

# 1. Einleitung und Zielsetzung

## 1.1. Einleitung

Die Zahl der postoperativen lokalen und systemischen Infektionen konnte in den letzten Jahrzehnten durch vielfachen Fortschritt im Bereich der Hygiene und der Operationstechnik deutlich reduziert werden. Dennoch gefährden auch heute noch Infektionen erheblich den Erfolg chirurgischer Eingriffe und stellen nicht zuletzt durch verlängerte Krankenhausaufenthalte einen bedeutenden Kostenfaktor dar.

Fast 50 Jahre nach ihrer Einführung wird die perioperative Antibiotikaphylaxe unvermindert in allen Fächern der operativen Medizin kontrovers diskutiert.

Zahlreiche Eingriffe, die nach der Einteilung der Kontaminationswahrscheinlichkeit des Operationsgebietes als „bakteriell kontaminiert“ eingeteilt wurden, bieten nachweislich einen eindeutigen Nutzen durch prophylaktischen Einsatz von Antibiotika. Hierzu zählt auch die Antibiotikaphylaxe in der Kolonchirurgie [2,4,8,17,19,20,30,39].

Postoperative Infektionen werden sich jedoch niemals vollständig vermeiden lassen, da sie nicht nur vom Ausmaß der Kontamination abhängen, sondern auch von zahlreichen weiteren Faktoren, wie zum Beispiel dem Alter und den Begleiterkrankungen!

Der Fortschritt in der präoperativen Vorbereitung, der jeweiligen Operationsverfahren und der postoperativen Nachbehandlung hat entschieden zur Verbesserung der operativen Ergebnisse der kolorektalen Chirurgie der letzten Jahre beigetragen [3,22,58].

Da die Komplikationsrate in der kolorektalen Chirurgie stark abhängig ist von dem jeweiligen Operationsverfahren und OP-Vorbereitungen und somit unterschiedlicher Einfluß auf den Grad der Wundinfektion besteht, werden im folgenden die einzelnen Verfahren und Maßnahmen kurz beschrieben:

Bei den präoperativen Maßnahmen ist die orthograde Darmspülung zum Standard geworden [29,53].

Die orthograde Darmspülung mit bis zu 10 Liter hypertoner Lösung über eine nasogastrale Sonde dient der mechanischen Reinigung der Darmschleimhaut und wird an unserem Haus routinemäßig in der Kolorektalchirurgie durchgeführt.

Einläufe und Abführmaßnahmen als konventionelle Vorbereitung über mehrere Tage ist mittlerweile nur noch bei bestehenden Kontraindikationen wie zum Beispiel akut-entzündlichen Darmerkrankungen, kardiopulmonaler Insuffizienz, Niereninsuffizienz oder Schwangerschaft indiziert [32]. Notfalleingriffe mussten meist ohne ausreichend vorbereitende Maßnahmen durchgeführt werden.

Die chirurgische Therapie unter Einhaltung der Regeln der onkologischen Chirurgie ist für die Prognose von entscheidender Bedeutung:

Erklärtes Therapieziel bei kolorektalem Karzinom unter kurativer Absicht ist die radikale Resektion des Primärtumors und die systematische Entfernung des regionalen Lymphabstromgebietes.

Im Sinne der Standardoperation unter Wiederherstellung der Darmkontinuität orientiert sich das Operationsgebiet an den vorgegebenen anatomischen Strukturen der gefäßbegleitenden Lymphgefäße [14,23,25,26,36,41,52].

Die eingeschränkten Operationsverfahren finden palliative Anwendung bei der ausschließlichen Entfernung des Primärtumors, dessen Umgehung durch Anlage eines Anus praeter oder bei der Umgehungsanastomose.

Erweiterte Verfahren beziehen zusätzliche Darmabschnitte oder Nachbarorgane, bzw. ein erweitertes Lymphknotendissektionsgebiet mit ein [18,25,36].

In Anbetracht der intraoperativen Infektionsgefährdung bei Eingriffen am Kolon, ist die Vermeidung der Kontamination des Wundgebietes und des Peritoneums mit Darminhalt ein essentielles Prinzip in der Vorbeugung von Wundinfektionen.

Dementsprechend wird in allen kolorektalen Operationen Wert auf die Isolation der Anastomoseenden von der Abdominalhöhle mittels Tücher gelegt. Ebenso erfolgt vor Wundverschluss ein Wechsel des Operationskittels und der chirurgischen Schutzhandschuhe. Zur Aufrechterhaltung der Haemostase, zur Vermeidung von Hämatomen und der dadurch induzierter Minderdurchblutung werden intraoperativ geschlossene Saugdrainagen platziert.

Um ein bestmögliches operatives Ergebnis zu erzielen, reicht der alleinige Einsatz der jeweils optimalen Operationstechnik nicht aus:

In der Kolorektalchirurgie stellen die Wundheilungsstörungen den größten Anteil aller postoperativen Infekte sowie insgesamt aller postoperativen Komplikationen dar. Betrugen früher die postoperativen Wundheilungsstörungen bis zu 40 %, so konnte durch den Einsatz unterschiedlicher Medikamentenregime in der Antibiotikaprophylaxe die Wundinfektrate auf 4 –15 % gesenkt werden [27,61].

Aus diesen Gründen wird auch in der Chirurgischen Klinik des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin eine perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Patienten mit kolorektalem Karzinom durchgeführt.

## 1.2. Grundlagen der Antibiotikaphylaxe und Infektionsätiologie

Neben dem Schmerz und der Blutung ist die Wundinfektion nach wie vor eines der großen Probleme in der Chirurgie. Die Minimierung der Wundinfektion ist dementsprechend eine ständige Herausforderung in allen Gebieten der Chirurgie geblieben.

Zu Beginn der Verwendung von Antibiotika im Rahmen der chirurgischen Intervention vor ca. 50 Jahren wurden dem Patienten die antimikrobiellen Medikamente vornehmlich im Anschluss an die Operation verabreicht. Man wusste zwar um den wachstumshemmenden Effekt von Antibiotika auf Krankheitserreger, erzielte jedoch mit dem bisherigen Applikationsmodus keinen zufrieden stellenden Erfolg.

Erst Burke (1961) begründete anhand tierexperimentellen Untersuchungen die Idee einer Antibiotikaphylaxe in der elektiven Chirurgie hinsichtlich der Vermeidung postoperativer Infektionen. Als Ergebnis klinischer Studien haben er und zahlreiche andere Autoren hervor, dass die Anreicherung des kontaminationsgefährdeten Gewebes mit Antibiotika vor der unvermeidlichen Erregerinvasion gegeben sein muss, um dem Patienten maximalen Infektionsschutz bieten zu können [5,6,9,40,44,47,51,57].

Weitere klinische Verlaufsstudien zeigen einen signifikanten Anstieg der postoperativen Komplikationen bei zeitlich verzögerter Antibiotikagabe mit jeder Stunde nach dem Hautschnitt [9]. Auch Stone postulierte aufgrund seiner Untersuchungen einen klaren Zusammenhang zwischen Zeitpunkt und Dauer der Antibiotikaphylaxe und postoperativer Wundheilungsstörungen [54].

Zusammenfassend ergab sich, dass eine Antibiotikaphylaxe 1 bis 2 Stunden vor Operationsbeginn erfolgen und unmittelbar postoperativ enden sollte.

Eine Antibiotikaphylaxe wird deshalb nur dann als Prophylaxe bezeichnet, wenn sie vor dem Kontakt kontaminierender Keime mit dem Wirtsgewebe im Operationsgebiet erfolgte [1,15,48]. Eine Antibiotikaapplikation zu einem späteren Zeitpunkt muss schlussfolgernd als Therapie der bereits stattgefundenen Infektion angesehen werden [37,43].

Hinsichtlich Dauer und Zeitpunkt der Medikamentengabe lässt sich der antibiotische Infektionsschutz in vier unterschiedliche Typen einteilen:

**Langzeit-Prophylaxe:** Verabreichung des Antibiotikums 12 bis 2 Stunden präoperativ und Fortsetzung über mehrere Tage.

**Kurzzeit-Prophylaxe:** Verabreichung des Antibiotikums 2 Stunden präoperativ und Fortsetzung über 1 bis 2 Tage.

**Ultrakurzzeit-Prophylaxe:** Verabreichung des Antibiotikums bei Narkoseeinleitung und kurz vor Operationsende.

**Single-Shot- Prophylaxe:** Verabreichung des Antibiotikums frühestens 2 Stunden vor Operationsbeginn.

Zusammenfassend werden die von der PEG-Konsensus-Konferenz [56] als fachübergreifende Grundlagen für einen effektiven prophylaktischen Antibiotikaeinsatz erarbeiteten Vorraussetzung aufgeführt:

Die Antibiotikaprophylaxe und deren Indikationen sind eine wichtige Maßnahme zur Sicherung des Qualitätsstandards bei operativen Eingriffen.

Primäres Ziel der operativen Prophylaxe ist die Senkung postoperativer Infektionskomplikationen. Dazu zählen lokale (z.B. Wundinfektionen) und systemische Infektionen (z.B. tiefe Atemwegs- und Harnwegsinfektionen).

Eine Prophylaxe sollte risikoadaptiert und individualisiert erfolgen.

Das Risiko beginnt mit dem Eingriff. Ein wirksamer Antibiotikaspiegel ist für die Dauer der Risikoperiode sicherzustellen. Das bedeutet, dass bei anhaltendem Risiko der Antibiotikaspiegel in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik aufrechterhalten werden muss.

Eine zu frühe Gabe des Antibiotikums ist nicht indiziert und möglicherweise schädlich. Die Fortführung der perioperativen Prophylaxe über die Operation hinaus als präventive Therapie bedarf besonderer Indikationen.

Bei der Auswahl des Antibiotikum ist das Risikoprofil (zu erwartendes Keimspektrum und Patientenrisiko) und die regionale Epidemiologie zu berücksichtigen. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei den möglichen sekundären Infektionen, die vor allem durch gramnegative Erreger verursacht werden.

Zur Prophylaxe sollten nur Substanzen eingesetzt werden, die sich weltweit bewährt haben und deren Wirksamkeit in zahlreichen kontrollierten Studien in der entsprechenden Indikation nachgewiesen wurde.

Für den individuellen Patienten ist das Risiko der Resistenzentwicklung zu vernachlässigen. Dies gilt jedoch nicht für das Gesamtkollektiv einer Klinik [56].

Gemäß der oben aufgeführten Richtlinien ist das Risikoprofil bei elektiven Eingriffen unterschiedlich, und verlangt deshalb nach einer klaren Definition der Indikationsstellung zur präoperativen Antibiotikaprohylaxe.

Cruse [10] berücksichtigte 1980 dazu in einer prospektiven Untersuchung von 62939 Wunden im Zeitraum von 10 Jahren insbesondere die Infektionswahrscheinlichkeit, Häufigkeit und Ätiopathogenese. Hierfür teilte er chirurgische Operationsverfahren gemäß der Wahrscheinlichkeit prä- oder intraoperativer bakterieller Kontamination in die folgenden vier Kategorien ein:

**Sauber:** Elektive Eingriffe unter sterilen Bedingungen ohne Eröffnung kontaminierter Hohlorgane. Hierzu gehören die Herz-, Gefäß- und orthopädische Chirurgie. Ebenfalls zu dieser Gruppe zählen alle elektiven Eingriffe ohne Eröffnung des Intestinal-, Respirations- und Urogenitaltraktes. Hierzu gehören nahezu 75 % aller durchgeführten Eingriffe.

**Sauber-kontaminiert:** Eingriffe mit Eröffnung gering kontaminierter Hohlorgane, wie z.B. im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes und Respirationstraktes. In diese Gruppe finden sich 15 % aller Eingriffe.

**Kontaminiert:** Eingriffe, bei denen stark kontaminierte Hohlorgane eröffnet werden. In diese mit 7 % aller Eingriffe vertretenen Gruppe gehört die kolorektale Chirurgie.

**Infiziert:** Eingriffe nach freier Perforation intestinaler Hohlorgane, nach perifokalen Entzündungen, ausgedehnten Weichteilkontusionen oder kontaminierten, stark traumatisierten Wunden (ca. 3 %)

Die verschiedenen Wundinfektionsraten der einzelnen Gruppen korrelieren mit der Wahrscheinlichkeit und dem Schweregrad der Wundkontamination.

Das Risikoprofil orientiert sich weiterhin am Spektrum der Erreger, die für eine Infektion im jeweiligen Operationsfeld in Frage kommen.

Die wichtigste Ursache für die Entstehung postoperativer Wundheilungsstörungen im Rahmen chirurgischer Interventionen ist die Kontaminierung des Operationsgebietes mit endogenen Keimen aus dem Intestinaltrakt [13,24,31].

Weiterhin sollte hinsichtlich der Prophylaxeindividualisierung die patienteneigenen Risikofaktoren berücksichtigt werden: z.B. das Alter, Adipositas, ein reduzierter Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Immunkompetenz.

Weitere Kriterien zur Auswahl des Antibiotikums sind die epidemiologischen, ökologischen, ökonomischen Faktoren, sowie Toxizität, Nebenwirkungen und Gewebegängigkeit.

Bakterielle Resistenzentwicklungen und Unverträglichkeitsreaktionen müssen als Folgen einer routinemäßigen Antibiotikaphylaxe beachtet werden.

Die aufgeführten Anforderungen an einen rationalen und effizienten perioperativen Infektionsschutz berechtigen zur Forderung nach einer gezielten und zeitlich limitierten Antibiotikaphylaxe [59].

### 1.3. Beschreibung der verwendeten Antibiotika

Die in der vorliegenden Studie eingesetzten Antibiotika Ceftriaxon (Rocephin), Mezlocillin (Baypen) und Metronidazol (Clont) werden pharmakologisch verschiedenen Antibiotikaklassen zugeordnet und weisen somit unterschiedliche Eigenschaften in ihrer Wirkungsweise auf [42].

Ceftriaxon ist ein parenterales semisynthetisches Cephalosporin der Cefotaxim-Gruppe (Gruppe 3a der parenteralen Cephalosporine) und zählt mit zu den Beta-Laktamantibiotika. Es wirkt bakterizid durch Hemmung der Biosynthese der Bakterienzellwand und zählt zu den Breitspektrumcephalosporinen. Seine  $\beta$ -Lactamasen-Stabilität und ausgedehntes Wirkungsspektrum im gramnegativen Bereich lässt den Einsatz dieses Medikaments bezüglich der anzutreffenden Keimspezies der Darmflora als sinnvoll erscheinen. Des Weiteren besteht eine gute Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken: gegen postoperative, systemische Infektionen in Form von Pneumonien bietet Ceftriaxon wirksamen Schutz. Zu beachten ist jedoch, dass durch das im grampositiven Bereich reduzierte Wirkungsspektrum von Rocephin eine unzureichende Staphylokokkenwirksamkeit besteht. Ebenso sollte bei schweren Infektionen berücksichtigt werden, dass es bei alleiniger Gabe von Ceftriaxon zu einer Wirkungslücke bei *Pseudomonas aeruginosa* kommen kann.

Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit von ca. 8 Stunden bietet sich eine Einmalgabe dieses Antibiotikums an. Nach Injektion finden sich beim Erwachsenen Spitzenkonzentrationen von mehr als 300 mg/ml, welche nach 24 Stunden noch bei 10 mg/ml liegen und damit dem Vielfachen der minimalen Hemmkonzentration der zum Indikationsspektrum zählenden Keime entsprechen [43,58].

Mezlocillin (Baypen) zählt zu den parenteralen nicht penicillinasefesten Breitspektrumpenicillinen, den Acylaminopenicillinen. Sein für die Beta-Laktamantibiotika typischer Wirkungsmechanismus besteht wie beim Rocephin auch in der Reaktion des Antibiotikums mit Enzymen der bakteriellen Zellwandsynthese. Bei proliferierenden Bakterien werden dadurch Zellwanddefekten ausgelöst, die zur osmotisch bedingten Bakterizidie führen. Das breite Wirkspektrum speziell im gramnegativen Bereich ist ebenso für den Einsatz in der Kolonchirurgie geeignet und weist eine starke

Enterobakterienwirksamkeit auf. Weitere Indikationen sind u.a. Harnwegsinfekte und Pneumonien. Die kurze Eliminationshalbwertszeit von einer Stunde macht auch zum prophylaktischen Einsatz eine Mehrfachgabe notwendig.

Gerade um dem überwiegend anaerobisch besiedelten Kolon Rechnung zu tragen, begleiten wir die Antibiotikaprofylaxe mit dem Nitroimidazol Metronidazol. Clont ist als Standardpräparat wichtigster Kombinationspartner bei Anaerobierinfektionen und bewährtes Chemotherapeutikum gegen Protozoen. Es wirkt degenerativ bakterizid durch Hemmung der Nukleinsäuresynthese der entsprechenden Keime [16].

## 1.4. Zielsetzung

Mit der vorliegenden Untersuchung soll die Gültigkeit des vorgestellten Prophylaxeregimes nachgewiesen werden und mögliche Fehlerquellen im Sinne der Gewährleistung einer Qualitätskontrolle der aktuellen perioperativen Antibiotikaphylaxe im Aguste-Viktoria-Krankenhaus zu Rate aufgezeigt werden.

Die perioperative Antibiotikaphylaxe wurde in zahlreichen Studien beschrieben und gilt als allgemein anerkannter Bestandteil des Infektionsschutzes im Rahmen operativer Interventionen [2,4,8,17,19,20,30,39].

In der folgenden Studie wurde der postoperative Verlauf nach stattgehabter kolorektaler Karzinomresektion hinsichtlich der Komplikationsrate untersucht.

Im besonderen Fokus stand hierbei der Vergleich der Häufigkeitsverteilung von Wundheilungsstörungen hinsichtlich des jeweiligen perioperativen Infektionsschutzes. Wir verglichen dazu Patienten, die mit den Antibiotikaregimen Ceftriaxon 1,0 g i.v. und Metronidazol 3 x 0,5g i.v. bzw. Mezlocillin 3 x 2g i.v. und Metronidazol 3 x 0,5g i.v. versorgt wurden und Patienten, die keine Antibiose erhielten.

Die beschriebenen Regime werden in unserem Haus bevorzugt als Standardmedikation eingesetzt. Nachteile anderer Regime überwiegen deutlich: Regime mit z.B. Gentamicin oder Vancomycin werden wegen ihrer starken Nebenwirkungen (nephrotoxisch und ototoxisch), oraler Antibiotika wegen der Gefahr von Resistenzentwicklungen nicht als Mittel der ersten Wahl verwendet.