

Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei elektiver Gelenkprothesenimplantation

Prof. Dr. med. Parham Sendi^{a,b,c}, Dr. med. Carol Strahm^d, Prof. em. Dr. med. Markus Vogt^e, PD Dr. med. Yvonne Achermann^{f,g}, Prof. Dr. med. Olivier Borens^h, PD Dr. med. Martin Clauss^{a,i}, Prof. Dr. med. Ilker Uçkay^j; für die Expertengruppe «Infektionen» von Swiss Orthopaedics*

^a Zentrum für muskuloskeletale Infektionen, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Basel; ^c Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern, Bern; ^d Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^e Consulting Clinical Infectious Diseases, Zug; ^f Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^g Innere Medizin, Spital Zollikerberg, Zollikerberg, Zürich; ^h Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur, Département de l'appareil locomoteur, Université de Lausanne et Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ⁱ Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^j Infektiologie, Universitätsklinik Balgrist, Universität Zürich, Zürich

* Mitglieder der Expertengruppe: Martin Clauss, Yvonne Achermann, Olivier Borens, Ivan Broger, Gerhard Eich, Hubert Nötzli, Andrej M. Nowakowski, Peter Ochnser, Parham Sendi, Carol Strahm, Domizio Suvà, Ilker Uçkay, Peter Wahl, Patrick Zingg.

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wider. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe; im vorliegenden Artikel ist dies die Expertengruppe «Infektionen» der Schweizerischen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (Swiss Orthopaedics).

Einleitung

Eine Gelenkprotheseninfektion ist eine schwerwiegende Komplikation, die nach einer Gelenkprothesenimplantation auftreten kann. Zu den Präventionsmassnahmen einer Infektion gehört eine Palette von Massnahmen wie zum Beispiel prä- und postoperative Checklisten, sorgfältige Operationspräparation, Haarentfernung und Hautdesinfektion, strikte Hygienemassnahmen, eine gute chirurgische Technik mit kurzer Operationsdauer, postoperativ Entfernen von Urinkatheter und eine korrekte Wundpflege nach Operation. Eine systemische präoperative Antibiotikaprophylaxe (AMP) ist ein Faktor, der zu diesen zahlreichen Präventionsmassnahmen gehört. SWISSNOSO veröf-

fentlichte Richtlinien zu Verantwortlichkeiten und Ablauf der Verabreichung der AMP in den Jahren 2015 [1] und 2018 [2]. Deren Empfehlungen für den Fachbereich Orthopädie und Traumatologie des Bewegungsapparates sind in den Tabellen 1a und 1b wiedergegeben.

In Abhängigkeit der Operationsdauer, der Halbwertszeit der antibiotischen Substanz oder bei erheblichem Blutverlust (>1500 ml) wird eine intraoperative Dosiswiederholung empfohlen (Tab. 2).

Die Empfehlungen für die intraoperative Dosiswiederholung sind nicht spezifisch für Gelenkprothesenimplantationen, denn bei der überwiegenden Mehrheit der Operationen in der Prothetik treffen diese Faktoren nicht zu (Operationsdauer in der Regel ≤100 min [3], Blutverlust <1500 ml [4]).

Ein lang bestehender Diskussionspunkt, der in den SWISSNOSO-Empfehlungen nicht spezifisch erwähnt wird, ist die Dauer der AMP bei Gelenkprothesenimplantation. Entsprechend besteht in der Praxis eine Heterogenität. Während viele Institutionen eine Einzeldosis («single dose») präoperativ verabreichen, befürworten andere die postoperative Fortführung der AMP für 24 Stunden.

Tabelle 1a: Empfohlene Substanzen zur antimikrobiellen Prophylaxe bei orthopädischen Eingriffen (adaptiert von [1, 2]).

Eingriffsart	Empfohlene Substanzen	Alternative Substanzen bei Personen mit Soforttyp-/Typ-1-Betalaktam-Allergie
Saubere Eingriffe an Hand, Knie oder Fuss ohne Implantation von Fremdmaterial	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe
Andere Operationen, inkl. spinaler Eingriffe mit oder ohne Instrumentierung, Osteosynthese bei hüftgelenknahen Frakturen, Implantation von Osteosynthesematerial allgemein (Nägel, Schrauben, Platten, Drähte), Gelenkersatz	Cefazolin, Cefuroxim	Clindamycin, Vancomycin

Diese Version vom 18.05.2022 wurde nach dem Erscheinen der gedruckten Fassung korrigiert. In den Take-Home-Messages wurde unter dem ersten Punkt «Gelenkprotheseninfektion» zu «Gelenkprothesenimplantation» korrigiert. Wir entschuldigen uns für den in der Printversion vorhandenen Druckfehler.

Tabelle 1b: Applikationsart und Dosierung zur antimikrobiellen Prophylaxe (1. Dosis) bei orthopädischen Eingriffen (adaptiert von [1, 2]).

Antimikrobielle Substanz	Infusionsdauer	Empfohlene Initialdosis
Cefazolin	Kurzinfusion ^a	2 g (≥120 kg: 3 g) ^b
Cefuroxim	Kurzinfusion ^a	1,5 g (≥120 kg: 3 g) ^c
Clindamycin	Infusion über 30 min	600 mg (>80 kg: 900 mg)
Vancomycin	Infusion über 60–90 min ^d	15 mg/kg, max. 2500 mg ^d

^a Kurzinfusion: Cefazolin oder Cefuroxim kann als Bolus (Infusionsdauer 3–5 min) oder über eine Infusionsdauer von 30 min verabreicht werden [20]. Die Bolusgabe sollte ≤30 min vor Schnitt erfolgen.
^b Dosisadaptation gemäss Gewicht basierend auf Empfehlungen von [13, 14]. SWISSNOSO empfiehlt Dosisadaptation bei >80 kg Körpergewicht (KG).
^c Dosisadaptation von Cefuroxim gemäss Gewicht extrapoliert von Empfehlung von Cefazolin.
^d Vancomycin: Die Infusionsdauer sollte 60 min nicht unterschreiten. Bei ≥1,5 g wird eine Infusionsdauer von ≥90 min empfohlen.

In der vorliegenden Publikation analysieren wir die Literatur und wissenschaftliche Evidenz zur systemischen, intravenösen AMP bei der Implantation von Gelenkprothesen und reflektieren die Empfehlungen und Meinungen der Expertengruppe «Infektionen» von Swiss Orthopaedics. Das Ziel dieses Konsensusdokumentes ist es, eine Empfehlung für den klinischen Alltag abzugeben. Diese sollte auch im Einklang mit den Zielsetzungen des Bundes («StAR»), der SWISSNOSO und der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) sein, den unnötigen Antibiotikaverbrauch auch im Rahmen der AMP im Fachgebiet der Orthopädie zu reduzieren. Wir verzichten bewusst auf Diskussionen über lokale AMP (z.B. mit antibiotikahaltigem Zement) und systemische AMP bei elektiver Tumorprothetik [5]. Bevor wir in die Kerndiskussion («single dose» versus maximal 24 Stunden AMP) einsteigen, nehmen wir Stellung zu den im klinischen Alltag wichtigen Themen «Antibiotikasubstanzen» und «Verabreichungszeitpunkt» und weisen auf die Wichtigkeit hin, eine Penicillinallergie frühzeitig abzuklären.

Antibiotikasubstanzen und Dosis

Substanz

Die antibiotischen Substanzen der Wahl für die AMP bei Gelenkprothesenimplantation sind Cefazolin oder Cefuroxim. Die Empfehlung der Substanz ist *unabhängig* von der rektalen Kolonisation mit multiresistenten Keimen, Immunsuppression, Art der Prothese, Verwendung von Allografts oder vorbestehenden Liegedauer in einem Spital ([6], Supplemental Material in [7]). Bei *bestätigter* Penicillinallergie sind Clindamycin oder Vancomycin mögliche Alternativen (Tab. 1).

Dosis

Die Standarddosis beträgt 2 g Cefazolin oder 1,5 g Cefuroxim. Pharmakologische Überlegungen deuten darauf hin, dass die Gewebekonzentrationen nach Standarddosis von Cephalosporinen bei schwergewichtigen oder adipösen Patientinnen und Patienten ungenügend sein könnten [8–11]. Des Weiteren ist ein erhöhter Body Mass Index (BMI ≥35 kg/m²) ein Risikofaktor für eine postoperative Infektion [12]. Aufgrund dieses BMI-Risikofaktors, der pharmakokinetischen Modelle und minimalen Hemmkonzentrationen von Bakterien (die zum Hautmikrobiom gehören) wird bei Personen mit ≥120 kg Körpergewicht (KG) 3 g Cefazolin empfohlen [13, 14]. Ähnliche Überlegungen wurden für Cefuroxim durchgeführt [12, 15] und entsprechend auf die Dosisempfehlung (3 g) extrapoliert [16]. Einige Institutionen empfehlen eine Dosisanpassung ab 100 kg [16, 17], SWISSNOSO ab 80 kg KG [1, 2]. Auch wenn diese pharmakokinetischen Überlegungen sinnvoll sind, konnte bisher in klinischen Studien noch nicht bewiesen werden, dass eine Dosisverdoppelung der AMP zu einer Reduktion der postoperativen Infektionen führt [16, 17].

Tabelle 2: Dosierung und empfohlene Intervalle bis zur intraoperativen Dosiswiederholung der antimikrobiellen Prophylaxe (AMP) in Abhängigkeit der Nierenfunktion [1, 2].

Antimikrobielle Substanz	Halbwertszeit** bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion [h]	Empfohlenes Intervall für die Dosiswiederholung <i>intraoperativ*</i> (seit Beginn der präoperativen Dosis) [h]		
		CrCl >50 ml/min	CrCl 20–50 ml/min	CrCl <20 ml/min
Cefazolin	1,4	3	8	16
Cefuroxim	1–2	3–4	6	12
Clindamycin	1,5–3,5	6	6	6
Vancomycin	4–8	8	16	Keine Wiederholung

In der Praxis wird meist die via Kreatininwert errechnete Nierenfunktion, die eGFR (CKD-EPI) mit ml/min/1,73m² verwendet. Die Bestimmung des Cystatin-C-Wertes zur Einschätzung der Nierenfunktion kann in ausgewählten Fällen (extremes Körpergewicht) gegenüber der alleinigen Verwendung des Kreatininwerts von Vorteil sein [59].
^{*} Die Dosiswiederholung wird *nicht* gewichtsadaptiert verabreicht. ^{**} Daten aus compendium.ch; Dosiswiederholung nach 2x Halbwertszeit bei CrCl >50 ml/min empfohlen.
 Die *intraoperative* Dosiswiederholung ist nur bei grossem Blutverlust (>1500 ml) und langer Operationsdauer (z.B. >2 h bei Cefuroxim oder Cefazolin) indiziert. Die hiesige Tabelle gilt nicht für die postoperative Anwendung von AMP.
 CrCl: Kreatininclearance. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; h: Stunden.

Verabreichungszeitpunkt

Der Verabreichungszeitpunkt von Cephalosporinen und Clindamycin ist 30 bis maximal 60 Minuten vor Inzision [1, 2, 18, 19]. Cefazolin oder Cefuroxim kann als Bolus (Infusionsdauer 3–5 Minuten) oder alternativ über eine Infusionsdauer von 30 Minuten verabreicht werden [20]. Wenn Cephalosporine als Bolus appliziert werden, empfehlen wir die Gabe innerhalb von maximal 30 Minuten vor Schnitt, um das Zeitintervall zwischen Verabreichung und Schnitt (und vor allem Wundverschluss) nicht zu strecken.

Der Beginn der Vancomycingabe sollte wegen der verlängerten Infusionszeit innerhalb von 120 Minuten vor Schnitt stattfinden. Die Infusionsdauer sollte 60 Minuten nicht unterschreiten. Bei $\geq 1,5$ g wird eine Infusionsdauer von ≥ 90 Minuten empfohlen.

Eine grosse Bandbreite des Verabreichungszeitpunktes sollte vermieden werden. Präoperative Checklisten-Systeme, definierte Kommunikationsschritte in der Operationsvorbereitung, regelmässige Evaluation der eigenen Praktiken und entsprechende Berichterstattung erhöhen die Compliance für den optimalen Verabreichungszeitpunkt der AMP [21–23].

Dosiswiederholung

Tabelle 2 illustriert die AMP-Dosierung und empfohlenen Intervalle bis zur *intraoperativen* Wiederholung in Abhängigkeit der Nierenfunktion. Die intraoperative Dosiswiederholung ist nur bei grossem Blutverlust (>1500 ml) und langer Operationsdauer (z.B. >3 Stunden bei Cefuroxim oder Cefazolin) indiziert.

Die Dosiswiederholung wird *nicht* gewichtsadaptiert verabreicht. Institutionen, die die AMP postoperativ für maximal 24 Stunden bei normaler Nierenfunktion anwenden, wiederholen die Cefazolingabe alle 6 Stunden (d.h. 1 Dosis präoperativ und 3 Dosen postoperativ) oder die Cefuroximgabe alle 8 Stunden (d.h. 1 Dosis präoperativ und 2 Dosen postoperativ, auch «triple dose» genannt).

Penicillinallergie vor elektiver Operation evaluieren oder abklären lassen

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, die eine Penicillinallergie erwähnen, vertragen Penicilline ohne Probleme und haben keine Allergie [24, 25]. Die Inzidenz der bestätigten Penicillinallergie ist $<3\%$. Die mögliche Kreuzreaktion zwischen Penicillinen und Cephalosporinen (bei bestätigter Penicillinallergie) wird auf höchstens 2% geschätzt [24, 26, 27]. Die elektive Gelenkprothesenimplantation ist keine Notfall-

operation, sodass genügend Zeit für eine sorgfältige Einschätzung der Allergiesituation oder (falls notwendig) allergologische Abklärung bleibt. Ungünstig sind Situationen, bei denen man unmittelbar nach Spitaleintritt für diese elektiven Eingriffe (oder gar erst vor Schnitt [!]) erfährt, dass eine mögliche Penicillinallergie im Raum steht.

Bezüglich der Anamnese, Befunde und Abklärungsschritte bei Äusserung einer Penicillinallergie verweisen wir auf den Übersichtsartikel im *Swiss Medical Forum* zum Thema Penicillinallergie [28]. Zur Einschätzung der Allergiesituation wird auf einen kleinen Fragekatalog (6 Fragen) und – basierend auf den Antworten – auf die Kategorisierung gemäss den Antibiotikarichtlinien des Universitätsspital Zürich verwiesen (Tab. 3, [29]).

Wichtig zu erwähnen ist auch, dass die Infektionsrate nach Implantation einer Gelenkprothese bei der Gabe einer alternativen AMP aufgrund einer vermeintlichen Penicillinallergie signifikant höher ist als bei der Gabe von Cephalosporinen [30]. Schliesslich ist es auch für zukünftige Indikationen einer Antibiotikatherapie für Patientin/Patient und Ärztin/Arzt relevant, eine mögliche oder wahrscheinliche Penicillinallergie bei einer/m Spezialisten respektive Allergologin/en abklären zu lassen.

Evidenz für eine Antibiotikaprophylaxe: erste RCT vor über 40 Jahren

In einer multizentrisch doppelblind randomisierten Studie (RCT) untersuchten Hill et al. [31] den Effekt der AMP bei elektiven Hüftgelenksimplantationen. In dieser von 1975–1978 durchgeführten Studie wurden 2137 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (1067 in der Placebo-, 1070 in der AMP-Gruppe). In der Versuchsgruppe wurde Cefazolin 1 g intravenös perioperativ im Rahmen der Anästhesieeinleitung begonnen und 6-stündlich für 5 Tage fortgeführt. Hüftprotheseninfektionen (in der Publikation definiert als Abszess, Sepsis oder tödliche Infektion) traten bei 0,9% in der AMP- und bei 3,3% in der Placebo-Gruppe auf ($P < 0,001$) [31]. Die Studie stellt einen historischen Meilenstein in der Effektivität der AMP bei der Implantation von Gelenkprothesen dar. In den letzten vier Jahrzehnten haben verschiedene Studien die Wirkung der AMP in der Infektionsprävention mit einer kürzeren Verabreichungsdauer untersucht (siehe nächster Abschnitt). Diese konnten zeigen, dass eine AMP von ≤ 24 Stunden gleich effektiv war wie >24 Stunden [32, 33]. Nun stellt sich die Frage, ob in der elektiven Gelenkprothetik – unter Einbezug der ganzen Palette von Präventionsmassnahmen – eine Einzeldosis AMP gleich wirksam ist wie die Fortführung der AMP für maximal 24 Stunden.

Tabelle 3: Vorgehen bei Verdacht auf Penicillin- respektive Betalaktam-Allergie (aus: Initiale antimikrobielle Therapie. [https://www.usz.ch/fachbereich/infektiologie/ueber-uns/bestellen-sie-unsere-antibiotikarichtlinien/]. © Infektiologie/Spitalhygiene und Allergologie, Universitätsspital Zürich. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Die Beurteilung, ob eine Allergie gegen bestimmte Antibiotika vorliegt, stützt sich weitgehend auf die Anamnese. Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Welches Medikament (Markenname) wurde auf welchem Weg (peroral, parenteral) eingenommen?
2. Welche Symptome traten auf? Unterscheide Allergie vs. Unverträglichkeit. Hier präzise fragen bezüglich Exanthem, Urtikaria, Quincke-Ödem, blasigen Veränderungen, Schleimhautbeteiligung, hämodynamischen Veränderungen, Anaphylaxie, Atembeschwerden und Schock.
3. Wann (ungefähres Datum, Jahr) trat die als Allergie interpretierte Reaktion auf?
4. Wie rasch nach Beginn der Therapie traten die ersten Symptome auf (Stunden, Tage, Wochen)?
5. Wurden seither wieder Antibiotika eingenommen, ohne dass eine allergische Reaktion aufgetreten wäre? Welches Medikament?
6. Wurde eine allergologische Abklärung durchgeführt (Hautteste, spez. IgE; Provokationen etc: Allergiepass vorhanden)?

Einschätzung der Allergiesituation

Fragliche Allergie (Kategorie A)	Angaben bezüglich Medikament, Einnahmeart und -zeitpunkt sowie Art der Reaktion nur vage; Schilderung von vorwiegend gastrointestinalen Symptomen
Allergie möglich, nicht schwerwiegend (Kategorie B)	Angabe eines generalisierten oder fokalen Exanthems Keine Hinweise für Histaminfreisetzung (Urtikaria, Quincke-Ödem) Keine Blasenbildung oder Schleimhautbeteiligung Keine Auswirkungen auf Atem- oder Kreislauffunktion
Allergie wahrscheinlich und potentiell schwerwiegend (Kategorie C)	Angabe eines der folgenden Symptome in klarem Zusammenhang mit der Verwendung eines Penicillin-/Betalaktam-Präparates: Lokales oder generalisiertes Quincke-Ödem Urtikaria oder Exanthem innert weniger Stunden Blasenbildung und/oder Schleimhautbefall Respiratorische oder hämodynamische Störungen

Konsequenzen aus der Allergieanamnese

Kategorie A (fragliche Allergie)	Penicillinpräparate oder andere Betalaktam-Antibiotika können eingesetzt werden.
Kategorie B* (nicht schwerwiegend)	Falls die beschriebene Reaktion mit einem Penicillinderivat auftrat, Einsatz eines Cephalosporins oder Carbapenems möglich bzw. vice versa (insbesondere beim Vorliegen einer negativen Allergietestung). Erneute Exantheme (in 20–30%) symptomatisch therapieren, Allergieabklärung im Verlauf erwägen.
Kategorie C* (potentiell schwerwiegend)	Primär keine Betalaktam-Antibiotika verwenden; Allergieabklärung

* Bei Unsicherheiten in der Beurteilung einer möglichen Allergie sollte eine allergologische Abklärung erwogen werden respektive erfolgen.

«Single dose» versus maximal 24 Stunden AMP: die Datenlage

Aufwendig durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen untersuchten den Effekt der AMP bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen (einschliesslich Orthopädie und Traumatologie) und konnten die Überlegenheit der Mehrfachdosen respektive der postoperativen Weiterführung der AMP gegenüber der Einzeldosis *nicht* beweisen [34, 35]. Fokussiert auf die Gelenkprothetik haben ebenfalls systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen die AMP-Effektivität verschiedener Substanzen und unterschiedlicher Verabreichungsdauer zusammengefasst [32, 33]. Die Frage «Einzeldosis versus maximal 24 Stunden AMP» konnte trotz sorgfältiger Aufarbeitung statistisch nicht beantwortet werden. Analysen schliessen unter anderem Vergleiche mit unterschiedlichen Antibiotikasubstanzen (z.B. Cephalosporine versus Glykopeptide [36–38]), heterogene Gruppen (Gelenkprothesenimplantationen und verschiedene Frakturversorgungen [39, 40]) oder Studien mit ungenügendem Follow-up ein [36]. Die Infektionsraten nach

operativer Frakturversorgung sind in der Regel höher als jene nach elektiver Gelenkprothesenimplantation. Eine weitere Limitation ist die zum Teil fehlende Stratifizierung nach Risikogruppen. Einige der Risikofaktoren für eine Gelenkprotheseninfektion wurden erst durch Studien in den letzten 10–20 Jahren identifiziert [41, 42]. Schliesslich ist die Definition für eine Gelenkprotheseninfektion nicht in allen Studien kohärent (falls angegeben). Diese Limitationen erschweren, die Beantwortung der Frage «Einzeldosis versus maximal 24 Stunden AMP» auf einen Nenner zu bringen (siehe auch Abschnitt «Statistische Überlegungen»).

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über Arbeiten, die die Infektionsraten nach elektiver Gelenkprothesenimplantation bei «single dose» versus maximal 24-Stunden-Gabe mit der gleichen antibiotischen Substanzkategorie gegeneinander verglichen haben. Diese Arbeiten zeigen Folgendes: 1. Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die genau diese Frage als primäres Untersuchungsziel beantwortet, wurde seit der Publikation von Wymenga et al. nicht mehr durchgeführt (2651 Hüft- und Kniegelenkprothesenimplantation von 1986–1988 [43, 44]). 2. Die verfügbaren Studien

Tabelle 4: Single-Dose-Antibiotikaprophylaxe versus prä- und postoperative Antibiotikagaben (gleiche Substanzkategorie).

Referenz	Publ.	Land	Design	Enroll.	N	Vergleich	Antibiotika	Follow-up	SSI/PJI SD v 24 h	P
[60]	1986	USA	RCT	1980–1982	211 THA/TKA (103 vs. 108)*	SD vs. 48 h	Nafcillin oder Cefazolin 1 g SD vs. 6-stündlich	6 Wochen + 1 Jahr	0% vs. 0%	ns
[43], [44]	1991, 1992	Niederlande	RCT	1986–1988	2651 THA/TKA (1327 vs. 1324)	SD vs. 24 h	Cefuroxim 1,5 g SD vs. 1,5 g + 750 mg 8-stündlich	13 Monate (mean)	0,83% vs. 0,45%	0,2
[61]	2003	Hongkong	Retro CS	1991–1999	1367 TKA/THA (1152 vs. 215)	SD vs. 3 Dosen	Cefazolin 1 g SD vs. Cefuroxim (3× 750 mg)	2 Jahre	1,0% vs. 1,4%	0,7
[62]	2007	Niederlande	Prosp CS	2000–2002	1457 THA (649 vs. 808)*	SD vs. ≤24 h	Verschiedene Substanzen; Cefazolin in 49,3%	30 Tage + 1 Jahr	2,4% vs. 3,2%	ns
[47]	2019	USA	Retro CS	2006–2017	20682 TKA/THA (4523 vs. 16159)	SD vs. 24 h	Cefazolin 15 mg/kg KG oder Vancomycin 1 g SD vs. 3 Dosen Cefazolin oder 2 Dosen Vancomycin	1 Jahr	0,60% vs. 0,88%	ns

Publ.: Jahr der Veröffentlichung; Enroll.: «enrollment», Zeitperiode, die für die Studie berücksichtigt wurde; N: Anzahl eingeschlossenen Patient:innen; SSI/PJI: «surgical site infection / periprosthetic joint infection»; SD: «single dose»; RCT: «randomized controlled trial»; Retro CS: «retrospective cohort study»; Prosp CS: «prospective cohort study»; THA/TKA: «total hip arthroplasty / total knee arthroplasty»; KG: Körpergewicht; h: Stunden; d: Tage; ns: «non-significant».
 * Zahlen aus Publikation extrahiert.

(mit zum Teil mehreren tausend eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Infektionsrate, wenn «single dose» mit 24 Stunden AMP verglichen wurde. 3. Falls es überhaupt einen Unterschied in der Infektionsrate «gäbe», müsste dieser – aufgrund der vorangegangenen Schlussfolgerung – sehr klein sein (<0,5%). Oder anders ausgedrückt, es ist eine sehr hohe Fallzahl notwendig, um diesen Unterschied oder eben fehlenden Unterschied zu beweisen (siehe Abschnitt «Statistische Überlegungen»). Somit lässt sich zur Datenlage sagen, dass die veröffentlichten Studien keine RCT sind oder die Stichprobengrößen in den jeweiligen Studien zu klein sind, um die Frage mit einem Level IA beantworten zu können.

Die Expertengruppe ist bestrebt, dennoch eine Empfehlung abzugeben, um der Heterogenität der AMP-Gabe in der orthopädischen Praxis entgegenzuwirken. Deshalb werden in den nächsten Abschnitten a) zwei Studien mit grosser Stichprobengrösse etwas genauer unter die Lupe genommen, b) statistische Überlegungen ausgeführt und c) Nachteile bei unnötigem Antibiotikaverbrauch illustriert.

Zwei Studien mit grosser Stichprobengrösse

Tabelle 5 stellt die wichtigsten Parameter dieser beiden Studien einander gegenüber. Diese beiden Studien wurden für diese Diskussion ausgewählt, weil sie von Befürwortern und Gegnern der «single dose»-AMP häufig zitiert werden.

Norwegische Registerstudie

Engesæter et al. [45] untersuchten retrospektiv im norwegischen Gelenkprothesenregister den Effekt der

AMP (und von Antibiotika im Knochenzement) in Assoziation zur Revisionsrate bei 22170 primären Hüftprothesenimplantationen (1987–2001). Von 1987–1989 wurde hauptsächlich eine Einzeldosis-AMP verabreicht. Von 1995–2001 nahm die Anzahl der Operation mit 3 Dosen AMP stark zu, während jene Operationen mit Einzeldosis oder 2 Dosen AMP abnahmen. Die Gründe für diesen Trendwechsel in den 1990er Jahren werden nicht aufgeführt. Als AMP-Substanz wurde ein Cephalosporin (Cefalotin oder Cefuroxim) in 86% der Fälle verabreicht. Mit Registerdaten kann kein direkter Vergleich von zwei AMP-Schemata gezogen werden, es können Risikofaktoren in Assoziation mit einem Endpunkt berechnet werden. Im Cox-Modell wurden die Variablen Geschlecht, Alter, Zement- und Prothesentyp, Ventilation im Operationssaal und Dauer der Operation angepasst, nicht aber die Variable «Zeitperiode der Operation» (z.B. Implantation vor und nach 1995). Bei der Studienanalyse («time to event», Kaplan-Meier-Survival-Analyse) kann nicht beurteilt werden, ob eine Assoziation zwischen Revisionsrate und Implantationsjahr besteht (z.B. höhere Revisionsraten bei Implantation in früheren Zeitperioden). Der Endpunkt wurde als 10-Jahres-Revisionsrate definiert, in Assoziation mit a) allen Gründen für eine Revision (3,2%), b) aseptischer Lockerung (1,9%) oder c) Infektion als Grund für eine Revision (0,5%). Um das relative Risiko (RR) für eine Revision in Assoziation zur systemischen AMP zu berechnen, wurden 35% der Prothesen ausgeschlossen (Studienpopulation = 14465) und 4 Dosen AMP als Referenzwert genommen. Operationen mit 1 Dosis, 2 Dosen oder 3 Dosen AMP hatten im Vergleich zu 4 Dosen AMP ein höheres RR für eine Revision («alle Gründe»). Operationen mit 1 Dosis und 2 Dosen AMP hatten ein relativ höheres Risiko für eine aseptische Lockerung. Die totale Infektionsrate bei der Studienpopulation war

Tabelle 5: Zwei Studien mit grosser Stichprobengrösse, die die Wirksamkeit der antimikrobiellen Prophylaxe (AMP) in der Infektprävention untersuchten.

Charakteristika	Engesaeter et al. [45]	Tan et al. [47]
Land	Norwegen	USA / Philadelphia
Veröffentlichung	2003	2019
Einschlussjahre	1987–2001	2006–2017
Studiendesign	Retrospektive Registeranalyse	Retrospektive Kohorte
Prothese	Primäre Hüftprothesen	Primäre Hüft- und Knieprothese
Infektdefinition	Fehlt	MSIS Criteria 2011 [63]
Infektendpunkt	Zeitlich nicht definiert (Revision aufgrund Infekt)	Protheseninfekt innerhalb eines Jahres
Studienpopulation	22 170 Hüftprothesen	20 682 Prothesen: – 11 353 Hüftprothesen – 9 329 Knieprothesen
Totale Infektionsrate	0,46% (102/22 170)	0,82% (169/20 682)
Vergleichsgruppen	1–4 Dosen AMP 2 Tage AMP 3 Tage AMP	1 Dosis vs. 24-Stunden-AMP
In Analyse eingeschlossen	14 465 Hüftprothesen	20 682 Hüft- und Knieprothesen
Infektionsrate bei Einzeldosis-AMP	0,35% (5/14 24)	0,60% (27/4 523)
Infektionsrate bei mehreren Dosen AMP	2 Dosen 0,67% (18/2 680) 3 Dosen 0,27% (15/5 522) 4 Dosen 0,09% (2/2 194) 2 Tage 0,31% (6/1 928) 3 Tage 0 (0/717)	0,88% (142/16 159)
Statistische Methoden	– Endpunkt 10-Jahres-Revisionrate – Kaplan-Meier-Methode – Cox-Regressionsmodell	– Multivariate logistische Regression – Propensity Score Matching aufgrund eines präoperativen Risiko-Scores
Resultate	Relatives Risiko für 10-Jahres-Revision aufgrund Infektion bei 4 Dosen als Referenzwert: – 1 Dosis 4,2 (95% CI 0,8 – 21,7), P = 0,09 – 2 Dosen 6,8 (95% CI 1,6 – 29,3), P = 0,01 – 3 Dosen 2,7 (95% CI 0,6 – 12,0), P = 0,19 – 4 Dosen = Referenzwert – 2 Tage 2,6 (95% CI 0,5–12,9), P = 0,25	Adjusted Odds Ratio für Infekt: – Univariate 0,745 (95% CI 0,48–1,15), P = 0,18 – Multivariate 0,755 (95% CI 0,49–1,16), P = 0,20 – Nach Propensity Score Match 0,746 (95% CI 0,44–1,27), P = 0,28

CI: Konfidenzintervall; MSIS: MusculoSkeletal Infection Society.

0,32% (46/14 465), bei der Gabe einer Einzeldosis AMP 0,3%, bei 2 Dosen 0,67%, bei 3 Dosen 0,27% und bei 4 Dosen 0,09% (Referenzwert). Im Vergleich zu 4 Dosen AMP waren Operationen mit 2 Dosen, nicht aber mit 1 Dosis oder 3 Dosen, mit einem erhöhten RR für eine Revision assoziiert (RR 6,8, 95% CI [Konfidenzintervall] 1,6–29,3, P = 0,01). Zum einen zeigen die Zahlen, dass die Unterschiede zwischen 0,35% (1 Dosis AMP), 0,27% (3 Dosen AMP) und 0,09% (4 Dosen AMP) statistisch nicht signifikant sind, zum anderen ist es unklar, wieso gerade 2 Dosen AMP eine erhöhte Infektionsrate von 0,67% haben. Der Zeitpunkt der Infektionsdetektion wurde in der Veröffentlichung nicht angegeben, sodass nicht zwischen exogener oder hämatogener Genese unterschieden werden kann. Aufgrund dieser Arbeit empfiehlt die norwegische Leitlinie die Gabe von Cefalotin 2 g präoperativ und die postoperative Fortführung alle 6 Stunden über 24 Stunden (d.h. 3 Dosen postoperativ, total 4 Dosen) [46].

Retrospektive Kohortenstudie aus den USA

In einer retrospektiven Kohortenanalyse untersuchten Tan et al. [47] die präventive Wirkung der AMP bezüglich Infektionen bei 20 682 primären Knie- und Hüftgelenkprothesen, die von 2006–2017 am Rothman Institute (Philadelphia, USA) implantiert wurden. Als Substanzen wurden Cefazolin oder Vancomycin verabreicht, 4 523 Patientinnen und Patienten erhielten eine Einzeldosis, 16 159 mehrere Dosen AMP. Nach einem Jahr war die Infektionsrate vergleichbar (0,60 versus 0,88%). Sowohl in der Univariate- als auch in der Multivariate-Analyse war die Einzeldosis nicht mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. Die Vergleichsgruppen zeigten signifikante Unterschiede in verschiedenen demographischen Variablen und Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten, ASA- [«American Society of Anesthesiologists»]-Score, Hospitalisationsdauer). Dies spricht für ein gewisses Selektionsbias für «single dose»-AMP innerhalb der Institution (d.h. Gesündere

wurden mit «single dose»-AMP behandelt). Die Autorinnen und Autoren wendeten Propensity-Score-Matching für präoperative Risikofaktoren an, um diese Störvariablen (Confounders) zu kontrollieren. Auch nach diesen Analysen war kein statistischer Unterschied in der Infektionsrate sichtbar.

Statistische Überlegungen

Die zitierten Studien haben methodologische Schwächen für eine Level-IA-Evidenz. Um in einer randomisierten Studie zeigen zu können, dass die AMP als «single dose» gegenüber einer 24-Stunden-Gabe nicht unterlegen ist, wird eine Stichprobengrösse («sample size») von 14 000 Gelenkprothesenimplantationen pro Untersuchungsarm benötigt [32, 33]. Die Rekrutierung von 28 000 Studienteilnehmenden für eine RCT dürfte sich, unter Berücksichtigung der verständlichen Angst vor einer Gelenkprotheseninfektion (und den damit verbundenen Komplikationen und Studienkosten), nicht einfach gestalten. Falls es einen statistischen Unterschied in der Infektionsprävention zwischen Einzeldosis und 24-Stunden-Gabe der AMP gibt, kann angenommen werden, dass dieser absolut $<0,5\%$ ist. In der Metaanalyse von Siddiqi et al. [32] war die Infektrate von Einzeldosis versus postoperativ fortgeführte AMP ähnlich (1,5% [96 von 6620] und 1,7% [149 von 8615], $P = 0,75$). Der insgesamt gepoolte AMP-Effekt in der Metaanalyse war 0,96 (95% CI, 0,73–1,26). Das Konfidenzintervall bedeutet, dass eine relative Risikoreduktion bis zu 27% oder 26% mit einer Einzeldosis oder mit mehreren Dosen AMP erreicht werden kann. Anders ausgedrückt, mathematisch-theoretisch könnte eine relative Risikoreduktion von circa 25–30% von einem AMP-Regime im Vergleich zum Kontrollregime vorliegen. Dies wiederum benötigt eine Studie mit 12 000 Studienteilnehmenden pro Arm (respektive 24 000 total), um einen Unterschied zu beweisen. In absoluten Zahlen bedeutet dies schematisch gerechnet eine Reduktion von drei Infektionen pro 1000 (0,3%) Gelenkprothesenimplantationen mit einem AMP-Schema im Vergleich zum Kontrollschema bei einer durchschnittlichen Infektionsrate von 1% (d.h. Reduktion von 1,0% zu 0,7%). Diese schematische Berechnung berücksichtigt nicht alle Risikofaktoren für eine Gelenkprotheseninfektion (Hygienemassnahmen, prä-, intra- und postoperative Faktoren sowie Patientencharakteristika [41, 42]), die in den beiden Vergleichsgruppen gleichmässig verteilt sein müssen. Viele Institutionen in der Schweiz haben eine Infektionsrate $<1\%$ oder sogar $<0,5\%$ nach Gelenkprothesenimplantation [48], das heisst mindestens 0,5–1% niedriger als in der oben aufgeführten Berechnung von Siddiqi et al. [32] (was

sich wiederum auf eine noch höhere Stichprobenzahl auswirkt). Eine weitere Herausforderung in einer solchen Studie ist die mikrobiologische Definition des Endpunktes Gelenkprotheseninfektion. Zwischen 30–50% der verantwortlichen Erreger sind nicht empfindlich auf die AMP, die bei der Indexoperation gegeben wurde ([6], Supplemental Material in [7]). Das heisst, das mikrobiologische Präventionspotential einer AMP betrifft maximal die Hälfte bis Zweidrittel aller Gelenkprotheseninfektionen und nur jene, die in der perioperativen Phase erworben werden. Keine Studie konnte bisher beweisen, dass diese Proportion mit einer anderen Substanz oder erweiterten AMP verbessert werden kann. Schliesslich bestehen zwischen den internationalen Gesellschaften (z.B. «Infectious Diseases Society of America» [IDSA; 49], «MusculoSkeletal Infection Society» [MSIS; 50] und «European Bone and Joint Infection Society» [EBJIS; 51]) Differenzen über die beste Definition einer Gelenkprotheseninfektion. Zwar können die Sensitivitäts- und Spezifitätsdefizite einer Infektdefinition auf die Resultate einer noch durchzuführenden RCT statistisch aufgerechnet werden, sie vermindern aber in der Regel die Anzahl zu vergleichender Infektfälle, was sich wiederum auf die Aussagekraft der Resultate auswirkt. Diese statistischen Überlegungen und Argumente illustrieren die Schwierigkeit, eine RCT mit Aussagekraft für ein Level-IA durchzuführen. In der Schweiz werden pro Jahr rund 22 000 primäre Hüft- und 18 000 Knieprothesen implantiert. Zusätzlich werden circa je 2700 Revisionshüft- und Revisionsknieprothesen implantiert [48]. Diese Zahlen (ca. 45 400 Gelenkprothesenoperationen) weisen auch auf das Potenzial, den unnötigen Antibiotikaverbrauch in der AMP zu reduzieren. Schematisch gerechnet beträgt die Differenz zwischen Einzeldosis und 24-Stunden-Gabe der AMP über 90 000 Dosen Cefuroxim oder über 136 000 Dosen Cefazolin pro Jahr.

Antibiotikaassoziierte unerwünschte Nebenwirkungen bei prolongierter AMP

Die verlängerte Gabe im Rahmen der AMP ist mit einer Resistenzbildung der Hautflora assoziiert [52]. Sie geht ebenfalls mit einer akuten Nierenschädigung (besonders beim Einsatz von Vancomycin als AMP [47, 53]), gehäuftem Auftreten von *Clostridioides-difficile*-Infektionen [53, 54], längerem Spitalaufenthalt [47] und erhöhten Kosten einher [55]. Auch wenn die Daten zum Teil aus anderen chirurgischen Fächern und von Vergleichsanalysen ≤ 24 Stunden versus >24 Stunden AMP stammen (und nicht von «single dose» versus 24 Stunden AMP), zeigen sie auf, wie innerhalb kurzer

Zeit mit wenigen Dosen ein relevanter mikrobiologischer, klinischer und finanzieller Kollateralschaden verursacht werden kann.

Empfehlungen von internationalen Institutionen und Gesellschaften

Verschiedene Gesellschaften lassen die explizite Frage «Einzeldosis versus 24 Stunden» der AMP offen (u.a. «British Orthopaedic Association» [BOA], «American Academy of Orthopaedic Surgeons» [AAOS], «The National Institute for Health and Care Excellence» [UK NICE], zusammengefasst in [56]). Die «Centers for Disease Control» (CDC) hingegen empfehlen in ihrer Publikation von 2017 explizit, bei Gelenkprothesenimplantation die AMP nach Wundverschluss *nicht* weiterzuführen [57].

Einzeldosis: Pro- und Contra-Argumente aus der Expertengruppe Infektionen

Argumente gegen Einzeldosis: Bisher konnte noch keine RCT mit Level-IA-Evidenz zeigen, dass die Single-Dose-Verabreichung gleich wirksam ist wie die 24-Stunden-Gabe der AMP [58].

Argumente für Einzeldosis: RCT mit über 1000 Patientinnen und Patienten pro Arm konnten keinen Unterschied zwischen der Einzeldosis und der 24-Stunden-Gabe der AMP zeigen. Das bedeutet, dass die Risikoreduktion – falls es denn einen statistischen Unterschied «gäbe» – so gering ist, dass Studien mit 12 000–14 000 Personen pro Arm (respektive 24 000–28 000 total) notwendig sind. In diesem statistischen Bereich ist es im klinischen Alltag nicht möglich, die

Risikoreduktion *nur* auf die AMP zurückzuführen, da multiple andere Risikofaktoren für eine Infektion vorliegen können. Wie bereits erwähnt, ist die AMP nur *ein* Faktor von mehreren Präventionsmassnahmen. Die Aussagekraft der Resultate einer solchen Studie wären limitiert, auch unter Berücksichtigung der (mikrobiologischen) Endpunktdefinition. Dem unklaren respektive nicht zu beweisenden Benefit der verlängerten AMP steht die Anzahl unnötiger Dosen Antibiotika pro Jahr gegenüber. Diese sind wiederum mit Resistenzbildung, Nierenschädigung, *Clostridiales-difficile*-Infektionen, verlängerter Hospitalisation und Kosten assoziiert.

Fazit der Expertengruppe Infektionen

Die AMP bei Gelenkprothesenimplantation wird empfohlen. Bei langer Operationsdauer oder hohem Blutverlust ist eine *intraoperative* Dosiswiederholung empfohlen. In den letzten 50 Jahren konnte keine prospektive Studie zeigen, dass 3 Dosen Cefuroxim 1,5 g oder 4 Dosen Cefazolin 2 g einer Einzeldosis AMP überlegen sind respektive dass eine Einzeldosis der postoperativen Fortführung der AMP unterlegen ist. Die Durchführung einer solchen Studie wäre aufgrund der notwendigen Stichprobengrösse sehr aufwendig und die Aussagekraft der Resultate aufgrund der multiplen Risikofaktoren für eine Infektion limitiert. Zahlreiche prä- und perioperative Infektionspräventionsmassnahmen haben in den letzten Jahrzehnten an Wichtigkeit gewonnen und die AMP ist nur *eine* dieser Massnahmen. Der auf verschiedenen Ebenen entstehende Kollateralschaden durch den unnötigen Antibiotikaverbrauch ist evident und muss vermieden werden. Die überwiegende Mehrheit der Expertengruppe (13 von 14 Mitglieder) empfiehlt eine *Einzeldosis* AMP vor Gelenkprothesenimplantation und dass die AMP postoperativ *nicht* weitergeführt wird.

Verdankung

Wir danken Frau Dr. med. Katinka Wetzel für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Wir danken SwissNoso und der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie für die Unterstützung des Inhaltes dieses Dokumentes.

Disclosure Statement

Das vollständige Disclosure Statement finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09084>.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09084>.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Parham Sendi
Institut für Infektions-
krankheiten
Universität Bern
Friedbühlstrasse 51
CH-3001 Bern
parham.sendi[at]
ifk.unibe.ch

Take-Home-Messages

- Vor einer elektiven Gelenkprothesenimplantation muss eine angebliche Penicillinallergie evaluiert und falls notwendig spezialfachärztlich abgeklärt werden.
- Es gibt keine Evidenz, dass eine Einzeldosis-Antibiotikaphylaxe Mehrfachdosierungen unterlegen ist, und es gibt keine Evidenz, dass die Fortführung der Antibiotikaphylaxe für maximal 24 Stunden einer Einzeldosis überlegen ist.
- Die überwiegende Mehrheit der Expertengruppe (13 von 14 Mitgliedern) empfiehlt eine Einzeldosis-Antibiotikaphylaxe bei elektiver Gelenkprothesenimplantation.