

Antibiotico profilassi in Chirurgia Senologica

Risultati preliminari di uno studio multicentrico randomizzato su 1400 casi trattati



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 275-279

Alessandro Sanguinetti¹, Lodovico Rosato², Roberto Ciocchi³, Francesco Barberini⁴, Angela Pezzolla⁵, Giuseppe Cavallaro⁶, Domenico Parmeggiani⁷, Roberto Ruggiero⁷, Giovanni Docimo⁷, Eugenio Procaccini⁸, Antonio Santoriello⁹, Antonio Rulli⁴, Adelmo Gubitosi¹⁰, Silvestro Canonico⁹, Mario Taffurelli¹¹, Francesco Sciannone³, Alfonso Barbarisi¹², Ludovico Docimo⁸, Massimo Agresti¹⁰, Giorgio De Toma⁶, Giuseppe Noya⁴, Umberto Parmeggiani⁷, Nicola Avenia¹

¹ S.C. Chirurgia Endocrina, Università degli Studi di Perugia

² S.C. Chirurgia Generale, Ospedale di Ivrea (TO)

³ S.C. Chirurgia Generale e D'Urgenza, Università degli Studi di Perugia, sede di Terni

⁴ S.C. Chirurgia Generale ed Oncologica, Università degli Studi di Perugia, Perugia

⁵ III Chirurgia Generale, Università degli Studi di Bari

⁶ Dipartimento Chirurgia "Pietro Valdoni", Università degli Studi di Roma, La Sapienza

⁷ V Chirurgia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli

⁸ XI Chirurgia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli

⁹ Chirurgia Generale e Geriatrica, Seconda Università degli Studi di Napoli

¹⁰ X Chirurgia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli

¹¹ Chirurgia Generale, Università degli Studi di Bologna

¹² IX Chirurgia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli

Antibiotic prophylaxis in breast surgery. Preliminary results of a multicenter randomized study on 1400 cases

Breast surgery is classified among the procedures performed in clean surgery and is associated with a low incidence of wound infection (3-15%). The objective of this study was to evaluate the advantages antibiotic prophylaxis in patients undergoing breast surgery. A multicenter randomized controlled study was performed between January 2008 and November 2008. Onethousandfourhundred patients were enrolled in prospective randomized study; surgical wound infection was found in 41 patients (2.93%). In our RCT we have shown that in breast surgery antibiotic prophylaxis does not present significant advantages in patients with potential risk of infection (17 patients, 2.42%, subjected to antibiotic prophylaxis vs 24 patients, 3.43%, without antibiotic prophylaxis) ($P = 0.27$). In patients with drainage there is a significant minor incidence of wound infections in patients receiving antibiotic prophylaxis (5 patients, 0.92%, subjected to antibiotic prophylaxis vs 14 patients, 3.09%, without antibiotic prophylaxis) ($P = 0.02$).

CONCLUSION: This study is only a preliminary RCT to be followed by a study which should be enrolled more patients in order to get the results as statistically significant.

KEY WORDS: Antibiotic therapy, Breast surgery, Wound infection

Introduzione

L'antibiotico profilassi preoperatoria viene eseguita con lo scopo di diminuire l'incidenza delle infezioni a livello del sito chirurgico ¹.

Il rischio di infezione è conseguente alla diversa contaminazione batterica dei tessuti ²:

- Inferiore al 5% in caso di interventi in chirurgia pulita. Si tratta di interventi non conseguenti a traumi, senza presenza di flogosi e non a livello dell'apparato respiratorio, gastroenterico o genitourinario;
- Inferiore al 10% in caso di interventi in chirurgia pulita-contaminata. Vengono eseguiti a livello dell'apparato respiratorio, gastroenterico o genitourinario, in assenza di flogosi in atto;
- Intorno al 20% in caso di interventi in chirurgia con-

Pervenuto in Redazione Maggio 2009. Accettato per la pubblicazione Luglio 2009

Per corrispondenza: Dr. Alessandro Sanguinetti, S.C. Chirurgia Endocrina, AOSP Terni Università degli Studi di Perugia (e.mail: ciocchiroberto@yahoo.it)

taminata. Possono essere secondari a traumi penetranti; – Intorno al 40% in caso di interventi in chirurgia sporca. Vengono eseguiti in presenza di processi infiammatori acuti o purulenti, traumi di vecchia data con tessuti devitalizzati o visceri perforati.

Si ritiene necessario effettuare l'antibiotico profilassi solo negli interventi chirurgici pulito-contaminati o negli interventi chirurgici puliti in cui la complicità infettiva è potenzialmente molto grave (es: impianto di protesi o altro materiale esterno). L'antibiotico profilassi non deve essere invece eseguita negli interventi chirurgici puliti, in cui il rischio degli eventi collaterali (superinfezioni batteriche e/o micotiche ed emergenza di ceppi batterici resistenti) è certamente maggiore di eventuali benefici potenziali.

La chirurgia mammaria viene usualmente considerata tra gli "interventi puliti", infatti non c'è contaminazione batterica intraoperatoria conseguente all'atto chirurgico stesso. In chirurgia senologica i batteri più frequentemente presenti nelle infezioni post-operatorie sono lo Stafilococco aureo e gli Stafilococchi coagulasi-negativi³. L'obiettivo della profilassi antibiotica è quello di evitare la comparsa di infezioni da parte di germi contaminanti la ferita; per questi motivi l'antibiotico deve essere attivo contro i batteri più frequentemente presenti a livello della sede dell'intervento e non deve essere invece attivo ad eradicare tutti i potenziali batteri. In chirurgia senologica la profilassi antibiotica può essere eseguita con la cefazolina, cefalosporina di 1a generazione. La cefazolina presenta spettro d'azione contro molti Gram-positivi (Stafilococco aureo e Stafilococchi coagulasi negativi, eccetto i meticillino-resistenti; Streptococchi beta emolitici di gruppo A e B) ed alcuni Gram-negativi (E. coli, Klebsiella). La sua emivita è lunga (1,8-2 ore circa) e presenta legame proteico non molto elevato (60-80% circa), quindi notevole è la quota di antibiotico libero; inoltre non presenta elevata incidenza di effetti collaterali ed ha basso costo.

La cefazolina viene somministrata per via e.v. lenta: 10 ml in 3-5-minuti, o per infusione in 100 ml di soluzione fisiologica in 10-15 minuti. Il dosaggio per gli adulti è di 2 gr.

L'incidenza di infezioni post-operatorie della ferita chirurgica è molto bassa dopo chirurgia senologica; da ciò ne consegue che alcune linee guida non raccomandano l'utilizzo sistemico della profilassi antibiotica in chirurgia mammaria^{4,5}. Contrariamente a ciò altre linee guida societarie ed aziendali raccomandano l'antibiotico profilassi in chirurgia senologica oncologica⁶.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare i vantaggi dell'antibiotico profilassi nei pazienti sottoposti a chirurgia mammaria.

Materiali

Uno studio multicentrico randomizzato controllato è stato eseguito tra il gennaio 2008 ed il novembre 2008.

1.400 pazienti sono stati arruolati nello studio prospettico randomizzato.

Criteri di selezione sono stati:

- Età tra i 18 ed i 80 anni;
- Pazienti con cancro mammario o patologie benigne sottoposte a chirurgia;
- Assenza di patologie concomitanti metaboliche (diabete), infettive ed ematologiche;
- Assenza di valvulopatie cardiache;
- Attualmente non in terapia con corticosteroidi od immunosoppressori.

Criteri di esclusione:

- Età inferiore a 18 anni e maggiore a 80 anni;
- Presenza di patologie concomitanti metaboliche (diabete), infettive ed ematologiche;
- Presenza di obesità severa;
- Attualmente in terapia con corticosteroidi od immunosoppressori;
- Pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante;
- Precedenti interventi a livello mammario;
- Ricostruzione immediata mammaria tramite posizionamento di protesi mammarie oppure con TRAM flap;
- Pazienti in terapia con antiaggreganti orali;

Ai pazienti considerati idonei è stato proposto di entrare nel RCT tramite l'acquisizione del consenso informato. Dopo l'intervento chirurgico tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un follow-up minimo ambulatoriale di 30 giorni.

Metodi

I 1.400 pazienti arruolati (età media 36 anni) sono stati randomizzati in due gruppi di 700 pazienti.

In questi 1.400 pazienti sono stati eseguiti i seguenti interventi:

- 383 biopsie su reperi metallico per lesioni non palpabili;
- 127 exeresi fibroadenomi;
- 642 quadrantectomie con dissezione ascellare;
- 248 mastectomie radicali modificate sec. Madden con dissezione ascellare;

Allocation Sequence Generation è stata eseguita da un ricercatore di altro istituto tramite la generazione random di numeri con computer; tale procedura avveniva tramite l'invio di un'email da parte del ricercatore subito dopo l'arruolamento del paziente nello studio.

In 700 pazienti è stata eseguita antibioticoprofilassi standard con cefazolina 1fl (2gr) 30 min prima dell'intervento in sala operatoria.

Negli altri 700 pazienti non è stata eseguita antibioticoprofilassi standard.

Le misure di antisepsi ed asepsi sono state standardizzate: disinfezione con betadine.

L'emostasi è stata sempre accurata. Per rendere omogenei i gruppi non sono mai stati volontariamente utilizzati emostatici assorbibili (es.: il Tabotamp della Ethicon oppure il Floseal della Baxter).

L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita utilizzando Review Manager 5.

Gli outcomes studiati sono stati:

- Incidenza di infezioni dopo chirurgia;
- Effetti collaterali dopo trattamento con antibiotici (es.: anafilassi, eritema cutaneo).

Risultati

L'infezione della ferita chirurgica è stata riscontrata in 41 pazienti (2,93%): 17 pazienti (2,42%) sottoposti ad antibiotico profilassi ed 24 pazienti (3,43%) non sottoposti ad antibiotico profilassi. Nel gruppo con profilassi antibiotica si sono rilevati risultati migliori, ma ciò non è stato statisticamente significativo (P = 0,27) (Tab. I).

L'infezione è sempre regredita dopo antibioticoterapia con amoxicillina + ac. Clavulanico 1 gr x 3/die per 7 giorni.

Solamente in due pazienti si è avuta reazione allergica a farmaci (0,29%).

In nessuna delle 41 pazienti con infezione della ferita chirurgica è stata necessaria un nuova ospedalizzazione. Non ci sono state differenze statisticamente significative

tra i pazienti in cui era stato posizionato preoperatoriamente e non il reperi metallico (P = 0,78) (Tab. II).

Nel sottogruppo di pazienti con lesioni non palpabili in cui era stato posizionato preoperatoriamente un reperi metallico non si è riscontrata differenza statisticamente significativa tra chi era stato sottoposto e non a profilassi antibiotica (P = 0,21). Nel gruppo sottoposto a profilassi antibiotica si sono rilevati risultati migliori (2,19% vs 4,51%).

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative (P=0,15) nello sviluppo di infezioni della ferita tra i pazienti ai quali era stato posizionato un drenaggio in aspirazione (1,91%) e non (3,19%) ad antibioticoterapia (Tab. IV).

Nel sottogruppo di pazienti ai quali era stato posizionato il drenaggio in aspirazione si è riscontrata una differenza statisticamente significativa (P = 0,02) tra chi era stato sottoposto (5 pazienti, 0,92%) e non a profilassi antibiotica (14 pazienti, 3,09%)(Tab. V).

Discussione

La chirurgia della mammella è classificata tra gli interventi eseguiti in chirurgia pulita ed è associata a bassa incidenza di infezioni della ferita (3-15%)^{7,8}; per questo motivo alcune linee guida non raccomandano sempre l'utilizzo sistemico della profilassi antibiotica⁶.

Contrariamente a ciò altre linee guida raccomandano l'esecuzione sistematica dell'antibiotico profilassi^{4,5}.

Riguardo questo argomento in letteratura è presente una sola revisione sistematica, effettuata da Bunn e coll. all'interno della Cochrane (1.924 partecipanti presenti in

TABELLA I - Infezioni della ferita chirurgica nei pazienti sottoposti ad antibiotico profilassi vs placebo.

Study or Subgroup	antibiotic prophylaxis		no antibiotic prophylaxis		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
infection	17	700	24	700	100.0%	0.70 [0.37, 1.32]	
Total (95% CI)		700		700	100.0%	0.70 [0.37, 1.32]	
Total events	17		24				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)							

TABELLA II - Infezioni della ferita chirurgica nei pazienti ai quali era stato posizionato e non preoperatoriamente un reperi metallico.

Study or Subgroup	hook-wire		no hook-wire		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
infection	12	383	29	1017	100.0%	1.10 [0.56, 2.18]	
Total (95% CI)		383		1017	100.0%	1.10 [0.56, 2.18]	
Total events	12		29				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)							

TABELLA III - Infezioni della ferita chirurgica nei pazienti ai quali era stato posizionato preoperatoriamente un reperi metallico: antibioticotterapia vs placebo.

Study or Subgroup	antibiotic prophylaxis		no antibiotic prophylaxis		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
infection	5	228	7	155	100.0%	0.47 [0.15, 1.52]	
Total (95% CI)		228		155	100.0%	0.47 [0.15, 1.52]	
Total events	5		7				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)							

TABELLA IV - Infezioni della ferita chirurgica nei pazienti ai quali era stato posizionato e non un drenaggio intraoperatorio.

Study or Subgroup	drain		no drain		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
infection	19	993	13	407	100.0%	0.59 [0.29, 1.21]	
Total (95% CI)		993		407	100.0%	0.59 [0.29, 1.21]	
Total events	19		13				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)							

TABELLA V - Infezioni della ferita chirurgica nei pazienti ai quali era stato posizionato intraoperatoriamente un drenaggio: antibioticotterapia vs placebo.

Study or Subgroup	antibiotic prophylaxis		no antibiotic prophylaxis		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
infection	5	540	14	453	100.0%	0.29 [0.10, 0.82]	
Total (95% CI)		540		453	100.0%	0.29 [0.10, 0.82]	
Total events	5		14				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 2.34 (P = 0.02)							

sette RCTs)⁹; da questa emerge che l'utilizzo dell'antibiotico profilassi ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di infezioni del sito chirurgico. I risultati di questa analisi non sono però in accordo con quelli di due precedenti review di D'Amico¹⁰ e di Hall¹¹. Nel nostro RCT i pazienti sottoposti a profilassi antibiotica hanno presentato risultati migliori (2,42% vs 3,43%), ma non statisticamente significativi (P = 0,27), rispetto a quelli non sottoposti ad antibiotico profilassi.

I dati del nostro RCT non sono d'accordo con quelli della recente revisione sistematica di Bunn e coll.⁹, ciò può essere in parte spiegato dal minor numero di pazienti presenti nel nostro studio e dall'esclusione dei pazienti con potenziale rischio di infezione (età maggiore di 80 anni, diabete, patologie concomitanti metaboliche infettive ed ematologiche, obesità severa, terapia con corticosteroidi od immunosoppressori, chemioterapia neo-

diuvante, precedenti interventi a livello mammario, ricostruzione immediata mammaria tramite posizionamento di protesi mammarie oppure con TRAM flap, terapia con antiaggreganti orali). Infatti il nostro RCT presenta un gruppo molto omogeneo di pazienti reclutati, ciò è dovuto alla notevole selezione eseguita.

L'esecuzione di manovre invasive preoperatorie (posizionamento di reperi metallico per lesioni mammarie non palpabili) ed il posizionamento intraoperatorio di drenaggio del letto chirurgico non hanno comportato significativo sviluppo di infezioni cutanee. Nel sottogruppo di pazienti in cui è stato posizionato il drenaggio c'è significativa minor incidenza di infezioni della ferita nei pazienti sottoposti a profilassi antibiotica (P = 0,02), differenza invece non statisticamente presente nei pazienti sottoposti a profilassi antibiotica ai quali era stato posizionamento il reperi metallico per lesioni mammarie non palpabili (P = 0,21).

Conclusioni

Nel nostro RCT abbiamo evidenziato che in chirurgia mammaria la profilassi antibiotica non presenta significativi vantaggi nei pazienti senza potenziale rischio di infezione ($P = 0,27$) ed anche in quelli in cui c'è stato posizionamento preoperatorio di repere metallico ($P = 0,78$). Mentre nei pazienti in cui è stato posizionato drenaggio c'è significativa minor incidenza di infezioni della ferita in quelli sottoposti a profilassi antibiotica ($P = 0,02$).

Il nostro è solamente un RCT preliminare che dovrà essere seguito da uno studio in cui dovranno essere arruolato un maggior numero di pazienti, in modo da poter avere così risultati statisticamente significativi.

Riassunto

La chirurgia della mammella è classificata tra gli interventi eseguiti in chirurgia pulita ed è associata ad una bassa incidenza di infezioni della ferita (3-15%). L'obiettivo di questo è studio è stato quello di valutare i vantaggi dell'antibiotico profilassi nei pazienti sottoposti a chirurgia mammaria. Uno studio multicentrico randomizzato controllato è stato eseguito tra il gennaio 2008 ed il novembre 2008. 1.400 pazienti sono stati arruolati nello studio prospettico randomizzato; infezione della ferita chirurgica è stata riscontrata in 41 pazienti (2,93%). Nel nostro RCT abbiamo evidenziato che in chirurgia mammaria la profilassi antibiotica non presenta significativi vantaggi nei pazienti senza potenziale rischio di infezione (17 pazienti, 2,42%, sottoposti ad antibiotico profilassi vs 24 pazienti, 3,43%, non sottoposti ad antibiotico profilassi) ($P = 0,27$). Nei pazienti in cui è stato posizionato il drenaggio c'è significativa minor incidenza di infezioni della ferita in quelli sottoposti a profilassi antibiotica ($P = 0,02$). Il nostro è solamente un RCT preliminare che dovrà essere seguito da uno studio in cui dovrà essere arruolato un maggior numero di pazienti, in modo da poter avere risultati statisticamente significativi.

Bibliografia

- 1) AORN Board of Directors: *Recommended Practices for Skin Preparation of Patients*. AORN journal, 2002; 75:184-87.
- 2) Cruse PJ, Food R: *The epidemiology of wound infection. A 10 year prospective study of 62.939 wounds*. Surg Clin North Am, 1980; 60:27-40.
- 3) Gupta R, Sinnott D, Carpenter R, Preece PE, Royle GT: *Antibiotic prophylaxis for post-operative wound infection in clean elective breast surgery*. European Journal Surg Oncol, 2000; 26:363-66.
- 4) Busetti M, Garofolo B, Giuliani C, Rossi P, Borgnolo G: *Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia. Agenzia Regionale Della Sanità. linee guida per la profilassi antibiotica in chirurgia*. 2000.
- 5) *Implementazione della linea guida per la profilassi antibiotica perioperatoria presso l'Azienda Ospedaliera di Terni*. www.aospterni.it/cio/cmsmadesimple/uploads/.../HPHprogettoIO.pdf.
- 6) *SIGN Antibiotic Prorophylaxis in Surgery*. www.sign.ac.uk/pdf/qrg104-breast.pdf
- 7) Lefebvre D, Penel N, Deberles MF, Fournier C: *Incidence and surgical wound infection risk factors in breast cancer surgery*. Presse Med, 2000; 29(35):1927-932.
- 8) Witt A, Yavuz D, Walchetseder C, Strohmmer H, Kubista E: *Preoperative core needle biopsy as an independent risk factor for wound infection after breast surgery*. Obstet Gynecol, 2003;101(4): 745-50.
- 9) Bunn F, Cunningham ME, Handscomb K: *Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD005360. DOI: 10.1002/14651858.CD005360. pub 2.
- 10) D'Amico DF, Parimbelli P, Ruffolo C; *Antibiotic prophylaxis in clean surgery: Breast surgery and hernia repair*. Journ Chemotherapy, 2001; 13(1):108-11.
- 11) Hall JC, Willsher PC, Hall JL: *Randomized clinical trial of single-dose antibiotic prophylaxis for non-reconstructive breast surgery*. Br Journ Surg, 2006; 93:1342-346.

