

S3 Leitlinie

Perioperative Antibiotikaprophylaxe

Christian Eckmann
Antibiotic Stewardship Expert
CA Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und Thoraxchirurgie
Leitung ABS-Team
Klinikum Hann.-Münden
Universitätsmedizin Göttingen



Interessenkonflikte

Vortragstätigkeit: Menarini, Nabriva, Pfizer

unentgeltliche Beratertätigkeit: WHO, BÄK, IQTIG, G-BA

AG-Leitung / Mitarbeit in folgenden Leitlinien:

- S2k - LL parenterale Antibiotikatherapie
- S3 - LL perioperative Medizin (POMGAT)
- S3 – LL perioperative Antibiotikaprophylaxe
- S3 – LL Diagnose und Therapie der Sepsis
- S3 – LL Multiresistente Erreger
- S3 – LL Divertikelkrankheit
- S3 – LL Antibiotic Stewardship
- ESCMID guideline perioperative prophylaxis pts colonized with MDR gram-negative and gram –positive bacteria

Therapie bei MRGN

Empfehlungen ESCMID 2022 (S3) vs. IDSA 2021-2024 (S2k)

Merkmals	ESCMID	IDSA
Methodik	Systematische Literaturreview	Nicht systematische Literaturreview + klinische Erfahrung der Teilnehmer
BL/BLI-Kombinationen für 3GCephRE (deutsch:3MRGN Enterobacterales)	Piperacillin/Tazobaktam bei nicht schweren low-risk Infektionen (UTI, biliär nach Fokuskontrolle) o. Step down nach Stabilisierung	Empfehlung gegen Piperacillin/Tazobaktam
CRE schwere Infektion (deutsch: 4MRGN Enterobacterales)	„conditional“ Empfehlung Ceftazidim/Avibaktam o. Mero/Vapor keine Empfehlung Imi/Rele o. Cefiderocol	Präferiert Ceftazidim/Avibaktam, Mero/Vapor, Imi/Rele; Cefiderocol alternativ
Pseudomonas schwere Infektion (deutsch:4MRGN Pseudomonas)	Ceftolozan/Tazobaktam (wenn in vitro empfindlich) („insufficient evidence“ Cefiderocol, Imi/Rele, Caz/Avi	Ceftolozan/Tazobaktam (wenn in vitro empfindlich) Caz/Avi o- Imi/Rele Monotherapie; Cefiderocol bei UTI
Pseudomonas low-risk nicht-schwere Infektion	Colistin, Fosfomycin, Aminoglykoside	Ceftolozan/Tazobaktam (wenn in vitro empfindlich) Caz/Avi o- Imi/Rele Monotherapie; Cefiderocol bei UTI
CRAB (deutsch:4MRGN Acinetobacter baumannii)	Hochdosiert Tigecyklin empfohlen	Minozyklin empfohlen
Stenotrophomonas maltophilia	Nicht adressiert	Spezifische Empfehlungen erwähnt

Problematik von Leitlinien (Auszug)

- Anzahl der Publikationen nimmt zu (finanzielle Interessen der Verlage)
- Negative Ergebnisse werden seltener publiziert als positive
- RCTs: strenge Ausschlußkriterien
- RWE: Bias
- Mangelnde Expertise der „Metaanalysten“ (erkennen Unterschied zwischen klinisch bedeutsam und unbedeutsam nicht)

Leitlinien – Struktur und Aufgabe



nein



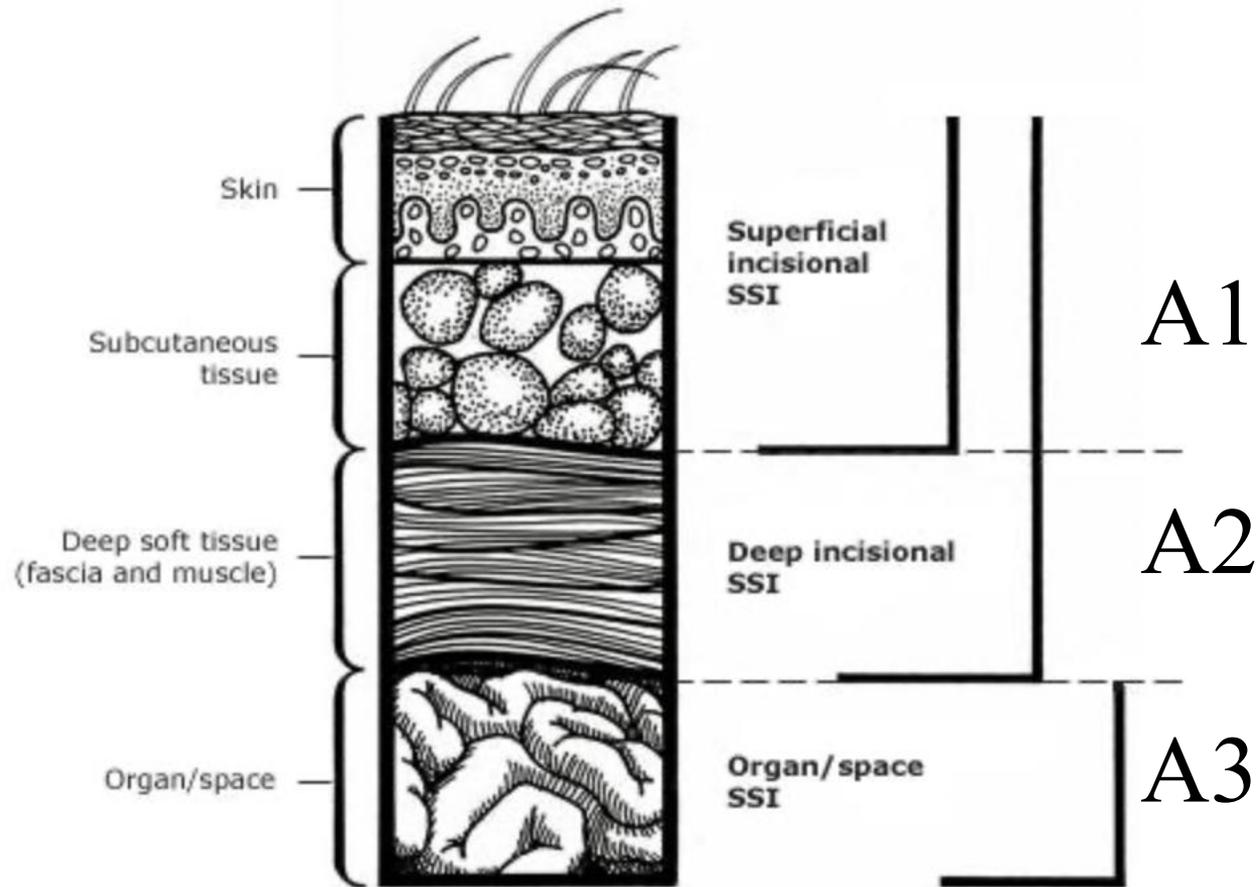
nein



Ja

Wundinfektionstypen CDC – Klassifikation

Bratzler DW et al. Surg Infect 2013;14:73-156



Epidemiologie, klinischer und ökonomischer Schaden durch SSI in D

Eckmann C et al. PLOS One 2022 ;17(12):e0275970

- Design: retrospektiv-observationell, PSM
- Zeitraum 2010 - 2016, 79 KH (§ 21-Daten)
- Risikofaktor.: BMI>30, Immunsuppression, OP
- Anzahl SSI: 10807 / 221 113 (4,9%)
- Mortalität: 9,3 vs. 4,5% (p<0,001)
- LOS: 28 vs 12 Tage (p<0,001)
- Kosten: 19008 vs 9040 Euro (p<0,001)

SSI-Rate D (DRG-basiert):
4,9%

Perioperative Antibiotikaprophylaxe

Indikationen und Modalitäten zur Prävention von postoperativen Wundinfektionen

Christian Eckmann, Seven Johannes Sam Aghdassi, Alexander Brinkmann,
Mathias Pletz, Jessica Rademacher

Patientenbezogen

- Alter > 65 Jahre
- Bestrahlung in der Anamnese
- Hautinfektion in der Anamnese
- Diabetes mellitus
- Rauchen
- Übergewicht (BMI > 30 kg/m²)
- Hypalbuminämie
- nasale *S.-aureus*-Kolonisation
- Immunsuppression
- präoperative andere Infektionen

Patientenunabhängig

- chirurgische Erfahrung
- lange Operationszeit (> 3 Stunden)
- Bluttransfusion perioperativ
- Nichteinhaltung der Asepsis
- Raumluftechnik schlechter als Klasse 1a
- Lärm im Operationssaal (z. B. Gespräche)
- erhöhter Durchgangsverkehr im Operationssaal

Prävention von SSI –

Evidenz-basierte Maßnahmen 2024 außer PAP

Maßnahme (Referenz)	Anzahl RCTs	SSI-Rate ohne Maßnahme (Anzahl Pat.)	SSI-Rate mit Maßnahme (Anzahl Pat.)	RR [95%- KI]	p-Wert	Veränderung der SSI-Rate (circa)
Rasur (10)	n = 7	2,1 % (19/887)	4,2 % (34/819)	1,82 [1,02; 3,14]	0,03	+80 %
nasale Dekolonisation und Waschung mit Chlorhexidin* ¹ (11)	n = 5	2 % (253/12 790)	0,8 % (152/19 940)	0,41 [0,30; 0,50]	< 0,001	–60 %
Normothermie (12)	n = 3	13 % (37/290)	4,7 % (14/299)	0,36 [0,20; 0,66]	0,008	–65 %
Normoglykämie (13)	n = 15	16 % (392/2 488)	9,4 % (231/2 464)	0,59 [0,50; 0,68]	< 0,001	–40 %
Hautdesinfektion mit Alkohol und Chlorhexidin (14)	n = 20	4,8 % (725/15 263)	2 % (425/13 743)	0,65 [0,55; 0,77]	< 0,001	–35 %
Verwendung von Unterdrucksystemen* ² (15)	n = 28	14 % (315/2 205)	8,8 % (194/2 193)	0,61 [0,49; 0,76]	< 0,001	–40 %
Verwendung Triclosan-beschichteten Nahtmaterials (16)	n = 25	9,7 % (581/5 949)	6,9 % (420/6 008)	0,73 [0,65; 0,82]	0,005	–30 %

*¹ Effekt nur bei Hochrisikoeingriffen (Herzchirurgie, orthopädische Chirurgie) statistisch signifikant;

*² Effekt statistisch nicht signifikant für viszeralchirurgische, gynäkologische und urologische Eingriffe

KI, Konfidenzintervall; Pat., Patientinnen und Patienten; RCT, randomisierte klinische Studien; RR, Risikoreduktion; SSI, postoperative Wundinfektionen („surgical site infections“);

Perioperative Antibiotikaprophylaxe (PAP)

Definition

- Kurzzeitige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor Beginn eines operativen Eingriffs

Ziel

- Minderung der Rate postoperativer Infektionen im OP-Gebiet, verursacht durch Bakterien, die während der Operation in das OP-Gebiet gelangen oder dort schon vorhanden sind

SSI- Rate und Prävention durch PAP

Beispiel Kolorektalchirurgie

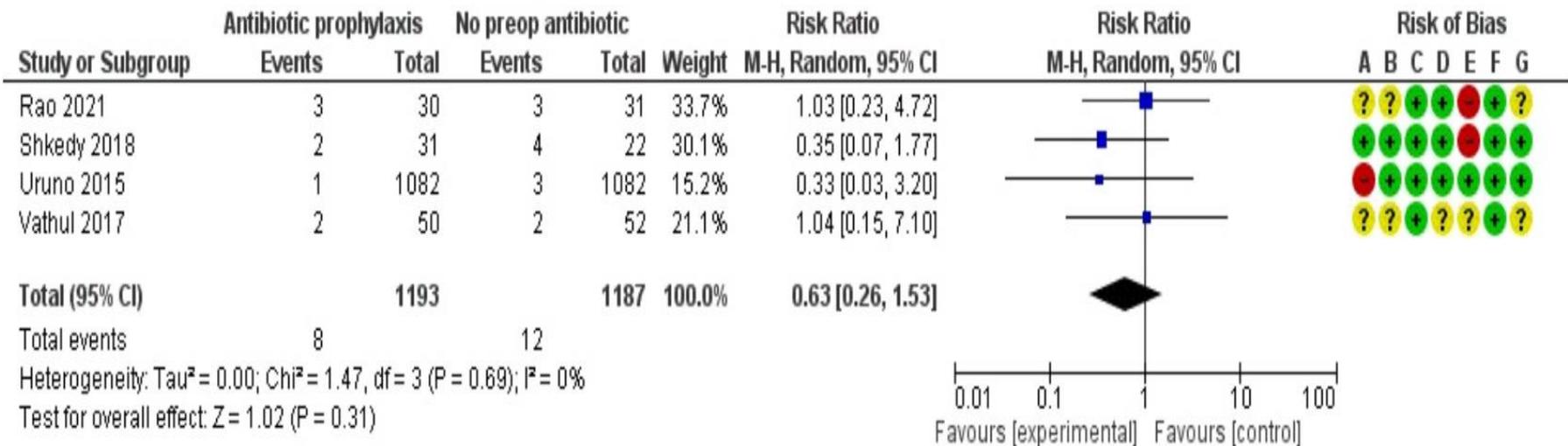
www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf

<i>Operation</i>		<i>Recommendation</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>NNT</i>	<i>Outcome</i>	<i>Evidence level</i>
LOWER GASTROINTESTINAL						
Appendicectomy	A	Antibiotic prophylaxis is highly recommended	0.33 0.43	11 103	Wound infection Intra-abdominal abscesses	1 ⁺⁺¹⁰⁷
Colorectal surgery	A	Antibiotic prophylaxis is highly recommended	0.24	4	Wound infection Intra-abdominal abscesses	1 ⁺⁺¹⁰⁸

PAP bei elektiver Schilddrüsenchirurgie

Systematische Review und Metaanalyse

Polistena A et al. Antibiotics 2022;11:290



- niedrige SSI-Rate (ca. 1%)
- keine Implantation alloplastischen Materials
- Fazit: keine generelle PAP empfohlen

AWMF-Register Nr.	067-009	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

S3-Leitlinie: Klassen-Upgrade

Perioperative und Periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe

Perioperative and Periinterventional Antibiotic Prophylaxis in Surgery

Langversion 5.0 - September 2024, AWMF-Registernummer: 067-009

Fördernummer beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): 01VSF21022

S3 LL perioperative /periinterventionelle Prophylaxe (online 20.12.2024)

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/067-009>

- Führung: DGHM
- Fachliche Beratung: AWMF
- Finanzierung: Innovationsfond G-BA
- PICO –Verfahren
- Systematische Literaturbewertung durch RKI
- Evidenz- und Empfehlungsgraduierung
- 3 Konsensuskonferenzen (davon 2 virtuell)
- Vertreter von 34 Fachgesellschaften
- Langfassung: 486 Seiten

S3 LL perioperative /periinterventionelle Prophylaxe – Spezieller Teil

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/067-009>

4.	Empfehlungen nach Fachgebiet	46
4.1	Kopf- und Halsbereich	46
4.1.1	Augenchirurgie	46
4.1.2	Neurochirurgie	59
4.1.3	Wirbelsäulenchirurgie	64
4.1.4	Hals-, Nasen-, Ohren-Chirurgie	72
4.1.5	Lappenplastiken	80
4.1.6	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie / Operative Zahnmedizin	86
4.2	Dermatochirurgie (Operative Dermatologie)	102
4.3	Thorax	108
4.3.1	Thoraxchirurgie	108
4.3.2	Herzchirurgie	114
4.4	Plastische Chirurgie	130
4.5	Gastrointestinaltrakt	138
4.5.1	Interventionelle Eingriffe im oberen Gastrointestinaltrakt	138
4.5.2	Operationen im oberen Gastrointestinaltrakt	151
4.5.3	Operationen im unteren Gastrointestinaltrakt	165
4.6	Abdomen	174
4.6.1	Hernienoperationen	174
4.6.2	Lymphadenektomie	177
4.6.3	Splenektomie	180
4.7	Urogenitaltrakt	182
4.7.1	Geburtshilfe	182
4.7.2	Gynäkologie	191
4.7.3	Urologie	207
4.8	Knochen und Gelenke	233
4.8.1	Orthopädie und Unfallchirurgie	233
4.8.2	Handchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie	253
4.9	Gefäßsystem	261
4.9.1	Gefäßchirurgische Operationen/Eingriffe	261
4.9.2	Endovaskuläre Interventionen	266
4.9.3	Spezielle Interventionelle Radiologie	274

S3 LL perioperative /periinterventionelle Prophylaxe – kolorektale Chirurgie

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/067-009>

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei kolorektaler Chirurgie (außer Appendektomie)

Viszeralchirurgie 5	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2024	59
Empfehlungsgrad A↑↑	Bei der kolorektalen Chirurgie soll eine perioperative Antibiotikaprophylaxe eingesetzt werden.		
Qualität der Evidenz	⊕⊕⊕⊕: hoch Postoperative Wundinfektion (30 RCTs): Einsatz von PAP führt zu einem verringertem Infektionsrisiko (RR 0,34 [0,28; 0,41])		
Literatur	Nelson 2014		
PAP 1. Wahl	Alternativen	Penicillinallergie	

Cefuroxim 1,5 g i.v.
+ Metronidazol 0,5 g i.v.

¹ Ampicillin/Sulbactam 2/1 g i.v.

Ciprofloxacin 0,4 g i.v.
+ Metronidazol 0,5 g i.v.

¹ Ampicillin/Sulabactam sollte aufgrund der zunehmenden Resistenz von *Escherichia coli* u.a. Enterobacterales gegen Ampicillin-Sulfactam nur bei nachgewiesener Sensitivität oder bei Kenntnis der lokalen Resistenzlage eingesetzt werden, , ggf. Ausweichen auf Piperacillin/Tazobactam.

Intravenöse PAP im Gastrointestinaltrakt Cefazolin, Cefuroxim oder Ceftriaxon?

Cassier P et al. Clin Microbiol Infect 2011;17:1746-1751

Präparat	Cephalosporin- Generation	Grampositive Wirkung	Gramnegative Wirkung	Resistenz- entwicklung gramnegativ
Cefazolin	1	+++	-	-
Cefuroxim	2	++	++	-



Antibiotikagabe bei Appendizitis

Cefazolin oder Cefuroxim? Klinische Daten

Surat G et al. Antibiotics 2022;11:501

- Design: single center „quality improvement study“
- Kollektiv: IAI ohne Sepsis, 2016-2019 (n=587)
- Cefuroxim (2016-2017) bzw. Cefazolin (ab 2017)
- Propensity Score matching (jeweils n=196)

- SSI-Rate:
- 7,1% Cefazolin vs. 3,6% Cefuroxim, p=0,117

- Andere Infektionen:
- 8,7% Cefazolin vs. 2% Cefuroxim, p=0,004)

PAP im Gastrointestinaltrakt

Ampicillin/Sulbactam eine gute Wahl?

ARS 2019

Tabelle 7: Enterobacterales (E. coli + Klebsiella spp. + Enterobacter spp.)



Antibiotika	Normalstation		Intensivstation		Ambulanter Bereich	
	Anteil resistenter Isolate (95% KI)	Anzahl der Isolate	Anteil resistenter Isolate (95% KI)	Anzahl der Isolate	Anteil resistenter Isolate (95% KI)	Anzahl der Isolate
Amoxicillin/ Clavulansäure	44 (43-44)	14.417	42 (40-45)	1.264	42 (40-44)	2.394
Ampicillin/ <u>Sulbactam</u>	43 (43-44)	32.002	45 (44-47)	3.428	45 (43-46)	3.764
<u>Cefotaxim</u>	11 (11-11)	32.460	15 (13-16)	3.562	6,9 (6,1-7,7)	4.027
Ceftriaxon	10 (10-11)	22.849	14 (12-15)	2.550	6,2 (5,2-7,2)	2.272

PAP-Indikation

Vorschlag für operative Eingriffe

Vorschlag zur Indikation der perioperativen Antibiotikaphylaxe nach Eingriffsklassifikation

Eingriffsklassifikation	durchschnittliche SSI-Rate	Indikation zur PAP	Operation Beispiel	Antibiotikum (Beispiel)
sauber, kein Implantat	< 1 %	nur bei Kumulation von Risikofaktoren	Thyreoidektomie	(ggf. Cefazolin)
sauber, mit Implantat, offen chirurgisch	1–10 %	ja	Hüfttotalendoprothese	Cefazolin
sauber, mit Implantat, minimal invasiv	1–2 %	nur bei Kumulation von Risikofaktoren	laparoskopische Hernienreparation	(ggf. Cefazolin)
(sauber) kontaminiert, offen chirurgisch	10–40 %	ja	offene Kolorektalresektion	Cefuroxim und Metronidazol
(sauber) kontaminiert, minimal invasiv	2–10 %	ja	laparoskopische Kolorektalresektion	Cefuroxim und Metronidazol
(sauber) kontaminiert, mit Implantat*	5–10 %	ja	Femuro-cruraler Bypass bei infiziertem diabetischen Fuss	Cefazolin
(sauber) kontaminiert, mukosal, kein Implantat	< 1 %	nur bei Kumulation von Risikofaktoren	Hämorrhoidektomie	(ggf. Cefuroxim und Metronidazol)

PAP, perioperative Antibiotikaphylaxe; SSI, „surgical site infection“ (postoperative Wundinfektion)

S3 LL perioperative /periinterventionelle Prophylaxe – Besondere Situationen

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/067-009>

4.10	„Besondere Situationen“	283
4.10.1	PAP bei Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN)	283
4.10.2.	PAP bei Besiedelung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).....	293
4.10.3	PAP bei Patienten mit Besiedelung mit Methicillin-resistenten <i>S. aureus</i>	294
4.10.4	Verlängerung der PAP (z.B. 24 h) im Vergleich zu einer Einzeldosis	300
4.10.5	PAP mit breitem Spektrum.....	302
4.10.6	PAP bei immunkompromittierten Patienten.....	307
4.10.7	Effektivität einer Wiederholungs-dosis der PAP bei längerer OP-Dauer oder hohem intraoperativem Blutverlust	314
4.10.8	Dosis-Anpassung der PAP bei adipösen Patienten	317
4.10.9	Penicillinallergie - Vorgehen bezüglich bei der PAP	323

„Targeted prophylaxis“ - Definition

Pham W et al. Ann Surg 2022

Anpassung der PAP an ein

- präoperativ bekanntes Erregerspektrum

Vor: präoperativ isolierte Bakterien
wurden bei SSI postoperativ
ebenfalls nachgewiesen

“Targeted prophylaxis” bei Kolonisation mit resistenten gramnegativen Erregern ESCMID guideline 2023

Righi E,..., Eckmann C et al. Clin Microbiol Infect 2023

Recommendation

Strength of recommendation

Level of evidence

- Rektales Screening vor kolorektaler Chirurgie und LTX in Risikogruppen
- Anpassung PAP bei Nachweis „3MRGN-Erreger“
- Gabe von Ertapenem sinnvoll
- Nur einsetzen bei präoperativem Nachweis!

Targeted prophylaxis for colonization with resistant gram-positive pathogens

ESCMID guideline 2024

- *S. aureus* Screening vor orthopäd. Chirurgie / Herzchirurgie
- MRSA: DeKolonisation mit Mupirocin und Chlorhexidine wenn möglich (elektive Chirurgie)
- targeted PAP bei MRSA Kolonisation in orthopädischer Chirurgie, Herzchirurgie und Neurochirurgie
- MRSA: Vancomycin + Betalaktam-Antibiotik. (z.B. Cefazolin)
- VRE: keine Empfehlungen bezüglich Screening, Dekolonization sowie targeted prophylaxis

„Penicillinallergie“

Review und Empfehlung zum Vorgehen

- ca. 10% der US-Bevölkerung als „Penicillinallergie“ gelabelt
- < 5% dieser P. haben eine IgE- / T-Zell- vermittelte Hypersensitivität
- 80% der allergischen P. werden nach 10 Jahren tolerant
- Cross-reactivity zwischen Penicillin und Cephalosporin: ca. 2%

Table 3. Risk Stratification for Penicillin Allergy Evaluation

	Low Risk	Medium Risk	High Risk
History^a	Isolated reactions that are unlikely allergic (eg, gastrointestinal symptoms, headaches) Pruritus without rash Remote (>10 y) unknown reactions without features of IgE ^b Family history of penicillin allergy	Urticaria or other pruritic rashes Reactions with features of IgE but not anaphylaxis ^b	Anaphylactic symptoms ^c Positive skin testing Recurrent reactions Reactions to multiple β -lactam antibiotics
Action	Prescribe amoxicillin course or perform a direct amoxicillin challenge under observation. ^d	Skin test followed by amoxicillin challenge under observation if the skin test is negative. ^e Consider allergy/immunology referral.	Allergy/immunology referral or desensitization.

S3 LL perioperative /periinterventionelle Prophylaxe – Allgemeiner Teil

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/067-009>

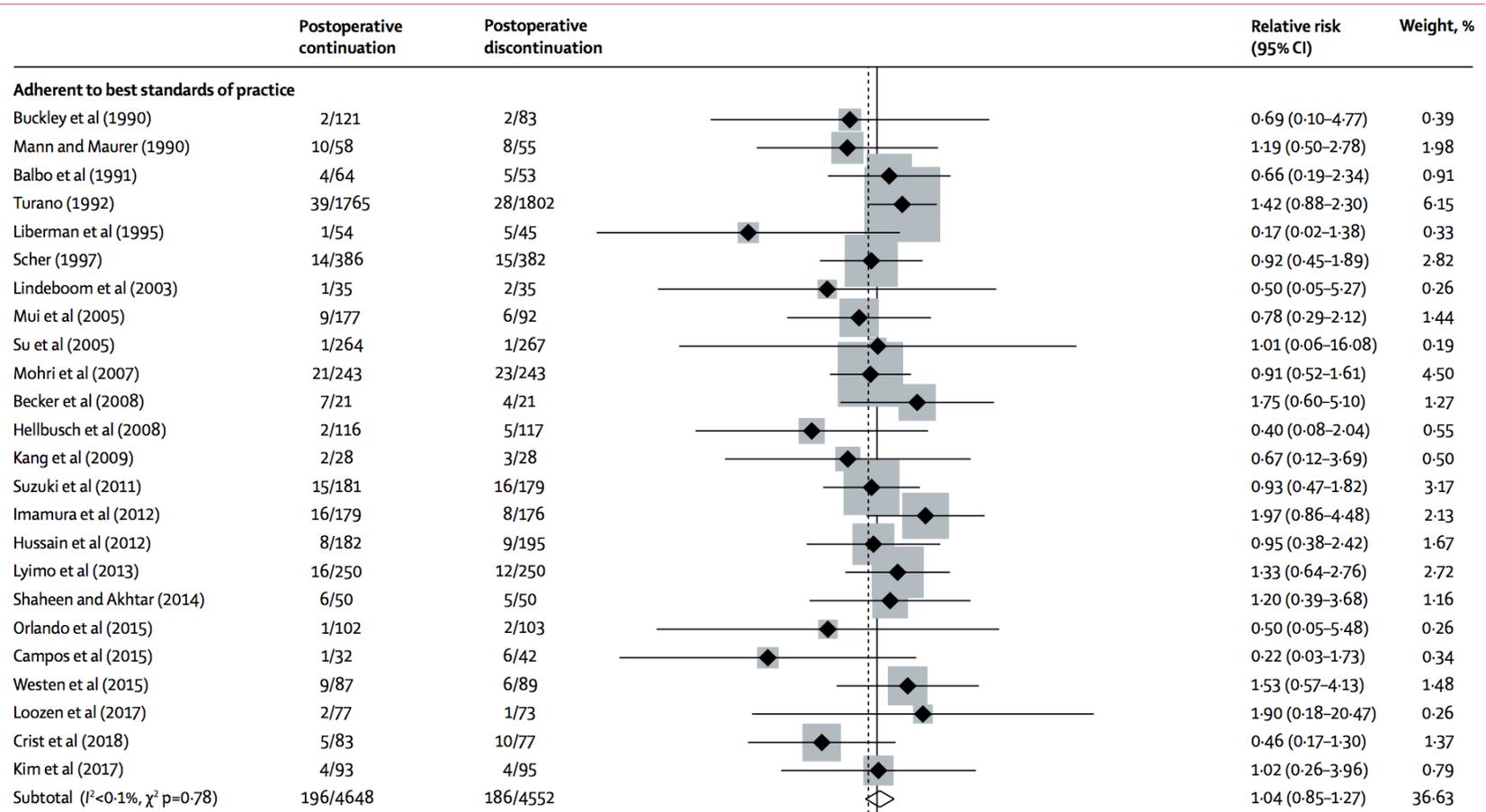
3.	Allgemeine Empfehlungen	23
3.1	PAP-Definition	23
3.2	Prinzipien der PAP	24
3.2.1	Kontaminationsklassen von Operationen (Wundklassifikation)	24
3.2.3	Indikationstellung	27
3.2.4	Qualitätsförderung	28
3.3	Erregerspektrum von postoperativen Wundinfektionen (SSI)	29
3.4	Resistenzsituation bei Erregern von postoperativen Wundinfektionen (ARS)	30
3.4.1	Erregeranzahl der ausgewerteten Wundabstriche	31
3.4.2	Erregernachweise nach Fachgebiet	32
3.4.3	Resistenzen von Bakterien postoperativer Wundinfektionen	35
3.4.4	Zusammenfassung	39
3.5	Durchführung der PAP (Modalitäten)	40
3.5.1	Auswahl des Antibiotikums	40
3.5.2	Applikation des Antibiotikums	42
3.5.3	Zeitpunkt und Dauer der Applikation des Antibiotikums	42
3.5.4	Dosierung des Antibiotikums	42
3.5.5	Wiederholung der Dosierung des Antibiotikums	43
3.5.6	Dauer der Antibiotikumgabe	44

Zur Seite 29

Einfluss postoperativer PAP auf SSI-Rate

Metaanalyse

De Jonge S et al. Lancet Infect Dis 2020;8;12-22

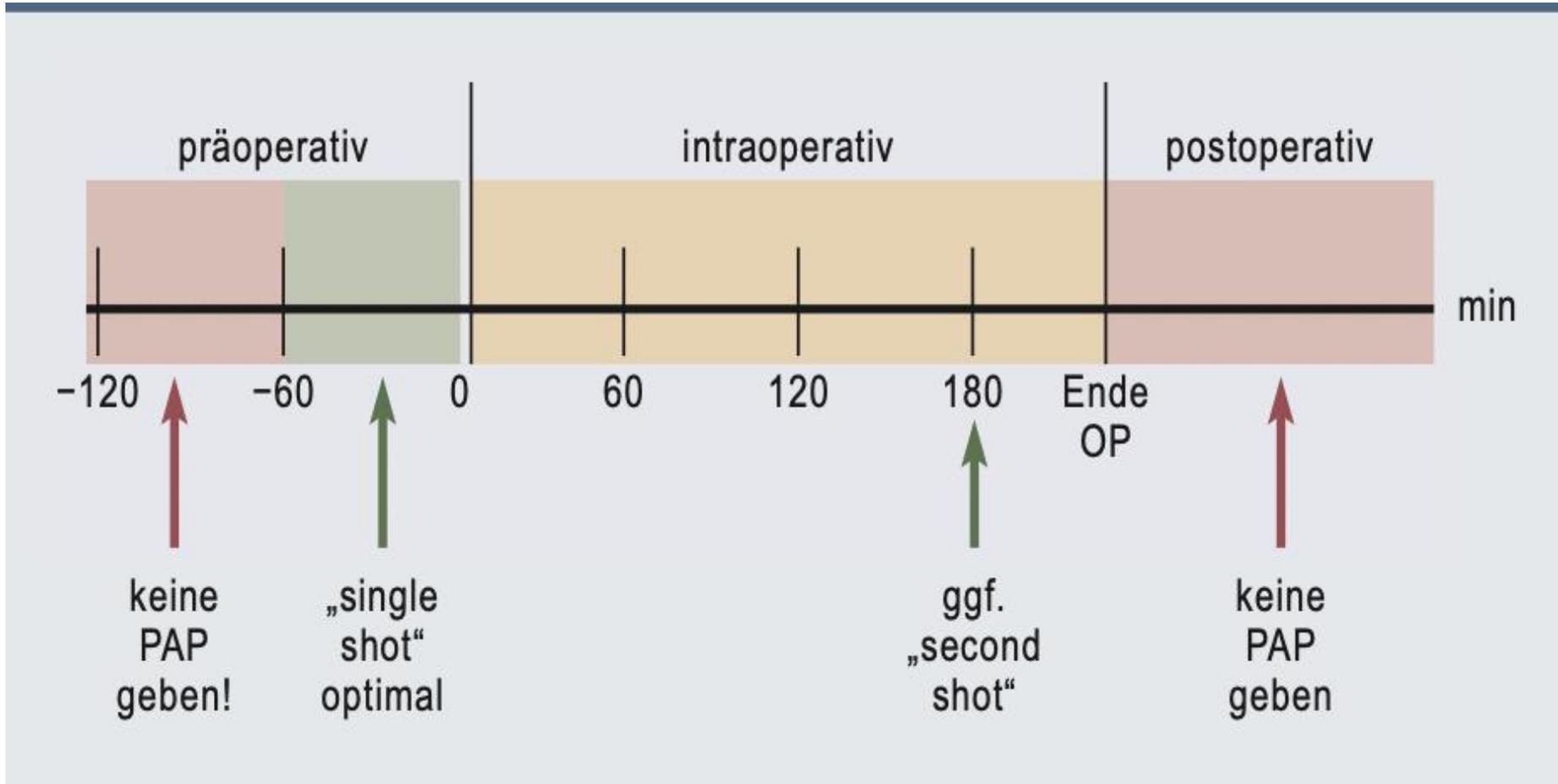


Konsequenzen verlängerter PAP

Branch-Elliman W et al JAMA Surg 2019 doi:10.1001/jamasurg.2019.0569

Merkmal	PAP < 24h	Adjust. OR 24 - < 48h	Adjust. OR 48 - < 72h	Adjust. OR > 72h
Non-cardiac AKI	1,0	1,31	1,72	1,79
Number needed to harm (NNH)	-	9	6	4
Alle Ops CDI	1,0	1,08	2,43	3,65
Alle Ops NNH	-	2000	90	50

Zeitstrahl PAP



Kurzzeit-PAP

Vorteile bei gleicher Wirksamkeit

Antibiotic prophylaxis
should be stopped
when the wound
is closed.