Dakin GF, Pomp A, Rich BS, Towe CW, et al. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2012;13(1):33-7.
29. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27(8):1081-91.
30. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):215-31.
31. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet.* 2010;375(9710):248-51.
32. Morita S, Nishisho I, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, et al. The significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery. *Surg Today.* 2005;35(9):732-8.
33. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. *Am Surg.* 1997;63(1):59-62.
34. Zanetti G, Giardina R, Platt R. Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(5):828-31.
35. www.swissmedinfo.ch.
36. Mertz D, Johnstone J, Loeb M. Does duration of perioperative antibiotic prophylaxis matter in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(1):48-54.
37. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation.* 2000;101(25):2916-21.
38. Gesundheitsdirektorenkonferenz GDK. Antibiotikaprophylaxe bei der elektiven Chirurgie der Inguinalhernien. Bericht vom 27. Januar 2011. Available at http://www.medical-board.ch/fileadmin/docs/public/mb/Fachberichte/2011-01-27_Bericht_Antibiotikaprophylaxe.pdf.
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. SIGN Publication No. 104, July 2008.

Swissnoso	wird mit der Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG), der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene (SGSH) und der Schweizerischen Gesellschaft der Infektiologie (SGInf) veröffentlicht.
Redaktion	Carlo Balmelli (Lugano), Stefan P. Kuster (Zürich), Jonas Maschall (Bern), Andreas F. Widmer (Basel), Giorgio Zanetti (Lausanne)
Layout	Laurent Francioli (Lausanne)
Korrespondenz	Prof. Dr. Giorgio Zanetti, CHUV, 1011 Lausanne VD - bulletin@swissnoso.ch
Internet	http://www.swissnoso.ch

Swissnoso kontrolliert die publizierten Texte sehr sorgfältig, um sicherzustellen, dass die Auswahl und Dosierung von Medikamenten und andren Produkte zur Zeit der Publikation mit den offiziellen Empfehlungen und Gepflogenheiten übereinstimmen. Aufgrund des Fortschritts in der Forschung und dem Stand der Wissenschaft, und eventuellen Veränderungen von Reglementen, lehnt Swissnoso jede Verantwortung für die eventuellen Konsequenzen im Zusammenhang mit Fehlern in der Dosierung oder Anwendung von Medikamenten oder anderen Produkten ab.