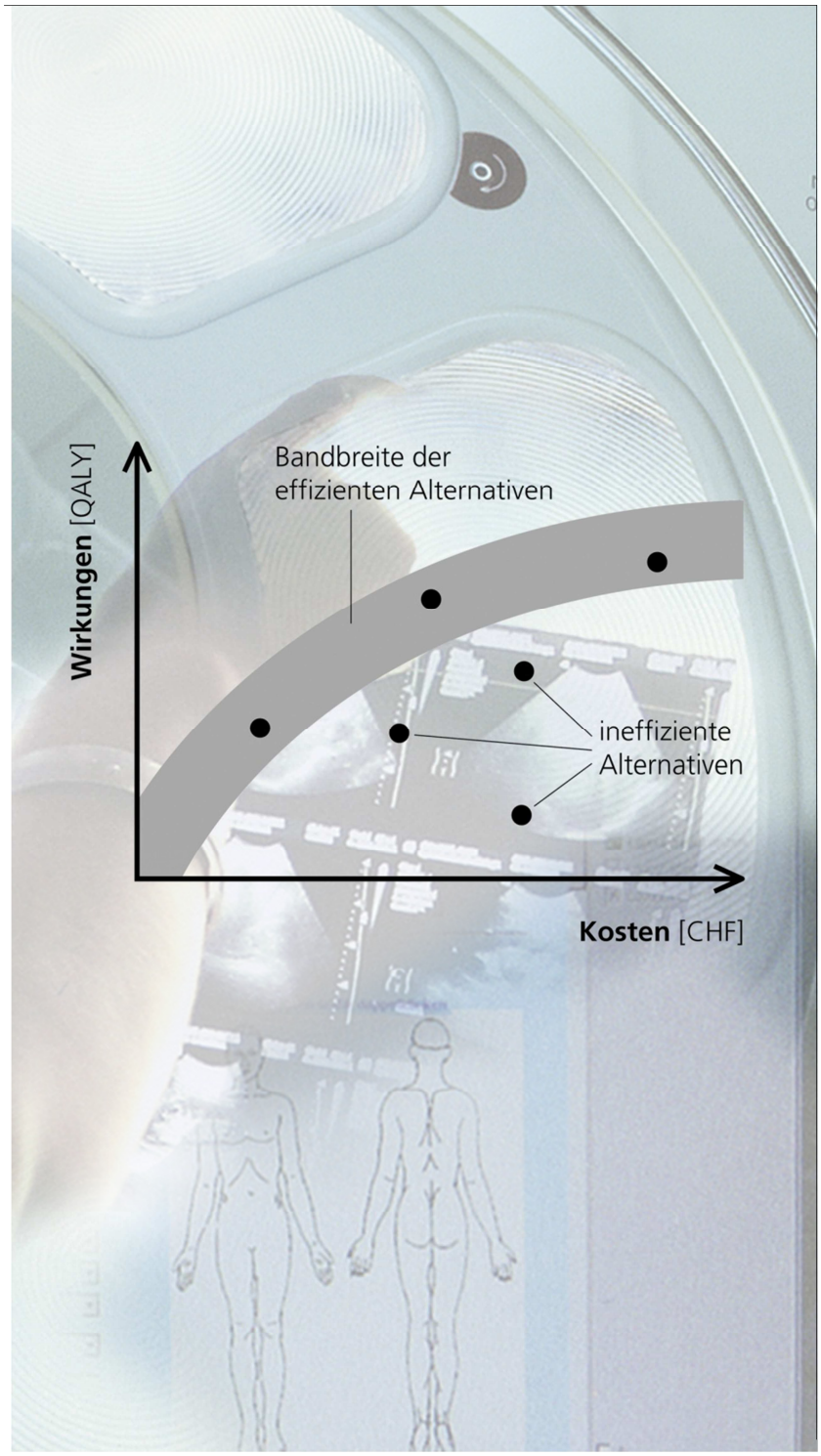
Gesundheitsdirektorenkonferenz GDK

Antibiotikaprophylaxe bei der elektiven Chirurgie der Inguinalhernien

Bericht vom 27. Januar 2011



medical board

Kurzfassung

Die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe zur Vermeidung von postoperativen Wundinfektionen ist bei sogenannten "sauberen" Eingriffen umstritten. Im vorliegenden Bericht wurde dieser Frage am Beispiel der Leistenhernienoperation nachgegangen und an Hand von 8 randomisierten Studien beurteilt. Wundinfektionen treten unter der Antibiotikaprophylaxe ungefähr halb so häufig auf wie bei Unterlassen der Prophylaxe (Odds-Ratio 0.56, 95% Konfidenzintervall 0.34 - 0.92). Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis einer Prophylaxe mit einer Einmalgabe eines Cephalosporins der ersten oder zweiten Generation ist insbesondere wegen der geringen Medikamentenkosten mit CHF 19'000.- pro QALY günstig. Werden andere Medikamente oder Mehrfachgaben angewendet, verschlechtert sich das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis erheblich und wird sehr ungünstig. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei Patientinnen und Patienten ohne weitere Risikofaktoren das Auftreten einer Infektion sehr selten ist: es müssen 226 Patienten behandelt werden, um eine oberflächliche, und 394 Patienten behandelt werden, um eine tiefe Wundinfektion zu vermeiden. Bei Patienten mit Risikofaktoren müssen lediglich 23 Patienten zur Vermeidung einer Infektion behandelt werden. Zu berücksichtigen sind ferner die Risiken einer "flächendeckenden" Verwendung der Prophylaxe. Hierzu zählen die Möglichkeit einer (sehr seltenen) schweren allergischen Reaktion, der Beitrag zur Entwicklung von Antibiotikaresistenzen und die Schäden, die durch eine fehlerhafte Handhabung (z.B. Medikamentenverwechslungen) entstehen können. Schliesslich ist auch zu berücksichtigen, dass die durch eine postoperative Wundinfektion ausgelösten Schäden reversibel sind und zumeist innert weniger Tage geheilt werden können.

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

1. Bei Patientinnen und Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion ist bei der Operation einer Inguinalhernie, unabhängig von der Art des operativen Verfahrens, eine präoperative Antibiotikaprophylaxe nicht notwendig.

2. Bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion (z.B. hohes Alter, immunsupprimierende Bedingungen, schwere Begleiterkrankungen [ASA-Klasse > 2]) soll bei der Operation einer Inguinalhernie, unabhängig von der Art des operativen Verfahrens, eine präoperative Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden. Hierzu sollen vorzugsweise Präparate aus der Gruppe der Cephalosporine der ersten oder zweiten Generation in Form einer intravenösen, präoperativen Einmalgabe verwendet werden.

Vorwort

Das Medical Board ist ein von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängiges Gremium. Seine Aufgabe ist es, diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts zu analysieren. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel.

Das Medical Board besteht aus einem Expertenrat und einem Projektteam. Dem Expertenrat gehören die folgenden Personen an, welche die vier Aspekte Medizin, Ökonomie, Ethik und Recht vertreten:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, PhD, Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. für Klinische Epidemiologie , Universität Bern
- Peter Meier-Abt, Prof. für klinische Pharmakologie, Vizerektor Forschung & Nachwuchsförderung, Universität Basel
- Urs Metzger, Prof., em. Chefarzt Chirurgische Klinik und Medizinischer Direktor des Stadtspitals Triemli, Zürich
- Johannes Rüegg-Stürm, Prof. für Organizational Behavior, Universität St. Gallen
- Brigitte Tag, Prof. für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Das interdisziplinäre Projektteam besteht aus Vertretern der Arbeitsgemeinschaft Ernst Basler + Partner AG / Institut Dialog Ethik:

- Ernst Basler + Partner AG: Hans Bohnenblust, Patrik Hitz, Danielle Stettbacher und Christian Weber
- Institut Dialog Ethik: Max Baumann, Ruth Baumann-Hölzle, Christoph Cottier und Andreas U. Gerber

Der vorliegende Bericht "Antibiotikaprophylaxe bei der elektiven Chirurgie der Inguinalhernien" fasst die Beurteilung einer der Fragestellungen im Jahr 2010 zusammen. Er wurde im Zeitraum von Mai 2010 bis Januar 2011 erarbeitet. Die Recherchen und die inhaltliche Bearbeitung sowie die Formulierung des Berichts erfolgten primär durch das Projektteam. Der Bericht und die Empfehlungen wurden im Rahmen von drei Workshops des Medical Board diskutiert und verabschiedet.

Als medizinische Fachspezialisten wurden

- Prof. Werner Zimmerli, Chefarzt Innere Medizin, Kantonsspital Liestal

- Prof. Christian Ruef, Leiter Spitalhygiene, Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich
- Prof. Claude Muller, Facharzt für Chirurgie FMH, Chirurgische Praxis Enge, Zürich und Belegarzt an der Hirslanden Klinik, Klinik Im Park, Privatklinik Bethanien und Seespital (vormals Spital Sanitas – Zimmerberg)

in die Bearbeitung einbezogen. Dies umfasste ein je rund 2-stündiges Interview durch zwei Vertreter des Projektteams sowie eine Stellungnahme insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts.

Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 30. April 2009)" verwiesen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 1
1.1 Ausgangslage ... 1
1.2 Fragestellung ... 4
1.3 Literatursuche ... 5
2 Medizinische Wirkungen ... 9
2.1 Erwünschte Wirkungen ... 9
2.1.1 Studienergebnisse ... 9
2.1.2 Diskussion ... 14
2.2 Unerwünschte Wirkungen ... 22
2.2.1 Studienergebnisse ... 22
2.2.2 Diskussion ... 23
2.3 Bestimmung der QALY ... 24
2.3.1 Studienergebnisse ... 24
2.3.2 Annahmen und Berechnungen ... 24
3 Kosten ... 26
4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen ... 28
4.1 Kosten–Wirksamkeits-Verhältnis ... 28
4.2 Einfluss auf die Gesundheitskosten ... 30
5 Abwägung der ethischen Aspekte ... 32
5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen ... 32
5.2 Sozialethische Abwägung ... 33
5.3 Individualethische Abwägung ... 34
6 Abwägung der rechtlichen Aspekte ... 35
6.1 Ausgangslage ... 35
6.2 Verhältnis Leistungserbringer – Patient ... 35
6.3 Regelung des KVG ... 36
6.4 Rechtliche Regelungsmöglichkeiten ausserhalb des KVG ... 37
6.5 Regulierungsmöglichkeiten der Kantone ... 38
7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen ... 39
7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung ... 39
7.2 Empfehlungen ... 42

Anhang

A1 Guidelines der European Hernia Society
A2 Quellennachweis

c/o Ernst Basler + Partner AG
Zollikerstrasse 65
8702 Zollikon
Tel.: +41 44 395 11 11
info@medical-board.ch

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

Die Antibiotikatherapie ist nicht nur in der ambulanten Medizin, sondern auch in Spitälern eine weit verbreitete Praxis. Sie kommt zur Therapie bestehender Infektionen zum Einsatz, wird aber auch prophylaktisch, also zur Vermeidung von Infektionen eingesetzt. Aus der Literatur ist bekannt, dass mitunter über 50% der Antibiotikaverschreibungen im Spital hinsichtlich Auswahl oder Dauer der Therapie inadäquat sind oder als nicht optimal angesehen werden müssen [1-3]. Die für die Schweiz beschriebenen Zahlen liegen mit ca. 37% etwas niedriger [4].

Gegenstand des vorliegenden Berichts sind jedoch nicht die vorgenannten Umsetzungsprobleme bei einer Antibiotikatherapie allgemein, sondern die Frage, ob eine präoperative Antibiotikaprophylaxe die Häufigkeit von postoperativen Wundinfektionen bei bestimmten Operationstypen prinzipiell zu senken vermag und die Anwendung einer solchen Prophylaxe sinnvoll ist.

Jeder operative Eingriff beinhaltet ein Infektionsrisiko. Je nach Eingriff ist dieses Risiko jedoch sehr unterschiedlich. Seit 1964 werden deshalb operative Verfahren (OP) auf Vorschlag des United Kingdom Research Council (NRC) in vier Klassen eingeteilt [5], um das Risiko einer postoperativen Wundinfektion einschätzen zu können. Tabelle 1 auf der nächsten Seite gibt einen Überblick über die Charakteristika der einzelnen Eingriffsklassen.

Auf Grund zahlreicher Studien besteht heute genereller Konsens, dass das Risiko einer postoperativen Wundinfektion in den Klassen II bis IV so hoch ist, dass eine präoperative Antibiotikagabe zur Prophylaxe gerechtfertigt ist.

Anders ist die Situation bei Operationen der Klasse I. Die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe ist in dieser Klasse nicht belegt. Trotzdem wird auch bei solchen Eingriffen häufig eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt mit dem Argument, dass eine postoperative Wundinfektion den Patienten einem schwerwiegenden Risiko für seine Gesundheit aussetzen würde. Zu diesen Operationen zählen z.B. neurochirurgische, orthopädische und kardio-thorakale Eingriffe mit Implantation von prothetischem Material (z.B. künstliche Herzklappe, künstliches Hüftgelenk etc.). Bei anderen Eingriffen, wie zum Beispiel Leistenbruchoperationen, wird die Prophylaxe kontrovers diskutiert. Im Folgenden wird die Frage, ob eine präoperative Antibiotikaprophylaxe sinnvoll ist, am Beispiel der Leistenbruchoperation untersucht.

Klasse		Definition
I	Saubere (=aseptische) Eingriffe	Nichtinfiziertes OP-Gebiet, in dem keine Entzündung vorhanden ist und weder der Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt eröffnet werden.
II	Sauber-kontaminierte (=bedingt aseptische) Eingriffe	Eingriffe, bei denen der Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt unter kontrollierten Bedingungen und ohne ungewöhnliche Kontamination eröffnet werden.
III	Kontaminierte Eingriffe	Eingriffe mit einem grösseren Bruch in der aseptischen Technik oder mit deutlichem Austritt von Darminhalt sowie Eingriffe, bei denen eine akute, nichteitrige Entzündung vorhanden ist; ausserdem offene, frische Zufallswunden.
IV	Schmutzige oder infizierte (=septische) Eingriffe	Eingriffe bei bereits vorhandener eitriger Infektion oder nach Perforation im Gastrointestinaltrakt und alte Verletzungswunden mit devitalisiertem Gewebe. Massive Kontamination des OP-Gebietes durch endogene Standortflora oder exogene Erreger.

Tabelle 1: Klassifikation von chirurgischen Eingriffen gemäss NRC

Ein Leistenbruch (eine Inguinalhernie, in der Abbildung 1 als Hernie bezeichnet) entsteht durch eine Ausstülpung (Bruchsack) des Bauchfells durch eine angeborene oder erworbene Lücke in den Bauchmuskeln (Bruchpforte). Der Bruchinhalt besteht meistens aus Teilen des Dünndarms; werden diese eingeklemmt (inkarzeriert), kann es zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Inguinalhernien gehören mit circa 18'000 Eingriffen zu den am häufigsten durchgeführten Operationen in der Schweiz [6].

Ursache einer Inguinalhernie ist immer eine angeborene oder erworbene Schwäche der Bauchwand im Bereich des inneren Leistenrings oder der Hinterwand des Leistenkanals. Wichtige Zusatzfaktoren für eine solche anatomische Schwachstelle der Bauchwand sind Umstände, die den Druck im Bauchinnenraum dauerhaft (z.B. Schwangerschaft, chronische Verstopfung, Prostatavergrösserung) oder kurzfristig (z.B. Husten, chronische Bronchitis) erhöhen. Chronische Erkrankungen (z.B. Stoffwechselstörungen, Übergewicht) sind weitere begünstigende Risikofaktoren für die Entstehung von Leistenbrüchen.

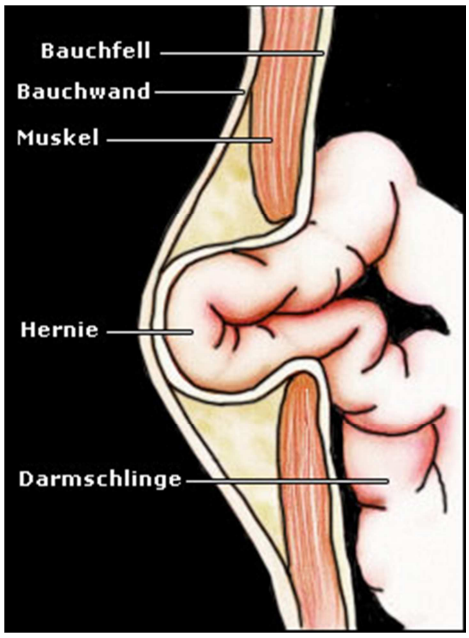


Abbildung 1: Anatomie der Inguinalhernie
(Quelle: www.gesundheitssprechstunde.ch/leistenbruch , Reproduktion mit freundl. Genehmigung der Ringier AG)

Abgesehen von der inkarzerierten (eingeklemmten) Hernie handelt es sich bei der Hernienoperation um einen elektiven, aber bei Beschwerden notwendigen Eingriff, da Leistenhernien die Tendenz zur Vergrösserung aufweisen und prinzipiell immer die Gefahr einer Einklemmung von Bauchorganen besteht.

Grundsätzlich stehen drei operative Möglichkeiten zur Korrektur eines Leistenbruchs zur Verfügung:

- Offene, konventionelle Hernienoperation ohne Implantat (z.B. modifizierte Techniken nach Shouldice oder Bassini).
- Offene Hernienoperation mit Implantation eines Netzes (z.B. die Technik nach Lichtenstein, im englischen Sprachraum auch „tension-free repair" (seit ca. 1989)).
- Laparoskopische Hernienoperation mit Implantation eines Netzes (in der Schweiz seit Anfang der 90er Jahre durchgeführte Operationstechnik).

Dabei stellt die Verwendung von sogenannten "light mesh" Implantaten heute den Standard dar. Hierbei handelt es sich um grobporige Netze, die leichter in das Gewebe einwachsen als die früher verwendeten Implantate.

Gemäss Einschätzung der Fachspezialisten entfallen heute in der Schweiz ca. 30% aller Hernienoperationen auf die konventionelle Technik ohne Netzimplantat, 50% auf die offene Chirurgie mit Netzimplantat und 20% auf die laparoskopische Operation mit Netzimplantat. Die Indikation für die jeweilige Operationsmethode ergibt sich aus der Art der Leistenhernie, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten (Vorliegen von Begleiterkrankungen).

Die elektive Inguinalhernienoperation ist ein Paradebeispiel für einen aseptischen Eingriff (Gruppe I, gemäss Tabelle 1). Das Risiko für Wundinfektionen ist minimal und entspringt

üblicherweise der Kontamination durch die Umgebung im Operationssaal, das Chirurgenteam oder – am häufigsten – die Körperflora der Patientin oder des Patienten. Ursächlich handelt es sich bei solchen Infektionen meist um Staphylokokken. Gemäss Daten des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen in Deutschland [7] liegt die Wundinfektionsrate bei der Leistenhernienoperation unter 2%. Spezifische Schweizer Daten (von SwissNOSO) werden für Anfang 2011 erwartet. Nach Aussagen der Fachspezialisten lassen die vorliegenden vorläufigen Ergebnisse nicht erwarten, dass sich die Schweizer Daten wesentlich von den deutschen Daten unterscheiden werden. Bei dem genannten Prozentsatz ist allerdings zu berücksichtigen, dass hier nicht zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne Antibiotikaprophylaxe differenziert worden ist.

1.2 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird die Frage bearbeitet, ob eine perioperative Antibiotikaprophylaxe die postoperative Wundinfektionsrate (tiefe und oberflächliche Wundinfektionen) bei Operationen der Klasse I (saubere Eingriffe) zu mindern vermag und sinnvoll ist. Diese Frage wird am Beispiel der Inguinalhernienoperation untersucht. Hierbei werden auch potenziell negative Wirkungen und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

In die vorliegende Untersuchung werden sowohl klassische Operationsverfahren als auch Operationen mit Einbringung von Fremdmaterial (mesh-Repair) einbezogen.

Grundlage des Beurteilungsverfahrens ist das Dokument "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 30. April 2009" des Medical Board.

In einem ersten, deskriptiven Teil werden:

- Daten und Fakten aus klinischen Studien gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse bestimmt.

Um konkrete Aussagen zu ermöglichen, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen.

Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in einem wertenden Teil diskutiert bezüglich

- ethischer Aspekte und
- rechtlicher Aspekte.

Schliesslich wird auf der Basis dieser Erkenntnisse eine Gesamtwürdigung vorgenommen und es werden Empfehlungen zu Handen der Trägerschaft formuliert.

1.3 Literatursuche

Zur Beurteilung der Fragestellung wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zurückgegriffen, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Darüber hinaus wurden auch systematische Reviews und Meta-Analysen zur Informationsgewinnung herangezogen.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach Publikationen verwendet:

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

unter Verwendung der Suchbegriffe (und Kombinationen, als freier Text in Titel und Abstract und MeSH term):

- herni* AND inguinal OR groin
- antimicr* OR antibiot*
- prophyla* OR prevent*
- herni* AND repair
- herni* AND surgery
- hernioplasty
- wound infection

Die Suche wurde auf englisch-, französisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suche erfolgte nur mit den oben genannten englischsprachigen Begriffen. Referenzlisten der identifizierten Publikationen wurden auf Hinweise zu weiteren Publikationen geprüft.

Der Suchzeitraum wurde auf die Zeitperiode 1990 bis 2010 (Stichtag: 15.08.2010) beschränkt, da es in den letzten 20 Jahren zu deutlichen Veränderungen und Weiterentwicklungen in der klinischen Praxis gekommen ist und Studienergebnisse aus den Jahren vor 1990 nicht auf die heutigen Verhältnisse übertragbar sind.

Eingeschlossen wurden Publikationen über Studien, die als randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) konzipiert waren und in denen der Behandlungsgruppe unmittelbar präoperativ ein Antibiotikum verabreicht wurde, während die Kontrollgruppe keine oder eine Placebo-Behandlung erhielt, unabhängig von der Art und galenischen Form des Antibiotikums oder der Operationsmethode. In der Publikation musste in der Ergebnisdarstellung zwischen tiefen und oberflächlichen Wundinfektionen differenziert worden sein.

Die Liste mit den als relevant eingestuften Publikationen wurde den oben genannten Fachspezialisten zur Begutachtung vorgelegt sowie in einem Vernehmlassungsverfahren den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten und den Verbänden Interpharma und VIPS (Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz) zur Kenntnis und allfälligen Ergänzung gebracht. Das Vernehmlassungsverfahren ergab Hinweise auf weitergehende Hintergrundinforma-

tionen. Weitere Publikationen, welche die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten, wurden nicht benannt.

Es konnten insgesamt 29 Publikationen identifiziert werden, die für die vorliegende Fragestellung relevant sein können. Davon erfüllten 12 Publikationen die oben genannten Einschlusskriterien; diese Publikationen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

	Autor	**Publikationsjahr**	**Referenz**
1	Aufenacker et al.	2004	[8]
2	Celdran et al.	2004	[9]
3	Jain et al.	2008	[10]
4	Lazorthes et al.	1992	[11]
5	Morales et al.[1]	2000	[13]
6	Orteiza et al.[1]	2004	[14]
7	Perez et al.	2005	[15]
8	Schwetling et al.	1998	[16]
9	Shankar et al.	2010	[17]
10	Taylor et al.	1997	[18]
11	Tzovaras et al.	2007	[19]
12	Yerdel et al.	2001	[20]

Tabelle 2: Publikationen, die die Einschlusskriterien erfüllten

17 Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Diese Studien sind – mit dem Grund für die Nicht-Berücksichtigung – in Tabelle 3 aufgeführt.

	Autor	**Publikationsjahr**	**Referenz**	**Grund**
1	Abo-Rahmy et al.	1998	[21]	Nicht randomisiert
2	Angio et al.	2001	[22]	Keine Kontrollgruppe
3	Barreca et al.	2000	[23]	Retrospektive Studie
4	Becker et al.	2008	[24]	Vergleich von unterschiedlichen Prophylaxestrategien
5	Dazzi et al.	1994	[25]	Keine Kontrollgruppe

[1] Der Volltext der Publikation ist in Spanisch publiziert. Es steht nur ein englisches Abstract zur Verfügung. Die Beurteilung der Publikation erfolgt also mit Einschränkungen. Gemäss der Einschätzung eines Cochrane Reviews [12] verfügt die Studie über eine hohe Validität.

	Autor	Publikationsjahr	Referenz	Grund
6	Deysine et al.	2005	[26]	Keine Kontrollgruppe
7	Escartin et al.	1999	[27]	Retrospektive Studie
8	Esposito et al.	2006	[28]	Keine differenzierte Auswertung
9	Gervino et al.	2000	[29]	Keine Kontrollgruppe
10	Gilbert et al.	2003	[30]	Retrospektive Studie
11	Hair et al.	2000	[31]	Retrospektive Studie
12	Just et al.	2010	[32]	Nicht randomisiert
13	Massaioli et al.	1995	[33]	Keine Kontrollgruppe
14	Pessaux et al.	2006	[34]	Score-Kalkulation
15	Platt et al.	1992	[35]	Nicht randomisiert
16	Spallitta et al.	1999	[36]	Keine Kontrollgruppe
17	Wantz et al.	1996	[37]	Retrospektive Studie

Tabelle 3: Publikationen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten

Des Weiteren wurden 6 Übersichtsarbeiten identifiziert, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

	Autor	Publikationsjahr	Referenz
1	Aufenacker et al.	2006	[38]
2	Biswas et al.	2005	[39]
3	Gravante et al.	2008	[40]
4	Sanabria et al.	2007	[41]
5	Sanchez-Manuel et al.	2009	[12]
6	Simons et al.	2006	[42]

Tabelle 4: Identifizierte Übersichtsarbeiten

Die Qualitätsbewertung der 12 eingeschlossenen Publikationen erfolgte gemäss einer leicht modifizierten Form des Vorgehens des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)[2] durch zwei Begutachter unabhängig voneinander und wurde dann einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

[2] http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html

Geringe Bias-Vermutung	**A**	Alle oder der überwiegende Teil der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews nicht zu erwarten.
Niedrige bis mässige Bias-Vermutung	**B1**	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews kaum zu erwarten.
Mässige bis hohe Bias-Vermutung	**B2**	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews evtl. zu erwarten.
Hohe Bias-Vermutung	**C**	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews zu erwarten.

Tabelle 5: Kategorien für die Qualitätsbewertung

2 Medizinische Wirkungen

2.1 Erwünschte Wirkungen

2.1.1 Studienergebnisse

Die Literatursuche ergab 12 Publikationen zu 12 randomisierten Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten (Tabelle 2). Zehn Studien untersuchten die Antibiotikaprophylaxe bei offenen Hernienoperationen mit Einbringung eines Implantats. Lediglich die Studie von Schwetling et al. [16] untersuchte die Antibiotikaprophylaxe bei laparoskopischen Hernienoperationen. Klassische, offene Hernienoperationen wurden lediglich in der Studie von Taylor et al. [18] (als Subgruppe) untersucht.

Die Autoren von 3 Publikationen empfehlen eine Antibiotikaprophylaxe, in 9 Publikationen konnten die betreffenden Autoren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe feststellen, was zur Empfehlung führte, die Antibiotikaprophylaxe zu unterlassen. Eine Übersicht über die wesentlichen Kennzahlen in den Publikationen, die die Einschlusskriterien erfüllten, ist in Tabelle 7 (s. Seite 12) wiedergegeben.

Übersichtsarbeiten

Darüber hinaus konnten ein Cochrane Review sowie mehrere systematische Reviews identifiziert werden. Sie unterscheiden sich leicht in ihren Ergebnissen, da unterschiedliche Publikationen (zum Teil auch solche, welche die unter Kapitel 1.3 definierten Einschlusskriterien nicht erfüllen) in die jeweiligen Analysen einbezogen wurden.

Der Cochrane Review zur vorliegenden Fragestellung von Sanchez-Manuel et al. aus dem Jahr 2009 wertete 13 randomisierte Studien [8-11;13-15;18;20;34;35;43;44] mit 6'825 Patientinnen und Patienten aus, davon 4'188 in der Behandlungsgruppe und 2'637 in der Kontrollgruppe [12]. Die Gesamtinfektionsrate betrug 2.8% und 3.9% in der Behandlungs- und Kontrollgruppe (Odds-Ratio 0.64, 95% Konfidenzintervall 0.48 – 0.85). Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit klassischer Hernienoperation ohne Netzimplantat zeigte eine Infektionsrate von 3.5% und 4.9 % in der Prophylaxe- und Kontrollgruppe auf (Odds-Ratio 0.71, 95% Konfidenzintervall 0.51 – 1.00). In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Netzimplantation betrugen die entsprechenden Werte 1.4% und 2.9% (Odds-Ratio 0.49, 95% Konfidenzintervall 0.29 – 0.86). Weder in noch zwischen den beiden Subgruppen konnte eine bedeutende Heterogenität nachgewiesen werden. Diese fehlende, statistische Heterogenität deutet darauf hin, dass es keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Wundinfektion hat, ob bei der Operation ein Netz implantiert wird oder nicht.

Biswas et al. [39] analysierten 2005 sieben Studien, davon 4 randomisierte Studien und 3 retrospektive Beobachtungsstudien [9;18;20;29;30;35;45] zur Antibiotikaprophylaxe bei Hernienoperationen und fanden widersprüchliche Ergebnisse, die aber nicht in einer zusammenfassenden Statistik dargestellt werden.

Aufenacker et al. [38] analysierten 6 randomisierte Studien [8;9;13-15;20] zur Antibiotikaprophylaxe bei Hernienoperationen mit Implantat. Die Wundinfektionsrate betrug bei 1'230 Patienten in der Prophylaxegruppe 1.5% und bei 1'277 Patienten in der Kontrollgruppe 3.0%. (Odds-Ratio 0.54, 95% Konfidenzintervall 0.24 – 1.21).

Sanabria et al. [41] fanden bei 2'507 Patientinnen und Patienten mit Antibiotikaprophylaxe eine Infektionsrate von 1.38% gegenüber 2.89% in der Kontrollgruppe (Odds-Ratio 0.48, 95% Konfidenzintervall 0.27 – 0.85, bei fehlender statistischer Heterogenität). Obwohl diese Analyse die gleichen randomisierten Studien wie Aufenacker et al. [38] für die Berechnung verwendete, kommen die Autoren zu geringfügig anderen Ergebnissen. Das zu Aufenacker et al. differente Ergebnis ist im Unterschied der verwendeten statistischen Methode begründet.

Gravante et al. [46] erweiterten den Ansatz von Sanabria und Aufenacker um 4 weitere randomisierte Studien [18;19;35;47]. In der Subgruppenanalyse, welche lediglich die tiefen Wundinfektionen untersuchte, ergab sich eine Infektionsrate von 1.7% in der Interventionsgruppe mit Antibiotikaprophylaxe gegenüber 3.7% in der Kontrollgruppe (Odds-Ratio 0.46, 95% Konfidenzintervall 0.24 - 0.86).

Simons et al. [42] haben im Rahmen der Erstellung der oben genannten Europäischen Guidelines in einer eigenen Metaanalyse von randomisierten Studien (basierend auf 3'006 Patientinnen und Patienten) errechnet, dass die Raten für Wundinfektionen bei 1.6% in der Prophylaxegruppe und 3.1% in der Placebogruppe liegen (Odds-Ratio 0.59, 95% Konfidenzintervall 0.34 – 1.03; Test auf Heterogenität I^2: 9.1%). Diese Reduktion der tiefen Wundinfektionen bei offenen Operationen mit Verwendung eines Netzes ist statistisch knapp nicht signifikant ($p = 0.06$).

In einer Metaanalyse randomisierter Studien über die Antibiotikaprophylaxe bei 1'867 Patientinnen und Patienten mit klassischer Hernienoperation ohne Netzimplantation [42] betrug die Gesamtinfektionsrate 2.88% in der Prophylaxegruppe und 4.3% in der Kontrollgruppe (Odds-Ratio 0.65, 95% Konfidenzintervall 0.35 – 1.21). Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant, allerdings wurde hier nicht zwischen oberflächlichen und tiefen Wundinfektionen differenziert.

Spezifische Schweizerische Guidelines zur Antibiotikaprophylaxe in der sauberen Chirurgie konnten nicht identifiziert werden. Die Guidelines der European Hernia Society [42] und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network [48] befürworten eine Antibiotikaprophylaxe (gestützt auf die zuvor erwähnte Literatur) unabhängig von der Operationsmethode nur bei

Vorliegen von besonderen Risikofaktoren. Tabelle 6 zeigt die patientenbezogenen Risikofaktoren, die in der schottischen Guideline definiert sind.

Patientenbezogene Risikofaktoren
- Altersextreme
- Schlechter Ernährungszustand
- Adipositas (> 20% Idealgewicht)
- Diabetes mellitus
- Tabakkonsum
- Begleitende Infektionen in anderen Körperregionen
- Bakterielle Besiedlung (z.B. der Nase mit Staphylococcus aureus)
- Immunsuppression (Steroidtherapie oder andere Immunsuppressionstherapie)
- Verlängerter postoperativer Aufenthalt

Tabelle 6: Patientenbezogene Risikofaktoren gemäss SIGN[3]

[3] Scottish Intercollegiate Guideline Network

	Autor	Publika-tionsjahr	Referenz	Operationstyp	Anzahl Patienten	Antibiotikum	Follow-up	Ergebnis
1	Aufenacker et al.	2004	[8]	Lichtenstein mesh repair	1008 (ITT) Behandlung: 503 Kontrolle: 505	Cefuroxim 1.5 g i.v.	1,2 und 12 Wochen nach Entlassung	Wundinfektionen insgesamt: 1.7 % 1.6% (n=8) in der Behandlungsgruppe, 1.8% (n=9) in der Kontrollgruppe (n.s., p= 0.82) Tiefe Wundinfektionen 0.3 % (n=3), davon 0.2% (n=1) in der Behandlungsgruppe, 0.4% (n=2) in der Kontrollgruppe (n.s., p= 0.57)
2	Celdran et al.	2003	[9]	Open mesh	99 Operationen, bei 91 Patienten	Cefazolin 1 g i.v.	1 Woche, 1,3,6,12 und 24 Monate nach Entlassung	Wundinfektionen insgesamt: 8.2 % 0 % (n=0) in der Behandlungsgruppe, 8.2 % (n=4) in der Kontrollgruppe. (p = 0.059, als signifikant beschrieben. Studie aus "ethischen" Gründen vorzeitig abgebrochen.)
3	Jain et al.	2008	[10]	PHS mesh repair	120 , konsekutiv Behandlung: 60 Kontrolle: 60	Amoxicillin + Clavulansäure 1.2 g i.v.	7 – 9 Tage, 2 und 4 Wochen nach Entlassung	Wundinfektionen insgesamt: 1.7 % 1.7% (n=1) in der Behandlungsgruppe, 1.7 % (n=1) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.5). keine tiefe Wundinfektion
4	Lazorthes et al.	1992	[11]	? "hernia repair"	308 Behandlung: 155 Kontrolle: 153	Cefamandol 750 mg als Zusatz zum Lokalanästhetikum	30 Tage nach Entlassung	Wundinfektionen insgesamt: 4.6 % 0 % (n=0) in der Behandlungsgruppe, 4.6 % (n=7) in der Kontrollgruppe (p = 0.007)
5	Morales et al.	2000	[13]	Open mesh	524 Behandlung: 237 Kontrolle: 287	Cefazolin 2 g i.v.	30 Tage post-operativ	Wundinfektionen insgesamt: 1.9 % 1.7 % (n=4) in der Behandlungsgruppe, 2.1 % (n=6) in der Kontrollgruppe. (n.s., p = 0.737)
6	Oteiza et al.	2004	[14]	Open mesh	247 Behandlung: 124 Kontrolle: 123	Amoxicillin + Clavulansäure 2 g i.v.	1 Monat post-operativ	Wundinfektionen insgesamt: 0.8 % 0.8 % (n=1) in der Behandlungsgruppe, 0 % (n=0) in der Kontrollgruppe. (n.s., p = 0.318)
7	Perez et al.	2005	[15]	tensionless polypropylene mesh	360 Behandlung: 180 Kontrolle: 180	Cefazolin 1g i.v.	7 Tage, 2 und 4 Wochen nach Entlassung	Wundinfektionen insgesamt: 3.1 % 2.3% (n=4) in der Behandlungsgruppe, 3.9% (n=7) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.54) Tiefe Wundinfektionen 1.2 % (n=2), davon 0.6% (n=1) in der Behandlungsgruppe, 0.6% (n=1) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.48)
8	Schwetling et al.	1998	[16]	Laparoskopisch mit Netzimplantat (TAPP)	80 Behandlung: 40 Kontrolle: 40	Cefuroxim 1.5 g i.v.	Nicht spezifiziert	Wundinfektionen insgesamt: 0 % Keine Infektionen, weder in der Behandlungs- noch in der Kontrollgruppe

	Autor	Publika-tionsjahr	Referenz	Operationstyp	Anzahl Patienten	Antibiotikum	Follow-up	Ergebnis
9	Shankar et al.	2010	[17]	Tensionless polypropylene mesh	334 Behandlung: 172 Kontrolle: 162	Cafazolin 1g i.v.	7 -10 und 30 Tage postoperativ	Wundinfektionen insgesamt: 8.7 % 3.6% (n=12) in der Behandlungsgruppe, 5.1% (n=17) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.344) Tiefe Wundinfektionen 0.6 % (n=2), davon 0.6% (n=1) in der Behandlungsgruppe, 0.6% (n=1) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.128)
10	Taylor et al.	1997	[18]	Darn, Bassini, Shouldice, Lichtenstein	563 Behandlung: 283 Kontrolle: 280	Amoxicillin + Clavulansäure 1.2 g i.v.	4 – 6 Wochen nach Entlassung	Wundinfektionen insgesamt: 9.0 % 4.5% (n=25) in der Behandlungsgruppe, 4.5% (n=25) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.97)
11	Tzovaras et al.	2007	[19]	Tensionless polypropylene mesh	386 Behandlung: 193 Kontrolle: 193	Ampicillin + Clavulansäure 1,2 g	1 Woche und 1 Monat postoperativ	Wundinfektionen insgesamt: 3.6 % 2.6% (n=5) in der Behandlungsgruppe, 4.7% (n=9) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.4)
12	Yerdel et al.	2001	[20]	Lichtenstein mesh repair	269 Behandlung: 136 Kontrolle: 133	Ampicillin + Sulbactam 1.5 g i.v.	1 Woche, 1, 6 und 12 Monate postoperativ	Wundinfektionen insgesamt: 4.8 % 0.7% (n=1) in der Behandlungsgruppe, 9% (n=12) in der Kontrollgruppe (p = 0.0015) Tiefe Wundinfektionen : 0.7% (n=1) in der Behandlungsgruppe, 2.2% (n=3) in der Kontrollgruppe (n.s., p = 0.367).

Tabelle 7: Wesentliche Kennzahlen in den Publikationen, die die Einschlusskriterien erfüllen

2.1.2 Diskussion

Die 12 eingeschlossenen Publikationen sind sehr heterogener Qualität und Relevanz; insgesamt beurteilten wir diese jedoch als ausreichend, um nicht auf Studienberichte niedrigerer Evidenzklassen zurückgreifen zu müssen.

Aspekte der internen Validität

Unter interner Validität ist zu verstehen, in welchem Masse bei der Durchführung der Studie das Potenzial für systematische Verzerrungen (bias) minimiert wurde. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Qualitätsscores, wie sie von zwei Gutachtern unabhängig voneinander gemäss Kategorisierung in Tabelle 5 ermittelt wurden.

	Autor	Publikationsjahr	Referenz	Rating
1	Aufenacker et al.	2004	[8]	**B1**
2	Celdran et al.	2004	[9]	**B2**
3	Jain et al.	2008	[10]	**B1**
4	Lazorthes et al.	1992	[11]	**C**
5	Morales et al.	2000	[13]	**(B1)** [4]
6	Oteiza et al.	2004	[14]	**(B1)** [4]
7	Perez et al.	2005	[15]	**B1**
8	Schwetling et al.	1998	[16]	**B1**
9	Shankar et al.	2010	[17]	**B1**
10	Taylor et al.	1997	[18]	**B1**
11	Tzovaras et al.	2007	[19]	**B1**
12	Yerdel et al.	2001	[20]	**A**

A: Geringe Bias-Vermutung; B1, B2: mässige Bias-Vermutung; C: hohe Bias-Vermutung. Vgl. Tabelle 5

Tabelle 8: Bias-Risiko der Publikationen, die die Einschlusskriterien erfüllten

Zwei Publikationen (Celdran, B2 / Lazorthes, C) weisen ein grosses Potenzial für systematische Verzerrungen auf (vgl. Tabelle 5).

[4] Der Volltext der Publikationen von Morales und Orteiza ist in Spanisch publiziert. Es steht nur ein englisches Abstract zur Verfügung. Die Beurteilung der Publikation erfolgt also mit Einschränkungen. Gemäss der Einschätzung eines Cochrane Reviews [12] verfügen jedoch beide Studien über eine hohe Validität.

Statistische Aspekte

Allen Publikationen ist gemeinsam, dass sie recht geringe Fallzahlen aufweisen (mit Einschränkung gilt das auch für die Publikation von Aufenacker) und dass damit die statistische Power eingeschränkt ist.

Die Kalkulation der Stichprobengrösse in der Studie von Aufenacker et al. war auf eine Wundinfektionsrate von 4% ausgelegt, wobei allerdings lediglich eine Infektionsrate von 1,8% beobachtet wurde. Die Studie von Perez ging in der Stichprobenkalkulation von der Vermutung aus, dass die Infektionsrate durch die Antibiotikaprophylaxe von 7% auf 1% sinken würde. Beobachtet wurden Infektionsraten von maximal 3.8%. Bei Yerdel et al. lag die Annahme einer Reduktion der Infektionsrate von 6 auf 1% zu Grunde, wobei 9% und 0.7% in der Studie beobachtet wurden. Lediglich in den Studien von Taylor und von Tzovaras deckte sich die bei der Kalkulation der Stichprobengrösse getroffene Annahme mit den Ergebnissen. Bei den anderen Studien wurde keine vorhergehende Stichprobengrössenkalkulation durchgeführt. Empfehlungen für oder gegen eine Antibiotikaprophylaxe, die auf die fehlende, statistische Signifikanz eines Unterschiedes zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe verweisen, sind also mit Vorsicht zu interpretieren.

Aspekte der externen Validität

Unter externer Validität ist zu verstehen, in welchem Masse die Ergebnisse der in Frage stehenden Studien auf die spezifischen Schweizerischen Verhältnisse übertragbar sind.

Patientenselektion

Aus der Sekundärliteratur ist hinreichend bekannt, dass die ursprüngliche Einteilung des NRC in vier grosse Gruppen (sauber; sauber-kontaminiert; kontaminiert; schmutzig oder infiziert) offensichtlich nicht ausreichend ist, die Patientengesamtheit bezüglich des Infektionsrisikos hinreichend zu stratifizieren. Insbesondere trägt die Klassifikation weiteren Risikofaktoren, wie die Expositionszeit der Wunde gegenüber der Umgebung (also die Operationszeit) und Begleiterkrankungen, die eine Wundinfektion begünstigen, nicht Rechnung.

Im Jahr 1991 wurde deswegen das National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) Klassifikationssystem vorgeschlagen [49], welches additiv mit der Berücksichtigung des präoperativen Risikoscores gemäss der American Society of Anesthesiologists (ASA) [50] und einem Operationsdauer-Schwellenwert den beiden letzten Punkten Rechnung trägt (Tabelle 9).

Risikofaktor	Punkte
Eingriffsgruppe	
• Sauber oder sauber-kontaminiert	0
• Kontaminiert oder septisch	1
ASA – Klasse	
• 1 oder 2	0
• 3, 4 oder 5	1
Operationsdauer	
• 75.Perzentil gleichartiger Operationen	0
• > 75.Perzentil gleichartiger Operationen	1

Tabelle 9: NNIS-Klassifikationssystem

Patientinnen und Patienten mit einem NNIS–Punktwert von 0 oder 1 werden als Patienten mit niedrigem Infektionsrisiko klassifiziert, diejenigen mit zwei oder drei Punkten als Hochrisiko-Patienten. Nach Auffassung der Fachspezialisten ist diese Klassifikation für die Risikostratifikation bei Herniennoperationen ebenfalls geeignet.

Die gesichteten Publikationen haben nur ein sehr selektives Patientengut untersucht, welches im Wesentlichen einer NNIS-Kategorie mit niedrigem Infektionsrisiko entspricht. Tabelle 10 listet für zehn Publikationen die Kriterien auf, die zu einem Ausschluss von Patientinnen und Patienten aus der jeweiligen Studie führten.

Von zwei weiteren Studien liegt nur ein englischsprachiger Abstract vor (die Gesamtpublikation ist jeweils auf Spanisch [13] [14]). Ausschlussgründe und welcher NNIS-Kategorie die Patientinnen und Patienten zuzuordnen waren, gehen aus den englischen Abstracts nicht hervor.

	Autor	Publika-tionsjahr	Refe-renz	Ausschlusskriterien
1	Aufen-acker et al.	2004	[8]	• Alter < 35 • Antibiotikatherapie aus anderen Gründen • Immunsuppresive Erkrankung wie Diabetes mellitus, Neoplasma, HIV) • Glukokortikoidtherapie • Antibiotikaallergie • Rezidivhernie
2	Celdran et al.	2004	[9]	• ASA 3, 4 oder 5
3	Jain et al.	2008	[10]	• Rezidivhernie, bilaterale oder eingeklemmte Hernie • Systemische oder fortgeschrittene Erkrankungen (Leber- oder Niereninsuffizienz, Diabetes • ASA 3, 4 oder 5 • Steroidtherapie • Alter < 18 oder > 60 • Hautinfektionen • Antibiotikatherapie aus anderen Gründen
4	Lazorthes et al.	1992	[11]	• Antibiotikaallergie • Rezidivhernie • Eingriff in Vollnarkose
5	Perez et al.	2005	[15]	• Bilaterale und Rezidivhernie • Alter < 18 oder > 70 • Schwangerschaft oder Laktation • Allergien auf beta -Laktamantibiotika • Antibiotikatherapie bis 48 h vor dem Eingriff • Infektion zum OP-Zeitpunkt • Patienten mit Herzklappenpathologie • Patienten mit Herzklappen- oder Gelenkprothesen • Begleiterkrankungen mit erhöhtem Infektionsrisiko • ASA 3, 4 oder 5
6	Schwe-tling et al.	1998	[16]	• Bilaterale Hernie • ASA 4 oder 5 • Rezidivhernie
7	Shankar et al.	2010	[17]	• Immunsuppresive Erkrankung wie Diabetes mellitus, Neoplasma, HIV) • Glukokortikoidtherapie • Rezidivhernie
8	Taylor et al.	1997	[18]	• Bilaterale und Rezidivhernie • Alter < 18 • Schwangerschaft oder Laktation • Allergien auf beta -Laktamantibiotika • Antibiotikatherapie bis 72 h vor dem Eingriff • Systemische oder fortgeschrittene Erkrankungen (Leber- oder Niereninsuffizienz, Diabetes) • Patienten mit Herzklappenpathologie
9	Tzovaras et al.	2007	[19]	• Penicillinallergie • Antibiotikatherapie bis 5 Tage vor dem Eingriff • Bilaterale Hernie • Schwangerschaft oder Laktation • Patienten mit Herzklappenpathologie • Systemische oder fortgeschrittene Erkrankungen (Leber- oder Niereninsuffizienz)
10	Yerdel et al	2001	[20]	• Bilaterale, eingeklemmte oder Rezidivhernie • Alter < 18 • Schwangerschaft oder Laktation • Allergien auf beta -Laktamantibiotika • Antibiotikatherapie bis 1 Woche vor dem Eingriff • Systemische oder fortgeschrittene Erkrankungen (Leber- oder Niereninsuffizienz, Diabetes • Steroidtherapie • ASA 3, 4 oder 5

Tabelle 10: Gründe für den Ausschluss von Patientinnen und Patienten aus der jeweiligen Studie

Infektionsraten

In einer Reihe der Publikationen liegt die Infektionsrate deutlich über dem Erwartungswert von ca. 2% postoperativen Wundinfektionen bei dieser Art von Operation [49]. In den Studien von Celdran (8.2%), Shankar (8.7%) und Taylor (9.0%) sind die Infektionsraten deutlich höher, ohne dass sich hierfür ein triftiger Grund aus der jeweiligen Publikation erschliessen würde. Am ehesten liegen diese hohen Infektionsraten im jeweiligen Hygieneprotokoll begründet. Insgesamt lassen sich diese Ergebnisse (zum Teil aus aussereuropäischen Ländern wie den Philippinen) nicht auf die heutigen Verhältnisse in der Schweiz übertragen.

Bei der Interpretation der Studienergebnisse sind grundsätzliche Fragen der Pathogenese solcher Infektionen zu berücksichtigen. Viele der beobachteten Wundinfektionen wurden nach erheblicher (zum Teil mehrwöchiger) Latenz klinisch manifest, meist erst nach Entlassung der betroffenen Patientinnen und Patienten aus dem Krankenhaus. Nach übereinstimmender Meinung der Fachspezialisten handelt es sich um eine perioperative Verschleppung von Infektionserregern in das Operationsgebiet, gefolgt von einem primär vegetativen Verharren der Infektionserreger im Wundgebiet der Operation (wohlbekannt bei Staphylokokkeninfektionen). Fragen der Individualhygiene im Rahmen der postoperativen Wundpflege dürften keine bedeutende Rolle spielen.

Prinzipiell ist zwischen tiefen und oberflächlichen Wundinfektionen zu unterscheiden. Während oberflächliche Infektionen mit einer (oralen) Antibiotikatherapie von einigen Tagen in der Regel einfach zu behandeln sind, erfordern tiefe Wundinfektionen eine Rehospitalisation und häufig einen revidierenden Eingriff. Gemäss den Ergebnissen von retrospektiven Studien scheinen tiefe Wundinfektionen, die eine Entfernung des implantierten Netzes erfordern, ein sehr seltenes Ereignis zu sein [51]. Hingegen geht nach Meinung der Fachspezialisten eine tiefe Wundinfektion nach einer Hernienoperation ohne Netzimplantat zu einem hohen Prozentsatz (bis zu 75%) mit einem Hernienrezidiv einher, welches einen erneuten (und in der Regel aufwändigeren) Nachfolgeeingriff nötig macht.

Darstellung der in die Beurteilung einbezogenen Publikationen

Für die Beurteilung der Fragestellung greifen wir nur auf Publikationen zurück, die folgende Kriterien erfüllen:

- Hinreichende interne Validität (Kategorie A oder B1, gemäss Tabelle 5; Kriterium 1).
- Berichtete Infektionsraten von unter 5%, um die Situation in der Schweiz angemessen zu reflektieren; dies entspricht auch den Guidelines der European Hernia Society, vgl. Anhang A1 (Kriterium 2).
- Eindeutige Unterscheidung zwischen tiefen und oberflächlichen Wundinfektionen in der Publikation (Kriterium 3).

Auf Basis dieses Kriterienkatalogs werden insgesamt 8 Studien für die Beurteilung herangezogen (vgl. Abbildung 2).

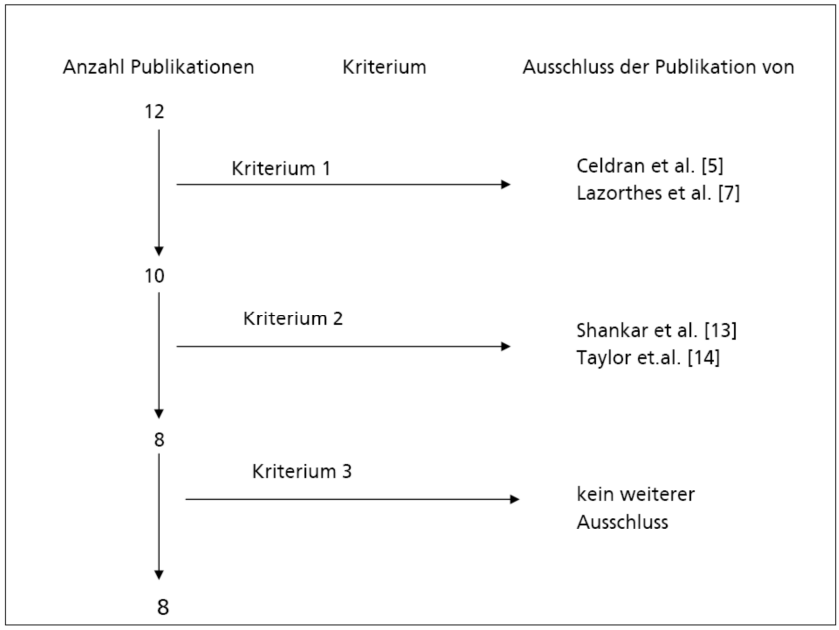


Abbildung 2: Einschluss von Publikationen in die Beurteilung

In Tabelle 11 (s. Seite 21) sind die Absolutzahlen der tiefen und oberflächlichen Wundinfektionen in der Antibiotika- und der Placebogruppe in den in die Beurteilung einbezogenen Publikationen dargestellt, ohne die in der Publikation berechnete statistische Signifikanz zu berücksichtigen. Es wird postuliert, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Antibiotikaprophylaxe und dem Auftreten von Wundinfektionen besteht, allerdings können Wundinfektionen in beiden Behandlungsgruppen auftreten. Da in den einzelnen Studien die Patientenpopulationen unterschiedlich stark sind, mussten die Studien gewichtet werden. Dafür wurde jeweils die Odds-Ratio und das 95% Konfidenzintervall berechnet.

Odds stellen in der Statistik eine Möglichkeit dar, Wahrscheinlichkeiten anzugeben. So ist bei einem Münzwurf die Chance, dass "Kopf" erscheint, 50:50. Die korrespondierende Odds ist dann 1.

Odds-Ratios (Verhältnis von Odds) erlauben den Unterschied zweier Odds zu bewerten und damit Aussagen über die Stärke von Zusammenhängen zu machen. Auch kann auf dieser Basis das Risiko kalkuliert werden, wie häufig ein Ereignis in einer bestimmten Gruppe auftritt. Bei Anwendung der entsprechenden statistischen Methoden lassen sich die Studienergebnisse wie folgt zusammenfassen:

- Bei Durchführung der Antibiotikaprophylaxe treten in 98.32% der Fälle keine Infektion, in 0.28% eine tiefe Wundinfektion und in 1.40% eine oberflächliche Wundinfektion auf.
- Bei Unterlassen der Antibiotikaprophylaxe treten in 97.00% der Fälle keine Infektion, in 0.50% eine tiefe Wundinfektion und in 2.50% eine oberflächliche Wundinfektion auf.

Die Odds-Ratio für eine Wundinfektion (insgesamt) in unserer Studienauswahl beträgt 0.56 (95% Konfidenzintervall 0.34 – 0.92). Daraus errechnet sich für Patientinnen und Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren eine "number needed to treat" von 226, das heisst, es müssen 226 Patienten (unnötigerweise) mit einer Antibiotikaprophylaxe behandelt werden, um eine Wundinfektion zu vermeiden. Betrachtet man nur die tiefen Wundinfektionen, ist diese Zahl mit 394 sogar noch höher.

Bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion liegt die "number needed to treat" mit 23 sehr viel geringer.

Die in Kapitel 2.1.1 genannten Übersichtsarbeiten kommen zu leicht differierenden Infektionsraten, die teilweise leicht höher oder leicht niedriger liegen als die Infektionsraten der acht von uns in die Beurteilung einbezogenen Studien. In den Übersichtsarbeiten wurde jedoch nicht immer zwischen tiefen und oberflächlichen Infektionen differenziert oder es wurden Studien in die Berechnung einbezogen, die unsere Einschlusskriterien nicht erfüllen.

	Autor	Publika-tionsjahr	Refe-renz	Prophylaxe-Gruppe				Kontrollgruppe				OR Infektionen gesamt	95% CI	OR Infektionen tief	95 % CI	OR Infektionen oberflächlich	95 % CI
				Gesamt n	ohne Kompl n (%)	mit tiefer Infektion n (%)	mit oberfl. Infektion n (%)	Gesamt n (%)	ohne Kompl n (%)	mit tiefer Infektion n (%)	mit oberfl. Infektion n (%)						
1	Aufenacker et al.	2004	[4]	503	495 (98.4%)	1 (0.2%)	7 (1.4%)	505	496 (98.2%)	2 (0.4%)	7 (1.4%)	0.89	0.34 - 2.33	0.5	0.05 - 5.54	1	0.35 - 2.88
2	Jain et al.	2008	[6]	60	59 (98.3%)	0	1 (1.7%)	60	59 (98.3%)	0	1 (1.7%)	1	0.06 - 16.37			1	0.06 - 16.37
3	Morales et al.	2000	[9]	237	233 (98.3%)	0	4 (1.7%)	287	281 (97.9%)	0	6 (2.1%)	0.8	0.22 - 2.88			0.8	0.22 - 2.88
4	Oteiza et al.	2004	[10]	124	123 (99.2%)	0	1 (0.8%)	123	123 (100%)	0	0	3	0.12 -74.36			3	0.12 - 74.36
5	Peres et al.	2005	[11]	180	176 (97.7%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	180	173 (96.1%)	1 (0.6%)	6 (3.3%)	0.56	0.16 - 1.95	1	0.06 - 6.11	0.49	0.12 - 2.00
6	Schw etling et al.	1998	[12]	40	40 (100%)	0	0	40	40 (100%)	0	0						
7	Tzovares et al.	2007	[15]	190	185 (97.4%)	0	5 (2.6%)	189	180 (95.2%)	0	9 (4.8%)	0.54	0.18 - 1.64			0.54	0.18 - 1.64
8	Yerdel et al.	2001	[16]	136	135 (99.3%)	1 (0.7%)	0	133	121 (91.0%)	3 (2.3%)	9 (6.7%)	0.08	0.01 - 0.58	0.32	0.03 - 3.13	0.05	0.00 - 0.83
	Total (n)			**1470**	**1446**	**3**	**21**	**1517**	**1473**	**6**	**38**	**0.56**	**0.34 - 0.92**	**0.49**	**0.12 - 1.98**	**0.57**	**0.34 - 0.97**

Tabelle 11: In die Bewertung einbezogene Publikationen, berichtete Infektionsraten und Odds-Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervallen (CI)

Die von uns gefundenen Werte für die Wundinfektionen insgesamt (Tabelle 12) und tiefen Wundinfektionen (Tabelle 13) liegen aber in einem vergleichbaren Bereich.

Autor	Publi.-jahr	Referenz	Anzahl Studien	Anzahl Patienten Prophylaxegruppe	Anzahl Patienten Kontrollgruppe	OR	95% CI	Extrapolierte Risikodifferenz Niedrigrisiko	Extrapolierte Risikodifferenz Hochrisiko	Extrapolierte NNT Niedrigrisiko	Extrapolierte NNT Hochrisiko
Eigene Studienauswahl [1]	**-**	**-**	**7**	**1430**	**1477**	**0.56**	**0.34 - 0.92**	**0.4%**	**4.4%**	**226**	**23**
Aufenacker	2006	[34]	6	1230	1277	0.54	0.24 - 1.21	0.5%	4.6%	217	22
Gravante	2008	[36]	7	1418	1465	0.49	0.30 - 0.80	0.5%	5.1%	196	20
Sanabria	2007	[37]	6	1230	1277	0.48	0.27 - 0.85	0.5%	5.2%	192	19
Sanchez-Manuel	2009	[8]	13	4188	2637	0.64	0.48 - 0.85	0.4%	3.6%	278	28
Simons	2006	[38]	8	1480	1526	0.59	0.34 - 1.03	0.4%	4.1%	244	24

[1] Es sind hier nur 7 der 8 Studien berücksichtigt, da in der Studie von Schwetling keine Infektionen auftraten und die NNT unendlich wäre

Tabelle 12: Vergleich der Odds-Ratio für Wundinfektionen insgesamt in der eigenen Studienauswahl mit den Ergebnissen anderer Metaanalysen

Autor	Publi. jahr	Referenz	Anzahl Studien	Anzahl Patienten Prophylaxegruppe	Anzahl Patienten Kontrollgruppe	OR	95% CI	Extrapolierte Risikodifferenz Niedrigrisiko	Extrapolierte Risikodifferenz Hochrisiko	Extrapolierte NNT Niedrigrisiko	Extrapolierte NNT Hochrisiko
Eigene Studienauswahl[1]	**-**	**-**	**7**	**819**	**818**	**0.49**	**0.12 - 1.98**	**0.5%**	**5.1%**	**394**	**79**
Aufenacker	2006	[34]	5	993	990	0.50	0.12 - 2.09	0.5%	5.0%	400	80
Gravante	2008	[36]	3	814	813	0.46	0.24 - 0.86	0.5%	5.4%	370	74

1 Es sind hier nur 7 der 8 Studien berücksichtigt, da in der Studie von Schwetling keine Infektionen auftraten und die NNT unendlich wäre

Tabelle 13: Vergleich der Odds-Ratio für tiefe Wundinfektionen in der eigenen Studienauswahl mit den Ergebnissen anderer Metaanalysen

2.2 Unerwünschte Wirkungen

2.2.1 Studienergebnisse

Es fanden sich keine Studien, die speziell Nebenwirkungen einer Antibiotikaprophylaxe bei der Chirurgie von Leistenhernien untersucht haben. Es muss somit auf die allgemeine Literatur zu Nebenwirkungen einer Antibiotikatherapie zurückgegriffen werden, in der Annahme, dass diese Ereignisraten auf die Situation der Antibiotikaprophylaxe bei Hernienoperationen übertragbar sind.

Als unerwünschte, patientenbezogene Wirkung einer Antibiotikaprophylaxe können allgemein allergische Reaktionen auf die Verabreichung des Medikaments genannt werden.

Allergische Symptome können über steigende Schweregrade bis zum anaphylaktischen Schock reichen, der mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Häufig werden zudem einfache Nebenwirkungen (z.B. allgemeine, flüchtige Hautrötung), insbesondere von Patientinnen und Patienten, als allergische Reaktionen fehl interpretiert. Leichte allergische Reaktionen treten in diesen Substanzgruppen gemäss unterschiedlichen Studien in 0.7% bis 10% aller Fälle auf. Die Inzidenz von schwerwiegenden Komplikationen (insbesondere Anaphylaxie) wird auf 0.004‰ bis 0.04‰ geschätzt, was einer "number-needed-to-harm (NNH)" von 25'000 entspricht. Todesfälle sind in ca. 0,001‰ der behandelten Patientinnen und Patienten zu erwarten (NNH: 1'000'000) [52]. Bei 18'000 Leistenhernienoperationen (und unter der Voraussetzung, dass alle Patientinnen und Patienten eine Prophylaxe erhalten) würde dies einem Todesfall in 55 Jahren in der Schweiz entsprechen, der alleine und ursächlich auf die Antibiotikaprophylaxe zurückzuführen wäre und einer schwerwiegenden Komplikation alle 1.4 Jahre.

2.2.2 Diskussion

Für eine präoperative Antibiotikaprophylaxe kamen in den untersuchten Publikationen Präparate aus der Gruppe der Aminopenicilline (Amoxicillin/Clavulansäure), Cephalosporine der ersten Generation (Cefazolin, Cefamandol) und der zweiten Generation (meist Cefuroxim) zum Einsatz. Gemäss den Fachspezialisten kommen in der Schweiz für diesen Zweck überwiegend Cephalosporine zur Anwendung. In einigen Schweizer Spitälern scheint aber auch eine Prophylaxe mit einem Kombinationspräparat aus Piperacillin und Tazobactam Anwendung zu finden.

Die in den identifizierten Studien untersuchten Patientenpopulationen waren, gemessen an den Risiken, klein (meistens 100 bis 300 Patientinnen und Patienten), so dass es nicht verwunderlich ist, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet wurden.

Wir nehmen im Folgenden an, dass die Möglichkeit einer schwerwiegenden allergischen Reaktion bei angemessener Berücksichtigung anamnestischer Risikofaktoren für die Berechnung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses nicht relevant ist.

Auch die Möglichkeit einer schweren Schädigung des Verdauungssystems (pseudomembranöse Colitis durch Clostridium difficile) nach einer Antibiotikaprophylaxe ist ein zwar beschriebenes, aber sehr seltenes Ereignis. Es ist nachgewiesen, dass auch eine "single-shot" Antibiotikaprophylaxe einen Einfluss auf die residente Darmflora oder auch auf die residente Körperflora haben kann [53]. Nach Meinung der Fachspezialisten ist die klinische Relevanz dieses Effektes aber sehr fraglich.

Des Weiteren ist bei der Verwendung von Antibiotika als unerwünschte, kollektivbezogene Wirkung die Ausbildung von Resistenzmustern zu nennen. Der Zusammenhang zwischen vermehrtem Antibiotikaeinsatz und Entwicklung von (multi)resistenten Erregerstämmen ist insbesondere für Staphylococcus aureus (MRSA) beschrieben [54]. Allerdings lässt die bisher veröffentlichte Literatur eine Quantifizierung des Effektes nicht in der Weise zu, dass er in die Kosten-Wirksamkeits-Betrachtung mit einfliessen könnte [55], obwohl ein erster Ansatz dazu kürzlich veröffentlicht wurde [56]. Die

fehlende Quantifizierbarkeit liegt im Wesentlichen in der Tatsache begründet, dass der Anteil der präoperativen Antibiotikaprophylaxe am Gesamtverbrauch (spitalextern und -intern) von Antibiotika gering ist (ca. 5 - 7%).

2.3 Bestimmung der QALY

2.3.1 Studienergebnisse

QALY-Werte im Zusammenhang mit Operationen von Leistenhernien wurden in einem Health Technology Assessment von McCormack und Kollegen [57] berichtet, welche die Effektivität der laparoskopischen Hernienchirurgie untersuchten.

2.3.2 Annahmen und Berechnungen

Gemäss Methodik des Medical Board wird zur Beurteilung der Lebensqualität der Karnofsky-Index verwendet [58]:

1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Tabelle 14: Definition des Lebensqualitätsgrads gemäss Karnofsky-Index

Es werden, in Abstimmung mit den Fachspezialisten, folgende Annahmen als realistisch angesehen:

- Dem Vorhandensein einer Leistenhernie wird ein Wert von 0.9 zugeordnet.
- Eine Operation der Leistenhernie ohne Wundinfektion resultiert in einem Wert von 1.0. Die kurze Aufenthaltsdauer im Spital von ein bis maximal vier Tagen wird nicht separat berücksichtigt.
- Eine Operation der Leistenhernie mit nachfolgender, oberflächlicher Wundinfektion geht mit einem kurzfristigen Verlust an Lebensqualität (0.8, zwei Wochen) einher, um dann den Wert 1.0 zu erreichen.

- Eine Operation der Leistenhernie mit nachfolgender, tiefer Wundinfektion (und gegebenenfalls Revision) ist für eine Periode von drei Monaten mit einem niedrigeren Wert verbunden (im Mittel 0.7), um dann wieder einen Wert von 1.0 zu erreichen.
- In ca. 5% der Fälle treten postoperativ dauerhaft Nerven- oder Narbenschmerzen auf, was mit einer niedrigeren Lebensqualität einhergeht. Es wird die Annahme getroffen, dass dies unabhängig von der Antibiotikaprophylaxe ist und somit in beiden Gruppen gleichermassen auftritt.

Die vorstehenden Annahmen decken sich weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen Werten [57]. Die Operation von Leistenhernien hat insgesamt einen kurzen zeitlichen Horizont; der Eingriff wird ambulant durchgeführt oder ist mit einem Spitalaufenthalt von maximal vier Tagen verbunden [6]. Vor diesem Hintergrund wurde auf eine Diskontierung der QALY-Werte verzichtet.

Gemäss den Ausführungen in Kapitel 2.1.2 treten bei Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe in 98.32% der Fälle keine Komplikationen, in 0.28% tiefe und in 1.40% oberflächliche Wundinfektionen auf. Wird die Antibiotikaprophylaxe unterlassen, betragen die Werte 97.00%, 0.50% und 2.50%.

Mit den getroffenen Annahmen ergibt sich bei einer Betrachtung der ersten drei postoperativen Monate nach einer Leistenhernienoperation mit Antibiotikaprophylaxe (unabhängig von der verwendeten Technik) ein QALY-Wert von

(1.0 x 12/12 Wochen x 0.983) + (0.7 x 12/12 Wochen x 0.0028) + (0.8 x 2/12 Wochen x 0.014) + (1.0 x 10/12 Wochen x 0.014)

= 0.9985 QALY

Wird auf die Antibiotikaprophylaxe verzichtet, ergeben sich

(1.0 x 12/12 Wochen x 0.97) + (0.7 x 12/12 Wochen x 0.005)+ (0.8 x 2/12 Wochen x 0.025) + (1.0 x 10/12 Wochen x 0.025)

= 0.9976 QALY

Es ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dieser Ermittlung der QALY um eine Modellrechnung handelt, die auf statistischen Infektionsraten beruht; die Infektionsraten sind aber per se auf einem sehr geringen Niveau, darum sind auch die Unterschiede zwischen den resultierenden QALY-Werten gering.

3 Kosten

Es werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten, welche bei der Behandlung einer Person anfallen. Dazu gehören sämtliche Kosten für Spitalaufenthalte, ärztliche Konsultationen, Diagnostik und Therapie. Die Kosten für die Behandlung von allfälligen unerwünschten Wirkungen werden aus den in Kapitel 2.2.2 genannten Gründen nicht berücksichtigt. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (Krankenkasse, Kantone, Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) anfallen. Die indirekten Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) wären bei einer volkswirtschaftlichen Sichtweise zu berücksichtigen. Diese sind in dieser Untersuchung nicht gesondert analysiert worden, da angesichts des kurzen Zeithorizonts im Rahmen einer Leistenhernienoperation keine wesentlichen Unterschiede bei den indirekten Kosten zu erwarten sind.

Die intangiblen Kosten werden teilweise durch die Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Sie werden hier nicht gesondert berücksichtigt. Gemäss der Erhebung des Bundesamtes für Statistik fallen für die Spitalbehandlung für die

- Behandlung einer Inguinalhernie ohne Komplikationen (AP-DRG 162) im Mittel CHF 5'098.- an
- Behandlung einer Inguinalhernie mit Komplikationen (AP-DRG 161) im Mittel CHF 7'259.- an.

Diese Werte stellen Mittelwerte dar; es sind Schwankungen bis CHF 19'000.- beschrieben [59].

Hinzu kommen weitere Kosten (zum Beispiel für die spitalexterne Nachbetreuung, s.o.), so dass wir für die Bestimmung der gesamten direkten Kosten folgende Annahmen treffen:

- Kosten einer Leistenhernienoperation ohne Komplikation: CHF 10'000.-
- Kosten einer Leistenhernienoperation mit nachfolgend tiefer Wundinfektion und gegebenenfalls Revision: CHF 17'000.-
- Eine leichte, oberflächliche Wundinfektion ist mit einer ca. einwöchigen Antibiotikatherapie (typischerweise Amoxicillin + Clavulansäure) und zwei zusätzlichen Arztkonsultationen verbunden. Die Kosten werden mit CHF 300.- angesetzt
- Die Kosten einer Antibiotikaprophylaxe (einmalige, intravenöse Verabreichung eines Cephalosporins der ersten oder zweiten Generation) betragen CHF 10.-

Dementsprechend ergeben sich die Gesamtkosten für eine Leistenhernienoperation mit Antibiotikaprophylaxe:

KA = (OP-Kosten) + (Zusatzkosten tiefe Infektion x Häufigkeit) + (Zusatzkosten oberfl. Infektion x Häufigkeit) + Kosten Prophylaxe, somit

KA = (CHF 10'000) + (CHF 7'000 x 0.0028) + (CHF 300 x 0.014) + CHF 10 = CHF 10'024

Der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, dass sich bei Verabreichung einer teureren Antibiotika-prophylaxe die Kosten für die Prophylaxe um ca. CHF 30.- erhöhen. Die übrigen Kostenanteile bleiben unverändert. Die Gesamtkosten betragen dann CHF 10'054.-.

Wird auf die Antibiotikaprophylaxe verzichtet, errechnen sich die Werte wie folgt:

KP = (OP-Kosten) + (Zusatzkosten tiefe Infektion x Häufigkeit) + (Zusatzkosten oberfl. Infektion x Häufigkeit) , somit

KP = (CHF 10'000) + (CHF 7'000 x 0.005) + (CHF 300 x 0.0250) = CHF 10'043

Die getroffenen Annahmen zu den Kosten einer Leistenhernienoperation decken sich mit berichteten Daten, die allerdings nicht spezifisch die Chirurgie der Inguinalhernien abdecken [60].

4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkungen

4.1 Kosten–Wirksamkeits-Verhältnis

Insgesamt ergibt sich eine Ersparnis durch die Antibiotikaprophylaxe (einmalige, intravenöse Verabreichung eines Cephalosporins der ersten oder zweiten Generation) von

(CHF 10'024 – CHF 10'043) = - CHF 19.-

Die Differenz bezüglich der qualitätsbereinigten Lebensjahre durch eine Antibiotikaprophylaxe beträgt auf Grund der getroffenen Annahmen

0.9985 – 0.9976 ≈ 0.001 QALY.

Rechnerisch ergibt sich ein sehr günstiges, negatives Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von CHF 19'000.- pro QALY. Die Antibiotikaprophylaxe ist somit formal dominant. Das heisst, dass weniger Kosten bei mehr Wirkung anfällt.

Bei der Verabreichung einer teureren Antibiotikaprophylaxe ergeben sich hingegen Mehrkosten von

(10'054 CHF - 10'043 CHF) = + CHF 11.-.

Die Differenz bezüglich der qualitätsbereinigten Lebensjahre bleibt unverändert.

Das resultierende Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der teureren Prophylaxe gegenüber keiner Prophylaxe beträgt CHF 11'000.- pro QALY. Dieses Verhältnis ist zwar nach wie vor günstig, aber das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis des teuren Medikaments gegenüber der Prophylaxe mit einmaliger, intravenöser Verabreichung eines Cephalosporins ist sehr ungünstig, bzw. geht gegen unendlich, da sich in der Wirkung kein Unterschied abzeichnet.

Grafisch lässt sich dies im Kosten-Wirksamkeits-Diagramm wie folgt darstellen:

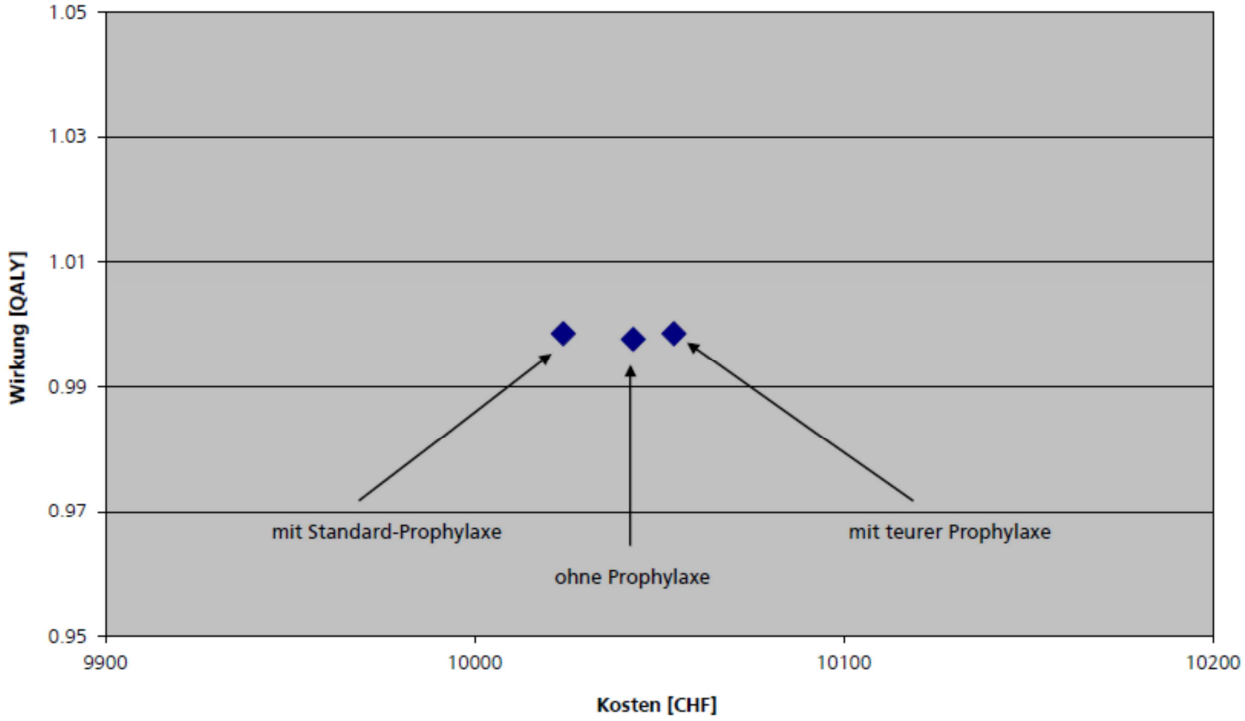


Abbildung 3: Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Antibiotikaprophylaxe

Diskussion

Die dargestellten Absolutwerte für die Wirkung und die Kosten sind mit Vorsicht zu interpretieren. Es ergeben sich minimale Unterschiede ohne und mit Antibiotikaprophylaxe, die einer grossen möglichen Schwankungsbreite und Unsicherheit bei den getroffenen Annahmen gegenüberstehen. Daher sind bei der Interpretation des günstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses einer Cephalosporin Prophylaxe zwei Punkte zu berücksichtigen.

Erstens gilt das günstige Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis nur bei einer single-shot Prophylaxe mit einem Cephalosporin der ersten oder zweiten Generation. Werden neuere (und in der Regel teurere) Antibiotika oder Mehrfachdosen verwendet, ändert sich das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis zu ungunsten dieser Medikamente bzw. Dosierung; es wird sehr ungünstig bzw. geht gegen unendlich, da mehr Geld bei gleichem Effekt aufgewendet wird (vgl. Abbildung 3).

Zweitens ist zu berücksichtigen, dass postoperative Wundinfektionen in der Gruppe der "low-risk" Patienten ein sehr seltenes Ereignis mit einem reversiblen Schaden sind. Es müssen 226 Patientinnen und Patienten mit der Prophylaxe behandelt werden, um eine Infektion zu vermeiden. Bei den tiefen Wundinfektionen liegt diese Zahl mit 394 sogar noch höher.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die beiden Alternativen "Leistenhernienoperation mit Antibiotikaprophylaxe (einmalige, intravenöse Verabreichung eines Cephalosporins der ersten oder

zweiten Generation)" und "Leistenhernienoperation ohne Antibiotikaprophylaxe" bezüglich der Wirkungen und der Kosten in etwa gleichwertig sind.

4.2 Einfluss auf die Gesundheitskosten

Für eine Abschätzung des Einflusses auf die Gesundheitskosten wird von folgenden Annahmen ausgegangen:

- Es existieren keine spezifischen Schweizerischen Leitlinien zur Antibiotikaprophylaxe in der sauberen Chirurgie. Es wird angenommen, dass in der Schweiz bei Operationen mit Netzimplantat eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wird.
- Es werden jährlich 18'000 Leistenhernienoperationen durchgeführt. [6]
- 30% der operierten Patientinnen und Patienten gehören zur Hochrisikogruppe, in der heute in jedem Fall eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden sollte und wird [49]. Damit verbleiben ca. 12'500 Patientinnen und Patienten pro Jahr, bei denen der Einsatz oder Nicht-Einsatz der Antibiotikaprophylaxe zur Diskussion steht.
- Insgesamt werden 30% der Operationen offen, ohne Netzimplantat durchgeführt, 50% offen, mit Netzimplanation und 20% laparoskopisch (mit Netzimplantation). Es ist davon auszugehen, dass gemäss heutiger Praxis bei Operationen mit Netzimplantation überwiegend eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wird und lediglich bei Operationen ohne Netzimplantation hierauf verzichtet wird. Dies bedeutet, dass pro Jahr bei ca. 3'800 Patientinnen und Patienten (30% von 12'500) mutmasslich keine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wird.
- Die "number needed to treat" um eine zusätzliche Infektion durch eine Antibiotikaprophylaxe zu verhindern beträgt 226. Somit könnten rechnerisch bei diesen 3'800 Patientinnen und Patienten 16 Wundinfektionen vermieden werden. Die NNT zur Vermeidung einer tiefen Wundinfektion beträgt 394. Rechnerisch können bei den 3'800 Patientinnen und Patienten 9 tiefe Infektionen vermieden werden.

Berücksichtigt man die relevanten, tiefen Wundinfektionen, könnten mit einer standardmässigen, bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführten Antibiotikaprophylaxe à CHF 10.-, die bisher keine Prophylaxe erhalten haben, rechnerisch zusätzlich

(3'800 x CHF 10) – (9 x CHF 7'000) = CHF 25'000 pro Jahr eingespart werden.

Bei Verzicht auf die Antibiotikaprophylaxe bei allen Nicht-Risikopatienten (12'500) errechnet sich der Budget Impact zu

(- (12'500 – 3'800) x CHF 10) + (31 x CHF 7'000) = CHF 130'000 Mehrkosten.

Diese Kosten müssen im Kontext der jährlichen Gesamtkosten gesehen werden, die für Leistenhernienoperationen in der Schweiz anfallen. Bei geschätzten 18'000 Operationen pro Jahr betragen die Gesamtkosten ca. CHF 180 Mio.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Hinblick auf die Gesamtausgaben im Schweizerischen Gesundheitssystem die Durchführung oder der Verzicht auf die Antibiotikaprophylaxe bei Leistenhernienoperationen weitgehend budgetneutral ist.

5 Abwägung der ethischen Aspekte

5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

Aufgrund experimenteller Forschung und klinischer Studien ist bekannt, dass es im Rahmen von chirurgischen Interventionen mit unterschiedlicher Inzidenz zu Infektionen mit unterschiedlichen Folgen kommt und ebenso, dass sich die Häufigkeit solcher Infektionen mit geeigneten Massnahmen reduzieren lässt. So besteht Konsens, dass bei allen "kontaminierten" Eingriffen (Klassen II, III und IV, vgl. Tabelle 1 in Kapitel 1.1) eine Antibiotikaprophylaxe indiziert ist. Es kann mit guten Gründen davon ausgegangen werden, dass die Möglichkeit der Minderung der Infektionshäufigkeit prinzipiell auch für die Leistenhernienoperation (ein Eingriff der Klasse I) zutrifft. Insgesamt konnten wir 8 Studien zur Frage der Wirkung der Antibiotikaprophylaxe bei diesem Eingriff in die Beurteilung einbeziehen. Diese Studien wiesen jedoch alle relativ kleine Studienpopulationen auf, die statistische "Power" ist ungenügend, was auf die sehr niedrigen Infektionsraten zurückzuführen ist. Bei der Leistenhernienoperation kann also nicht von einem statistisch signifikanten Nachweis der Wirkung ausgegangen werden. Die Erklärung für dieses Unvermögen liegt in der kleinen Wahrscheinlichkeit des Infektionsereignisses und damit in der ungenügend grossen Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Für den Nachweis, dass der Unterschied nicht zufällig, sondern statistisch signifikant sein könnte, bedürfte es einer grossen, randomisierten kontrollierten Studie mit 2'000 bis 3'000 Patienten pro Studienarm; es ist nicht zu erwarten, dass eine solche Studie durchgeführt wird. Das Wissen um die Wirkung einer Antibiotikaprophylaxe bei der Leistenhernienoperation beruht nicht nur auf einem in randomisierten Studien erbrachten indirekten Nachweis (fehlende statistische Signifikanz), sondern auch auf externer Evidenz. Diese externe Evidenz entspringt dem Wissen, dass (i) eine Antibiotikaprophylaxe bei höherer Wahrscheinlichkeit eines Infektionsereignisses das Infektionsrisiko statistisch signifikant senkt und (ii) es keine wissenschaftlichen Argumente dafür gibt, dass dies bei niedriger Infektionsinzidenz nicht auch so sein kann.

Die unerwünschten Wirkungen einer Antibiotikaprophylaxe sind kaum quantifizierbar. Das mögliche Auftreten von konsequenzenreichen Nebenwirkungen - insbesondere schwere allergische Reaktionen – sind in der Antibiotikagruppe der Cephalosporine sehr selten und können vernachlässigt werden ("number needed to harm": 25'000). Auch andere direkte Nebenwirkungen einer „single shot" Cephalosporinprophylaxe sind wegen der sehr kleinen Eintretenswahrscheinlichkeit vernachlässigbar. Schliesslich sind auch die theoretisch denkbaren Auswirkungen einer "single shot" Cephalosporinprophylaxe auf die mikrobielle Resistenzbildung gegenüber Antibiotika nicht quantifizierbar.

Zu bedenken sind dagegen potenzielle indirekte Nebenwirkungen einer breit angewendeten, unnötigen Antibiotikaprophylaxe, welche im klinischen Alltag nicht leicht erkennbar sind oder - falls doch erkannt - nicht eindeutig der Antibiotikaprophylaxe zugeordnet werden können: zu beachten sind z.B.

allfällige „medication errors“ und damit die Gefahr von Medikamentenverwechslungen, Fehldosierungen, falscher Applikationsweise und mikrobieller Kontaminationen.

Auf Basis der Datenlage und Literatur [1-4] ist in jedem Falle auf eine korrekte Handhabung einer eventuellen Antibiotikaprophylaxe zu achten. Diese darf nur als "single-shot" Therapie erfolgen und keine Medikamente verwenden, die sonst in der antibiotischen Therapie Anwendung finden. "Antibiotic Stewardship" Programme könnten hierzu einen wertvollen Beitrag leisten [61].

5.2 Sozialethische Abwägung

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Antibiotikaprophylaxe bei der Leistenhernienoperation erweist sich als günstig, da die Kosten einer „single shot“ Cephalosporinprophylaxe sehr klein sind und eine Reduktion der Infektionsraten durch die Prophylaxe angenommen werden kann, auch wenn diese nicht statistisch signifikant belegt ist. Hingegen zeigt sich klar, dass eine Mehrdosen-Prophylaxe und/oder die Prophylaxe mit einem „moderneren“ (und damit auch teureren) Medikament gegenüber der „single shot“ Cephalosporinprophylaxe ein ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis aufweist. Sie erzeugen deutlich höhere Kosten, eine grössere Wirkung ist jedoch weder nachweisbar noch zu erwarten.

Diesem günstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der "single-shot" Cephalosporinprophylaxe ist gegenüberzustellen, dass die Infektionsraten bei der Leistenhernienoperation bei "low-risk" Patienten auch ohne Prophylaxe auf einem sehr tiefen Niveau liegen. Es müssen daher (rechnerisch) 226 Patientinnen und Patienten "unnötigerweise" eine Antibiotikaprophylaxe erhalten, um die Infektion bei einer Patientin oder einem Patienten zu verhindern. Zur Verhinderung einer tiefen Wundinfektion bedarf es sogar 394 Behandlungen. Schliesslich ist auch zu berücksichtigen, dass die durch eine Infektion ausgelösten Schäden reversibel sind und zumeist innert weniger Tage geheilt werden können.

Es ist deshalb umso wichtiger, bei der Gruppe der "low-risk" Patienten auch potenzielle gesellschaftliche Schäden zu berücksichtigen, welche sich nicht in Zahlen ausdrücken lassen. Es lässt sich z.B. nicht erfassen, welche Rolle eine Cephalosporinprophylaxe hinsichtlich der Verbreitung mikrobieller Resistenzen gegen Antibiotika spielt und auf lange Sicht spielen könnte. Schliesslich ist auch zu bedenken, dass das (falsch verstandene) Vertrauen in eine Antibiotikaprophylaxe dazu verführen kann, die übrigen Routineregeln der perioperativen Infektionsprophylaxe zu vernachlässigen.

Demgegenüber stellen Infekte bei Risikopatienten (vgl. Tabelle 6 und die in Tabelle 10 aufgeführten "Ausschlusskriterien") eine grössere Belastung dar und treten sehr viel häufiger auf ("number needed to treat": 23), weshalb eine Prophylaxe bei diesen Patientinnen und Patienten indiziert ist. Diese Überlegungen decken sich auch mit den Empfehlungen der entsprechenden Europäischen Guidelines.

5.3 Individualethische Abwägung

Individualethisch ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Antibiotikaprophylaxe um einen invasiven Eingriff handelt. Invasive Handlungen müssen eine hinreichende Wirkung ausweisen, da sie eine Integritätsverletzung darstellen und immer ein Schädigungspotenzial beinhalten. Die „number needed to treat“ mit 226 Personen für eine Antibiotikaprophylaxe ist als hoch zu bewerten. Dabei ist zusätzlich zu bedenken, dass es sich in den meisten Fällen einer postoperativen Infektion um eine reversible Komplikation handelt, die in wenigen Tagen geheilt werden kann.

In der konkreten Situation wäre der "low-risk"-Patient im Prinzip darüber zu informieren, dass der potenzielle Nutzen einer Antibiotikaprophylaxe in dieser Situation unsicher respektive schlecht belegt ist und dass sich die behandelnden Ärzte in solchen Situationen auf die Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften stützen.

Im Gegensatz dazu kann bei Hochrisikopatienten (gemäss Tabelle 6 und den in Tabelle 10 aufgeführten "Ausschlusskriterien") oder bei Patientinnen und Patienten mit Eingriffen der Klassen II bis IV angesichts der ausgewiesenen Wirkung der Antibiotikaprophylaxe auf diese Informationen über das seltene Schädigungspotenzial der Prophylaxe verzichtet werden.

6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

6.1 Ausgangslage

Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass sich die beiden Varianten – Operation mit und ohne Antibiotikaprophylaxe – in ihrer unmittelbaren Wirkung für Patientinnen und Patienten mit geringem Risiko – nur geringfügig unterscheiden, weswegen ein statistisch signifikanter Nachweis zu Gunsten der Prophylaxe wegen der sehr kleinen Infektionsraten nicht erbracht werden kann. Auch bezüglich der Kosten lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Mit anderen Worten: bei Patientinnen und Patienten ohne besondere Risiken bringt die Antibiotikaprophylaxe medizinisch und wirtschaftlich gemäss dem aktuellen Stand des Wissens keine statistisch nachweisbaren Vor- oder Nachteile. D.h. die Leistung kann unterbleiben, ohne dass damit die Sicherheit der Patientinnen und Patienten oder die Gesamtkosten beeinflusst würden.

In der klinischen Praxis wird diese Antibiotikaprophylaxe auch bei den Patientinnen und Patienten mit geringem Risiko (sog. "low-risk"-Patienten) angewendet. Nach Auskunft der Fachspezialisten gibt es Institutionen, in welchen die Antibiotikaprophylaxe i.S. einer Qualitätssicherung gezielt erfolgt und auch strikte protokolliert wird. Allerdings ist dieser reflektierte Einsatz der Antibiotikaprophylaxe (allgemein, und nicht nur im Hinblick auf die hier diskutierten "sauberen" Hernienoperationen) offensichtlich noch nicht die grundsätzlich überall befolgte Regel [4].

Die mit der Vornahme einer sogenannten "Single-shot"-Antibiotikaprophylaxe direkt verbundenen Risiken sind selten und in den weitaus meisten Fällen harmlos (Ausnahme: anaphylaktischer Schock, der aber nur sehr selten eintritt). Grundsätzlich müssen auch die "systematischen" Risiken einer allenfalls fehlerhaft ausgeführten Prophylaxe (treatment oder medication error) berücksichtigt werden, die bei der Unterlassung der Prophylaxe nicht eintreten können.

6.2 Verhältnis Leistungserbringer – Patient

Die Anwendung eines Antibiotikums für die Infektionsprophylaxe (meistens intravenös) ist aus rechtlicher Sicht ein invasiver Eingriff in die körperliche Unversehrtheit, welche durch Art. 10 Abs. 2 der Bundesverfassung geschützt ist. Nach der Rechtsprechung bedarf auch der medizinisch begründbare Eingriff einer Rechtfertigung, ohne die er als widerrechtliche Verletzung der körperlichen Unversehrtheit gilt (BGE 117 I b 491). Der weitaus wichtigste Rechtfertigungsgrund ist die Einwilligung der Patientin oder des Patienten. Grundsätzlich bedarf jeder invasive Eingriff einer vorgängigen Eingriffsaufklärung, die es den Patientinnen und Patienten erlauben soll, in Kenntnis aller relevanten Vor- und Nachteile sowie der Risiken (und möglicher Alternativen) zu entscheiden. Keine besondere Aufklärung

ist dort nötig, wo die Risiken klein sind und selbst ihre Realisierung nicht besonders gefährlich ist; dies trifft bei der hier betrachteten Antibiotikaprophylaxe grundsätzlich zu.

Allerdings hat die Rechtslage durch die im 2008 vom Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) "Antibiotic prophylaxis in surgery" [48] und die 2009 von der European Hernia Society publizierten "Guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients" [42] eine wesentliche Änderung erfahren: Ärztinnen und Ärzte schulden ihren Patientinnen und Patienten eine sorgfältige Behandlung nach den zum Zeitpunkt der Behandlung aktuellen Regeln der ärztlichen Kunst. Dabei gelangt ein objektiver Sorgfalts-Massstab zur Anwendung. Guidelines wie die erwähnten "SIGN- und EHS-Guidelines" gelten als "objektive" Ausformulierung des jeweils aktuellen Standes der Wissenschaft. Abweichungen von derartigen Guidelines sind immer möglich und zulässig, wenn sie begründet werden können oder von der Patientin oder dem Patienten nach ausdrücklicher Aufklärung über das abweichende Vorgehen akzeptiert wurden. Andernfalls riskieren die Behandelnden im Schadensfall (gleichgültig ob dieser als Folge einer an sich korrekten oder einer fehlerbehafteten Behandlung eintritt) den Vorwurf, gegen die lex artis verstossen zu haben.

Im Falle der "low-risk"-Patienten halten die erwähnten EHS-Guidelines diese Art der Antibiotikaprophylaxe für nicht indiziert ("in clinical settings (...) there is no indication for the routine use of antibiotic prophylaxis in elective groin hernia repair in 'low-risk-patients'.").

Rechtlich ist daraus abzuleiten, dass ein "routine use" als nicht mehr der lex artis entsprechend zu betrachten wäre. Dies umso mehr, als es sich um eine Intervention mit einem statistisch nicht belegten Wirkungsnachweis handelt, mit der aber nebst den geringen Risiken aus der Behandlung selber die zusätzlichen Risiken eines "systemischen" Fehlers (treatment oder medication error) verbunden sein können. D.h., dass die Antibiotikaprophylaxe nicht mehr unbesehen und routinemässig vorgenommen werden darf, sondern entweder einem klaren Protokoll zu folgen hat oder einer spezifischen Aufklärung bzw. Einwilligung der Patientin oder des Patienten bedarf.

6.3 Regelung des KVG

Wer Leistungen über die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) abrechnen will, ist grundsätzlich "beweispflichtig", dass die betreffende Leistung die sogenannten WZW-Kriterien (wirksam, zweckmässig, wirtschaftlich) von Art. 32 KVG erfüllt, insbesondere wenn dies in Zweifel gezogen wird.

Nach der Rechtsprechung ist der Wirksamkeitsnachweis nicht aus einer individualisierten Betrachtungsweise, sondern vielmehr i.S. einer objektivierten Wirksamkeit zu erbringen (BGE 133 V 115/118). D.h. eine für einen individuellen Patienten u.U. sinnvolle Leistung ist nicht OKP-pflichtig, sofern aus einer objektivierenden Sicht kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden kann. Da die erwähnten EHS-Guidelines die routinemässige Anwendung einer Antibiotikaprophylaxe als nicht indiziert bezeichnen, ist auch das Kriterium der Zweckmässigkeit der Antibiotikaprophylaxe nicht erfüllt: "Die

Zweckmässigkeit fragt u.a. nach der medizinischen Indikation der Leistung" (BGE 130 V 299/304), die gemäss EHS eben nicht gegeben ist.

Kann ein Wirksamkeits- und/oder Wirtschaftlichkeitsnachweis für eine Leistung nicht erbracht werden oder ist diese als nicht zweckmässig einzustufen, ist sie von der Finanzierung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) auszuschliessen. Ein Versicherer könnte also (zumindest theoretisch) gestützt auf Art. 56 Abs. 2 KVG die Übernahme der Prophylaxe-Kosten verweigern. Allerdings ist der Kostenanteil der Prophylaxe (CHF 10.-) im Rahmen einer komplikationslosen Behandlung (Kosten CHF 10'000.-) derart gering, dass eine Verfolgung der Antibiotikaprophylaxe im Einzelfall als "Überarztung" weder verhältnismässig wäre noch auf wirtschaftlich vertretbare Weise durchgesetzt werden könnte.

6.4 Rechtliche Regelungsmöglichkeiten ausserhalb des KVG

Die prophylaktische Verwendung von Antibiotika kann möglicherweise zu einem höheren Risiko der Ausbildung von Resistenzen beitragen. Der Zusammenhang zwischen einem vermehrten Antibiotikaeinsatz und der Entwicklung von (multi-)resistenten Erregerstämmen ist in der Literatur beschrieben und nicht umstritten. Generell gilt deshalb, dass ein "flächendeckender" (im Einzelfall nicht zu begründender) Einsatz von Medikamenten (insbesondere Antibiotika) sehr zurückhaltend und nur bei nachgewiesenen Risikolagen erfolgen sollte.

Das KVG ist grundsätzlich auf die WZW-Beurteilung von zu erbringenden bzw. erbrachten (Einzel-) Leistungen hin ausgelegt. Die Möglichkeit eines "Gewinns" für das Gesamtsystem (Verringerung des Risikos der Resistenzenbildung) durch Unterlassen einer bestimmten Leistung liegt grundsätzlich ausserhalb des "Sichtfeldes" des KVG, das sich primär mit der Finanzierung und der Sicherstellung der Qualität von Leistungen befasst.

Dagegen müssen alle Stellen, die eine (Mit-)Verantwortung für das gesamtschweizerische Medizinalsystem tragen – also insbesondere Bund und Kantone – daran interessiert sein, die Entwicklung negativer Folgen aus der massenhaften Anwendung von im Einzelfall "neutralen" Behandlungen zu vermeiden. Konkret: der Kampf gegen die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen liesse sich unter den in Art. 118 Abs. 2 der Bundesverfassung formulierten Schutzauftrag subsumieren, wenn man die Bildung von Antibiotika-Resistenzen als Risiko für die Verbreitung von gefährlichen Infektionskrankheiten einstuft. D.h., dass der Bund im Rahmen seiner Kompetenzen diesbezüglich legiferieren könnte, was er bezüglich der Antibiotikaprophylaxe (im Allgemeinen, nicht nur bezogen auf diese Behandlung) nicht getan hat. Dieser Schutzgedanke ist in den meisten kantonalen Verfassungen und/oder Gesundheitsgesetzgebungen ebenfalls verankert. D.h. im Rahmen ihrer Zuständigkeiten könnten die Kantone diesbezügliche Regelungen treffen. Auch diese Überlegungen sprechen dafür, die Antibiotikaprophylaxe nur nach einem strengen Protokoll anzuwenden.

6.5 Regulierungsmöglichkeiten der Kantone

Soweit die Kantone selber Anbieter von Gesundheitsleistungen sind (z.B. über die Kantonsspitäler), können sie über Leistungsaufträge und Dienstanweisungen auch direkt Einfluss nehmen darauf, welche Leistungen überhaupt und wie sie angeboten werden. Bezogen auf die Antibiotikaprophylaxe bei Hernienoperationen kann ein Kanton für seine eigenen Institutionen in den Leistungsaufträgen z.B. festschreiben, dass diese gemäss den Guidelines der EHS bzw. einem strikten Protokoll zu erfolgen hat.

7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Als Leistenbruch oder Inguinalhernie wird eine Ausstülpung des Bauchfells durch einen Defekt in der Bauchwand in der Leistenregion bezeichnet. Ursache einer Inguinalhernie ist immer eine angeborene oder erworbene Schwäche der Bauchwand. Von Ausnahmen abgesehen, handelt es sich bei der Hernienoperation um einen elektiven, aber notwendigen Eingriff, da Leistenhernien die Tendenz zur Vergrösserung aufweisen und prinzipiell immer die Gefahr einer Einklemmung von Bauchorganen besteht. Grundsätzlich stehen drei operative Verfahren zur Korrektur eines Leistenbruchs zur Verfügung:

- Offene, konventionelle Hernienoperation ohne Implantat
- Offene Hernienoperation mit Implantation eines Netzes
- Laparoskopische Hernienoperation mit Implantation eines Netzes

Inguinalhernienoperationen gehören mit circa 18'000 Eingriffen zu den am häufigsten durchgeführten Operationen in der Schweiz.

Die elektive Inguinalhernienoperation ist ein repräsentatives Beispiel für einen sauberen/aseptischen Eingriff: das Risiko für Wundinfektionen ist minimal und entspringt üblicherweise der Kontamination durch die Umgebung im Operationssaal, das Chirurgenteam oder – am häufigsten – die Körperflora der Patientin oder des Patienten. Gemäss den verfügbaren Informationen liegt die Wundinfektionsrate bei der Leistenhernienoperation in der Schweiz unter 2%. Während bei Operationen mit einem bekannten, höheren Infektionsrisiko eine Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wird, ist diese Antibiotikaprophylaxe bei der Hernienoperation und anderen aseptischen Eingriffen in klinischen Studien nicht direkt belegt und entsprechend umstritten.

Im vorliegenden Bericht wurde am Beispiel der Inguinalhernienoperation der Frage nachgegangen, ob eine perioperative Antibiotikaprophylaxe die postoperative Wundinfektionsrate (tiefe und oberflächliche Wundinfektionen) bei Operationen der Klasse I (saubere Eingriffe) zu vermindern vermag und sinnvoll ist. Hierbei wurden auch potenziell negative Wirkungen berücksichtigt und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis untersucht.

Es konnten insgesamt 29 Publikationen identifiziert werden, die für die vorliegende Fragestellung relevant sein könnten, davon erfüllten 12 Publikationen die vorab bestimmten Einschlusskriterien, davon wurden 8 Publikationen in die Bewertung einbezogen. Des Weiteren wurden 6 Übersichtsarbeiten identifiziert, die ihrerseits unterschiedliche Studien in die Analyse mit einbezogen haben, darunter auch solche, die unsere Einschlusskriterien nicht erfüllen.

Aus den Studien lassen sich zusammenfassend folgende Haupterkenntnisse gewinnen:

Die Qualität der beurteilten Publikationen ist heterogen, teilweise muss eine hohe Biasvermutung angenommen werden. Die beobachten Fallzahlen sind in den jeweiligen Studien niedrig. Damit ist die statistische Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse eingeschränkt. Die Antibiotikaprophylaxe wurde fast ausschliesslich bei Patientinnen und Patienten bei einer offenen Hernienoperation mit Implantation eines Netzes überprüft, die keine zusätzlichen Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion aufwiesen (sogenannte "low-risk"-Patienten, siehe Tabelle 6 und Tabelle 10). Somit kann für den Wirkungsnachweis der Antibiotikaprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit einer laparoskopischen Hernienoperation oder offenen Operation ohne Implantation eines Netzes keine abschliessende Aussage getroffen werden. Allerdings weisen die Ergebnisse des Cochrane-Reviews darauf hin, dass die Operationstechnik hier kaum eine Rolle spielt. Die Antibiotikaprophylaxe bei Hochrisikopatienten wurde in keiner Studie untersucht.

In den in die Beurteilung eingeschlossenen und den Berechnungen zu Grunde liegenden Studien traten Wundinfektionen (in der Grössenordnung von 1.6 bis 2.9%) sowohl in der Prophylaxe- als auch in der Kontrollgruppe auf. Tendenziell traten Wundinfektionen in der Kontrollgruppe häufiger auf als in der Prophylaxegruppe (OR 0.56, 95% Konfidenzintervall 0.34 – 0.92). Keine der identifizierten Einzelstudien verfügte über eine ausreichende statistische Power. Bei den (klinisch und ökonomisch bedeutsameren) tiefen Wundinfektionen betrug die Odds Ratio 0.49 (95% Konfidenzintervall 0.12 – 1.98).

Bezüglich unerwünschter Wirkungen einer Antibiotikaprophylaxe bei Inguinalhernienoperationen fanden sich keine relevanten Primärpublikationen. Aus der Sekundärliteratur ist bekannt, dass eine einmalige Antibiotikatherapie allergische Reaktionen beim Patienten auslösen kann. Schwere Komplikationen (z.B. anaphylaktischer Schock mit Todesfolge nach Antibiotikaprophylaxe) sind aber sehr selten und können daher für die Kosten-Wirksamkeits-Betrachtung vernachlässigt werden. Auch die nicht allergischen Nebenwirkungen einer "single shot" Antibiotikaprophylaxe sind vernachlässigbar. Ein Beitrag der Antibiotikaprophylaxe zur Entwicklung und Verbreitung antimikrobieller Resistenzen ist zwar nicht auszuschliessen, lässt sich aber aus praktischen Gründen nicht quantifizieren und ist im Vergleich zu einer mehrtägigen Antibiotikatherapie nicht von Bedeutung. Zu bedenken sind dagegen potenzielle indirekte Nebenwirkungen einer breit angewendeten, unnötigen Antibiotikaprophylaxe, welche im klinischen Alltag nicht leicht erkennbar sind oder - falls doch erkannt - nicht eindeutig der Antibiotikaprophylaxe zugeordnet werden können. Zu beachten sind z.B. allfällige "medication errors" und damit die Gefahr von Medikamentenverwechslungen, Fehldosierungen, falscher Applikationsweise und mikrobiellen Kontaminationen.

Eine Leistenhernienoperation geht allgemein mit einer geringen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher; der Eingriff wird ambulant durchgeführt oder geht mit einem maximal viertägigen stationären Aufenthalt einher. Eine oberflächliche Wundinfektion kann üblicherweise ambulant mit einer oralen Antibiotikatherapie behandelt werden, lediglich eine tiefe Wundinfektion bedingt in der Regel eine erneute Hospitalisation und in einigen Fällen einen Folgeeingriff. Bedingt durch die geringen Unter-

schiede bei der Rate von tiefen Wundinfektionen zwischen Prophylaxe- und Kontrollgruppe ist auch der Unterschied an qualitätsbereinigten Lebensjahren zwischen den beiden Gruppen gering (0.9985 QALY in der Prophylaxegruppe versus 0.9976 QALY in der Kontrollgruppe). Die Gesamtkosten betragen in der Prophylaxegruppe (einmalige, intravenöse Verabreichung eines Cephalosporins der ersten oder zweiten Generation) CHF 10'024.- gegenüber CHF 10'043.- in der Kontrollgruppe, die Differenz beträgt somit CHF 19.-.

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beträgt - 19.- CHF / 0.001 QALY = - 19'000.- CHF pro QALY, ist also sehr günstig, bzw. sogar negativ. Dies bedeutet, dass bei der Antibiotikaprophylaxe weniger Kosten anfallen und mehr Wirkung erzielt werden kann.

Die dargestellten Absolutwerte für die Wirkung und die Kosten und QALY sind mit Vorsicht zu interpretieren. Es ergeben sich minimale Unterschiede ohne und mit Antibiotikaprophylaxe, die einer grossen möglichen Schwankungsbreite und Unsicherheit bei den getroffenen Annahmen gegenüberstehen. Daher sind bei der Interpretation dieses günstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses zwei Punkte zu beachten:

Erstens gilt das günstige Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis nur bei einer "single-shot" Prophylaxe mit einem Cephalosporin der ersten oder zweiten Generation. Werden neuere (und in der Regel teurere) Antibiotika oder Mehrfachdosen verwendet, ändert sich das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis zu ungunsten dieser Medikamente bzw. Dosierung; es wird sehr ungünstig bzw. geht gegen unendlich, da mehr Geld bei gleichem Effekt aufgewendet werden muss. Zweitens ist zu berücksichtigen, dass postoperative Wundinfektionen ein sehr seltenes Ereignis mit einem reversiblen Schaden sind. Es müssen 226 Patientinnen und Patienten mit der Prophylaxe behandelt werden, um eine Infektion zu vermeiden. Bei den tiefen Wundinfektionen liegt diese Zahl mit 394 sogar noch höher.

Bezogen auf alle in der Schweiz pro Jahr durchgeführten Leistenhernienoperationen könnten mit der Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe (einmalige, intravenöse Verabreichung eines Cephalosporins) bei allen Patientinnen und Patienten rechnerisch CHF 25'000.- pro Jahr für vermiedene tiefe Wundinfektionen eingespart werden. Bei Unterlassung der Antibiotikaprophylaxe (ausser bei Risikopatienten) errechnet sich ein Mehraufwand von CHF 130'000.- pro Jahr. Diese Werte sind im Kontext der jährlichen Gesamtausgaben für Leistenhernienoperationen (ca. CHF 180 Mio.) zu sehen. Die Durchführung oder der Verzicht auf die Antibiotikaprophylaxe bei Leistenhernienoperationen kann als weitgehend budgetneutral angesehen werden.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die beiden Alternativen "Leistenhernienoperation mit Antibiotikaprophylaxe (einmalige, intravenöse Verabreichung eines Cephalosporins der 1. oder 2. Generation)" und "Leistenhernienoperation ohne Antibiotikaprophylaxe" bezüglich der Wirkungen und der Kosten in etwa gleichwertig sind. Damit kommt den ethischen und rechtlichen Aspekten bei der Beurteilung besondere Bedeutung zu.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist die schmale Datenbasis als Problem zu benennen. Für den Nachweis, dass die beobachtete Differenz bezüglich der Wundinfektionsrate zwischen Anti-

biotikaprophylaxe- und Kontrollgruppe nicht zufällig, sondern statistisch signifikant ist, bedürfte es einer kontrollierten, prospektiven Studie mit mehreren tausend Patientinnen und Patienten. Es ist nicht zu erwarten, dass eine solche Studie in Zukunft durchgeführt werden wird. Dem günstigen Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der "single-shot" Cephalosporinprophylaxe ist gegenüberzustellen, dass die Infektionsraten bei der Leistenhernienoperation bei "low-risk"-Patienten auch ohne Prophylaxe auf einem sehr tiefen Niveau liegen. Es müssen daher (rechnerisch) 226 Patientinnen und Patienten "unnötigerweise" eine Antibiotikaprophylaxe erhalten, um eine Infektion zu verhindern. Schliesslich ist auch zu berücksichtigen, dass die durch eine Infektion ausgelösten Schäden reversibel sind und zumeist innert weniger Tage geheilt werden können.

Darüber hinaus besteht Ungewissheit bezüglich einer Begünstigung mikrobieller Resistenzentwicklung und damit ein theoretisch möglicher Schaden für dritte Personengruppen.

Auch rechtliche Aspekte sprechen bei der hier ermittelten Sachlage gegen eine Antibiotikaprophylaxe beim "low-risk"-Patienten. Nach schweizerischem Rechtsverständnis ist jede invasive medizinische Intervention als Körperverletzung zu betrachten, wenn keine Rechtfertigungsgründe vorliegen. Das gilt im Grundsatz auch für die (meistens intravenös angewendete) Antibiotikaprophylaxe, zumal ein Wirksamkeits- und/oder Wirtschaftlichkeitsnachweis für diese Leistung nicht sicher erbracht werden kann. Die Antibiotikaprophylaxe bei "low-risk"-Patienten widerspricht den Europäischen Guidelines der European Hernia Society und bedürfte deshalb einer besonderen Rechtfertigung, wenn sie trotzdem vorgenommen wird.

Aus all den genannten Gründen kann die Antibiotikaprophylaxe von "low-risk"-Patienten nicht befürwortet werden, sondern sollte Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion (z.B. hohes Alter, immunsupprimierende Bedingungen, schwere Begleiterkrankungen [ASA-Klasse > 2]) wie sie in Tabelle 6 und den "Ausschlusskriterien" in Tabelle 10 beschrieben sind, vorbehalten bleiben.

7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

1. **Bei Patientinnen und Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion ist bei der Operation einer Inguinalhernie, unabhängig von der Art des operativen Verfahrens, eine präoperative Antibiotikaprophylaxe nicht notwendig.**

2. **Bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion (z.B. hohes Alter, immunsupprimierende Bedingungen, schwere Begleiterkrankungen [ASA-Klasse >2]) soll bei der Operation einer Inguinalhernie, unabhängig von der Art des operativen Verfahrens, eine präoperative Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden. Hierzu sollen vorzugsweise Präparate aus der Gruppe der Cephalospo-**

rine der ersten oder zweiten Generation in Form einer intravenösen, präoperativen Einmalgabe verwendet werden.

Um dies zu erreichen wird folgende Massnahme empfohlen:

- Information betreffend dieses Vorgehen an die Chirurgen der ganzen Schweiz.

A1 Guidelines der European Hernia Society

(deutschsprachige, auszugsweise Übersetzung der Empfehlungen zur Antibiotikaprophylaxe bei der Operation der Inguinalhernien; der englischsprachige Volltext ist Referenz [42] zu entnehmen)

"Antibiotikaprophylaxe:

(…)

Empfehlungen

Grad A Unter klinischen Bedingungen mit geringen (< 5%) Wundinfektionsraten besteht keine Indikation für den routinemässigen Einsatz einer Antibiotikaprophylaxe bei der elektiven, offenen Hernienkorrektur bei "low-risk"-Patienten.

Grad B Bei laparoskopischen Hernienoperationen ist die Antibiotikaprophylaxe wahrscheinlich nicht indiziert.

Grad C Bei Vorhandensein von patientenbedingten Risikofaktoren (Rezidiv, fortgeschrittenes Alter, immunsupprimierende Bedingungen) oder chirurgiebedingten Faktoren (erwartete lange Operationszeit, Verwendung von Wunddrainagen) sollte eine Antibiotikaprophylaxe erwogen werden."

A2 Quellennachweis

(1) Raveh D, Levy Y, Schlesinger Y, et al. Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital. QJM 2001 Mar;94(3):141-52.

(2) Vlahovic-Palcevski V, Francetic I, Palcevski G, et al. Antimicrobial prescribing at a university hospital: justified or 'just in case': testing a new scoring system as a key quality indicator. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005 Aug;14(8):561-6.

(3) Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. Arch Intern Med 2003 Apr 28;163(8):972-8.

(4) Cusini A, Rampini SK, Bansal V, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey [In Process Citation]. PLoS One 2010;5(11):e14011.

(5) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1999 Apr;20(4):250-80.

(6) Bundesamt für Statistik BFS. Medizinische Statistik der Krankenhäuser: Anzahl Fälle und durchschnittliche Aufenthaltsdauer (DAD) nach Altersklasse und Diagnosecode. Periode 2008. [cited 2010 Aug 31];Available from: URL: http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/04/01/data/01/01.html

(7) Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System; Modul OP-KISS. Referenzdaten Januar 2005 bis Dezember 2009. http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/op-kiss/ . 15-3-2010. 2-8-2010.

(8) Aufenacker TJ, van Geldere D, van Mesdag T, et al. The role of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after Lichtenstein open mesh repair of primary inguinal hernia: a multicenter double-blind randomized controlled trial. Ann Surg 2004 Dec;240(6):955-1.

(9) Celdran A, Frieyro O, de la Pinta JC, et al. The role of antibiotic prophylaxis on wound infection after mesh hernia repair under local anesthesia on an ambulatory basis. Hernia 2004 Feb;8(1):20-2.

(10) Jain SK, Jayant M, Norbu C. The role of antibiotic prophylaxis in mesh repair of primary inguinal hernias using prolene hernia system: a randomized prospective double-blind control trial. Trop Doct 2008 Apr;38(2):80-2.

(11) Lazorthes F, Chiotasso P, Massip P, et al. Local antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair. Surg Gynecol Obstet 1992 Dec;175(6):569-70.

(12) Sanchez-Manuel F, Lozano-Garcia J, Seco-Gil J. Antibiotic prophylaxis for hernia repair (Review). The Cochrane Library 2009;2009(4).

(13) Morales R, Carmona A, Pagan A, et al. Utility of antibiotic propyhylaxis in reducing wound infection in inguinal or femoral hernia repair using propypropylene mesh [Utilidad de la profilaxis antibiótica en la reducción de la infección de herida en la reparación de la hernia inguinal o crural mediante malla de prolipropileno]. Cir Esp 2000;67(1):51-9.

(14) Oteiza F, Ciga M, Ortiz H. Antibiotic prophylaxis in inguinal hernioplasty [Profilaxis antibiótica en la hernioplastia inguinal]. Cir Esp 2004;75(2):69-71.

(15) Perez AR, Roxas MF, Hilvano SS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine effectiveness of antibiotic prophylaxis for tension-free mesh herniorrhaphy. J Am Coll Surg 2005 Mar;200(3):393-8.

(16) Schwetling R, Barlehner E. [Is there an indication for general perioperative antibiotic prophylaxis in laparoscopic plastic hernia repair with implantation of alloplastic tissue?]. Zentralbl Chir 1998;123(2):193-5.

(17) Shankar VG, Srinivasan K, Sistla SC, Jagdish S. Prophylactic Antibiotics In Open Mesh Repair Of Inguinal Hernia- A Randomized Controlled Trial [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. Int J Surg 2010 Jun 7;8(6):444-7.

(18) Taylor EW, Byrne DJ, Leaper DJ, et al. Antibiotic prophylaxis and open groin hernia repair. World J Surg 1997 Oct;21(8):811-5.

(19) Tzovaras G, Delikoukos S, Christodoulides G, et al. The role of antibiotic prophylaxis in elective tension-free mesh inguinal hernia repair: results of a single-centre prospective randomised trial. Int J Clin Pract 2007 Feb;61(2):236-9.

(20) Yerdel MA, Akin EB, Dolalan S, et al. Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernia repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. Ann Surg 2001 Jan;233(1):26-33.

(21) Abo RE. Perioperative antibiotic prophylaxis in abdominal surgery for hernia repair: retrospective study of 1,524 consecutive patients. J Chemother 1998 Jun;10(3):248-53.

(22) Angio LG, Pirrone G, Campolo V, et al. [Anterior inguinal hernioalloplasty by the modified Valenti's technique. Preliminary results of our experience]. G Chir 2001 Apr;22(4):127-32.

(23) Barreca M, Stipa F, Cardi E, et al. [Antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of inguinal hernia: need or habit?]. Minerva Chir 2000 Sep;55(9):599-605.

(24) Becker A, Koltun L, Sayfan J. Impact of antimicrobial prophylaxis duration on wound infection in mesh repair of incisional hernia - preliminary results of a prospective randomized trial. European Surgery 2008;40(1):37-40.

(25) Dazzi C, Licheri S, Sias F, et al. [Teicoplanin in the prevention of wound infections in major ambulatory surgery]. Ann Ital Chir 1994 Jan;65(1):121-3.

(26) Deysine M. Postmesh herniorrhaphy wound infections: can they be eliminated? Int Surg 2005 Jul;90(3 Suppl):S40-S44.

(27) Escartin A, Pellicer M, Elia M, et al. Antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair [Profilaxis antibiotica en la cirugia de la hernia inguinal]. Cir Esp 1999;65(1):24-7.

(28) Esposito S, Leone S, Noviello S, et al. Antibiotic prophylaxis in hernia repair and breast surgery: a prospective randomized study comparing piperacillin/tazobactam versus placebo. J Chemother 2006 Jun;18(3):278-84.

(29) Gervino L, Cangioni G, Renzi F. A retrospective study on the efficacy of short-term perioperative prophylaxis in abdominal surgery for hernia repair in 1,254 patients. J Chemother 2000 Sep;12 Suppl 3:34-7.

(30) Gilbert AI, Felton LL. Infection in inguinal hernia repair considering biomaterials and antibiotics. Surg Gynecol Obstet 1993 Aug;177(2):126-30.

(31) Hair A, Duffy K, McLean J, et al. Groin hernia repair in Scotland. Br J Surg 2000 Dec;87(12):1722-6.

(32) Just E, Botet X, Martinez S, et al. Reduction of the complication rate in Liechtenstein hernia repair. Int J Surg 2010 Jun 22.

(33) Massaioli N, Marchesa P, Bacino A, et al. [Antibiotic prophylaxis with ++vancomycin in corrective surgery with alloplastic material]. Minerva Chir 1995 Sep;50(9):827-9.

(34) Pessaux P, Lermite E, Blezel E, et al. Predictive risk score for infection after inguinal hernia repair. Am J Surg 2006 Aug;192(2):165-71.

(35) Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. N Engl J Med 1990 Jan 18;322(3):153-60.

(36) Spallitta SI, Termine G, Zappulla A, et al. [Tension-free hernioplasty in the treatment of inguinal hernia in the adult: our experience with local anesthesia and a review of the literature]. Minerva Chir 1999 Sep;54(9):573-89.

(37) Wantz GE. Experience with the tension-free hernioplasty for primary inguinal hernias in men. J Am Coll Surg 1996 Oct;183(4):351-6.

(38) Aufenacker TJ, Koelemay MJ, Gouma DJ, Simons MP. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. Br J Surg 2006 Jan;93(1):5-0.

(39) Biswas S. Elective inguinal hernia repair with mesh: is there a need for antibiotic prophylaxis?--A review. World J Surg 2005 Jul;29(7):830-6.

(40) Gravante G, Venditti D, Filingeri V. The role of single-shot antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair: a meta-analysis approach of 4336 patients. Ann Surg 2008 Sep;248(3):496-7.

(41) Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Prophylactic antibiotics for mesh inguinal hernioplasty: a meta-analysis. Ann Surg 2007 Mar;245(3):392-6.

(42) Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Hernia 2009 Aug;13(4):343-403.

(43) Andersen JR, Burcharth F, Larsen HW, et al. Polyglycolic acid, silk, and topical ampicillin. Their use in hernia repair and cholecystectomy. Arch Surg 1980 Mar;115(3):293-5.

(44) Evans C, Pollock AV. The reduction of surgical wound infections by prophylactic parenteral cephaloridine. A controlled clinical trial. Br J Surg 1973 Jun;60(6):434-7.

(45) Rahmy EA. Perioperative antibiotic prophylaxis in abdominal surgery for hernia repair: retrospective study of 1524 consecutive patients. J.Chemother 10, 248-253. 1998.

(46) Gravante G, Venditti D, Filingeri V. The role of single-shot antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair: a meta-analysis approach of 4336 patients. Ann Surg 2008 Sep;248(3):496-7.

(47) Osuigwe AN, Ekwunife CN, Ihekowba CH. Use of prophylactic antibiotics in a paediatric day-case surgery at NAUTH, Nnewi, Nigeria: a randomized double-blinded study. Trop Doct 2006 Jan;36(1):42-4.

(48) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. Edinburgh; 2008 Aug. Report No.: Guideline No.104.

(49) Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am J Med 1991 Sep 16;91(3B):152S-7S.

(50) American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. Anesthesiology 1963;24:111.

(51) Delikoukos S, Tzovaras G, Liakou P, et al. Late-onset deep mesh infection after inguinal hernia repair. Hernia 2007 Feb;11(1):15-7.

(52) Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Companies, 2006.

(53) Zingg W, Demartines N, Imhof A, et al. Rapid colonization with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci after surgery. World J Surg 2009 Oct;33(10):2058-62.

(54) Tacconelli E, De AG, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008 Jan;61(1):26-38.

(55) Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005 Feb 12;365(9459):579-87.

(56) Kaier K, Frank U. Measuring the externality of antibacterial use from promoting antimicrobial resistance. Pharmacoeconomics 2010 Dec 1;28(12):1123-8.

(57) McCormack K, Wake B, Perez J, et al. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: systematic review of effectiveness and economic evaluation. Health Technol Assess 2005 Apr;9(14):1-v.

(58) Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: Mac Leod C, ed., Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.

(59) Bundesamt für Statistik BFS. Statistik diagnosebezogener Fallkosten: Fallkosten nach AP-DRG und Krankenhaustypologie. Periode 2008. http://www bfs admin ch/bfs/portal/de/index/ themen/14/04/01/data/01/01 html 2008 [cited 2010 Aug 30];

(60) Weber WP, Zwahlen M, Reck S, et al. Economic burden of surgical site infections at a European university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2008 Jul;29(7):623-9.

(61) Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD003543.