

Titel: Perioperative Antibiotikaprophylaxe in der colorektalen Chirurgie

Autor: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Mittelkötter

1. EINLEITUNG

1.1 Perioperative Infektionsprophylaxe in der Kolonchirurgie

Ursprünglich hohe Infektionsraten von bis zu 50% ohne antibiotische Prophylaxe haben in der elektiven Kolonchirurgie zur Etablierung einer perioperativen systemischen Antibiotikaprophylaxe geführt. Durch die Einführung verschiedener Antibiotikakombinationen konnten mittlerweile durchschnittliche Infektionsraten von lediglich 15% realisiert werden, so daß zur Sicherung des qualitativen Klinikstandards und des individuellen Behandlungserfolges die perioperative Prophylaxe aus der Chirurgie nicht mehr wegzudenken ist [1].

Bei Elektiveingriffen wird neben einer üblichen präoperativen Darmspülung diese perioperative Prophylaxe durchgeführt, um Bakterien der physiologischen aeroben und anaeroben Dickdarmflora zu reduzieren [1]. Obwohl eine Vereinheitlichung der Antibiotikaprophylaxe fehlt, haben sich Penicilline und Cephalosporine durchgesetzt [1]. Die Kombination dieser im aeroben Bereich wirksamen Substanzen mit Metronidazol wird empfohlen, da Metronidazol das anaerobe Keimspektrum abdeckt. Alternativ wird bei Penicillinen eine Kombinationen mit einem Betalaktamaseinhibitor empfohlen [2].

1.2 Postoperative Infektkomplikationen in der Kolonchirurgie

Erkrankungen des Dickdarmes stellen einen maßgeblichen Anteil der operativen Eingriffe in der Viszeralchirurgie dar und sind insbesondere unter dem Aspekt des deutlich angestiegenen Lebensalters der Patienten mit einem höheren peri- und postoperativen Komplikationsrisiko verbunden. Cruse schuf 1973 mit seiner Wundklassifizierung eine Grundlage für die perioperative Antibiotikaprophylaxe zur Verhütung von Wundinfektionen [3]. In der Literatur sind allein zwischen 10 und 50 % lokale Störungen der Wundheilung des Laparotomiezuganges beschrieben. Lippert und Gastinger zeigen hierzu 16,9% bei Notfall- und 20,7% bei elektiven Eingriffen auf [4]. Taylor et al. [5] gaben 1994 Wundheilungsstörungen von 11 bis 18% an und Löhde et al. [6] fanden 14% in ihren Studien. Demgegenüber steht eine Wundinfektionsrate in der Allgemeinchirurgie von ca. 9% und 3% bei aseptischen Eingriffen [7], die damit als Richtwerte für die chirurgische Qualität dienen. Demnach kann die Effektivität einer bestimmten perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der septischen Kolonchirurgie anhand der in den verschiedenen chirurgischen Kliniken erreichten Wundinfektionsraten näherungsweise wiedergefunden werden, wobei die Effektivität auch vom chirurgischen Ausbildungsgrad beeinflusst wird [8].

Vor allem stellen systemische Sekundärinfektionen postoperativ bedeutende Risikofaktoren dar. Die Betrachtung dieser Infektionskomplikationen ist nicht nur von medizinischem, sondern auch von wirtschaftlichem Interesse, da diese hohen Infektionsraten weitere therapeutische Modalitäten bei Kolonkarzinomen, z.B. den Zeitpunkt adjuvanter Chemotherapien verzögern, den stationären Aufenthalt verlängern und zu erheblich höheren Kosten beitragen. Vor dem Bild der Entgeltbudgetierungen und der DRG-Einführung kommt der Vermeidung von Sekundärkomplikationen eine noch bedeutendere Rolle zu. Die Feststellung, daß in deutschen Kliniken in der elektiven Kolonchirurgie bei der perioperativen Infektionsprophylaxe eine Kombination von Penicillinen oder Cephalosporinen mit Metronidazol nicht etabliert ist, führte zu einer Auswertung verschiedener perioperativer Prophylaxeschemata mit und ohne Metronidazol [9]. Eine Übersicht der in dieser Multi-Center-Studie gefundenen postoperativen Komplikationen zeigt die Tab. 1.

Tab. 1 : Postoperativ aufgetretene lokale und systemische Infektionen nach elektiver Kolonresektion (%) [9]

	Cephalosporin III. mit vs. ohne Metronidazol		Cephalosporine I./II. mit vs. ohne Metronidazol		Penicilline mit vs. ohne Metronidazol	
	+	-	+	-	+	-
N	491	491	133	133	176	176
Lokale Infektionen	6,53	13,64	8,27	18,8	13,65	15,91
Wundabszeß epifaszial	4,08	9,98	6,02	13,54	11,94	9,09
Wundabszeß subfaszial	1,02	0,61	1,5	1,5	1,14	2,84
Andere	1,43	3,05	0,75	3,76	0,57	3,98
System. Infektionen	2,84	5,1	3,76	6,76	6,25	13,07
Pneumonie	1,42	1,43	0,75	4,51	1,7	5,12
Harnwegsinfektion	1,02	2,65	2,26	0,75	3,98	5,68
Venenkatheterinfektion	0,2	1,02	0	0,75	0,57	2,27
Sepsis	0,2	0	0	0,75	0	0

1.3 Substanzwahl

Auch in anderen Ländern sind unterschiedliche, teils unzureichende Antibiotikaprophylaxen berichtet [10, 11, 12]. Diese oben gezeigten deutschen Multi-Center-Ergebnisse weisen auf die Wichtigkeit der antibiotischen Berücksichtigung des anaeroben Keimspektrums mit Metronidazol zur Reduktion der

anaeroben Darmflora bei der perioperativen Prophylaxe hin, die allgemein anerkannt und empfohlen ist [2].

Aufgrund der bekannten und jetzt erneut gefundenen hohen primären Resistenz von *E. coli* gegenüber Breitspektrumpenicillinen von bis zu 33% [13] wurden in 3 Gruppen gängige Breitspektrumpenicilline gegen Cephalosporine und einem Drittgenerationscephalosporin jeweils mit und ohne Metronidazol verglichen. In früheren Studien sind bei Vergleichen von 1./2. Generations- gegen 3. Generationscephalosporine und gegen Standardpenicilline unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Wundinfektionen gefunden worden [14, 15, 16, 17], so daß der Vergleich dieser Gruppen nahe lag. Neuere Literatur weist auf die Unterschiede zwischen den gängigen Breitspektrumpenicillinen und Cephalosporinen hin [18]. Dies konnte 1996 in zwei anderen Studien zuvor bestätigt werden [19, 20].

Demgegenüber gibt es aber auch Carbapeneme, Chinolone oder spezielle Penicilline mit Betalaktamaseinhibitor wie z. B. Piperacillin/Tazobactam, die mit einer nahezu vollständigen Abdeckung des relevanten und möglichen Keimspektrums für eine perioperative Antibiotikaphylaxe bei z.B. Hochrisikopatienten in ausgewählten Situationen geeignet scheinen. Auch unter dem kommenden Aspekt der DRG-Einführung ist durch eine Omnispektrum-Abdeckung eine weitere Reduzierung postoperativer Infektionskomplikationen denkbar und wünschenswert, um eine Verkürzung der Hospitalisierungsdauer zu erreichen.

Die Substanzauswahl eines Antibiotikums zur perioperativen Prophylaxe in der Kolonchirurgie muß zusammengefaßt das zu erwartende aerobe und anaerobe residente Keimspektrum der Dickdarmflora, die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, den wirksamen Zeitkorridor und das individuelle Infektionsrisiko des Patienten berücksichtigen [21]. Für den einzelnen Patienten gilt dabei, daß das Risiko einer Resistenzentwicklung zu vernachlässigen ist. Für die Resistenzsituation in der Klinikumgebung muß allerdings gelten, daß durch Erfassung der Klinik-eigenen Resistenzsituation die perioperative Prophylaxe qualitativ kontrolliert wird.

2. Diskussion

Kolon und Rektum stellen mikrobiologisch besondere Organe im Bauchraum dar, da diese Hohlgorgane intraluminal eine hohe Keimlast besitzen, die Integrität dieser Hohlgorgane bei Resektionen erkrankter Darmabschnitte verletzt und somit ein Austritt von Bakterien in den Abdominalraum ermöglicht wird. Diese sogenannte Standortflora des Dickdarmes ist aerob und anaerob und für postoperative Infektionen ein massives bakteriologisches Reservoir, aus dem neben Toxinen auch Bakterien per Translokation systemisch freigesetzt werden.

Um eine relevante Senkung der postoperativen Infektionsrate erzielen zu können, wird in Zukunft deutlich mehr Schwergewicht auf präventive Maßnahmen gelegt werden, so daß in diesem Zuge auch

ein Umdenken über die perioperative Antibiose stattfinden wird und der wesentliche klinische Ansatz und Zielpunkt die Senkung der Infektionshäufigkeit und infektbedingten Letalität zur Verbesserung der Versorgungsqualität und Kostenersparnis wird.

Klinische Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Immundysfunktion und Letalität hin. Die Identifizierung von Risikokollektiven ist hierbei ein wichtiger Schritt zur Prävention oder frühzeitigen Therapie von schweren systemischen Infektionen. Der Früherkennung von Infektionen in der asymptomatischen postoperativen Phase kommt hierbei eine wesentliche Bedeutung zu.

Im Zuge der Kosten-Neuregelung (DRG) wird auch das finanzielle Augenmerk auf derartige Screening- und Therapie-Modelle fallen, um in der Klinik eine effizientere Patientenversorgung mit Verkürzung der Aufenthaltsdauer zu gewährleisten, was letztlich dem Patienten zugute kommen wird.

3. Literatur

1. Song, F.; Glenny, A.-M.: Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br. J. Surg.* 1998, 85:1232-1241.
2. Konsensus: Standortbestimmung zur Antibiotikaprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen. *Zentralbl. Chir.* 1998, 123: 1188-1190.
3. Cruse, PEJ., et al.: A 5-year prospective study of 23649 surgical wounds. *Arch Surg.* 1973, 107:206-210.
4. Lippert, H.; Gastinger, I.: Die chirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der operativen Therapie des colorectalen Carcinoms. *Chirurg* (1995) 66: 344-349.
5. Taylor, E.W.; Lindsay, G.; West of Scotland Surgical Infection Study Group: Selective decontamination of the colon before elective colorectal surgery. *World J. Surg.* (1994) 18: 926-932.
6. Löhde, E.; Scholz, L.; Gemperle, A.; Landmark, H.; Hopfenmüller, W.; Abri, O.; Kraas, E.: Vergleichsanalyse von Mezlocillin/Metronidazol und Amoxicillin/Clavulansäure als "one-shot"-Antibiotikaprophylaxe bei kolorektalen Eingriffen. *Zent. bl. Chir.* (1992) 117: 325-330.
7. Grundmann, R.; Hofferek, B.: Wundinfektions- und Komplikationsrate nach allgemeinchirurgischen Eingriffen. *Chirurg* (1981) 52: 570-576.
8. Song, F.; Glenny, A.M.: Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systemic review of randomized controlled trials. *Br. J. Surg.* (1998) 85: 1232-1241.
9. Mittelkötter, U.; Rau, H.-G.; Thiede, A.; Schildberg, F.W.: Perioperative Infektionsprophylaxe in der elektiven Kolonchirurgie: Klinischer Alltag in Deutschland. Eine multizentrische prospektive Studie mit versus ohne Metronidazol. *Zentralbl. Chir.* 2001, in Druck.
10. Lim, V.K.; Cheong, Y.M.; Suleiman, A.B.: The use of surgical antibiotic prophylaxis in seven Malaysian hospitals. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994, 25:698–701.
11. Delgadillo, L.; Ramirez, R.; Cebrecos, J.; Arnau, J.M.; Laporte, J.R.: The use of antibiotics in surgical prophylaxis. The characteristics and consequences. *Med Clin (Barc)* 1993, 100:404–6.

12. Kappstein, I.; Daschner, F.D.: Use of perioperative antibiotic prophylaxis in selected surgical procedures—results of a survey in 889 surgical departments in German hospitals. *Infection* 1991, 19:391–4.
13. Focht, J.; Nösner, K.: Erregerhäufigkeit und Resistenzsituation von Beta-Lactam-Antibiotika 1997. *Arzneimitteltherapie* 1998, Heft 9, S. 276-278
14. Lumley, J.W.; Siu, S.K.; Pillay, S.P; Stitz, R.; Kemp, R.J.; Faoagali, J. et al.: Single dose ceftriaxone as prophylaxis for sepsis in colorectal surgery. *Aust N Z J Surg* 1992, 62:292–6.
15. Rowe-Jones, D.C; Peel, A.L; Kingston, R.D.; Shaw, J.F.; Teasdale, C.; Cole, D.S.: Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in colorectal surgery: multicentre prospective randomised study. *B.M.J.* 1990, 300:18–22.
16. Reynolds, J.R.; Jones, J.A.; Evans, D.F.; Hardcastle, J.D.: Do preoperative oral antibiotics influence sepsis rates following elective colorectal surgery in patients receiving perioperative intravenous prophylaxis? *Surgical Research Communications* 1989, 7:71–7.
17. Jones, R.N.; Wojeski, W.; Bakke, J.; Porter, C.; Searles, M.: Antibiotic prophylaxis of 1036 patients undergoing elective surgical procedures. A prospective randomized comparative trial of cefazolin, cefoxitin and cefotaxime in a prepaid medical practice. *Am J Surg* 1987, 153:341–6.
18. Rau, H.G., Zimmermann, A.; Lachmann, A.; Koehler, L.; Mittelkötter, U.; Ecker, T.; Kullmann, K.H.: Perioperative Infektionsprophylaxe bei der elektiven Kolonresektion: Ceftriaxon vs. andere Betalaktame - eine Kosteneffektivitätsanalyse, *Zeitschr. antimikr. antineoplast. Chemother.* 1998, Vol. 16, No. 2, S. 197 - 205.
19. Mittelkötter, U.; Reith, H.B.; Lee, U.; Haarmann, W.; Kozuschek, W.: Effectiveness of different prophylactic antibiotic regimen regarding colorectal surgery. XXX. World Congress of the International College of Surgeons, 25-29. November 1996, Kyoto, Japan. In: Osahiko Abe, Kiyoshi Inokuchi, Ken Takasaki (ED.), *Monduzzi Editore International Proceedings Division*, S. 515-518.
20. Mittelkötter, U.; Reith, H.B.; Haarmann, W.; Kozuschek, W.: Effectiveness of different antibiotic prophylaxis on wound healing and hospital stay in colonic surgery. 6th BICON, Leipzig, 1996. *Antiinfect. Drugs Chemother.* 14: 81.
21. Mittelkötter, U.; Kullmann, K.H.; Reith, H.B., Thiede, A.: *Antiinfektivatabelle* 1999. Karger-Verlag, Freiburg.