

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin
(Direktor Prof. Dr. Axel Kramer)
der Medizinischen Fakultät der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald

der Chirurgischen Klinik des Spitals Belp
(Chefarzt Dr. med. Beat Roth)
und
der Chirurgischen Klinik des Universitätsspitals Basel
(Prof. Dr. med. Pietro Regazzoni)

**Ergebnisse einer Fragebogen - Erhebung zur Prophylaxe mit
Antibiotika bzw. mit lokalen Antiinfektiva bei Eingriffen am
Knochen, ergänzt durch einen Vergleich zur in vitro Toxizität
von Ringer- und NaCl - Lösung, mit Schlussfolgerungen für
die Community Medicine**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

der
medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

vorgelegt von:
Andreas Grögler
geb. 14.10.1964 in Bern

Dekan : Prof. Dr. med. dent. R. Biffar

1. Gutachter : Prof. Dr. C. Müller, Zürich

2. Gutachter : Prof. Dr. A. Kramer

Tag der Disputation : 2. 10. 2000

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	4
1.1. Problemstellung	4
1.2. Prophylaxe mit lokalen Antiinfektiva versus systemische Antibiotikaprophylax	10
1.3. Indikationen für lokale Antiinfektiva	14
1.4. Relevanz der Fragestellung für die Community Medicine	15
2. Eigene Untersuchungen	16
2.1. Methodik	16
2.1.1. Fragebogenerhebung	16
2.1.2. In vitro - Vergleich der Verträglichkeit von Ringer - und Kochsalzlösung	19
2.1.2.1. Hühnereitest an der Chorioallantoismembran (HET-CAM)	19
2.1.2.2. Zytotoxizitätstest	21
2.1.2.3. Explantationstest	24
2.2. Ergebnisse	26
2.2.1. Fragebogenerhebung	26
2.2.1.1. Responserate	26
2.2.1.2. Indikationsaufschlüsselung für prophylaktische Antibiotikagabe	28
2.2.1.3. Verwendete Antibiotika	31
2.2.1.4. Zeitpunkte der Antibiotikagabe	32
2.2.1.5. Anwendung lokaler Antiinfektiva für Spülungen	35
2.2.2. In vitro - Verträglichkeit von Kochsalz - und Ringerlösung	36
2.2.2.1. Reizwirkung im HET- CAM	36
2.2.2.2. Zytotoxizität in der FL- Zellkultur	37
2.2.2.3. Explantationstest : Gewebeverträglichkeit an Peritonealmembranen	38
3. Diskussion	38
3.1. Methodik	38
3.1.2. Fragebogenerhebung	38
3.1.3. HET-CAM	38
3.2. Ergebnisse	40
3.2.1. Fragebogenerhebung	40
3.2.2. In vitro - Vergleich von Kochsalz- und Ringerlösung	44
3.2.3. Schlussfolgerungen für die Community Medicine	46
4. Literaturverzeichnis	48
5. Anhang	52

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Problemstellung

Die postoperative Wund- und Knocheninfektion war vor dem Beginn der Antibiotikatherapie eine häufige und gefürchtete Komplikation mit hoher Mortalität . Besonders schwerwiegend waren die Infektionen nach knochenchirurgischen Eingriffen mit einer Mortalität bis zu 100%. So konnten offene Knochenbrüche oft nur mehr oder weniger erfolgreich und meist nur mittels Amputation behandelt werden (Burri 1974). Nach dem Beginn der Antibiotikära , d.h. nach der Publikation der Arbeit „Penicillin as a chemotherapeutic agent“ durch Flemming im Lancet 1940, konnte diese hohe Mortalität durch den Einsatz von Chemotherapeutika wesentlich - d.h. auf Werte unter 10% - gesenkt werden.

Bei den offenen Frakturen waren die Erfolge besonders deutlich; so konnten hier die Mortalität durch Sepsis und andere Infektionskomplikationen von fast 100 % auf ca. 20% gesenkt werden (Patzakis 1983). Allerdings hat man zunächst puristisch auf eine antibiotische Infektionsprophylaxe verzichtet (vgl. 1. AO-Manual 1963). Es wurde sogar behauptet, daß eine Antibiotikaprophylaxe Beweis für mangelnde und unzureichende Operationstechnik sei (Nelson 1982). Bei offenen Frakturen konnte schon bald gezeigt werden (Latchie 1993, Dougall 1996) , daß hier, durch den Unfallmechanismus bedingt, eine Kontamination mit Erregern vorhanden und eine Keimreduktion durch die Prophylaxe zu beweisen war. Bei diesem Spezialfall - der offenen Fraktur - handelt es sich jedoch nicht um eine eigentliche Prophylaxe, sondern um die Frühtherapie einer schon vorhandenen oder latenten Infektion (Geroulanos 1995).

Auf Grund der gesicherten Wirksamkeit perioperativ gegebener Antibiotika in verschiedenen Bereichen der Chirurgie , speziell in der Abdominalchirurgie und bei kontaminierten Wunden in der Traumatologie , existieren gegenwärtig eine Reihe allgemein anerkannter Indikationen (Tabelle 1) .

Tabelle 1 Ausgewählte Indikationen für eine perioperative Antibiotikaprohylaxe

sauberer bzw. leicht kontaminierter Eingriff	stark kontaminierter Eingriff
<ul style="list-style-type: none"> • Karzinomchirurgie (z.B. Kopf -, Nacken - Bereich und Magen) • Im - und Transplantate , sofern keine intraoperative Antiseptik möglich ist • Herzoperationen (bei Endokarditisrisiko , z.B. Klappenvitien und Kunstklappen) • Operationen bei Abwehrschwäche 	<ul style="list-style-type: none"> • offene Frakturen • kolorektale Eingriffe • Harn - und Gallenchirurgie bei Infektionen • Risikosektio • stark verschmutzte Wunden und verspätete Wundversorgung • offene Frakturen und traumatische Eröffnung von Gelenken und Körperhöhlen • Schuss- oder Stichverletzungen • Tier- und Menschenbisse • Amputation bei Gangrän • Appendektomie (nur bei Perforation)

In der Knochenchirurgie wurde die Wirksamkeit der prophylaktischen Antibiose bei unterschiedlichen Knocheneingriffen bewiesen und propagiert (Gallinaro 1985 , Doyon 1989, Bodoky 1993, Aagaard 1994, Boxma 1995). Bei den geschlossenen Frakturen wurde sie dagegen widerlegt (Stolle 1983, Marotte 1985).

Speziell zur Prothetik waren schon bald Studien durchgeführt worden, die die Effektivität von Antibiotika belegten (Norden 1985, Schutzer 1988). In der Prothetik kommt zum eigentlichen Knocheneingriff die Implantation eines verhältnismässig großen Fremdkörpers hinzu. Verschiedene gross angelegte Studien konnten zeigen , dass die postoperativen Infektionen bei Prothesenimplantation durch prophylaktische Antibiose signifikant reduziert werden können (Artigas 1983, Landry 1987, Court-Brown 1990, Wymenga 1991, Aagaard 1994). Einige kleiner angelegte Studien fanden jedoch keine Signifikanz und warnten vor einer Prophylaxe wegen der Gefahr der Selektion resistenter Keime (Nelson 1982 , Norden 1985, Demartines 1989). Daher rieten einige Autoren von einem generellen Einsatz von Antibiotika ab und schlugen vor, auf der Grundlage einer präzisen präoperativen Evaluation der Situation die Gabe nur bei erhöhtem Risiko vorzunehmen (Vorerkrankungen, Wunde) (Landry 1987, Hansis 1996, Rouveaux 1996). Auf Grund noch besserer postoperativer Resultate in der Prothetik wurde zusätzlich die Verwendung von Antibiotika-imprägniertem Zement propagiert (Keating 1996) . Die Antibiotikaphylaxe hat sich jedoch in der Fachwelt auf Grund der häufig schwerwiegenden Folgen einer Infektion bei der Prothetik v.a. auch gemäß der neuen Literatur in diesem Gebiet durchgesetzt (Bodoky 1993, Boxma 1995).

Besteht in der Frage, ob eine Antibiotikaprophylaxe in der Prothetik sinnvoll ist, heute immer mehr Einigkeit, existieren bei allen anderen Knocheneingriffen kontroverse Studien. Ältere Studien sind in der Regel sogar gegen eine Antibiose eingestellt (McQueen 1990, Hughes 1991). Andere sprechen für eine Antibiotikaprophylaxe, obwohl statistisch kein Hinweis auf eine Wirksamkeit derselben besteht (Court-Brown 1990, Aagaard 1994). Die Mehrzahl der Autoren plädieren jedoch für eine prophylaktische Antibiose. Auf Grund der Größe und Aussagekraft der Studien sind hier die Untersuchungen von Bodoky(1993) und Boxma(1995) zu nennen. Bis zu der kürzlich veröffentlichten Dutch trauma trial (Boxma) gab es keinen Beweis für eine Wirksamkeit der Antibiotikaprophylaxe bei Osteosynthesen nach geschlossenen Frakturen.

Allgemein kann gesagt werden, dass in Auswertung der meisten Untersuchungen eine prophylaktische Antibiose nur dann sinnvoll erscheint, wenn bei Beginn des chirurgischen Eingriffs bereits ein therapeutischer Spiegel des Antibiotikums vorhanden ist (Frankel 1982). Theoretisch ist eine längere Gabe von Antibiotika wirksamer gegen vorhandene Keime, weil sie die Anzahl der Keime stärker zu reduzieren vermag. Dennoch sind in der Praxis 6 Dosen gleich wirksam wie eine einzige, wenn diese einzige zum richtigen Zeitpunkt verabreicht wird (Fontanesi 1991). Dies ist beim Hautschnitt, dem Zeitpunkt der größten Wundkontamination (Burke 1961, Frankel 1982, Nelson 1982, Lidwell 1987, Steinberg 1993, Debrunner 1994) der Fall, weil eine vollständige Wunddekontamination präoperativ unmöglich ist (obwohl die patienteneigenen Abwehrmechanismen zu diesem Zeitpunkt am aktivsten sind, Nelson 1982).

Verschiedene Autoren propagieren unterschiedliche Richtlinien zum Zeitpunkt der Gabe und der Dauer von prophylaktisch eingesetzten Antibiotika. Einige empfehlen eine Gabe von Antibiotika über 24 h (z.B. Gatell 1985 , Bodoky 1993, Debrunner 1994, Geroulanos 1995, Wittmann 1996), jedoch gehen die Empfehlungen bis zu 14 d (Ericson 1973). Die meisten Studien empfehlen eine einmalige Gabe der Antibiotika , sog. Single Shot - Gabe. Hierfür wird die Wahl eines möglichst breitwirksamen Antibiotikums propagiert (Boxma 1995), da zum Zeitpunkt des Hautschnitts keine Informationen über eine mögliche bakterielle Besiedlung der Wunde vorliegen.

Weitere wichtige Aspekte , die bei der Infektionsentstehung eine Rolle spielen, sind die Operationstechnik , die Ausstattung der Operationseinheit und das dort geübte Hygienemanagement (Lidwell 1987, Marotte 1987, Schutzer 1988, Hansis 1996) .

Eine weitere wichtige Rolle in der Entstehung einer Infektion kann der Patient durch seine Grunderkrankungen spielen (Doyon 1989).

Angesichts dieser bis in die heutige Zeit in der Literatur unklaren Situation, in der einerseits statistische Daten für den Nutzen einer Antibiotikaprophylaxe vorhanden sind, andererseits auch gegenteilige Ergebnisse zu diesem Thema publiziert wurden, stellte sich für uns die Frage, wie knochenchirurgisch tätige Operateure diese kontroverse Situation in ihrer Praxis handhaben.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte daher festgestellt werden, wie knochenchirurgisch tätige Operateure Antibiotikaprophylaxe betreiben und ob diese Prophylaxe mit der gängigen Lehrmeinung übereinstimmt.

Ergänzend sollte festgestellt werden , ob zusätzlich oder ggf. auch ausschliesslich lokale Antiinfektiva in Form von prophylaktischen Spülungen angewendet werden. Diese Möglichkeit der Infektionsprophylaxe gewinnt auf Grund der Verfügbarkeit moderner lokal und systemisch verträglicher mikrobiozid wirksamer lokaler Wundantiinfektiva in den letzten Jahren wachsende Bedeutung (Kramer und Willenegger 1996, Kramer et al. 1998) . Mit der Einführung von Lavasept® steht heute eine antiinfektive Substanz zur Verfügung, die durch ihre ausgezeichnete Gewebeverträglichkeit als Mittel der Wahl zur prophylaktischen und therapeutischen Antiseptik in Form von Spülungen oder mit getränkten Wundauflagen empfohlen werden kann. In einem klinischen Erfahrungsbericht über 15 Jahre hat Roth (1985) die Effektivität dieser Substanz dokumentiert . Auch Willenegger (1990) bestätigt die Wirksamkeit von Lavasept ® in der chirurgischen Anwendung und Kramer (1998) resümiert , dass Lavasept® bei der antiseptischen Wundbehandlung als Mittel der Wahl anzusehen ist.

Methodisch sollte die Aufgabenstellung in Form einer Fragebogenerhebung bearbeitet werden . Dabei galt es folgende Fragestellungen zu analysieren :

- übliche Indikationen für eine prophylaktische Antibiotikaaanwendung und deren situationsabhängige Abwägung,
- Zeitpunkt und Dauer der Anwendung,
- eingesetztes Antibiotikum und dessen Dosierung,

- Anwendung nichtantiseptischer und antiseptischer Spüllösungen.

Da auf Grund der Lehrmeinung zu erwarten war, dass Ringerlösung häufiger für Spülungen als physiologische Kochsalzlösung eingesetzt wird, erstere aber mit höheren Kosten verbunden sind, sollte zunächst im Hühnereitest an der Chorioallantoismembran (HET-CAM), einem Screeningmodell zur Erfassung der Augenreizwirkung (Kramer et. al . 1995) und in einem noch empfindlicheren in vitro Prüfmodell , dem Explantationstest mit Peritonealexplantaten als Screeningtest zur Verträglichkeitsprüfung lokaler Antiinfektiva (Kramer et al. 1995,1998), die Reizwirkung und Gewebetoxizität beider Spüllösungen verglichen werden, um ggf. eine Begründung für die Bevorzugung der einen oder der anderen Spüllösung geben zu können.

Schliesslich sollte die Notwendigkeit einer sorgfältigen Indikationsstellung für eine Antibiotikaprophylaxe unter dem Gesichtspunkt ihrer Community Medicine - Relevanz einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

1.2. Prophylaxe mit lokalen Antiinfektiva versus systemische Antibiotikaprophylaxe

Die Suche nach antiseptischen bzw. antiinfektiven Substanzen ist so alt wie die Medizin. Lange vor Einführung der Antibiotika wurde versucht, mit Antiseptika eine Infektionsprophylaxe und eine Therapie der manifesten Infektion durchzuführen (Pringle1770).

Der Begriff „Antisepsis“ wurde Ende des 18.Jahrhunderts erstmals von John Pringle für fäulnisverhindernde Mittel geprägt. Aber erst Joseph Lister hat dem Begriff „Antisepsis“ jene Bedeutung

verschafft , die zu einer bleibenden Wende in der Chirurgie führte . Er wusch Operationswunden mit Karbol aus und bedeckte sie mit einem karbolgetränkten Okklusionsverband. Obwohl er bei offenen Frakturen die Amputationsrate von 60% auf 10% senken konnte wurden immer mehr gravierende Nachteile wie lokale Gangrän , allgemeine Vergiftungserscheinungen bis zu tödlichem Ausgang festgestellt, so dass Lister selbst 1890 die durch ihn geschaffene Methode verurteilte.

Die Lister`schen Methoden wurden in der Folge rasch verbessert.und damit die Hygiene in den Krankenhäusern überhaupt erst eingeführt. Die Weiterentwicklung der Lister`schen Idee verlief über antiseptische Wundbehandlungen mit schwacher Chlor-Zinklösung (Kocher 1881) und die „Instillation intermittente ou continuée“ zur Behandlung von Schussfrakturen mit Dakin`scher Lösung (chlorhaltige Lösung ; Alexis Carrel 1917). Trotz guter klinischer Resultate konnte sich das Verfahren wegen chlorbedingter Gewebeschäden nicht durchsetzen . Die Idee der Spül- und Drainage war aber damit geboren . Es folgten Versuche mit Sublimat (Robert Koch 1883) und später mit Iodoform (Billroth 1885) . In den 20er Jahren erreichten die Azofarbstoffe (Rivanol) gewisse Bedeutung . In den 30er Jahren setzte man grosse Hoffnungen in Sulfonamide (Cibazol) , die sich aber nicht erfüllten , da sie die Wundheilung und vor allem die Granulation behinderten.

Mit der Entdeckung des Penizillins und nachfolgender Antibiotika verloren die xenobiotischen Antiseptika lange Zeit ihre Bedeutung für die lokale Wundbehandlung . Der mit dem Aufkommen der Antibiotika geweckte Optimismus führte zu ihrer wahllosen systemischen und lokalen Anwendung . Statt aber

Mikroorganismen am Infektionsherd direkt zu vernichten, förderte man dadurch die Selektion antibiotikaresistenter Erreger . Die anfangs geradezu spektakulären Erfolge insbesondere der lokalen Penizillinanwendung hielten wegen zunehmender Resistenzentwicklungen nicht an , und es wurden immer mehr Zweifel formuliert , ob die lokale Behandlung mit Antibiotika überhaupt verantwortet werden dürfe . 1961 wurde in einem Leitartikel des „Journal of Clinical Pathology“ das bis heute aktuelle Fazit formuliert: „Die Verabreichung von Antibiotika , die oft einen erschreckenden Mangel an Einsicht verrät , hat unter den banalen Keimen zum Auftreten resistenter Keime geführt . Die Rückkehr zu den elementaren Prinzipien der Asepsis und Desinfektion ist daher das Gebot der Stunde“ .

Trotz der anfänglichen Euphorie über die Antibiotika hat man sich mit dem völligen Verzicht auf die antiseptische Wundbehandlung nicht abfinden können . So war neben bestimmten Antibiotikaanwendungen zur lokalen Therapie (Neomycin , Polybactrim , später Gentamycin) das „Comeback der Antiseptika“ eine logische Entwicklung . Dabei war es naheliegend , dass die Forderung nach lokal einsetzbaren Antiseptika , sei es prophylaktisch oder therapeutisch , in Verbindung mit der Weiterentwicklung chirurgischer Methoden von chirurgischer Seite in Zusammenarbeit mit Krankenhaushygienikern erhoben wurde.

Diese Wende wurde in erster Linie durch die Iodophore (PVP-Iod) herbeigeführt . Meist empirisch eingesetzt , wurden auch bei den Iodophoren toxikologische Probleme und in Abhängigkeit von galenischen Formulierungen Wirkungslücken bekannt, die

allerdings in modernen Arzneiformulierungen nicht mehr vorliegen (Roth 1985 ,1990 , Willenegger 1995).

Ziel der operativen Antibiotikaprophylaxe ist die Reduktion postoperativer Wundinfektionen. Es müssen die vor allem in dem entsprechenden Operationsbereich auf der Haut vorkommenden Erreger durch die Antibiotika abgedeckt werden. In der Knochenchirurgie sind dies v.a. Staphylokokken; deshalb ist eine Prophylaxe bei der derzeitigen Resistenzsituation z.B. mit einem Zweitgenerations - Cephalosporin oder einem Staphylokokken - Penizillin sinnvoll.

Primär ist die Indikation zur Prophylaxe bei Operationen an fraglich oder sicher kontaminierten Stellen oder bei offenen Wunden gegeben (Linder 1996).

Wichtig ist, dass das Antibiotikum rechtzeitig , d.h. 30 min vor Operationsbeginn, intravenös appliziert wird. Nach dem Operationsende besteht für die Prophylaxe keine Indikation mehr (Classen 1992).

Auch Antiseptika erfüllen die Anforderung der Wirksamkeit gegen Staphylokokken bestens (Roth 1990). Nach den Grundregeln der Infektionsprophylaxe sollten folgende 2 Grundsätze speziell auch in der Knochenchirurgie gelten :

- *Lokale Infektionen werden lokal, systemische Infektionen systemisch behandelt (Kramer und Metelmann 1997)*
- *Lokale Antiseptika müssen in ihrer Effektivität einer systemischen Applikation von Antibiotika ebenbürtig sein (Lippert 1998).*

Der Gebrauch von Antibiotika zur Prophylaxe und die Problematik der Antibiotikaresistenz führen nicht zuletzt auch zu erheblichen Kosten nicht nur für den Patienten, sondern auch für die Allgemeinheit durch die Folgekosten bei Komplikationen (Nelson 1982). Diese können durch eine optimale Auswahl der Dosis und Kontrolle der Indikationen der Infektionsprophylaxe reduziert werden (Shlaes 1997)

Als derzeit verträglichstes lokales Antiinfektivum wurde das Biguanid *Polihexanid* in Kombination mit dem Netzmittel *Macrogolum* zur Herabsetzung der Oberflächenspannung in Form des Pharmarohstoffs Lavasept® in den 70er Jahren durch Willenegger und Good eingeführt (Willenegger 1995). Dieses Präparat hat unter physiologischen Bedingungen auch bei hoher Blutbelastung (20%) eine bessere Wirksamkeit gegen übliche Erreger von Wundinfektionen wie *S. aureus* , *S. epidermidis* und *P. aeruginosa* als Taurolin (Skripitz 1994) und Iodophor (Roth 1985). Ebenso ist die therapeutische Breite und die Gewebeverträglichkeit im Vergleich zu Iodophoren signifikant besser (Roth 1985). Daher hat dieses Präparat in einigen Krankenhäusern systemische Antibiotika zur Infektionsprophylaxe in der Knochenchirurgie weitgehend verdrängt.

Die Infektionsrate war bei retrospektiven Studien nach Wundversorgungen mit 0,64% überraschend niedrig (Roth 1990). Bei Knocheneingriffen wurden bis jetzt keine vergleichbaren Studien durchgeführt, obwohl das Problem hierzu fehlender Studien schon 1985 erkannt wurde(Roth 1985, 1990, Willenegger 1995).

1.3. Indikationen für lokale Wundantiinfektiva

Zur Antiseptik müssen Substanzen eingesetzt werden, die eine hohe mikrobiozide Effektivität mit einer guten Gewebeverträglichkeit und fehlenden systemischen Nebenwirkungen verbinden. Indiziert ist deren Anwendung bei der Primärversorgung aller verschmutzten oder kontaminierten Wunden, sowie bei ausgedehnten traumatologischen Wunden (z.B. Verbrennungen, Tab. 1). Voraussetzung ist, dass die Antiseptik nach gründlichem Wunddébridement eingesetzt wird (Roth 1985, Willenegger 1995, Linder 1996).

Bei Knocheneingriffen ohne offene Frakturen und Prothetik ist die Indikation nur zur Prophylaxe gegeben. Die Wunde ist hier nur minimal (nach präoperativer Antiseptik) kontaminiert.

1.4. Relevanz der Fragestellung für die Community Medicine

Als Grundidee liegt der Community Medicine die von der WHO formulierte Zielsetzung:

„Gesundheit für alle“ zugrunde. Darin enthalten sind alle Aspekte der Medizin: Prophylaxe, Therapie, Intervention und Rehabilitation sowie die Erforschung von Erkrankungen mit grosser Verbreitung innerhalb der Bevölkerung.

Die Frage, wie die antimikrobielle Prophylaxe von Knocheneingriffen gehandhabt werden soll und ob nicht Antiseptika zumindest z.T. die Rolle der Antibiotika übernehmen könnten, ist in mehrfacher Hinsicht ein bedeutungsvoller Gesichtspunkt der Community Medicine.

- Jeder vertretbare Verzicht auf einen Einsatz antibiotischer systemischer Antiinfektiva ist von grosser Bedeutung für die Reduktion der Selektion und Ausbreitung resistenter Mikroorganismen, wobei insbesondere ein Zurückdrängen

multiresistenter Erreger bedeutungsvoll für die gesamte Medizin ist.

- Durch effektive lokale Antiinfektiva sind vom Grundsatz her bei indikationsgerechter Anwendung durchgreifendere und raschere Therapieerfolge als durch systemische Antiinfektiva zu erwarten , was von prinzipieller ethischer Bedeutung ist. Da die Wundbehandlung zu den häufigen chirurgischen Aufgaben gehört (ca. 41 % der ambulanten Patienten der chirurgischen Klinik des Spitals Belp) , ist ihre Optimierung vorallem unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Reduzierung der bakteriellen Resistenzausbreitung als ein Beitrag zur Community Medicine einzuordnen.
- Da lokale Antiinfektiva kostengünstiger als systemische Antibiotika sind , kann die Kosten - Nutzen - Relation günstiger gestaltet werden , was von hoher Relevanz für die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung ist.
- Als letzter Gesichtspunkt ist auf die reale Möglichkeit hinzuweisen , dass die Prophylaxe oder Therapie von Wundinfektionen mit lokalen Antiinfektiva mit einem geringeren Risiko an Nebenwirkungen (Allergie , Zytotoxizität , systemische Belastung) verbunden ist als der Einsatz von systemischen Antiinfektiva (Linder 1996).

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Methodik

2.1.1. Fragebogenerhebung

Die aktuelle Praxis der Antibiotikaprophylaxe bei knochenchirurgisch tätigen Allgemeinchirurgen und Orthopäden wurde in der Schweiz mittels folgendem Fragebogens analysiert.

Fragen zur Person:

Name des Operateurs :

Klinik :

Adresse:

Klinikexterne Praxis :

Facharzt für Orthopädie

Facharzt für Traumatologie

Facharzt für allgemeine Chirurgie

Aus welcher „chirurgischen Schule“
stammen Sie ?

Auf dem entsprechenden Gebiet operativ tätig seit : Jahr(e)

Fragen zur prophylaktischen Antibiose

Gebiet	Antibiotische Abschirmung			Begründung
	immer	teilweise	nie	
geschlossene FX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
offene FX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LuxationsFX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gelenkverletzungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wahl- Knochen -OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gelenkprothetik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prothesenwechsel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Begründung des Obengenannten bitte in rechte Spalte eintragen :

- 1) Grundregel, die vom Ausbilder mitgegeben wurde
- 2) Aus persönlicher Erfahrung
- 3) Aus Erfahrung anderer
- 4) Aus forensischen Gründen
- 5) (bitte erläutern).....
- 6) (bitte erläutern).....

Art der Antibiose (wenn in Ihrer Klinik durchgeführt) bitte in Tabelle eintragen

Eingriff	Antibiotikum	Dosierung	Präop	Periop	Postop
geschlossene FX			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
offene FX			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LuxationsFX			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkverletzungen			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahl- KnochenOP			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gelenkprothetik			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prothesenwechsel			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verwenden Sie dieselbe Prophylaxe wie alle anderen Operateure an Ihrem Arbeitsort ?
 Ja Nein (zusätzliche Fragebogen)

Fragen zur Anwendung lokaler Antiinfektiva

Mit welchen Spüllösungen und Spülmengen arbeiten Sie ?

- 1) Iodophor
- 2) Ringerlösung
- 3) NaCl-Lösung
- 4) Biguanid-Lösung
- 5) andere (bitte näher definieren).....

Gebiet	Spüllösung	Spülmenge (ml)
geschlossene FX		
offene FX		
LuxationsFX		
Gelenkverletzungen		
WahlknochenOP		
Gelenkprothetik		
Prothesenwechsel		

Fakultative Frage :

Haben Sie in Ihrer eigenen Operationstätigkeit schon Infektionskomplikationen erlebt ?

Nein Ja *Wie oft mit Antibiotikaprophylaxe*mal (ca.)
Wie oft ohne Antibiotikaprophylaxemal (ca.)

Kommentare :

(ev. auch Rückseite benutzen)

Zutreffendes bitte ankreuzen

Vielen Dank für das möglichst genaue Ausfüllen des Fragebogens .

Die obengenannten Daten werden vertraulich behandelt. Bei Namen des Operateurs kann auch ein Kürzel oder eine Nummer verwendet werden.

Wir bitten Sie den Fragebogen im beigelegten Rückumschlag zurückzusenden.

Sekretariat Chirurgie z.Hd. Andreas Grögler
 Bezirksspital CH- 3665 Wattenwil

Es wurden 482 Fragebogen verschickt. Davon waren 357
 Fragebogen an Orthopäden und 125 an allgemeinchirurgische
 Chefärzte gerichtet. Zur Auswahl wurde das Medizinische

Jahrbuch der Schweiz verwendet. Es wurden alle allgemeinchirurgischen Chefärzte und Orthopäden, die 1990 tätig waren (Ausgabe Jahrbuch) , angeschrieben. Bei nicht erfolgter Rücksendung wurde nicht gemahnt.

2.1.2 In vitro - Vergleich der Verträglichkeit von Ringer - und Kochsalzlösung

2.1.2.1. Hühnereitest an der Chorioallantoismembran (HET-CAM)

Versuchsdurchführung

Für die Prüfung wurden Eier der Rasse Amerikanisches Weisses Leghorn (Shaver Starcross 288) , bezogen von einem hierfür ausgestatteten örtlichen Lieferanten , eingesetzt . Die Eier wurden 9 d (Bebrütungsbeginn = 1.Tag) in einem Kleinmotorbrüter mit automatischer Wendevorrichtung und automatischer Befeuchtungsregulierung (Typ KMB F/2, Ehret GmbH) bei 37 +/- 1 °C und 65 +/- 5% rel. Luftfeuchte inkubiert. Dabei muss darauf geachtet werden, dass genügend Wasser in der Wanne ist. Am 9.Tag wurden die Eier zur Feststellung der Belegung durchleuchtet, die nicht belegten Eier aussortiert , die übrigen Eier mit dem stumpfen Pol (Luftblase) nach oben aufrecht gestellt und für weitere 24 h ohne Wenden inkubiert. Am 10. Tag wird die Schale mit der Präparationsnadel im Bereich der Luftkammer angestochen und die Schale mit der Knorpelschere abgeschnitten . Danach wird die Eihaut vorsichtig mit der Pinzette abpräpariert und sofort werden 0,2 ml Pufferlösung auf die

Chorioallantoismembran aufgetragen (mindestens 3 Eier pro Konzentration) . Die Pufferlösungen sind frisch herzustellen.

Prüfsubstanzen

Geprüft wurden sterile physiologische Kochsalzlösung (0,89g NaCl ad 100g dest. Wasser) und sterile Ringerlösung (Braun Melsungen) mit folgender Zusammensetzung : 0,8g NaCl , 0,02g KCl, 0,02g CaCl₂ , 0,1g NaHCO₃, dest. Wasser ad 100g.

Die Testsubstanzen wurden in jeweils folgenden vier Konzentrationen im HET-CAM an 12 Eiern geprüft : 0,1%, 1%, 5% und 10 %.

Auswertung

Die Reizwirkung wurde in Anlehnung an den Draize - Test nach jeweils 0,5 , 2 und 5 min bei vierfacher stereomikroskopischer Vergrößerung (Stereomikroskop Zeiss; Stemi 2000-C) nach folgendem Schema bewertet :

Hyperämie : 1a =gering, 1b=mässig, 1c = stark

Hämorrhagie : 2a = vereinzelt , 2b = häufig , 2c = massenhaft

Lysis : 3= Gefäße mikroskopisch nicht mehr erkennbar

Koagulation : 4 = Gefäßthrombosierung

Die Reizreaktion wurde sofort protokolliert.

Zur Auswertung wird die verbale Beschreibung in einen Score umgewandelt. Unter Berücksichtigung einer der Reizwirkungen am Auge nahe kommenden Definition der tolerierbaren Reizschwelle im HET-CAM mit 2a , die noch einen Sicherheitsabstand beinhalten dürfte (Kramer et al. 1995), wurden

die weiteren Irritationsmöglichkeiten etwas stärker gewichtet , d.h. es erfolgt im Score ein Sprung von 4 (=2a) auf 6 (=2b).

Tabelle 1 : Score für den HET-CAM

Reizantwort	Ausprägung	HET-CAM Beschreibung	HET-CAM Score
keine		0	0
Hyperämie	gering	1a	1
	mässig	1b	2
	stark	1c	3
Hämorrhagie	vereinzelt	2a	4
	häufig	2b	6
	massenhaft	2c	7
Lyse	Gefässe makroskop. nicht erkennbar	3	8
Koagulation	Gefäss- Thrombosierung	4	9

2.1.2.2. Zytotoxizitätstest

Versuchsdurchführung

Mit dem Zytotoxizitätstest an der Monolayer - Zellkultur wird die sog. Basistoxizität ermittelt (Halle 1985). Die Testung erfolgte an F - Zellen , einer Zelllinie des menschlichen Amnion .

Vorratshaltung der Fa - Zellen

Die Vorratshaltung erfolgt in 250ml Gewebekulturflaschen (Greiner GmbH). Die Zellen werden alle 4 d passagiert . Nach der 100. Passage wird die Vorratshaltung aus der Stammkultur neu angelegt. Dazu wird das Medium dekantiert , der Zellstamm mit 20ml PBS abgespült, dann mit 20 ml der Enzymlösung (0,05%

1,250 Trypsin + 0,02% EDTA in Ca^{2+} und Mg^{2+} freier PBS) gleichmässig benetzt und die Lösung wieder dekantiert. Nach etwa 10 min Inkubation der Flaschen bei 37°C werden die abgelösten Zellen in jeweils 40 ml MEM + 8% Serum suspendiert und die Zellzahlen mit Hilfe des Universal - Zählers ermittelt . Pro Subkultur- Flasche werden 4×10^6 Zellen in 75 ml Anzuchtmedium eingesät.

Zur Testung werden die Zellen nach vorheriger Ablösung in Kulturröhrchen eingesät (ca. 200 000 Zellen / 1,5 ml Anzuchtmedium pro Röhrchen).

Das Anzuchtmedium besteht aus 70% Laktalbuminhydrolysat und 20% MEM mit Zusätzen von 1% Antibiotikalösung (Endkonzentration 100 IE Penizillin G und 100 μg Streptomycinsulfat / ml) und 8% Jungrinderserum.

Der pH - Wert wird mit 1 M NaOH Lösung auf 7,2 eingestellt und dann wird das Medium im Wasserbad bei 37°C erwärmt.

Exposition der Monolayer - Zellkultur

Nach 72 h Kultivierung - dann liegen die Zellen als Monolayer vor - wird ein Mediumwechsel mit Inkubationsmedium vorgenommen .

Dies setzt sich aus MEM, 1% Antibiotikalösung und 1%

Rinderserum zusammen bzw. enthält zusätzlich die Pufferlösung.

Dazu wird das Medium dekantiert und das frische Medium (1,5ml pro Röhrchen) vorsichtig hineinpipettiert. Die zu prüfenden

Substanzen werden zunächst in Wasser gelöst und für die jeweils zwei letzten Verdünnungsschritte wird das Medium verwendet und ein pH- Wert von 7,2 eingestellt . Im Wasserbad wird das Medium

auf 37°C erwärmt . Die Lösungen werden für den Versuch frisch zubereitet.

Das Medium wird etwa 30min vor dem Mediumwechsel hergestellt und nach dem Abkühlen im Kühlschrank gelagert. Von der Antibiotika - Lösung aus Penizillin und Streptomycin wird 1 ml auf 100 ml Medium gegeben. Die Vorratslösungen von Antibiotika und Serum werden im Tiefkühlschrank bei - 18°C gelagert.

Eine 24stündige Inkubation der Zellkultur schliesst sich an .

Prüfsubstanzen

s. Abschnitt 2.1.2.1. ; für beide Prüfsubstanzen wurden folgende Mischungen mit dem Inkubationsmedium geprüft :

75% NaCl - bzw. Ringerlösung und 25% Inkubationsmedium,

50% NaCl - bzw. Ringerlösung und 50% Inkubationsmedium,

25% NaCl - bzw. Ringerlösung und 75% Inkubationsmedium.

Als Kontrolle diente Inkubationsmedium (s.o.).

Auswertung

Nach der 24stündigen Exposition wird das Medium dekantiert, der Zellrasen mit 0,3 ml der Enzymlösung (0,05% 1:250 Trypsin und 0,02% EDTA in Ca^{2+} und Mg^{2+} und freies PBS) gleichmässig benetzt und die Lösung dekantiert. Nach etwa 10 min Inkubation der Röhrchen bei 37°C werden die abgelösten Zellen in jeweils 1 ml MEM und 1% Serum suspendiert und die Zellzahlen mit Hilfe des Universal - Zählers 87001 (Môlab) ermittelt. Von 3 Parallelansätzen wird die durchschnittliche Zellzahl ermittelt und die Zellzahl der behandelten Proben in Prozent zur Zellzahl in den Kontrollröhrchen angegeben.

Herkunft der verwendeten Chemikalien : MEM ,

Jungrinderserum, Antibiotikallösung, Natriumhydrogencarbonat, Trypsin und EDTA (Biochrom KG) ; Ampuwa (Braun Mehlsungen) , Cello-ton und Cello-clean (Môlab).

2.1.2.3. Explantationstest

Beim Explantationstest wird das Modell zur Prüfung von Wundantiseptika für tiefe bzw. chronische , schlecht heilende Wunden und das Modell zur Prüfung von Lösungen zur Körperhöhlenlavage unterschieden. Bei erstgenannten werden 1mm mal 1mm grosse Stücke aus dem Peritoneum präpariert. Beim zweiten Modell wird die Prüfsubstanz auf das Peritoneum in situ appliziert, danach werden die Explantate gewonnen. Da das Modell für tiefe Wunden empfindlicher reagiert (Kramer et al. 1998), wurde es für unsere Fragestellung ausgewählt.

Exposition

Peritoneum wurde in 1mm mal 1mm große Stücke zerschnitten , für die Dauer der Applikationszeit in der jeweiligen Prüflösung (NaCl- bzw. Ringer - Lösung) inkubiert (jeweils 1ml für 12 Explantate) und anschließend dreimal in Ringer- Lösung gewaschen. Danach wurden die Gewebeteile in Nährmedium (MEM + 50% Jungrinderserum + 1% Antibiotikallösung - Penizillin und Streptomycin- , BiochromKG), das auch für die Kultivierung benutzt wurde , für maximal 60min zwischengelagert.

Kultivierung

Die Explantate wurden in 24-well-Kulturschalen (Costar) kultiviert. In jede Vertiefung kamen zwei Tropfen Medium (s.o.), ein Gewebestück wurde hineingelegt und nochmals vorsichtig ein Tropfen Medium hinzugefügt. Nach 24h Inkubation bei 37°C in einer Gasatmosphäre von 95% Luft und 5% CO₂ im CO₂-Inkubator (nunc, CNW 300TVBA) - zu diesem Zeitpunkt hafteten die Explantate fest am Kulturgefäßboden und die ersten Zellen waren bereits ausgewachsen - wurden 0,2ml Medium pro Explantat hinzugefügt. Dann schloß sich eine 9tägige Kultivierung an.

Prüfsubstanzen

s. Abschnitt 2.1.2.1.

Auswertung

Am 10.Tag wurden die kultivierten Explantate mit Ringerlösung gespült , 10 min mit abs. Ethanol fixiert und 5 min mit Hämalaun (Merck) gefärbt . Die Auswachszone wurde bei 10facher Vergrößerung stereomikroskopisch durch Auflegen der Kulturschalen auf Millimeterpapier ermittelt. Die Wachstumsfläche (mm²) wurde pro mm² Ausgangsgewebe berechnet.

Bewertet wurden :

$$\text{-Explantationsrate (\%)} = \frac{\text{Zahl der behandelten Explantate mit Wachstum}}{\text{Zahl der Kontrollexplantate mit Wachstum}} \times 100$$

$$\text{-Wachstumsrate (\%)} = \frac{\text{Zellwachstumsfläche aus behandelten Explantaten}}{\text{Zellwachstumsfläche der Kontrollexplatate}} \times 100$$

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des U- Tests nach Mann und Whitney .

2.2. Ergebnisse

2.2.1. Fragebogenerhebung

2.2.1.1. Responserate

Von 482 verschickten Fragebogen wurden 148 zurückgesandt. Dies entspricht einer Responserate von 30%.

Beim Vergleich zwischen Allgemeinchirurgen und Orthopäden war die Rücklaufquote der Orthopäden mit 25% gegenüber den Allgemeinchirurgen mit 44% deutlich unterschiedlich. Das Verhältnis der von Allgemeinchirurgen zurückgesandten gegenüber der von Orthopäden zurückgesandten Fragebogen betrug damit etwa 1 : 2 (Tab.1).

Tabelle 1 Responserate der Fragebogenerhebung

Disziplin	abgeschickt	retour	Responserate (%)
Chirurgen	129	57	44
Orthopäden	353	91	25
gesamt	482	148	30

Die Fragebögen wurden zum größten Teil von mehr als 10 Jahre lang tätigen Chirurgen bzw. Orthopäden (94%) ausgefüllt (Tab. 2).

49 der 148 operativ tätigen Chirurgen (davon nur 5 Allgemeinchirurgen) bzw. Orthopäden hatten eine klinikexterne Praxis , d.h. ca. 1/3.

Tabelle 2 Tätigkeit der antwortenden Ärzte

Tätigkeitsdauer	Allg. Chirurgie (%)	Orthopädie (%)
< 10 Jahre	3	3
> 10 Jahre	31	63

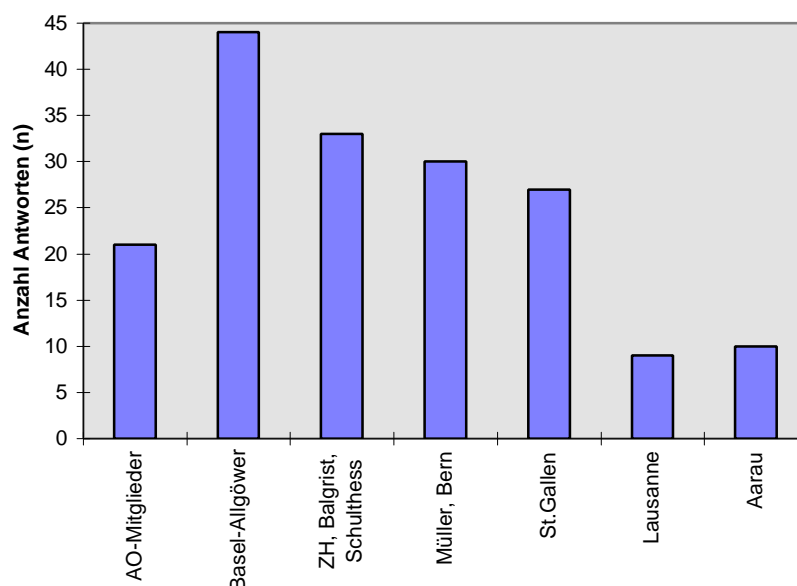


Abb. 1: Antwortverhalten, aufgeschlüsselt auf chirurgische Schulen

Bei den chirurgischen Schulen dominierten 4 Gruppen : Prof. Allgöwer- Basel mit 44 Antworten = 33%, Prof. Balgrist (Zürich) und Prof. Schulthess mit 33 Antworten = 23% sowie Prof. Müller-Bern mit 30 Antworten = 18%. Insgesamt waren 23 % AO-Mitglieder (Abb. 1).

2.2.1.2. Indikationsaufschlüsselung für die prophylaktische Antibiotikagabe

In der Prothetik (86%), bei Prothesenwechsel (97%) und bei offenen Frakturen (90%) wird die prophylaktische Antibiose regelmäßig von fast allen Chirurgen durchgeführt (Abb.2).

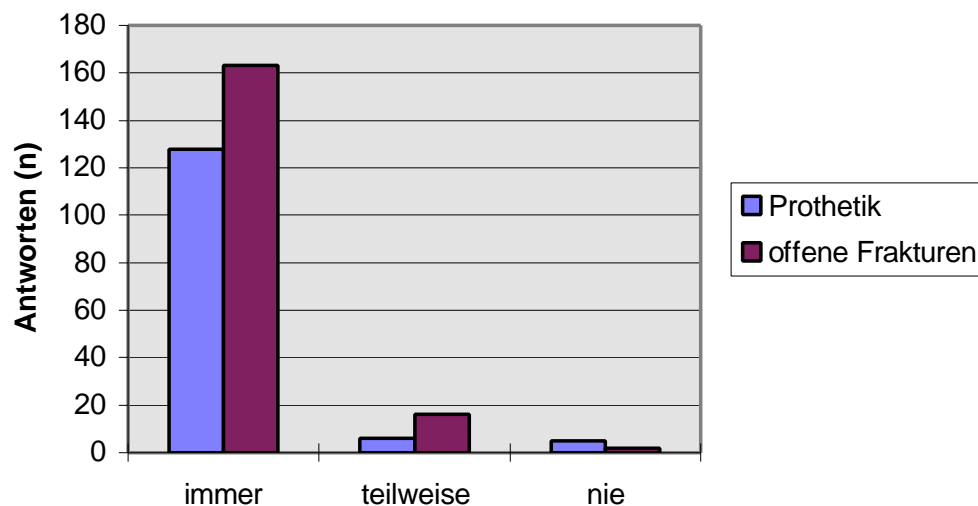


Abb. 2 Antibiotikagabe bei offenen Frakturen und in der Prothetik

Ganz anders ist jedoch die Situation bei den anderen Fraktur- und Operationstypen: Bei geschlossenen Frakturen werden nur in 17% regelmässig prophylaktisch Antibiotika gegeben. Die Mehrheit der Chirurgen verabreicht hier teilweise (46%) oder nie (17%) Antibiotika (Tab.3).

Tabelle 3 Prophylaktische Antibiotikagabe bei verschiedenen Eingriffen am Knochen

Eingriff	Antibiotikagabe		
	immer n (%)	teilweise n (%)	nie n (%)
Wahloperationen (vgl.*1*)	29 (20)	69 (46)	50 (34)
einfaches Trauma (geschlossene ₁ , Luxations	130 (24 ₁ , 45 ₂ , 61 ₃) Durchschnitt : 43	193 (63 ₁ , 62 ₂ , 68 ₃) Durchschnitt : 64	93 (52 ₁ , 23 ₂ , 12 ₃) Durchschnitt : 31

Eingriff	Antibiotikagabe		
	immer n (%)	teilweise n (%)	nie n (%)
2- und Gelenkfrakturen ₃)	(31)	(46)	(33)
Prothetik	128 (92)	6 (4)	5 (4)
offene Frakturen	163 (90)	16 (9)	2 (1)

Fast gleich stellt sich die Situation bei den Wahloperationen - d.h. elektive, nicht traumatologische Operationen (*1* vgl. oben) - dar (regelmäßig Antibiotika 20%, teilweise 46%, nie 34%) (Abb.3).

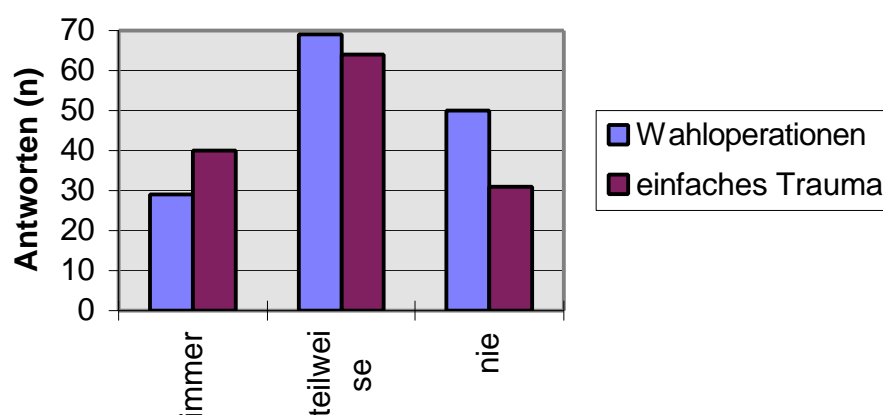


Abb.3 Antibiotikaphylaxe bei Wahloperationen und einfachem Trauma

Da verglichen mit geschlossenen Frakturen nur unwesentlich weniger Antibiotika als bei Luxationsfrakturen (regelmäßig 33%, teilweise 46%, nie 21%), und bei Gelenkfrakturen (regelmäßig 43%, teilweise 48%, nie 9%) verabreicht werden, wurden die geschlossenen Frakturen, die Luxationsfrakturen und Gelenkfrakturen angesichts ihrer ähnlichen Ergebnisse zwecks übersichtlicher Darstellung als einfaches Trauma zusammengefasst (vgl. Abb.3).

4 Begründungen stehen für die Antibiotikaphylaxe im Vordergrund (Abb.4): Die persönliche Erfahrung, d.h. eigene Gewohnheiten ohne epidemiologisch gesicherte Grundlage

(n=55), die Erfahrung anderer inklusive der Literatur (n= 54) , die vom Ausbilder mitgegebene Grundauffassung (n=44) und forensische Gründe (n= 13). Als zusätzliche Gründe werden obengenannte Entscheidungshilfen erwähnt, die die Entscheidung, ob eine prophylaktische Antibiose durchgeführt werden soll, beeinflussen. Weitere Gründe waren Nebenkrankheiten der Patienten (n=6), Operationsdauer (n=9), Weichteilverletzungen (n=10), präoperative Hospitalisierung (n=4), offene Frakturen 2. und 3. Grades (n=2), Folgeeingriffe (n=1) und Voraussetzungen in der Operationseinheit (n=3).

Zusammenfassend können diese Entscheidungshilfen in 3 Gruppen unterteilt werden :

- patientenabhängige Faktoren (Nebenkrankheiten, präoperative Hospitalisierung und Alter des Patienten)
- lokale Faktoren (Weichteiltrauma, offene Frakturen und Folgeeingriffe/Revisionen)
- operationstechnische Faktoren (Ausstattung der Operationseinheit, Operationsdauer).

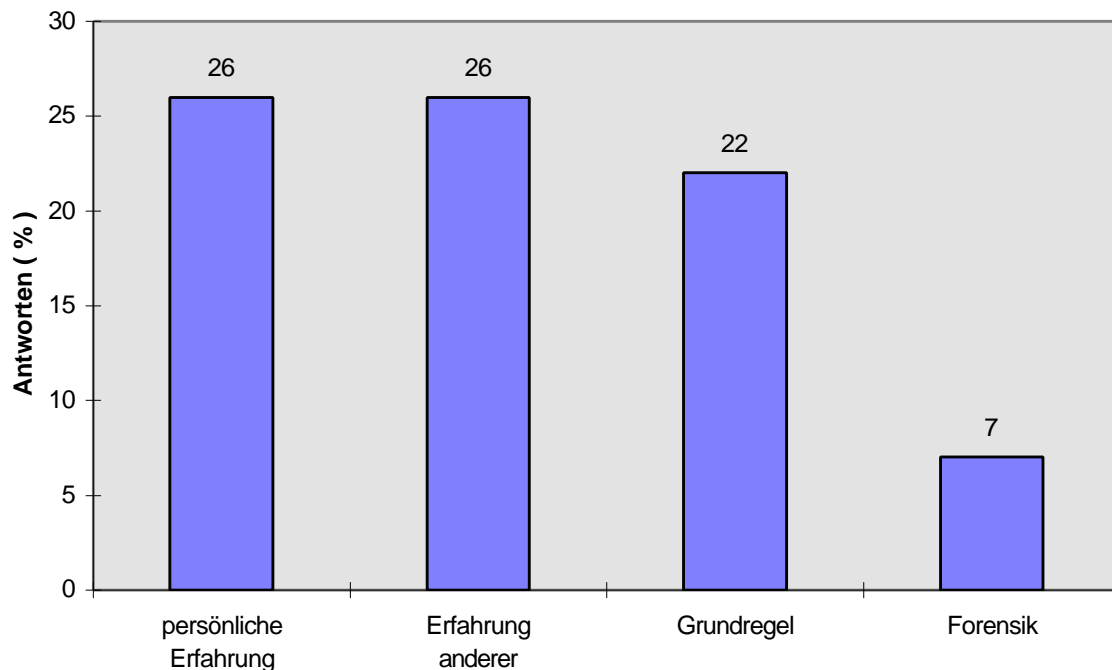


Abb.4 Häufigste Begründungen zur Antibiotikaphylaxe bei allen Fraktur- und Osteosynthesentypen

2.2.1.3. Verwendete Antibiotika

Es werden vor allem Mandokef® (cefmandol 28%), Zinat®/Zinacef® (cefuroxim 22%) Kefzol® (cefazolin 21%) und bei offenen Frakturen Augmentin® (amoxicillin/clavulansäure 7%) verwendet (Abb. 5).

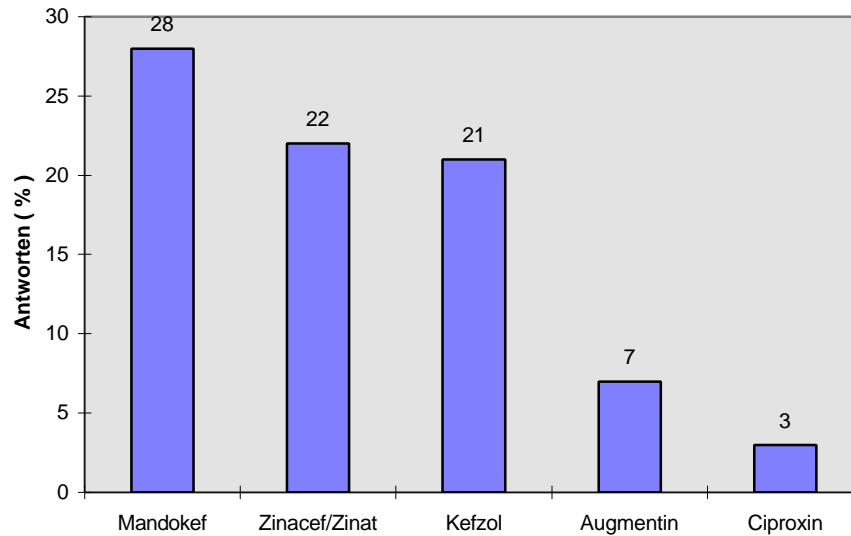


Abb. 5 Meistverwendete Präparate zur Antibiotikaphylaxe

Bei einigen Chirurgen wurden folgende gegensätzliche Meinungen geäußert ,

- Auswahl und Verabreichung nur nach Resistenzprüfung (2%)
- oder
- Verabreichung irgendeines Breitspektrumantibiotikums (10%).

2.2.1.4. Zeitpunkt der Antibiotikagabe

Bei Berücksichtigung aller Indikationen dominiert die präoperative Antibiotikagabe (n=534), gefolgt von der perioperativen (n= 435) und der postoperativen Antibiotikagabe (n= 356) (Abb.6).

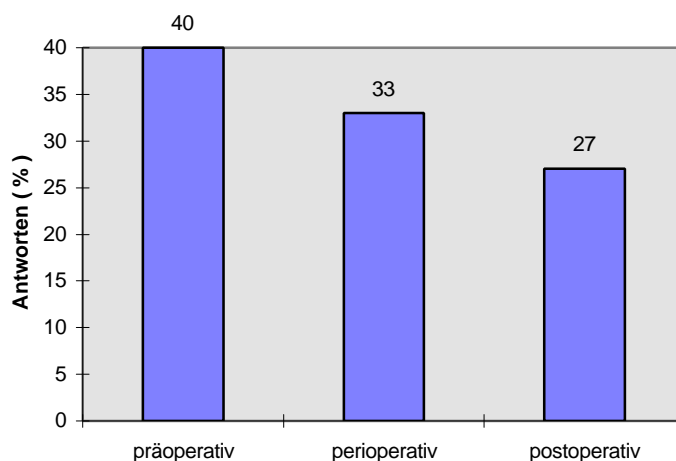


Abb. 6 Antibiotikagabe bei allen Frakturtypen

Als einzige Ausnahme werden bei offenen Frakturen peri- und postoperativ etwa gleich häufig Antibiotika verabreicht (Abb.7).

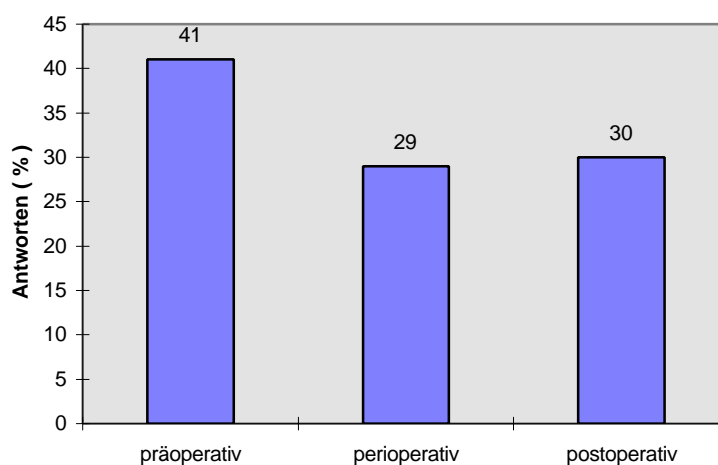


Abb. 7 Antibiotikagabe bei offenen Frakturen

Begonnen wird die prophylaktische Antibiose meist präoperativ (69%) und fast zur Hälfte weniger (31%) perioperativ. Sie wird nie erst postoperativ begonnen (Abb.8).

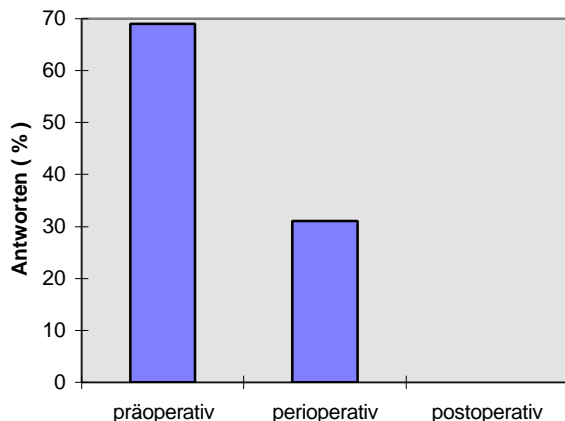


Abb.8 Beginn der Antibiotikaprohylaxe

Am häufigsten werden Antibiotika prophylaktisch einmalig gegeben (peri- und präoperativ), sog. single shot Gabe (42%), dann folgt die Gabe mehr als 2 mal (30%) und schliesslich mit 28% die zweimalige Gabe (Abb.9).

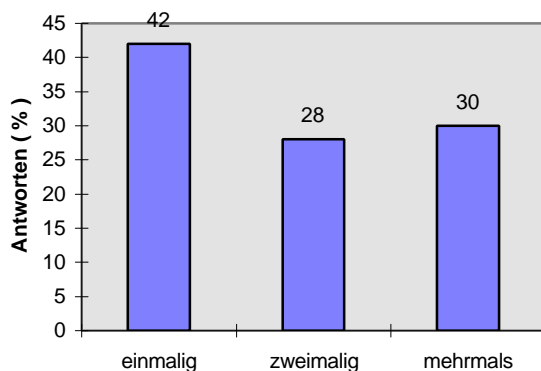


Abb. 9 Anzahl der Antibiotikagaben

Bei offenen Frakturen werden Antibiotika vermehrt postoperativ gegeben (48%). Leider lässt sich aus dem vorhandenen Fragebogen die Dauer der postoperativen Antibiotikagabe nicht eruieren.

2.2.1.5. Anwendung lokaler Antiinfektiva für Spülungen

Es zeigt sich eine deutliche Bevorzugung der Verwendung von Ringerlösung zur Spülung (55%). Nur etwa halb so häufig (23%) wird mit NaCl- Lösung gespült. Im Vergleich dazu spielt die Anwendung von Lavasept und Iodophoren eine untergeordnete Rolle.

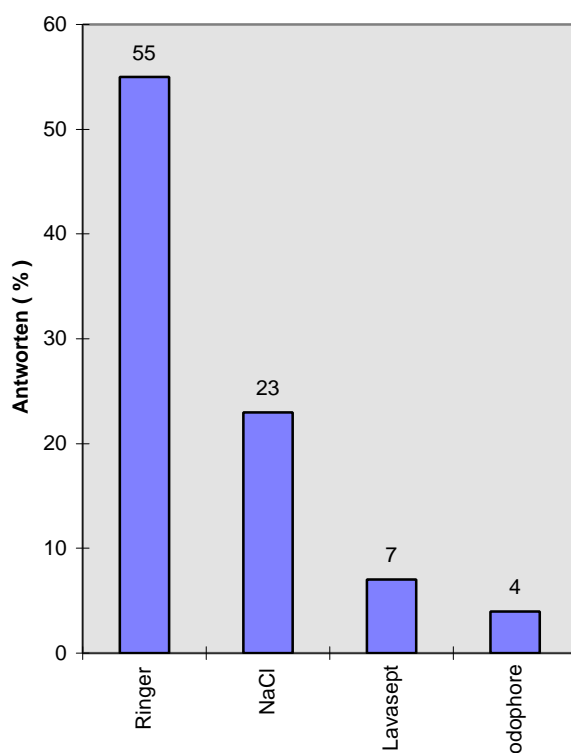


Abb.10 Verwendete Spüllösungen bei allen Frakturtypen

Bei offenen Frakturen wird deutlich häufiger mit Lavasept® gespült. Die meist ungenau angegebenen Spülmengen werden im allgemeinen mit Mengen unter 1,5 l angegeben. Hier lässt sich kein Unterschied zwischen geschlossenen und offenen Frakturen darstellen (Abb.11). In wenigen Fällen wurden noch andere Spüllösungen wie Nebacetin, Polybactrim, Elomel, Taurolin und verdünntes Betadine genannt.

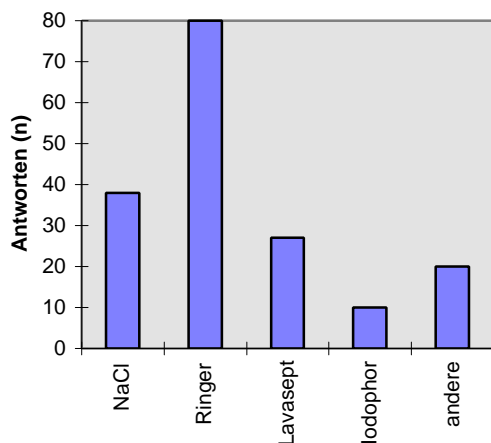


Abb.11 Spülungen bei offenen Frakturen

2.2.2. In vitro - Verträglichkeit von Kochsalz- und Ringerlösung

2.2.2.1. Reizwirkung im HET - CAM

Im HET-CAM wird Ringerlösung ohne jede Reaktion toleriert. Durch physiologische Kochsalzlösung wird einmal eine schwache Hyperämie (HET-CAM Score 1) induziert, ansonsten ist der Reaktionsausfall ebenfalls 0 (Tab. 3).

Tabelle 3 Reizwirkung im HET-CAM

Prüfsubstanz	Eizahl	HET-CAM score
NaCl (0,89%)	6	0 (5)* 1 (1)*
Ringerlösung	6	0 (6) *

* Eizahl

2.2.2.2. Zytotoxizität in der FL - Zellkultur

Bei allen Prüfkonzentrationen war der Median der Zellzahl bei beiden Prüfsubstanzen tendenziell über dem Medium der Kontrolle, d.h. dem Inkubationsmedium (Abb.12). Bei Exposition mit NaCl - Lösung in den beiden Prüfkonzentrationen war die Zellzahl im Vergleich zu Ringerlösung jeweils tendenziell höher, wobei diese Differenz mit zunehmender Verdünnung deutlicher wurde (Tab.4). Im U - Test nach Mann und Whitney konnten jedoch in keinem Fall signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 4 : Deskriptive Statistik der Zytotoxizitätsprüfung von Ringer- vs. Kochsalzlösung

		Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Std. Deviation	Variance	
1 Kontrolle	Ringer	1	125480	99400	224880	164697.05	7733.59	33709.95	1136360399
	Valid N	1							
2 Ringer 75%	Ringer	1	62720	141850	204570	175567	6484.49	20505.74	420485467.8
	Valid N	1							
3 NaCl 75%	Ringer	1	129020	119330	248350	188378	13894.51	43938.29	1930573307
	Valid N	1							
4 Ringer 50%	Ringer	1	74170	144300	218470	173588	7704.21	24362.84	593547928.9
	Valid N	1							
5 NaCl 50%	Ringer	1	87300	128420	215720	179285	8259.79	26119.73	682240538.9
	Valid N	1							
6 Ringer 25 %	Ringer	1	128710	92820	221530	186004.44	12359.42	37078.25	1374796353
	Valid N	1							
7 NaCl 25%	Ringer	1	89740	194880	284620	225167	9627.18	30443.83	926826490
	Valid N	1							

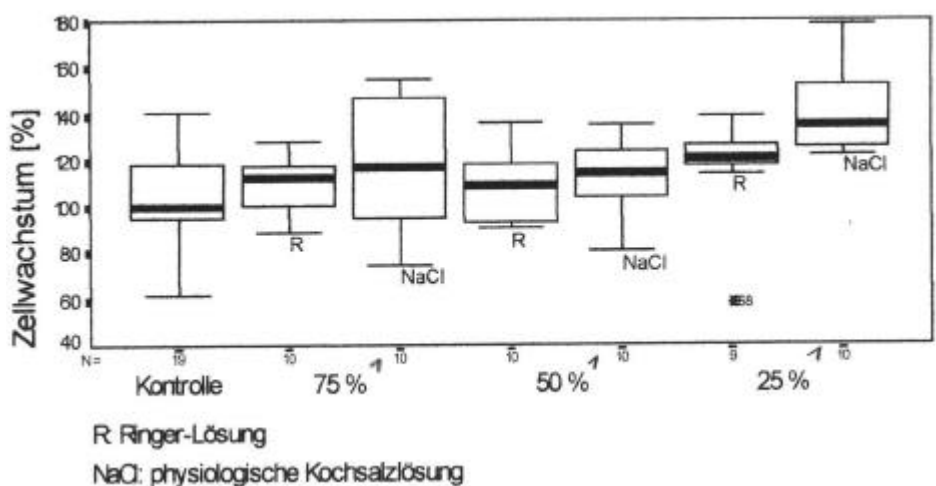


Abb.12 Box- und Whisker - Plots der Zellzahlen im Zytotoxizitätstest

2.2.2.3. Explantationstest : Gewebeverträglichkeit an Peritonealexplantaten

Die Peritonealexplantate wurden jeweils 30 min. mit NaCl - bzw. Ringerlösung exponiert . Pro Prüfsubstanz wurden 12 Explantate eingesetzt. In keinem Fall war ein Einfluss auf das Zellwachstum feststellbar , d.h. sowohl die Explantationsrate als auch die Wachstumsrate betragen bei allen 24 Explantaten jeweils 100%.

3. Diskussion

3.1. Methodik

3.1.1. Fragebogenerhebung

Die Relevanz der Umfrage ist durch die schlechte Rücklaufquote zu relativieren. Für die Begründung der Rücklaufquote von 30% gibt es nur Spekulationen. Es ist anzunehmen, dass sich diejenigen Chirurgen, die sich mit dem Thema befassen, auch dazu Stellung genommen haben. Von diesem Standpunkt aus werden die Resultate vermutlich eine Positivauswahl der Meinungen darstellen. Der Fragebogen konnte auf Wunsch auch anonym abgegeben werden, was bemerkenswerterweise jedoch fast alle , die den Fragebogen ausfüllten, nicht taten. Dies zeigt, daß die Anonymität vermutlich keinen Einfluss auf die Rücklaufquote hat.

Eventuell hätte eine Mahnung nach Nicht - Zurücksenden eine Verbesserung der Responserate ergeben. Ebenso hätte u.U. eine einfachere Formulierung des Fragebogens die Responserate verbessert, was andererseits die erhaltenen Daten reduziert hätte.

3.1.2. HET-CAM

Der HET-CAM wurde ursprünglich als In vitro - Ersatzmethode für den Draize - Test am Kaninchenauge , der vor etwa 40 Jahren zur Irritationsprüfung von Tensiden , insbesondere für die Testung auf Haut- und Schleimhautverträglichkeit entwickelt wurde (Draize et al. 1944) , eingeführt. Dabei wurde die zu testende Prüfsubstanz in das Kaninchenauge geträufelt und anschliessend die Reaktion der Cornea , Conjunctiva und Iris bewertet. Der zu beobachtende Schaden reicht von Null bis zur Erblindung und kann somit vom Tier als erträglich bis äusserst schmerzhaft empfunden werden, was diesen Test in die Kritik gebracht hat.

Die Bewertung der Reizantwort im HET-CAM mit den Abstufungen Hyperämie , Hämorrhagie , Lysis und Koagulation (Gefässthrombosierung) lehnt sich stark an das Bewertungsschema für den Draize - Test an, wobei besonders die Veränderungen an der Konjunktiva simuliert werden.

Bei vergleichenden Prüfungen von 92 Tensiden im Draize - Test und HET-CAM ergab sich folgende Übereinstimmung : 5mal falsch negativ, 1mal falsch positiv (bei einem Tier 2mal positiv, 1mal negativ , Sterzel 1993) . Da die Chorionallantoismembran empfindlicher als das Kaninchenauge reagiert (Kramer et al.. 1995), ist der HET-CAM wegen seiner höheren Sensitivität dem Draize - Test als Prüfmodell vorzuziehen (Bundesgesundheitsamt 1990). Aus ethischen Gesichtspunkten wird der HET-CAM als unbedenklich eingestuft, da sich in der CAM in diesen frühen Entwicklungsstadien (ca. bis zum 14. Tag) noch keine Nervenfasern befinden. Somit kann sie als schmerzunempfindlich bezeichnet werden. Damit kollidiert dieser Test nicht mit ethischen und juristischen Aspekten des Tierschutzes (Umweltbundesamt Berlin 1986, Kallenberger 1991).

Bei der Validierung des HET-CAM als BMFT-Forschungsvorhaben wurde festgestellt, dass bei Chemikalien mit mässiger Reizwirkung die Prüfergebnisse zwischen verschiedenen Laboratorien z.T. stark differieren. Die Varianz der Ergebnisse innerhalb des Laboratoriums wurde allerdings als gering angegeben. Als problematisch ist bei dieser Interpretation die zu geringe Anzahl an Eiern/Prüfsubstanz, die laut ZEBET - Protokoll mit 3 Eiern pro Prüfkonzentration und 2 Eiern je Prüfstandard angegeben wird, anzusehen (Bundesgesundheitsamt 1990).

Deshalb wurden für den in der vorliegenden Dissertation vorgesehenen Vergleich von NaCl- und Ringerlösung 6 Eier pro Prüfkonzentration eingesetzt.

3.1.3. Explantationstest

Der Explantationstest mit Peritonealexplantaten ist für ein Screening zur orientierenden Voraussage der Verträglichkeit für tiefe bzw. schlecht heilende Wunden offensichtlich ein geeignetes Modell, wenn man bisher in diesem Test vorliegende Ergebnisse mit tierexperimentellen und klinischen Befunden vergleicht.

Derartig vergleichbare Ergebnisse liegen derzeit für Lavasept[®], Betailsodona[®]-Lösung, Skinsept mucosa[®], Octenisept[®], Ethanol, Taurolin[®] Ringer 0,5%, Taurolin[®] 2% und wässrige Chlorhexidinlösungen vor (Kramer et al. 1998).

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Fragebogenerhebung

Die Auswertung des Fragebogens lässt folgende Trends zur Verwendung prophylaktischer Antibiotika in der Orthopädie und Traumatologie in der Schweiz erkennen :

Ausbildung und Schule haben einen grossen Einfluss auf die Durchführung einer Infektionsprophylaxe in der Knochenchirurgie. Während bei der offenen Fraktur und der Prothetik die Antibiotikaprophylaxe die Regel darstellt , ist bei allen anderen Knocheneingriffen keine klare Strategie erkennbar.

Es konnte gezeigt werden , dass in der Prothetik und bei offenen Frakturen eine Antibiotikatherapie resp. -prophylaxe in fast allen Kliniken und bei allen Schulen zum klinischen Standard gehört. Diese Aussage deckt sich mit der Literatur, in der viele Studien die Wirksamkeit einer solchen Prophylaxe belegen (Artigas 1983, Landry 1987, Court-Brown 1990, Wymenga 1991, Aagaard 1994). Man kann daraus folgern , dass :

Bei offenen Frakturen und in der Prothetik eine antiinfektiöse Prophylaxe generell indiziert ist.

Offen bleibt dabei die Frage , ob die antiinfektiöse Prophylaxe auch mit Antiseptika durchgeführt werden soll bzw. kann.

Bei Wahleingriffen und beim einfachen Trauma wird die antibiotische Prophylaxe nur in einem Drittel der Krankenhäuser regelmässig durchgeführt . Die Situation ist also als weniger eindeutig einzustufen. Dies deckt sich mit der Literatur , in der Meinungen für und gegen eine antiinfektiöse Prophylaxe existieren (Nelson 1982 , Norden 1985, Demartines 1989). Man kann also schlussfolgern , dass

die antiinfektiöse Prophylaxe bei Wahleingriffen und beim einfachen Trauma keineswegs einem Muss entspricht.

Wichtig ist dabei auch , dass die knochenchirurgisch tätigen Orthopäden und Chirurgen in einem Drittel der Fälle Entscheidungshilfen für oder gegen eine antiinfektiöse Prophylaxe anführen ; d.h.

bei dem Entscheid für oder gegen eine prophylaktische Antibiose spielen patientenabhängige Faktoren, lokale Faktoren und operationstechnische Faktoren eine wesentliche Rolle .

Diese Begleitumstände sind als relevant anzusehen, da das Risiko für eine postoperative Infektion von der Immunitätslage des Patienten, der intraoperativen Kontamination und dem Trauma abhängig ist. Auch das deckt sich mit der Literatur (Landry 1987, Hansis 1996, Rouveaux 1996). Es stellt sich deshalb die Frage nach der für den Patienten besten und billigsten sowie für die Community sichersten (resistente Keime) Prophylaxe . Auch hier stellt sich die Frage nach einer alternativen Prophylaxe mit Antiseptika nach dem Grundsatz, lokales lokal zu behandeln. Begründungen für die antiinfektive Prophylaxe sind v.a. die eigene Erfahrung und die Literatur , daneben auch die chirurgische Schule. Die Angst vor forensischen Konsequenzen bei Auftreten von postoperativen Infektionen scheint in der Schweiz nicht zu existieren. Dies ist angesichts der teilweise widersprüchlichen Literatur und der dadurch verursachten Unsicherheit in der Fachwelt v.a. bei Wahleingriffen und beim einfachen Trauma verständlich. Dennoch spricht das Befragungsergebnis dafür, dass Chirurgen verhältnismässig oft ihrem eigenen Gefühl vertrauen und sich weniger auf Fakten (d.h. klinische Studien) stützen.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass

gesicherte Erkenntnisse im Ergebnis neuer Studien möglichst vielen Klinikern zugänglich gemacht werden müssen.

Hierbei kommt der Erarbeitung von sog. Leitlinien und Konsensusempfehlungen besondere Bedeutung zu.

Im Gegensatz zu den Begründungen ist bei der Antibiotikagabe klar ersichtlich, dass sich präoperativ die Gabe als Notwendigkeit zur Erreichung der Effektivität, wie in der Literatur gefordert, durchgesetzt hat. Es ist dabei zu beachten, dass

ein genügender Blutspiegel des Antibiotikums zum Zeitpunkt des Hautschnitts erreicht werden muss.

Die Gabe der Antibiotika wird nach dem präoperativen Beginn oft wieder beendet, z.T. aber auch über 2- oder mehrere Gaben verteilt. Hier fehlen eindeutige Richtlinien in der Literatur (Ausnahme: offene Frakturen).

Eine präoperativ beginnende Antibiotikaphylaxe mit 1-3 Gaben über 24 Stunden scheint aber gemäss neueren Studien sinnvoll (Boxma 1995).

Dabei steht die **Gabe eines Cephalosporins** in der Umfrage und in der Literatur **im Vordergrund**.

Auffällig ist, dass bei Knocheneingriffen generell wenig und meistens mit Ringerlösung gespült wird, obwohl Untersuchungen für die Wirksamkeit und den Nutzen von Antiseptika in diesem Gebiet sprechen (Roth 1985, 1990, Willenegger 1995, Linder 1996).

Lokale Antiinfektiva werden also trotz ihrer hervorragenden Eigenschaften immer noch viel zu wenig benutzt.

Zur Standardisierung eines Therapiekonzepts, wie bei knochenchirurgischen Eingriffen eine effektive Infektionsprophylaxe

durchgeführt werden soll, sind randomisierte Studien notwendig. In der Praxis ist der Grundsatz, dass ein lokales Problem wie die postoperative Wundinfektion lokal und nicht systemisch gelöst werden sollte, erst wenigen knochenchirurgisch tätigen Orthopäden und Chirurgen bekannt. Der Hauptgrund für diese veränderte Auffassung ist, dass Antiseptika kostengünstiger sind als eine systemische Antibiose. Eine Erklärung hierfür ist das Negative Image zytotoxischer Antiseptika aus der Anfangsära der Wundantiseptik (insbesondere Phenole, quecksilberorganische Verbindungen und Farbstoffe), deren Anwendung mit lokalen Wundheilungsstörungen bzw. systemischen Intoxikationen verbunden war. Diese Situation trifft für moderne lokale Antiinfektiva wie Lavasept® und Iodophore nicht mehr zu. Dennoch werden auch heute noch von Chirurgen vereinzelt Antiseptika benutzt, die nicht mehr den modernen Anforderungen der Community medicine mit dem besten und billigsten Heilmittel für den Patienten und dessen Umwelt entsprechen.

3.2.2. In vitro - Vergleich von Kochsalz- und Ringerlösung

Im Ergebnis der Befragung wurde Ringerlösung mehr als doppelt so häufig wie physiologische Kochsalzlösung zur Spülung eingesetzt. Dem liegt offenbar die traditionelle Lehrmeinung einer besseren lokalen Verträglichkeit von Ringerlösung zugrunde. Diese beruht vermutlich auf einer In vitro - Studie in der Monolayer Zellkultur von Kallenberg et al. (1970), bei der ein Überleben von Epithelzellen in Ringerlösung im Gegensatz zu einem raschen Absterben der Epithelzellen in NaCl - Lösung festgestellt wurde. Hierzu ist aber der Einwand gerechtfertigt, daß das Einbringen

isolierter Zellen in eine Prüflösung nicht den Bedingungen der Wundheilung entspricht und als zu empfindlich einzuordnen ist. Da Ringerlösung teurer als NaCl - Lösung ist (Tab. 4) , sollte der Verträglichkeitsvergleich beider physiologischer Lösungen mit inzwischen verfügbaren in vitro Prüfmethode, die der klinischen Situation einer Wundspülung besser gerecht werden als die Monolayer - Zellkultur, durchgeführt werden.

Tabelle 4 : Preisvergleich von NaCl - und Ringerlösung (DM)

Menge (l)	NaCl	Ringer
0,5	1,2	2,05
1	1,8	2,35
3	7,1	9,7
5	12	14,1

Zur Erfassung der Reizwirkung wurden der HET - CAM, zur Erfassung der Gewebeverträglichkeit in Form des sog. Modells für tiefe Wunden der Explantationstest mit Peritonealexplantaten ausgewählt.

Die durch physiologische Kochsalzlösung im HET-CAM induzierte schwache Hyperämie ist nicht als Irritation aufzufassen . So erreichen zur Anwendung am Menschen zugelassene antibiotische Augentropfen zur Anwendung am intakten , aber auch am verletzten Auge im HET-CAM max. den Score 4, d.h. das Symptom der schwachen Hyperämie wird noch deutlich an Stärke übertroffen (Kramer und Behrens-Baumann 1997) . Im Gegenteil dürfte eine geringe Hyperämie im Wundbereich eher als vorteilhaft im Sinne einer Anregung der Wundheilung einzuordnen sein.

Die im Explantationstest erhaltenen Befunde sprechen für diese Auffassung, da die Wachstumsrate bei Einwirkung von NaCl-Lösung, wenn auch nur tendentiell, jeweils höher als bei Einwirkung von Ringerlösung war. Das deckt sich mit Befragungsergebnissen bei chirurgischen Ordinarien in Deutschland (Kramer pers. Mitt.), denen aus eigener Erfahrung keine unterschiedlichen klinischen Ergebnisse zwischen Wundspülung mit Ringer- oder NaCl-Lösung aufgefallen waren. Allerdings ist bei Anwendung hochosmolarer NaCl-Lösungen auf chronischen Wunden eine Randabdeckung mit Zinkpaste erforderlich. Im Stadium der Epithelisierung sind hyperosmolare Lösungen kontraindiziert.

Um zu einer endgültigen Entscheidung zu kommen, ist eine randomisierte kontrollierte klinische Doppelblindstudie erforderlich. Hierfür kommt es darauf an, miteinander vergleichbare Wunden im Sinne eines standardisierten Untersuchungsmodells auszuwählen, ggf. sogar im Vergleich am selben Patienten. Unter diesem Gesichtspunkt wird derzeit eine Studie an Entnahmestellen für mesh-graft geplant (Bruck und Kramer pers. Mitt.)

Die In vitro-Ergebnisse sprechen jedoch schon jetzt dafür, dass zumindest für kurzzeitige Spülungen NaCl anstelle von Ringer-Lösung zu bevorzugen ist. Für besonders empfindliche Gewebe, z.B. die Peritonealhöhle, empfiehlt sich die Anwendung von Ringer-Lactat wegen der großen Resorptionsfläche der Serosa und der Pufferkapazität des Lactats (Kramer u. Adrian 1998).

3.2.3. Schlussfolgerungen für die Community Medicine

Die Begrenzung der Antibiotikaprophylaxe auf das medizinisch erforderliche Minimum ist unter folgenden Gesichtspunkten ein unmittelbares Anliegen der Community Medicine :

- Verringerung des Risikos einer bakteriellen Resistenzentwicklung mit all ihren Folgen für schwer therapierbare kompliziert verlaufende Krankenhausinfektionen,
- Eindämmung der Ausbreitung resistenter Erreger auch außerhalb von Krankenhäusern,
- Ausschaltung möglicher unerwünschter Nebenwirkungen von Antibiotika auf den Patienten,
- Reduzierung der Behandlungskosten.

Wie das Ergebnis der Fragebogenerhebung zeigt , haben sich lokale Antiinfektiva z.B. zur prophylaktischen Spülung bei offenen Frakturen noch nicht im Behandlungskonzept der Chirurgie etabliert, obwohl diese in einigen Schulen bereits propagiert wird (Willenegger 1996 , Linder 1996). Als Schlussfolgerung ergibt sich daraus die Notwendigkeit , aussagekräftige prospektive Studien zur Abwägung antiseptische versus antibiotische Infektionsprophylaxe zu planen und durchzuführen.

5. Literaturverzeichnis

1. Aagaard H, Noer HH, Scavenius M: Computer registration of infections used to measure the effect of prophylactic antibiotics on postoperative infections following osteosynthesis in hip fractures . J Hosp Infect 1994, 27 (4), 257-262
2. Artigas JMG, Fenet JR, Polo LL: Profilaxis antibiotica en cirugia ortopedica y traumatologica. Estudio retrospectivo y resultados de un protocolo prospectivo. Medicina clinica 1983, 80/ 3,101-103
3. Bodoky A, Neff U, Heberer M : Antibiotica- prophylaxis with 2 doses of cephalosporine in patients managed with internal fixation of the hip . J bone joint surg 1993, 61-65
4. Boxma H, Broekhuizen T , Patka P : Wound infections in fracture surgery . Acad. Proefschrift, Univ. Amsterdam 1995, 1ff
5. Buckley R : Perioperative cefazolin prophylaxis in hip fractures. Can J Surg1990, 33, 122-127
6. Burke JF: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions . Surgery 1961, 50, 161-169
7. Burri C , Rüter A (Ed.) : Posttraumatische Osteomyelitis. Huber, Bern, 1974, 19-35
8. Carrel A : In Sartory A: Le traitement des blessures par balle infectées, In : Le traitement de plaies de guerre . Lib Militaire Berger-Levrant, Paris 1917
9. Classen DC, Evans RS, Pestonik SL : The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection . New Engl J Med 1992, 326, 281-286
10. Court-Brown CM: Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery . Scand J Infect Dis Suppl. 1990, 70, 74-79
11. Debrunner AM (Ed.): Orthopädie, Orthopädische Chirurgie. Huber , Bern, 1994, 251-252 / 756-758
12. Dellinger EP : Duration of preventive antibiotic administration for open extremity fractures. Arch Surg 1988, 123, 333-339
13. Demartines N, Steiner W, Noesberger B : Total hip replacement with or without use of antibiotics . Helv chir acta 1989 , 56 (1-2), 85-89
14. Dougall TW: Antibiotic prophylaxis : theory and reality in orthopaedics . J R Coll Surg Edinb 1996, 41(5), 321-322
15. Doyon F, Errard J , Mazas F : Evaluation of therapeutic trials published apropos of antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery. Rev Chir Orthop 1989 ,75 (2), 72-76

16. Ericson C , Lidgren L, Lindberg L : Cloxacillin in the prophylaxis of postoperative infection of the hip. J Bone Joint Surg 1973, 55a. 808-813
17. Fontanesi G, Costa P, Giancetti F: Antibiotic and antithromboembolic prophylaxis in prothetic surgery of the knee. Chir Organi Mov 1991 , 76, 133-143
18. Gaetani G, Carozzi S, Schiesari L: La short term prophylaxis in chirurgia orthopedico traumatologica. Chir ital 1986 ,38 (1)113-117
19. Gallinaro M, Pizzo L, Marchi C : Control of postoperative infection in orthopedic surgery . Clinical and bacteriological findings in 2555 elective operations . Ital J Orthop Traumat, 1985 , 11 (4) 455-465
20. Gatell Artigas JM, Garcia S, Lozano L : Cefmandole prophylaxis for clean orthopaedic surgery requiring prosthetic devices: double blind comparison of five doses versus single preoperative dose, Chemiot 1985, 4, suppl.2, 101-103
21. Geroulanos S , Cakmaka M, Schilling J : Antibioticaphylaxe und Therapie in der Chirurgie. Upjohn medical inc. 1995 1ff
22. Hansis M: When is antibiotic prophylaxis required ? Langenbecks Arch Chir Kongressbd 1996, 708-12
23. Hansis M: Prophylactic and therapeutic use of antibiotics in trauma surgery. Unfallchirurg 1996, 99(5), 316-22
24. Hansis M: What is prevention of perioperative infection . An overview exemplified by trauma. Chirurg 1996, 67 (11), 1123-1128
25. Henley MB, Jones RE, Wyatt RWB : Prophylaxis with cefmandol nefate in elective orthopedic surgery. Clin Orthop1986 , 209, 249-254
26. Hill GE, Droller DG : Acute and subacute deep infections after uncemented total hip replacement using antimicrobial prophylaxis. Orthop Rev 1989 , 18(5), 617-623
27. Hughes CP, Miles RS, Little John M : Is antibiotic prophylaxis necessary for internal fixation of low energy fractures? Injury 1991, 22 (2), 111-113
28. Keating JF: Reamed nailing of open tibial fracture , does the antibiotics bead peouch reduce the deep infection rate? J Orthop traum 1996 ,10(5) 298-303
29. Koch R : Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten (1878) In : FURS H(Ed) Möglichkeiten und Grenzen der Wundprophylaxe. Enke , Stuttgart 1955

30. Kocher T: Die antiseptische Wundbehandlung mit schwacher Chlorzinklösungen in der Berliner Klinik . Sammlung klein. Vorträge von R.Volkman (Ed.) 203/204, Breitkopf & Härtel, Leipzig 1981, 1703-1750
31. Kramer A: Nosokomiale Infektionen und hygienisches Management. In: Lippert H (Hrsg) Praxis der Chirurgie. Allgemein- und Viszeralchirurgie, Thieme, Stuttgart, New York, 1998, 930-939
32. Kramer A, Adrian V, Rudolph P : Explantationstest mit Haut und Peritoneum der neonatalen Ratte als Voraussagetest zur Verträglichkeit lokaler Antiinfektiva für Wunden in Körperhöhlen. Chirurg 1998(69) 840-845
33. Kramer A, Adrian V, Werner HP: Mikrobizidie und Gewebeverträglichkeit des Antiinfektivums Lavasept® mit Schlussfolgerungen für die Indikationsbreite. In: Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Orthopädie. Ganzer D, Kramer A, Mayer G Hrsg. mhp, Wiesbaden, 11-26
34. Kramer A, Metelmann H: Indikationen und Auswahlkriterien für lokale Antiinfektiva und ihre Einordnung in die chirurgische Wundbehandlung. In: Linder R (Hrsg) Akute und chronische Wundbehandlung- Konzepte, Probleme, Perspektiven. Medizinische Publikationen Hammah, 1997, 67-83
35. Kramer A, Rotgans J: Community Medicine Greifswald, Konzeption der Medizinischen Fakultät zur Schwerpunktbildung Community Medicine. Dekanat der Medizinischen Fakultät der Ernst- Moritz- Arndt- Universität Greifswald, 1995
36. Landry JR, Lowhorn MW, Black AS: Antibiotic prophylaxis in silastic joint implantation, J Am Ped med Ass,1987 , 77 (4), 177-181
37. Lidwell OM, Elson RA, Lowbury EY: Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection , A multicenter study of 8052 joint replacement operations. Acta orthop scand 1987 ,56(1), 4-13
38. Lister J : Joseph Lister`s Veröffentlichungen über antiseptische Wundbehandlung (1867, 1868, 1869). Uebers.von F.Trendelenburg (Hrsg.) In: Klassiker der Medizin Bd 12 Barth Leipzig 1812
39. Lister J : Der Lister`sche Verband (Uebers. O.Thamahayn). von Veith Leipzig 1875
40. Marotte JH, Frottier J, Cazalet G : Preventive antibiotic therapy and postoperative infection in orthopedic surgery. 1983 total hip prothesis . Rev Chir Orthop,1985 ,71(2), 79-86
41. Marotte JH: Infection rate in total hip arthroplasty as a function of aircleanliness and antibiotic prophylaxis . 10 year experience with 2348 cementless Lord madreporic protheses. J Arthroplasty 1987 , 2 (1), 77-82
42. McQueen MM, Little John MA, Miles RS : Antibiotic prophylaxis in proximal femoral fracture. Injury 1990, 21, 104-106

43. Nelson CL, Schurman DJ : Instructional course lectures, vol XXXI/2: Preventive antibiotics. Amer. Acad Orth surg 1982 , part II, 9-14
44. Norden CW: Prevention of Bone and joint infections . Am J Med1985,78 (6b), 229-232
45. Norlin R, Fryden A, Nilsson L : Short term cefuroxime prophylaxis reduces the failure rate in lower limb amputation . Acta orth scandinavia 1990, 61 (52), 460-462
46. Patzakis MJ, Wilkins J, Moore TM : Use of antibiotics in open tibial fractures. Clin Orthop 1983 ,178, 31-35
47. Pringle J: Some experiments on substances resisting putrefaction . Roy Soc lond philTrans. 1749/59, 46 ,483
48. Pringle J: Beobachtungen über Krankheiten der Armee (Uebers. A.E.Brandle). Richter`sche Buchhandlung , Altenburg 1772
49. Rojczyk M: Behandlungsergebnisse bei offenen Frakturen. Aspekte der Antibioticatherapie. Unfallheilk 1983 , 84, 33-39
50. Roth B, Baltzer K : Prophylaktische intraoperative Spülung bei Wundversorgung mit Lavasept. Z Unfallchir Vers med, 1990, 83, 224-226
51. Roth B, Müller J, Willenegger H: Intraoperative Wundspülung mit einem neuartigen Antisepticum. Helv chir acta, 1985, 52, 61-65
52. Ronveaux O: Methods in surgical antibacterial prophylaxis in Belgium 1992-1995. Acta chir belg 51, 1996, 386-94
53. Schutzer SF, Harris WH : Deep wound infection after total hip replacement under contemporary aseptic conditions. J Bone Joint Surg 1988,70 (5)724-727
54. Shlaes DM: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance : Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol1997,18 (4), 275-291.
55. Skripitz R, Werner HP: Bakterizide Langzeitwirkung ausgewählter Antiseptica. Hyg Med,1994, 19, 199-204
56. Stachan CJ : Antibiotic prophylaxis in periferal vascular and orthopaedic prosthetic surgery. J Antimicrob Chemot1994, 31 (b), 65-78
57. Steinberg DR: Prophylactic antibiotics in hip joint arthroplasty. West J Med 1993, 159 (4), 484-485

58. Stolle D, Naumann P: Antibioticprophylaxe in der Traumatologie. Z allg med 1983, 59, 124-127
59. Tanzer M, Miller J, Richards GK: Preoperative assessment of skin colonization and antibiotic effectiveness in total hip arthroplasty. Clin Orthop 1994(299), 163-168
60. Thomsen S, Jakobsen BW, Wethelund JO : Antibiotic prophylaxis in lower extremity amputations due to ischemia . A randomized trial of cephalosporine versus methizillin. Arch Orth trauma surgery ,1990 ,109 (2), 72-74
61. Willenegger H, Roth B, Ochsner P: The return of local antiseptics in surger. Injury 1995, 26, suppl, A28- A33
62. Williams DN, Gustilo RB: The use of preventive antibiotics in orthopedic surgery. Clin Orthop, 1984,190, 83-88
63. Wittmann DH: Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. Am J Surg, 1996,173 (6a), 26S- 32S
64. Wymenga AB, Hekster YA, Theenwes A : Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement. Clin Pharmacol Ther 1991, 50 (2), 215-220