



Folgen der mütterlichen perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei Kaiserschnittentbindung für das Kind

Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen

Hintergrund

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden in Deutschland im Jahr 2015 737.575 Kinder lebend geboren. Die Kaiserschnitttrate lag im Durchschnitt bei 30,2 % (n=222.919), war am niedrigsten in Sachsen mit 24,0 % und am höchsten im Saarland mit 38,5 % (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2016). Im internationalen Vergleich z.B. mit den USA (32,7 %) bei ca. 2 Millionen Entbindungen im Jahr ist die Kaiserschnitttrate damit nur unwesentlich niedriger [58]. Damit ist die Kaiserschnittentbindung die häufigste operative Prozedur in den USA und der wichtigste Risikofaktor für postpartale mütterliche Infektionen mit Inzidenzraten von 12 – 38 % [9, 18, 63]. Hierzu zählen die Endometritis, Harnwegsinfektionen, pelvine Abszesse, Infektionen des Respirationstraktes (Pneumonie) und nicht zuletzt die Wundinfektionen mit einer Inzidenz von 5 – 12 %, die damit höher liegt als bei allen anderen operativen Eingriffen (2 – 5 %) [1, 5, 45, 64]. Risikofaktoren für postoperative Infektionen nach Kaiserschnittentbindung umfassen die Operationsdauer, maternales Übergewicht, Anzahl der vaginalen Untersuchungen während der Entbindung, die Dauer der Entbindung, die Erfahrung des Geburtshelfers und die Höhe des Blutverlustes [17, 25, 35, 51]. Postpartale infektiöse Komplikationen der Mutter haben einen ungünstigen Einfluss auf die Mortalität, das Bonding, die Ernährung des Neugeborenen mit Muttermilch sowie die Länge des Krankenhausaufenthaltes von Mutter und Neugeborenen. Darüber hinaus entstehen hohe Kosten für das Gesundheitssystem [36, 58].

Laut den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) gilt die perioperative Antibiotikaprophylaxe als akzeptierte Indikation bei Kaiserschnittentbindungen [59]. Über Jahrzehnte wurde die Applikation des Antibiotikums direkt nach Abklemmen der Nabelschnur durchgeführt, um eine Exposition des Fetus bzw. des Neugeborenen mit Antibiotika zu verhindern [16, 19, 47]. Durch Studien und Metaanalysen, die eine signifikant niedrigere Infektionsrate bei Applikation des Antibiotikums innerhalb von 2 Stunden vor Operationsbeginn gezeigt haben, wurde dieses Vorgehen nun in Frage gestellt [28, 51, 63]. Aktuell empfiehlt die PEG seit 2010 die Antibiotikaprophylaxe vor Operationsbeginn. Auf Deutschland übertragen würde dies heißen, dass im Jahr 2015 durch dieses geänderte Vorgehen bis zu 222.919 Neugeborene mit Antibiotika bereits pränatal exponiert wurden (Abb. 1). Inwieweit diese Empfehlung in den geburtshilflichen Abteilungen in Deutschland umgesetzt wird, ist nicht bekannt.

In dieser Stellungnahme sollen mögliche Konsequenzen durch Änderung des Zeitpunktes der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei Kaiserschnittentbindung für die Kinder unmittelbar nach Geburt und im Langzeitverlauf diskutiert werden.

Gegenwärtiges Vorgehen zur perioperativen Antibiotika- Prophylaxe bei Kaiserschnittentbindung

Das Risiko für eine postpartale Infektion der Mutter, die durch Kaiserschnitt entbunden wird, ist 5- bis 20-fach höher im Vergleich zur vaginalen Entbindung [27]. Deshalb gilt die perioperative Gabe von Antibiotika heute als Goldstandard während der Kaiserschnittentbindung, wodurch sich das Risiko für Wundinfektionen und die postpartale Endometritis um 60 – 70 % reduziert [4, 19, 20, 47, 48, 49, 63]. Dies zeigt sich in gleicher Weise für elektive und Notfallkaiserschnittentbindungen [47]. Zur Prophylaxe verwendet und in Studien untersucht wurden Cephalosporine der Gruppe 1 und 2 (z. B. Cefazolin, Cefuroxim) sowie Aminopenicilline mit oder ohne Beta-Laktamase Inhibitor [3, 34, 50, 51, 59, 63]. Kombinationstherapien z. B. eines Cephalosporins mit Azithromycin, Clindamycin oder Metronidazol können zu einer weiteren Senkung der Wundinfektionsrate führen [27, 54, 59]. Eine in den USA im Jahr 2010 durchgeführte Umfrage ergab, dass 95,5 % der Geburtshelfer ein Cephalosporin verwendeten und davon 84,4 % ein Cephalosporin der Gruppe 1 (z. B. Cefazolin) bevorzugten [12]. Nur 2,9 % kombinierten die Standardtherapie mit Azithromycin [12]. In einer aktuellen Studie aus den USA, bei der zum Standardregime additiv Azithromycin gegeben wurde, zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine weitere Reduktion der postoperativen Infektionen um fast die Hälfte (6.1 % vs. 12 %, relatives Risiko (RR), 0.51; 95 % Konfidenzintervall (CI), 0.38 - 0.68; $P < 0.001$) [56].

Ein kritischer Punkt jahrzehntelanger Diskussionen ist der Zeitpunkt der Applikation der antibiotischen Prophylaxe bei Kaiserschnittentbindungen. Nachdem bei Kaiserschnittentbindungen zuvor die Antibiotikagabe vor Hautinzision verabreicht wurde, änderte sich dieses Vorgehen in den späten 1970-iger Jahren und wurde nun direkt nach Abklemmen der Nabelschnur durchgeführt und so auch 1999 von den Centers for Disease Control (CDC) empfohlen [8, 14, 29, 30, 47, 55, 63]. Diese Änderung beruhte auf einer Studie an 114 Schwangeren, bei denen die Gabe von Ampicillin vor Hautinzision mit der nach Abklemmen der Nabelschnur verglichen wurde. Die Ergebnisse der dreiarmigen Studie (keine Antibiotika, präoperativ, nach Abklemmen der Nabelschnur) zeigten eine signifikante Reduktion infektiöser Komplikationen gleichermaßen für die präoperative Antibiotikagabe und nach Abklemmen der Nabelschnur, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden letztgenannten Patientengruppen [16]. Eines der entscheidenden Argumente für die Antibiotikagabe nach Abklemmen der Nabelschnur war die mögliche Vermeidung einer Besiedlung bzw. Selektion von ggf. multiresistenten intestinalen Bakterien bei den Neugeborenen [8].

Im Jahr 2010 änderte das Committee on Obstetric Practice des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) seine Empfehlungen hin zur prophylaktischen Antibiotikagabe idealerweise 30 bis 120 Minuten vor Hautinzision [2]. Grundlage der neuen amerikanischen Empfehlungen waren Studien und Metaanalysen, die gezeigt haben, dass durch die prophylaktische Antibiotikagabe vor Hautschnitt die Rate infektiöser Komplikationen signifikant im Vergleich zur Antibiotikagabe nach Abklemmen der Nabelschnur gesenkt werden konnte [50, 53]. Die jüngst publizierte Metaanalyse der Cochrane Collaboration, die die prophylaktische Antibiotikagabe vor Hautinzision mit der Antibiotikagabe nach Abklemmen der Nabelschnur verglich, konnte insgesamt 10 Studien mit 5041 Patientinnen in ihre Auswertung einschließen [28]. Die Auswertung zeigte signifikante Ergebnisse für die

kombinierte Morbidität infektiöser Komplikationen ($P < 0.00001$, RR 0.57, 95% CI 0.45-0.72, „high quality evidence“). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Reduktion der maternalen Endometritis ($P = 0.0016$, RR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, „high quality evidence“) und der postoperativen Wundinfektion ($P = 0.00099$, RR 0.59, 95% CI 0.44-0.81, „high quality evidence“). Dies bedeutet, dass das Risiko für alle infektiösen Komplikationen um 43 %, für Endometritis um 46 % und für Wundinfektionen um 41 % geringer ist im Vergleich zur Antibiotikagabe nach Abklemmen der Nabelschnur. Keine Unterschiede zeigten sich für maternale Harnwegsinfektion/Pyelonephritis ($P = 0.94$, RR 1.02, 95% CI 0.65-1.59, „moderate quality evidence“), Infektionen der Respirationstraktes/Pneumonie ($P = 0.39$, RR 2.30, 95% CI 0.34-15.45, „low quality evidence“) und pelvine Abszesse ($P = 1.0$, RR 1.0, 95% CI 0.06-15.97, „low quality evidence“). Basierend auf diesen Ergebnissen empfehlen die Autoren, dass schwangere Frauen, die per Kaiserschnittentbindung entbunden werden, eine antibiotische Prophylaxe vor Hautinzision erhalten sollen [28].

Eine Umfrage aus dem Jahr 2010 (Responserate 25 %) der Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) aus den USA ergab, dass 84,6 % der Befragten der prophylaktischen Antibiotikagabe vor Hautinzision der Gabe nach Abklemmen der Nabelschnur (15 %) den Vorzug gaben [12]. Auch die PEG empfiehlt seit 2010 die prophylaktische Antibiotikagabe vor Hautinzision [59], allerdings ohne dass bisher systematische Untersuchungen aus Deutschland existieren, die die Frage des Zeitpunktes der Antibiotikagabe untersucht hätten. Die einzige doppelblind randomisierte kontrollierte Studie aus dem deutschsprachigen Raum wurde an der Universität Wien ein Jahr nach der Empfehlung der PEG publiziert und zeigte keine Unterschiede bzgl. postoperativer Infektionen bei Antibiotikagabe vor Hautinzision (18 von 370, 4.9 %) versus nach Abklemmen der Nabelschnur (14 von 371, 3.8%), wobei beide Interventionen signifikant bessere Ergebnisse als die Placebogruppe (45 von 371, 12.1%) erreichten [63].

Für Deutschland können Daten zu den postoperativen Wundinfektionen nach Kaiserschnitt aus dem OP-KISS Modul des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ) extrahiert werden. Hier zeigt sich im Vergleich zu den Metaanalysen eine sehr niedrige Infektionsrate im Mittelwert von 0.5 % (Median 0.32, IQR 0.00-0.69) mit 374 erfassten Wundinfektionen bei 73654 Kaiserschnittgeburten [28]. Allerdings haben nur 89 geburtshilfliche Abteilungen im Erfassungszeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2015 teilgenommen, so dass Zweifel an der Validität der Daten bestehen

(http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/op/201101_201512_OPRef.pdf).

Die Modellrechnung, dargestellt in Abbildung 1, zeigt für die in Deutschland 2015 Lebendgeborenen die Rate der postoperativen Wundinfektionen bei Antibiotikagabe vor Hautinzision (Szenario 1) und nach Abklemmen der Nabelschnur (Szenario 2) im Vergleich zu den Antibiotika-exponierten Neugeborenen bei Antibiotikagabe vor Hautinzision und den Surveillance Daten des NRZ aus dem OP-KISS. Aus diesem Modell lässt sich erkennen, dass die Daten aus internationalen Studien und Metaanalysen nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar sind und prospektive randomisierte Studien zum Zeitpunkt der perioperativen Antibiotikaphylaxe in Deutschland durchgeführt werden müssen, um die Effektivität bzw. Überlegenheit des einen oder des anderen Vorgehens zu beweisen.

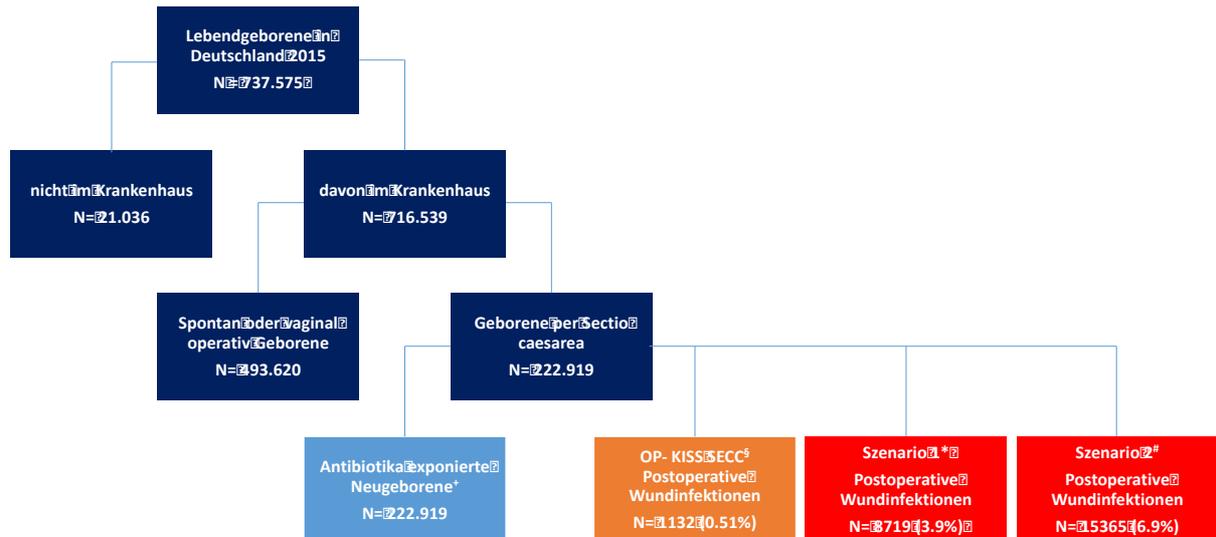


Abb. 1. Antibiotikaexposition von Neugeborenen sowie die postoperative Wundinfektionsrate bei Kaiserschnittentbindungen in Deutschland an Hand der Lebendgeborenen des Jahres 2015.

+Antibiotika- exponierte Neugeborene bei prophylaktischer Antibiotikagabe vor Hautinzision (hellblau).

§Krankenhaus- Infektions- Surveillance- System Modul OP-KISS, Operationsart Sectio caesarea, Daten übertragen auf alle per Kaiserschnitt Lebendgeborenen für das Jahr 2015 ohne Erfassung des Zeitpunktes der perioperativen Antibiotikagabe (orange)

*Szenario 1 (rot). Wundinfektionen bei prophylaktischer Antibiotikagabe vor Hautinzision. Daten übertragen auf die deutschen Zahlen von 2015 nach Mackeen et al. [28]

#Szenario 2 (rot). Wundinfektionen bei prophylaktischer Antibiotikagabe nach Abklemmen der Nabelschnur. Daten übertragen auf die deutschen Zahlen von 2015 nach Mackeen et al. [28]

Risikobewertung der Antibiotikaphylaxe für das Neugeborene und die spätere Kindheit

Mit der Ruptur der Eihäute beginnt die rasche Kolonisation des Gastrointestinaltrakts des Fetus. Diese erfolgt in Abhängigkeit von Gestationsalter, Geburtsmodus (vertikaler Transfer), unmittelbarer Umgebung (Hausgeburt oder Krankenhaus) und der dort herrschenden Hygiene (horizontaler Transfer) sowie von der Art der enteralen Ernährung (Muttermilch oder Formula) [11, 33, 42, 43]. Das als gesundheitlich am günstigsten erscheinende Mikrobiom aus Lactobazillen und Bifidobakterien, bei gleichzeitig niedrigen Zahlen von *Clostridium difficile* und *Escherichia coli* wurde bei gesunden Säuglingen gefunden, die reif und vaginal zu Hause entbunden und ausschließlich mit Muttermilch ernährt worden waren [15, 39, 40, 41, 62]. Ebenfalls einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms hat die perinatale Behandlung der Mutter mit Breitspektrum-Antibiotika, die zudem mit einem erhöhten Risiko für nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und Zerebralparese assoziiert werden konnte [22, 23, 24, 41, 60, 61]. Gleiches gilt für die postnatale antibiotische Therapie des Neugeborenen. Auch hier war ein Zusammenhang zwischen längerer Antibiotikatherapie und einer erhöhten Mortalität sowie einer erhöhten NEC-Rate nachzuweisen [6, 26, 41, 60].

Eine Reihe von Studien untersuchte das Kurzzeit Outcome (neonatale Sepsis, Aufnahme auf Intensivstation) von Neugeborenen nach intrapartaler Antibiotikaexposition [13, 37, 44, 52, 57]. Während frühere Studien bei intrapartaler Antibiotikaexposition ein erhöhtes Risiko für eine Early Onset Sepsis (EOS) mit Ampicillin-resistenten Bakterien (z. B. *E.coli*) postulierten [52, 57], zeigte eine Kohortenstudie, in die 17187 Neugeborene eingeschlossen wurden, keine Unterschiede zwischen antibiotikaexponierten und nicht exponierten Kindern hinsichtlich einer neonatalen Sepsis [13, 44]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine kleinere Studie von Schrag et al. aus dem Jahre 2006 [37, 44].

Eine systematische Auswertung der neonatalen Outcomeparameter erfolgte jüngst in der Metaanalyse Mackeen et al. in Bezug auf den Zeitpunkt der Antibiotikaprophylaxe vor Hautinzision oder nach Abklemmen der Nabelschnur [28]. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wobei jedoch nur für die neonatale Sepsis ($P=0.18$, RR 0.76, 95% CI 0.51-1.13, „moderate quality evidence“) und Aufnahme auf Intensivstation ($P=0.14$, RR 10.91, 95% CI 0.74-1.13, „high quality evidence“) ausreichende Fallzahlen erreicht wurden. Weitere untersuchte Parameter (Sepsis work up, Infektionen mit resistenten Bakterien, postnatale Behandlung mit Antibiotika, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation) zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, allerdings mit teilweise sehr geringen Fallzahlen in den beiden untersuchten Gruppen [28].

Eine Reihe von Studien beschäftigte sich mit den Auswirkungen perinataler Antibiotikatherapie auf Erkrankungen in der späteren Kindheit. Im Fokus standen vor allem Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis (Asthma, Atopien, Ekzeme) und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Die Beurteilung des Risikos perinataler Antibiotikaexposition für die zuvor genannten Erkrankungen wird erschwert, weil bereits der Geburtsmodus Kaiserschnittentbindung als Risikofaktor anzusehen ist. In einer Geburtskohorte aus England mit 29.238 Kindern (durchschnittliche Beobachtungsdauer 2.9 Jahre, range 0-11 Jahre) war das Risiko für Asthma nach Kaiserschnittentbindung signifikant höher als nach vaginaler Entbindung (RR 1.09; 95% CI, 1.01-1.18). Noch deutlicher war das Ergebnis für Frühgeborene und Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (RR 1.90; 95%CI, 1.39-2.60) [33]. Gleiches zeigt sich für eine inzwischen erwachsene finnische Geburtskohorte aus dem Jahr 1966. Hier war das Risiko in der Gruppe der durch Kaiserschnitt entbundenen Patienten für Asthma untersucht im Alter von 31 Jahren um das 3-fache (OR 3.23, 95% CI, 1.53-6.80) erhöht [65]. Auch das Risiko für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen ist nach Exposition gegenüber Antibiotika im ersten Lebensjahr erhöht. Das logistische Regressionsmodell der Studie Shaw et al. zeigte dafür ein 2.9-fach erhöhtes Risiko (OR 2.9, 95% CI: 1.2-7.0, $P=0.017$), wenn die Patienten eine oder mehrere Antibiotikatherapien im ersten Lebensjahr erhalten hatten [46]. Antibiotika beeinflussen dramatisch die Zusammensetzung des Mikrobioms mit einer Reihe von Langzeiteffekten [7, 21]. Die KOALA Studie aus den Niederlanden untersuchte an einer Geburtskohorte den Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms in der frühen Kindheit und der Entwicklung atopischer Manifestationen (z.B. Ekzeme/atopische Dermatitis, chronisch-obstruktive Bronchitis) und allergischer Sensibilisierung (IgE Level > 0.3 IU/ml gegen ein oder mehr Nahrungsmittel oder inhalative Allergene). In die Untersuchung wurden 957 Kinder im Alter von 1 Monat eingeschlossen und das Mikrobiom mittels quantitativer PCR untersucht [38]. Kinder mit *E.coli* Nachweis im Alter von 1 Monat hatten im Alter von 2 Jahren ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Ekzems (Odds ratio (OR) 1.87; 95% CI 1.15-3.04). Kinder mit Nachweis von *C.difficile* hatten ebenfalls ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Ekzems (OR 1.40; 95% CI 1.02-1.91), aber auch für die Entwicklung einer chronisch-obstruktiven Bronchitis (OR 1.75; 95% CI 1.09-2.80), einer

atopischen Dermatitis (OR 1.73; 95% CI 1.08-2.78) und einer allergischen Sensibilisierung (OR 1.54; 95% CI 1.02-2.31) [38].

Der Einfluss einer frühen Antibiotikatherapie wurde in einer Geburtskohortenstudie (n=29.238) aus England untersucht und zeigte, dass nach Ausschluss von Confoundern ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Asthmas (Hazard ratio (HR) 1.99; 95% CI 1.72-2.31) bestand, wenn die Patienten 4-mal oder öfter Antibiotika im ersten Lebensjahr erhielten [31]. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte die pränatale Antibiotikaexposition auf die Entwicklung von allergischen Erkrankungen bei den Kindern und konnte zeigen, dass die zwei oder mehrmalige Antibiotikaexposition in utero verglichen mit keiner Antibiotikagabe mit einem erhöhten Risiko für die spätere Entwicklung eines Asthmas (HR 1.68; 95% CI 1.51-1.87), Ekzemen (HR 1.17; 95% CI 1.06-1.29) oder Heuschnupfen (HR 1.56; 95% CI 1.22-2.01) assoziiert waren [32]. In einer weiteren Studie konnten Dom et al. zeigen, dass Kinder, die pränatal Antibiotika exponiert waren, im Alter von 1 bis 4 Jahren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Ekzems (OR 1.82; 95% CI 1.14-2.92, P=0.01) hatten [10].

Systematische Studien, die den Zeitpunkt der Antibiotikaprofylaxe bei Kaiserschnittentbindung (vor Hautinzision vs. nach Abklemmen der Nabelschnur) bezüglich des Langzeit Outcome der Kinder vergleichen, fehlen bisher.

Stellungnahme der Kommission

Die Ergebnisse internationaler Studien zeigen, dass die perioperative Antibiotikaprofylaxe bei Kaiserschnittentbindungen effektiv ist und zu einer signifikanten Reduktion von postoperativen Komplikationen (z.B. Wundinfektionen, Endometritis) bei den Müttern führt. Hierbei scheint die prophylaktische Antibiotikagabe vor Hautinzision zu einer niedrigeren Rate postoperativer Wundinfektionen im Vergleich zur Antibiotikagabe nach Abklemmen der Nabelschnur zu führen. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die deutschen Verhältnisse übertragbar, da prospektive randomisierte Studien aus Deutschland bisher fehlen.

Bezogen auf das neonatale Outcome zeigt die aktuelle Studienlage keinen Unterschied zwischen prophylaktischer Antibiotikagabe vor Hautinzision und nach Abklemmen der Nabelschnur. Jedoch sind die kurze Nachbeobachtungszeit der Neugeborenen (nur wenige Tage nach der Geburt), die geringe Fallzahl sowie die wenigen berücksichtigten Outcomeparameter vorliegender Studien kritisch zu bewerten. Die Frage, ob die mütterliche Antibiotikaprofylaxe vor Hautinzision bei Kaiserschnittentbindungen ohne nachteilige Folgen für das Neugeborene ist, kann deshalb nicht abschließend beantwortet werden.

Auch für Erkrankungsrisiken in der späteren Kindheit in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der peripartalen Antibiotikaprofylaxe bei Kaiserschnittentbindungen fehlen belastbare Daten. Zweifellos besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen Antibiotikaexposition in der frühen Kindheit, der Zusammensetzung des Mikrobioms und der Entwicklung atopischer Erkrankungen.

Vor dem Hintergrund kontroverser Studienergebnisse, bezogen auf das Outcome der Mütter in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Antibiotikaprofylaxe, fehlender Studien aus Deutschland und der großen Anzahl antibiotikaexponierter Neugeborener, sollte die derzeit gültige Empfehlung „Antibiotikagabe vor Hautinzision“ überdacht werden. Bei unveränderter Empfehlung zur prophylaktischen Antibiotikagabe vor Hautinzision müssen die Eltern über die Antibiotikaexposition ihres Kindes und die möglichen negativen Folgen konsequent aufgeklärt werden.

Zusammenfassung

In Deutschland werden ca. 30% aller Kinder per Kaiserschnitt entbunden. Der Kaiserschnitt zählt damit zu den häufigsten operativen Prozeduren in Deutschland und weltweit mit einem hohen Risiko für postpartale infektiöse Komplikationen. Deshalb ist unumstritten eine perioperative Antibiotikaphylaxe indiziert, die nach Abklemmen der Nabelschnur oder 30 Minuten vor Hautschnitt gegeben werden kann. Letzteres wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen, kann aber zur Folge haben, dass jährlich über 200.000 Kinder schon bei Entbindung mit Antibiotika exponiert werden. Diese Stellungnahme befasst sich mit der Frage, ob die aktuelle Datenlage ausreicht, um diese Empfehlung aufrecht zu erhalten.

Schlüsselwörter: Kaiserschnitt – perioperative Antibiotikaphylaxe - Outcome

Abstract

About 30% of all deliveries in Germany are caesarean sections. Hence, caesarean sections belong to the most frequent surgical procedures in Germany. Per se, caesarean sections are associated with an increased risk for maternal postpartum infections. Therefore prophylactic maternal application of antibiotics 30 minutes prior to caesarean delivery or directly after clamping of the umbilical cord are medically indicated and officially recommended in obstetrical guidelines. Based on these recommendations, about 200.000 newborns encounter an early exposure to antibiotics in Germany every year. Here we re-evaluate these recommendations in light of currently available data.

Key words: Caesarian section – perioperative antibiotic prophylaxis - outcome

Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen

Akademie für Kinder- und Jugendmedizin

Prof. Dr. U. Heininger, Basel (Sprecher der Kommission), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz, Dr. med. A. Iseke, Prof. Dr. med. G. Ch. Korenke, Prof. Dr. med. A. Müller (federführend), Frau Dr. med. S. Peter

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Hans-Iko Huppertz, Generalsekretär

Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88

e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de

Literatur

1. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI et al. (2014) Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:605-627
2. Anonymous (2010) Committee opinion no. 465: antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: timing of administration. *Obstet Gynecol* 116:791-792
3. Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP (2005) Evidence-based surgery for cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 193:1607-1617
4. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL et al. (1992) The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 326:281-286
5. Conroy K, Koenig AF, Yu YH et al. (2012) Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Rev Obstet Gynecol* 5:69-77
6. Cotten CM, Taylor S, Stoll B et al. (2009) Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 123:58-66
7. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J et al. (2014) Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 158:705-721
8. Cunningham FG, Leveno KJ, Depalma RT et al. (1983) Perioperative antimicrobials for cesarean delivery: before or after cord clamping? *Obstet Gynecol* 62:151-154
9. Defrances CJ, Cullen KA, Kozak LJ (2007) National Hospital Discharge Survey: 2005 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13:1-209
10. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA et al. (2010) Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 40:1378-1387
11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M et al. (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:11971-11975
12. Doss AE, Davidson JD, Cliver SP et al. (2012) Antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: survey of maternal-fetal medicine physicians in the U.S. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25:1264-1266
13. Edwards RK, Jamie WE, Sterner D et al. (2003) Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. *Infect Dis Obstet Gynecol* 11:221-226
14. Festin MR, Laopaiboon M, Pattanittum P et al. (2009) Caesarean section in four South East Asian countries: reasons for, rates, associated care practices and health outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 9:17
15. Gajer P, Brotman RM, Bai G et al. (2012) Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 4:132ra152
16. Gordon HR, Phelps D, Blanchard K (1979) Prophylactic cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. *Obstet Gynecol* 53:151-156
17. Hager RM, Daltveit AK, Hofoss D et al. (2004) Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 190:428-434
18. Henderson E, Love EJ (1995) Incidence of hospital-acquired infections associated with caesarean section. *J Hosp Infect* 29:245-255
19. Hopkins L, Smaill F (2000) Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001136
20. Hopkins L, Smaill FM (2012) WITHDRAWN: Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001136
21. Houghteling PD, Walker WA (2015) From Birth to "Immunohealth," Allergies and Enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 49 Suppl 1:S7-S12

22. Kenyon S, Brocklehurst P, Jones D et al. (2008) MRC ORACLE Children Study. Long term outcomes following prescription of antibiotics to pregnant women with either spontaneous preterm labour or preterm rupture of the membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 8:14
23. Kenyon S, Pike K, Jones DR et al. (2008) Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 372:1319-1327
24. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W et al. (2001) Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 357:979-988
25. Killian CA, Graffunder EM, Vinciguerra TJ et al. (2001) Risk factors for surgical-site infections following cesarean section. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:613-617
26. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL et al. (2011) Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 159:720-725
27. Lamont RF, Sobel JD, Kusanovic JP et al. (2011) Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section. *BJOG* 118:193-201
28. Mackeen AD, Packard RE, Ota E et al. (2014) Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD009516
29. Mahomed K (1988) A double-blind randomized controlled trial on the use of prophylactic antibiotics in patients undergoing elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 95:689-692
30. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al. (1999) Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 27:97-132; quiz 133-134; discussion 196
31. Mckeever TM, Lewis SA, Smith C et al. (2002) Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 109:43-50
32. Mckeever TM, Lewis SA, Smith C et al. (2002) The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 166:827-832
33. Mckeever TM, Lewis SA, Smith C et al. (2002) Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 109:800-802
34. Meyer NL, Hosier KV, Scott K et al. (2003) Cefazolin versus cefazolin plus metronidazole for antibiotic prophylaxis at cesarean section. *South Med J* 96:992-995
35. Myles TD, Gooch J, Santolaya J (2002) Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 100:959-964
36. Olsen MA, Butler AM, Willers DM et al. (2010) Attributable costs of surgical site infection and endometritis after low transverse cesarean delivery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:276-282
37. Owens SM, Brozanski BS, Meyn LA et al. (2009) Antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery before skin incision. *Obstet Gynecol* 114:573-579
38. Penders J, Thijs C, Van Den Brandt PA et al. (2007) Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 56:661-667
39. Penders J, Thijs C, Vink C et al. (2006) Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118:511-521
40. Penders J, Vink C, Driessen C et al. (2005) Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett* 243:141-147
41. Rautava S, Luoto R, Salminen S et al. (2012) Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:565-576

42. Roger LC, Costabile A, Holland DT et al. (2010) Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology* 156:3329-3341
43. Roger LC, McCartney AL (2010) Longitudinal investigation of the faecal microbiota of healthy full-term infants using fluorescence in situ hybridization and denaturing gradient gel electrophoresis. *Microbiology* 156:3317-3328
44. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE et al. (2006) Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 118:570-576
45. Scifres CM, Rohn A, Odibo A et al. (2011) Predicting significant maternal morbidity in women attempting vaginal birth after cesarean section. *Am J Perinatol* 28:181-186
46. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN (2010) Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 105:2687-2692
47. Small F, Hofmeyr GJ (2000) Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*:CD000933
48. Small FM, Grivell RM (2014) Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD007482
49. Small FM, Gyte GM (2010) Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*:CD007482
50. Sullivan SA, Smith T, Chang E et al. (2007) Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 196:455 e451-455
51. Sun J, Ding M, Liu J et al. (2013) Prophylactic administration of cefazolin prior to skin incision versus antibiotics at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 75:175-178
52. Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH et al. (1999) Neonatal sepsis and death caused by resistant *Escherichia coli*: possible consequences of extended maternal ampicillin administration. *Am J Obstet Gynecol* 180:1345-1348
53. Thigpen BD, Hood WA, Chauhan S et al. (2005) Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 192:1864-1868; discussion 1868-1871
54. Tita AT, Hauth JC, Grimes A et al. (2008) Decreasing incidence of postcesarean endometritis with extended-spectrum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol* 111:51-56
55. Tita AT, Rouse DJ, Blackwell S et al. (2009) Emerging concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 113:675-682
56. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K et al. (2016) Adjunctive Azithromycin Prophylaxis for Cesarean Delivery. *N Engl J Med* 375:1231-1241
57. Towers CV, Carr MH, Padilla G et al. (1998) Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 179:879-883
58. Tuuli MG, Liu J, Stout MJ et al. (2016) A Randomized Trial Comparing Skin Antiseptic Agents at Cesarean Delivery. *N Engl J Med* 374:647-655
59. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R et al. (2010) Perioperative Antibiotikaprophylaxe. *Chemotherapie Journal* 19:70-84
60. Wang Y, Hoening JD, Malin KJ et al. (2009) 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* 3:944-954
61. Weintraub AS, Ferrara L, Deluca L et al. (2012) Antenatal antibiotic exposure in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 32:705-709
62. Westerbeek EA, Van Den Berg A, Lafeber HN et al. (2006) The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr* 25:361-368

63. Witt A, Doner M, Petricevic L et al. (2011) Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Surg* 146:1404-1409
64. Wloch C, Wilson J, Lamagni T et al. (2012) Risk factors for surgical site infection following caesarean section in England: results from a multicentre cohort study. *BJOG* 119:1324-1333
65. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL et al. (2001) Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 107:732-733