

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΜΕ ΚΕΦΟΥΡΟΞΙΜΗ
Ή ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ/ ΣΟΥΛΜΠΑΚΤΑΜΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ****Ε. Ζιωγος¹, Σ. Τσιόδρας², Ι. Ματαλλιωτάκης¹, Ε. Γιαμαρέλλου², Κ. Κανελλακοπούλου²****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Εισαγωγή: Πρόκειται για προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία σχεδιάστηκε για να εξετάσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης (με ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα) σε σχέση με την Κεφουροξίμη στην πρόληψη της μετεγχειρητικής λοίμωξης.

Υλικό και μέθοδοι: Οι ασθενείς που προγραμματίστηκαν για καισαρική τομή τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου οι ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν 1,5g Κεφουροξίμης IV, ενώ οι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν 3g Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης IV σύμφωνα με την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς των δύο ομάδων παρακολούθηθηκαν μετεγχειρητικά για την εκδήλωση λοιμώξεων, ενώ μελετήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εκδήλωση μετεγχειρητικών λοιμώξεων.

Αποτελέσματα: Συνολικά 176 ασθενείς (μέση ηλικία 28 έτη: IQR 24-32) υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή κατά τη χρονική περίοδο Ιούλιος 2004 - Δεκέμβριος 2005. Η μελέτη ξεκίνησε στο Π.Γ.Ν.Ν. Πειραιώς και ολοκληρώθηκε στο Π.Α.Γ.Ν.Η. 85/176 (48,3%) ασθενείς έλαβαν ως χημειοπροφύλαξη Κεφουροξίμη (ομάδα Α), ενώ 91/176 (51,7%) ασθενείς έλαβαν ως χημειοπροφύλαξη Αμπικιλλίνη/ Σουλμπακτάμη (ομάδα Β). 5/86 (5,9%) ασθενείς της ομάδας Α εκδήλωσαν μετεγχειρητική λοίμωξη σε σχέση με 8/91 (8,8%) ασθενείς της ομάδας Β (p=0.6). Η μονοπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου έδειξε ότι ο αριθμός των κοιλιακών εξετάσεων >5 (p=0.004), η παρατεταμένη ρήξη των υμένων >6 ωρών (p=0.09) και η απώλεια αίματος >500ml (p=0.018) σχετίστηκαν με την εκδήλωση λοίμωξης εγχειρητικού πεδίου (OR 6.8, 95%CI: 1.4-33.4, p=0.019). Ο αριθμός των κοιλιακών εξετάσεων >5 ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση λοίμωξης εγχειρητικού πεδίου. Η τακτική παρακολούθηση στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου συνδυάστηκε με ευεργετικό αποτέλεσμα (protective effect) στην ομαλή έκβαση της κύησης μετεγχειρητικά (OR 0.04, 95%CI: 0.005-0.36, p=0.004). Οι ασθενείς που εκδήλωσαν λοίμωξη μετεγχειρητικά είχαν μακρύτερη διάρκεια νοσηλείας (p<0.001).

Συμπέρασμα: Μία ενδοφλέβια δόση 3g Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης ήταν εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με μία δόση 1,5g Κεφουροξίμης στην πρόληψη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε ασθενείς χαμηλού και υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες για την εκδήλωση μετεγχειρητικών λοιμώξεων ήταν ο αυξημένος αριθμός των κοιλιακών εξετάσεων, ενώ η τακτική παρακολούθηση στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου είχε προστατευτική δράση.

Όροι ευρετηρίου: χημειοπροφύλαξη, αμπικιλλίνη/ σουλμπακτάμη, κεφουροξίμη, καισαρική τομή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πλειονότητα των μαιευτικών επεμβάσεων εμπεριέχει κάποιο βαθμό μικροβιακής επιμόλυνσης. Οι επεμβάσεις αυτές ταξινομούνται ως δυνητικά μολυσμένες, ακόμα και αν οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν προεγχειρητικά συμπτώματα ενεργού λοίμωξης¹. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματική δράση της διεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης στην πρόληψη της μετεγχειρητικής λοίμωξης μετά από καισαρική τομή². Μία μόνο δόση αντιμικροβιακής προφύλαξης είναι εξίσου αποτελεσματική με τις πολλαπλές δόσεις, ανεξάρτητα από τον τύπο της επέμβασης (εκλεκτική ή επείγουσα)²⁻⁶. Οι πιο συχνές λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου μετά από καισαρική τομή είναι οι λοιμώξεις των μαλακών μοριών και προκαλούνται από μικροοργανισμούς που προέρχονται από τον κατώτερο γεννητικό σωλήνα, όπως είναι η E. Coli, τα αρνητικά κατά gram βακτηρίδια, ο Streptococcus spp, ο S. aureus, οι κοαγουλάση- αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, ο Enterococcus faecalis, η Gardnerella vaginalis και τα αναερόβια, όπως το Bacteroides spp και ο Peptostreptococcus spp⁷⁻⁹. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι δεν έχει καθορισθεί ακόμη το πιο αποτελεσματικό σχήμα¹⁰. Οι κεφαλοσπορίνες έχουν καθιερωθεί ως τα φάρμακα εκλογής για την καισαρική τομή εξαιτίας του ευρέως φάσματος της αντιμικροβιακής δράσης τους και της

χαμηλής συχνότητας εκδήλωσης αλλεργικών αντιδράσεων¹¹⁻¹³. Εντούτοις, σε μία μελέτη φάνηκε ότι ο συνδυασμός Κεφαζολίνης και Μετρονιδαζόλης εξασφάλισε καλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και διάρκεια νοσηλείας, σε σχέση με την Κεφαζολίνη μόνο¹⁰. Ο αντιμικροβιακός συνδυασμός Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης έχει ευρύτερο φάσμα δράσης συγκριτικά με τις α' και β' γενεάς Κεφαλοσπορίνες¹⁴. Το φάσμα δράσης της περιλαμβάνει τους εντερόκοκκους και τα αναερόβια, ενώ σε μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη φάνηκε να πλεονεκτεί συγκριτικά με τις κεφαλοσπορίνες ως διεγχειρητική χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική των χοληφόρων¹⁵. Επιπρόσθετα, σε μία μαιευτική μελέτη η Αμπικιλλίνη/ Σουλμπακτάμη δεν έδειξε καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη της μετεγχειρητικής λοίμωξης σε ασθενείς με παρατεταμένη ρήξη υμένων σε σχέση με την Αμπικιλλίνη¹⁶. Στην παρούσα μελέτη, συγκρίναμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μίας δόσης συνδυασμού Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης με μία δόση Κεφουροξίμης ως χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς χαμηλού και υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Η κύρια υπόθεση ήταν ότι με το συνδυασμό Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης θα προκύψουν λιγότερες επιλογές λοιμώξεως.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μίας μόνο δόσης 3g Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης συγκριτικά με μία δόση 1,5g Κεφουροξίμης στην πρόληψη της μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2004 έως και το Δεκέμβριο του 2005 διενεργήθηκε μία προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη σε μία μεγάλη νοσοκομειακή μονάδα τριτογενούς φροντίδας στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών και ολοκληρώθηκε στο Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Οι ασθενείς της κάθε ομάδας επιλέχθηκαν τυχαία με τη βοήθεια μίας γεννήτριας τυχαίων αριθμών (πρόγραμμα STATSTM v1.1, Decision Analyst Inc. 1998). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: εκείνη στην οποία χορηγήθηκε 1,5g Κεφουροξίμης (ομάδα Α) και εκείνη στην οποία χορηγήθηκαν 3g Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης (ομάδα Β) μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου. Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στις Πενικιλίνες-Κεφαλοσπορίνες, ασθενείς που έρχονταν αντιμικροβιακής θεραπείας ή είχαν λάβει αντιβιοτικά κατά τις προηγούμενες 2 εβδομάδες, ασθενείς που ήταν σε κλινική μελέτη με άλλο εξεταζόμενο παράγοντα και ασθενείς που είχαν ανοσολογική, νεφρική ή ηπατική βλάβη ή εγκατεστημένη φλεγμονώδη νόσο της πυέλου που θα μπορούσε να παρερμηνεύσει τα αποτελέσματα της θεραπείας, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς βρίσκονται υπό κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για λοιμώξεις επί 30 ημέρες μετεγχειρητικά, με τη χρήση ενός δομημένου κλινικού πρωτοκόλλου.

Η πληροφόρηση συλλεγόταν καθημερινά στη διάρκεια της μετεγχειρητικής νοσηλείας: ζωτικά σημεία των ασθενών, κλινικά σημεία και συμπτώματα λοίμωξης του εγχειρητικού πεδίου (σκληρότητα, ερυθρότητα, άλγος, θερμότητα, εκροή από το τραύμα) και σημεία και συμπτώματα λοίμωξης από άλλη εστία. Δείγματα για βακτηριολογικές καλλιέργειες λαμβάνονταν όπου πιθανόν μια μετεγχειρητική λοίμωξη αναπτυσσόταν.

Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αξιολογήθηκε από την έκβαση της θεραπείας συμπεριλαμβάνοντας τις λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου, τις ουρολοιμώξεις, την ενδομητρίτιδα, τις λοιμώξεις του αναπνευστικού, το πυελικό απόστημα, τις ενδοκοιλιακές συλλογές και τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Η θερμοκή νοσηρότητα ορίστηκε ως θερμοκρασία από το στόμα υψηλότερη των 38,5° C μία φορά ή 38° C σε 2 μετρήσεις την 1η μετεγχειρητική ημέρα. Ο μετεγχειρητικός πυρετός ορίστηκε ως θερμοκρασία λαμβανόμενη από το στόμα άνω των 38,5° C σε 2 μετρήσεις, 24 ώρες μετά την επέμβαση ή άνοδο θερμοκρασίας υψηλότερη των 38° C μετά την 1η μετεγχειρητική ημέρα. Η ενδομητρίτιδα διαγνώστηκε από την ύπαρξη του μετεγχειρητικού πυρετού, την ευαισθησία της μήτρας, τα δύσοσμα πυοαιματηρά λόχεια, τη λευκοκυττάρωση (WBC >= 15000) και τη μη ανίχνευση άλλης εστίας λοίμωξης. Η ουρολοίμωξη διαγνώστηκε όταν από το δείγμα του καθετήρα απομονώθηκαν >= 100.000 αποικίες με ή χωρίς μετεγχειρητικό πυρετό. Η ασφάλεια των αντιβιοτικών εξακριβώθηκε από το εύρος των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου και τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης.

Ως λοίμωξη του εγχειρητικού πεδίου ορίστηκε η οιαδήποτε βαθμού επιπολής ή εν τω βάθει μικροβιακή επινέμηση ιστού στην περιοχή διενέργειας της επέμβασης βάσει των οδηγιών του Εθνικού Κέντρου Λοιμωδών Ασθενειών και του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών των ΗΠΑ¹⁷. Σε όλες τις ασθενείς που ανέπτυξαν λοίμωξη του εγχειρητικού πεδίου εστάλησαν πολλαπλά δείγματα πύου ή και πλήθος τμημάτων ιστού για καλλιέργεια, τόσο αερόβιων όσο και αναερόβιων μικροοργανισμών. Τυχούσες ενδείξεις τοπικής φλεγμονής με ή χωρίς πυρετό, λευκοκυττάρωση, συλλογή υγρών και αρνητικά αποτελέσματα καλλιέργειας ορίστηκαν ως στείρες συλλογές τραύματος. Συμπτώματα όπως υψηλός πυρετός, ρίγος, άλγος υπογαστρίου, πόνος και πυώδης εκροή από το εγχειρητικό τραύμα, λευκοκυττάρωση και θετικά ευρήματα του απεικονιστικού ελέγχου (υπερηχοτομογράφημα, αξονική τομογραφία) χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση ενδοκοιλιακού αποστήματος.

Δεδομένα που αφορούν τον αριθμό γεννήσεων, την ένδειξη της καισαρικής τομής, τον αριθμό των κολπικών εξετάσεων, τη διάρκεια ρήξης των υμένων, τη διάρκεια της επέμβασης, την απώλεια αίματος, τον τύπο της αναισθησίας, το BMI και το ASA score (American Society of Anesthesiologists) συλλέχθηκαν με προσοχή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή.

Μεταβλητή	Σύνολο ασθενών n=176	Κεφουροξίμη n=85 (48,3%)	Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη n=91 (51,7%)	P - value
Ηλικία, μέση τιμή (IQR)	28 (24-32)	27(23,5-31)	28 (24-32)	0,7
Πολύτοκες, n(%)	98 (55,7)	48 (56,5)	50 (54,9)	0,9
BMI <=24kg/m ² , n(%)	39 (22,2)	18 (21,2)	21 (23,1)	0,9
BMI >=30kg/m ² n(%)	76 (43,2)	38 (44,7)	38 (41,8)	0,8
Σακχαρώδης διαβήτης n(%)	7 (4)	3 (3,5)	4 (4,4)	1
Υπερτασική νόσο κύησης (προε- κλαμψία)/ καρδιοαγγειακές παθή- σεις, n(%)	36 (20,5)	16 (18,8)	20 (22)	0,7
Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, n(%)	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)	0,5
Χρήση κορτικοειδών, n(%)	2 (1,1)	2 (2,4)	0 (0)	0,2
Κρεατινίνη σε mg/dl, μέση τιμή (IQR)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,6
ASA >=2 n(%)	59 (33,5)	27 (31,8)	32 (35,2)	0,7
Τακτική προγεννητική φροντίδα, n %	167 (94,9)	83 (97,6)	84 (94,4)	0,4
Αριθμός κολπικών εξετάσεων, n(%)	96 (54,5)	45 (52,9)	51 (56)	0,8
Αρ. κολπ. εξ>=6, n(%)	23 (13,1)	11 (12,9)	12 (13,2)	1
Ρήξη υμένων, n(%)	54 (30,7)	24 (28,2)	30 (33)	0,5
Ρήξη υμένων >=6ώρες, n(%)	9 (5,1)	3 (3,5)	6 (6,6)	1
Επείγουσα καισαρική τομή, n(%)	87 (49,4)	42 (49,4)	45 (49,5)	0,4
Γενική αναισθησία	110 (62,5)	50 (58,8)	60 (65,9)	0,9
Διάρκεια επέμβασης >60min, n(%)	111 (63,1)	53 (62,4)	58 (63,7)	0,8
Απώλεια αίματος >500ml, n(%)	74 (42)	37 (43,5)	37 (40,7)	0,8
Σύνολο μετεγχ λοιμώξεων, n(%)	13 (7,4)	5 (5,9)	8 (8,8)	0,6
Επιλόχεια ενδομητρίτιδα, n(%)	4 (2,3)	2 (2,4)	2 (2,2)	1
Μετεγχ λοίμωξη εγχειρ πεδίου + ενδομητρίτιδα, n(%)	10 (5,7)	5 (5,9)	6 (6,6)	1
Διάρκεια νοσηλείας, μέση τιμή (IQR)	4 (4-4)	4 (4-5)	4 (4-4)	0,09
Διάρκεια μετεγχ. νοσηλείας, μέση τιμή (IQR)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0,04

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου και την Ιατρική Σχολή του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ όλες οι ασθενείς που συμμετείχαν ενημερώθηκαν γραπτώς και συναίνεσαν στην έρευνα με ενυπόγραφη συγκατάθεση.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων ήταν το SPSS 10.0 για Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). Η παρουσίαση των περιγραφικών στατιστικών στοιχείων γίνεται με τη χρήση του μέσου όρου και σταθεράς απόκλισης (mean \pm SE) και των γραφικών δεδομένων με τη χρήση του μέσου όρου και του σταθερού σφάλματος του μέσου (mean \pm SE). Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test σε ζεύγη δειγμάτων για κανονικά κατανομημένα δεδομένα, ενώ σε κάθε άλλη περίπτωση έγινε χρήση της δοκιμασίας Wilcoxon Signed Rank. Διενεργήθηκε σύγκριση των αρχικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις δύο ομάδες για κάθε ένα από τα φάρμακα της έρευνας, με τη χρήση ειδικών δοκιμασιών για μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές (non-parametric tests), όπως η δοκιμασία Kruskal- Wallis και Wilcoxon Rank Sum test για συνεχείς μεταβλητές (continuous variables) και η ακριβής δοκιμασία chi- square/ Fisher για κατηγοριοποιημένα δεδομένα (categorical variables).

Διενεργήθηκε συγκριτική μελέτη μεταξύ των δύο ομάδων βάσει συντελεστών συσχέτισης (Spearman correlation coefficient), η οποία περιλάμβανε τη σχέση μεταξύ του περιεγχειρητικού κινδύνου, των συνυπαρχουσών νόσων, της κατηγοριοποίησης κατά ASA, του BMI, του τύπου της επέμβασης (εκλεκτική σε σχέση με επείγουσα), της διάρκειας της επέμβασης, της απώλειας αίματος, της παρουσίας βακτηριακής κόλπωσης, του αριθμού των κολπικών εξετάσεων, της διάρκειας ρήξης των υμένων, του αποικισμού του πλακούντα με βακτήρια σε περιπτώσεις με κερωσμένο αμνιακό υγρό, του είδους της αναισθησίας και της λοίμωξης του εγχειρητικού πεδίου.

Όσον αφορά τους υπολογισμούς μεγέθους δείγματος, υπολογίστηκε πως για μία αναμενόμενη μείωση μεταξύ των εκτεθέντων ή μη εκτεθέντων σε Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη από 15% (2) σε 1,5%, στατιστική ισχύ 80% και επίπεδο alpha (two- tailed alpha) 0,05, θα ήταν απαραίτητες 78 ασθενείς ανά κύρια ομάδα της μελέτης για την εξαγωγή ισχυρών στατιστικών αποτελεσμάτων. Για ενίσχυση της αξιοπιστίας της στατιστικής ανάλυσης όλες οι στατιστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν επιπέδου two - tailed.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κύρια δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της κάθε ομάδας χημειοπροφυλακτικής αγωγής αναγράφονται στους πίνακες 1 και 2. Συνολικά 176 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στο πρωτόκολλο. Από τις 176 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή και έλαβαν χημειοπροφύλαξη 85 (48,3%) ασθενείς έλαβαν Κεφουροξίμη (ομάδα Α), ενώ 91 (51,7%) ασθενείς έλαβαν Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη (ομάδα Β) μετά την απολίνωση του ομφάλιου λώρου. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 28 έτη (IQR : 24-32), ενώ 76 (43,2%) ασθενείς είχαν BMI \geq 30kg/m². 111/176 (63,1%) ασθενείς είχαν διάρκεια επέμβασης μεγαλύτερη των 60min, ενώ 74/176 (42%) ασθενείς είχαν απώλεια αίματος μεγαλύτερη των 500ml και 102/176 (58%) ασθενείς είχαν απώλεια μικρότερη των 500ml. 23/176 (13,1%) ασθενείς είχαν περισσότερες από 6 κολπικές εξετάσεις. 9/176 (5,1%) ασθενείς είχαν διάρκεια ρήξης των υμένων μεγαλύτερη των 6 ωρών. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους έκβασης μεταξύ των δύο ομάδων.

Μετεγχειρητικές λοιμώξεις εκδήλωσαν 13/176 (7,4%) ασθενείς, εκ των οποίων 5/85 (5,9%) ασθενείς έλαβαν Κεφουροξίμη και 8/91 (8,8%) ασθενείς έλαβαν Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη (p=0,6). Από τις 10 ασθενείς που εκδήλωσαν μετεγχειρητική λοίμωξη εγχειρητικού πεδίου, 4 ασθενείς ανήκαν στην ομάδα που έλαβε ως χημειοπροφύλαξη Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη και 2 ασθενείς στην ομάδα της Κεφουροξίμης (p=0,7). 5 από αυτές τις λοιμώξεις ταξινομήθηκαν ως επιπολείς λοιμώξεις εγχειρητικού πεδίου και 5 ως εν τω βάθει λοιμώξεις εγχειρητικού πεδίου ή οργάνου/ ανατομικού χώρου (4 ασθενείς εκδήλωσαν επιλόχεια ενδομητρίτιδα και 1 ασθενής εκδήλωσε ενδοκοιλιακή συλλογή). Από τις λοιμώξεις εγχειρητικού πεδίου, 2 ασθενείς είχαν θετικές καλλιέργειες υγρού τραύματος για Staphylococcus aureus, 1 ασθενής είχε λοίμωξη με Staphylococcus epidermidis, 1 ασθενής με Proteus mirabilis, 1 ασθενής με Enterobacter aerogenes και 1 ασθενής με Enterococcus faecalis. Μία ασθενής, που έλαβε ως χημειοπροφύλαξη Κεφουροξίμη, εκδήλωσε επιπολής λοίμωξη εγχειρητικού πεδίου, όπου απομονώθηκε Enterococcus spp. 4 ασθενείς εκδήλωσαν επιλόχεια ενδομητρίτιδα, 2 ασθενείς από κάθε ομάδα. Σε όλες τις ασθενείς που εκδήλωσαν ενδομητρίτιδα, στις καλλιέργειες λοχείων απομονώθηκαν αρνητικά κατά gram βακτηρίδια (2 ασθενείς με E.coli, εκ των οποίων η μία είχε ταυτόχρονα και ουρολοίμωξη με το ίδιο παθογόνο, μία ασθενής με Citrobacter spp και μία ασθενής με Enterobacter cloacae). Όλα τα παθογόνα που απομονώθηκαν εκτός από τους εντερόκοκκους ήταν ευαίσθητα στα σχήματα χημειοπροφύλαξης που χρησιμοποιήθηκαν. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην εκδήλωση μετεγχειρητικής λοίμωξης μεταξύ των δύο ομάδων. Η μονοπαράγοντική ανάλυση των μεταβλητών που σχετίστηκαν με την εκδήλωση λοίμωξης αναγράφεται στον πίνακα 2. Ασθενείς που εκδήλωσαν μετεγχειρητικά λοίμωξη είχαν BMI \geq 25kg/m² σε σχέση με εκείνες που είχαν BMI < 25kg/m² (p=0,075). Ασθενείς με αριθμό κολπικών εξετάσεων άνω του 6 εκδήλωσαν μετεγχειρητικά λοίμωξη [6/13 (46,2%) ασθενείς εκδήλωσαν μετεγχειρητικά λοίμωξη σε σχέση με 17/163 (10,4%) ασθενείς που δεν εκδήλωσαν μετεγχειρητικά λοίμωξη (OR 7,4, 95%CI : 2.2-24.5, p=0.001)]. Η παρατεταμένη ρήξη υμένων σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μετεγχειρητικής λοίμωξης [7/13 (53,8%) ασθενείς εκδήλωσαν μετεγχειρητικά λοίμωξη σε σχέση με 47/163 (28,8%) ασθενείς που δεν εκδήλωσαν μετεγχειρητικά λοίμωξη OR 2.9, 95%CI: 0.9-9, p=0.1]. Επιπρόσθετα, η απώλεια

Πίνακας 2. Μονοπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου και συσχέτιση με την εκδήλωση μετεγχειρητικής λοίμωξης και λοίμωξης εγχειρητικού πεδίου. Σύνολο ασθενών (n=176).

Μεταβλητή	Ασθενείς που εκδήλωσαν μετεγχειρητική λοίμωξη n=13(7,4%)	Ασθενείς που δεν εκδήλωσαν μετεγχειρητική λοίμωξη n=163(92,6%)	P	Ασθενείς που εκδήλωσαν λοίμωξη εγχειρητικού πεδίου n=10(5,7%)	Ασθενείς που εκδήλωσαν λοίμωξη εγχειρητικού πεδίου n=166(94,3)	P
Ηλικία, μέση τιμή (IQR)	27 (24-32)	28 (24-32)	1	28 (23-32)	28 (24-32)	1
Πολύτοκες, n(%)	7 (53.8)	91 (55.8)	1	6 (60)	92 (55.4)	
BMI </=24kg/m ² , n(%)	13 (100)	124 (76.1)	0.08	10 (100)	127 (76.5)	0.12
BMI >/=30kg/m ² n(%)	7 (53.8)	69 (42.3)	0.6	5 (5)	71 (42.8)	0.7
Σακχαρώδης διαβήτης, n(%)	0 (0)	7 (4.3)	1	0 (0)	7 (4.2)	1
Υπερτασική νόσο κύησης (προεκλαμψία)/καρδιοαγγειακές παθήσεις, n(%)	0 (0)	36 (22.1)	0.07	0 (0)	36 (21.7)	0.2
Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, n(%)	0(0)	1 (0.6)	0.9	0 (0)	1 (0.6)	1
Χρήση κορτικοειδών, n(%)	0(0)	2 (1.2)	1	0 (0)	2 (1.2)	1
Κρεατινίνη σε mg/dl, μέση τιμή (IQR)	0.6 (0.5-0.85)	0.6 (0.5-0.7)	0.2	0.7 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.7)	0.2
ASA >/=2 n(%)	7 (53.8)	52 (31.9)	0.1	5 (50)	54 (32.5)	0.3
Τακτική προγεννητική φροντίδα, n %	11 (84.6)	156 (96.9)	0.09	8 (80)	159 (97)	0.05
Αριθμός κολπικών εξετάσεων, n(%)	9 (69.2)	87 (53.4)	0.4	8 (80)	88 (53)	0.11
Αρ. κολπ. εξ>/=6, n(%)	6 (46.2)	17 (10.4)	0.002	5 (50)	18(10.8)	0.004
Ρήξη υμένων, n(%)	7 (53.8)	47 (28.8)	0.1	6 (60)	48(28.9)	0.07
Ρήξη υμένων >/=6ώρες, n(%)	2 (15.4)	7 (4.3)	0.1	2 (20)	7 (4.2)	0.08
Επείγουσα καισαρική τομή, n(%)	9 (69.2)	78 (47.9)	0.2	8 (80)	79 (47.6)	0.056
Γενική αναισθησία	5 (38.5)	105 (64.4)	0.08	2 (20)	108 (65.1)	0.006
Διάρκεια επέμβασης >60min, n(%)	10 (76.9)	101 (62)	0.4	7 (70)	104(62.7)	0.7
Απώλεια αίματος >500ml, n(%)	10 (76.9)	64 (39.3)	0.016	8 (80)	66 (39.8)	0.018
Διάρκεια νοσηλείας, μέση τιμή (IQR)	5 (4-8)	4 (4-4)	<0.001	5 (4-8)	4 (4-4)	<0.001

αίματος άνω των 500ml συνδυάστηκε μετεγχειρητικά με εκδήλωση λοίμωξης (OR 5.2, 95%CI: 1.4-19.5, p=0.016). Από τις υπόλοιπες παραμέτρους που σχετίστηκαν με την εκδήλωση λοίμωξης μελετήθηκαν το ASA score και ο τύπος αναισθησίας (πίνακας 2). Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι σημαντικοί παράγοντες για την εκδήλωση λοίμωξης ήταν η διάρκεια ρήξης των υμένων (OR 3.7, 95%CI: 0.99-13.7, p=0.07), ο αριθμός των κολπικών εξετάσεων άνω του 6 (OR 8.2, 95%CI: 2.2-31.2, p=0.004), η επείγουσα επέμβαση (OR 4.4, 95%CI: 0.91-21.4, p=0.056) και η απώλεια αίματος άνω των 500ml (OR 6.1, 95%CI: 1.2-29.4, p=0.018). Η τακτική παρακολούθηση στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου (OR 0.13, 95%CI: 0.02-0.75, p=0.05) και η εκτέλεση γενικής αναισθησίας φαίνεται να ασκούν προστατευτική δράση (OR 0.13, 95%CI: 0.03-0.65, p=0.06). Σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης, ο αριθμός των κολπικών εξετάσεων άνω του 6 ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας που συνδυάστηκε με την εκδήλωση μετεγχειρητικής λοίμωξης (OR 6.9, 95%CI: 1.8-26.1, p=0.005), ενώ η τακτική παρακολούθηση συνδυάστηκε με προστατευτική δράση (OR 0.09, 95%CI: 0.01-0.6, p=0.01). Στο ίδιο μοντέλο ανάλυσης η απώλεια αίματος άνω των 500ml προσέγγισε την στατιστική σημαντικότητα (OR 3.6, 95%CI: 0.9-1.5, p=0.077). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου, ο αριθμός των κολπικών εξετάσεων άνω του 6 ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου (OR 6.8, 95%CI: 1.4-33.4, p=0.019), ενώ η τακτική παρακολούθηση συνδυάστηκε με προστατευτική δράση (OR 0.04, 95%CI: 0.005-0.36, p=0.004). Η περιοχική αναισθησία προσέγγισε τη στατιστική σημαντικότητα για την εκδήλωση λοίμωξης εγχειρητικού πεδίου (OR 5.6, 95%CI: 0.9-36, p=0.07). Οι ασθενείς που εκδήλωσαν λοίμωξη νοσηλεύτηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα συγκριτικά με αυτές που δεν εκδήλωσαν λοίμωξη [μέση διάρκεια νοσηλείας 5 ημέρες (IQR: 4-8) σε σχέση με 4 ημέρες (IQR: 4-4), Mann-Whitney, p<0.001]. Οι ασθενείς που εκδήλωσαν λοίμωξη ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στα αντιβιοτικά. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα αντιβιοτικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την τυχαιοποιημένη μελέτη εξετάσαμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μίας δόσης διεγχειρητικά Αμπικιλλίνη/ Σουλμπακτάμης ή Κεφουροξίμης ως χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Η χρήση της Κεφουροξίμης και της Αμπικιλλίνης μειώνει τη συχνότητα της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και ως εκ τούτου τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας. Στην προσπάθεια να επιτευχθεί μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου, διενεργήθηκε πλήθος ερευνών από τις οποίες ανέκυψαν διάφορα θέματα. Κύριο αντικείμενο διαμάχης αρκετών επιστημόνων αποτέλεσε το ερώτημα, εάν θα πρέπει να χορηγηθεί αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτική καισαρική τομή και αν ναι, ποια είναι η καταλληλότερη. Ωστόσο, ο λοιμογόνος ρόλος που μπορεί να κατέχει ο Εντερόκοκκος στην ανάπτυξη των λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου μετά εκλεκτική/επείγουσα καισαρική τομή, καθώς και η αναγκαιότητα χημειοπροφύλαξης των ασθενών που υποβάλλονται στην προαναφερθείσα επέμβαση με αντιβιοτικό δραστικό έναντι του Εντερόκοκκου δεν έχει ερευνηθεί ακόμη. Δεδομένου των αποτελεσμάτων της παρούσης μελέτης, ακολουθεί διεξοδική ανάλυση των πιο πάνω ερωτημάτων. Τα δύο σχήματα χημειοπροφύλαξης ήταν καλά ανεκτά από τις ασθενείς, ενώ δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες για την εκδήλωση μετεγχειρητικής λοίμωξης ήταν ο αριθμός των κολπικών εξετάσεων άνω του 6, η απώλεια αίματος άνω των 500 ml και η πλημμελής παρακολούθηση στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου.

Οι Κεφαλοσπορίνες έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί ως χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες στις μαιευτικές και γυναικολογικές επεμβάσεις. Εντούτοις, δεν είναι δραστικές έναντι των εντερόκοκκων¹⁸. Η Αμπικιλλίνη/ Σουλμπακτάμη έχει ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα από τις Κεφαλοσπορίνες περιλαμβάνοντας και τους Εντερόκοκκους. Η χρήση μίας δόσης Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης ως χημειοπροφύλαξης στην πρόληψη της μετεγχειρητικής λοίμωξης σε τυχαιοποιημένες μελέτες έχει αναφερθεί στο παρελθόν^{16,19,20}. Σε μία μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης με την Κεφοτετάνη (μία Κεφαλοσπορίνη δραστική έναντι των αναερόβιων που χρησιμοποιήθηκε συχνά στις μαιευτικές και γυναικολογικές επεμβάσεις) σε 170 ασθενείς και δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της επιλογείας ενδομητρίτιδας και των ουρολοιμώξεων¹⁹. Μέχρι σήμερα, στη διεθνή βιβλιογραφία παραμένει αδιευκρίνιστη η ανάγκη επιλογής αντιβιοτικού με αντιεντεροκοκκική δράση στη χημειοπροφύλαξη της καισαρικής τομής. Βάση της υπόθεσής μας αποτελεί το γεγονός ότι οι Εντερόκοκκοι είναι μεταξύ των πιο συχνών παθογόνων που εμπλέκονται στην εκδήλωση της επιλογείας ενδομητρίτιδας μετά τη χρήση των Κεφαλοσπορινών ως χημειοπροφύλαξης. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω και δεδομένου ότι οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε εκλεκτική/ επείγουσα καισαρική τομή χρήζουν χημειοπροφυλακτικής κάλυψης, μένει να απαντηθεί ποια είναι η καταλληλότερη αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, καθώς και αν ο Εντερόκοκκος έχει λοιμογόνο δράση όσον αφορά την ανάπτυξη των λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου, οπότε και καθίσταται αναγκαίο η χημειοπροφύλαξη των ασθενών αυτών να περιλαμβάνει αντιβιοτικό με φάσμα που να καλύπτει τα στελέχη του Εντερόκοκκου. Έτσι, αποφασίσαμε να συγκρίνουμε δύο σχήματα, θεωρώντας ότι η Αμπικιλλίνη/ Σουλμπακτάμη θα παρείχε πρόσθετο όφελος, εξαιτίας της αντιεντεροκοκκικής δράσης της.

Επιπρόσθετα, σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη, έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης με την Αμπικιλλίνη, χωρίς να παρουσιασθεί πρόσθετο όφελος από τη χρήση της Αμπικιλλίνης/ Σουλμπακτάμης

στις ασθενείς με ρήξη των υμένων, όπως έχει αναφερθεί¹⁶. Εντούτοις, η μελέτη μας δεν παρουσίασε πρόσθετο όφελος από τη χρήση της Αμπικιλίνης/ Σουλμπακτάμης σε σχέση με την Κεφουροξίμη.

Τα αποτελέσματα αυτά πιθανόν οφείλονται στον περιορισμένο αριθμό ασθενών της μελέτης μας. Υποθέσαμε ότι η αντιεντεροκοκκική δράση της Αμπικιλίνης/ Σουλμπακτάμης και το ευρύτερο φάσμα της έναντι των αναερόβιων βακτηρίων θα πρόσφερε μεγαλύτερο όφελος στις ασθενείς μας. Διαπιστώσαμε μία μετεγχειρητική εντεροκοκκική λοίμωξη σε σύνολο δεκατριών λοιμώξεων. Ο επιπολασμός των λοιμώξεων του εγχειρητικού πεδίου κυμάνθηκε στο 7,7%, ενώ δε διαπιστώθηκαν αναερόβιες λοιμώξεις. Αν από όλες τις ασθενείς μας ήταν να αναπτυχθεί μετεγχειρητικά μία εντεροκοκκική λοίμωξη θα χρειαζόταν 34 ασθενείς ώστε να προληφθεί ένα περιστατικό με εντεροκοκκική λοίμωξη [1/(0,089-0,059)]. Παρόμοια, για τις λοιμώξεις του εγχειρητικού πεδίου ο απαιτούμενος αριθμός ασθενών, σύμφωνα με τις ίδιες θεωρήσεις θα ήταν 143 [1/(0,066-0,059)]. Για την πραγματική συχνότητα των εντεροκοκκικών λοιμώξεων, πολύ χαμηλότερη από την παραπάνω, θα χρειαζόταν περισσότερες από 1000 ασθενείς για να διαπιστώσουμε όφελος όσον αφορά τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις εγχειρητικού πεδίου. Ως εκ τούτου, θα ήταν δύσκολο να διεξάγουμε μία μελέτη με σημαντικό αριθμό περιστατικών, ώστε να ανιχνεύσουμε στατιστικά σημαντική διαφορά. Μία μετα-ανάλυση έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ της Αμπικιλίνης και των α' και β' γενεάς Κεφαλοσπορινών στην πρόληψη της ενδομητρίτιδας²⁴. Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει τον ευεργετικό ρόλο της αντιμικροβιακής προφύλαξης στις ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική ή επείγουσα καισαρική τομή, ανεξάρτητα της ύπαρξης παραγόντων κινδύνου. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε καισαρική τομή έχουν 5-20 φορές υψηλότερο κίνδυνο για λοιμοξιογόνες επιπλοκές, συγκριτικά με τον κοιλιακό τοκετό^{9,25}. Τα δυνητικά παθογόνα μπορεί να επιμολύνουν την ενδομήτρια κοιλότητα τη στιγμή της καισαρικής τομής. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν την ενδομητρίτιδα (20-85% των ασθενών, εξαρτώμενη από την παρουσία παραγόντων κινδύνου), τη λοίμωξη εγχειρητικού πεδίου (25% των ασθενών), τη βακτηραιμία, το πυελικό απόστημα, το σηπτικό shock, τη νεκρωτική απονευρούσιτιδα και τη σηπτική πυελική θρομβοφλεβίτιδα. Η ενδομητρίτιδα αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή μετά τον τοκετό, ενώ είναι πιο συχνή και σοβαρή μετά από καισαρική τομή^{26,27}. Ο επιπολασμός της λοίμωξης εγχειρητικού πεδίου ποικίλει για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε καισαρική τομή χωρίς τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης^{9,28}. Νεότερες μελέτες²⁹ εξετάζουν το ρόλο της αντιμικροβιακής προφύλαξης στην πρόληψη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων και ιδιαίτερα της ενδομητρίτιδας. Η αξία της χημειοπροφύλαξης έχει αποδειχθεί για τις ασθενείς υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα για εκείνες που βρίσκονται σε φάση ενεργού τοκετού και με παρατεταμένη ρήξη υμένων^{3,25}. Σε μία πρόσφατη μελέτη, ο κίνδυνος εκδήλωσης λοίμωξης εγχειρητικού πεδίου αυξάνεται κατά 2,58 φορές (95%CI: 1.3-5.1) σε μία σειρά 765 γυναικών που δεν έλαβαν χημειοπροφύλαξη²⁸. Μία ευρεία μετα- ανάλυση έδειξε ότι η χρήση της χημειοπροφύλαξης οδηγεί σε μείωση έως 75% της συχνότητας της επιλόχειας ενδομητρίτιδας, καθώς και των λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου². Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από τον τύπο της επέμβασης (εκλεκτική ή επείγουσα καισαρική τομή) και του χημειοπροφυλακτικού παράγοντα που χορηγήθηκε². Η μείωση του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης της ενδομητρίτιδας ήταν 0,39 (95%CI: 0.31-0.43) σε μία μελέτη 11.937 γυναικών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας διαπιστώσαμε ποσοστό 7,4% μετεγχειρητικών λοιμώξεων, ενώ η συχνότητα των λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου ήταν 3,4%.

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου σχετίστηκαν με την εκδήλωση μετεγχειρητικής λοίμωξης στη μελέτη μας. Η παρατεταμένη ρήξη των υμένων, το υψηλότερο ASA score, ο αριθμός των κοιλιακών εξετάσεων άνω του 6, η απώλεια αίματος άνω των 500ml, η πλημμυρής παρακολούθηση στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου ήταν οι πιο σημαντικοί. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία^{28,30}. Ξεχωριστό ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι πολλαπλές κοιλιακές εξετάσεις, καθώς και ο εσωτερικός καρδιοτοκογραφικός έλεγχος του εμβρύου σχετίστηκαν με εντεροκοκκική ενδομητρίτιδα²¹. Επίσης δεν είμαστε σε θέση να εξηγήσουμε γιατί η περιοχική αναισθησία σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης λοίμωξης του εγχειρητικού πεδίου, ενώ απαιτείται επιπλέον έρευνα. Στόχος των κλινικών γιατρών πρέπει να είναι η ανίχνευση των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση μετεγχειρητικών λοιμώξεων, ώστε να παραμείνουν σε συνεχή παρακολούθηση για εβδομάδες μετά την καισαρική τομή. Εάν εκδηλωθούν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, θα ακολουθήσει διαγνωστική προσέγγιση ώστε να προσδιοριστεί το συγκεκριμένο παθογόνο. Στις λοιμώξεις που εκδήλωσαν οι ασθενείς της μελέτης μας κυριάρχησαν τα αερηνικά κατά gram βακτήρια.

Συμπερασματικά, μία ενδοφλέβια δόση 3g Αμπικιλίνης/ Σουλμπακτάμης ήταν εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με μία δόση 1,5g Κεφουροξίμης στην πρόληψη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων σε ασθενείς χαμηλού και υψηλού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή. Δε διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στη συχνότητα των λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου μεταξύ της Κεφουροξίμης και της Αμπικιλίνης/ Σουλμπακτάμης. Εντούτοις, η μελέτη μας δεν είχε τη δύναμη στατιστικά να ανιχνεύσει πραγματικό όφελος από την Αμπικιλίνη/ Σουλμπακτάμη έναντι των μετεγχειρητικών εντεροκοκκικών λοιμώξεων. Απαιτείται ίσως μία μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων υψηλού κινδύνου για εκδήλωση μετεγχειρητικών εντεροκοκκικών λοιμώξεων, ώστε να αποδειχθεί η αξία της Αμπικιλίνης/ Σουλμπακτάμης.

SUMMARY

Introduction: A prospective randomized study was performed in order to examine the efficacy and safety of Ampicillin/Sulbactam (broader antimicrobial spectrum) compared to Cefuroxime in the prevention of postoperative infection following cesarean delivery.

Methods: Women who were scheduled for cesarean delivery were randomized into two treatment groups. After umbilical cord clamping, a single dose of either 3g of Ampicillin/Sulbactam or 1.5g of Cefuroxime was administered intravenously according to randomization. The two groups were evaluated for evidence of postoperative infections and risk factor analysis was performed.

Results: One hundred and seventy-six patients (median age 28 yrs, IQR: 24-32) were enrolled in the study during the period July 2004 – December 2005. Eighty-five (48.3%) received Cefuroxime prophylaxis (group A) and 91 (51.7%) Ampicillin/Sulbactam (group B). Postoperative infection developed in 5 of 86 (5.9%) group A patients compared to 8 of 91 (8.8%) group B patients ($p=0.6$). In univariate analyses more than 5 vaginal examinations prior to the operation ($p=0.004$), membrane rupture for more than 6 hours ($p=0.08$) and blood loss greater than 500ml ($p=0.018$) were associated with developing a postoperative SSI. In logistic regression, having more than 5 vaginal examinations was the most significant risk factor for a postoperative SSI (OR 6.8, 95% CI: 1.4-33.4, $p=0.019$). Regular prenatal follow-up was associated with a protective effect (OR 0.04, 95% CI: 0.005-0.36, $p=0.004$). Patients who developed infection had a lengthier hospital stay ($p<0.001$).

Conclusions: Ampicillin/ Sulbactam was as safe and effective as Cefuroxime when administered for the prevention of infections following cesarean delivery. The most important predictors of infection after a cesarean section were increased number of vaginal examinations prior to the operation whereas regular prenatal follow-up had a protective effect.

Key words: chemoprophylaxis, ampicillin/sulbactam, cefuroxime, cesarean section

BΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999 Apr; 20(4):250-78; quiz 79-80.
- Smaill F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD000933.
- Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Med Lett Drugs Ther* 2006 December; 4(52):83-8.
- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004 Jun 15; 38(12):1706-15.
- Chelmow D, Ruehli MS, Huang E. Prophylactic use of antibiotics for nonlaboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Mar; 184(4):656-61.
- Kayihura V, Osman NB, Bugalho A, Bergstrom S. Choice of antibiotics for infection prophylaxis in emergency cesarean sections in low-income countries: a cost-benefit study in Mozambique. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Jul; 82(7):636-41.
- Ledger WJ. Current problems in antibiotic treatment in obstetrics and gynecology. *Rev Infect Dis* 1985 Nov-Dec; 7 Suppl 4:S679-89.
- Paradisi F, Corti G. Which prophylactic regimen for which surgical procedure? *Am J Surg* 1992 Oct; 164(4A Suppl):2S-5S.
- Guaschino S, De Santo D, De Seta F. New perspectives in antibiotic prophylaxis for obstetric and gynaecological surgery. *J Hosp Infect* 2002 Jan; 50 Suppl A:S13-6.
- Meyer NL, Hosier KV, Scott K, Lipscomb GH. Cefazolin versus cefazolin plus metronidazole for antibiotic prophylaxis at cesarean section. *Southern medical journal* 2003 Oct; 96(10):992-5.
- Alekwe LO, Kuti O, Orji EO, Ogunniyi SO. Comparison of ceftriaxone versus triple drug regimen in the prevention of cesarean section infectious morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008 Sep; 21(9):638-42.
- NRudge MV, Atallah AN, Peracoli JC, Tristao Ada R, Mendonca Neto M. Randomized controlled trial on prevention of postcesarean infection using penicillin and cephalothin in Brazil. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(8):945-8.
- Wax JR, Hersey K, Philput C, Wright MS, Nichols KV, Eggleston MK et al. Single dose cefazolin prophylaxis for postcesarean infections: before vs. after cord clamping. *The Journal of maternal-fetal medicine* 1997 Jan-Feb; 6(1):61-5.
- Bush LM, Calmon J, Johnson CC. Newer penicillins and beta-lactamase inhibitors. *Infectious disease clinics of North America* 1995 Sep; 9(3):653-86.
- Dervisoglou A, Tsioutras S, Kanellakopoulou K, Pinis S, Galanakis N, Pierakakis S et al. The value of chemoprophylaxis against *Enterococcus* species in elective cholecystectomy: a randomized study of cefuroxime vs ampicillin-sulbactam. *Arch Surg* 2006 Dec; 141(12):1162-7.
- Rijhsinghani A, Savopoulos SE, Walters JK, Huggins G, Hibbs JR. Ampicillin/sulbactam versus ampicillin alone for cesarean section prophylaxis: a randomized double-blind trial. *Am J Perinatol* 1995 Sep; 12(5):322-4.
- Chaim W, Bashiri A, Bar-David J, Shoham-Vardi I, Mazor M. Prevalence and clinical significance of postpartum endometritis and wound infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8(2):77-82.
- Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2001 Oct; 48(4):463-78.
- Bracero LA. Ampicillin/sulbactam versus cefotetan for the prevention of infection following cesarean delivery in high-risk patients: a randomized double-blind trial. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44(1):21-5.
- Chan AC, Leung AK, Chin RK, Chang AM. Single dose prophylactic antibiotics in caesarean sections. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989 May; 29(2):107-9.
- Walmer D, Walmer KR, Gibbs RS. Enterococci in post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1988 Feb; 71(2):159-62.

22. Hillier S, Watts DH, Lee MF, Eschenbach DA. Etiology and treatment of post-cesarean-section endometritis after cephalosporin prophylaxis. *J Reprod Med* 1990 Mar; 35(3 Suppl):322-8.
23. Newton ER, Wallace PA. Effects of prophylactic antibiotics on endometrial flora in women with postcesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1998 Aug; 92(2):262-8.
24. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001136.
25. Antibacterial prophylaxis in surgery: 2-Urogenital, obstetric and gynaecological surgery. *Drug Ther Bull* 2004 Feb; 42(2):9-13.
26. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hüilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Aug; 82(8):730-5.
27. Koroukian SM. Relative risk of postpartum complications in the Ohio Medicaid population: vaginal versus cesarean delivery. *Med Care Res Rev* 2004 Jun; 61(2):203-24.
28. Killian CA, Graffunder EM, Vinciguerra TJ, Venezia RA. Risk factors for surgical-site infections following cesarean section. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001 Oct; 22(10):613-7.
29. Ehrenkranz NJ, Blackwelder WC, Pfaff SJ, Poppe D, Yerg DE, Kaslow RA. Infections complicating low-risk cesarean sections in community hospitals: efficacy of antimicrobial prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Feb; 162(2):337-43.
30. Hemsell DL. Prophylactic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. *Rev Infect Dis* 1991 Sep-Oct; 13 Suppl 10:S821-41.

Ε. Ζιωγος¹, Σ. Τσιόδρας², Ι. Ματαλλιωτάκης¹, Ε. Γιαμαρέλλου², Κ. Κανελλακοπούλου²

¹Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

²Δ' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν»