

Aus der Klinik für Herzchirurgie
Direktor: Herr Univ.-Prof. Dr. med. habil. Klaus Matschke
Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden

**Reduktion von Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie
durch Gentamicin-Kollagenschwamm**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Klara Margarethe Pegels

aus Tönisvorst

Dresden, 2018

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigungstermin):

gez.: Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	6
1.1	Abkürzungsverzeichnis	6
1.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	8
2	Einführung in die Problematik	10
3	Grundlagen und Definitionen	12
3.1	Anatomie	12
3.1.1	Sternum und Thorax	12
3.1.2	Mediastinum	13
3.2	Grundlagen der physiologischen Wundheilung	14
3.2.1	Phasen	14
3.2.2	Formen	16
3.3	Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie	17
3.3.1	Inzidenz und Mortalität	17
3.3.2	Risikofaktoren	18
3.3.3	Erregerspektrum	20
3.3.4	Pathophysiologie	21
3.3.5	Klassifikation	22
3.3.6	Arten von Wundheilungsstörungen	27
3.4	Prävention von Wundheilungsstörungen	34
3.4.1	Präoperative Maßnahmen	34
3.4.2	Perioperative Maßnahmen	39
3.4.3	Postoperative Maßnahmen	42
3.4.4	Genta-Coll resorb [®] zur Prävention von Wundheilungsstörungen bei medianer Sternotomie	44
3.4.5	ChlorPrep [®] - Chlorhexidin-Isopropylalkohol zur Hautdesinfektion	47
4	Fragestellung und Ziel der Arbeit	50
5	Material und Methoden	51
5.1	Darstellung der EIGEMS-Registerstudie	51
5.2	Studienablauf	53
5.3	Kriterien der Patientenauswahl	54
5.4	Erhobene Parameter	54
5.4.1	Präoperative Parameter	54
5.4.2	Perioperative Parameter	56
5.4.3	Postoperative Parameter	56

5.5	Erfassen und Auswerten der Daten	58
5.6	Statistische Methoden.....	58
6	Ergebnisse	60
6.1	Auswertung präoperativer Parameter	61
6.1.1	Faktoren der Demographie	61
6.1.2	Faktoren der Morbidität und Komorbidität.....	61
6.1.3	Faktoren kardialen Ursprungs.....	62
6.1.4	Faktoren extrakardialen Ursprungs.....	64
6.1.5	Risikoadjustierung und Evaluation der Dringlichkeit	65
6.2	Auswertung perioperativer Parameter	65
6.2.1	Art des OP-Eingriffes	65
6.2.2	Verwendung der A. mammaria	66
6.2.3	Gesamtdauer.....	66
6.2.4	Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.....	67
6.3	Auswertung postoperativer Parameter	67
6.3.1	Auftreten einer Wundheilungsstörung.....	67
6.3.2	Rethorakotomie.....	69
6.3.3	Postoperativer Blutverlust	69
6.3.4	Aufenthaltsdauer auf Intensivstation	70
6.3.5	Dauer des stationären Aufenthaltes.....	70
6.3.6	30-Tage-Mortalität.....	70
6.3.7	IABP	70
6.3.8	Postoperativer Myokardinfarkt	71
6.3.9	Respiratorische Insuffizienz	71
6.3.10	Postoperative Nierenfunktion	71
6.3.11	Neurologischer Status.....	72
6.3.12	Postoperatives Delir.....	72
6.4	Differenzierte Auswertung aller Patienten mit Wundheilungsstörung	73
6.4.1	BMI.....	73
6.4.2	Gesamtdauer.....	73
6.4.3	Verwendung der A. mammaria	74
6.4.4	Subkategorie WHS.....	74
6.4.5	Erregerbefund positiv	75
6.4.6	Erregerspektrum	75
6.5	Spezielle Auswertung: Auftreten einer Wundheilungsstörung nach Vorkommen von spezifischen Faktoren.....	75
6.5.1	Alter (in Kategorien)	75

6.5.2	Geschlecht	76
6.5.3	BMI ≥ 30 kg/m ²	76
6.5.4	Stationärer Aufenthalt der Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung	77
7	Diskussion	79
7.1	Inzidenz und Mortalität	79
7.2	Gentamicin	81
7.3	ChloraPrep®	83
7.4	Stichprobengröße und Gruppenvergleichbarkeit	85
7.5	Endpunkte	87
7.6	Subanalyse	88
7.7	Vergleich zu bisherigen Studien	90
7.8	Methodische Stärken und Schwächen	100
7.9	Wirtschaftliche Auswirkung der Wundheilungsstörungen	102
7.10	Entwicklung eines Risikoprofils	103
7.11	Anregung einer Folgestudie	103
8	Zusammenfassung.....	104
9	Abstract.....	106
10	Literaturverzeichnis	110
11	Tabellarische Übersicht der Patientendaten	142
12	Anlage	150

1 Verzeichnisse

1.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AA	Absolute Arrhythmie
Aa.	Arteriae
ACCP	American College of Chest Physicians
ASD	Atriumseptumdefekt
BMI	Body Mass Index
BWS	Brustwirbelsäule
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CHG	Chlorhexidindigluconat
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
D-SSI	Deep Surgical Site Infection
DIMA	Double Internal Mammary Artery
DSWI	Deep Sternal Wound Infection
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrate
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FFP	Fresh Frozen Plasma
FGF	Fibroblast Growth Factor
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HWS	Halswirbelsäule
IABP	Intraaortale Ballongegenpulsationspumpe
IGF	Insulin-like Growth Factor
IPA	Isopropylalkohol
KISS	Krankenhausinfektions-Surveillance-System
KPOS	Kritischer Präoperativer Status
LBP	Lipopolysaccharidbindendes Protein
LIMA	Left Internal Mammary Artery
M.	Musculus
MED	Mediastinitis
Mm.	Musculi
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus Aureus

MRSE	Methicillin-resistenter Staphylokokkus Epidermidis
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen (Statistik)
N	Größe der Grundgesamtheit (Statistik)
N.	Nervus
Nn.	Nervi
NNT	Number Needed to Treat
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
pAVK	Peripher Arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
RIMA	Right Internal Mammary Artery
S-SSI	Superficial Surgical Site Infection
S. aureus	Staphylokokkus Aureus
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SOFA	Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
SR	Sinusrhythmus
SSI	Surgical Site Infection
SWI	Sternal Wound Infection
TGF	Transforming Growth Factor
TIA	Transiente Ischämische Attacke
V.	Vena
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHF	Vorhofflimmern
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Vv.	Venae
WHS	Wundheilungsstörung

1.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: Knöcherner Thorax samt gelenkigen Verbindungen	13
Abbildung 2: Einteilung des Mediastinums.....	14
Abbildung 3: Klassifikation sternaler Wundkomplikationen nach El Oakley&Wright (1996).....	24
Abbildung 4: Klassifikation der Sterno-Mediastinitis nach Robicsek (2000).....	25
Abbildung 5: Klassifikation postoperativer Wundinfektionen nach CDC (2008).....	27
Abbildung 6: Schematische Übersicht der am Herzzentrum Dresden durchgeführten Studienreihen	52
Abbildung 7: Studiendesign.....	60
Abbildung 8: Registervergleich bezüglich der Erkrankung an Diabetes mellitus sowie ihren Therapieformen.....	62
Abbildung 9: Vergleich der ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba-Gruppe in Bezug auf kardiale Rhythmusstörungen	63
Abbildung 10: Registervergleich ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba bei Betrachtung der Ejektionsfraktion	63
Abbildung 11: Vergleich der Patientenregister ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba in Bezug auf die Komplexität des OP-Eingriffes.....	66
Abbildung 12: Veranschaulichung der Gesamtoperationsdauer in den Registern ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba	67
Abbildung 13: Vergleich der Registergruppen bezüglich der Intensivmedizinischen Versorgungsdauer.....	70
Abbildung 14: Erregerbefund in Registergruppe 1 und 2	75

Tabellen:

Tabelle 1: Risikofaktoren für WHS nach medianer Sternotomie	19
Tabelle 2: Definition der postoperativen Wundinfektionen [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2008].....	26
Tabelle 3: Referenzwerte für die Einschätzung der linksventrikulären Funktion nach EuroSCORE II.....	55
Tabelle 4: Einteilung der Risikogruppen in Anlehnung an Resultate von Nashef et al.	56
Tabelle 5: Vergleich der ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba-Gruppe in Bezug auf die Verwendung der A.thoracica interna als Bypassarterie	66
Tabelle 6: Registervergleich bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung mit Differenzierung der Tiefe, oberflächlich versus tief.....	68
Tabelle 7: Registervergleich bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung und der Subkategorie oberflächlich versus tief, mit und ohne Erregerbefund	68
Tabelle 8: Registervergleich bezogen auf das Auftreten einer Mediastinitis	69
Tabelle 9: Registervergleich bezüglich des postoperativen zerebrovaskulären Status	72
Tabelle 10: Verteilung der BMI-Kategorien nach der WHO-Klassifikation in den Registern ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba.....	73
Tabelle 11: Vergleich der ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba-Gruppe in Bezug auf die Verwendung der A.thoracica interna als Bypassarterie	74
Tabelle 12: Registervergleich bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung und der Subkategorie oberflächlich versus tief, mit und ohne Erregerbefund	74
Tabelle 13: Verteilung der Geschlechter bezogen auf das Auftreten einer WHS	76
Tabelle 14: Registervergleich der Patienten mit BMI \geq 30 bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung	76
Tabelle 15: Darstellung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer in Tagen in den Patientengruppen mit WHS und ohne WHS	77
Tabelle 16: Übersichtsdarstellung der stationären Aufenthaltsdauer.....	78
Tabelle 17: Gesamtüberlebensrate bei Auftreten einer Wundheilungsstörung.....	80
Tabelle 18: Bisherige Studien zum Thema „Gentamicin-Kollagen-Schwamm“ auf dem Gebiet der Herzchirurgie	91
Tabelle 19: Struktureller Aufbau und Ergebnisse der EIGEMS-Registerstudie am Herzzentrum der TU Dresden	99
Tabelle 20: Klassifikation der Evidenzgüte von Einzelstudien nach Cochrane	100

2 Einführung in die Problematik

Die 1897 erstmals durch Milton beschriebene mediane Sternotomie ist in der Herzchirurgie auch heute noch der wichtigste und häufigste operative Zugangsweg zum Herzen (Ennker und Ennker, 2014a). Sie ermöglicht eine hervorragende Darstellung des Herzens, des Aortenbogens und der großen Gefäße. Postoperative Wundheilungsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen sind seltene, jedoch gefürchtete und ernstzunehmende Komplikationen, die zu schwerwiegenden Konsequenzen führen können. Eine zunächst oberflächliche Infektion kann einen schweren, deszendierenden Verlauf nehmen und sich über eine Osteomyelitis am Sternum zu einer fulminanten Mediastinitis mit eventuell letalem Ausgang entwickeln. In der Literatur wird eine Inzidenz von 0,5-8 % für sternale Wundheilungsstörungen beschrieben, die Mortalität liegt zwischen 10 % und 47 % (El Oakley und Wright, 1996a; Abboud et al., 2004a; Risnes et al., 2010a). Eine derartig hohe Mortalitätsrate erfordert eine erhöhte Aufmerksamkeit und Gegenmaßnahmen im Wundheilmanagement. Neben den nüchternen Zahlen sprechen für ein Erforschen der Umstände und ein daraus abgeleitetes modifiziertes Handeln die unerwünschten Folgen einer Wundheilungsstörung: Psychische und physische Belastung für den Patienten, beschwerliche Re-Operationen, verlängerter stationärer Aufenthalt, großer Behandlungsaufwand, langwierige Rehabilitationszeiten und damit verbundene hohe Kosten für das Gesundheitswesen (Loop et al., 1990a; Sjögren et al., 2006a; Ennker et al., 2012).

Die Entstehung einer Wundheilungsstörung nach einer medianen Sternotomie ist multifaktoriell bedingt: Prä-, intra- und postoperative Faktoren beeinflussen diese. In der Herzchirurgie findet sich eine vorwiegend multimorbide Patientenkohorte, welche prädisponierende Faktoren zur Entwicklung einer Wundheilungsstörung mitbringt. Zu den Risikofaktoren zählen Adipositas, Diabetes mellitus, pAVK (peripher arterielle Verschlusskrankheit), NYHA ≥ 3 , weibliches Geschlecht sowie Nikotinkonsum (Singh et al., 2011; Taylor et al., 2012a).

Es existieren verschiedene Behandlungsansätze und Therapieoptionen zur Behandlung der sternalen Wundinfektionen. Diese reichen von prophylaktisch antibiotischer Therapie, chirurgischen Wunddébridement mit einem Sekundärverschluss über Saug-Spül-Drainagen bis hin zu Sternumteilresektionen, Verbänden mit VAC-Anlage und der komplexen, plastischen Deckung der Wunde mit Muskellappenplastik (Rupprecht und Schmid, 2013).

Neben etablierten präoperativen prophylaktischen Maßnahmen der antiseptischen Hautreinigung, Haarentfernung und Hautdesinfektion, sowie perioperativen Antibiotikaprophylaxe sollte ein Augenmerk auf weitere präventive Maßnahmen gelegt werden, um das Auftreten von Wundheilungsstörungen zu minimieren und die damit verbundenen Leiden zu vermeiden. Darüber hinaus können Aufwendungen im Gesundheitswesen reduziert werden .

Die Entwicklung und Bewertung von Prophylaxemaßnahmen bilden einen Forschungsschwerpunkt im Herzzentrum Dresden der Universitätsklinik der TU Dresden. In einer konse-

ktiv aufbauenden Studienreihe wird angestrebt, ein Behandlungskonzept herauszuarbeiten, mit dem das Risiko für thorakale Wundinfektionen verringert werden kann. Die erste Studie (2011-2012, personal communication Waldow/Plötze) untersuchte die Anwendung eines mit Antibiotikum versetzten Kollagenschwammes. Eine zweite Studie (2011-2013, (Madej et al., 2016a)) verglich verschiedene antiseptische Hautdesinfektionsmittel. Beide führten zu signifikanten Ergebnissen bezüglich der eingesetzten Präparate. Zum einen stellt sich das Antiseptikum ChloraPrep® gegenüber Kodan® als wirksamer dar, zum anderen zeigt die Verwendung eines Genta-Coll® Resorbaschwammes eine deutliche Verbesserung. Daraus resultiert der Entwurf einer dritten Studie, in der eine Kombination aus dem Desinfektionsmittel ChloraPrep® und dem Resorbaschwamm Genta-Coll resorb® zum Einsatz kommt.

ChlorPrep® dient der präoperativen antiseptischen Hautdesinfektion. Das aus 2 % Chlorhexidylgluconat (CHG) und 70 % Isopropylalkohol (IPA) zusammengesetzte Antiseptikum (ChlorPrep®) verspricht theoretisch eine längere antimikrobielle Wirkung (>48 h) im Vergleich zur herkömmlich zuvor verwendeten Alkohollösung Kodan® (IPA, 2h) (Hibbard, 2005a). Der Gentamicin-Kollagen-Schwamm (Genta-Coll resorb®) wird perioperativ unmittelbar vor dem Verschluss der Wunde unter das Sternum eingelegt. Kontinuierlich sezerniert der Kollagenschwamm Antibiotikum in das Wundbett und ist dazu vorgesehen, das OP-Areal lokal vor einer möglichen Kontamination durch Wundkeime zu schützen.

Ob mit der Kombination der positiv geprüften Präparate eine weitere Vermeidung von Komplikationen nach einer medianen Sternotomie erreicht werden kann, wird in der vorliegenden Studie geprüft und ist Inhalt dieser Arbeit.

Zielsetzung:

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse aller am Herzzentrum Dresden operierten Patienten mittels medianer Sternotomie zweier aufeinanderfolgender Jahre hinsichtlich des Einsatzes eines Resorbaschwammes Genta-Coll® und des Auftretens einer thorakalen Wundinfektion im postoperativen Verlauf. Eine Wertung umfasst die kategorisierte Einteilung des Schweregrades der Wundheilstörung, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie die wundinfektionsbedingte Sterblichkeitsrate bis zu 30 Tagen nach OP (30-Tage-Mortalität).

Vorweg sei angemerkt, dass die Bezeichnung „Patient“ geschlechtsneutral für Frauen und Männer verwendet wird.

3 Grundlagen und Definitionen

3.1 Anatomie

Im Hinblick auf die Zugänglichkeit des zu operierenden Herzens und den Entstehungsort einer etwaigen postoperativen Wundinfektion wird die Anatomie des OP-Feldes vorgestellt.

3.1.1 Sternum und Thorax

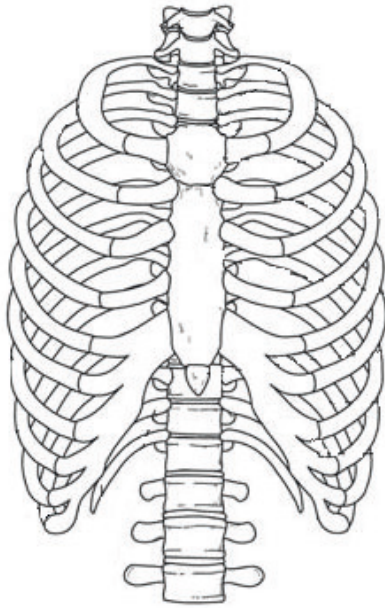
Der Thorax besteht, anatomisch betrachtet, aus einem knöchernen Anteil, der sich aus der Brustwirbelsäule (BWS), üblicherweise 12 Rippenpaaren (Costae) und dem Brustbein (Sternum) zusammensetzt und die Brusthöhle als eigentlichen Sitz der Organe umgibt.

Kranial öffnet sich das Thoraxskelett in der oberen Thoraxapertur (Apertura thoracis superior), gebildet durch die 1. Rippe und das Manubrium sterni. Die untere Brustkorböffnung (Apertura thoracis inferior) geht kaudal mit den Bögen des 12. Rippenpaares in den Abdominalbereich des Rumpfes über. Dorsal liegt die BWS. Das dreiteilige Sternum, bestehend aus Manubrium, Corpus sterni und Processus xiphoideus, schließt den Thorax ventral ab (Naidu und Rajesh, 2010).

An dem planen Sternumknochen artikulieren seitlich in den Incisurae costales die Rippen über echte Gelenke (2.-5. Rippe) oder lagern sich über knorpelige Verbindungen (1., 6. und 7. Rippe) an. Die Verknüpfung von echten Gelenken, bandhaften Strukturen (Syndesmosen) und knorpeligen Verbindungen (Synchondrosen) begründen die mediale Fixierung des Brustbeins im Thoraxskelett (Taddei und Sick, 1983; Schils et al., 1989).

Zusammen mit den am Rückgrat gelegenen Kostovertebralgelenken tragen die bauchwärts gerichteten Sternokostalstellen funktionell zur Atemmechanik des Torsos bei. Des Weiteren werden das thorakale Knochengestütze und die atemmechanische Funktion durch die interkostale Muskulatur in den Zwischenrippenräumen und die Mm. scaleni, die ihren Ursprung in 1. und 2. Rippe finden und an der Halswirbelsäule (HWS) ansetzen, gestützt (Troyer et al., 2005).

Aus der Arteria thoracica interna stammende Arteriae intercostales anteriores versorgen die vordere Brustwand arteriell. Kurze Rami sternales, ebenfalls aus der A. thoracica interna abgehend, ziehen zum Sternum (Sajja und Mannam, 2015).



*Abbildung 1: Knöcherner Thorax samt gelenkigen Verbindungen
Ansicht von ventral (Thoracic cage anatomy, 2016)*

3.1.2 Mediastinum

Als Mediastinum wird das mittlere Gebiet des Brustraums bezeichnet, der sogenannte Mediastinal- oder Mittelfeldraum. Dieser Bereich beherbergt nicht nur Organstrukturen wie das Herz und Reste des Thymus, sondern dient auch als Durchgangsregion für Trachea, Oesophagus und Leitungsbahnen wie Arterien, Venen und Nerven.

Der Mediastinalraum erstreckt sich vom Sternum bis zu den Brustwirbelkörpern und wird lateral von den beiden Pleurahöhlen begrenzt. Kaudal endet das Mediastinum am Centrum tendineum des Zwerchfells. Kranial dagegen geht es ohne scharfe Grenzen in den Bindegewebsraum des Halses über (Biondi et al., 2007a).

Topographisch unterteilt man das Mediastinum in einen oberen Abschnitt (Mediastinum superius) und in einen unteren Abschnitt (Mediastinum inferius). Das Mediastinum superius reicht von der oberen Thoraxapertur bis zur Bifurkationsstelle der Trachea und enthält den Thymus sowie zahlreiche durchlaufende Strukturen: Trachea, Oesophagus, Arcus aortae mit Abgängen, Truncus pulmonalis, V. cava superior, Vv. Brachiocephalicae, Ductus thoracicus, Nn. vagi und Lymphknoten. Das Mediastinum inferius setzt unterhalb der Bifurcatio trachea an und wird wiederum untergliedert in ein Mediastinum anterius, medius und posterius.

- Das sogenannte prävasculäre Mediastinum anterius liegt zwischen Sternumrückseite und Perikard und bildet einen schmalen, bindegewebigen Spalt, in dem vorwiegend Vasa thoracica interna eingebettet sind (Biondi et al., 2007b).
- Das Mediastinum medius beherbergt den Herzbeutel, das Herz, den N. phrenicus sowie die Vasa pericardiophrenica.

- Zwischen Herzbeutel und Wirbelsäule erstreckt sich das Mediastinum posterius. Der praevertebrale Raum beinhaltet Oesophagus sowie zahlreiche Leitungsbahnen, Pars thoracia aortae, V. azygos und hemiazygos, Trunci vagales und Nn. splanchnici, Ductus thoracicus und Nodi lymphatici mediastinales posteriores (Aquino et al., 2001; Liu und Deslauriers, 2011).

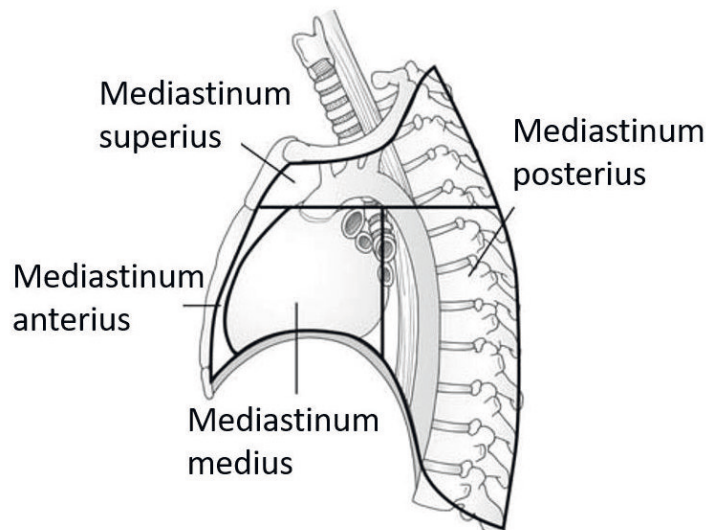


Abbildung 2: Einteilung des Mediastinums

Schematische Darstellung des Mediastinums in der Mediansagittalebene. Durch die über dem Herzen verlaufende transthorakale Ebene erfolgt die Unterteilung in Mediastinum superius und Mediastinum inferius. Letzteres wird wiederum in drei Abschnitte gegliedert: Mediastinum anterius, Mediastinum medius und Mediastinum posterius (Themes, 2016).

3.2 Grundlagen der physiologischen Wundheilung

Da sich die vorliegende Arbeit mit Komplikationen der Wundheilung und ihrer Vermeidung befasst, wird die regelrechte Wundheilung nur marginal beschrieben. Hierbei werden die für die Fragestellung relevanten Kriterien prioritär behandelt.

3.2.1 Phasen

Der Begriff Wundheilung beschreibt den körpereigenen Mechanismus, die Integrität des Gewebes nach einem lokalen Gewebeschaden wiederherzustellen. Hierbei kommt es zur Regeneration und zum narbigen Ersatz von Zellen und Bindegewebe, welche durch mechanische, physikalische oder chemische Reize beschädigt worden sind. Es handelt sich um einen dynamischen Prozess, in dem zelluläre und extrazelluläre Bestandteile in Interaktion treten und Proliferationsstimulatoren und -inhibitoren sowie Differenzierungsfaktoren beteiligt sind (Mendonça und Coutinho-Netto, 2009a).

Die zeitliche Abfolge der Wundheilung kann in mehrere Phasen gegliedert werden. Diese Phasen laufen überlappend ab, so dass in einer Wundläsion unterschiedliche Heilungsstadien beobachtet werden können: eine exsudative bzw. inflammatorische, eine proliferative und eine regenerative Phase (Hunt et al., 2000a; Cross und Mustoe, 2003a; Faler et al., 2006a). Ausgangspunkt jeder Wundheilung ist eine Störung des Blutflusses durch Kapillarverletzungen. Die initiale Blutung leitet über das Zusammenspiel von Thrombozyten und Gerinnungskaskade die Hämostase ein, das zerstörte Blutgefäß wird durch ein Gerinnsel verschlossen. Diese Sofortreaktion dauert oft nur Minuten (Clark, 1998). Es folgen ein verlangsamter Blutfluss, Vasodilatation, Ödembildung und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Durch Vasodilatation und Steigerung der vaskulären Permeabilität kommt es zur Exsudation von Blutplasma in das Interstitium (Hunt et al., 2000b; Mendonça und Coutinho-Netto, 2009b).

Die exsudative bzw. inflammatorische Phase (physiologische Entzündung) beschreibt den Austritt von Wundsekret, bestehend aus Blut und Lymphe, in den Wundbereich. Dabei werden Fremdkörper und Erreger aus dem Wundgebiet ausgeschwemmt, und durch Gerinnungsbildung wird ein Fibrinnetz zum Verkleben der Wundspalte gebildet. Der neu formierte Wundschorf schirmt die Wunde nach außen schützend ab (Scheithauer und Riechelmann, 2003a; Werner und Grose, 2003a). Eine physiologische Reinigung wird durch eine humorale und zelluläre Immunreaktion hervorgerufen. Die an diesen komplexen Prozessen beteiligten Mediatoren, wie immunkompetente Zellen, Antikörper und Entzündungsmediatoren, führen zu einer lokalen Entzündungsreaktion, welche gekennzeichnet ist durch die Kardinalsymptome calor, rubor, tumor, dolor und functio laesa. Durch chemotaktische Lockstoffe geleitet, wandern inflammatorische Zellen in den Wundbereich ein. Dort angekommen, beseitigen Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und Makrophagen Bakterien durch Phagozytose. Der größte Teil der Leukozyten zerfällt, wobei hydrolytische Enzyme freigesetzt werden, die ihrerseits Zelltrümmer auflösen. Aus der Produktion freier Sauerstoffradikale und Proteasen ergeben sich eine Entzündungsreaktion und Infektabwehr (Faler et al., 2006b). Über die Phagozytoseaktivität hinaus eliminieren Makrophagen Zelldetritus und sezernieren neben Fibroblasten und Thrombozyten Wachstumsfaktoren wie Platelet-derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor alfa und beta (TGF-alfa, -beta), Insulin-like Growth Factor (IGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), Interleukine, Interferone, Colony-Stimulating Factor (CSF), welche die darauffolgende proliferative Phase des Heilungsprozesses einleiten. Ortsständige Zellen werden durch Wachstumsfaktoren zur Mitose angeregt. Dies gilt insbesondere für Fibroblasten (Cross und Mustoe, 2003b).

In der anschließenden Proliferationsphase wird der Wundbereich sowohl durch Bindegewebe als auch durch einwandernde Zellen aufgefüllt. Es entsteht ein kollagenes Fasergewebe, das migrierende Fibroblasten als Leitstruktur benutzen (Singer und Clark, 1999). Die proliferierenden Fibroblasten bilden u. a. Polysaccharide und Proteine, die neben der Bildung von

extrazellulärem, kollagenem Bindegewebe andere Zellen zum Wachstum anregen und eine wichtige Komponente der Wundheilung darstellen. Dieser komplexe Prozess wird durch die Interaktionen zahlreicher Zytokine reguliert (Satish et al., 2010). Um Raum für die vermehrte Kollagensynthese zu erhalten, wird die zuvor entstandene provisorische Fibrinmatrix abgebaut (Werner und Grose, 2003b). Daneben kommt es unter Einfluss von angiogenetisch wirksamen Faktoren wie Hypoxie, erhöhter Lactatspiegel und Wachstumsfaktoren wie FGF, VEGF und Angiogenin zur Vaskularisation. Kapillargefäße sprießen in das neugebildete Granulationsgewebe ein und unterhalten den Prozess der Granulationsgewebeneubildung (Arnold und West, 1991; Wicke et al., 2002a).

In der Regenerationsphase verschließen Epithelzellen, die von den Wundrändern aus in Richtung Wundzentrum einwandern, die Oberfläche der Wunde. Durch Kollagenneubildung und gleichzeitige Abnahme des Wassergehaltes verringert sich die Fläche der Wunde (Clark, 1985). In dem darunterliegenden Granulationsgewebe finden zelluläre Umbauprozesse und eine vermehrte Bildung von Kollagenfasern statt, die für eine nötige Stabilität und Belastbarkeit des Gewebes sorgen. Die anhaltende funktionelle Anpassung bzw. Ausreifung des Gewebes im Wundbereich wird auch als Maturation bezeichnet. Die Wundkontraktion ist der letzte, langfristige Schritt zu einer mechanisch belastbaren Narbe. Diese kann mehrere Wochen bis Monate dauern. Myofibroblasten bilden sich im Rahmen der Wundheilung aus herkömmlichen Fibroblasten (Gabbiani et al., 1972). Durch Wundkontraktion, welche von kontraktionsfähigen Myofibroblasten hervorgerufen wird, wird die Wundfläche abermals verkleinert (Wicke et al., 2002b; Scheithauer und Riechelmann, 2003b).

3.2.2 Formen

Abhängig von Form und Entstehungsweise wird zwischen primärer und sekundärer Wundheilung unterschieden (Hayes, 1977).

Bei der primären Wundheilung, auch als *per primam intentionem* bezeichnet, wird der ursprüngliche Zustand des zerstörten Gewebes wiederhergestellt. Die Wundränder sind glatt, eng aneinander anliegend und gut adaptierbar. Dieses Wundbild mit bündig schließenden Rändern liegt oftmals bei glatten Schnittverletzungen, z. B. bei Operationswunden, vor. Durch den Untergang einer begrenzten Anzahl von Zellen und den schmalen entzündungsfreien Wundspalt sind die Voraussetzungen für eine rasche Bildung von Granulationsgewebe und das darauffolgende Einsprießen von Epithelzellen gegeben. Die Wunden heilen unter Bildung einer kosmetisch befriedigenden Narbe komplikationslos ohne Keimbesiedlung oder anderweitige Wundheilungsstörung ab.

Die sogenannte sekundäre Wundheilung (*per secundam intentionem*) unterscheidet sich von der primären durch einen größeren Gewebedefekt, z. B. bei Infektionen der Wunde mit unzureichend adaptierbaren Wundrändern. Daraus resultiert eine entsprechend stärker ausgeprägte Entzündungsreaktion mit massiver Bildung von Granulationsgewebe. Es kommt nicht

zur Wiederherstellung des ursprünglichen Gewebes. Der Gewebedefekt wird durch strukturell und funktionell minderwertiges Ersatzgewebe gedeckt und durch eine Narbe kompensiert (Lazarus et al., 1994; Robson et al., 2001; Velnar et al., 2009; Armitage und Lockwood, 2011).

3.3 Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie

Im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes wird eine iatrogene Wunde gesetzt. So ist im Normalfall eine primäre Wundheilung zu erwarten. Diese kann durch verschiedene lokale und systemische Risikofaktoren beeinträchtigt werden und folglich zu einer problembehafteten Störung der Wundheilung, gezeichnet durch einen verzögerten und atypischen Verlauf, führen (Waldorf und Fewkes, 1995).

Sternale Wundheilungsstörungen können sehr unterschiedliche klinische Verläufe haben. Eine zunächst oberflächliche Infektion kann einen schweren, deszendierenden Verlauf nehmen und sich über eine Osteomyelitis am Sternum und schließlich, nach Durchbruch der Sternumrückwand, zu einer fulminanten Mediastinitis mit eventuell letalem Ausgang entwickeln (Exarhos et al., 2005; Athanassiadi, 2009).

Wundheilungsstörungen mit begleitenden sternalen und mediastinalen Infektionen sind seltene, jedoch gefürchtete und ernstzunehmende Komplikationen, die zu schwerwiegenden Konsequenzen führen können. Sie erfordern umgehend eine sachgerechte Therapie.

3.3.1 Inzidenz und Mortalität

Während vor einigen Jahren die Inzidenz der Wundheilungsstörung nach medianer Sternotomie bei über 25 % liegt, wird sie in aktuellen Studien mit 0,25-9,7 % beschrieben (Stähle et al., 1997a; Baskett et al., 1999a; Ridderstolpe et al., 2001a; Sharma et al., 2004a; Friberg et al., 2007a; Sachithanandan et al., 2008a). In den letzten Jahren wird ein Rückgang beobachtet, welcher sich auf die Optimierung infektionspräventiver Maßnahmen in Hygiene und OP-Prozedur einschließlich der Verbesserung postoperativer Wundversorgung zurückführen lässt (Bryan und Yarbrough, 2013a). Die Inzidenzen variieren abhängig vom Patientengut inklusive ihrer Komorbiditäten, die in die verschiedenen Studien eingeschlossen werden (Parisian Mediastinitis Study Group, 1996a). Die derzeitige Studienlage zeichnet für die Mortalitätsrate eine ähnlich positive Entwicklung wie für die Inzidenz auf. In Studien liegt sie zwischen 9,1-33 % (Feo et al., 2001; Gummert et al., 2002a; Karra et al., 2006; Salehi Omran et al., 2007a; Filsoufi et al., 2009a). Angedeutet und bewahrheitet werden die verbesserten Ergebnisse durch eine erhöhte Surveillance und eine Modifikation mittels angepasster Therapieverfahren bereits 2001 durch Veröffentlichungen von Ridderstolpe (Ridderstolpe et al., 2001b).

3.3.2 Risikofaktoren

Das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion wird von einer Reihe von multifaktoriellen Risikofaktoren beeinflusst. Dabei können patientenassoziierte, bedingt modifizierbare Faktoren von solchen unterschieden werden, welche durch geeignete Infektionsprophylaxe im Rahmen der präoperativen Vorbereitung, perioperativen Betreuung und postoperativen Wundversorgung beeinflussbar sind.

In der Literatur herrscht Einigkeit über die vordringlichen Risikofaktoren, denen jedoch von Autor zu Autor eine unterschiedliche Gewichtung beigemessen wird. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Variabilität der Risikofaktoren und deren Verteilung am Beispiel der genannten Studien.

Risiko- faktoren	Frau	Mann	Alter	BMI	DM	Nikotin	pAVK	COPD	NYHA ≥ 3	OP-Dauer	DIMA	HLM	Transfusion	Re-Thorax	Intubation <48 h	ITS
Quellen																
Abboud et al., 2004				X		X										X
Bitkover et al., 1998				X	X					X		X				
Borger et al., 1998		X	X	X							X					
Crabtree et al., 2004	X			X	X	X					X		X			
Diez et al., 2007				X	X			X		X	X					
Fakih et al., 2007				X	X		X			X						X
Gummert et al., 2002				X	X						X			X		X
Kohli et al., 2003					X						X					X
Lepelletier et al., 2005	X										X	X		X		
Loop et al., 1990				X						X	X					

Risiko- faktoren	Frau	Mann	Alter	BMI	DM	Nikotin	pAVK	COPD	NYHA ≥ 3	OP-Dauer	DIMA	HLM	Transfusion	Re-Thorax	Intubation <48 h	ITS
Quellen																
Lu et al., 2003				X					X		X		X	X	X	
Milano et al., 1995				X					X	X						
Paris MSG et al., 1996				X						X	X					
Ridderstolpe et al., 2001				X	X	X	X		X		X				X	
Risnes et al., 2010		X	X	X	X			X					X			
Robinson et al., 2007				X	X			X	X		X	X				
Russo et Spelman, 2002				X	X		X			X						
Sá MP et al., 2011				X	X	X					X					
Salehi Omran et al., 2007	X			X	X				X					X	X	
Wouters et al., 1994					X	X								X	X	

Tabelle 1: Risikofaktoren für WHS nach medianer Sternotomie

Darstellung von in Studien untersuchten Risikofaktoren für eine WHS nach Variabilität und Häufigung. (WHS= Wundheilungsstörungen; Frau= weibliches Geschlecht; Mann= männliches Geschlecht; BMI= erhöhter Body-Mass-Index (BMI) unterschiedlichen Ausmaßes oder Adipositas; DM= Diabetes mellitus unterschiedlicher Ausprägung; Nikotin= aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum; pAVK= peripher arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese; COPD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung in der Anamnese; NYHA ≥ 3 = New York Heart Association großer Grad 3; OP-Dauer= OP Zeit als kontinuierliche Variable; DIMA= double internal mammarian artery, bilaterale Verwendung der A. thoracica interna; HLM= Dauer des Herz-Lungen-Maschinen Einsatzes als kontinuierliche Variable; Transfusion= Bedarf an Erythrozytengaben postoperativ; Re-Thorax= Reoperation aufgrund von Blutung oder Tamponade; Intubation= prolongierte Beatmung > 48h postoperativ; ITS= prolongierter Intensivstationärer Aufenthalt); (Loop et al., 1990b; Wouters et al., 1994; Milano et al., 1995a; Parisian Mediastinitis Study Group, 1996b; Bitkover und Gårdlund, 1998; Borger MD et al., 1998a; Ridderstolpe et al., 2001c; Gummert et al., 2002b; Russo und Spelman, 2002a; Kohli et al., 2003a; Lu et al., 2003a; Abboud et al., 2004b; Crabtree et al., 2004; Lepelletier et al., 2005a; Diez et al., 2007; Fakih et al., 2007a; Robinson et al., 2007a; Salehi Omran et al., 2007b; Risnes et al., 2010b; Sá et al., 2011).

Zu den vielfach isoliert genannten, patienteneigenen Risikofaktoren zählen das Geschlecht, das Alter, Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), Diabetes mellitus, Nikotinabusus sowie eine peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), eine chronisch obstruktive Bronchitis (Chronic Obstructive Pulmonary Disease = COPD) und eine Herzinsuffizienz mit einer präoperativ erhöhten NYHA-Klasse ≥ 3 (New York Heart Association) (Russo und Spelman, 2002b; Lu et al., 2003b; Salehi Omran et al., 2007c; Risnes et al., 2010c). Milano et al. arbeiten in ihrer Studie Adipositas und die OP-Dauer als die bedeutsamsten Risikofaktoren heraus (Milano et al., 1995b). Hingegen heben Borger et al. in einer retrospektiven Studie mit 12.267 Patienten hervor, dass postoperative Wundheilungsstörungen signifikant häufiger bei Diabetikern und nach Anlage eines Bypasses mit Verwendung beider Aa. thoracica interna (DIMA) auftreten. Gerade bei Vorliegen beider Risikofaktoren vervielfacht sich die Inzidenz einer Wundheilungsstörung: 1,3 % der bilateral Bypassoperierten Patienten ohne Diabetes mellitus entwickeln eine tiefe Wundinfektion, unter Diabetikern mit bilateraler Bypassoperation steigt die Inzidenz auf 14,3 %. Folglich formuliert die Forschungsgruppe die Diabetes mellitus-Erkrankung als Kontraindikation für bilaterale Bypass-Operationen (Borger MD et al., 1998b). Unter den operationsassoziierten Risikofaktoren werden der beidseitigen Verlagerung der A. thoracica interna bei der Bypass-Operation, einer überdurchschnittlich langen Operationszeit sowie einer verlängerten Beatmungsdauer eine erhöhte Bedeutung für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung beigemessen (Parisian Mediastinitis Study Group, 1996c; Lu et al., 2003c). Andere Autoren fügen die intraoperative Transfusion von Blutprodukten und die Reperfusionszeit als weitere Risikoquellen hinzu (Loop et al., 1990c; Risnes et al., 2010d). Im postoperativen Verlauf werden folgende Faktoren mit einer Wundheilungsstörung in Verbindung gebracht: verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation (Gummert et al., 2002c), die Durchführung von Revisionseingriffen (Lepelletier et al., 2005b; Salehi Omran et al., 2007d) und Notfalloperationen (Gummert et al., 2002d; Lepelletier et al., 2005c; Salehi Omran et al., 2007e). Hinsichtlich postoperativer mechanischer Beanspruchungen führen zwei Studien divergierende Kräfte als Risikofaktoren von Sternuminstabilität auf. Physiologische Atembewegungen, Husten, Stürze und Reanimation gefährden die Stabilität und Wundheilung durch Dehiszenz (Gårdlund et al., 2002a; Tewarie et al., 2012).

3.3.3 Erregerspektrum

Erwartungsgemäß sind postoperative Wundinfektionen im Bereich des Sternums auf bakterielle Erreger zurückzuführen, welche die körpereigene Hautflora besiedeln (Stähle et al., 1997b). Diese fakultativ pathogenen Hautkeime kontaminieren die zuvor sterile Sternumwunde. Die am häufigsten isolierten Mikroorganismen aus infizierten Infektionen entstammen der Familie der Staphylokokken, dabei in erster Linie *Staphylokokkus aureus* (*S. aureus*) sowie den zu der Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken zählenden Staphylokok-

kus epidermidis (Ståhle et al., 1997c; Gårdlund et al., 2002b; Gummert et al., 2002e; Cotogni et al., 2015a). Der Erregerstatistik des Krankenhausinfektions-Surveillance-Systems (KISS) zufolge lassen sich den Referenzdaten von 2012-2016 zufolge in Abhängigkeit der Disposition und in abnehmender Häufigkeit Staphylokokken, Streptokokken, gramnegative Erreger (Enterobakterien, Pseudomonaden) und Anaerobier nachweisen, selten sind Mykobakterien und Pilze (Nationales Referenzzentrum für Surveillance, 2017).

In den letzten Jahren zeigen Wunderreger der Staphylokokken-Familie zunehmend Resistenzen gegenüber Antibiotika, zu den Hauptproblemkeimen zählen Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA, MRSE). Die Zunahme des relativen Anteils an Methicillin-resistenten Staphylokokken an der *S. aureus*- sowie *S. epidermidis*- Besiedlung verkompliziert die Situation postoperativer Wundinfektionen. Tritt eine Infektion mit einem virulenten Methicillin-resistenten Staphylokokkus-Keim nach einer herzchirurgischen Operation auf, steigt die Mortalitätsrate signifikant (Mekontso-Dessap et al., 2001; Lin et al., 2003a; Mastoraki et al., 2008a).

3.3.4 Pathophysiologie

Die Pathogenese der postoperativen Wundheilungsstörung ist komplex und wird von vielen Faktoren bestimmt. Auf der einen Seite spielt das Ausmaß der bakteriellen Kontamination mitsamt der Anzahl und Virulenz der Erreger eine Rolle, auf der anderen Seite ist die Abwehrlage des Patienten entscheidend für die Empfänglichkeit einer Infektion. Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen, bringen präoperativ häufig prädisponierende Charakteristika wie hohes Alter, Multimorbidität oder eine eingeschränkte Immunabwehr mit, welche das Risiko einer Wundheilungsstörung erhöhen. Durch das operative Trauma erfolgt eine weitere Schwächung des Allgemeinzustandes. Zudem stellt eine iatrogen gesetzte Wunde eine Eintrittspforte für Keime dar (Kluge et al., 1974).

Der Infektionsweg wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert. Einige Autoren betrachten die intraoperative Kontamination durch exogen eindringende Erreger als Hauptursache für die Entwicklung einer Wundinfektion (Milano et al., 1995c). Andere Autoren gehen dagegen von einer endogenen Verbreitung der Infektion aus und sehen die Hauptinfektionsquelle in der eigenen Hautflora des Patienten (Jakob et al., 2000a). Im Hinblick auf verschiedene pathogene Eintrittswege arbeiten Gårdlund und Kollegen drei unterschiedliche Mechanismen für die Entstehung der postoperativen Wundinfektionen heraus:

- (1) Wundinfektion durch Eindringen von der Hautflora angehörenden Keimen im postoperativen Verlauf. Häufig werden Koagulase-negative Staphylokokken in der Hautwunde nachgewiesen. Diese treten insbesondere bei Patienten mit Adipositas und/oder COPD auf, da die Wundnaht durch Übergewicht und regelmäßiges Husten einer zusätzlichen Spannung unterliegt und zu Hautwunddehiszenz neigt. Dies er-

möglichst einen erleichterten Eintritt der fakultativ-pathogenen Erreger der Hautflora in tiefe Wundschichten.

(2) Wundinfektion infolge einer perioperativen Kontamination der sternalen Wunde, oft hervorgerufen durch *Staphylokokkus aureus*.

(3) Wundinfektion durch postoperative Verbreitung und Übergreifen von Keimen aus einer gleichzeitig bestehenden, endogenen Infektion in anderen Organen, häufig verursacht durch Gram-negative Stäbchen (Gårdlund et al., 2002c).

Das daraus resultierende Verständnis über die pathologischen Mechanismen fließt ein in die Überlegung, welche prophylaktischen Maßnahmen sinnvoll zu ergreifen sind.

3.3.5 Klassifikation

Postoperativ auftretende Wundheilungsstörungen im Bereich des Sternums geben ein vielfältiges Bild ab, sie reichen von leichten, oberflächlichen, sterilen Wunddehiszenzen bis zu tiefen, purulenten Mediastinitiden. Sternitis, Mediastinitis, tiefe Wundinfektionen und Wundkomplikationen werden in der Literatur synonym unter dem Begriff einer tiefen Wundheilungsstörung zusammengefasst.

Mit der Schwierigkeit der unterschiedlichen Begriffsverwendung - Autoren definieren, kategorisieren und teilen sternale Wundinfektionen unterschiedlich ein - wird eine Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen in der Literatur erschwert. Um einen Überblick über die existierenden Studien zu gewinnen, die Qualität einschätzen und die Bedeutung der eigenen Arbeit einstufen zu können, wird im Folgenden eine Übersicht erstellt und anhand dieser bewertet. Problematisch ist die Validität von Definitionen in verschiedenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die erhebliche Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit machen. Folgende Begriffsklärungen sollen für diese Arbeit gelten:

Wundheilungsstörung					
S-SSI/ D-SSI	= superficial/deep surgical site infection	=	WHS of	= oberflächliche Wundheilungsstörung	ohne/mit Keim
DSWI	= deep sternal wound infection	=	WHS tief	= tiefe Wundheilungsstörung	ohne Keim
MED	= Mediastinitis				mit Keim

Im Folgenden werden die Systeme nach El Oakley und Wright, Robicsek et al. und dem Center for Disease Control and Prevention (CDC) aufgeführt, da sie häufig angewandt und in der Literatur zitiert werden. Die in der vorliegenden Registerstudie aufgetretenen Wundinfektionen werden im Wesentlichen nach der CDC-Klassifikation kategorisiert.

Klassifikation postoperativer Mediastinitis nach El Oakley & Wright (1996)

El Oakley und Wright entwerfen eine Klassifikation, in der sie folgende Begriffe definieren und sternale Wundkomplikationen in verschiedene Subgruppen untergliedern:

- (1) Sternale Dehiszenz (mediastinal wound dehiscence)
Aufreißen der Operationswunde (wound breakdown) nach medianer Sternotomie bei fehlenden klinischen Infektzeichen oder mikrobiologisch positivem Befund.
- (2) Sternale Wundinfektion (mediastinal wound infection)
Nachweis einer klinischen oder mikrobiologischen Infektion des prästernalen Gewebes und einer sternalen Osteomyelitis, eventuell gleichzeitiges Vorliegen einer Mediastinitis und/oder Bestehen einer Sternuminstabilität.

In der Subgruppe der sternalen Wundinfektionen erfolgt eine weitere Unterteilung nach der Tiefe der Wundinfektion:

- (A) Oberflächliche Wundinfektion (superficial wound infections)
Oberflächliche sternale Wundinfektionen begrenzen sich auf kutanes und subkutanes Gewebe und erfassen nicht die Muskelfaszienschicht.
- (B) Tiefe Wundinfektion (deep wound infections)
Tiefe Wundinfektionen sind gekennzeichnet durch auf das Sternum sowie den retrosternalen Raum übergreifende Infektionen.

„Deep wound infections“ werden mit einer Mediastinitis gleichgesetzt und in weitere fünf Kategorien eingeteilt (Typ I-V), die den Zeitpunkt des Auftretens der Komplikation, das Vorhandensein von Risikofaktoren und die bisher stattgefundenen Therapieversuche einbeziehen. Vom vorliegenden Subtypus I-V ausgehend kann ein von den Autoren El Oakley et al. empfohlenes Behandlungskonzept für eine weiterführende Therapie abgeleitet werden:

- (I) Entwicklung einer Mediastinitis innerhalb von zwei Wochen nach der Operation ohne Risikofaktoren in der Patientenanamnese
- (II) Entwicklung einer Mediastinitis zwei bis sechs Wochen postoperativ ohne Risikofaktoren seitens des Patienten
- (IIIa) Wie Typ I, mit Bestehen eines oder mehrerer Risikofaktoren
- (IIIb) Wie Typ II, mit Bestehen eines oder mehrerer Risikofaktoren
- (IVa) Mediastinitis Typ I, II, III nach einer fehlgeschlagenen chirurgischen Intervention
- (IVb) Mediastinitis Typ I, II, III nach mehr als einer fehlgeschlagenen chirurgischen Intervention

- (V) Auftreten einer Mediastinitis nach mehr als sechs Wochen postoperativ (El Oakley und Wright, 1996b)

Nachfolgend zur besseren Übersichtlichkeit ein Baumdiagramm:

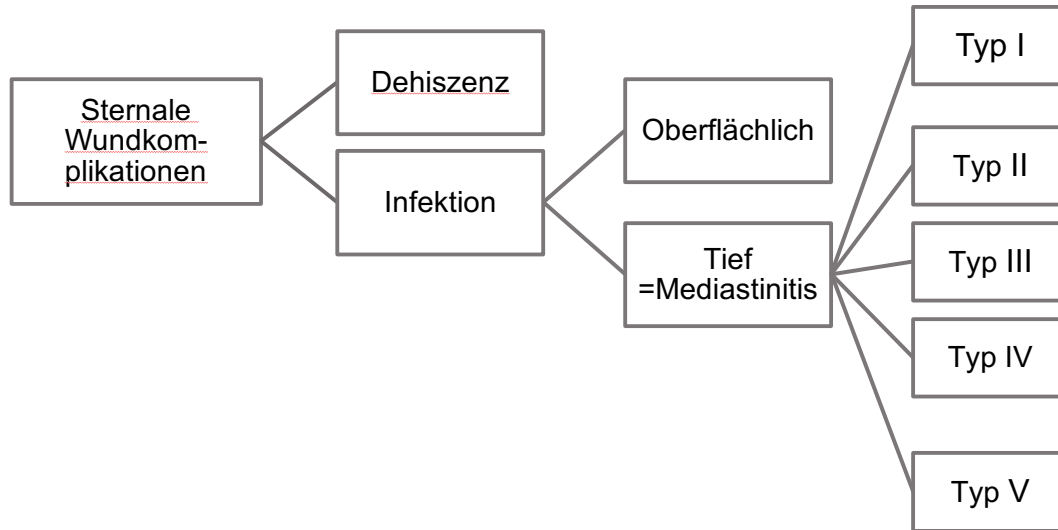


Abbildung 3: Klassifikation sternaler Wundkomplikationen nach El Oakley & Wright (1996)

Klassifikation nach Robicsek (2000)

Robicsek et al. klassifizieren Wundheilungsstörungen unter dem Begriff Sterno-Mediastinitis und geben stadienspezifische Therapieempfehlungen. Die Autoren teilen die nach Sternotomie aufkommenden Wundheilungsstörungen nach akuter oder chronischer Entität in Subtypen.

- (I) Die Sterno-Mediastinitis von Typ I tritt in der Regel drei bis fünf Tage nach medianer Sternotomie auf und zeichnet sich durch ein nicht-purulentes, seröses, blutiges Exsudat aus der Operationswunde und fehlende Osteomyelitis aus.
- Ein Keimnachweis kann negativ ausfallen. Bei einem positiven Befund sind typischerweise Erreger der Hautflora oder Staphylokokken nachweisbar.
- In diesem Stadium wird eine Rethorakotomie mit Einlage von Drainagen in das Mediastinum empfohlen. Bei instabilem und frakturiertem Sternum wird eine Reverdrahtung nach Robicsek nahegelegt.
- (II) Als eine Typ II Sterno-Mediastinitis wird eine fulminant ablaufende Infektion mit nekrotischen Gewebenanteilen verstanden. Diese Form der Infektion tritt in der Regel ein bis drei Wochen nach der Sternotomie auf.
- Analog zur Sterno-Mediastinitis Typ I wird die gleiche Behandlungsempfehlung ausgesprochen, sie wird jedoch um ein chirurgisches Débridement erweitert. Hierbei werden nekrotische Areale im Wundbett abgetragen und freilie-

gende Knochenanteile gegebenenfalls mittels Muskellappenplastik bedeckt. Abschließend folgt ein zweizeitiges Vorgehen, in dem der Sternotomiespalt vorübergehend bis zur Abheilung offen belassen und sekundär im Intervall verschlossen wird.

- (III) Eine Typ III Sterno-Mediastinitis bildet sich nach einem Monat bis einem Jahr nach einem herzchirurgischen Eingriff aus. Die verzögert auftretende Mediastinitis stellt sich durch eine chronische Sekretion, Osteitis mit ausgedehnten Gewebs- und Knochennekrosen dar.

In diesem Stadium wird eine Therapie, welche großzügige Débridements, Defektdeckungen mittels Lappenplastik sowie Sternumresektionen umfasst, vorgeschlagen (Robicsek, 2000a).

Nachfolgend zur besseren Übersichtlichkeit ein Baumdiagramm:

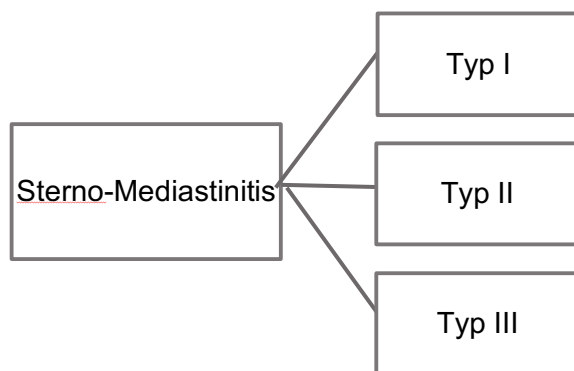


Abbildung 4: Klassifikation der Sterno-Mediastinitis nach Robicsek (2000)

Klassifikation nach Center for Disease Control (CDC) (2008)

Eine in der Literatur häufig angegebene Definition der Mediastinitis, die auf die Herausgeber Horan et al. 1992 zurückgeht und 2008 zuletzt überarbeitet wurde, liefert das „Center for Disease Control and Prevention“ (CDC) in Atlanta (USA) (Horan et al., 2008a). Das Robert Koch-Institut beruft sich in seinen Definitionen nosokomialer Infektionen ebenfalls auf die von der CDC übernommenen Festlegungen (Robert Koch-Institut, 2011a).

Laut CDC zählen zu den postoperativen Wundinfektionen alle Infektionen, welche innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation auftreten. In einem weiteren Schritt wird zwischen organ- und körperhöhlenbezogenen Wundinfektionen, wie z.B. Mediastinitis und Infektionen innerhalb des Operationsgebietes an der Inzisionsstelle, „surgical site infections“ (SSI), differenziert. Basierend auf der Tiefe der Wunde werden surgical site infections wiederum in oberflächliche (superficial) und tiefe (deep) Wundinfektionen gegliedert (Horan et al., 2008b).

Oberflächliche Wundinfektion – S-SSI	Tiefe Wundinfektion – D-SSI	Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet
<p>Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation</p> <p>und</p> <p>Infektion reicht bis zum Subkutangewebe</p> <p>und</p> <p>eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p>	<p>Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation oder innerhalb eines Jahres bei Implantaten.</p> <p>und</p> <p>Infektion steht kausal mit Operation in Verbindung und infiltriert Faszien- und Muskelgewebe</p> <p>und</p> <p>eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p>	<p>Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation oder innerhalb eines Jahres bei Implantaten.</p> <p>und</p> <p>Infektion steht kausal mit Operation in Verbindung und erfasst von der Operation betroffene bzw. manipulierte Organe und Körperhöhlen</p> <p>und</p> <p>eines der folgenden Kriterien trifft zu:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision • Kultureller Nachweis isolierter Erreger aus einer aseptisch gewonnenen Gewebe- oder Flüssigkeitsprobe • Vorliegen eines der folgenden Anzeichen: rubor, tumor, dolor, calor, functio laesa und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision gezielt (gilt nicht bei negativen Ergebnis der mikrobiologischen Kultur) <p>• Diagnosestellung durch den behandelnden Arzt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision • spontane oder bewusste Eröffnung der Defektstelle durch Chirurgen bei Vorliegen der Symptome: Fieber über 38°C, lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit (gilt nicht bei negativen Ergebnis der mikrobiologischen Kultur) • Abszess oder sonstige Infektzeichen in der Tiefe, die bei klinischer Untersuchung, Reoperation, histopathologischer oder radiologischer Untersuchung ersichtlich sind <p>• Diagnosestellung durch den behandelnden Arzt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat • Kultureller Nachweis isolierter Erreger aus einer aseptisch gewonnenen Gewebe- oder Flüssigkeitsprobe • Abszess oder sonstige Infektzeichen des Organs bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet, die bei klinischer Untersuchung, Reoperation, histopathologischer Untersuchung oder radiologischer Untersuchung ersichtlich sind <p>• Diagnosestellung durch den behandelnden Arzt</p>

Tabelle 2: Definition der postoperativen Wundinfektionen [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2008]

Nachfolgend zur besseren Übersichtlichkeit ein Baumdiagramm:

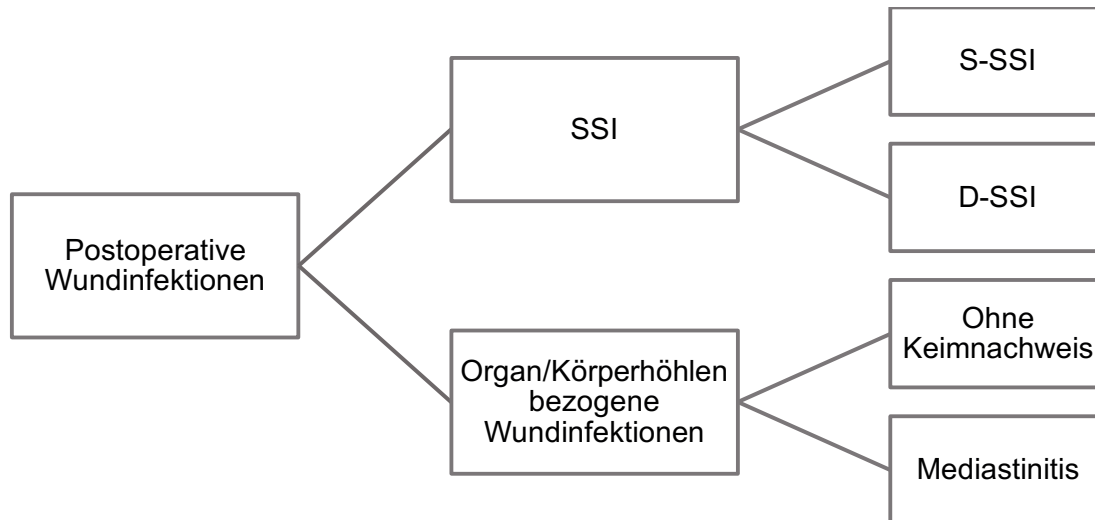


Abbildung 5: Klassifikation postoperativer Wundinfektionen nach CDC (2008) (SSI= surgical site infection, S-SSI= superficial surgical site infection, D-SSI= deep surgical site infection)

Die in der vorliegenden Registerstudie aufgetretenen Wundinfektionen werden im Wesentlichen nach der CDC-Klassifikation beurteilt. Eine leichte Modifizierung in den Bewertungskriterien impliziert, dass eine „oder“-Verknüpfung zu einem „und“-Kriterium verschärft wird. Es liegt eine Mediastinitis vor, wenn die zuvor aufgeführten Kriterien erfüllt werden und die bestehende mediastinale Wundinfektion durch einen hinzugezogenen, fachkundigen Arzt begutachtet und verifiziert wird. Somit wird erst nach einer weiteren Prüfung durch denselben Facharzt des Wundexpertenteams die Diagnose Mediastinitis gestellt.

3.3.6 Arten von Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen können überall im Körper und nach mannigfaltigen Ursachen auftreten. Eine OP am offenen Herzen kann eine solche Ursache sein. Oftmals lässt sich keine einzelne Ausprägungsform einer klassischen Wundheilungsstörung abgrenzen, sondern es präsentiert sich eine Kombination aus Osteitis des Sternums, Mediastinitis oder Sepsis. Aus diesem Grunde werden die einzelnen Krankheitsbilder samt Klinik und Therapiemaßnahmen häufig vorkommender Wundheilungsstörungen dargestellt, um einen Überblick über die Krankheitskomplexität zu vermitteln.

Wundhämatom- und serom

Als Wundhämatom wird eine lokale Blutansammlung mitsamt Blutkoagel, die sich in Hohlräumen im Wundgebiet bildet, aufgefasst. Ursachen für den Blutaustritt in die Wundhöhle sind in einer insuffizienten Blutstillung während des chirurgischen Eingriffes, in fehlplatzierten oder dislozierten Wunddrainagen, in einer postoperativen Blutdrucksteigerung sowie in einer eingeschränkten Blutgerinnung, z. B. bei einer Antikoagulanzenztherapie, zu suchen. Symp-

tomatisch zeigt sich eine Flüssigkeitsansammlung häufig durch eine druckdolente Schwellung, Rötung der Wunde oder macht durch austretendes Sekret auf sich aufmerksam. Kleine Hämatome werden konservativ behandelt und durch sterile Punktion entlastet, große und schlecht zugängliche Hämatome werden im Rahmen einer operativen Revision ausgeräumt und gründlich gespült. Abschließend wird eine Drainage eingelegt, um Rezidive zu vermeiden.

Im Unterschied zum Wundhämatom enthalten die durch die Operation entstandenen Hohlräume beim Wundserom Lympflüssigkeit und Serum. Klinisch präsentiert sich weder eine Druckschmerzhaftigkeit noch eine Rötung, lediglich eine Schwellung ist kennzeichnend. Therapeutisch reichen meist die sterile Punktion des Seroms und das Anlegen eines Kompressionsverbandes aus (Saleh et al., 2002a; Lippert und Assadian, 2006a).

Wunddehiszenz

Bei der Wunddehiszenz handelt es sich um ein sekundäres Auseinanderweichen der Wundränder einer primär durch aseptische Naht oder Klammern verschlossenen Wunde. Die Ausprägung kann von einer Dehiszenz der Haut bis zur kompletten Wundruptur reichen. Schweregrad I beschreibt eine inkomplette Gewebruptur der Haut sowie des subkutanen Gewebes bei stehender Faziennaht, bei Schweregrad II (inapparente Wunddehiszenz) weicht die Faziennaht auseinander, wobei die Hautnaht intakt bleibt. Bei Schweregrad III (komplette Wunddehiszenz) zerreißen alle Wandschichten. Einer unzureichenden Geweheadaption können aseptische und septische Gründe zugrunde liegen. Die aseptische Wunddehiszenz wird hervorgerufen durch eine inadäquate, ischämisierende Naht, Abschnürung des Gewebes durch unter Spannung stehender Nähte, verfrühte Nahtentfernung und allergische Reaktionen auf das Nahtmaterial. Daneben spielen Wundhämatome, Serome und mechanische Belastungen eine wichtige Rolle. An Vorerkrankungen begünstigen insbesondere ein Diabetes mellitus und eine Arteriosklerose mit begleitender Mikro- und Makroangiopathie die Minderperfusion des Wundareals und instabile Verklebung der Wundränder. Ursachen einer septischen Gewebedehiszenz sind Erreger, die die Wunde befallen, aushöhlen und die Wundränder auseinanderklaffen lassen. Das therapeutische Vorgehen besteht je nach Schweregrad aus Abtragen avitalen Gewebes, Mobilisieren der Wundränder durch Sekundärnaht, einer resistogrammgerechten Antibiose bis zu einer plastischen Deckung mittels vaskularisierter Muskellappen (Robicsek et al., 2000b; Anger et al., 2004; Greig et al., 2007; Jannasch und Lippert, 2011a).

Wundrandnekrose

Wundrand- und Weichteilnekrosen entstehen infolge einer Durchblutungsstörung oder -unterbrechung eines Wundrandbereichs und dem daraus resultierenden Untergang der

Haut. Als Ursachen sind vor allem eine iatrogene Verletzung nutritiver Gefäße, eine zu feste Nahttechnik oder eine mangelhafte Schnittführung zu nennen. Klinisch fallen die unterversorgten Areale durch eine blasse, zyanotische Haut auf, die im Verlauf livide verfärbt und sich vom vitalen Restgewebe nekrotisch abgrenzt. Erst nach kompletter Demarkierung erfolgt bei trockenen Wundrandnekrosen eine Revision mit Wundrandexzision. Ein zügiges Débridement ist hingegen bei feuchten Nekrosen aufgrund einer drohenden Infektionsgefahr indiziert (Jannasch et al., 2007; Rüttermann et al., 2013; Lee et al., 2014).

Mediastinitis

Laut Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherheit sowie CDC handelt es sich bei der Mediastinitis definitionsgemäß um eine tiefe thorakale Infektion, die das Sternum sowie das Mediastinum einschließt und die durch allgemeine Infektionszeichen in Kombination mit einer lokalen Sekretansammlung sowie einem Keimnachweis gekennzeichnet ist (Horan et al., 1992a; Horan et al., 2008c; Robert Koch-Institut, 2011b).

Es werden zwei Formen unterschieden. Die primäre Mediastinitis entsteht entweder idiopathisch oder über fortgeleitete, deszendierende Infektionen bei oropharyngealen Infektionen. Selten wird von ascendierenden Infektionen des Mediastinums bei Pankreatitis berichtet. Die sekundäre Mediastinitis tritt in traumatischen oder iatrogenen Geschehen als Folge einer Perforation mediastinal lokalisierter Strukturen, wie dem Ösophagus oder der Trachea, oder im operativen Kontext als postoperative Komplikation kardiochirurgischer Eingriffe auf (Lindenmann et al., 2013; Kluge, 2016).

Die häufigste Ursache einer Mediastinitis ist die Infektion nach medianer Sternotomie. Über 90% der Mediastinitiden treten innerhalb von 4 Wochen postoperativ auf (Upton et al., 2005; Hauser et al., 2014a). Eine Mediastinitis manifestiert sich im Bereich des vorderen Mediastinums oder im subkutanen Weichteilgewebe. Ausgehend vom vorderen Mediastinum kann sich die Infektion in alle weiteren Kompartimente des Mediastinums und auf das Sternum ausbreiten. Die prästernalen Weichteile und die Haut können dabei äußerlich jedoch auch völlig intakt erscheinen, sodass das Ausmaß der Infektion bei der klinischen Untersuchung unterschätzt wird. Die Beobachtung einer Sternuminstabilität oder Sternumdehiszenz sollte für eine beginnende tiefe sternale Wundinfektion sensibilisieren und die Verdachtsdiagnose einer Mediastinitis nahe legen.

Oftmals ist der initiale Befund einer entstehenden Mediastinitis subtil, die Symptome sind diskret ausgeprägt, sodass bis zur Diagnosestellung unwiederbringliche Zeit vergeht. Das klinische Bild wird meist von thorakalen Beschwerden beherrscht. Die betroffenen Patienten berichten von einem „Knacken“ im Brustbereich, das bei tiefer In- und Expiration teilweise zu hören ist oder von Schmerzen in diesem Bereich begleitet wird. Sind alle Cerclagen ausgerissen, kann die Krepitation auch komplett fehlen. Anfänglich stehen klassische lokale Entzündungssymptome wie Hyperthermie (Calor), Schmerz (Dolor), Rötung (Rubor), Schwel-

lung (Tumor), verstärkte Wundsekretion und Sternuminstabilität im Vordergrund, die zu systemischen Zuständen einer Sepsis mit Fieber, Leukozytose sowie Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen können. Bei fulminanten Verläufen ist eine Bakteriämie bis hin zur Sepsis mit ihren Folgen, dem septischen Schock und Multiorganversagen, zu beobachten (Jannasch und Lippert, 2011b).

Die Diagnose basiert auf der Klinik des Patienten, mikrobiologischen Befunden und Laborparametern (C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten, Procalcitonin). Neben klinischen und paraklinischen Zeichen kann über eine bildgebende Diagnostik wie ein Röntgen des Thorax in zwei Ebenen, durch Anzeichen eines verbreiterten Mittelfells, Luft- und Flüssigkeitseinschlüssen der Verdacht einer Mediastinitis geäußert werden. Es schließt sich in der Regel eine Computertomographie (CT) von Hals und Thorax an (Vacek et al., 2014).

Für die Verbesserung der Behandlungsergebnisse ist entscheidend, einen kausalthérapeutischen Ansatz zu verfolgen, der eine frühzeitige Diagnose und kompromisslose Ausschaltung des Infektfokus impliziert (Krüger et al., 2016). Zu der umgehend einzuleitenden multimodalen Therapie gehört die Einleitung einer frühzeitigen, kalkulierten Antibiose mit Breitspektrumantibiotika, gefolgt von einer Anpassung auf eine zielgerichtete resistogrammgerechte Antibiotikatherapie nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde, eine intensivmedizinische Überwachung und die ausführliche chirurgische Ausräumung des Infektionsherdes mit Entfernen avitalen, infizierten und nekrotischen Gewebes sowie Fremdmaterials wie Cerclagen, Fäden etc.. Bei der Wundrevision eingelegte Drainagen entlasten die betroffenen mediastinalen Kompartimente, über die die Defekthöhle zusätzlich gespült werden kann (Karkas et al., 2010). Als unterstützende Maßnahme zur Wundreinigung und Konsolidierung dient das Anlegen eines Vakuumverbandes. Im weiteren Prozedere liegt der Fokus auf der Wiederherstellung des Hautweichteilmantels. Es folgen eine Restabilisierung der knöchernen Anteile durch Reverdrahtung und eine Rekonstruktion der Brustwand mit Auffüllung des Infektareales mittels Transposition von Muskellappen oder Omentumlappen (Jurkiewicz et al., 1980; Fleck et al., 2006; Ennker und Ennker, 2014b).

Sternumosteitis

Als Sternumosteitis wird eine primäre Entzündung des Knochens mit Einbeziehung des umliegenden Gewebes aufgefasst. Die Sternumosteitis nach medianer Sternotomie gehört zu den sekundären Osteitiden exogener Genese. Der operative Eingriff und die daraus resultierende Wundfläche dienen als exogene Eintrittspforte für unterschiedliche Erreger. Daneben existiert der hämatogene Infektionsweg, über den durch eine peri- oder postoperative Bakteriämie Erreger den Weg in das vorgeschädigte sternale Gewebe nehmen und dieses infizieren. Als Ursache solcher Bakteriämien gelten externe Zugänge wie Katheter, Drainagen oder andere iatrogene Manipulationen. Zumeist kommen Staphylokokken als ursächlich

für die Entstehung einer sternalen Infektion in Betracht, aber auch gramnegative Keime wie Pseudomonas oder Anaerobier können als pathogene Keime isoliert werden (Klesius et al., 2004). Die Ausbreitung und Progression der Entzündung ist abhängig von der Erregervirulenz, der immunologischen Resistenz des Individuums, dem Ausmaß der Gewebeschädigung, der Störung der Vaskularisierung des Knochens, dem eingebrachten allogenen Material sowie dem Stadium der Knochenheilung (Schnettler und Adams, 2004).

Klinisch zeigen sich im Bereich des Operationsgebietes neben Druck- und Belastungsschmerzen, Rötung und Schwellung häufig Fisteln mit Entleerung von putridem Wundsekret. Die Diagnose wird meist aus dem Gesamtbild der klinischen und laborchemischen Parameter, den vorliegenden Wundverhältnissen sowie den Ergebnissen eines kulturellen Wundabstriches gestellt und über bildgebende Verfahren einer thorakalen Röntgenaufnahme und eines Thorax-CT gesichert.

Die Therapiegrundsätze der Sterumosteitis entsprechen denen der Mediastinitis und umfassen eine multimodale Therapie, die in erster Linie auf die Infektsanierung des Wundherdes mittels radikalem und ggf. wiederholtem Débridement, Wundspülung und Vakuumtherapie abzielt und in zweiter Linie eine Stabilisierung und Wiederherstellung der vorderen Brustwand mit plastischer Defektdeckung anstrebt (Hauser et al., 2014b).

Sepsis

In der Literatur gibt es diverse Definitionen einer Sepsis, eines septischen Schocks und Multiorganversagens, die eine auf einheitliche Kriterien berufene Diagnosestellung und äquivalente Auswertung verschiedener Studien beeinträchtigen (Klein Klouwenberg et al., 2012). Die unterschiedlichen Vorgänge und komplexen immunologischen Schädigungsmechanismen im Rahmen einer Sepsis erschweren eine Definition.

Neue Definition (2016)

Nach dem Sepsis-3-Konsensus aus dem Jahr 2016 wird Sepsis als eine lebensbedrohliche Dysfunktion der Organe definiert, die durch eine fehlgesteuerte Immunreaktion des Wirtorganismus auf eine Infektion ausgelöst wird (Singer et al., 2016). Die Organfunktionseinschränkung wird dabei anhand eines Punktesystems, „Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment“ (SOFA), der die Organsysteme Herz, Lunge, Leber, Niere, Gehirn und Gerinnung beurteilt, bestimmt.

Alte Definition (1992)

Aus der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) im Jahr 1992 geht eine Definition hervor, die in der klinischen Praxis flächendeckend verbreitet und trotz niedriger Spezifität standardisiert als

Maßstab angelegt wird. Nach dieser Definition liegt eine Sepsis vor, wenn ein systemisch inflammatorisches Response-Syndrom (systemic inflammatory response syndrom, SIRS) besteht und klinisch oder mikrobiologisch eine Infektion nachgewiesen werden kann (Bone et al., 1992). Die Krankheitsbilder Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock beschreiben ein Kontinuum, welches an Schwere zunimmt. Zur Diagnosestellung dieser gelten folgende Kriterien:

(I) Nachweis einer Infektion:

- Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

Dabei spielt es keine Rolle, ob die krankheitsauslösenden Erreger bakteriellen, viralen, fungalen oder parasitären Ursprungs sind. Prinzipiell sind alle Erreger in der Lage, eine Sepsis zu verursachen.

(II) Nachweis eines systemisch inflammatorischen Reaktions-Syndromes (mind. 2 Kriterien):

- Fieber ($\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$)
- Tachykardie (Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$)
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) und/oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4.3\text{ kPa} \leq 33\text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Zellen Neutrophile im Differentialblutbild

(III) Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium):

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxie: $\text{PaO}_2 \leq 10\text{ kPa}$ ($\leq 75\text{ mmHg}$) bei Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33\text{ kPa}$ ($\leq 250\text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste kardiale oder pulmonale Vorerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0.5\text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinin auf mehr als das Doppelte des lokal üblichen Referenzbereiches.
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq 5\text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration von mehr als dem 1,5-fachen des lokal üblichen Referenzbereiches.

Zur Diagnostik einer Sepsis müssen das Kriterium I und mindestens zwei Kriterien aus II erfüllt werden. Eine schwere Sepsis wird diagnostiziert, wenn Kriterium I, mindestens zwei Kriterien aus II und mindestens ein Kriterium aus III vorliegen. Die Diagnosekriterien des septischen Schockes entsprechen denen einer schweren Sepsis mit dem zusätzlichen Zeichen einer arteriellen Hypoperfusion:

- wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg
- notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten.

Dabei besteht die Hypotonie trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären (Levy et al., 2003).

Obgleich welcher Definition führt das Gesamtbild, bestehend aus Vitalparametern, hämodynamischen Daten, Organfunktionen und Laborwerten, zur Diagnose der Sepsis. Insbesondere in der Früherkennung, bei beginnenden, schwach ausgeprägten Symptomen, wird der labormedizinischen Untersuchung der Akutphasenproteine eine Bedeutung beigemessen. Interleukin-6 gilt als Hauptvermittler der Akutphasenreaktion und steigt zuerst an und Procalcitonin dient als Parameter zur Differenzierung einer bakteriellen oder viralen Infektion. Daneben lassen Parameter wie Interleukin 8, C-reaktives Protein (CRP) und lipopolysaccharidbindendes Protein (LBP) den Verdacht eines systemisch entzündlichen Geschehens aufkommen. Desweiteren bilden im Verlauf abgenommene Entzündungsparameter die Effektivität therapeutischer Interventionen ab (Cho und Choi, 2014).

Im Rahmen der Therapie steht die Sanierung des Sepsisherdes im Vordergrund, um kausaltherapeutisch einzugreifen und eine Basis für eine erfolgreiche Behandlung zu schaffen. Es gilt, schnellstmöglich nach Diagnosestellung und Abnahme von entsprechenden Kulturen eine Therapie einzuleiten. Initial wird eine hochdosierte, kalkulierte Antibiotikatherapie gewählt, die anschließend mit Hilfe von Blutkulturen oder Abstrichen, gewonnen aus dem verdächtigen Infektionsherd, gezielt an Erreger und Resistenzlage angepasst wird. Das Antibiotikaregime sollte alle 48-72 Stunden anhand klinischer und mikrobiologischer Untersuchungen neu bewertet werden, um das Erregerspektrum zu verengen und das Risiko neuentstandener Resistenzen zu verringern (Dellinger et al., 2004; Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2010; Kumar et al., 2010; Taccone et al., 2010). Die Therapie der Sepsis erfordert eine intensivmedizinische Betreuung zur Überwachung der antibiotischen Therapie und zum Monitoring der Vitalparameter. Maßnahmen zur hämodynamischen Stabilisierung sind unerlässlich, therapeutisch kommen eine Volumensubstitution und positiv inotrope Substanzen zum Einsatz. Ebenso gehören eine Sicherstellung der Nierenfunktion und etwaige atemtherapeu-

tische Unterstützung zum Standardrepertoire der supportiven Sepsistherapie (Vincent et al., 2006).

3.4 Prävention von Wundheilungsstörungen

Aus den besprochenen Risikofaktoren, welche die Entstehung von Wundheilungsstörungen begünstigen, leiten sich Handlungsempfehlungen für die Vermeidung einer postoperativen sternalen Wundinfektion ab. Neben Maßnahmen zur Vermeidung und Reduzierung von Risikofaktoren besteht auch die Möglichkeit, über aktive infektionspräventive Konzepte den lokalen Wundheilungsprozess zu fördern und das entsprechende Wundbild positiv zu beeinflussen.

3.4.1 Präoperative Maßnahmen

Maßnahmen zur Vorbeugung einer postoperativen Wundheilungsstörung beginnen im Vorfeld der Operation mit der Optimierung bedingt beeinflussbarer, patienteneigener Risikofaktoren. Im Unterschied dazu sollten geeignete infektionspräventive Ansätze im Rahmen der präoperativen Vorbereitung umfassend genutzt werden, um patientenunabhängige Risikofaktoren zu beeinflussen.

Patientenassoziierte, nur bedingt beeinflussbare Risikofaktoren

Auf patienteneigene Faktoren wie Komorbiditäten und Verhaltensmuster ist die Einflussnahme begrenzt. Dennoch können sie ansatzweise über eine möglicherweise Erfolg versprechende Gewichtsreduktion, einen Nikotinverzicht, eine optimierte Blutzuckereinstellung sowie optimierte Medikamentenanpassung behoben werden.

Nikotinverzicht:

Rauchen beeinträchtigt die Mikrozirkulation im Gewebe und verzögert dadurch die primäre Wundheilung. Møller et al. zeigen, dass Raucher, die 6 bis 8 Wochen vor einem elektiven Eingriff den Tabakkonsum einstellen oder reduzieren, deutlich weniger postoperative Wundinfektionen im Operationsgebiet aufweisen (Møller et al., 2002). Lindström et al. fügen ihren Studien zufolge eine Rauchkarenz von 4 Wochen postoperativ hinzu (Lindström et al., 2008). Der aktuell vom CDC publizierte Leitfaden empfiehlt, mindestens 30 Tage vor einem elektiven Eingriff auf das Rauchen zu verzichten (Mangram, 2001).

Optimierung der Blutzuckereinstellung:

Langfristig wirkt sich Diabetes mellitus in mikro- und makroangiopathischen Schäden aus, die zur einer Minderdurchblutung des Gewebes führen. Folgeschwere Konsequenzen sind eine erschwerte Wundheilung sowie eine beeinträchtigte Abwehrfunktion mit erhöhtem Infek-

tionsrisiko (Malone et al., 2002; Kohli et al., 2003b). Auch bei kurzfristigen Phasen einer Hyperglykämie, wie sie im peri- oder postoperativen Verlauf auftreten können, kommt es zu einer gestörten Immunabwehr mit Folge einer Wundheilungsstörung (Gandhi et al., 2005; Swenne et al., 2005; Brown et al., 2006). Untersuchungen zufolge wirkt sich eine präoperativ optimierte Einstellung der Blutzuckerwerte (< 200 mg/dl) positiv auf das Immunsystem aus (Trick et al., 2000). Ebenso sollte eine peri- und postoperatives Monitoring des Blutzuckers mit kontinuierlicher intravenöser Insulin-Gabe bei Bedarf erfolgen (Kramer et al., 2008; Rogers und Zinner, 2009).

Screening auf MRSA und Sanierung

Tritt eine Infektion mit einem virulenten Methicillin-resistenten Staphylokokkus-Keim (MRSA) nach einer herzchirurgischen Operation auf, steigt die Mortalitätsrate signifikant (Mastoraki et al., 2008). Staphylokokkus aureus stellt in mikrobiologischen Befunden den am häufigsten auftretenden Keim in infizierten Wunden dar, die Kolonisation der Nasenflora durch diesen fakultativ pathogenen Erreger ist eine nicht zu unterschätzende Einflussgröße bei der Entstehung von Weichteil- und Knocheninfektionen (von Eiff et al., 2001).

Standardbehandlung zur Eradikation des Staphylokokkus aureus ist die topische Anwendung von Mupirocin-Salbe, die in einer 5-7-tägigen Therapie auf die Nasenschleimhaut aufgetragen wird (Boyce, 2001; Wertheim et al., 2005; Robert Koch-Institut, 2016). Bei einer Zunahme des relativen Anteils positiver MRSA-Befunde (65 %) an der S.-aureus-Besiedlung in sternalen Defekthöhlen sehen Lin et al. in einer prophylaktischen Muporingabe die Möglichkeit, eine postoperative Staphylokokkeninfektion vorzubeugen.

Daneben trägt ein mikrobiologisches MRSA-Screening zur Reduktion von MRSA-Infektionen bei und stellt darüberhinaus eine kosteneffiziente Methode dar (Lin et al., 2003b). Die gegenwärtige Studienlage ist uneindeutig und argumentiert für und wider einen infektionspräventiven Wert eines aktiven Screenings auf MRSA und einer Sanierung von nasalen MRSA-Trägern in der Kardiochirurgie (Cimochowski et al., 2001; Nicholson und Huesman, 2006; Jabbour et al., 2010): Ein systematisches Review und eine Metaanalyse von Kallen et al. demonstrieren eine 45 %-Reduktion von Wundinfektionen bei kardiochirurgischen Patienten mit positiv getesteter Staphylokokken aureus-Trägerschaft, die im Vorfeld eine Eradikationstherapie erhalten haben (Kallen et al., 2005). Carrier et al. und Mastoraki et al. diskutieren, dass auch die Besiedelung des Operationsteams mit methicillinresistenten Staphylokokken einen prädisponierenden Faktor darstellt. Dementsprechend schlagen sie eine Eradikationsbehandlung bei MRSA-positiv getesteten OP-Personal sowie bei Patienten mit Trägerschaft vor (Carrier et al., 2002; Mastoraki et al., 2008b) Indessen detektieren Konvalinka et al. in ihren Studien keine Reduktion sternaler Infektionen durch einen präoperativen Mupirocin-Einsatz (Konvalinka et al., 2006). Bei herzchirurgischen Eingriffen spricht das Robert-Koch-

Institut nur bedingt eine Empfehlung für eine Behandlung mit Mupirocin aus. Die Gesellschaft für Thoraxchirurgie hingegen empfiehlt in ihrem evidenzbasierten Leitfaden zu Antibiotikaprophylaxe in der Kardiochirurgie eine routinemäßige MRSA-Dekolonisationstherapie bei allen Patienten, die keinen negativen Staphylokokkus aureus Nachweis vorbringen können (Engelman et al., 2007a).

Behandlung der Patientenhaut

Präoperative Haarentfernung:

Vor der Operation ist eine Enthaarung des Operationsgebietes angezeigt. Allerdings führt eine mechanische Haarentfernung über eine Rasur zu mikroskopisch nachgewiesenen Hautläsionen, die als Eintrittspforte für eindringende fremde, aber auch hauteigene Keime dient und diesen folglich eine bakterielle Streuung ermöglicht. Das Risiko für eine Wundinfektion nach mechanischer Haarentfernung steigt.

Infolgedessen wird eine mildere Form der Enthaarung bevorzugt, bei der die Haare chemisch entfernt oder oberflächlich über dem Hautniveau gekürzt werden. Hier bietet sich an, am Abend vor der OP eine Enthaarungscreme anzuwenden oder am OP-Tag selbst eine elektrische Haarschneidemaschine zu verwenden. Ist eine Haarentfernung nötig, so sollte diese mit Hilfe eines Epiliergerätes und unmittelbar vor dem operativen Eingriff durchgeführt werden (Orsi et al., 2005; Tanner et al., 2011).

Reinigung der Patientenhaut:

Vor der OP wird eine Reinigung und Entfernung von Schmutzpartikeln im OP-Areal empfohlen. Uneinigkeit besteht in Studienergebnissen hingegen hinsichtlich der Fragestellung, ob eine präoperative Ganzkörperreinigung über das übliche Maß der Körperhygiene hinausgehend, zu einer Keimlastreduktion führt: Eine umfassende Reinigung durch Duschen und Auftragen eines Desinfektionsmittels vermag die Freisetzung von Mikroorganismen während der Operation herabzusetzen und das Risiko einer Wundinfektion zu vermindern. So sprechen Robicsek et al. eine Empfehlung für eine Körperdusche mit dem Antiseptikum Chlorhexidin einen Tag präoperativ aus (Robicsek, 2000c). Webster et al. dagegen kommen in ihrem Review zum Schluss, dass kein weiterer Nutzen in einer ausführlichen antiseptischen Wäsche liegt (Webster und Osborne, 2007). Eine Erklärung für diesen Sachverhalt geben Kühme et al. in ihrer Studie, in der sie bei herzchirurgisch operierten Patienten eine quantitative Zählung der Mikroorganismen in subkutanem sternalen Gewebe und in der umliegenden Haut durchführen. Zu 89 % ist das subkutane sternale Gewebe und zu 98 % die umgebende Haut mit hauptsächlich Koagulase-negativen Staphylokokken besiedelt. Nach der Auffassung von Kühme und Kollegen vermindert eine präoperative Chlorhexidin-Behandlung nicht die Freisetzung von Mikroorganismen während einer Operation. Mögliche Gründe hierfür

liegen in der stetigen Sekretionsleistung von Schweißdrüsen und der ständigen Regeneration epithelialer Zellen (Kühme et al., 2007).

Chirurgische Händedesinfektion und sachgerechte Schutzkleidung des OP-Teams

Chirurgische Händedesinfektion:

Zu den wichtigsten präventiven hygienischen Maßnahmen gehört die chirurgische Händedesinfektion, die zur deutlichen Reduzierung der transienten und residenten Keimbesiedlung der Hautflora beiträgt. Dadurch wird das Risiko einer möglichen Infizierung des Patienten während des operativen Eingriffes entscheidend verringert. Das CDC schlägt in seinen Behandlungsempfehlungen eine Händedesinfektion mit auf Alkohol basierenden Lösungen vor (Kampf und Kramer, 2004a). Die chirurgische Händedesinfektion wird vom OP-Personal, vom instrumentierenden Pflegepersonal sowie den beteiligten Ärzten durchgeführt. Voraussetzung zur Durchführung einer angemessenen Händedesinfektion bilden gepflegte Hände mit einem intakten Hautbild und kultivierten Nägeln. Dazu zählen möglichst rund geschnittene Fingernägel sowie das Ablegen von Schmuckstücken oder der Verzicht auf künstliche Fingernägel (Hedderwick et al., 2000; McNeil et al., 2001). Eine Waschphase vor der eigentlichen Desinfektion wird bei optisch sauberen Händen als nicht erforderlich betrachtet. In einigen Studien wird sogar von einem Anstieg der Erregerzahl auf der Haut anstelle einer Reduktion berichtet. Vor allem die Benutzung von Bürsten kann zu Hautirritationen und Aufschürfungen führen und in einer erhöhten Keimübertragung resultieren (Messina et al., 2008; Widmer et al., 2010).

Ein zweckmäßig entwickeltes Einreibeverfahren beschreibt die korrekte Durchführung der Händedesinfektion in drei aufeinanderfolgenden Schritten und soll somit die Handhabung erleichtern und das Ergebnis verbessern. Bei der Händedesinfektion werden alle Hautareale vom Ellenbogen bis zu den Fingerendgliedern mit der vorgeschriebenen Einwirkzeit benetzt. Dabei ist darauf zu achten, dass schlecht zugängliche Partien wie die Fingerzwischenräume, Nagelfalze und Fingerkuppen nicht ausgespart werden („Arbeitskreis Krankenhaus- & Praxishygiene“ der AWMF, 2015).

Sachgerechte Schutz- und Bereichskleidung des OP-Teams:

Vor Betreten der OP-Abteilung ist das Personal aufgerufen, in der Personalschleuse seine Kleidung inklusive der Schuhe abzulegen und gegen eine keimarme Bereichskleidung einzutauschen. Zu der Bereichskleidung, die sich in den einzelnen Funktionsbereichen farblich absetzt, zählen Kasak mit Hose, thermisch desinfizierbare Schuhe, Haube und Mund-Nasenschutz. Diese Bereichskleidung hat die Aufgabe, den Träger zu schützen, zudem soll sie die Verschleppung von nosokomialen Mikroorganismen und die Keimübertragung auf den Patienten verhindern. Bei Tätigkeiten, die einen unmittelbaren Kontakt zum Patienten bedingen,

wie operative Interventionen, wird eine zusätzliche Schutzkleidung angelegt. Diese besteht aus einem sterilen OP-Kittel und sterilen Einmalhandschuhen. Tritt im Rahmen der Operation unbemerkt eine Perforation der Handschuhe auf, kann diese zu einer Wundkontamination durch Hautkeime des OP-Personals führen. Daher wird bei länger dauernden Operationen ein Handschuhwechsel oder das Tragen von zwei Paar Handschuhen empfohlen (Mischke et al., 2014).

Studien untersuchen, inwieweit von verschiedenen verwendeten OP-Materialien, wie Einweg- bzw. aus Baumwolle gefertigten Mehrweg-OP-Mänteln, durch Erregermigration ein infektionsbegünstigender Einfluss ausgeht. Es zeigt sich eine signifikant höhere Wundinfektionsrate bei OP-Bekleidung aus klassischem Baumwollmaterial. Bestehen letztere aus einem erregerdichten impermeablem Mischtextil, Baumwolle und Polyester, wird kein Unterschied zwischen Einweg- und Mehrwegmaterialien festgestellt (Verkkala et al., 1998a; Rutala und Weber, 2001).

Der Mund-Nasen-Schutz unterbindet die Übertragung von Krankheitserregern durch Aerosole aus dem Nasen-Rachen-Raum des Trägers. Daneben bietet er dem Träger Schutz vor vermeidlichen Spritzern von Körperflüssigkeit. Autoren wie Herwaldt et al. und Wand et al. verweisen auf das Infektionsspotential von nasopharyngeal angesiedelten A-Streptokokken und S. aureus, die in ihren Studien nachweislich vom OP-Personal auf Patienten übertragen worden sind (Wang et al., 2001; Herwaldt, 2003).

Antiseptik und Abdeckung des OP-Feldes

Im Operationssaal wird vor der Operationsfeldabdeckung eine ausführliche Hautdesinfektion unter aseptischen Bedingungen des Operationsgebietes vorgenommen, um eine Verschleppung von auf der Haut vorhandenen Mikroorganismen in die Tiefe der Operationswunde zu verhindern. Für die präoperative Hautantiseptik werden hauptsächlich alkoholbasierte und Polyvinylpyrrolidon-Jodin-Präparate in flüssiger Form verwendet, wobei sich die Einwirkzeit nach geprüften und produktspezifischen Herstellerangaben richtet (Robert Koch-Institut, 2007a). Nach erfolgter Hautdesinfektion wird die Umgebung des Operationsfeldes mit sterilen Tüchern abgedeckt. Auf diese Weise soll abgewendet werden, dass der Operateur Kontakt mit unsterilen Körperteilen hat und eine Keimübertragung von unsterilen Bereichen zum Operationsbereich stattfindet. Diskussionen zu wiederverwertbaren OP-Tüchern und Materialien werden gleichermaßen wie bei der bereits erwähnten Debatte zur OP-Bekleidung geführt. Verkkala et al. führen bei kardiochirurgischen Patienten eine in 30 cm Abstand zum Sternum entfernte, intraoperative Zählung bakterieller und anderweitiger Schmutzpartikel durch. Darüber hinaus nehmen sie Blutkulturen und Wundabstriche ab. In ihren Studienergebnissen berichten sie über eine signifikante Verminderung der Erregeranzahl in der Wunde bei Verwendung von erregerundurchlässigen Abdeckungen (Verkkala et al., 1998b).

Heutzutage finden als Abdeckmaterialien so genannte Klebe- bzw. Inzisionsfolien Verwendung. Der Gebrauch dieser Klebefolien zur Abdeckung des Operationsfeldes ist nicht nachteilig, bietet aber auch keine hygienischen Vorteile und wird daher als überflüssig und kostenintensiv beschrieben (Overcash, 2012).

3.4.2 Perioperative Maßnahmen

Durch die Einhaltung medikamentöser Interventionen und protektiver Verhaltensweisen sowie den Gebrauch materieller Utensilien lässt sich die Zahl der postoperativen Wundheilungsstörungen suffizient reduzieren.

Antibiotikaprophylaxe

Die prophylaktische Gabe eines Antibiotikums ist bei kardiochirurgischen Eingriffen ein Standard zur Vorbeugung von Wundinfektionen (El Oakley und Wright, 1996c; Friberg et al., 2007b). Dabei werden vor allem Cephalosporine der Gruppe 1 und 2 empfohlen bzw. bei Unverträglichkeit Vancomycin oder Teicoplanin (Robicsek, 2000d; Källman und Friberg, 2007; Bryan und Yarbrough, 2013b).

Nach aktuellen Leitfäden zur Antibiotikaprophylaxe in der Kardiochirurgie der „Society of Thoracic Surgeons“ wird die Antibiose 60 Minuten vor OP-Schnitt angesetzt, gefolgt von weiteren Gaben in 8-stündigem Abstand, die bis zu 48 Stunden nach der Operation intravenös verabreicht werden (Edwards et al., 2006; Engelman et al., 2007b). Ziel der antibiotischen Mehrfachapplikation ist es, einen adäquaten Antibiotikaspiegel im Blutserum sowie im Gewebe für den Zeitraum der OP und für das unmittelbar daran anschließende postoperative Zeitfenster zu erreichen (Bryan und Yarbrough, 2013c). Die Zeitspanne, in welchem die antibakteriell wirkende Prophylaxe ihre effizienteste Wirksamkeit entfaltet, liegt zwischen einer Stunde vor bis 2 Stunden nach Beginn des operativen Eingriffs (Caffarelli et al., 2006). Aus Studien im Jahr 2001 geht hervor, dass eine intraoperative und erneut verabreichte Gabe bei kardiochirurgischen Operationen, die nicht über 4 Stunden andauern, die Wundinfektionsrate um 16 % mindern. Als Konsequenz schlagen die Autoren vor, im OP-Saal automatische Warnsysteme einzuführen, die an eine weitere notwendige Antibiotikadosis nach Überschreiten eines festgelegten Zeitfensters erinnern, indirekt die Compliance des OP-Personals erhöhen und somit eine stabile Antibiotikumkonzentration für den Patienten gewährleisten (Zanetti et al., 2001; Zanetti et al., 2003). Hingegen sieht das Robert Koch-Institut in seinen Empfehlungen von einer Gabe, die über die OP-Zeit hinausgeht, in Anbetracht einer Selektion und Resistenzentwicklung sowie möglicher Nebenwirkungen ab (Robert Koch-Institut, 2007b).

Eine Schwierigkeit liegt darin, eine suffiziente therapeutische Antibiotikumkonzentration bei adipösen Patienten aufrecht zu erhalten (Edmiston et al., 2004). Als Maßnahme wird eine

gewichtsadaptierte Antibiotikungabe beschrieben, mit der eine Reduktion des Auftretens einer sternalen Wundinfektion erreicht werden konnte (Milano et al., 1995d; Grando et al., 2005).

Asepsis und OP-Technik

Zum Schutz vor intraoperativen Infektionen sind grundlegende Regeln der Asepsis und elementare Prinzipien einer sterilen OP-Führung konsequent von allen Teilnehmern mit direktem Bezug zum OP-Feld einzuhalten.

Grundlagen eines aseptischen Arbeitsfeldes bilden sterile, ordnungsgemäß aufbereitete OP-Instrumente und -Geräte sowie Medizinprodukte. Neben der Nutzung von sterilen Arbeitsmitteln ist ein generell aseptisches Verhalten im OP-Saal und eine sterile Arbeitsweise beim Verabreichen von Medikamenten sowie bei der operativen Schnittführung unerlässlich. Intraoperativ ist es von Bedeutung, atraumatisch zu operieren, bei der Nahttechnik Gewebeschicht für Gewebeschicht zusammenstehend zu verknüpfen und eine sorgsame Blutstillung vorzunehmen. Gewebetraumata, Blutungen und Fremdmaterialien inklusive Nahtmaterial und Prothesen bilden einen Nährboden für entzündliche Geschehen (Gummert et al., 2002f; Robinson et al., 2007b). Daneben begünstigen lange Operationszeiten die Entstehung von Wundinfektionen und sollten daher vermieden werden (Russo und Spelman, 2002c; Fowler et al., 2005a; Simsek Yavuz et al., 2006a; Ueno et al., 2006).

Bezüglich präventiver Maßnahmen bei der OP-Technik eröffnet sich ein weit diskutiertes Forschungsgebiet, in dem viele Fragen aufgeworfen werden: Eine stabile Osteosynthese nach medianer Sternotomie und eine akkurate Weichteildeckung ist maßgeblich für einen komplikationslosen Wundheilprozess. Die Drahtosteosynthese gilt allgemein als Standardverfahren. Darüber hinaus werden insbesondere bei Risikopatienten modifizierte Verdrahtungsverfahren oder alternativ stabilisierende Plattenosteosynthesen angewendet (Song et al., 2004; Alhalawani und Towler, 2013; Nazerali et al., 2014).

In einer groß angelegten Studie untersuchen Friberg et al. den Zusammenhang zwischen der Anzahl verwendeter Drahtcerclagen und dem Auftreten einer Wundheilungsstörung. Die erste Untersuchungsgruppe wird mit sechs oder weniger Cerclagen, die zweite Untersuchungsgruppe mit sieben oder mehr Cerclagen zur Stabilisierung des Sternums versorgt. Die Ergebnisse (4,2 % vs. 0,4 %) zeigen eine deutlich verminderte Inzidenz für Wundheilungsstörungen bei Verwendung von einer größeren Anzahl an Drähten (Friberg et al., 2006a). Karabay et al. konzentrieren sich hingegen in ihren Studien auf die Nahttechnik und stellen fest, dass eine transkutan geführte Nahttechnik bessere Ergebnisse liefert als eine intrakutane Nahttechnik: Obgleich das kosmetische Resultat gleich ist, sind das Auftreten von sternalen Wundinfektionen und die postoperative stationäre Aufenthaltsdauer bei transkutan gewählter Naht signifikant niedriger (Karabay et al., 2005).

Grauhan et al. führen einen speziellen Hautverschluss mittels Rückstichnaht nach Donati bei risikobehafteten adipösen Patienten durch. Laut den Autoren neigen Adipositas-Patienten zu unter Zugkräften stehenden Wundnähten, hierbei ermöglicht die Donati-Naht eine präzisere Adaption der Wundränder und führt zu einer Reduktion des Auftretens von sternalen Wundinfektionen (Grauhan et al., 2010).

Daneben werden neben dem klassischen medianen Zugangsweg alternative Zugänge für einen kardiochirurgisch vorzunehmenden Eingriff diskutiert. Bisher erkennen die Autoren Farhat et al. in einem minimal-invasiven Verfahren noch keinen infektionspräventiven Vorteil (Farhat et al., 2004). Steht eine partielle Thorakotomie oder ein lateraler Zugang zur Verfügung, so ist diese der medianen Sternnumeroöffnung vorzuziehen. In den Studien von Gummert et al. beträgt die Inzidenz, an einer Wundheilungsstörung zu erkranken 1,4 %, wobei keine Wundheilungsstörungen in den Gruppen der partiellen Thorakotomie und des lateralen Zugangsweges verzeichnet wurden (Gummert et al., 2002g).

Umstritten ist das Meinungsbild bezüglich der Freilegungstechnik eines Gefäßtransplantates bei koronaren Bypass-Operationen. Hier stehen sich die Verfahrensmuster einer kompletten Freilegung „Skeletonisierung“ und einer bedingten Freilegung mit Erhalt eines Gefäßstils „pedicled harvesting“ gegenüber (Cotogni et al., 2015b). Peterson et al. arbeiten heraus, dass die Skeletonisierung als Erntetechnik die Inzidenz von tiefen Wundheilungsstörungen - vor allem bei diabetischen und adipösen Patienten - stark reduziert, weil durch Bewahrung von Kollateralgefäßen und inneren Thoraxvenen ein besserer sternaler Blutfluss gewährt wird (Peterson et al., 2003). Kardiochirurgen wenden die risikobehaftete Skeletonisierungsmethode jedoch mit Zögern an, da es leicht zu Schäden am präparierten Bypassgefäß kommen kann (Saso et al., 2010). Weitere Bedenken liegen in einer notwendigen Dosisanpassung der Antibiotikaphylaxe. Studien von Andreas et al. zufolge vermindert die Gefäßverlegung in Bypass-Operationen das Eindringen von Antibiotika in das prästernale Gewebe (Andreas et al., 2013).

Hypothermie

Die Körpertemperatur sollte während der Operation normotherm gehalten werden, da eine Hypothermie den Wundheilungsprozess beeinträchtigt. Thrombozytenfunktion, Gerinnungsaktivität und Phagozytoseleistung sind bei herunterreguliertem Temperaturhaushalt herabgesetzt. Folglich steigt das Risiko für die Entstehung einer postoperativen Wundheilungsstörung. Um ein intraoperatives Auskühlen des Körpers zu vermeiden, wird sich spezieller Wärmedecken und eines beheizbaren OP-Tischs bedient (Kurz, 2008; Hachenberg et al., 2010a).

Drainagen

Drainagen dienen zur Ableitung von Wundsekret, Blut und Eiter aus der OP-Wunde. Als Fremdkörper stellen sie einen infektionsbegünstigenden Risikofaktor dar und bieten Erregern einen Zugangsweg in die Operationswunde. Dabei stehen die Liegedauer, die Art der Anlage und das Wirkprinzip des ableitenden Drainagesystems im Zusammenhang mit der Entstehung einer postoperativen Wundinfektion. Bei offenen Drainagesystemen besteht ein höheres Infektionsrisiko als bei bedingt geschlossenen oder geschlossenen Systemen. Die verschiedenen Systeme werden in der Literatur konträr bewertet (Blanchard et al., 1995; Saleh et al., 2002b; Vos et al., 2014). Jedoch sind nach Empfehlungen des Robert Koch-Institutes offene Drainageformen zu vermeiden. Darüber hinaus ist zu beachten, dass Drainagen nur bei klarer Indikation eingesetzt werden und so früh wie möglich zu entfernen sind. Weiterhin soll für die Anlage eine separate Position gewählt und der Drain nicht über die Operationswunde gelegt werden (Robert Koch-Institut, 2007c; Engelke und Oldhafer, 2010a).

3.4.3 Postoperative Maßnahmen

In der Vorbeugung von Wundinfektionen schließen sich unmittelbar nach der Operation, auf der Intensivstation und in Folge auf der Pflegestation sowie der Rehabilitationseinrichtung unausweichlich die Krankenpflege, der Standard der Wundversorgung und die Überwachung der Wundheilung an.

Wundversorgung

Die Qualität der postoperativen Wundversorgung spiegelt sich in der krankenhausinternen Organisation für Wundheilmanagement wider. Ist ein gesicherter Standard der Wundversorgung gewährleistet und gehen Wundheilbetreuung auf Intensivstation und nachfolgend auf der Normalstation fließend ineinander über, so schlägt sich dieses in einer niedrigen Wundinfektionsrate nieder. Ebenso tragen eine reibungslose Übergabe im Personal bzw. eine Einzelbetreuung des Patienten durch lediglich eine Pflegekraft und eine konsequente Wunddokumentation dazu bei (Young und Khadaroo, 2014).

Die fachgerechte Wundversorgung fällt vor allem dem Pflegepersonal zu und sollte zwei Tage postoperativ mit einem ersten Verbandswechsel aufgenommen werden, sofern keine vom Wundheilprozess abweichende Auffälligkeit ein vorzeitiges Handeln erfordert. Ein zu häufiger Verbandswechsel ist wegen der damit verbundenen denkbaren Gefahr einer Keimkontamination zu vermeiden. Generell ist ein aseptisches Vorgehen bei Wundinspektion und -versorgung zu beachten. Als primäre postoperative Wundaufgabe dienen meist Baumwollkompressen und semipermeable Folien, welche die Wunde schützend vor Verunreinigungen und vor mutmaßlich einwandernden Erregern abdecken. Zudem bewahrt ein Verband das

Wundgebiet vor mechanischen Belastungen und fixiert dieses. Nahtmaterial sowie Drainagen sind unter aseptischen Bedingungen zu entfernen. Abschließend werden zum Zeitpunkt der Entlassung die Wundverhältnisse zur Qualitätssicherung dokumentiert (Mangram et al., 1999).

Im Wundbild auffällige, infizierte und/oder Sekret absondernde Wunden werden gesondert versorgt. Hier ist eine antiseptische Wundversorgung mit differenzierten Wirkstoffen, die sich an den jeweiligen Wundverhältnissen orientiert, indiziert. Faktoren wie die gestellte OP-Indikation, das zu erwartende Keimspektrum, die Resistenzlage und die Lokalisation und Beschaffenheit der Wunde sowie die lokale bzw. systemische Verträglichkeit spielen eine Rolle bei der Auswahl des antimikrobiellen Agens (Lippert und Assadian, 2006b). Welches Antiseptikum für die antiinfektive Sanierung einer Wundinfektion am geeignetsten erscheint, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Ein mikrobiozider Effekt wird heute weitestgehend von drei Antiseptika erfüllt, darunter befinden sich Polihexanid, Octenidindihydrochlorid, PVP-Iod (Cooper, 2007; Hübner und Kramer, 2010; Vermeulen et al., 2010; Daeschlein, 2013). Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Wundantiseptika, ihrer Eigenschaften und Indikationen geben Kramer et al. in ihren publizierten Konsensusempfehlungen Teil 1 und 2 (Kramer A. et al., 2004; Kramer A. et al., 2005).

Surveillance

Die Kontrolle postoperativer Wundinfektionen einschließlich der Rückmeldung der Daten an das beteiligte Personal, Chirurgen sowie Pflegekräfte bilden wesentliche Bausteine beim internen Qualitätsmanagement und können die Wundinfektionsrate senken. Hierfür steht das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) zur Verfügung, welches in Deutschland durch das Infektionsschutzgesetz verbindlich gefordert wird und ein spezielles Modul zur Erfassung und Bewertung postoperativer Wundinfektionen anbietet. Seit Gründung und Einführung des Surveillancesystems vor 10 Jahren kann ein 20-30 % Rückgang postoperativ aufgetretener Infektionen im Operationsgebiet festgehalten werden (Geffers et al., 2000; Gastmeier et al., 2008).

Im Fachgebiet der Kardiochirurgie verzeichnen Seger et al. eine geminderte Wundinfektionsrate von 8,9 % auf 3,9 % durch Umsetzung eines Programmes zur krankenhauses internen Qualitätssicherung. Nach Segers et al. trägt neben der Arbeitsweise des medizinischen Personals die Mitarbeit des Patienten zu einem verbesserten Ergebnis der Wundheilung bei, sobald der Patient selbst oder ein Angehöriger für ein mögliches Auftreten einer Wundinfektion sensibilisiert und im Erkennen früher Infektionszeichen geschult werden (Segers et al., 2006).

Weitere zur externen und internen Qualitätssicherung beitragende Systeme und Modelle in Deutschland sind die DIN EN ISO 9000 ff., das European Foundation of Quality Manage-

ment (EFQM) und die Kooperation für Transparenz und Qualität im Krankenhaus (KTQ). Gemeinsame Zielrichtung der verschiedenen Qualitätsmanagementsysteme ist es, die Qualität der medizinischen Versorgung begründbar, transparent und nachvollziehbar zu machen und damit dauerhaft sicherzustellen und langfristig zu verbessern (Heuser und Schreiber, 2005).

3.4.4 Genta-Coll resorb[®] zur Prävention von Wundheilungsstörungen bei medianer Sternotomie

Genta-Coll resorb[®] ist der Name für ein Medizinprodukt der Firma „RESORBA Wundversorgung GmbH + Co.KG“, das sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt: einem resorbierbaren, equinen Kollagenschwamm, der blutstillend wirkt und zusätzlich Gentamicin als lokal wirksamen Antibiotikumschutz enthält (RESORBA Medical GmbH, Nürnberg, Germany, 2009).

Die Besonderheit liegt in der topischen Anwendung des Antibiotikums. Der zugrundeliegende Gedanke ist, das Antibiotikum direkt an seinen spezifischen Wirkort zu bringen. Zum einen ist in kompromittierten Wundgebieten mit eingeschränkter Vaskularisation und in abgeschlossenen Wundhöhlen der intravenöse Zugang häufig begrenzt und somit gering effizient. Zum anderen werden bei lokaler Applikation höhere Wirkstoffspiegel am Ort des Bedarfes erzielt. Die dabei erreichbaren Konzentrationen werden bei systemischer Gabe meist durch das konsekutive Auftreten von Nebenwirkungen ausgeschlossen. Eine zum Teil nicht ausreichende Antibiotikakonzentration bietet eine Angriffsfläche für Erreger, sich ungehindert auszubreiten. Insbesondere bei Vorliegen einer Mediastinitis wirken sich prädisponierende Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Adipositas durch ihren maßgeblichen Einfluss auf die lokale Durchblutungssituation und das Immunsystem nachteilig aus und erschweren den physiologischen Wundheilprozess (Ruszczak und Friess, 2003a; Skhirtladze et al., 2006; Griffis et al., 2009; Percival und Cutting, 2009; Varga et al., 2014a).

Allgemein eignet sich in der Chirurgie das wirkstoffhaltige Kollagenimplantat zur prophylaktischen Anwendung bei Defekt- sowie anderweitigen Resthöhlen, die in Körperregionen mit hohem Infektionsrisiko lokalisiert sind. In der septischen und aseptischen Chirurgie wird der Resorba zudem in sauberen, sauber kontaminierten und kontaminierten Wundhöhlen eingesetzt (RESORBA Medical GmbH, Nürnberg, Germany, 2009). Eine lokale Verabreichung von Gentamicin kommt in verschiedenen operativen Fachgebieten bei der chirurgischen Wundversorgung zum Einsatz. Es gibt klinische Erfahrungen in der Orthopädie (Hanssen und Spangehl, 2004), Traumatologie (Chia et al., 2014), Viszeralchirurgie (Rutten und Nijhuis, 1997; Nelson et al., 2014; Musters et al., 2015) sowie Herz- und Thoraxchirurgie. Erste Anwendung findet im kardiochirurgischen Bereich im Jahr 1995 statt. Leyh et al. greifen erstmalig in der Kardiochirurgie den Grundgedanken eines Antibiotika-Dilution-Systemes auf und

adaptieren dieses für die Behandlung der Mediastinitis. Als Trägerstoff dient Kollagen, das mit Gentamicin versetzt ist und schließlich als Gentamicin-Kollagen-Schwamm in die sternale Defekthöhle eingesetzt wird (Leyh et al., 1999a).

Neben dem therapeutischen Einsatz wird ein präventiver Ansatz verfolgt, der den intraoperativen Keimeintrag reduzieren könnte und zu einem beschwerdefreien und komplikationslosen Wundverschluss führen sollte. Durch die routinemäßige Einlage in das operative Wundgebiet könnte die Inzidenz der Poststernotomie-Mediastinitis gesenkt werden.

Zusammensetzung, Wirkungsprinzip und Erregerspektrum

Als Ausgangsmaterial für den mit Gentamicinsulfat imprägnierten Schwamm dient Kollagen, das aus Pferdesehnen gewonnen wird. Dieses Trägermaterial wird biologisch vollständig abgebaut, die Kollagenfibrillen werden durch körpereigene Enzyme metabolisiert und sukzessiv aufgelöst. Nach wenigen Wochen sind nur noch Reste des Schwammes vorhanden. Damit ist ein weiterer Eingriff zur Entfernung des Materials nicht notwendig (Stemberger et al., 1997a).

Kollagen als Trägermatrix für das Antibiotikum erweist sich aufgrund diverser Eigenschaften als günstig (Ruszczak und Friess, 2003b; Chattopadhyay und Raines, 2014):

- biokompatibel
- biodegradierbar
- form- und komprimierbar
- osteokonduktiv
- angiokonduktiv
- pH-stabil
- nicht antigen
- generiert gute Freisetzungskinetik für Antibiotika

Bei dem operativen Eingriff am Sternum wird ein länglich geformter Schwamm retrosternal über das Perikard gelegt. Durch die Komprimierbarkeit ist die abschließende Sternumverdrahtung ohne Probleme möglich.

Der Einsatz von Genta-Coll resorb[®] folgt einem dualen Wirkungsprinzip, das einerseits durch das Kollagengerüst induziert auf eine effektive Hämostase und Förderung der Wundheilung abzielt, andererseits über das enthaltene Antibiotikum einen Schutz vor bakterieller Kontamination bietet.

Eine lokale Blutstillung wird durch die günstigen physikalischen Oberflächeneigenschaften des Kollagens hervorgerufen. Bei Blutkontakt führt Kollagen zu einer Thrombozytenaggregation. Auf der Kollagenmatrix lagern sich in großer Zahl Thrombozyten ab und setzen dabei

den Gerinnungsfaktor Thrombin frei. Dieser bewirkt zusammen mit den Plasmafaktoren die Fibrinbildung. Durch die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade ist die Blutungszeit verkürzt und der Blutverlust vermindert. Daneben spielt die Beschaffenheit des Schwammes eine Rolle. Dieser entzieht neben Flüssigkeit abgestoßene Wundpartikel, eventuell vorhandene Bakterien sowie Fibrinbeläge und unterstützt auf mechanische Art die Blutstillung und fördert eine saubere Wundheilung (Ruszczak und Friess, 2003c; Stemberger et al., 1997b).

Neben der hämostyptischen Wirkung entfaltet sich zeitgleich die antibiotische Wirkungskomponente. Kontinuierlich setzt der Kollagenschwamm Antibiotikum in das Wundbett frei und ist dazu vorgesehen das OP-Areal vor einer möglichen Kontamination durch Wundkeime zu schützen. Parallel zum Resorptionsprozess der kollagenen Trägermatrix erfolgt eine protrahierte Freisetzung des inkorporierten Gentamicins, so dass eine langanhaltende pharmakokinetische Wirkung gegeben ist (Radu et al., 2002; Varga et al., 2014b).

Gentamicin ist ein bakterizid wirkendes Breitspektrum-Antibiotikum, das zur Wirkstoffgruppe der Aminoglykoside gehört. Die antimikrobielle Wirkung setzt an der 30S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms an. Durch Hemmung der Translationseinheit resultiert eine veränderte mRNA, so dass fehlerhafte Proteine synthetisiert werden und zu einem Aufbau einer defekten, bakteriellen Zellmembran führen (Begg und Barclay, 1995; Eklund et al., 2005a). Gentamicin wirkt vor allem bei gramnegativen Erregern und deckt darüber hinaus grampositive Erreger ab. Darunter sind auch infektionsbegünstigende, der Hautflora angehörende Keime, wie *Staphylokokkus aureus* und koagulase-negativen *Staphylokokken* vertreten (Karlowsky et al., 2004; Friberg et al., 2005a; Bratzler et al., 2013).

Die Gabe von Gentamicin kann systemisch wie auch lokal erfolgen, wobei bei topischer Applikation eine höhere Wirkstoffkonzentration am Einsatzort erreicht wird (Leyh et al., 1999b; Friberg et al., 2003a). Dieses führt zu einer erhöhten Bakterizidie und demzufolge besserer Wirksamkeit. Erreger, die sich häufig als resistent gegenüber der Antibiotika-Substanzklasse erweisen, sind bei höherem Wirkspiegel des Antibiotikums sensibel. Zudem werden auch bei einer geringen Aminoglykosid-Konzentration, unter die minimale Hemmstoffkonzentration, eine fortdauernde antibakterielle Wirkung beschrieben. Dieses wird als „postantibiotischer Effekt“ definiert (Ruszczak und Friess, 2003d). Bei topischer Anwendung wird auch eine geringere Neigung zu Resistenzentwicklungen diskutiert (Friberg et al., 2009a). Über eine ausschließlich lokale Gabe wird kein toxischer Plasmaspiegel im Gesamtorganismus erreicht und Nebenwirkungen wie Nephro- und Ototoxizität, wie sie bei systemischer Gabe bekannt sind, treten weniger häufig auf (Aran et al., 1999; Friberg et al., 2003b; Ruszczak und Friess, 2003e). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Aminoglykosid-Antibiotika, sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Friberg et al., 2003c; Friberg et al., 2005b; Creanor et al., 2012).

Die vorliegende Arbeit macht sich die beschriebenen Eigenschaften von Gentamicin und der Kollagenmatrix zunutze und untersucht die Wirksamkeit von Genta-coll resorb[®] in der infekti-onspräventiven Anwendung in der Kardiochirurgie.

Dosierung und Art der Anwendung

In Abhängigkeit von der Größe des Wundgebietes und von dem Körpergewicht des Patienten stehen verschieden große Schwammeinlagen mit jeweiliger antibiotischer Gentamicinba-senmenge zur Verfügung. Die Applikation von bis zu fünf Implantaten ist möglich. Bei kleineren Defekten wird der Schwamm entsprechend zugeschnitten. Eine Verwendung in Kombi-nation mit Fibrinklebern ist ebenfalls möglich.

In dieser Studie wird standardmäßig ein mit 130 mg Gentamicinsulfat versehener Kollagen-schwamm der Größe 10 x 10 x 0,5 cm in die sternale Defekthöhle eingesetzt.

3.4.5 ChloraPrep[®] - Chlorhexidin-Isopropylalkohol zur Hautdesinfektion

Vor dem wissenschaftlich hinreichend begründeten Hintergrund, dass die körpereigene Hautflora als endogene Infektionsquelle für die Entstehung von postoperativen Wundinfekti-onen verantwortlich ist, nimmt die präoperative Hautantiseptik des Operationsgebietes einen bedeutenden Stellenwert in der proaktiven Infektionsprophylaxe ein (Jakob et al., 2000b; Hibbard et al., 2002a; Napolitano, 2006). Das Ziel der prophylaktischen Hautantiseptik ist es, die transiente Hautflora zu eliminieren und die residente Flora weitestgehend zu reduzieren, um eine mögliche mikrobielle Verschleppung in das OP-Areal zu unterbinden. Zu diesem Zweck werden verschiedene biozide Wirkstoffe verwendet. Darunter befinden sich die Agen-zien der Iodophore, Alkohollösungen und Chlorhexidingluconate (Dumville et al., 2015).

In dem am Herzzentrum Dresden im Jahr 2011-2013 vorangegangenen Vergleich zur infek-tionsprophylaktischen Wirkung von Hautantiseptika stellt sich ChloraPrep[®] gegenüber der alkoholischen Lösung Kodan[®] als überlegen dar (Madej et al., 2015a). Folglich wird in der vorliegenden Studie das Antiseptikum ChloraPrep[®] eingesetzt und im Nachstehenden näher charakterisiert.

Zusammensetzung, Wirkungsprinzip und Erregerspektrum

ChloraPrep[®] (CHG-IPA) ist ein Kombinationspräparat, das sich aus 2 % Chlorhexidinbis(D-gluconat) und 70 % Isopropylalkohol zusammensetzt und zur topischen Anwendung in der präoperativen Hautdesinfektion eingesetzt wird (CareFusion U.K., Hampshire, 2013a).

Chlorhexidindigluconat - CHG:

Bei Chlorhexidindigluconat (CHG) handelt es sich um einen nicht-flüchtigen Langzeitwirk-stoff, der in der Hautantiseptik, aber auch in anderen Bereichen wie der Zahnmedizin als

antimikrobielles Agens zur Anwendung kommt (Lang und Brex, 1986). Der Wirkstoff zählt zu der Gruppe der Biguanide, haftet stark an der Hautoberfläche und entfaltet dadurch seine langanhaltende therapeutische Wirkung (remanenter Effekt) (Hibbard et al., 2002b; Reichel et al., 2009a). Die antimikrobielle Wirkung ist gegen die negativ geladene Zellmembran gerichtet, zerstört diese und führt nachfolgend zum Austritt zellulärer Bestandteile aus dem Zytoplasma. Dieses bedeutet nicht nur den Untergang bakterieller, sondern auch fungider Erreger wie Hefepilze (Richards und Cavill, 1979; McDonnell und Russell, 1999a; Milstone et al., 2008). Chlorhexidin besitzt ein breites antimikrobielles Wirkspektrum gegen die meisten gramnegativen und grampositiven Bakterien (Higgins et al., 2001; Ekizoglu et al., 2003). Gegenüber behüllten Viren ist Chlorhexidin ebenfalls wirksam, eine sporizide Wirksamkeit bleibt jedoch aus (Russell, 1986a; Reichman und Greenberg, 2009). Abhängig von der Konzentration und vom Mikroorganismus wirkt Chlorhexidin bakteriostatisch beziehungsweise bakterizid (Kampf und Kramer, 2004b). In der Literatur wird eine gute Verträglichkeit mit einem niedrig allergenen Potential beschrieben, lediglich in Einzelfällen ruft das antiseptische Präparat eine anaphylaktische Reaktion hervor (Beaudouin et al., 2004).

Vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotika-Resistenzen von Mikroorganismen sind Fragen einer Resistenzentwicklung sowie einer Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber antiseptischen Wirkstoffen bei Exposition bestimmter Spezies Gegenstand der Forschung (Russell, 1986b; Kampf und Kramer, 2004c; Moore et al., 2008). Maseda et al. stellen ähnliche epidemiologische Mechanismen bei der Bildung von Antibiotika- und Chlorhexidinresistenzen fest; darüberhinaus berichten sie von durch Biozide induzierten Kreuzresistenzen (Maseda et al., 2011).

Isopropylalkohol - IPA:

Innerhalb der Alkohole sind Ethanol, Isopropanol und n-Propanol die in der Medizin meist verwendeten Wirkstoffe in der Hautantiseptik. Der Einzelwirkstoff Isopropylalkohol (IPA) ist ein hautverträgliches Breitband-Antiseptikum, das sich durch einen raschen Wirkungseintritt auszeichnet. Im Gegensatz zu Chlorhexidin ist kein anhaltender Langzeiteffekt zu vermerken. Die unspezifische Wirkungsweise alkoholischer Lösungen beruht auf einer Denaturierung sowie Koagulation von Plasmaproteinen und einer damit verknüpften Hemmung enzymatischer Eigenschaften des Mikroorganismus (Kamm, 1921; Isquith und Chesbro, 1963; McDonnell und Russell, 1999b). Darüber hinaus setzt eine Zellyse ein (Pethica, 1958). In Abhängigkeit der sich präsentierenden Mikroorganismen, der Alkoholkonzentration und der Alkoholgruppe entfaltet sich der Wirkungsgrad: Die bakterizide Aktivität von Isopropanol beginnt bei einer Konzentration von 30 % und steigt mit zunehmender Konzentration. Der optimale Wirkungsbereich liegt zwischen 60 bis 90 %. Isopropanol wirkt bakterizid, fungizid, tuberkulozid und begrenzt viruzid (wirksam gegenüber behüllten Viren). Gegenüber Sporen

zeigt Isopropanol keine schädigende Wirkung (McDonnell und Russell, 1999c; Kampf und Kramer, 2004d).

Das zusammengesetzte Antiseptikum ChloraPrep® (CHG-IPA) verspricht theoretisch eine längere antimikrobielle Wirkung (> 48 h) im Vergleich zur alleinig eingesetzten Einzelsubstanz IPA Kodan® (2 h) (Hibbard, 2005b). Die Langzeitwirkung alkoholbasierter Mischpräparate liegt im Zusatz des remanenten Wirkstoffes Chlorhexidins. Die Wirksamkeit derartiger Substanzgemische ist signifikant erhöht, dieses zeigt sich in einer verzögerten Rekolonisation der Hautflora durch Mikroorganismen mit der Konsequenz einer niedrigeren postoperativen Wundinfektionsrate (Reichel et al., 2009b; Darouiche et al., 2010a).

Dosierung und Art der Anwendung

ChloraPrep® wird vom Hersteller in Form eines Applikators geliefert, der die antimikrobielle Flüssigkeit in einer oben aufsitzenden Glasampulle beinhaltet. Die Applikatorspitze besteht aus Schaumstoff, die ein gleichmäßiges, standardisiertes Auftragen erlaubt. Der Griff des Applikators ermöglicht ein steriles Auftragen. Das Präparat enthält 26 ml mit 2 % Chlorhexidinguconat und 70 % Isopropylalkohol (Chlorhexidinbis (D-gluconat) 20 mg/ml und 2-Propanol 0,70 ml/ml) (CareFusion U.K., Hampshire, 2013b).

ChloraPrep® wird in der OP-Vorbereitung in Register 1 wie in Register 2 der vorliegenden Studie verwendet. Die präoperative Hautdesinfektion findet unter üblichen aseptischen Bedingungen statt. Der Applikationsschwamm wird vorsichtig auf den vorgesehenen OP-Bereich des Patienten gedrückt, um das Antiseptikum aufzutragen. Sobald die Lösung auf der Haut sichtbar ist, wird der Schwamm 30 Sekunden lang gleichmäßig vor und zurückbewegt. Die zu behandelnde Hautpartie wird vollständig an der Luft getrocknet. Nach der Behandlung wird das antiseptische Arzneimittel nicht entfernt, sondern auf der Haut belassen, um die antimikrobielle Wirkung weiterhin aufrechtzuerhalten.

4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Kenntnisse über den Einfluss eines Gentamicin-Kollagenschwammes auf die Wundheilung nach medianer Sternotomie zu gewinnen. Den primären Endpunkt der Studie bildet das Ausbleiben einer thorakalen Wundheilungsstörung innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Sekundäre Endpunkte umfassen die kategorisierte Einteilung des Schweregrades der Wundheilungsstörung, krankenhausspezifische Größen wie die hospitale Liegedauer und die Sterblichkeitsrate bis zu 30 Tagen nach OP (30-Tage-Mortalität).

Es stellen sich folgende Fragen:

Wird die Inzidenz von Wundheilungsstörungen durch Anwendung von Genta-Coll resorb[®] verringert? Sprechen Patientengruppen mit speziellem Risikoprofil stärker auf die Anwendung an? Lassen sich allgemeingültige Handlungsempfehlungen ableiten?

5 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektiv, monozentrisch angelegte Beobachtungsstudie, die am Herzzentrum Dresden durchgeführt wurde. Insgesamt nahmen konsekutiv 1144 Patienten, die sich im Zeitraum von 03/2014 bis 08/2014 einer elektiven, kardiochirurgischen Operation mit medianer Sternotomie unterzogen, an der Studie teil.

Daten von Patienten, die aus präoperativen Angaben gewonnen wurden bzw. die sich aus dem intra- und postoperativen Verlauf erschlossen, wurden prospektiv in einer Datenbank erfasst und unter Zuhilfenahme eines Statistikprogrammes ausgewertet.

Unter der eingetragenen Nummer EK 148042011 wurde die Studie seitens der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Carl-Gustav-Carus der Technischen Universität Dresden geprüft und bewilligt.

5.1 Darstellung der EIGEMS-Registerstudie

Ein Forschungsschwerpunkt des Herzzentrums der medizinischen Fakultät der TU Dresden ist die Entwicklung und Evaluierung von Prophylaxemaßnahmen zur Verhinderung von Komplikationen nach Herzoperationen. Dazu wurden im Laufe der Jahre mehrere Studiendesigns angelegt, die von dem Forschungsteam Matschke, Waldow, Plötze als Registerstudien ausgearbeitet und begleitet wurden.

In einer konsekutiv aufbauenden Studienreihe wird versucht, ein Behandlungskonzept herauszuarbeiten, mit dem das Risiko für thorakale Wundinfektionen verringert werden kann. Die erste Studie (1) (2011-2012, personal communication Waldow/Plötze) untersuchte die Anwendung eines mit Antibiotikum versetzten Resorbaschwammes. Eine zweite Studie (2) (2011-2013, (Madej et al., 2016b)) verglich verschiedene antiseptische Desinfektionsmittel. Beide Studien führten zu signifikanten Ergebnissen bezüglich der eingesetzten Präparate. Zum einen stellt sich das Antiseptikum ChloraPrep[®] gegenüber Kodan[®] als wirksamer dar, zum anderen zeigt der Einsatz eines Genta-Coll Resorbaschwammes eine deutliche Verbesserung. Daraus resultiert der Entwurf einer dritten Studie (3) zur Prüfung einer Kombination aus dem Desinfektionsmittel ChloraPrep[®] und dem Resorbaschwamm Genta-Coll resorb[®].

Eine Übersicht gibt folgende Vier-Felder-Tafel:

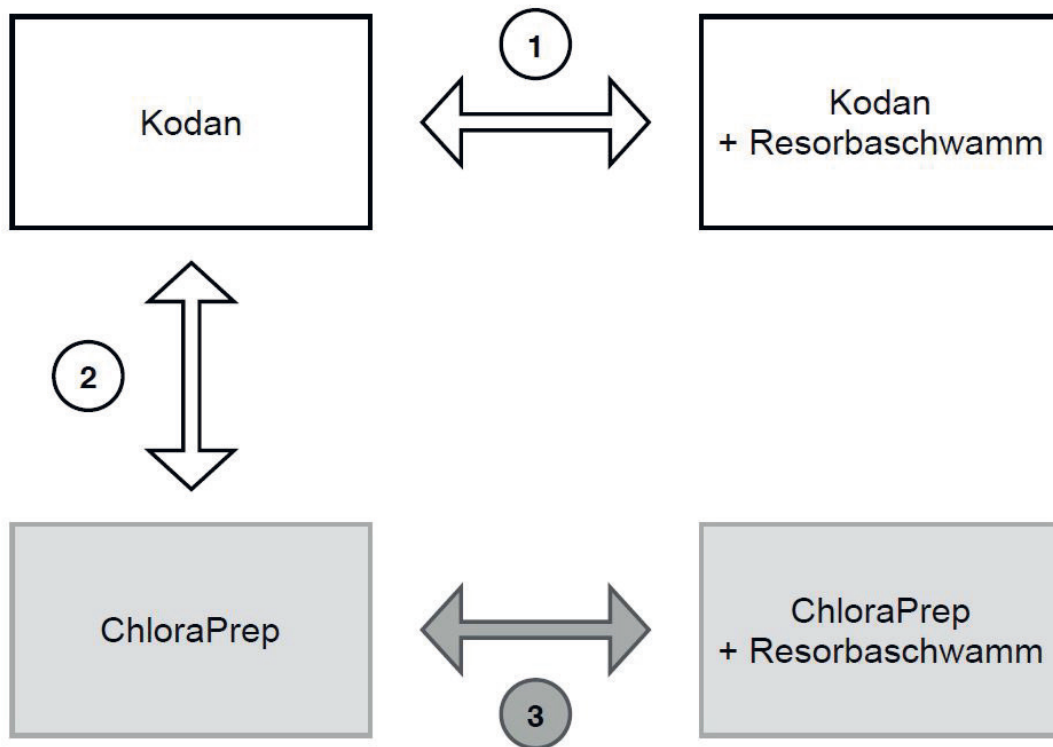


Abbildung 6: Schematische Übersicht der am Herzzentrum Dresden durchgeführten Studienreihen
Die in (1)-(3) aufgeführten Antiseptika/Substanzen wurden jeweils miteinander verglichen: (1) Kodan ↔ Kodan + Resorbaschwamm; (2) Kodan ↔ ChloraPrep; (3) ChloraPrep ↔ ChloraPrep + Resorbaschwamm.

In der 3. Studie „**Reduktion von Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie durch Gentamicin-Kollagenschwamm**“ sollte geklärt werden, ob die Anwendung von Gentacoll resorb[®] in Kombination mit ChloraPrep[®] die Inzidenz von postoperativen Wundheilungsstörungen signifikant reduziert. Das Ziel dieser Untersuchung war es, das Auftreten von Wundinfektionen nach der großflächigen Eröffnung des Brustkorbes mit und ohne intraoperativen Einsatz des Gentamicin-Kollagenschwammes zu dokumentieren, diese Behandlungsstrategien zu vergleichen und mit Hilfe einer Metaanalyse gegebenenfalls einen Unterschied abzusichern und zu bewerten. Aus den neu gewonnen Erkenntnissen könnte möglicherweise ein neues Behandlungskonzept abgeleitet werden.

Für den angestrebten Gruppenvergleich von Patienten, die sich einer elektiven Operation mit medianer Sternotomie im Herzzentrum des Universitätsklinikums Dresden unterzogen, legte man zwei ähnlich große Patientenregister an

Randomisierung:

Um eine zufällige Zuordnung der Patienten in die Registergruppen zu gewährleisten, wurde alternierend jeden 2.Tag ein Resorbaschwamm eingesetzt. So entstanden zwei Patientengruppen, in die die Patienten automatisch zufällig in die Gruppe mit bzw. ohne Verwendung des Kollagenschwammes eingeteilt wurden. Letztlich blieb es aber der ärztlichen Entscheidung überlassen, ob der Schwamm zum Einsatz kam.

5.2 Studienablauf

Präoperativ durchliefen die Patienten aus beiden Registergruppen die im Herzzentrum Dresden routinemäßige OP-Vorbereitung, die den Hygieneempfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert Koch-Institutes entsprechen. Demnach wurde bei etwaiger Kolonisation mit MRSA eine präoperative Sanierung durchgeführt, und am OP-Tag selber die Haarentfernung im OP-Areal vorgenommen, ein antiseptisches Hautpräparat (Chloraprep®; CareFusion, Leawood, KS, 66211, USA) zur Hautdesinfektion aufgetragen sowie das OP-Feld und der Patient steril abgedeckt. Um einer Wundinfektion entgegenzuwirken, erhielten die Patienten perioperativ eine prophylaktische Antibiose mit Cefuroxim (1,5 g, i.v.), einem Cephalosporin der 2.Generation. Mittels Durchtrennung des Brustbeines (Sternotomie) wurde ein Zugangsweg zu den Mediastinalorganen geschaffen, um eine offene, chirurgisch standardisierte Operation am Herzen zu ermöglichen. Je nach Indikation wurde die Operation durchgeführt.

In Register 1 erfolgte der Thorax- und Wundverschluss den anatomischen Schichten folgend mittels Drahtcerclagen, die durch die Interkostalräume führen; diese Patienten erhielten keinen Resorba-Schwamm. In der Registergruppe 2 legte der Operateur bei den Patienten unmittelbar vor Verschluss des Brustbeines den streifenförmigen Genta-Coll resorb® Schwamm unter das Sternum. Der Kollagenschwamm wurde entsprechend der Zulassung und der Gebrauchsanweisung des Herstellers unter der Sternum-Mitte eingebracht. Anschließend wurde die Wunde nach gleicher, standardisierter Technik wie in Registergruppe 1 verschlossen. Im präoperativen Ablauf änderte sich im Vergleich zur Registergruppe 1 für den Patienten nichts. In gewählter Operationstechnik, stationärer Betreuung und Nachsorge der Sternotomiewunde unterschieden sich die beiden Patientengruppen ebenfalls nicht.

Entsprechend des für die Studie eigens entworfenen Erhebungsbogens wurden prä-, intra-, postoperative sowie bei Entlassung des Patienten anamnestiche und klinische Parameter erhoben. Im postoperativen Verlauf begutachtete ein Wundexpertenteam der Einrichtung bis zur Entlassung regelmäßig den Verlauf der Wundheilung im Bereich der sternumsnahen OP-Narbe. Abweichungen vom normalen Wundheilgeschehen jeglicher Art wurden protokolliert und stetig von der chirurgischen Station neu beurteilt. Die Diagnose einer Wundheilungsstö-

rung wurde für den Gesamtverlauf der Studie durch denselben Facharzt, PD Dr. med. habil. Thomas Waldow, gestellt. Wenn zum Zeitpunkt der Entlassung die Sternotomiewunde Auffälligkeiten aufwies, wurden die Patienten zur Wiedervorstellung und weiteren Wundbehandlung einbestellt. Aus dem Abschlussbericht der Anschlussheilbehandlung wurden nach 30 Tagen Informationen über den Wundstatus gezogen. Bei komplikationslosem Wundheilprozess endete der Beobachtungszeitraum 30 Tage (-5 Tage, +14 Tage) nach Operation. Im Falle des Auftretens einer Wundheilungsstörung wurde das Beobachtungsfenster verlängert bis zum Eintreten einer Ausheilung oder Austherapie.

5.3 Kriterien der Patientenauswahl

In die Wertung gingen konsekutiv alle Patienten ein, die die nachstehenden Einschlusskriterien erfüllten. Ausschlusskriterien führten zur Nichtteilnahme an der Studie.

Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- elektive, kardiochirurgische OP-Indikation mittels medianer Sternotomie
- schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

- notfallmäßige OP-Indikation mittels medianer Sternotomie
- thorakale Organtransplantation
- frühere oder noch bestehende Teilnahme an weiteren Studien, die weniger als vier Wochen zurückliegen
- Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit
- Unverträglichkeit gegen Gentamicin

5.4 Erhobene Parameter

In einem Erhebungsbogen, der jeden Patienten von Anfang bis zum Ende der Untersuchung begleitet hat, wurden folgende zur Beurteilung des Studienverlaufes notwendige Patientenangaben erfasst.

5.4.1 Präoperative Parameter

Faktoren der Demographie:

- Alter
- Geschlecht

Faktoren der Morbidität und Komorbidität:

- Body Mass Index (BMI): [kg/m²]
- Diabetes mellitus Typ II sowie Form der Therapie:
 - o diätetische Therapie
 - o Therapie mit oralen Antidiabetika
 - o Therapie mit Insulin
 - o Therapie unbekannt

Faktoren kardialen Ursprungs:

- präoperativ aufgetretener Myokardinfarkt
- kardiale Rhythmusstörungen:
 - o Sinusrhythmus
 - o paroxysmales Vorhofflimmern
 - o absolute Arrhythmie
 - o sonstige Rhythmusauffälligkeiten
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF): Folgende Tabelle gibt die in dieser Studie verwendete Einteilung nach Vorgaben des EuroSCORE-Systems (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wieder.

Linksventrikuläre Funktion	Ejektionsfraktion (EF)
	in dieser Studie angewendete Referenzwerte
normal	> 50 %
leicht eingeschränkt	31-50 %
mittelgradig eingeschränkt	21-30 %
hochgradig eingeschränkt	< 21 %

Tabelle 3: Referenzwerte für die Einschätzung der linksventrikulären Funktion nach EuroSCORE II

Faktoren extrakardialen Ursprungs:

- extrakardiale Gefäßerkrankungen nach Definition des EuroSCORE-Systems
- COPD
- präoperative Nierenfunktion:
 - o Grad der Niereninsuffizienz:
 - kompensierte Retention
 - terminal, Dialysepflichtigkeit
 - Zustand nach Nierentransplantation
 - o Kreatininspiegel [µmol/l]
 - o Kreatinin-Clearance [ml/min]

- neurologischer Status
 - o präoperativ stattgehabter Apoplex
 - o anderweitiges neurologisches Krankheitsbild

Risikoadjustierung und Evaluation der Dringlichkeit:

- EuroSCORE zur Schätzung des unmittelbar peri- und postoperativen Sterblichkeitsrisikos innerhalb von 30 Tagen nach den Risikounterteilungen von Nashef et al. (Nashef et al., 1999):

Punktwert	Risikogruppe	Mortalität (%)
0-2	niedriges Risiko	0,56 - 1,10
3-5	mittleres Risiko	2,62 - 3,51
≥ 6	hohes Risiko	10,25 - 12,16

Tabelle 4: Einteilung der Risikogruppen in Anlehnung an Resultate von Nashef et al.

Die logistische Version des Risikomodelles, EuroSCORE log, und die im Jahr 2011 entwickelte Version EuroSCORE II kamen in dieser Auswertung zur Anwendung.

- kritisch präoperativer Status (KPOS) nach Definition des EuroSCORE-Systems
- Dringlichkeit der Operation

5.4.2 Perioperative Parameter

- Art des OP-Eingriffes:
 - o Bypass-Anlage
 - o Klappenersatz oder Klappenrekonstruktion
 - o Kombination aus Bypass-OP und Klappenersatz
 - o OP an Aorta
 - o sonstiger Eingriff: operative Versorgung eines Atriumseptumdefektes (ASD), isolierten Ventrikelseptumdefektes (VSD) und/oder Myxom
- Verwendung der A. mammaria
 - o LIMA (Left Internal Mammary Artery)
 - o RIMA (Right Internal Mammary Artery)
 - o DIMA (Double Internal Mammary Artery)
- Gesamtdauer
- Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

5.4.3 Postoperative Parameter

- Auftreten einer Wundheilungsstörung (WHS) sowie Ausprägung
 - o WHS ja/nein
 - o Subkategorie WHS oberflächlich versus tief, mit und ohne Erregerbefund
 - o Subkategorie Mediastinitis

- Rethorakotomie
- postoperativer Blutverlust:
 - o Blutungsmenge
 - o Bedarf an Erythrozytenkonzentration (EK)
 - o Bedarf an Fresh Frozen Plasma (FFP)
- Aufenthaltsdauer auf Intensivstation
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- 30-Tages-Mortalität
- Anlage einer intraaortalen Ballongegenpulsationspumpe (IABP)
- postoperativer Myokardinfarkt
- respiratorische Insuffizienz:
 - o Reintubation
 - o Tracheotomie
- postoperative Nierenfunktion:
 - o Dialysepflichtigkeit
 - o Kreatininspiegel [$\mu\text{mol/l}$]
 - o Kreatininanstieg [$\mu\text{mol/l}$]
- neurologischer Status:
 - o transiente ischämische Attacke (TIA)
 - o Apoplex-Grad 0-6
- postoperatives Delir

Für eine differenzierte Auswertung aller Patienten mit Wundheilungsstörungen dienten folgende Parameter:

- BMI
- Gesamtdauer
- Verwendung der A.mammaria
- Subkategorie WHS nach Ausprägung
- Erregerbefund positiv
- Erregerspektrum

Abschließend wurde in einer speziellen Auswertung nach Vorkommen von spezifischen Faktoren gesucht:

- Alter in Kategorien
- Geschlecht
- $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Dauer des stationären Aufenthaltes
 - o Mittlere Aufenthaltsdauer bezüglich der Patientengruppen mit und ohne WHS
 - o Mittlere Aufenthaltsdauer bezüglich der Registergruppen

5.5 Erfassen und Auswerten der Daten

Um die gesuchten oben aufgeführten Parameter zu erheben, wurden die Patientenbögen der Studienteilnehmer prospektiv gesichtet und relevante, zur Beurteilung des Studienverlaufes notwendige Daten extrahiert und katalogisiert.

Die patientenassoziierten präoperativen Parameter konnten aus dokumentierten Angaben zu Anamnese, körperlichen Untersuchung und Laborwerten gewonnen werden. Informationen aus dem OP-Protokoll, Anästhesiebogen sowie HLM-Protokoll flossen in die intraoperativen Parameter ein. Parameter, die sich auf den postoperativen Verlauf beziehen, wurden sowohl aus Dokumenten der stationären Patientenakte als auch der Ambulanzakte sowie dem Rehabilitationsbericht entnommen.

Bei Patienten, bei denen im Bereich der Sternotomienarbe eine Wundheilungsstörung aufgetreten war, wurde die Datenmenge um spezielle Parameter erweitert und zur Überprüfung der Plausibilität herangezogen. Insbesondere berücksichtigt wurden mikrobiologische Befunde, Bildmaterial sowie die schriftliche Wunddokumentation, welche durch das spezielle Wundexpertenteam der Einrichtung erstellt wurden.

Die Berechnung und statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit dem Programm JMP SAS Version 7.0.1.

5.6 Statistische Methoden

Grundlage der statistischen Auswertung bot die deskriptive Darstellung der untersuchten Parameter. Aus den kontinuierlichen Werten wurden das arithmetische Mittel, der Median, das Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung berechnet. Zur Prüfung der Mittelwertsunterschiede wurde der Students' T-Test verwendet.

Testverfahren zur Analyse kategorialer Faktoren erfolgten durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test). Bei Nichtdurchführbarkeit des χ^2 -Test wegen zu kleiner Fallzahlen < 5 , kam der dann exaktere Test nach Fischer zur Anwendung.

Prüfung der Strukturähnlichkeit:

Zur Sicherung der Strukturähnlichkeit der Patientenkollektive wurde die Homogenität der Ausgangslage für die stetigen Messgrößen mittels U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney, für die klassifizierten Variablen mittels Chi-Quadrat-Homogenitätstest geprüft.

Fallzahlberechnung:

Die Studiengröße, d. h. die Anzahl der teilnehmenden Patienten, wurde über eine Fallzahlberechnung stochastisch detektiert. Unter Verwendung eines $\alpha = 0,05$ (= Fehler erster Art) und eines $\beta = 0,2$ (Power 0,8) sowie einer Reduktion des Auftretens einer Wundheilungsstörung

von 5 % auf 2 % ergab sich unter Verwendung der Abschätzungsformel, publiziert von Marcus Müllner, eine Testgröße von 589 Patienten (Herkner und Müllner, 2011a).

In der vorliegenden Studie wurden zwei Kohorten (eine mit und eine ohne die Behandlung mit Genta-Coll resorb[®]) auf die Hypothese überprüft, ob das Auftreten von Wundheilungsstörungen in den beiden Gruppen signifikant verschieden ist. Ein signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn ein p-Wert von 0,05 ($p < 0,05$) unterschritten wurde.

6 Ergebnisse

Bei einer Gesamtzahl von 1784 Patienten, die sich im Zeitraum von 03/2014 bis 08/2014 einem herzchirurgischen Eingriff am Sternum im Herzzentrum Dresden unterzogen haben, erfüllten 1157 Patienten die Einschlusskriterien. Die Daten von 13 Patienten fanden keine Berücksichtigung aufgrund eines zu kurzen postoperativen Beobachtungszeitraumes (< 5 Tage). Somit wurden endgültig 1144 Patienten in die Studie mit einbezogen. Bei 2-tägigem Wechsel im OP-Regime entfielen auf das erste Register 593 Patienten, in der keine Prophylaxe mittels Resorbaschwamm durchgeführt wurde. Im zweiten Register befanden sich 551 Patienten, die einen Resorbaschwamm erhielten. Das sogenannte „overrule-Verfahren“, in dem der Chirurg sich für oder gegen eine Verwendung des Schwammes entscheidet, wurde lediglich im Promillebereich (5/1144) angewendet.

Synonym wird die Beschriftung „ChloraPrep“ für Register 1 verwendet und „ChloraPrep+Resorba“ für das mit Resorbaschwamm versorgte Register 2. Es folgt die Auswertung von präoperativen Variablen (Kapitel 6.1) und dem peri- sowie postoperativen Verlauf (Kapitel 6.2, 6.3). Eine tabellarische Übersicht befindet sich im Anhang.

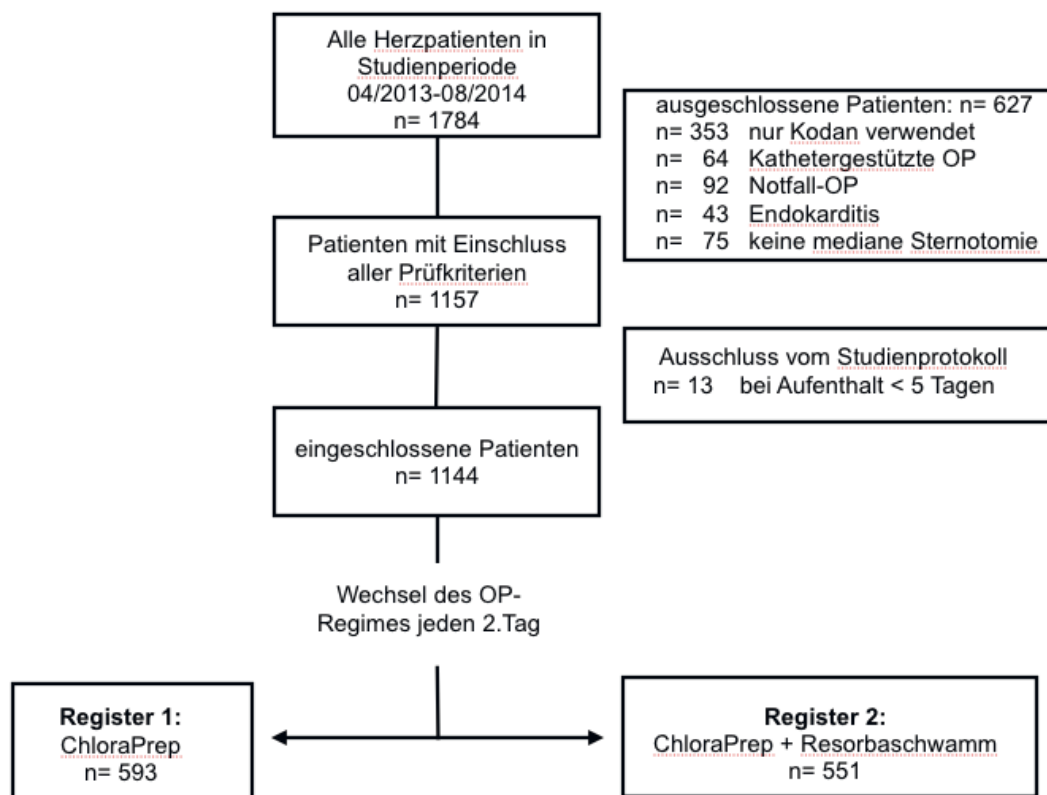


Abbildung 7: Studiendesign

6.1 Auswertung präoperativer Parameter

Im ersten Teil der Auswertung wurde das Patientenkollektiv anhand 16 präoperativer Parameter näher charakterisiert und hinsichtlich der Homogenität überprüft.

6.1.1 Faktoren der Demographie

Altersstruktur

Im untersuchten Gesamtkollektiv betrug das mittlere Lebensalter für alle Patienten $69 \pm 8,8$ Jahre. Das mittlere Alter der Patienten in Register 1 ergab $68,5 \pm 8,9$ Jahre und das für Register 2 $69,5 \pm 8,7$ Jahre. Bei einem p-Wert von 0,0529 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern.

Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 73,4 % (840/1144) Männer und 26,6 % (304/1144) Frauen mittels einer medianen Sternotomie operiert.

In Registergruppe 1 befanden sich 71,8 % (426/593) Männer und 28,2 % (167/593) Frauen. Die Registergruppe 2 verteilte sich auf 75,1 % (414/551) Männer und 24,9 % (137/551) Frauen. Der p-Wert wurde mit 0,2070 bestimmt, damit waren die beiden Register nicht signifikant unterschiedlich.

6.1.2 Faktoren der Morbidität und Komorbidität

Body Mass Index

Der Body-Mass-Index (BMI) des Gesamtkollektivs betrug im Mittel $28,2 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$. Die Berechnungen des BMI im Register 1 lagen bei $28,4 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$. Im Register 2 wurde ein BMI von $28,0 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ ermittelt. Der p-Wert von 0,1159 zeigte keine statistische Signifikanz zwischen den Registern auf.

Diabetes mellitus Typ II

In Register 1 lag bei 59,0 % (350/593) der Patienten keine Diabetes mellitus Typ II Erkrankung vor. Dagegen hatten 41,0 % (243/593) der Patienten eine Diabetes mellitus Typ II Erkrankung, wobei sich die Therapieformen in 8,4 % (50/593) diätetisch, in 16,2 % (96/593) mit oralen Antidiabetika und in 16,2 % (96/593) mit Insulin behandelter Patienten aufschlüsselten. Unbehandelt war die Diabeteserkrankung bei 0,2 % (1/593) der Patienten. Der Anteil an Diabetes mellitus Typ II Erkrankten in Register 2 betrug 37,3 % (205/551). Die Therapieformen in Register 2 staffelten sich in 7,8 % (43/551) diätetisch, in 14,7 % (81/551) mit oralen Antidiabetika und in 14,5 % (80/551) mit Insulin versorgten Patienten. Bei 0,3 % (2/550) der Patienten war die Therapieform unbekannt. Der p-Wert von 0,5969 wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Registern auf.

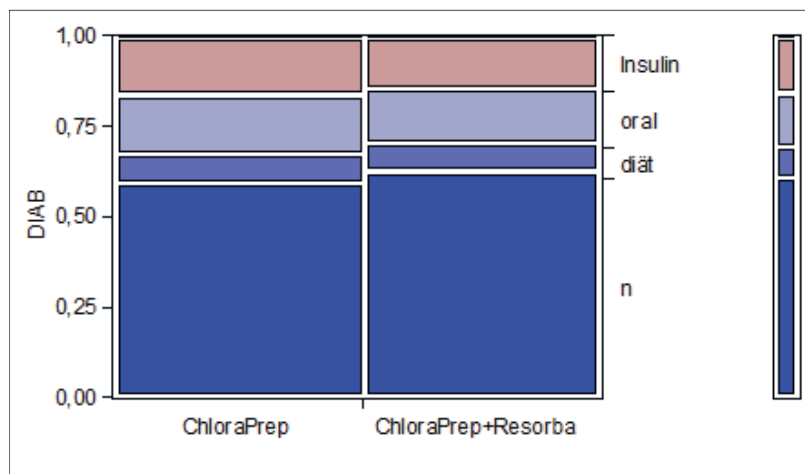


Abbildung 8: Registervergleich bezüglich der Erkrankung an Diabetes mellitus sowie ihren Therapieformen
(n= keine Diabetes-mellitus Erkrankung; diät= diätetisch behandelt; oral= orale Antidiabetika; Insulin= Insulin behandelt)

6.1.3 Faktoren kardialen Ursprungs

Präoperativ aufgetretener Myokardinfarkt

In Register 1 erlitten 22,1 % (131/593) der Patienten einen präoperativen Myokardinfarkt, in Register 2 waren 23,1 % (127/550) der Patienten betroffen. Bei einem p-Wert von 0,6862 waren die beiden Register nicht signifikant verschieden.

Kardiale Rhythmusstörungen

Im Register 1 lag bei 81,0 % (480/593) der Patienten ein Sinusrhythmus vor, 6,2 % (37/593) wiesen ein paroxysmales Vorhofflimmern und 10,6 % (63/593) eine absolute Arrhythmie auf. 2,2 % (13/593) der Patienten wurden unter der Kategorie „Sonstige Rhythmusauffälligkeiten“ eingeordnet. Im Patientenkollektiv des 2. Registers wiesen 78,2 % (430/550) einen Sinusrhythmus auf, 8,5 % (47/550) litten an einem paroxysmalen Vorhofflimmern und 10,4 % (57/550) an einer absoluten Arrhythmie. 2,9 % (16/550) der Patienten fielen unter die Kategorie „Sonstige Rhythmusauffälligkeiten“. Der p-Wert mit 0,4018 zeigte keine statistische Signifikanz bezüglich der Verteilung in den beiden Registern.

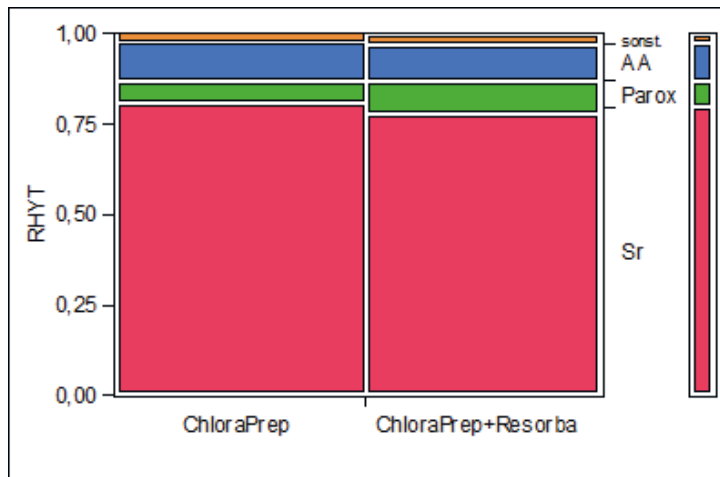


Abbildung 9: Vergleich der ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba-Gruppe in Bezug auf kardiale Rhythmusstörungen
(Sr= Sinusrhythmus; Parox= paroxysmales Vorhofflimmern; AA= absolute Arrhythmie, sonst.= Sonstige Rhythmusstörungen)

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Als normal wurde die Ejektionsfraktion (EF) in Register 1 in 61,1 % (362/593) der Patienten und in Register 2 in 66,8 % (367/550) der Patienten eingestuft. Eine leicht eingeschränkte EF wurde in Register 1 in 28,8 % (171/593) und in Register 2 in 24,9 % (137/550) gemessen. 7,3 % (43/593) der Patienten in Register 1 und 5,6 % (31/550) der Patienten in Register 2 hatten eine mittelgradige Minderung der EF. Hochgradig eingeschränkt waren 2,8 % (17/593) in Registergruppe 1 und 2,7 % (15/550) in Registergruppe 2. Mit einem p-Wert von 0,2360 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Registern vor.

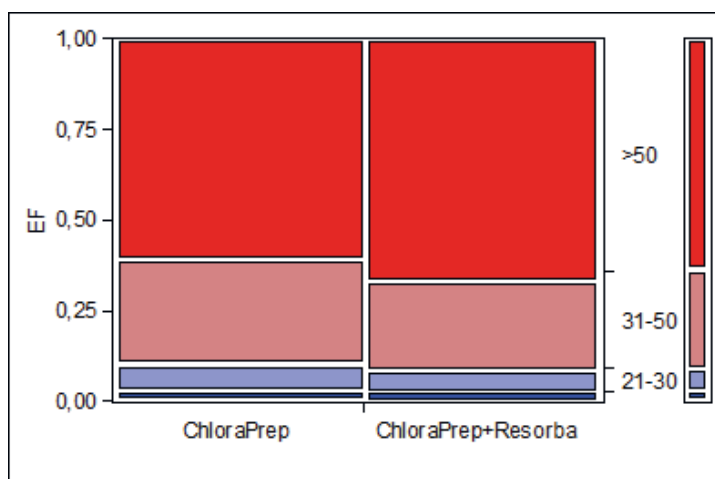


Abbildung 10: Registervergleich ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba bei Betrachtung der Ejektionsfraktion
(EF= Ejektionsfraktion; > 50 %= normale Ejektionsfraktion; 31-50 %= leicht eingeschränkte Ejektionsfraktion; 21-30 %= mittelgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion; < 21 %= hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion)

6.1.4 Faktoren extrakardialen Ursprungs

Extrakardiale Gefäßerkrankungen

Eine extrakardiale Arteriopathie bestand präoperativ bei 24,3 % (144/593) der Patienten in Register 1 und bei 26,8 % (147/549) der Patienten in Register 2. Bei einem p-Wert von 0,3341 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Registern vor.

COPD

An einer COPD waren präoperativ 4,4 % (26/593) der Patienten aus Register 1 erkrankt, in Register 2 3,6 % (20/549) der Patienten. Ein p-Wert 0,5243 zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Präoperative Nierenfunktion

Niereninsuffizienz:

In Register 1 litten insgesamt 11,6 % (69/593) der Patienten an einer Niereninsuffizienz. Darunter galten 10,6 % (63/593) der Niereninsuffizienzen als kompensiert, weitere 0,8 % (5/593) wurden als terminal beschrieben und bei 0,2 % (1/593) lag ein Zustand nach Nierentransplantation vor. In Register 2 befanden sich 12,7 % (70/549) Patienten mit einer Niereninsuffizienz, von denen 11,6 % (64/549) eine kompensierte Nierenfunktion aufwiesen, 0,9 % (5/549) als terminal eingestuft wurden und 0,2 % (1/549) mit einem Transplantat versorgt waren. Es lag ein p-Wert von 0,9539 vor, damit waren die beiden Register nicht signifikant unterschiedlich.

Kreatininpiegel:

Der präoperativ ermittelte Kreatininpiegel lag im Register 1 bei $96,2 \pm 46,2 \mu\text{mol/l}$ und für Register 2 $95,7 \pm 28,7 \mu\text{mol/l}$. Ein p-Wert von 0,8113 zeigte an, dass die beiden Register sich nicht signifikant unterschieden.

Kreatinin-Clearance:

Die Analyse der renalen Clearance ergaben einen Mittelwert von $78,8 \pm 26,9 \text{ ml/min}$ im Register 1 und einen Mittelwert von $76,8 \pm 25,9 \text{ ml/min}$. Ein p-Wert von 0,2035 zeigte an, dass die beiden Register sich nicht signifikant unterschieden.

Neurologischer Status

Von einem zerebrovaskulären Ereignis waren in Registergruppe 1 8,4 % (50/593) der Patienten in Form eines Apoplex und 2,5 % (15/593) der Patienten in Form eines anderweitigen neurologischen Krankheitsbildes betroffen. In Registergruppe 2 wurde in 8,6 % (47/549) von einem Apoplex und in 2,2 % (12/549) von einer anderweitigen neurologischen Krankheiten

berichtet. Ein p-Wert von 0,9280 zeigte keine Signifikanz bezüglich dieses Parameters zwischen den Registern.

6.1.5 Risikoadjustierung und Evaluation der Dringlichkeit

EuroSCORE

EuroSCORE log (%):

Die Risiko adjustierte 30-Tage-Letalität in Register 1 befand sich im Mittel bei $8,7 \pm 10,3$ %. In Register 2 lag der Mittelwert bei $7,8 \pm 7,6$ %. Ein p-Wert von 0,0985 ließ auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen schließen.

EuroSCORE II:

Die Rate der innerhalb von 30 Tagen postoperativ zu versterbenden Patienten wurde in Patientenkollektiv 1 im Mittel von $3,8 \pm 4,8$ eingeschätzt. Der Punktwert für Gruppe 2 lag im Mittel bei $3,5 \pm 4,1$. Somit waren beide Gruppen mit einem „mittleren Risiko“ behaftet. Der p-Wert 0,2663 zeigte keine Signifikanz auf.

Kritisch präoperativer Status

Ein KPOS wurde in Register 1 bei 1,4 % (8/593) und in Register 2 bei 0,5 % (3/551) der Patienten erhoben. Ein p-Wert von 0,1644 wies keinen signifikanten Unterschied auf.

Dringlichkeit der Operation

In Register 1 wurden bei 66,1 % (392/593) der Patienten ein elektiver Eingriff mit geplanter stationärer Aufnahme im Vorfeld vorgenommen, bei 33,9 % (201/593) der Patienten bestand eine dringliche Indikation, in der der Patient zwischen Indikationsstellung und OP im Krankenhaus stationär blieb und keine erneute Aufnahme erfolgte. In Register 2 wurden 68,8 % (379/551) der Fälle als elektive Eingriffe kategorisiert und 31,2 % (172/551) der Fälle als dringliche. Ein p-Wert von 0,3340 ließ auf keinen signifikanten Unterschied schließen.

6.2 Auswertung perioperativer Parameter

6.2.1 Art des OP-Eingriffes

In Register 1 wurde in 53,0 % (314/593) der Fälle eine Bypassoperation durchgeführt, 21,9 % (130/593) der Patienten erhielten einen Klappenersatz oder eine Klappenrekonstruktion, weitere 23,6 % (140/593) der Patienten bekamen eine Kombinationsoperation aus Bypassanlage und Klappenersatz, 1,0 % (6/593) unterzogen sich einem Eingriff an der Aorta und 0,5 % (3/593) des Patientenkollektivs fielen unter die Kategorie sonstiger Eingriff. In Register 2 erhielten 51,9 % (286/551) der Patienten eine Bypassoperation, 22,0 % (121/551)

einen Klappenersatz bzw. eine Klappenrekonstruktion und 24,9 % (137/551) eine Kombinationsoperation aus Bypassoperation und Klappenersatz. Bei 0,5 % (3/551) der Patienten wurde ein aortenchirurgischer Eingriff vorgenommen und 0,7 % (4/551) wurden unter einem sonstigen Eingriff zusammengefasst. Der p-Wert von 0,8674 wies keine statistische Signifikanz auf.

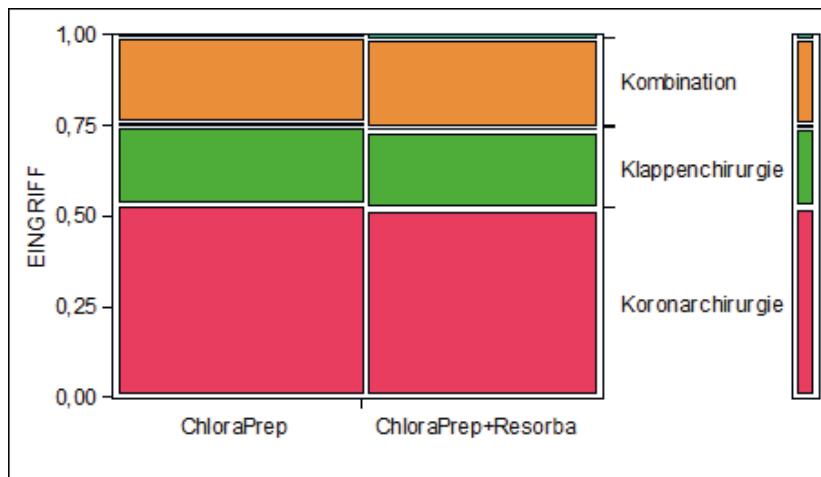


Abbildung 11: Vergleich der Patientenregister ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba in Bezug auf die Komplexität des OP-Eingriffes (Koronarchirurgie= Koronararterien-Bypass; Klappenchirurgie= Klappenersatz oder -rekonstruktion; Kombination= Bypassanlage und Klappenersatz)

6.2.2 Verwendung der A. mammaria

In Register 1 wurde die linke „IMA“ (LIMA) ohne die gleichzeitige Verwendung der rechten „IMA“ (RIMA) bei 87,8 % (521/454) Patienten verwendet. In Register 2 war dies bei 92,1 % (508/423) Patienten der Fall. Die rechte „IMA“ (RIMA) ohne die gleichzeitige Verwendung der LIMA wurde in Register 1 bei 8,0 % (47/454) der Patienten verwendet. In Register 2 betraf dies 4,8 % (26/423) der Patienten. Beide Arterien (LIMA und RIMA) wurden in Register 1 bei 4,2 % (25/454) der Patienten und in Register 2 bei 3,1 % (17/423) der Patienten verwendet. Der Unterschied zwischen den Registergruppen war nicht signifikant ($p=0,8846$).

Register	LIMA	RIMA	DIMA	n
ChloraPrep	521 87,8 %	47 8,0 %	25 4,2 %	454
ChloraPrep+Resorba	508 92,1 %	26 4,8 %	17 3,1 %	423

Tabelle 5: Vergleich der ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba-Gruppe in Bezug auf die Verwendung der A.thoracica interna als Bypassarterie (LIMA= left internal mammary artery; RIMA= right internal mammary artery; DIMA= double internal mammary artery)

6.2.3 Gesamtoperationsdauer

Bezüglich der Operationsdauer wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Registern detektiert.

In Register 1 betrug die mittlere Operationsdauer $161,7 \pm 43,8$ Minuten. In Register 2 wurden die Patienten im Mittel $155,8 \pm 42,3$ Minuten operiert. Die OP-Zeit in den beiden Registern unterschied sich in ihren Mittelwerten um 5,9 Minuten. Ein p-Wert von 0,0195 ließ auf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenpopulationen schlussfolgern.

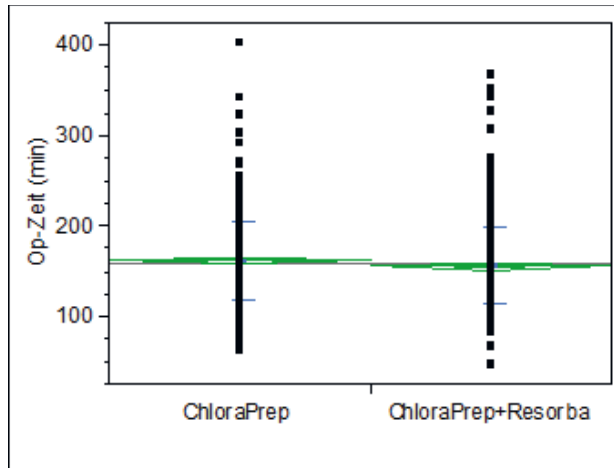


Abbildung 12: Veranschaulichung der Gesamtdauer in den Registern ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba (Die Op-Zeit ist in Minuten aufgetragen)

6.2.4 Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Eine extrakorporale Zirkulation durch die Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurde bei 98 % (581/593) der Patienten in Register 1 eingesetzt, und bei 96,7 % (533/551) der Patienten in Register 2. Bei einem p-Wert von 0,1886 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern vor.

6.3 Auswertung postoperativer Parameter

In die Auswertung der postoperativen Daten konnten die Angaben einer in der Anzahl unveränderten Grundgesamtheit von insgesamt 1144 Patienten einbezogen werden. Die Registergrößen sind unvermindert.

6.3.1 Auftreten einer Wundheilungsstörung

Im Hinblick auf die Ausprägungsformen einer Wundheilungsstörung konnten folgende Verteilungen in den nachstehenden Subkategorien detektiert werden.

Wundheilungsstörung ja/nein

Bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenregistern festgestellt.

In Register 1 entwickelte sich bei 15,0 % (89/593) der Patienten eine Wundheilungsstörung. Bei 85,0 % (504/593) der Patienten heilte die sternale Wundnaht ohne Komplikationen ab.

Demgegenüber bildeten sich in Register 2 in 8,7 % (49/551) der Patienten eine Wundinfektion. Bei 91,3 % (503/593) der Patienten ergaben sich keine Komplikationen einer Wundheilungsstörung. Es gab 6,3 % mehr Wundheilungsstörung-Fälle in Registergruppe 1, d.h. ohne Resorba. Ein p-Wert von 0,0004 zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Register 1 und 2 auf.

Register	keine WHS	WHS	n
ChloraPrep	504 85,0 %	89 15,0 %	593
ChloraPrep+Resorba	503 91,3 %	49 8,7 %	551

Tabelle 6: Registervergleich bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung mit Differenzierung der Tiefe, oberflächlich versus tief

Ein p-Wert von 0,0004 zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Register 1 und 2 auf. (WHS= Wundheilungsstörung).

Subkategorie WHS oberflächlich versus tief, mit und ohne Erregerbefund

Hinsichtlich der Subkategorie „WHS oberflächlich vs. tief, mit und ohne Erregerbefund“ wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientenregistern festgestellt.

In Register 1 trat bei insgesamt 15,0 % der Patienten (89/593) eine Wundheilungsstörung auf. Darunter präsentierte sich bei 6,9 % (41/593) eine oberflächliche Wundinfektion ohne Keimnachweis (S-SSI) und bei 5,4 % (32/593) eine mit Keimnachweis (D-SSI). Eine tiefe sternale Infektion (ohne Keimnachweis, DSWI) wurde bei 1,0 % (6/593) der Patienten diagnostiziert, eine Mediastinitis bei 1,7 % der Patienten (10/593). In Register 2 konnte insgesamt bei 8,7 % (48/551) der Patienten eine sternale Wundinfektion festgestellt werden. Dabei bot sich anteilig folgendes Gesamtbild dar: bei 3,6 % (20/551) der Patienten bildete sich postoperativ eine oberflächliche Wundheilungsstörung ohne Keimnachweis aus, bei 2,4 % (13/551) der oberflächlichen Defekte konnte ein Keim nachgewiesen werden. Der Anteil tiefer thorakaler Wundheilungsstörungen lag bei 1,8 % (10/551). 0,9 % (5/551) der Patienten-Gruppe mit Wundheilungsstörung litten an einer Mediastinitis. Der p-Wert lag bei 0,0025, er zeigte somit einen signifikanten Unterschied zwischen Register 1 und 2 auf.

Register	keine WHS	SSI		DSWI ohne Keim	MED	n
		ohne Keim (S-SSI)	mit Keim (D-SSI)			
ChloraPrep	504 85,0 %	41 6,9 %	32 5,4 %	6 1,0 %	10 1,7 %	593
ChloraPrep +Resorba	503 91,3 %	20 3,6 %	13 2,4 %	10 1,8 %	5 0,9 %	551
	1007 88,0 %	61 5,4 %	45 3,9 %	16 1,4 %	15 1,3 %	1144

Tabelle 7: Registervergleich bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung und der Subkategorie oberflächlich versus tief, mit und ohne Erregerbefund

Die Ausprägungsform der Mediastinitis entspricht einer tiefen Wundheilungsstörung mit Keim. Ein p-Wert von 0,0025 zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Registern auf. (WHS= Wundheilungsstörung; SSI= Surgical Site Infection; S/D-SSI= Superficial/Deep Surgical Site Infection, MED= Mediastinitis).

Subkategorie Mediastinitis

Eine Mediastinitis bildete sich in Register 1 bei 1,7 % der Patienten (10/593) aus, in Register 2 wurde sie bei 0,9 % (5/551) der Patienten diagnostiziert. Ein p-Wert von 0,2472 zeigte keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Ausbildung einer Mediastinitis zwischen den Registern.

Register	Keine Mediastinitis	Mediastinitis	n
ChloraPrep	583 98,3 %	10 1,7 %	593
ChloraPrep+Resorba	546 99,1 %	5 0,9 %	551
	1129 98,7 %	15 1,3 %	1144

Tabelle 8: Registervergleich bezogen auf das Auftreten einer Mediastinitis
Bei einem p-Wert von 0,2472 lag kein signifikanter Unterschied vor.

6.3.2 Rethorakotomie

In Register 1 bestand bei 4,4 % (26/593) der Patienten die Notwendigkeit eine Rethorakotomie durchzuführen. In Register 2 betrug der Anteil einer erneut notwendigen Sternumöffnung 5,5 % (30/547). Ein p-Wert von 0,3906 gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Registergruppe 1 und 2 an.

6.3.3 Postoperativer Blutverlust

Blutungsmenge:

Der mittlere Blutverlust via Drainage in Register 1 betrug 922 ± 1341 ml. In Register 2 konnte ein Mittelwert von 921 ± 1119 ml festgestellt werden. Der p-Wert lag bei 0,9935, womit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Registern dargestellt werden konnten.

Bedarf an Erythrozytenkonzentrat (EK):

Die Anzahl der (im gesamten Klinikaufenthalt) benötigten Erythrozytenkonzentrate (EK) bestand in Register 1 im Mittel aus $1,3 \pm 3,5$ Konzentratgaben. In Register 2 wurden im Mittel $1,1 \pm 2,9$ Blutkonserven verabreicht. Ein p-Wert von 0,2538 ließ auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Registern schließen.

Bedarf an Fresh Frozen Plasma (FFP):

In Register 1 bedurften die Patienten durchschnittlich $0,4 \pm 2,3$ Einzelgaben FFP. In Register 2 waren im Mittel $0,6 \pm 2,6$ FFP-Gaben erforderlich. Ein p-Wert von 0,1924 ließ auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Registern schließen.

6.3.4 Aufenthaltsdauer auf Intensivstation

In Register 1 wurden 37,8 % (224/593) der Patienten über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden intensivmedizinisch betreut, 25,6 % (152/593) befanden sich bis zu 48 Stunden, 13,0 % (77/593) bis zu 72 Stunden und 23,6 % (140/593) länger als 72 Stunden auf der Intensivstation. Demgegenüber wurden in Register 2 37,4 % (206/551) der Patienten über 24 Stunden auf der Intensivstation versorgt, 27,6 % (152/551) blieben bis zu 48 Stunden, 13,2 % (73/551) bis zu 72 Stunden und 21,8 % (120/551) länger als 72 Stunden in Intensivbetreuung. Der p-Wert von 0,8356 gab kein Anzeichen für einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

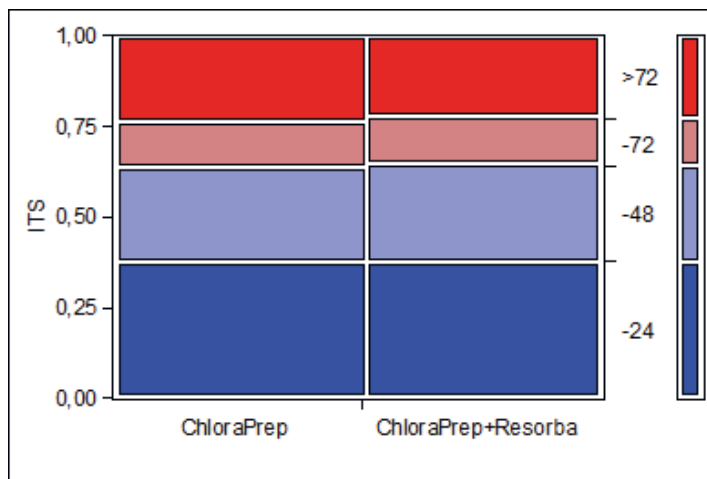


Abbildung 13: Vergleich der Registergruppen bezüglich der Intensivmedizinischen Versorgungsdauer (-24= < 24 Stunden intensivmedizinische Betreuung; -48= < 48 h; -72= < 72 h)

6.3.5 Dauer des stationären Aufenthaltes

Der stationäre Aufenthalt für Patienten in Register 1 betrug im Mittel $12,8 \pm 8,4$ Tage, Patienten in Register 2 blieben für $12,4 \pm 7,4$ Tage im stationären Setting. Der p-Wert lag bei 0,4054. Somit lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern vor.

6.3.6 30-Tage-Mortalität

Im 30-tägigen postoperativen Beobachtungszeitraum verstarben in Register 1 2,7 % (16/593) der Patienten. In Register 2 lag der Anteil Nicht-Überlebender bei 2,4 % (13/551) der Patienten. Bei einem p-Wert von 0,7157 konnte auf keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registergruppen geschlossen werden.

6.3.7 IABP

Eine im Verlauf der Operation oder postoperativ notwendige Anlage einer intraaortalen Ballongegenpulsationspumpe (IABP) wurde bei 2,0 % (12/593) der Patienten in Register 1 benötigt. In Register 2 bedurften 2,2 % (12/550) der Patienten eine maschinelle Unterstützung der Herzfunktion über eine IABP. Bei einem p-Wert von 0,8521 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern vor.

6.3.8 Postoperativer Myokardinfarkt

Die Notwendigkeit einer Reangiographie aufgrund Symptomatik, EKG oder Laborveränderungen ergab sich in Registergruppe 1 bei 1,8 % der Patienten (11/593). In Registergruppe 2 wurde bei 1,8 % (10/547) der Fälle eine Reangiographie durchgeführt. Ein p-Wert von 0,9260 ließ auf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Registern schließen.

6.3.9 Respiratorische Insuffizienz

In Register 1 lag bei 15,2 % der Patienten (90/593) eine respiratorische Insuffizienz mit verschiedenartigem Atemwegsmanagement vor. Demgegenüber wurden Atemschwierigkeiten in Register 2 bei insgesamt 12,4 % (68/551) der Patienten festgestellt. Der p-Wert wurde mit 0,3400 bestimmt, womit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern dargestellt werden konnten.

6.3.10 Postoperative Nierenfunktion

Dialysepflichtige Niereninsuffizienz:

In Register 1 wurde ein Hämofiltrations- oder Hämodialyseverfahren bei insgesamt 5,4 % (32/593) der Patienten postoperativ durchgeführt. Davon bestand eine bereits präoperative und fortbestehende Dialysepflichtigkeit bei 1,0 % (6/593) der Patienten. Der Anteil der neu aufgetretenen, passageren Hämofiltrations- oder dialysepflichtigen Patienten betrug 2,9 % (17/593). Weitere 0,5 % (3/593) der Patienten wurden mit fortbestehender Dialysepflichtigkeit aus dem Krankenhaus entlassen. 1,0 % (6/593) der niereninsuffizienten Patienten verstarben im postoperativen Klinikaufenthalt. In Register 2 bestand eine postoperative Dialysepflicht bei insgesamt 3,6 % (20/550) der Patienten. In der Grundgesamtheit Dialysepflichtiger waren 0,7 % (4/550) bereits im präoperativen Kontext an das Dialyseverfahren gebunden, passager erhielten 2,0 % (11/550) die Therapie. Mit fortbestehender Dialysepflichtigkeit wurden 0,2 % (1/550) aus der Klinik entlassen. 0,7 % (4/550) verstarben unter der Dialysetherapie. Ein p-Wert von 0,6713 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern.

Kreatininspiegel:

Der postoperativ gemessene Serumkreatininwert lag in Register 1 im Mittel bei $121,7 \pm 72,6$ $\mu\text{mol/l}$ und in Register 2 bei $125,9 \pm 68,2$ $\mu\text{mol/l}$. Ein p-Wert von 0,3113 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern auf.

Kreatininanstieg:

In Register 1 wurde im Vergleich zum präoperativ gemessenen Kreatininwert ein mittlerer Anstieg von $24,5 \pm 36,5$ $\mu\text{mol/l}$ festgestellt. In Register 2 stieg der Kreatininwert im Vergleich

zum Ausgangswert im Mittel um $28,0 \pm 46,5 \mu\text{mol/l}$. Ein p-Wert von 0,1154 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Registern auf.

6.3.11 Neurologischer Status

In Register 1 traten im postoperativen Verlauf Symptome einer transient ischämischen Attacke (TIA) bei 0,3 % (2/593) der Patienten auf. In der Summe zeigte sich bei 2,9 % (17/593) der Patienten ein Apoplex unterschiedlichen Schweregrades (Grad 0-6). Dagegen wurden in Register 2 bei keinem Patienten (0/551) eine TIA dokumentiert. 2,5 % (13/551) der Patienten wiesen einen Apoplex auf. Bei einem p-Wert von 0,5838 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen Register 1 und 2 vor.

Die folgende Tabelle gibt die Verteilung der TIA und der Apoplex-Grade 0-6 detaillierter wieder.

Register	Keine Defizite	TIA	Apoplex-Grade					n
			apo 0	apo 1	apo 2	apo 3	apo 6	
ChloraPrep	574 96,8 %	2 0,3 %	10 1,7 %	3 0,5 %	1 0,2 %	3 0,5 %	- -	593
ChloraPrep+Resorba	538 97,5 %	- -	7 1,3 %	1 0,2 %	2 0,4 %	2 0,4 %	1 0,2 %	551

Tabelle 9: Registervergleich bezüglich des postoperativen zerebrovaskulären Status (TIA= transiente ischämische Attacke; Apo 1-6= Apoplex- Grade 1-6)

6.3.12 Postoperatives Delir

In Register 1 präsentierte sich bei 21,1 % (125/593) ein postoperatives Delir nach dem chirurgischen Eingriff. In Register 2 manifestierte sich eine derartige Psychose bei 23,3 % (128/549) Patienten. Der p-Wert betrug 0,3633. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Register 1 und 2.

6.4 Differenzierte Auswertung aller Patienten mit Wundheilungsstörung

Von 1144 Patienten in der Grundgesamtheit traten bei 12,0 % (137) der Patienten eine Wundheilungsstörung auf, davon befanden sich 64,9 % (89/137) der Patienten in Register 1 und 35,1 % (48/137) der Patienten in Register 2. Damit wird deutlich, dass Patienten in Gruppe 1 fast doppelt so oft an einer Wundheilungsstörung litten. Im Folgenden werden ausschließlich die Patienten mit Wundheilungsstörung (n= 137) in Register 1 und 2 betrachtet.

6.4.1 BMI

Der mittlere BMI in Register 1 lag bei $27,4 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. In Register 2 wurde ein mittlerer BMI von $28,7 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ ermittelt. Der p-Wert von 0,4251 zeigte keine statistische Signifikanz zwischen den Registern auf.

Bei näherer Betrachtung der BMI-Grade gemäß der Gewichtsklassifikation der WHO zeichnete sich folgende Verteilung zwischen Register 1 und 2 ab:

Register	BMI Kategorien			
	< 25	25-30	> 30	n
ChloraPrep	19 21,4 %	33 37,0 %	37 41,6 %	89
ChloraPrep+Resorba	6 12,5 %	24 50,0 %	18 37,5 %	48

Tabelle 10: Verteilung der BMI-Kategorien nach der WHO-Klassifikation in den Registern ChloraPrep® versus ChloraPrep®+Resorba (n=Anzahl, %=Prozent)

Der prozentuale Anteil der normalgewichtigen Patienten in Register 1 mit einem Body-Mass-Index von $< 25 \text{ kg/m}^2$ lag bei 21,4 % (19/89) und in Register 2 bei 12,5 % (6/48). Einen BMI von $> 25 - 30 \text{ kg/m}^2$ hatten 37,0 % (33/89) Patienten in Register 1 und 50,0 % (24/48) Patienten in Register 2. Im Bereich der Adipositas-Einstufung Grad I-III (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) befanden sich 41,6 % (18/89) Patienten in Register 1 und 37,5 % (18/48) Patienten in Register 2. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Registern konnte mit einem p-Wert von 0,3066 nicht abgesichert werden.

6.4.2 Gesamtdauer

In Register 1 betrug die mittlere Operationsdauer $163,1 \pm 33,3$ Minuten. In Register 2 wurden die Patienten im Mittel $165,3 \pm 49,7$ Minuten operiert. Ein p-Wert von 0,7650 zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Registern auf.

6.4.3 Verwendung der A. mammaria

In Register 1 wurde bei 23,6 % (21/89) der Patienten eine anderweitige Operation ohne Verwendung einer Bypass-Arterie vorgenommen. In Register 2 war dies bei 14,6 % (7/48) Patienten der Fall. Eine Bypass-OP mit Verwendung eines einzelnen Bypass-Grafts (LIMA oder RIMA) wurde bei 68,5 % (91/89) der Patienten in Register 1 und bei 83,3 % (40/48) der Patienten in Register 2 durchgeführt. Beide Arterien (LIMA und RIMA) wurden in Register 1 bei 7,9 % (7/89) der Patienten und in Register 2 bei 2,1 % (1/48) der Patienten verwendet. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,1388$).

Register	keine	LIMA/RIMA	DIMA	n
ChloraPrep	21 23,6 %	61 68,5 %	7 7,9 %	89
ChloraPrep+Resorba	7 14,6 %	40 83,3 %	1 2,1 %	48

Tabelle 11: Vergleich der ChloraPrep[®] versus ChloraPrep[®]+Resorba-Gruppe in Bezug auf die Verwendung der A.thoracica interna als Bypassarterie (LIMA= left internal mammary artery; RIMA= right internal mammary artery; DIMA= double internal mammary artery)

6.4.4 Subkategorie WHS

In Register 1 präsentierten sich bei 46,0 % (41/89) eine oberflächliche Wundinfektion ohne Keimnachweis und bei 36,0 % (32/89) mit Keimnachweis. Eine tiefe sternale Infektion (ohne Keimnachweis) wurde bei 6,7 % (6/89) der Patienten diagnostiziert, eine Mediastinitis bei 11,3 % der Patienten (10/89).

In Register 2 bot sich anteilig folgendes Gesamtbild dar: bei 41,7 % (20/48) der Patienten bildete sich postoperativ eine oberflächliche Wundheilungsstörung ohne Keimnachweis aus, bei 27,1 % (13/48) der oberflächlichen Defekte konnte ein Keim nachgewiesen werden. Der Anteil tiefer thorakaler Wundheilungsstörungen lag bei 20,8 % (10/48). 10,4 % (5/48) der Patientengruppe mit Wundheilungsstörung litten an einer Mediastinitis. Der p-Wert lag bei 0,1475, er zeigte somit keinen signifikanten Unterschied zwischen Register 1 und 2 auf.

Register	SSI		MED	MED	n
	S-SSI (ohne Keim)	D-SSI (mit Keim)	ohne Keim		
ChloraPrep	41 46,0 %	32 36,0 %	6 6,7 %	10 11,3 %	89
ChloraPrep+Resorba	20 41,7 %	13 27,1 %	10 20,8 %	5 10,4 %	48

*Tabelle 12: Registervergleich bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung und der Subkategorie oberflächlich versus tief, mit und ohne Erregerbefund
Die Ausprägungsform der Mediastinitis entspricht einer tiefen Wundheilungsstörung mit Keim (WHS= Wundheilungsstörung; SSI= Surgical Site Infection; S/D-SSI= Superficial/Deep Surgical Site Infection, MED= Mediastinitis).*

6.4.5 Erregerbefund positiv

In Register 1 lag bei 42,7 % (38/89) der Patienten ein positiver Keimbefund vor, in Register 2 wurde bei 66,0 % (31/47) der Patienten ein Keim festgestellt. Bei einem p-Wert von 0,0855 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Registern auf.

6.4.6 Erregerspektrum

Um das Erregerspektrum in dieser Studie mit anderen vergleichen zu können, wurden die mikrobiologischen Befunde der Wundabstriche dokumentiert. Berücksichtigt werden Wundabstriche mit Nachweis von Einzelerregern und Mischinfektionen. Die Tabelle 10 und die Abbildung 14 (Säulendiagramm) zeigen zusammenfassend die erhobenen Daten.

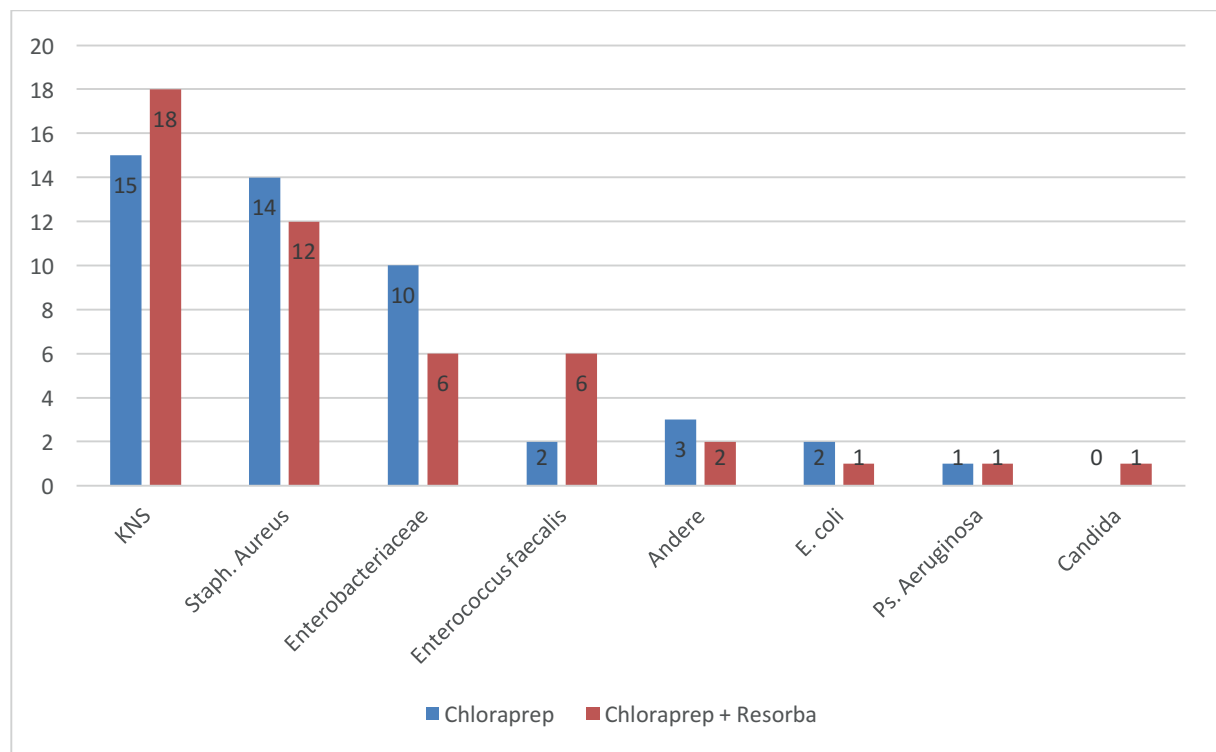


Abbildung 14: Erregerbefund in Registergruppe 1 und 2

In absteigender Reihenfolge sind die absoluten Häufigkeiten (x-Achse) angegeben. (Erreger: KNS= Koagulase negative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus, Enterobacteriaceae, Enterococcus faecalis, Andere, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida).

6.5 Spezielle Auswertung: Auftreten einer Wundheilungsstörung nach Vorkommen von spezifischen Faktoren

6.5.1 Alter (in Kategorien)

Für die Prüfung der Frage, ob das Alter eine Auswirkung auf die Entwicklung einer Wundheilungsstörung hat, wurde das Alter in Kategorien eingeteilt. Hierbei zeigte sich kein signifikantes Ergebnis. Der p-Wert lag bei 0,6103. Die Einzelergebnisse sind der Tabelle V in Kapitel 11 zu entnehmen.

6.5.2 Geschlecht

Mit 21,0 % (65/304) betroffener Frauen gegenüber 8,6 % (72/840) betroffener Männer zeigte sich eine signifikant höhere Wundinfektionsrate in der weiblichen Stichprobe. Auch die graduelle Betrachtung der Wundheilungsstörung verdeutlichte diese Beobachtung. Der p-Wert wurde mit $< 0,0001$ ermittelt.

Anteilig präsentierte sich in der weiblichen Patientengruppe bei 8,9 % (27/304) eine oberflächliche Wundinfektion ohne Keimnachweis und bei 9,2 % (28/304) mit Keimnachweis. Eine tiefe sternale Infektion (ohne Keimnachweis) wurde bei 2,3 % (7/304) der weiblichen Patientinnen diagnostiziert, eine Mediastinitis bei 1,0 % (3/304) der Patientinnen.

In der Gruppe der Männer bot sich anteilmäßig folgendes Gesamtbild dar: bei 4,1 % (34/840) der Patienten bestand eine oberflächliche Wundheilungsstörung ohne Keimnachweis, bei 2,0 % (17/840) der oberflächlichen Defekte konnte ein Keim nachgewiesen werden. Der Anteil tiefer thorakaler Wundheilungsstörungen lag bei 1,1 % (9/840). 1,4 % (12/840) der männlichen Patientengruppe litten an einer Mediastinitis.

Geschlecht	Wundheilungsstörung					n
	keine WHS	S-SSI (ohne Keim)	D-SSI (mit Keim)	DSWI ohne Keim	MED	p-Wert < 0,0001
weiblich	239 78,6 %	27 8,9 %	28 9,2 %	7 2,3 %	3 1,0 %	304
männlich	768 91,4 %	34 4,1 %	17 2,0 %	9 1,1 %	12 1,4 %	840

Tabelle 13: Verteilung der Geschlechter bezogen auf das Auftreten einer WHS

(WHS= Wundheilungsstörung; SSI= Surgical Site Infection; S/D-SSI= Superficial/Deep Surgical Site Infection; MED= Mediastinitis).

6.5.3 BMI ≥ 30 kg/m²

Zwischen den Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² in Registergruppe 1 und 2 zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung. Der p-Wert lag bei 0,0052. Die Einzelergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

BMI ≥ 30	Wundheilungsstörung					n
	keine WHS	S-SSI (ohne Keim)	D-SSI (mit Keim)	DSWI ohne Keim	MED	p-Wert 0,0052
ChloraPrep	161 81,3 %	18 9,1 %	11 5,6 %	2 1,0 %	6 3,0 %	198
ChloraPrep +Resorba	136 88,3 %	3 2,0 %	7 4,5 %	7 4,5 %	1 0,7 %	154

Tabelle 14: Registervergleich der Patienten mit BMI ≥ 30 bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung

(BMI= Body-Mass-Index, WHS= Wundheilungsstörung, SSI= Surgical Site Infection, S/D-SSI= Superficial/Deep Surgical Site Infection, MED= Mediastinitis).

6.5.4 Stationärer Aufenthalt der Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung

Mittlere Aufenthaltsdauer bezüglich der Patienten mit und ohne WHS nach Schweregrad:

Die Verweildauer der Patienten ohne Wundheilungsstörung lag im Durchschnitt bei $11,8 \pm 5,9$ Tagen. Bei Patienten mit oberflächlicher Wundheilungsstörung ohne Keimnachweis lag diese bei $13,0 \pm 7,5$ Tagen und mit Keimnachweis bei $16,7 \pm 15,1$ Tagen. Bei Auftreten einer tiefen Wundheilungsstörung betrug sie $25,3 \pm 18,3$ Tage. Und Patienten mit einer Mediastinitis verbrachten im Mittel $24,4 \pm 24,0$ Tage im Krankenhaus. Ein p-Wert von $< 0,001$ ergab einen signifikanten Unterschied.

Die Verteilung der stationären Aufenthaltsdauer ist übersichtlich in folgender Tabelle dargestellt.

Subkategorie WHS	Aufenthaltsdauer in Tagen	p-Wert
ohne WHS	$11,8 \pm 5,9$	$< 0,001$
WHS of ohne Keim	$13,0 \pm 7,5$	
WHS of mit Keim	$16,7 \pm 15,1$	
WHS tief	$25,3 \pm 18,3$	
Mediastinitis	$24,4 \pm 24,0$	

Tabelle 15: Darstellung der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer in Tagen in den Patientengruppen mit WHS und ohne WHS (WHS= Wundheilungsstörung, of= oberflächlich).

Mittlere Aufenthaltsdauer bezüglich der Registergruppen:

Grundgesamtheit:

Die Verweildauer der Grundgesamtheit ($n= 1144$) lag im Durchschnitt bei $12,6 \pm 7,9$ Tagen, wobei in Register 1 das Mittel $12,8 \pm 8,4$ und in Register 2 $12,4 \pm 7,2$ betrug. Ein p-Wert von $0,4505$ ergab keinen signifikanten Unterschied.

Patienten mit Wundheilungsstörung:

Die stationäre Aufenthaltsdauer der Patienten mit Wundheilungsstörung ($n= 137$) in Registergruppe 1 betrug im Mittel $17,1 \pm 15,4$ Tagen. Patienten der Registergruppe 2 verblieben für $17,6 \pm 15,4$ Tagen im stationären Setting. Bei einem p-Wert von $0,8500$ lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Registern vor.

Patienten ohne Wundheilungsstörung:

Patienten ohne Komplikationen einer Wundheilungsstörung ($n= 1007$) verweilten im Mittel $11,8 \pm 5,9$ Tage im Krankenhaus.

Im Durchschnitt wich der Mittelwert der WHS-Patienten ($17,3 \pm 15,4$ Tage) um 4,7 Tage vom Mittelwert der Gesamtstichprobe ($12,6 \pm 7,9$ Tage) ab, vom Mittelwert der Patienten ohne WHS um 5,5 Tage ab. Bemerkenswert ist die Standardabweichung von $\pm 15,4$ in der Gruppe der WHS-Patienten gegenüber der Standardabweichung von $\pm 5,9$ in der Gruppe der Patienten ohne Komplikationen.

	Patienten n=	Stationärer Aufenthalt in Tagen			p-Wert
		Mittelwert	ChloraPrep	ChloraPrep + Resorba	
Gesamt	1144	$12,6 \pm 7,9$			0,4054
			$12,8 \pm 8,4$	$12,4 \pm 7,2$	
mit WHS	137	$17,3 \pm 15,4$			0,8500
			$17,1 \pm 15,4$	$17,6 \pm 15,5$	
ohne WHS	1007	$11,8 \pm 5,9$			

Tabelle 16: Übersichtsdarstellung der stationären Aufenthaltsdauer

Dargestellt sind die Aufenthaltsdauer der Grundgesamtheit (n=1144), der Patientengruppe mit WHS (n=137) und ohne WHS (n=1007) im Registervergleich (WHS= Wundheilungsstörung, KI= Konfidenzintervall).

7 Diskussion

Postoperative Wundinfektionen stellen nach Pneumonien und Harnwegsinfektionen die dritthäufigste nosokomiale Infektionsart in deutschen Krankenhäusern dar (Engelke und Oldhafer, 2010b). Sie bleiben nach einer medianen Sternotomie trotz des Einsatzes und der Verbesserung technisch operativer und intensivmedizinischer Möglichkeiten ein anhaltend relevantes klinisches Problem. Zusätzlich zu den strukturell beeinflussbaren (operativen) Faktoren ändert sich die Konstitution der Patienten. Die westeuropäische Bevölkerung obliegt einem demographischen Wandel, sie wird älter und multimorbider. Bis ins hohe Alter werden herzchirurgische Eingriffe unter Inkaufnahme eines erheblichen Risikos operativer Komplikationen vorgenommen (Taylor et al., 2012b; Heilmann et al., 2013). Auch die zunehmende Komplexität der herzchirurgischen Operationen trägt zu einer Erhöhung des Risikos für den Patienten bei (Jones et al., 2011; Riley et al., 2011). Dementsprechend hoch ist die Inzidenz von Wundheilungsstörungen und in Folge auch von Wundinfektionen.

Daher gilt als oberstes Ziel die Prävention von Wundinfektionen und bei Auftreten ihr rechtzeitiges Erkennen sowie eine frühzeitige und differenzierte Therapie von Wundheilungsstörungen. Die Arbeitshypothese in dieser Studie lautet, dass durch den Einsatz eines Gentamicin-Kollagenschwammes die Inzidenz und Schwere der Ausprägung postoperativer Wundheilungsstörungen nach einer medianen Sternotomie verringert werden kann. Vorliegende Auswertung zeigt, dass der Einsatz eines Gentamicin-Kollagenschwammes die Inzidenz von Wundheilungsstörungen signifikant senkt.

Wie aussagekräftig ist dieses Ergebnis? Welche Rahmenbedingungen tragen zu diesem Ergebnis bei? Wie ordnet sich dieses Ergebnis im Vergleich zu anderen Studien ein? Welche Schlussfolgerungen bezüglich einer Mediastinitis-Prävention lassen sich ableiten? Gibt es Ansätze für die Entwicklung eines Risikoprofils? Sollte ein antibiotischer Kollagenschwamm standardisiert bei medianer Sternotomie eingesetzt werden? Welche Folgestudien können angeschlossen werden? Diese Fragen werden im folgenden Kapitel diskutiert.

7.1 Inzidenz und Mortalität

Folgeschwere Komplikationen wie die postoperative Mediastinitis sind mit einer Inzidenz von 1-4 % selten, jedoch resultieren daraus bei Manifestation lebensbedrohliche Krankheitsverläufe, verbunden mit einer Mortalität bis zu 50 % (El Oakley und Wright, 1996d; Adams et al., 2006; Sjögren et al., 2006b). Das Ergebnis der vorliegenden Studie am Herzzentrum Dresden, die 1.144 Patienten einschließt, weist eine Inzidenz von 1,3 % für Mediastinitiden auf und liegt im oben genannten Rahmen. Wird die festgestellte Inzidenz von im Mittel 1,3 % auf die im Durchschnitt in Deutschland jährlich stattfindenden 180.000 medianen Sternotomien übertragen, ist mit circa 2.300 Mediastinitisfällen pro Jahr zu rechnen (Ennker IC und Ennker J, 2012c).

Das Gesamtaufreten von postoperativen Wundinfektionen (S-SSI und D-SSI) beträgt in vorliegender Studie im Mittel 5,9 %. In der Literatur wird eine Gesamthäufigkeit von 0,25-9,7 % beschrieben (Stähle et al., 1997d; Baskett et al., 1999b; Ridderstolpe et al., 2001d; Sharma et al., 2004b; Friberg et al., 2007c; Sachithanandan et al., 2008b). Ein Erklärungsansatz für eine im Vergleich im oberen Mittelfeld liegende Inzidenz stellt die sensitive Beurteilung in der am Herzzentrum Dresden angewandten Wundheildokumentation dar. Schon eine Rötung des Wundareals wird als beginnende Wundheilungsstörung eingestuft und erhöht so die Inzidenzrate. Dieses niederschwellige Monitoring der Wunde gewährleistet zum einen, dass Komplikationen nicht übersehen werden, und begründet zum anderen die hohen Fallzahlen. Rechnet man die Inzidenz der Dresdner Studie auf die bundesweit jährlich durchgeführten Sternotomien hoch, sind etwa 11.000 Patienten betroffen. Allein diese hohe Fallzahl rechtfertigt die Notwendigkeit für präventive Maßnahmen. Das Auftreten von Wundheilungsstörungen hat einen bedeutenden Einfluss auf das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten. Die Mortalitätsrate bei Langzeitbetrachtung ist maßgeblich erhöht. Die Veröffentlichung von Lu et al. (2003) stellt einen signifikanten, langfristigen Anstieg der Mortalität bei Patienten mit Wundheilungsstörungen nach einer Bypassoperation in einer Nachbeobachtungszeit von über 4 Jahren fest. Das postoperative Gesamtüberleben liegt in der Patientengruppe mit sternaler Wundinfektion nach 30 Tagen, 1, 2 und 4 Jahren bei 95,4 %, 84,4 %, 82,4 % und 79,7 % im Vergleich zu 97,8 %, 95,8 %, 94,2 % und 90,9 % in der Patientengruppe ohne Wundinfektion (Lu et al., 2003d) (Anmerkung: Abstract und Artikel der Studie von Lu et al. weisen unterschiedliche Werte im Ergebnisteil auf.). Zu noch deutlicheren Ergebnissen kommen Braxton et al. und Filsoufi et al. in ihrer Beobachtung zu Überlebensraten bei von Mediastinitis betroffenen Patienten (Braxton et al., 2000; Filsoufi et al., 2009b).

Autoren		Überleben in %				
		30 Tage	1 Jahr	2 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Braxton et al. 2000	Mediastinitis	93,0	78,0		65,0	
Filsoufi et al. 2009			72,4			55,8
Lu et al. 2003 Publikation	WHS	95,4	84,4	82,4	79,7	
Lu et al. 2003 Abstract		96,8	93,7	91,4	86,7	
Braxton et al. 2000	Keine Mediastinitis	97,0	95,0		89,0	
Filsoufi et al. 2009				93,8		
Lu et al. 2003 Publikation	Keine WHS	97,8	95,8	94,2	90,9	
Lu et al. 2003 Abstract			98,1	96,1	94,7	91,7

Tabelle 17: Gesamtüberlebensrate bei Auftreten einer Wundheilungsstörung
Gesamtüberlebensrate in Prozent (%) bei Auftreten oder Ausbleiben einer Mediastinitis/ Wundheilungsstörung nach 30 Tagen, 1, 2, 4 oder 5 Jahren im Literaturvergleich (MED= Mediastinitis, WHS= Wundheilungsstörung)

Die Autoren beziehen sich auf unterschiedliche Zeiträume zur Bestimmung der Überlebensrate. Gemeinsam ist die gesteigerte Mortalität nach Auftreten einer postoperativen Wundinfektion; Patienten mit Mediastinitis/Wundheilungsstörung haben eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit vier bzw. fünf Jahre nach OP noch zu leben.

Die dargestellten Inzidenzen in Verbindung mit erhöhter Mortalität und verringertem Gesamtüberleben zeigen einen notwendigen Handlungsbedarf auf.

7.2 Gentamicin

Es gibt eine lange und intensiv geführte Diskussion über das Für- und Wider eines Einsatzes von Antibiotika in der Herzchirurgie. Unter anderem wird das Ergebnis dieser Studie einen weiteren Baustein zur Beurteilung beitragen. Die oben aufgeführte und reichlich besprochene Literatur zeigt einerseits den Dissens und gleichzeitig auch den Wunsch nach guten präventiven Maßnahmen.

Im Allgemeinen haben Antibiotika Nebenwirkungen und strapazieren den Gesundheitszustand des Patienten, dennoch scheint derzeit bei großen Operationen kein Weg an ihnen vorbei zu führen. Doch welche Prophylaxe ist die qualitativ sinnvollste, risikoärmste, nebenwirkungsfreieste und kostengünstigste? In vielen Untersuchungen werden Ansätze zur Lösung dieser Fragen gesucht. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft spricht nach reiflicher Überlegung und Prüfung verschiedenster Kriterien Empfehlungen für den antibiotischen Einsatz aus, die sich an den jeweiligen Zielparametern orientieren: Primäres Ziel der perioperativen Prophylaxe ist die Senkung der Wundinfektionsrate; sekundäres Ziel ist die Vermeidung lokaler und systemischer postoperativer Infektkomplikationen. Auswahlkriterien, die an ein geeignetes Antibiotikum gestellt werden, sind Art und Dauer des Eingriffs, das zu erwartende Erregerspektrum und Resistenzbildung, Verträglichkeit und therapeutische Breite, Pharmakokinetik und -dynamik, Evidenzgrad und klinische Effektivität (Hachenberg et al., 2010b).

Bei Eingriffen am offenen Herzen ist die Antibiotikaprophylaxe eine akzeptierte und allgemein praktizierte Maßnahme. Bei herz- und gefäßchirurgischen Operationen sprechen die Paul-Ehrlich-Gesellschaft Empfehlungen für eine Antibiotikaprophylaxe mit Cephalosporinen der Gruppe 1 (Cefazolin) oder 2 (Cefuroxim oder Cefotiam) aus bzw. kann bei Allergien gegen Beta-Lactam-Antibiotika auf Vancomycin oder Gentamicin ausgewichen werden (Wacha et al., 2010).

Hingegen Gentamicin, ein der Gruppe der Aminoglykoside zugehörendes Antibiotikum, in der perioperativen Antibiotikaprophylaxe einen geringen Stellenwert ist, liegt die Besonderheit des Aminoglykosids in der topischen Anwendung. Die Entwicklung von lokalen Antibiotika-freisetzenden Produkten wie resorbierbare Gentamicinhaltige Kollagenimplantate ermöglicht die Bereitstellung von hohen lokalen Konzentrationen von Gentamicin mit entsprechend niedrigem Serumspiegel. Die bakterizide Wirkung von Aminoglykosiden ist abhängig vom

Höchstwert; ein hoher Spitzenwert wird mit einer hohen bakteriziden Wirkung assoziiert. Ebenso gibt es Anzeichen dafür, dass der Spiegel von Gentamicin in der mediastinalen Wunde eine genügend hohe Konzentration erreicht, um gegen Bakterien wirksam zu sein, die in der Regel als resistent (einschließlich der meisten koagulase-negativen Staphylokokken) betrachtet werden (Leyh et al., 1999c; Friberg et al., 2003d; Friberg et al., 2005c). Neben einer konzentrationsabhängigen Wirksamkeit beschreiben Ruszczak et al. einen „postantibiotischen Effekt“, nach dem Aminoglykosid-Antibiotika nach Absinken unter die minimale Hemmkonzentration (MIC = minimal inhibitory concentration) eine persistierende antibakterielle Suppression zeigen (Ruszczak und Friess, 2003f). Die minimale Hemmkonzentration (MIC) für die systemische Antibiotika-Therapie von Gentamicin beträgt 4 mg/l (Leyh et al., 1999d). Gentamicin, als ein Aminoglykosid zeichnet sich durch sein Wirkungsspektrum in hohen wie auch niedrigen Konzentrationen aus.

Eine systemisch toxische Konzentration, die das Risiko von Nebenwirkungen wie Ototoxizität und Nephrotoxizität erhöht, flutet nicht an (Ruszczak und Friess, 2003g). Leyh et al. stellen hierzu Messungen an: Während der Gentamicinspiegel in der mediastinalen Wundflüssigkeit noch nach 36 h sehr hoch ist (> 300 mg/l), verhält sich die Serumkonzentrationen sehr niedrig (1-4 mg/l nach 1 h postoperativ und ≤ 1.5 mg/l nach 24 h). Diese Werte liegen deutlich unter der toxischen Schwelle von 10 mg/l (Leyh et al., 1999e; Stemberger et al., 1997c).

Die Verabreichung von systemischen Antibiotika kann zu einem erhöhten Risiko von Antibiotika-Resistenzen führen (Song und Glenny, 1998; Morita et al., 2005). Auch in Hinsicht einer topischen Anwendung werden Bedenken bezüglich entstehender Resistenzen geäußert. Die Einführung einer topischen Antibiotika-Prophylaxe könnte erhöhte Resistenzen gegen Antibiotika mit anschließend reduzierter Wirkung der Prophylaxe induzieren (Friberg et al., 2009b). Allerdings zeigt die Pharmakokinetik bei topischer Anwendung des Gentamicin-Kollagen-Schwammes eine frühe hohe Spitze der lokalen Gentamicin-Konzentration, niedrige Serumkonzentrationen und eine zügige Elimination des Medikaments, die die Selektion von resistenten Bakterien reduziert. Das pharmakokinetische Profil ist günstig im Vergleich zur normalen parenteralen Verwendung (Friberg et al., 2003e; Friberg et al., 2005d).

Nachteile liegen in der Variabilität der Pharmakokinetik, die vom Alter, der renalen Funktion und dem Körpervolumen abhängen (Mishra et al., 2014a). Zusätzlich von Nachteil ist, dass eine geringe Korrelation zwischen verabreichter Dosis und erreichter Serumkonzentration besteht.

Alternativ wäre der Einsatz von Vancomycin in Erwägung zu ziehen, doch gibt es derzeit keinen Hersteller für ein geeignetes Produkt. Auch ist die Frage einer geeigneten Schwamm-Produkt-Kombination noch nicht geklärt. Aktuell fehlen Studien zur Wirkung des bisher nur in Gedanken formulierten Neuproduktes.

Immer häufiger werden bei postoperativen Infektionen auch multiresistente Erreger wie MRSA, MRSE oder Enterokokken nachgewiesen, die einer besonderen Behandlung bedür-

fen. Vancomycinhaltige Medikamententräger würden vermutlich das therapeutische Regime ergänzen. In der Unfallchirurgie und Orthopädie sind sie schon gängig zur Versorgung von infektiösen Knochenerkrankungen wie Osteomyelitis aufgrund des vermehrten Auftretens Methicillin resistenter Keime (Melicherck et al., 2014; Ottlinger et al., 2010; Rao et al., 2011). Alternative Anwendungsformen von antibiotischen Mitteln stellen Bryan et al. in ihrer Übersichtsarbeit vor (Bryan und Yarbrough, 2013d). In der dort zitierten japanischen Arbeit wird eine Cefazolin und Gentamicin enthaltende Lösung auf die OP-Wunde gesprüht (Yoshii et al., 2001). In einer weiteren, randomisiert kontrollierten Studie wird Vancomycin auf die sterilen Wundränder aufgetragen (Vander Salm et al., 1989). Beide Studien zeigen eine verminderte Infektionsrate auf.

Nicht endgültig geklärt ist die Verwendung des antimikrobiellen Hautversieglers InteguSeal® (Kimberly-Clark Health Care, Roswell, GA, USA), der einen Wirkstoff auf Cyanacrylatbasis enthält. Untersuchungen in Brasilien, der Türkei, Deutschland, Großbritannien und Chile lassen einen klinischen sowie experimentellen Nutzen erkennen (Basaran et al., 2008; Souza et al., 2008; Dohmen et al., 2009; Chambers und Scarci, 2010; Dohmen, Gabbieri et al., 2011; Dohmen, Weymann et al., 2011; von Eckardstein et al., 2011). Im Gegensatz dazu weist eine nichtrandomisierte, am Herzzentrum Dresden durchgeführte Studie bei Verwendung des antimikrobiellen Versieglers keine Reduktion der Inzidenz einer postoperativen Mediastinitis nach (Waldow et al., 2012).

Zusammenfassung:

Gentamicin ist derzeit das Mittel der Wahl. In vorliegender Arbeit wird Gentamicin in Verbindung mit einem Kollagenschwamm verwendet, weil das Produkt Gentamicin nach wie vor über eine günstige Resistenzlage verfügt, systemisch nicht anflutet, keinen toxischen Konzentrationsspiegel erreicht, eine Langzeitdosierung ermöglicht, als Produkt in standardisierter Form auf dem Markt existiert, die Darreichungsform unter Verwendung des Kollagenschwammes sehr praktisch ist und gute Erfahrungen an der TU Dresden gemacht wurden.

7.3 ChloraPrep®

Die Effektivität einer adäquaten präoperativen Hautantiseptik ist einer der Schlüsselpunkte für die Prävention von Wundheilungsstörungen. Je nach Formulierung der Antiseptik (Iodophore, Chlorhexidingluconate, Alkohollösungen) sind unterschiedliche Protokolle in Anwendung. Unbestritten ist seit Ignaz Semmelweis, dass hygienisch gut vorbereitete Eingriffe geringere Komplikationen zur Folge haben (Best und Neuhauser, 2004). War es früher das saubere Wasser zur Vorreinigung sowie gekochte Lappen zum Verbinden, hat das heutige Hygienemanagement regelrechte Schlachtpläne gegen die Keime entwickelt. Zweifelsohne trägt genau dies zu komplikationslosen Verläufen nach operativen Eingriffen bei. Im Grund-

lagenteil sind die verschiedenen Vorgänge genauestens beschrieben, ihre grundsätzliche, sinnvolle Anwendung steht außer Frage und jede Klinik ist bemüht, das bestmögliche Prophylaxemanagement aufzustellen.

Die Wirksamkeit von Hautantiseptika bei der Prävention von Wundheilungsstörungen wird in verschiedenen klinischen Studien bestimmt (Swenson et al., 2009; Darouiche et al., 2010b; Levin et al., 2011; Dumville et al., 2013). Die meisten Studien sind jedoch schwer zu vergleichen, da sie unterschiedlichen Protokollen folgen, in verschiedenartigen Settings durchgeführt und eine Reihe von verschiedenen Antiseptika in uneinheitlichen Dosierungen verwendet werden. Europäische oder ISO-Normen existieren derzeit nicht für eine vereinheitlichte und reproduzierbare Prüfung der Wirksamkeit der präoperativen Hautantiseptik. Nur wenige standardisierte Testprotokolle werden auf nationaler Ebene festgelegt, selbst diese werden unter den Experten auf dem chirurgischen Gebiet kontrovers diskutiert (Ulmer et al., 2014). Weder das Center for Disease Control (CDC) in den USA, noch das Robert Koch-Institut in Deutschland sprechen eine Empfehlung für eine vorzuziehende, antiseptische Formulierung aus. Zur abschließenden Klärung der Frage bedarf es einer randomisiert, klinisch kontrollierten Doppelblindstudien mit allgemein anerkannten Zielparametern. Es wird ein Diskurs über das effektivste Präparat zur präoperativen Hautdesinfektion des Operationsgebiets geführt. Hinsichtlich der Hautflora zeigen Darouiche et al., dass das präoperative Desinfizieren der wundumgebenden Haut mit Chlorhexidin-Alkohol gegenüber der Desinfektion mit Polyvidon-Iod bezüglich der postoperativen Wundinfektionsrate überlegen ist. In ihrer Studie entwickeln 9,5 % aller Patienten in der Chlorhexidin-Alkohol-Gruppe vs. 16,1 % aller Probanden in der Polyvidon-Iod-Gruppe eine postoperative Wundheilungsstörung ($p= 0,004$). Oberflächliche Wundinfektionen sind mit 4,2 % vs. 8,6 % in der Chlorhexidin-Alkohol-Gruppe signifikant niedriger ($p= 0,008$). Auch bei den tiefen Wundinfektionen wird mit 1 % vs. 3 % ein signifikanter Unterschied zugunsten der Chlorhexidin-Alkohol-Gruppe ersichtlich ($p= 0,05$) (Darouiche et al. 2010c). Darouiche et al. schließen darauf, dass die Überlegenheit von Chlorhexidin-Alkohol mit seinem schnellen Wirkungseintritt, einer anhaltenden Aktivität trotz Exposition gegenüber Körperflüssigkeiten und seinen remanenten Eigenschaften zusammenhängt (Hibbard et al., 2002c; Reichel et al., 2009c; Darouiche et al., 2010d). Ähnliche Ergebnisse demonstriert die Forschungsgruppe Noorani, die ebenfalls Chlorhexidin als das effektivere Agens gegenüber Iod herausstellen (Noorani et al., 2010). Eine Studie von Adams et al. vergleicht den Wirkungsgrad von ChloraPrep[®] (2 % CHG + 70 % IPA) mit Chlorhexidin- und Isopropylalkohollösungen in vier verschiedenen Mischungsverhältnissen (70 % IPA; 0,5 % CHG; 2 % CHG; 0,5 % CHG + 70 % IPA) sowie einer 10 % - Povidon-Iodlösung. Hierbei stellt sich ChloraPrep[®] gegenüber den anderen CHG-IPA-Formulierungen als wirkungsvoller heraus (Adams et al., 2005). In Vorstudien an der TU Dresden hat sich die relative Vorzüglichkeit von CHG + IPA (= ChloraPrep[®]) im Vergleich zu IPA (= Kodan[®]) dargestellt, deshalb und auch um eine weitere Leistungssteigerung zu testen, wird in dieser

Studie die Kombination aus IPA und CHG gewählt (Madej et al., 2015b). Die Überlegenheit dieser Kombination wird von der vorliegenden Studie bestätigt.

Aufgrund der Tatsache, dass sich signifikante Reduktionen der Wundheilungsstörungen nach Einsatz des Antiseptikums CHG in Kombination mit Alkohol zeigen, stellt sich die Frage, ob anstatt des Alkohols auch Jod möglich wäre. Diese Untersuchungen stehen aus. Nichtsdestotrotz verwenden viele europäische Kliniken Polyvidon-Präparate als Standardantiseptikum zur präoperativen Hautdesinfektion. Allerdings gelten wässrige Povidon-Jodlösungen (PVP-Iod) wegen zu geringer Wirksamkeit, Schilddrüsengefährdung und Allergierisiko als überholt und risikoreich (Below et al., 2007; Freise et al., 2008; Krobbuaban et al., 2011; Assadian, 2016).

Die grundsätzliche Frage des Einsatzes von Antiseptika statt Antibiotika wird von O'Meara et al. deutlich beantwortet. Angesichts der weltweiten Zunahme von multi- und panresistenten Erregern und dem zunehmenden Usus einer undifferenzierten und empirisch systemischen antimikrobiellen Therapie empfiehlt die Richtlinie von O'Meara et al., dass antibakterielle Präparate nur im Falle einer klinischen Infektion und nicht zur Beseitigung einer Bakterienbesiedlung eingesetzt werden sollten. In diesem Zusammenhang verweisen die Autoren auf die Prävention von Infektionen, wozu Desinfektionsmittel und Antiseptika beitragen können (O'Meara et al., 2014).

7.4 Stichprobengröße und Gruppenvergleichbarkeit

Zur Qualitätssicherung der eigenen Studie ist bei der Planung eine Fallzahlschätzung mit einer Mindestanzahl an Studienteilnehmern durchgeführt worden. Unter Zugrundelegung eines $\alpha = 0,05$ (α = Fehler 1. Art) und einer Power von 0,8 ($1 - \beta$ = Power, β = Fehler 2. Art) sowie einer Reduktion der Ereignishäufigkeit von 5 % auf 2 % ergibt sich bei Verwendung der Abschätzungsformel, publiziert von Marcus Müllner, eine Testgröße von 589 Patienten (Herkner und Müllner, 2011b). Diese Anforderung ist an jede Registergruppe zu stellen. Diese Fallzahl wird in der ersten Registergruppe erreicht ($n = 593$), in der zweiten Gruppe ($n = 551$) unterschritten. Ob daraus ableitbare Aussagegenauigkeiten entstehen, werden im Folgenden diskutiert.

Um eine Basis für einen validen Vergleich der beiden Registergruppen zu haben, müssen die Grundmerkmale in den zu untersuchenden Patientendaten gleichmäßig verteilt sein. Da die Mediastinitis multifaktoriell bedingt ist, ist eine hohe Strukturgleichheit der Gruppen notwendig, um eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse auszuschließen. Aufgrund dieser multifaktoriellen Genese ist es für die Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen entscheidend, dass sich diese hinsichtlich der Risikofaktoren nicht signifikant unterscheiden. In der vorliegenden Studie werden sowohl die bekannten Risikofaktoren als auch Faktoren, die nur

eventuell im Zusammenhang mit einem höheren Mediastinitis-Risiko stehen, erfasst und geprüft.

Nach Abschluss der Studie zeigt eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen keine relevanten Abweichungen hinsichtlich der prä-, peri- und postoperativ erhobenen Parameter. In Bezug auf die am häufigsten erwähnten Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, COPD und Alter besteht kein signifikanter Unterschied, auf die darüber hinaus betrachteten und zum Teil in einzelnen Studien beschriebenen Parameter ebenfalls nicht.

Op-Dauer:

Lediglich bei Betrachtung der Gesamtdauer ergibt sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied von im Mittel 5,9 Minuten ($p=0,0195$). Angesichts einer mittleren Op-Zeit von 158,9 mit einer Spanne zwischen 112-208 Minuten lässt sich diskutieren inwiefern dieser Unterschied relevant ist.

Eine OP-Dauer, definiert als Schnitt-Naht-Zeit, unterliegt zahlreichen Faktoren. Dazu zählen beispielsweise die Komplexität des Eingriffs, die fachliche Fähigkeit sowie Erfahrung des Operateurs, die Qualität der operativen Assistenz sowie die interpersonelle Zusammenarbeit im OP-Team. Geringfügige Veränderungen dieser Einflussgrößen können zu zeitlichen Differenzen führen. Keineswegs von der Hand zu weisen ist, dass eine Korrelation zwischen OP-Dauer und Komplikation besteht. In der Literatur wird eine verlängerte Operationszeit als Risikofaktor gewertet (Newman et al., 1988a; Milano et al., 1995e; Russo und Spelman, 2002d; Ku et al., 2005; Simsek Yavuz et al., 2006b; Fakhri et al., 2007b; Filsoufi et al., 2009c; Berríos-Torres et al., 2012). Eine lange OP-Dauer birgt negative Einflussgrößen: Die Expositionszeit der Operationswunde gegenüber Keimen ist verlängert, die Ischämiezeit des Gewebes ist prolongiert und der ausgedehntere Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, in der das Blut mit Fremdoberflächen in Berührung kommt, ist notwendig (Brandt et al., 2004).

Eine Subgruppenanalyse, in der ausschließlich die Patienten mit Wundheilungsstörungen ($n=137$) betrachtet werden, ergibt eine mittlere OP-Dauer von $164,4 \pm 41,5$. Diese liegt unbedeutend höher als das Mittel der Gesamtkohorte von $158,9 \pm 43,1$ Minuten und weist ebenfalls auf keine Signifikanz hin ($p=0,1991$).

Bereits 1990 weisen Loop et al. nach, dass sich pro Stunde Operationsdauer das relative Risiko einer sternalen Wundheilungsstörung um 1,5 erhöht (Loop et al., 1990d). Andere Autoren bewerten einen zeitlich ausgedehnten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine als eigenständigen Risikofaktor (Newman et al., 1988b; Grossi et al., 1991; Lepelletier et al., 2005d; Robinson et al., 2007c). Fowler et al. assoziieren eine Perfusionszeit von 200-300 Minuten mit einem erhöhten Risiko und nehmen diese als relevanten Vorhersagewert in ihren Infektions-Risiko-Score auf (Fowler et al., 2005b).

Exakt terminiert ist der Risikofaktor Operationszeit nicht, über eine Differenz von unter 10 Minuten trifft keine der zitierten Arbeiten eine Aussage. Aufgrund der Tatsache, dass kein allgemeiner Konsens zu diesem Risikofaktor besteht, die vorliegende Arbeit keinen Zusammenhang zwischen OP-Zeit und sternalen Wundheilungsstörungen zieht, der marginale Gruppenunterschied von unter 10 Minuten vorliegt und eine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde, ist der Einfluss dieses Gruppenunterschiedes auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu vernachlässigen.

Die Gruppenverschiedenheit in der Operationsdauer lässt sich über die Homogenität der übrigen perioperativen Parameter relativieren. Weder in Bezug auf die Art des Eingriffes, den Einsatz der HLM noch der Verwendung der IMA als Bypassmaterial unterscheiden sich die Gruppen signifikant. In Relation zur OP-Zeit wird die beidseitige Verlagerung der A. thoracica interna bei der Bypass Operation (DIMA) als ein bedeutsamer und einschneidender Faktor für die Entstehung einer Wundheilungsstörung gewichtet (siehe Tabelle 1: „Risikofaktoren für Wundheilungsstörung nach medianer Sternotomie“). Eine Prüfung in der vorliegenden Arbeit bezüglich dieses Einflussfaktors (DIMA) zeigt zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,3741$).

Zusammenfassend zeigt die Auswahl des Patientenkollektives in beiden Registern ein gleichmäßig verteiltes Risikoprofil. Es finden sich bis auf die OP-Dauer keine relevanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter. So ist eine Beurteilung über den Einfluss des Gentamicin-Kollagenschwammes auf die Wundheilung aus statistischer und klinischer Sicht zulässig.

7.5 Endpunkte

Den primären Endpunkt der Studie bildet das Ausbleiben einer thorakalen Wundheilungsstörung innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Eine lückenlose Erkennung und Verfolgung der Infektfälle wird mittels regelmäßiger Untersuchungen durch das Wunddokumentationsteam gewährleistet.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt, dass der Einsatz eines Gentamicin-enthaltenden Schwammes signifikant die Inzidenz der Wundheilungsstörungen senkt. In Register 1 tritt bei insgesamt 15,0 % der Patienten (89/593) eine Wundheilungsstörung auf. Demgegenüber wird in Register 2 insgesamt bei 8,7 % (48/551) der Patienten eine sternale Wundinfektion festgestellt. Der Unterschied zwischen den Registergruppen ist mit einem p-Wert von 0,0011 signifikant. Es gibt 6,3 % mehr WHS-Fälle in Registergruppe 1, d.h. Patienten ohne Schwamm erkranken häufiger an einer Wundheilungsstörung. Dies ergibt eine relative Risikoreduktion um 41,9 %. Die „Number needed to treat“ (NNT) beträgt dem-

nach 16. Dies ist eine deutliche Verbesserung gegenüber der am Herzzentrum 2012 durchgeführten Arbeit von Kodan vs. Resorbaschwamm mit einer NNT von 43.

Sekundäre Endpunkte umfassen die kategorisierte Einteilung des Schweregrades der Wundheilungsstörung (S/D-SSI, DSWI, MED). In dieser Subgruppenanalyse zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer WHS mit und ohne Keimbeseidlung. Der p-Wert liegt bei 0,0025, er zeigt somit einen signifikanten Unterschied zwischen Register 1 und 2.

Beim Vergleich der Betroffenheit bezüglich des Schweregrades haben Patienten mit „D-SSI mit Keim“ die größten Vorteile. Hier zeigt sich eine relative Risikoreduktion von 56,5 %. Bei isolierter Betrachtung der Mediastinitisrate ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

7.6 Subanalyse

Weitere Untersuchungen werden angeschlossen, um bekannte Risikofaktoren hinsichtlich einer sternalen Wundinfektion zu überprüfen und zu verifizieren.

Geschlecht:

Das Geschlecht stellt sich bezüglich einer Wundheilungsstörung signifikant unterschiedlich dar. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine höhere Inzidenz für Wundinfektionen für das weibliche Geschlecht, 21,4 % (42/304) gegenüber 8,6 % (60/840) bei männlichen Patienten. Statistisch ist die höhere Betroffenheit der Frauen abgesichert ($p < 0,0001$). Faktisch besteht die Stichprobe aus rund 2/3 männlicher und 1/3 weiblicher Probanden. Männer werden häufiger operiert, doch Frauen sind 2,5 - Mal häufiger von einer postoperativen Wundheilungsstörung betroffen als Männer. Worin die Ursachen für ein Geschlecht determiniertes Auftreten liegt, wird in der vorliegenden Studie nicht nachgegangen. In der Literatur gilt das Geschlecht als umstrittener Risikofaktor, bei dem mit statistischen Nachweisen, anatomisch sinnvollen Begründungen und klinisch nachvollziehbaren Schlussfolgerungen für beide Seiten argumentiert wird. Copeland et al. betrachten das weibliche Geschlecht als Risikofaktor. Die Studiengruppe vermutet, dass das Gewicht der weiblichen Brüste eine mechanische Zugkraft nach inferolateral auf die kürzlich verschlossene Hautwundnaht ausübt und diese weitet. Diese physiologische Gegebenheit erleichtert die Einwanderung und Ausbreitung exogen eingedrungener Erreger im Wundbett (Copeland et al., 1994). Demgegenüber stehen die Überlegungen von Risnes et al. als auch von Borger et al., die das männliche Geschlecht als Risikofaktor werten. Risnes et al. ziehen in Erwägung, dass möglicherweise anatomische Unterschiede wie die sternale Blutversorgung und die höhere Anzahl an Haarfollikeln mit einer etwaigen Bakterienpersistenz eine höhere Inzidenz begründen (Borger MD et al., 1998c; Risnes et al., 2010e). Dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor darstellt, wird auch in vorliegender Analyse ermittelt.

Adipositas:

Der Risikofaktor Adipositas bedarf in der vorliegenden Arbeit einer gründlichen Begutachtung. Es stellt sich die Frage, wie viele adipöse Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² eine Wundheilungsstörung entwickeln? Im 1. Register zeigen 37 der insgesamt 198 Patienten (18,7 %) mit einem BMI ≥ 30 kg/m² eine Wundheilungsstörung, im 2. Register beträgt die Zahl adipöser Patienten mit Wundheilungsstörung 18/154 (11,7 %). Der Gentamicin-Kollagenschwamm zeigt in der Subgruppe der adipösen Patienten eine signifikante Auswirkung auf das Auftreten einer Wundinfektion ($p= 0,0052$). Das Relative Risiko (RR) unter der Kollagenschwammtherapie beträgt 62,6 % (11,7/18,7), das RR der Kontrollgruppe definitionsgemäß 100%. Das Infektionsrisiko sinkt also in der Behandlungsgruppe deutlich und die relative Risiko-Reduktion liegt bei $0,374 = 37,4$ %. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass vor allem adipöse Patienten von einem Einsatz des Antibiotikum-imprägnierten Schwammes profitieren. In diesem Zusammenhang stellt sich die weitere Frage, wie viele von einer Wundheilungsstörung betroffenen Patienten sind adipös? In Registergruppe 1 liegt der Anteil adipöser Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² bei 41,6 % (37/89), in Registergruppe 2 liegt dieser bei 38,3 % (18/48).

Bestärkt wird die Notwendigkeit einer infektionspräventiven Maßnahme insbesondere für die übergewichtige Patientengruppe durch die Beobachtung, dass diese einen überproportionalen Anteil an der Grundgesamtheit der Patienten mit einer sternalen Wundheilungsstörungen ($n=137$) haben. Gerade bei dieser hochbetroffenen Risikogruppe würde sich ein gewinnbringender Nutzen für den Gentamicin-Kollagen-Schwamm als lohnenswert herausstellen (NNT= 16).

Erweiternd stellt sich die Frage, ob Frauen in der untersuchten Stichprobe einen höheren BMI haben und deshalb auch häufiger betroffen sind? Dann würden sich die Risikofaktoren Geschlecht und BMI überlagern. Für eine derartig differenzierte Subgruppenanalyse ist das vorhandene Datenmaterial nicht ausreichend groß.

Vorliegende Ergebnisse decken sich mit der Veröffentlichung von Bryan et al.. Diese Autoren ermitteln in einer Übersichtsarbeit, die 42 Studien auf Risikofaktoren für die Entstehung einer Wundheilungsstörung beleuchtet, die beiden bedeutendsten präoperativen Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus (Bryan und Yarbrough, 2013e). In einigen Arbeiten wird ein hoher BMI unmissverständlich als unabhängiger Risikofaktor für eine postoperative Infektion dargestellt. In anderen Arbeiten werden Subgruppen zusammengefügt. So verknüpfen Friberg et al. in ihren Untersuchungen der Subgruppen multiple Risikofaktoren. In der Kombination der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas (BMI > 25 kg/m²) kann ein signifikant höhere Betroffenheit einer Mediastinitis festgestellt werden (Friberg et al., 2005e).

Stationäre Aufenthaltsdauer:

Eine weitere Subanalyse beschreibt die stationäre Liegedauer. Hier ergibt sich bei einem $p < 0,001$ ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Während Patienten ohne jegliches Auftreten von postoperativen Komplikationen im Mittel $11,8 \pm 5,9$ Tage im Krankenhaus verweilen, beträgt die stationäre Aufenthaltsdauer von Patienten mit Wundheilungsstörung je nach Schweregrad +2, +4,9, +13,5, +12,6 Tage länger. Wobei bemerkenswert die enormen Abweichungen von bis zu 24 Tagen bei Vorliegen einer Mediastinitis sind. Mit jeder Komplikationsstufe nimmt erwartungsgemäß nicht nur die mittlere Aufenthaltsdauer zu, sondern wird auch die mittlere Abweichung übermäßig größer (Tabelle 17).

Diese Ergebnisse finden sich auch in der vergleichbaren Literatur. Beispielsweise reicht die Spanne der zusätzlichen Aufenthaltstage von 8,2 Tagen bei Geubbels et al. bis zu 20 Tagen bei Hollenbeak et al. (Geubbels et al., 2000a; Hollenbeak et al., 2000a). In einer umfassenden Studie zur Verlaufsdauer beleuchten Coello et al. über 10.000 Bypass-Operationen in 19 Krankenhäusern. Bei komplikationslosen Verlauf beträgt der Aufenthalt im Mittel 7,4 Tage, bei Aufkommen einer Wundheilungsstörung verlängert sich dieser für den Patienten im Mittel um zusätzlich 13,4 Tage (Coello et al., 2005).

Die Verlängerung des stationären Aufenthaltes bedeutet Verlust an Lebensqualität für den betroffenen Patienten, eine hohe psychische Belastung und personeller wie auch materieller Mehraufwand für das Gesundheitssystem.

7.7 Vergleich zu bisherigen Studien

Die kardiochirurgische Relevanz eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes ist in den letzten 10 Jahren bereits von mehreren Arbeitsgruppen hinsichtlich des therapeutischen Nutzens als auch des präventiven Effekts untersucht worden. Leyh et al. verwenden den Schwamm mit therapeutischer Zielsetzung (Leyh et al., 1999f), andere Studien hingegen verfolgen den präventiven Ansatz und evaluieren die Effektivität (Eklund et al., 2005b; Friberg et al., 2005f; Schersten, 2007; Bennett-Guerrero et al., 2010a; Raja, 2012; Schimmer et al., 2012a). Mittlerweile existieren zu dem Thema der Prävention 14 Studien mit insgesamt mehr als 22.100 Patienten (Kowalewski et al., 2015a). Mit Hilfe dieser offensichtlich hohen Patientenzahl wird versucht, eine valide Aussage über die Effektivität des Schwammes zu treffen. Angesichts einer eher geringen Auftretensrate der Mediastinitis nach Sternotomie mit 1-4 % relativiert sich diese hohe Anzahl (Stähle et al., 1997e; Ridderstolpe et al., 2001e; Lu et al., 2003e; Douville et al., 2004). Es resultieren niedrige Zahlen für die Betroffenen, die jedoch an einer der gravierendsten Komplikationen in der Kardiochirurgie leiden. Die Konsequenz daraus ist, dass große Untersuchungsgruppen notwendig sind, um eine statistisch eindeutige Aussage treffen zu können und nicht über Inhalte zu spekulieren.

In einer umfangreichen Metaanalyse fassen Kowalewski et al. die Ergebnisse von insgesamt 14 Studien (N= 22.135) zusammen, darunter 4 randomisiert kontrollierte Studien (N= 4.672) sowie 10 Beobachtungsstudien (N= 17.463). Das kumulative Ergebnis der zusammengetragenen Studien zeigt eine 40 % Risikoreduktion in Hinblick auf den infektionspräventiven Nutzen eines Schwammes. Dieser signifikante Benefit bezieht sich sowohl auf S-SSI als auch auf D-SSI (Kowalewski et al., 2015b). Die errechnete relative Risikoreduktion von 41,9 % in der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit dem in der Metaanalyse eruierten Nutzen eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes.

Einen Überblick über die auf dem Gebiet der Herzchirurgie erschienenen Studien gibt folgende Tabelle.

Studien	Design	Patienten gesamt	SSI-Inzidenz	Beschreibung/ Eigenname
2005 Eklund et al.	prospektiv randomisiert	542	SSI: 5,9 % → 4,0 % (p> 0,05) D-SSI: 1,9 % → 1,1 % (p> 0,05)	
2005 Friberg et al.	prospektiv randomisiert	1.950	SSI: 9,0 % → 4,3 % (p< 0,05) DSWI: 3,3 % → 2,3 % (p> 0,05)	LOGIP
2007 Schersten et al.	Kohortenstudie	2.026	1,9 % → 0,75 % (p< 0,05)	
2009 Friberg et al.	Kohortenstudie	2.326	SSI: 5,7 % → 2,2 % (p< 0,05) DSWI: 3,3 % → 1,5 % (p< 0,05)	
2010 Bennett-Guerrero et al.	prospektiv randomisiert	1.502	2,5 % → 1,9 % (p> 0,05)	SWIPE
2012 Schimmer et al.	prospektiv randomisiert	720	S-SSI: 3,0 % → 1,98 % (p> 0,05) D-SSI: 3,52 % → 0,56 % (p< 0,05)	Placebo-Schwamm
2013 Friberg et al.	retrospektive Kohortenstudie	950	SSI: (p< 0,05) (odds ratio [OR]= 0.30, 95 % KI= 0.16 to 0.57; p < 0.001)	Einlage von 1 oder 2 Schwämmen, postdischarge follow-up von 60 Tagen
2012 Herzzentrum Dresden	prospektiv pseudo-randomisiert	1.173	D-SSI: 5,77 % → 3,25 % (p< 0,05)	IPA ↔ IPA+Resorba
2016 Herzzentrum Dresden	prospektiv pseudo-randomisiert	1.144	SSI: 15,0 % → 8,7 % (p< 0,05)	ChlorPrep® ↔ ChlorPrep® + Resorba

Tabelle 18: Bisherige Studien zum Thema „Gentamicin-Kollagen-Schwamm“ auf dem Gebiet der Herzchirurgie

(SSI= Surgical Site Infection; S/D-SSI= Superficial/Deep Surgical Site Infection; DSWI= Deep Sternal Wound Infection).

Grundsätzliche Probleme der Metastudie zu dem Gentamicin-Kollagen-Schwamm Einsatz sind, dass verschiedene Studiendesigns, Qualitäten der Studien bezüglich ihres Evidenzgrades, in die Studie eingeschlossene Patientenkollektive als auch divergierende OP-Techniken, Applikationstechniken des Schwammes und Dosierungen von Gentamicin einen objektiven Vergleich und eine Bewertung der Studienergebnisse erschweren. Einige der oben aufgeführten Studien werden im Folgenden näher mit der eigenen Studie verglichen.

LOGIP-Studie, Friberg et al.

Im Jahr 2005 publizieren Friberg et al. eine prospektiv-randomisierte Studie zum Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes. Ergebnisse der Studie (n= 1.950) zeigen eine signifikante Reduktion postoperativer Wundheilungsstörungen in der Antibiotika-Schwammgruppe. Die Inzidenz sinkt von 9,0 % auf 4,3 %. Dabei werden Wundheilungsstörungen jeglicher Art (S-SSI/ D-SSI/ DSWI/ MED) berücksichtigt. Bei Betrachtung der gravierenderen Komplikation einer Mediastinitis stellen Friberg et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen Schwamm- und Kontrollgruppe fest. Erst eine Untersuchung der Subgruppen auf die Risikofaktoren Adipositas (BMI >25kg/m²) und Diabetes mellitus weist ein signifikant höheres Vorliegen einer Mediastinitis auf (Friberg et al., 2005g). Ähnlich verhält es sich in der vorliegenden Studie, ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer MED existiert nicht.

2009 wiederholen Friberg et al. ihre Analysen in einer Follow-up Studie. Dabei wird eine neue Kohorte von 1.359 Patienten mit einem Gentamicin enthaltenden Schwamm versorgt und mit einer Kontrollgruppe der LOGIP-Studie verglichen. Ergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion postoperativer Wundkomplikationen in beiden Gruppen, sowohl oberflächlicher (5,7 % → 2,2 %) als auch tiefer Wundheilungsstörungen (3,3 % → 1,5 %) (Friberg et al., 2009c). Dieser neue Sachverhalt wirft die Frage auf, warum sich diese Signifikanz nicht schon zu früherer Zeit in der LOGIP-Studie zeigt? - Ein Grund liegt möglicherweise im unterschiedlichen Studiendesign, die zweite Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie. Darüber hinaus äußern Friberg et al., dass in der Folgestudie von 2009 eine andere Verdrahtungstechnik mit mindestens sieben Drähten angewendet wird. Diese unterschiedliche Sternumverdrahtung basiert auf Empfehlungen aus einer zwischenzeitlich durchgeführten weiteren Studie von Friberg und Kollegen (2006), in der die Inzidenz für D-SSI bei Verwendung von sechs oder weniger Drähten höher ist als bei Verwendung von sieben oder mehr Drähten. Nach neu gewonnenen Erkenntnissen zur Verdrahtungstechnik werden diese folglich in der neuen Studie etabliert und erklären möglicherweise die divergierenden Ergebnisse (Friberg et al., 2006b). Es darf vermutet werden, dass ein möglicher Risikofaktor ausgeschlossen wurde. Die Modalitäten der Friberg-Studie übernehmend, werden in der vorliegenden Studie standardmäßig acht Drähte verwendet. Somit versucht die OP-Regie am Herzzentrum in Dresden den von Friberg et al. deklarierten Risikofaktor zu eliminieren.

Aufgrund ihrer Ergebnisse sprechen sich Friberg et al. für den routinemäßigen Einsatz des Gentamicin-Kollagen-Schwammes aus: Sie stehen seit 2004 in den beiden beteiligten Krankenhäusern in Schweden zur Verfügung, dennoch obliegt die Verwendung endgültig der Entscheidung des Operateurs. Empfehlung ist diese vor allem bei kardiochirurgischen Hochrisikopatienten (BMI > 25kg/m² oder Diabetes mellitus) einzusetzen (Friberg und Bodin, 2013a). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese von Friberg et al. getroffenen Aussagen. Insgesamt sind die Patientenkollektive beider Studien vergleichbar: Bei

einem Abgleich der prä- und intraoperativen Rohdaten zeigt sich, dass sich beide Studienpopulationen in Bezug auf Geschlechterverteilung und Alter nur minimal unterscheiden. Die Patienten der vorliegenden Studie tragen jedoch mit einem BMI von durchschnittlich $28,2 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ (LOGIP: $\sim 26,4 \text{ kg/m}^2$), einem Diabetiker-Anteil von 39,2 % (LOGIP: $\sim 18,2 \%$) zu einem höheren Gesamtrisiko für eine sternale Wundheilungsstörung bei.

Dagegen unterscheidet sich grundlegend Dosierung und Technik der antibiotischen Schwammeinlage. Friberg et al. verwenden 2 Gentamicin-Kollagen-Schwämme à 130 mg (Gesamtmenge 260 mg) und legen diese zwischen die Sternumhälften (Friberg et al., 2005h; Friberg et al., 2009d). Ein Schwamm wird retrosternal, der andere prästernal zu gelegt. In der eigenen Studie wird ein mit 130 mg Gentamicin versehener Kollagenschwamm retrosternal eingesetzt. Möglicherweise führt eine retro- und/oder prästernale Lage zu unterschiedlichen Konzentrationsspiegeln. Ein Effekt der Position des Schwammes spiegelt sich nicht direkt in den Ergebnissen Fribergs. Allerdings ist aus den eigenen Ergebnissen abzulesen, dass die Wirkung auf die oberflächlichen Wundheilungsstörung größer ausfällt als auf die in der Tiefe liegenden Wundinfektionen. Friberg et al. stellen in anschließenden Untersuchungen zwischen der 1-Schwamm- und 2-Schwammtechnik keinen Unterschied fest (Friberg und Bodin, 2013b). Eine zu hohe Materialmenge an Kollagen limitiere möglicherweise die Freisetzung des Antibiotikums. Die Gentamicinmenge von 130 mg sei ausreichend. Mit Verweis auf Literaturangaben wird eine lokal applizierte Menge von 130 mg als die niedrigste effektivste Dosis, bei der keine toxische Konzentration aufkommt, bewertet (Leyh et al., 1999g; Mishra et al., 2014b).

Zudem beobachten Friberg et al. eine signifikant höhere Reoperationsrate (4,0 % vs. 2,3 %) bei Patienten, die mit einem Gentamicin-Kollagen-Schwamm versorgt sind. Grund für einen zweiten operativen Revisionseingriff sind hauptsächlich Nachblutungen. In der eigenen Studie kann diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Die Rate an Rethorakotomien, meist aufgrund von Blutungen, fällt in beiden Gruppen gleich aus. Allerdings liegt sie mit 4,9 % auf höherem Niveau als der Spitzenwert von Friberg et al. (Friberg et al., 2005i).

Zusammenfassend haben die Ergebnisse der vorliegenden Studie hohe Übereinstimmungen mit der LOGIP-Studie.

SWIPE-Studie, Bennett-Guerrero et al.

Im Unterschied zur Studienreihe von Friberg und der eigenen Studie stehen die Ergebnisse der SWIPE Studie. Bennett-Guerrero führt 2010 die Studie SWIPE-1 (Surgical Wound Infection PrEvention) zur Anwendung eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes durch. Unter Beteiligung von 48 US-Kliniken werden eine prospektiv-randomisierte Studie mit Einfachverblindung, in der die Studienteilnehmer nicht die Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe kennen, durchgeführt. Eingeschlossen werden 1.502 herzchirurgische Patienten mit hohem Risiko für eine sternale Wundinfektion (Diabetes mellitus und/oder Body-Mass-Index > 30 kg/m²). Grundsätzlich wählen Bennett-Guerrero et al. ein ähnliches methodisches Vorgehen wie die LOGIP-Studie, auch hier findet die Schwammeinlage unter Verwendung der „wrapping“ Technik mit 2 Gentamicinschwämmen á 130 mg Gentamicin statt. Ziel ist es, die positiven Daten von Friberg et al. zu bestätigen (Friberg et al., 2005j). Allerdings widersprechen die Ergebnisse sowohl denen der vorliegenden Studie, der LOGIP-Studienreihe als auch mehrheitlich denen in der Übersichtsarbeit von Kowalewski et al. aufgeführten Studien. Laut der US-amerikanischen Studie erweist sich der Gentamicin-Kollagen-Schwamm als nicht effektiv in der Prävention einer Wundheilungsstörung, 8,4 % in der Verum vs. 8,7 % in der Kontrollgruppe (p> 0,05). Angesichts der von Bennett-Guerrero aufgestellten Ein- und Ausschlusskriterien liegen in mehreren Punkten Unterschiede zu der vorliegenden und der LOGIP-Studie vor. Das US-Team um Bennett-Guerrero selektiert ausschließlich Patienten mit einem kardiochirurgisch hohen Risiko: Diese leiden entweder an Diabetes mellitus (67 % der Studienteilnehmer) und/oder haben einen Body-Mass-Index größer 30 kg/m² (76 %). Ausgeschlossen werden unter anderem Patienten mit notfallmäßigen Eingriffen, mit minimal invasiven und begleitenden chirurgischen Eingriffen, mit malignen andauernden Vorerkrankungen, mit immunsupprimierender oder antibiotischer Therapie in den zurückliegenden 2 Wochen, mit Alkoholabusus, mit schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin-Level größer 3 mg/dl) oder Dialysepflichtigkeit sowie Patienten mit Versorgung einer IABP.

Die meisten der oben genannten Ausschlusskriterien gelten auch in der vorliegenden Studie. Eine dringliche bzw. notfallmäßige OP-Indikation, ein malignes Geschehen, etwaiger Alkoholabusus oder eine mögliche Immunsuppression führen ebenfalls zum Ausschluss. Dagegen sind in der LOGIP-Studie etwa 2,3 % der insgesamt durchgeführten chirurgischen Eingriffe notfallmäßig verursacht und 4,6 % der Patienten weisen eine Immunsuppression auf. Eine präoperative Dialyse erhalten 0,8 % der Patienten der eigenen Studie und 0,7 % der Patienten der LOGIP-Studie. Im Vergleich bezieht die LOGIP-Studie Patienten mit weit gefassteren Risiken ein. Das bedeutet andererseits, dass die Patienten der SWIPE-Studie ein weniger breit gefächertes Risikoprofil aufweisen. Allerdings ist das Gesamtrisiko der SWIPE-Patientengruppe für das Auftreten einer Wundheilungsstörung höher, weil oben definierte Vorselektion stattfindet. Es drängt sich die Erwartung auf, dass bei hoher Risikokonstellation

die Effektivität des Schwammes höher ausfallen müsse. Die Ergebnisse erfüllen diese Erwartung nicht.

Als Erklärung führen die Autoren der SWIPE-Studie an, dass die Studienergebnisse aufgrund einer zentralen Erfassung und einer Prüfung der Wundinfektionen durch ein geblindetes Komitee valider als die vorangegangenen Studien mit positiven Resultaten sind. Aus ihrer Sicht wird durch das Setting der Multicenterstudie durch eine größere Zahl an beteiligten Kliniken (48 vs. 2) ein fehlerhaftes Ergebnis verhindert. An dieser Stelle üben Bennett-Guerrero et al. scharfe Kritik an dem fehleranfälligen Entwurf einer Singlecenter Studie und führen Bellomo et al. auf, der die Überlegenheit multizentrisch angelegter Studien gegenüber Einzelcenterstudien anpreist. Die Argumentation von Bellomo et al. baut darauf auf, dass mehrere Multicenterstudien die Ergebnisse vorheriger Einzelcenterstudien widerlegen. Kausal dafür seien mehrere Schwachpunkte der Singlecenterstudie: begrenzte externe Validierung, unplausible Effektgrößen, heterogene Verteilung der Ressourcen und fehlende Verblindung (Bellomo et al., 2009a).

Die Gegenseite weist die Schwachpunkte einer Singlecenterstudie zurück und argumentiert gegensätzlich. Dabei stuft sie eine multizentrisch angelegte Studie kritisch ein. 1.502 Patienten auf 48 Krankenhäuser verteilt, ergibt sehr kleine Fallzahlen je Haus/OP-Team und muss zwangsläufig größere Spannbreiten in der Variabilität des Gesamtgeschehens haben. Trotz einer Einweisung der Chirurgen mit Hilfe eines Lehrvideos zum Einbringen des Schwammes ist ein einheitliches Handling nicht gewährleistet. Ein einheitliches Vorgehen in der LOGIP-Studie mit nur zwei beteiligten Krankenhäusern in Schweden und die Untersuchungen am Herzzentrum in Dresden ist viel eher gegeben. Es ist viel leichter an einem Haus ein stringentes OP-Regime durchzuführen als in 48 Häusern.

Das Konzept für die vorliegende Studie ist am Herzzentrum Dresden entworfen worden. Der Grundstein für die drei aufeinander aufbauenden Studien ist vollständig am Herzzentrum gelegt worden. Allen drei Untersuchungen gemein ist ein konstant gleiches Studiendesign. Über ein standardisiertes Regiment in Patientenmanagement, perioperativer Prophylaxe, Wunddokumentation und Wundversorgung, gesichert durch ein spezielles Wundteam, sind identische infrastrukturelle Maßnahmen garantiert. Von der Planung über die Durchführung bis zu den Ergebnissen werden konstante und kontinuierliche Qualitätskriterien erfüllt.

Studien belegen, dass nicht nur der Patient verschiedenste Risikofaktoren a priori mit sich bringt, sondern auch die OP-Technik, die Hautdesinfektion, das Tragen von zwei Paar Handschuhen, die Anzahl der im OP Anwesenden und viele weitere Parameter möglicherweise einen Einfluss auf eine Wundinfektion haben (Bellomo et al., 2009b).

In der amerikanischen Studie von Bennett-Guerrero et al. zeigt sich auch deutlich, wie unterschiedlich letztendlich die OP-Abläufe sind. In der Gentamicin-Gruppe werden zum Beispiel bei 22,6 % der Patienten die Haare im OP-Gebiet nicht entfernt, und bei 48,2 % der Patienten wird präoperativ eine nasale Mupirocin-Anwendung durchgeführt. Zudem werden unter-

schiedliche Hautantiseptika im OP-Feld verwendet (57,5 % Povidon-Iod, 52,6 % Alkohol, 47,5 % Chlorhexidin-basierte Lösung). Dieses ist inkonsistent und steht im Gegensatz zu der systematischen Kombination nur eines, in Voruntersuchungen bestätigten Hautdesinfektionsmittels (100 % Chlorhexidin-Isopropylalkohol) in der vorliegenden Studie. Ergebnisse der vorangegangenen Studie (2011-2013) zu Hautdesinfektion zeigen, dass die Wahl des Desinfektionsmittels eine maßgebliche Auswirkung auf das Outcome postoperativer Wundinfektionen haben. Der Vergleich von einer reinen Alkohollösung (Kodan[®]) mit der Chlorhexidinhaltigen Lösungen (ChlorPrep[®]) zeigen ein signifikant besseres Outcome (4,5 % → 1,9 %, $p < 0,05$). Im Zuge dieser positiven Ergebnisse wird Chlorhexidin als Standard eingeführt und zählt in dieser Studie zum festen Schema der OP-Feld Vorbereitung. Dieses Protokoll bleibt im Laufe der Studie unverändert.

Selbige Beobachtung einer inkonsistenten, variierenden Handhabung findet sich in der SWIPE-Studie auch bezüglich der Antibiotika-Prophylaxe (53,5 % Cefazolin, 23,4 % Cefuroxim, 1,9 % Ciprofloxacin, 30,5 % Vancomycin). In der vorliegenden Studie wird standardmäßig bei allen Patienten Cefuroxim verwendet. Um ein Merkmal (Gentamicin-Wirksamkeit) zu untersuchen, ist höchstmögliche Gleichheit zwischen den Vergleichsgruppen anzustreben. Dies ist in der SWIPE-Studie weder in der Wahl des Desinfektionsmittels noch des Prophylaxe-Antibiotikums gegeben.

Friberg et al. vermuten für die ausbleibende Wirkung des Kollagenschwammes in der SWIPE-Studie eine unpräzise, nicht der Gebrauchsanweisung konforme Anwendung. Es könnte sein, dass ein frühzeitiges Anfeuchten des Schwammes vor der Implantation zu einem vorzeitigen Herauslösen des leicht wasserlöslichen Gentamicinsulfates mit einem Wirkungsverlust führt (Friberg und Bodin, 2013c). Ob diese Vermutung und die damit einhergehende Kritik an der OP-Technik zutreffen, liegt außerhalb einer objektiven Beurteilungsmöglichkeit. Darüber hinaus kann dies ein Beispiel dafür sein, dass Parameter möglichst konstant gehalten werden müssen. Schon geringfügige Veränderungen können Ergebnisse verzerren.

Andere Ursachen für die Abweichung in den Ergebnissen liegen möglicherweise darin, dass die eine Studie in Europa, die andere in den USA durchgeführt wurde und ethnische sowie regionale Gründe zu der markanten Ungleichheit führen (Glickman et al., 2009). Moet et al. fügen eine Verschiedenheit im Erregerspektrum zwischen den Kontinenten an (Moet et al., 2007).

Tatsächlich unterscheiden sich die in den Studien präsentierten Keimspektren. In der vorliegenden Studie sind mit 35 % vorrangig koagulasenegative Staphylokokken vertreten. In der LOGIP-Studie stellen koagulasenegative Staphylokokken (CoNS) ebenfalls den größten Anteil an Erregern (Friberg et al., 2005k). Gerade für diese Erregergruppe können Friberg et al. die größte Risikoreduktion zeigen (Friberg et al., 2007d). In der amerikanischen Studie ist diese lediglich mit 13 Fällen (22 %) unterrepräsentiert. Die Studie von Bennett-Guerrero zeigt

ein eher heterogenes Erregerspektrum, das vor allem gramnegative Erregergruppen (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*) und diverse Staphylokokkenarten aufweist. Allgemein werden in der Schwamm-Gruppe und in der Kontrollgruppe der amerikanischen Studie vermehrt Gentamicin-resistente Bakterien gezüchtet, darunter 4/13 (30,8 %) CoNS mit nachgewiesener Gentamicin-Resistenz (Bennett-Guerrero et al., 2010b). In der schwedischen Studie zeigen sich 100 % der CoNS Gentamicin-sensibel. Ob daraus eine gehäufte Gentamicinresistenz für den nordamerikanischen Kontinent abgeleitet werden kann und deswegen keine Wirkung vorliegt, darf an dieser Stelle gefragt werden.

Staphylokokkus aureus ist in der vorliegenden Studie zu 28 %, in der schwedischen Studie zu 21,7 % und in der amerikanischen zu 37,3 % vertreten. Wohingegen in den europäischen Studien keine MRSA-Fälle vorkommen, liegt in der amerikanischen Studie bei 6,3 % der *Staphylokokkus aureus*-Isolate eine MRSA-Infektion vor. Ob die MRSA-Erregerisolate auf eine Gentamicinresistenz untersucht werden, geht aus der Studie nicht hervor. Bennett-Guerrero et al. zieht dieses durchaus in Erwägung und merkt an, dass MRSA-Isolate möglicherweise selbst nicht auf eine hohe Gentamicindosis ansprechen (Bennett-Guerrero et al., 2010c). Die Methicillin-sensiblen *Staphylokokkus aureus*-Isolate der schwedischen Studie zeigen ausnahmslos ein sensibles Ansprechen auf Gentamicin. Eine mögliche Verschiebung im Erregerspektrum und Resistenzbildung gegenüber dem Antibiotikum Gentamicin wird auch nach mehrjährigen Studien nicht beobachtet (Friberg et al., 2009e).

Allgemein stellt eine zunehmende MRSA-Prävalenz ein weltweites Problem dar. Laut dem Verzeichnis nosokomialer Infektionskrankheiten liegt die MRSA-Rate in den USA im Jahr 1989 bei 30 % der intensivmedizinisch betreuten Patienten und ist bis zum Jahr 2005 auf 60 % gestiegen. 1/3 der Patienten mit sternaler Wundheilungsstörung weisen einen MRSA-Keim auf (National Nosocomial Infections Surveillance System, 2004). Das Krankenhausinfektions-Surveillance-System (KISS) erfasst systematisch relevante Daten zu nosokomialen Infektionen in Deutschland. Laut KISS-Daten für 2011-2015 beträgt der Anteil an MRSA-Isolaten bei postoperativen Wundinfektionen 17,6 % in der Herzchirurgie (Nationales Referenzzentrum für Surveillance und von nosokomialen Infektionen, 2016). Die Prävalenz in den USA und Deutschland im herzchirurgischen Bereich weichen dramatisch voneinander ab. Auch hierin liegt eine mögliche Erklärung für die abweichenden Resultate der in Europa und in den USA durchgeführten Studie. Indes ist anzumerken, dass das Auftreten von MRSA sich endemisch verhält. Geographisch wie auch zwischen den Einrichtungen im Gesundheitswesen gibt es große Unterschiede (Fluit et al., 2001; Stefani und Varaldo, 2003).

Zusammengefasst können eine höhere Prävalenz an koagulasenegativen Staphylokokken mit formaler Gentamicin-Resistenz und eine höhere MRSA Auftretensrate ursächlich für ein verschiedenartiges Ansprechen zwischen amerikanischer und europäischer Studie sein. Hinsichtlich unterschiedlicher Erregerspektren und eventueller Resistenzen stehen weitere Untersuchungen mit dem Gentamicin-Kollagenschwamm aus.

SCHIMMER, 2012

Im Jahr 2012 publizieren Schimmer et al. die erste Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie zur Evaluierung der Effektivität eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes. Insgesamt werden 720 Patienten in die prospektiv-randomisierte Studie eingeschlossen. Neben einem 130 mg Gentamicin enthaltendem Kollagen-Schwamm wird ein unbehandelter Kollagen-Schwamm als Placebo in der Kontrollgruppe eingesetzt. Die Ergebnisse (Kontrollgruppe 3,52 % → Schwammgruppe 0,56 %, $p=0,014$) zeigen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von tiefen Wundheilungsstörungen (DSWI). In Bezug auf oberflächliche Wundheilungsstörungen (S/D-SSI) wird kein signifikanter Unterschied festgestellt (Schimmer et al., 2012b).

Die Arbeitsgruppe um Schimmer hat, um einen Concealment Bias, nämlich die Kenntnis des anzuwendenden Verfahrens vor der Behandlung durch den Prüfarzt, auszuschließen, mit Doppel Verblindung gearbeitet. Ob Placebo- oder Gentamicin-Kollagen-Schwamm zur Anwendung kommen, sind weder für Arzt noch Patient erkenntlich.

Obwohl die Forschungsgruppe um Schimmer die hohe Qualität ihrer Studie mit der Einführung des Placebo-Schwammes unterstreicht, kann der unbehandelte Schwamm auch in die entgegengesetzte Richtung wirken. Ein reiner Kollagenschwamm kann als Fremdkörper, der in den Körper eingebracht wird, neben erhofften vergleichsneutralen Vorteilen auch gewisse infektiöse Risiken bergen. Beispielsweise ist das Anwachsen von Bakterien auf nicht imprägnierten Schwämmen bisher unzureichend untersucht und nicht ausreichend beantwortet (Bennett-Guerrero et al., 2010d; Friberg und Bodin, 2013d). Denkbar ist, dass der Placebo-Schwamm einen Bias darstellt.

Im Vergleich der Patientenpopulationen von Schimmer et al. mit der vorliegenden Studie fallen folgende Unterschiede auf. Bei Schimmer et al. sind der Anteil Diabetiker geringer, die Anzahl an komplexen OPs (CABG + Klappeneingriff) geringer, die mittlere Gesamtoperationsdauer um rund 100 Minuten verlängert und die Anzahl verwendeter Cerclagedrähte in der Sternumverdrahtung variiert. Trotz der hier festgestellten Unterschiede, bewirkt der Schwamm in beiden Untersuchungen eine Senkung der Wundinfektionen.

In wie weit die OP-Feld Vorbereitung vergleichbar ist, kann mangels Beschreibung in der Publikation nicht beurteilt werden. Auch die unklare Begriffsverwendung der CDC-Nomenklatur erschwert einen Vergleich. Während Schimmer et al. eine MED mit D-SSI gleichsetzen, werden diese beiden Ausprägungsformen in der vorliegenden Studie differenziert.

Insgesamt mögen diese kritischen Anmerkungen die grundsätzlich präzisen, hochwertig wissenschaftlichen Aussagen zu der randomisiert kontrollierten Studie von Schimmer et al. nicht in Frage stellen.

EIGEMS- STUDIE: KODAN vs. KODAN + RESORBA

Nachfolgende Tabelle zeigt den strukturellen Aufbau und die Ergebnisse der EIGEMS-Registerstudie an dem Herzzentrum der TU Dresden. Seit 2011 werden anhand des Datenermaterials von 5.302 Patienten in drei aufeinander aufbauenden Studien folgende Ergebnisse zusammengetragen.

Die Kombination eines überlegenen Desinfektionsmittels mit einem wirksam getesteten Antibiotika-versetzten Kollagen-Schwamm zeigt sich in der deutlichen Senkung sowohl der S-SSI als auch der D-SSI.

Konsequent an der Studienreihe sind die Verfolgung des Studienprotokolls und die konsistente Durchführung erfolgreicher Therapien. Eine Optimierung ist somit möglich. Durch die monozentrische Ausrichtung werden eine große Anzahl Störfaktoren ausgeschlossen: Konstante in OP-Feld Vorbereitung, in Antibiotika-Prophylaxe, in OP-Team, in Patientenmanagement, in Wundheilmanagement, in Wunddokumentation. Dadurch werden die Aussagen valide.

Kritisch zu hinterfragen wäre die Quasi-Randomisierung durch alternierenden Kollagen-Schwamm Einsatz. Dies ist keine echte Zufallsverteilung (s. Abschnitt „Methodische Stärken und Schwächen“). Eine Verblindung liegt nicht vor, der behandelnde Arzt ist informiert. Insgesamt ermöglichen die Studien Aussagen über die formulierten Endpunkte, darüberhinausgehende Analysen der Risikofaktoren und tiefergehende Bewertung ist aufgrund geringer Fallzahlen eingeschränkt möglich.

Nr.	Jahr	Dauer	Patienten	Name	Ergebnis	Autoren
1	9/2011-4/2012	8 Monate	N=1.372 endgültig n= 1.173	IPA ↔ IPA +Resorba	130 mg Gentamicin Kollagenschwamm ist überlegen bezüglich MED, nicht bezüglich SSI.	Waldow, Madej, Neumann, Plötze, Matschke, Jatzwauk
2	9/2011-11/2013	27 Monate	N= 3.942 endgültig n= 2.985	IPA ↔ IPA+CHG	Kombination IPA +CHG ist überlegen bezüglich MED, kein signifikanter Effekt auf SSI.	Waldow, Madej, Plötze, Matschke, Jatzwauk
3	4/2013-8/2014	17 Monate	N= 1.784 endgültig n= 1.144	IPA+CHG ↔ IPA+ CHG +Resorba	Kombination IPA +CHG+Resorba ist sowohl bei MED als auch SSI der Kontrollgruppe überlegen.	Waldow, Plötze, Pegels

Tabelle 19: Struktureller Aufbau und Ergebnisse der EIGEMS-Registerstudie am Herzzentrum der TU Dresden

7.8 Methodische Stärken und Schwächen

Bei der Frage nach der Qualität und Evidenzgüte der vorliegenden Studie wird das Vorgehen in Studienplanung, Studiendesign, Randomisierung, Datenqualität und statistischer Analyse gemäß der „Cochrane Klassifikation“ bewertet.

Evidenzstufe	Evidenz-Typ
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung (Kohortenstudie)
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie (Fall-Kontroll-Studie)
IV	Expertenmeinung (aus klinischer Erfahrung), Fall-Serien, beschreibende Studien

Tabelle 20: Klassifikation der Evidenzgüte von Einzelstudien nach Cochrane

In Zusammenfassung des im Kapitel „Material und Methoden“ aufgeführten Studienablaufes sowie nach obiger Bewertung ergeben sich für die Charakteristika der Untersuchung folgende Feststellungen:

- geplantes, detailliertes Prüfprotokoll
- Evidenztyp: prospektiv, monozentrische Beobachtungsstudie (Kohortenstudie)
- Evidenzgrad: IIa
- Hypothesengenerierung:
H1: Gentamicin-Kollagen-Schwamm ist besser
H0: Gleichheit beider Behandlungsgruppen
- Formulierung der primären und sekundären Endpunkte
- ausreichender Stichprobenumfang
- Repräsentativität der Studienteilnehmer
- Quasi-Randomisierung der Behandlungsgruppen
- korrekte Durchführung des Studienprotokolls
- geprüfte Datenqualität
- hochwertige statistische Analyse

Die Unsicherheiten und Unabwägbarkeiten bei der Einordnung in obige Selbsteinschätzung resultieren aus den nachgenannten Überlegungen. Die Entscheidung für die Einstufung als Kohortenstudie und nicht als Interventionsstudie basiert darauf, dass die Anwendung selber nicht Bestandteil der Studie ist. Sondern die Beobachtung nach Anwendung des Schwammes erfolgt. Dies findet im Rahmen einer Registerstudie statt.

Im Dresdner Herzzentrum werden pro Jahr über 2.000 Herzoperationen durchgeführt (Hochleistungsmedizin), bei 25 % der Patienten sind Notfall- bzw. dringliche Eingriffe indiziert (500 Fälle/Jahr). Im Schnitt laufen neben der vorliegenden Studie 5 weitere kleinere, klinische Studien mit bis zu 50 Probanden (ca. 250 Patienten/Jahr). Beide Gründe, Notfall oder Teilnahme an anderer Studie, führen zum Ausschluss der Teilnahme. Somit verbleiben ca. 1.200 -1.300 Patienten, die mit fast 60 % (57,2 %) aller Herzoperierten am Herzzentrum Dresden einen repräsentativen Querschnitt aller Patienten wiedergeben. Diesbezüglich und auch bezüglich des Stichprobenumfangs nach Fallzahlschätzung ist die Studie repräsentativ. Dies ist eine gute Basis für qualitativ und quantitativ hochwertige Aussagen.

Um die Art der Randomisierung zu klären, muss der Begriff Quasi-Randomisierung definiert werden. Eine quasi-randomisierte Studie enthält im Gegensatz zu einer randomisierten Studie keinen echten für die Studie erzeugten Zufallsmechanismus, der die Gruppenzuteilung bestimmt. Eine pseudorandomisierte Studie bietet keine verdeckte Zuteilung und ist daher anfällig für Bias. Übliche Methoden der Pseudorandomisation bestehen darin, Studienpatienten immer abwechselnd den Therapiegruppen zuzuteilen (Alternation) oder die Zuteilung nach geradem versus ungeradem Geburtsdatum vorzunehmen (Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), 2011). Eine zufällige Verteilung wird über einen täglichen Wechsel bezüglich eines oder keines Schwammeinsatzes im OP-Regime erreicht. Durch diese zufällige Zuordnung darf bei einer ausreichend großen Kohorte davon ausgegangen werden, dass sich unberücksichtigte oder unbekannte Einflussgrößen in gleicher Weise verhalten. Gleiche Ausgangsbedingungen sind geschaffen und mittels einer Homogenitätsanalyse hinsichtlich der beschriebenen Parameter zu überprüfen. Dennoch besteht ein Restrisiko für Bias.

Die im Studienentwurf von vornherein geplante, letztmögliche Entscheidungsfreiheit des Chirurgen für oder gegen den Einsatz des Schwammes beeinflusst die Zufälligkeit. Die Häufigkeit, in denen der Chirurg zum „overrule“-Verfahren (etwa 5 Fälle) greift, liegt im Promillebereich und ist als möglicher Störfaktor zu vernachlässigen.

Aus Kostengründen findet im Rahmen dieser Studie keine echte Randomisierung statt. Kosten entstünden bei dann notwendigen Versicherungsverträgen für die eingeschlossene Behandlungsgruppe. Da der eingesetzte Schwamm Genta-Coll resorb[®] ein zugelassenes Medizinprodukt und die Anwendung selber nicht Bestandteil der Studie ist, bedarf es keiner zusätzlichen Versicherung.

Die Auswahl des Behandlungstages ist ein alles entscheidendes Kriterium für die Behandlungsart des Patienten. Die Zuweisung zur Behandlungsart (Balanciertheit) ist gewährleistet, allerdings ist die Zuteilung leicht zu erkennen. Für den behandelnden Arzt ist die Behandlungsart vorhersagbar und somit von ihm unter Umständen beeinflussbar. Da Balanciertheit

und Vorhersagbarkeit Kriterien für die Bewertung von Randomisierungsverfahren sind, ergibt sich hieraus ein weiterer Hinweis auf die Quasirandomisierung.

Eine weitere grundsätzliche Frage ist die nach interner und externer Validität der Studie. Eine Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse wird durch die Einhaltung der im Prüfprotokoll geforderten Ein- und Ausschlusskriterien und der korrekten Anwendung der Parametererfassung sowie der Zuverlässigkeit der statistischen Auswertung gewährleistet.

Eine Schwäche der vorliegenden Studie kann die Unterschreitung der gewünschten Fallzahl für die Registergruppe 2 darstellen. Darauf wird ausführlich im Diskussionspunkt 7.4 eingegangen.

Weitere Schwächen der Studie können in systematischen, bisher nicht erfassten Einflussgrößen liegen. Eine fehlende Verblindung der Chirurgen führt möglicherweise zu einer Auswahlverzerrung der Studienpopulation („Selektionsbias“). Als weitere Störfaktoren kommen neben Anzahl, Auswahl der Operateure auch ihre Erfahrung in Frage. Eine mögliche weitere Störgröße liegt auch vor, wenn die Besetzung der Operateure im OP-Plan mit der Alternanz des Schwammeinsatzes übereinstimmt. Bestimmt ließe sich diese Liste potentieller Einflussfaktoren noch erweitern.

7.9 Wirtschaftliche Auswirkung der Wundheilungsstörungen

Die Behandlungskosten von einem durch Wundheilungsstörung um durchschnittlich 8-20 Tage (Geubbels et al., 2000b; Hollenbeak et al., 2000b; Wick et al., 2011a) verlängerten stationären Aufenthalt betragen rund 17.324 US\$ zusätzlich (Wick et al., 2011b). In einem Review zu postoperativen Wundheilungsstörungen nach koronaren Bypass-Operationen liegen die Mehrkosten zwischen 3.859 US\$ (Mittelwert) und 40.559 US\$ (Median). Erschwerend kommt hinzu, dass ein Teil der Mehrkosten von den Versicherungen nicht erstattet wird. Daraus folgen erhebliche Einbußen für das Krankenhaus (Graf et al., 2011).

In der vorliegenden Studie ist die stationäre Verweildauer der Patienten mit Wundheilungsstörung je nach Schweregrad zwischen 2-13,5 Tage länger als bei Patienten mit komplikationslosen Verlauf. Wenn man die Zahlen der Studie von Graf et al. zu Grunde legt, treten allein für die 137 in dieser Studie eingetretenen Fälle Kosten von 2.373.388 US\$ mit einer Spanne von 528.683 bis 5.556.583 US\$ auf. Bei einem Umrechnungskurs von 1,13 bedeutet dies rund 2 Mio. € (466.000-4,8 Mio. €).

Diesen enormen Folgekosten sind den Aufwendungen für eine Prophylaxe entgegensetzen. Bei Kosten von ca. 100 € für einen einzelnen Gentamicin-Kollagen-Schwamm und Mehrzeitaufwand fürs Einlegen von geschätzt 0,1 Minuten bei ca. 150 €/min entstehen Aufwendungen in Höhe von insgesamt 115 €. Das wären bei 1.144 Patienten 131.500 €.

Diese Summe wäre im Verhältnis zu den obigen Mehrkosten, selbst wenn nicht alle Patienten (NNT= 16) vor einer Infektion bewahrt werden könnten, relativ überschaubar.

Aus Kostensicht ist einer Empfehlung zum prophylaktischen Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwammes nichts entgegenzusetzen oder anders ausgedrückt, bei einer im Mittel zwischen 8.200-25.000 € teuren Herzoperation zuzüglich postoperativer Nachbetreuung dürften Kosten in Höhe von 115 € kein Ablehnungsargument darstellen (Graf et al., 2010; LaPar et al., 2013; Coelho et al., 2016). In den USA werden die Ausgaben für eine kardiochirurgische OP mit einer Variabilität zwischen 12.000-40.000 US\$ veranschlagt (Osnabrugge et al., 2013; Kilic et al., 2014). Bei diesem Kostenumfang wäre der Anteil für die Prophylaxe mit dem Kollagenschwamm noch marginaler. Insgesamt stellt eine standardisierte Verwendung eines prophylaktisch eingesetzten Antibiotikumhaltigen Resorbas ein erhebliches Einsparpotential für das Gesundheitssystem dar.

7.10 Entwicklung eines Risikoprofils

Ein weiterer Themenbereich für eine etwaige Folgestudie befasst sich mit der Fragestellung, das Risiko für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung zu erfassen. Daraus könnten spezifische Empfehlungen und Präventionsmaßnahmen abgeleitet werden.

Alternativ zu dem 100%-Einsatz des Schwammes bei allen Patienten, wäre die Erstellung eines Risikoprofiles, um eine Vorhersage für das Auftreten einer Wundheilungsstörung zu treffen zu können. Ein sogenanntes „Risikograding“ könnte im Vorfeld der OP-Planung angelegt werden. Bei Überschreiten einer bestimmten Punktzahl könnte gezielt einer risikobehafteten Patientengruppe ein Schwammeinsatz angeraten werden. Komplikationen würden prophylaktisch abgewendet werden können. Entsprechende methodische Vorschläge liefern Fowler et al.. Sie entwerfen ein Risikoscore-System, das die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Wundinfektion vorhersagt. In dieses werden 12 prä- wie auch intraoperative Variablen einbezogen. Patienten mit einer hohen Risikobewertung können so frühzeitig identifiziert und entsprechend behandelt werden (Fowler et al., 2005c).

7.11 Anregung einer Folgestudie

Aufgrund des bisher durchgeführten 3-stufigen Studiendesigns drängt sich eine vierte Studie, die Prüfung von Gentamicin-Kollagen-Schwamm in Kombination mit Jod, auf. Zusätzlich denkbar ist auch die Prüfung des Einsatzes von Vancomycin anstelle von Gentamicin.

In weiterführenden Studien sollte untersucht werden, ob der Gentamicin-Kollagen-Schwamm in Hinblick auf mögliche Resistenzentwicklungen und eventuellem Keimshift im sternalen Wundbett langfristig weiterhin gute Ergebnisse zeigt oder die Antibiose resistogramm- bzw. erregergerecht angepasst werden sollte.

8 Zusammenfassung

Trotz der Erweiterung des Behandlungsspektrums durch neue invasive diagnostische und technische operative Verfahren, intensivmedizinische Möglichkeiten aber auch durch effizientes Wundmanagement scheinen diese nicht ausreichend. Der Fokus dieser Studie liegt auf der Stärkung der Prävention durch die Anwendung eines Antibiotikum-enthaltenden Kollagenschwammes.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie gibt es einen weiteren Meilenstein in der Bewertung des Einsatzes eines Gentamicin Kollagenschwammes zur Reduktion von WHS nach medianer Sternotomie. Das Studiendesign mit der Evidenzgraduierung IIa für eine prospektive Kohortenstudie erlaubt eine Evaluierung der Effektivität des Einsatzes in der Herzchirurgie. Die Datengrundlage ist validiert und umfangreich genug, um gesicherte Aussagen zuzulassen. Aufgrund vorhergehender Studien zum verwendeten Hautdesinfektionsmittel stellte sich die relative Vorzüglichkeit von ChloroPrep[®] heraus. Deshalb kommt nur Chlorhexidinguconat zum Einsatz. In Kombination mit Gentamicin-Kollagen-Schwämmen zeigt sich ein Summationseffekt. Es treten signifikant weniger WHS auf.

Dies deckt sich hervorragend mit den Ergebnissen der Placebo kontrollierten Doppelblindstudie von Schirmer et al. und bestätigt die allgemeine Forderung nach einem grundsätzlichen präventiven Einsatz dieser Produktkombination. Auch ökonomisch lässt sich ein Einsatz mehr als rechtfertigen.

Eine Reduktion von Wundinfektionen wird nicht durch den Einsatz teurer, infrastruktureller Maßnahmen erreicht, sondern durch die konsequente Anwendung einfacher und kostengünstiger Präventionsmaßnahmen. Als weiterer Baustein des präventiven Ansatzes kann die konsequente, einfache sowie kosteneffektive Anwendung einfacher chirurgischer Prinzipien in Form einer lokalen, topisch anwendbaren Antibiose empfohlen werden.

Anhand der in dieser Studie erhobenen Daten können abschließend folgende Punkte festgehalten werden:

1. Zwischen den Gruppen zeigt sich eine signifikant unterschiedliche Häufigkeit der Wundheilungsstörungen → die Präparatekombination ChloroPrep[®] + Gentamicin Kollagen Schwamm sind wirksam. Das Auftreten der WHS ist in der damit behandelten Patientengruppe signifikant niedriger (NNT= 16).
2. Die geprüften Registergruppen sind weitestgehend homogen. Lediglich die Signifikanzüberprüfungen bezüglich BMI und OP-Dauer weisen Unterschiede zwischen den Gruppen auf.
3. Herz-Operationen werden überwiegend bei älteren Menschen (~ 70 Jahre) durchgeführt, auffällig ist der dreimal so hohe Männeranteil gegenüber dem Anteil der Frauen. Kennzeichen der ausgewerteten Patientengruppe: Sie ist überwiegend männlich,

übergewichtig bei einem BMI von $28,2 \pm 4,3$ kg/m². Ca. ein Drittel sind adipös und nur ein Viertel sind normalgewichtig, ca. 40 % zeigen Diabetes mellitus Typ II. Die mittlere OP-Dauer mit 158 Minuten ist als lang zu bezeichnen.

4. Geschlecht: Wenn WHS auftreten, betreffen diese überwiegend Frauen. Im Vergleich sind Frauen signifikant häufiger von Wundheilungsstörungen betroffen als Männer (21 % vs. 8,6 %, $p < 0,0010$). Selbst die graduelle/kategorisierte Einstufung der Wundheilungsstörungen unterstützt diese Beobachtung.
5. BMI: Zwischen den Patienten mit BMI > 30 kg/m² zeigt sich in Register 1 und 2 ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung (NNT= 16).
6. Krankenhausaufenthaltsdauer: Zwischen den Patientengruppen mit und ohne WHS zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer. Je nach Schweregrad der WHS ist die Verweildauer um 2-13 Tage länger.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Summierung dieser Begleitumstände eine unbedingte Empfehlung für eine routinemäßige Verwendung des Schwammes zur Senkung sternaler Wundheilungsstörungen.

Auch im Hinblick auf die diskutierten Ergebnisse anderer Studien ist die vorliegende Studie ein weiterer Baustein, um Entscheidungen anhand einer ausreichend hohen Datengrundlage im Sinne einer Evidenz-basierten Medizin treffen zu können. Insgesamt spricht die vorliegende Studie eine klare Empfehlung für den Einsatz eines Gentamicin-Kollagen-Schwamm aus.

9 Abstract

Reduktion von Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie durch Gentamicin-Kollagenschwamm

Einführung:

Postoperative Wundheilungsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen sind seltene, jedoch gefürchtete und ernstzunehmende Komplikationen, die zu schwerwiegenden Konsequenzen bis hin zu einer Poststernotomie-Mediastinitis mit möglicherweise letalen Ausgang führen können. In einer prospektiv, monozentrisch angelegten Studie wird angestrebt, ein infektionspräventives Behandlungskonzept herauszuarbeiten, mit dem das Risiko für thorakale Wundinfektionen verringert werden kann. Ob mit der Anwendung eines vor operativen Thoraxverschlusses retrosternal eingelegten Gentamicin-Kollagenschwammes eine Reduktion der Inzidenz von Wundheilungsstörungen nach medianer Sternotomie erreicht werden kann, wird in der vorliegenden Studie geprüft. Dazu kommt eine Kombination aus dem Desinfektionsmittel ChloraPrep® und dem Resorbaschwamm Genta-Coll resorb® zum Einsatz.

Methoden:

Insgesamt nahmen konsekutiv 1144 Patienten, die sich im Zeitraum von 03/2013 bis 08/2014 einer elektiven, kardiochirurgischen Operation mit medianer Sternotomie im Herzzentrum Dresden unterzogen, an der Studie teil. Bei zweitägigem Wechsel im OP-Regime entfielen auf das erste Register, in dem keine Prophylaxe mittels Resorbaschwamm durchgeführt wurde, 593 Patienten. Im zweiten Register befanden sich 551 Patienten, die einen mit 130 mg Gentamicin versetzten Kollagenschwamm (Genta-Coll resorb®) erhielten. In gewählter Operationstechnik, stationärer Betreuung und Nachsorge der Sternotomiewunde unterschied sich die Behandlung der beiden Patientengruppen nicht. Primären Endpunkt bildete die Inzidenz von thorakalen Wundheilungsstörungen innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Sekundäre Endpunkte umfassten die kategorisierte Einteilung des Schweregrades der Wundheilungsstörung, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sowie die Mortalität.

Resultate:

Die geprüften Registergruppen waren homogen. Lediglich die Signifikanzüberprüfungen bezüglich der OP-Dauer (0,0195) wiesen Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Der Einsatz eines Gentamicin-enthaltenden Schwammes zeigte eine signifikant verminderte Inzidenz von postoperativen Wundheilungsstörungen in Register 2 (48 Patienten, 8,7 %) gegenüber Register 1 (89 Patienten, 15 %) auf ($p=0,0004$; RRR= 41,9 %; NNT= 16). Auch im Hinblick auf eine kategorisierte Einteilung des Schweregrades der Wundheilungsstörungen lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Registern vor ($p=0,0025$). Bei der Prüfung der Dauer des

Krankenhausaufenthaltes und der 30-d-Mortalität zwischen Register 1 und 2 wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Weitere Ergebnisse der Subanalysen:

Stationäre Aufenthaltsdauer:

Zwischen den Patientengruppen mit und ohne WHS zeigte sich eine statistische Signifikanz bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer ($p < 0,0001$). Je nach Schweregrad der WHS war die Verweildauer um 2-13 Tage länger.

BMI:

Zwischen den Patienten mit $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ in Register 1 und 2 stellte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Wundheilungsstörung ($p = 0,0052$) dar.

Geschlecht:

Im Vergleich sind Frauen signifikant häufiger von Wundheilungsstörungen betroffen als Männer (21 % vs. 8,6 %, $p < 0,0010$). Selbst die kategorisierte Einstufung der Wundheilungsstörungen unterstützte diese Beobachtung.

Fazit:

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Verwendung des Gentamicin-Kollagenschwammes eine effektive Maßnahme zur Reduktion der Poststernotomie-Mediastinitis ist. Eine Reduktion von Wundinfektionen ist durch konsequente Verfolgung eines präventiven Ansatzes mittels des Einsatzes des Gentamicin-Kollagenschwammes als lokal, topisch anwendbare Antibiose erreichbar. Dieser Ansatz stellt eine einfache und zugleich kosteneffektive Anwendung dar. Anhand vorliegender Daten ist eine routinemäßige Verwendung im Rahmen eines präventiven Gesamtkonzeptes zu Reduktion sternaler Wundheilungsstörungen zu empfehlen.

Abstract

Reduction of wound infections after median sternotomy through the use of a gentamicin-collagen sponge

Background and objectives:

Poststernotomy wound healing disorders in current cardiac surgery represent rare but dreaded complications and still pose a serious challenge to surgeons. Therefore the study focus on prophylactic treatment modalities. A prospective monocentric study aims to evaluate an infection-preventive treatment based on the combination of the skin antiseptic ChloroPrep® and the implantable antibiotic sponge Genta-Coll resorb®. Whether a reduction in the incidence of thoracic wound infections after median sternotomy can be observed with the application of a gentamicin-collagen sponge inserted retrosternally prior to thorax closure is examined in the present study.

Methods:

In the period of March 2014 to August 2014 a total of 1784 consecutive patients underwent elective cardiac surgery via median sternotomy in Dresden Heart Center. Among them 1144 patients met inclusion criteria and were enrolled in the study. In a quasi-randomized two-day change in the surgical regime the group was divided in two registries. In intervention registry (551 patients) a collagen sponge containing 130 mg gentamicin was placed retrosternally prior to chest closure. In control registry, including 593 patients, no prophylactic sponge implantation was carried out. In selected surgical technique and postoperative wound care the treatment of the two patient groups did not differ. Primary endpoint was the incidence of sternal wound infections (defined according to CDC criteria) within 30 days postoperatively. Secondary endpoints included a categorized classification of thoracical wound infections, length of hospital stay and mortality.

Results:

Demographic variables and known risk factors for sternal wound infections were well matched in both registries. Only data analysis in reference to operative duration revealed statistically significant difference ($p= 0.0195$) between the groups. The incidence of sternal wound infections was 48 of 551 patients (8.7 %) in the intervention group versus 89 of 591 patients (15%) in the control group, indicating a significant reduction ($p= 0.0011$, RRR= 41.9 %). The numbers needed to treat relation for all sternal wound infections was 16, respectively. Also in regard of a categorized classification of sternal wound infections a statistically significance ($p= 0.0025$) was noted. No significant differences were demonstrated concerning secondary endpoints, such as duration of hospitalization and 30-d mortality.

Results of the subanalyses:

Length of hospital stay:

Between the patient groups with and without sternal wound infection there was a statistical significance regarding the length of hospital stay ($p < 0.0001$). Depending on the severity of the thoracical wound disorder the length of stay ranges from 2-13 days.

BMI:

There was a significant difference between the patients with BMI $> 30 \text{ kg kg/m}^2$ in registers 1 and 2 with respect to the occurrence of a wound healing disorder ($p = 0.0052$).

Gender:

In comparison, women are significantly more likely to be affected by wound healing disorders than men (21% vs. 8.6%, $p < 0.0010$). Even the gradual classification of wound healing disorders supported this observation.

Conclusion:

Routine prophylactic retrosternal use of a gentamicin-collagen sponge in patients undergoing cardiac surgery significantly prevents deep sternal wound infections. An effective reduction of wound infections can be achieved by consistent preventive retrosternal placement of a a gentamicin collagen sponge as local topically applied antibiosis. This approach represents a simple and cost-effective treatment modality. On the basis of existing data a routine use in the context of a preventive overall approach for the reduction of sternal wound healing disorders is recommended.

10 Literaturverzeichnis

Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. 2004. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 77(2):676–683 DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01523-6.

Adams D, Quayum M, Worthington T, Lambert P, Elliott T. 2005. Evaluation of a 2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol skin disinfectant. *J Hosp Infect*, 61(4):287–290 DOI: 10.1016/j.jhin.2005.05.015.

Adams J, Cline MJ, Hubbard M, McCullough T, Hartman J. 2006. A new paradigm for post-cardiac event resistance exercise guidelines. *Am J Cardiol*, 97(2):281–286 DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.08.035.

Alhalawani AMF, Towler MR. 2013. A review of sternal closure techniques. *J Biomater Appl*, 28(4):483–497 DOI: 10.1177/0885328213495426.

Andreas M, Zeitlinger M, Hoferl M, Jaeger W, Zimpfer D, Hiesmayr J-M, Laufer G, Hutschalla D. 2013. Internal mammary artery harvesting influences antibiotic penetration into prester-
nal tissue. *Ann Thorac Surg*, 95(4):1323–1329; discussion 1329–1330 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.10.088.

Anger J, Farsky PS, Amato VL, Abboud CS, Almeida AFS de, Arnoni RT, Dinkhuysen JJ, Paulista PP. 2004. Use of a flap composed of skin and breast tissue for repairing a recalcitrant wound resulting from dehiscence of sternotomy in cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol*, 83(SPE):43–45 DOI: 10.1590/S0066-782X2004001900008.

Aquino SL, Duncan G, Taber KH, Sharma A, Hayman LA. 2001. Reconciliation of the anatomic, surgical, and radiographic classifications of the mediastinum. *J Comput Assist Tomogr*, 25(3):489–492.

Aran J-M, Erre J-P, Da Costa DL, Debarh I, Dulong D. 1999. Acute and Chronic Effects of Aminoglycosides on Cochlear Hair Cells. *Ann N Y Acad Sci*, 884(1):60–68 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08636.x.

„Arbeitskreis Krankenhaus- & Praxishygiene“ der AWMF. 2015. AWMF online - Leitlinie Krankenhaushygiene: Händedesinfektion und Händehygiene. [Aufruf am: 09.05.2016] URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien%2F029_AWMF-AK_Krankenhaus-_und_Praxishygiene%2FHTML-Dateien%2F029-027I_S1_Haendedesinfektion_und_Haendehygiene_2015-08.htm%23kap2.

- Armitage J, Lockwood S. 2011. Skin incisions and wound closure. *Surg Oxf*, 29(10):496–501
DOI: 10.1016/j.mpsur.2011.06.022.
- Arnold F, West DC. 1991. Angiogenesis in wound healing. *Pharmacol Ther*, 52(3):407–422
DOI: 10.1016/0163-7258(91)90034-J.
- Assadian O. 2016. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *J Wound Care*, 25(3 Suppl):S3–6 DOI: 10.12968/jowc.2016.25.Sup3.S3.
- Athanassiadi KA. 2009. Infections of the mediastinum. *Thorac Surg Clin*, 19(1):37–45, vi
DOI: 10.1016/j.thorsurg.2008.09.012.
- Aumüller G (Hrsg). 2007a. Anatomie: 208 Tabellen ; [mit CD-ROM zum Präp-Kurs]. Thieme, Stuttgart (Duale Reihe).
- Basaran M, Kafali E, Ugurlucan M, Kalko Y, Selimoglu O, Us MH, Ogus TN. 2008. Cyanoacrylate gluing increases the effectiveness of systemic antimicrobial treatment in sternal infection: experimental study in a rodent model. *Thorac Cardiovasc Surg*, 56(1):28–31 DOI: 10.1055/s-2007-965706.
- Baskett RJ, MacDougall CE, Ross DB. 1999. Is mediastinitis a preventable complication? A 10-year review. *Ann Thorac Surg*, 67(2):462–465.
- Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, Renaudin JM, Mertes M, Laxenaire MC, Mouton C, Jacson F, Moneret-Vautrin DA. 2004. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 36(4):123–126.
- Begg EJ, Barclay ML. 1995. Aminoglycosides--50 years on. *Br J Clin Pharmacol*, 39(6):597–603.
- Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. 2009. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med*, 37(12):3114–3119 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181bc7bd5.
- Below H, Brauer V FH, Kramer A. 2007. Iodresorption bei antiseptischer Anwendung von Iodophoren und Schlussfolgerungen zur Risikobewertung. *GMS Krankenhaushyg Interdiszip*, 2(2).

- Bennett-Guerrero E, Ferguson TB, Lin M, Garg J, Mark DB, Scavo VA, Kouchoukos N, Richardson JB, Pridgen RL, Corey GR, SWIPE-1 Trial Group. 2010. Effect of an implantable gentamicin-collagen sponge on sternal wound infections following cardiac surgery: a randomized trial. *JAMA*, 304(7):755–762 DOI: 10.1001/jama.2010.1152.
- Berrios-Torres SI, Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Fridkin SK. 2012. Improved risk adjustment in public reporting: coronary artery bypass graft surgical site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 33(5):463–469 DOI: 10.1086/665313.
- Best M, Neuhauser D. 2004. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care*, 13(3):233–234 DOI: 10.1136/qhc.13.3.233.
- Biondi A, Rausei S, Cananzi FCM, Zoccali M, D'Ugo S, Persiani R. 2007. [Surgical anatomy of the anterior mediastinum]. *Ann Ital Chir*, 78(5):351–353.
- Bitkover CY, Gårdlund B. 1998. Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors. *Ann Thorac Surg*, 65(1):36–40.
- Blanchard A, Hurni M, Ruchat P, Stumpe F, Fischer A, Sadeghi H. 1995. Incidence of deep and superficial sternal infection after open heart surgery. A ten years retrospective study from 1981 to 1991. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 9(3):153–157.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6):1644–1655.
- Borger MD MA, Rao MD V, Weisel MD RD, Ivanov MSc J, Cohen MD G, Scully MD HE, David MD TE. 1998. Deep Sternal Wound Infection: Risk Factors and Outcomes. *Ann Thorac Surg*, 65(4):1050–1056 DOI: 10.1016/S0003-4975(98)00063-0.
- Boyce JM. 2001. MRSA patients: proven methods to treat colonization and infection. *J Hosp Infect*, 48 Suppl A:S9–14.
- Brandt C, Hansen S, Sohr D, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. 2004. Finding a method for optimizing risk adjustment when comparing surgical-site infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25(4):313–318 DOI: 10.1086/502398.

Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA, American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Disease Society of America, Surgical Infection Society, Society for Healthcare Epidemiology of America. 2013. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*, 70(3):195–283 DOI: 10.2146/ajhp120568.

Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, Ross CS, Morton JR, Norotsky M, Charlesworth DC, Lahey SJ, Clough RA, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. 2000. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 70(6):2004–2007.

Brown JR, Edwards FH, O'Connor GT, Ross CS, Furnary AP. 2006. The diabetic disadvantage: historical outcomes measures in diabetic patients undergoing cardiac surgery -- the pre-intravenous insulin era. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 18(4):281–288 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2006.04.004.

Bryan CS, Yarbrough WM. 2013. Preventing deep wound infection after coronary artery bypass grafting: a review. *Tex Heart Inst J Tex Heart Inst St Lukes Episcop Hosp Tex Child Hosp*, 40(2):125–139.

Caffarelli AD, Holden JP, Baron EJ, Lemmens HJM, D'Souza H, Yau V, Olcott C, Reitz BA, Miller DC, van der Starre PJA. 2006. Plasma cefazolin levels during cardiovascular surgery: effects of cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(6):1338–1343 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.11.047.

CareFusion U.K., Hampshire. 2013. Chloraprep Fachinformation, Gebrauchsinformation und Sicherheitsdatenblatt - BD. Fachinf Zu Chloraprep [Aufruf am: 28.09.2016] URL: <http://www.carefusion.de/our-products/infection-prevention/chloraprep-patient-preoperative-skin-preparation/chloraprep-smpc-pil-msds>.

Carrier M, Marchand R, Auger P, Hébert Y, Pellerin M, Perrault LP, Cartier R, Bouchard D, Poirier N, Pagé P. 2002. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cardiac surgical unit. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 123(1):40–44.

Chambers A, Scarci M. 2010. Is skin closure with cyanoacrylate glue effective for the prevention of sternal wound infections? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 10(5):793–796 DOI: 10.1510/icvts.2009.230425.

Chattopadhyay S, Raines RT. 2014. Review collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers*, 101(8):821–833 DOI: 10.1002/bip.22486.

Chia CLK, Shelat VG, Low W, George S, Rao J. 2014. The use of Collatamp G, local gentamicin-collagen sponge, in reducing wound infection. *Int Surg*, 99(5):565–570 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00171.1.

Cho S-Y, Choi J-H. 2014. Biomarkers of Sepsis. *Infect Chemother*, 46(1):1–12 DOI: 10.3947/ic.2014.46.1.1.

Cimochowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. 2001. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg*, 71(5):1572–1578; discussion 1578–1579.

Clark RA. 1985. Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations. I. *J Am Acad Dermatol*, 13(5 Pt 1):701–725.

Clark RAF. 1998. Overview and General Considerations of Wound Repair. In: Clark RAF, Henson PM (Hrsg) *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Springer US, S. 3–33 [Aufruf am: 01.11.2016] URL: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-1795-5_1.

Coelho P, Rodrigues V, Miranda L, Fragata J, Pita Barros P. 2016. Do prices reflect the costs of cardiac surgery in the elderly? *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol* DOI: 10.1016/j.repc.2016.08.006.

Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. 2005. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect*, 60(2):93–103 DOI: 10.1016/j.jhin.2004.10.019.

Cooper RA. 2007. Iodine revisited. *Int Wound J*, 4(2):124–137 DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00314.x.

Copeland M, Senkowski C, Ulcickas M, Mendelson M, Griep RB. 1994. Breast size as a risk factor for sternal wound complications following cardiac surgery. *Arch Surg Chic Ill 1960*, 129(7):757–759.

Cotogni P, Barbero C, Rinaldi M. 2015. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: Evidences and controversies. *World J Crit Care Med*, 4(4):265–273 DOI: 10.5492/wjccm.v4.i4.265.

Crabtree TD, Codd JE, Fraser VJ, Bailey MS, Olsen MA, Damiano RJ. 2004. Multivariate analysis of risk factors for deep and superficial sternal infection after coronary artery bypass grafting at a tertiary care medical center. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 16(1):53–61.

Creanor S, Barton A, Marchbank A. 2012. Effectiveness of a gentamicin impregnated collagen sponge on reducing sternal wound infections following cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann R Coll Surg Engl*, 94(4):227–231 DOI: 10.1308/003588412X13171221590179.

Cross KJ, Mustoe TA. 2003. Growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am*, 83(3):531–545, vi DOI: 10.1016/S0039-6109(02)00202-5.

Daeschlein G. 2013. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *Int Wound J*, 10 Suppl 1:9–14 DOI: 10.1111/iwj.12175.

Darouiche RO, Wall MJ, Itani KMF, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, Mosier MC, Alsharif A, Berger DH. 2010. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med*, 362(1):18–26 DOI: 10.1056/NEJMoa0810988.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent J-L, Levy MM, Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 32(3):858–873.

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). 2010. Leitlinie zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis 2010 - 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). [Aufruf am: 20.11.2016] URL: <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Leitlinien?sid=u06onb6z8H0MK30ERuJBm0&iid=3>.

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). 2011. DNEbM-Glossar 2011 — Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. [Aufruf am: 20.08.2016] URL: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf/view>.

Diez C, Koch D, Kuss O, Silber R-E, Friedrich I, Boergermann J. 2007. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg*, 2:23 DOI: 10.1186/1749-8090-2-23.

Dohmen PM, Gabbieri D, Weymann A, Linneweber J, Geyer T, Konertz W. 2011. A retrospective non-randomized study on the impact of INTEGUSEAL, a preoperative microbial skin sealant, on the rate of surgical site infections after cardiac surgery. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*, 15(6):e395–400 DOI: 10.1016/j.ijid.2011.02.004.

Dohmen PM, Gabbieri D, Weymann A, Linneweber J, Konertz W. 2009. Reduction in surgical site infection in patients treated with microbial sealant prior to coronary artery bypass graft surgery: a case-control study. *J Hosp Infect*, 72(2):119–126 DOI: 10.1016/j.jhin.2009.02.005.

Dohmen PM, Weymann A, Holinski S, Linneweber J, Geyer T, Konertz W. 2011. Use of an antimicrobial skin sealant reduces surgical site infection in patients undergoing routine cardiac surgery. *Surg Infect*, 12(6):475–481 DOI: 10.1089/sur.2011.050.

Douville EC, Asaph JW, Dworkin RJ, Handy JR, Canepa CS, Grunkemeier GL, Wu Y. 2004. Sternal preservation: a better way to treat most sternal wound complications after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 78(5):1659–1664 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.082.

Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A. 2013. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 3:CD003949 DOI: 10.1002/14651858.CD003949.pub3.

Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. 2015. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 4:CD003949 DOI: 10.1002/14651858.CD003949.pub4.

von Eckardstein AS, Lim CH, Dohmen PM, Pêgo-Fernandes PM, Cooper WA, Oslund SG, Kelley EL. 2011. A randomized trial of a skin sealant to reduce the risk of incision contamination in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 92(2):632–637 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.132.

Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, Nakeeb A, Wallace JR. 2004. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery*, 136(4):738–747 DOI: 10.1016/j.surg.2004.06.022.

Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR, Society of Thoracic Surgeons. 2006. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg*, 81(1):397–404 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.034.

von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. 2001. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med*, 344(1):11–16 DOI: 10.1056/NEJM200101043440102.

Ekizoglu MT, Ozalp M, Sultan N, Gür D. 2003. An investigation of the bactericidal effect of certain antiseptics and disinfectants on some hospital isolates of gram-negative bacteria. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24(3):225–227 DOI: 10.1086/502194.

Eklund AM, Valtonen M, Werkkala KA. 2005. Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: randomized controlled study in cardiac surgery. *J Hosp Infect*, 59(2):108–112 DOI: 10.1016/j.jhin.2004.10.005.

El Oakley RM, Wright JE. 1996. Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg*, 61(3):1030–1036 DOI: 10.1016/0003-4975(95)01035-1.

Engelke K, Oldhafer KJ. 2010. [Prevention of postoperative wound infections]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen*, 81(6):577–585; quiz 585–586 DOI: 10.1007/s00104-009-1860-3.

Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, Jacobs M, Fernando H, Bridges C, Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. 2007a. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg*, 83(4):1569–1576 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.046.

Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, Jacobs M, Fernando H, Bridges C, Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. 2007b. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg*, 83(4):1569–1576 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.046.

Ennker IC, Ennker J. 2012. Komplikationen nach Sternotomie – eine interdisziplinäre Herausforderung. DOI: 10.3205/iprs000018.

Ennker IC, Ennker JC. 2014. The history of the management of sternal osteomyelitis and mediastinitis - from Hippocrates until today. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*, 3:Doc07 DOI: 10.3205/iprs000048.

Ennker I, Kojcici B, Ennker J, Vogt P, Melichercik J. 2012. Kostennutzenanalyse der Therapie von Risikopatienten am Beispiel tiefer Sternuminfektionen. *Zentralblatt Für Chir*, 137(03):257–261 DOI: 10.1055/s-0031-1283762.

Exarhos DN, Malagari K, Tsatalou EG, Benakis SV, Peppas C, Kotanidou A, Chondros D, Roussos C. 2005. Acute mediastinitis: spectrum of computed tomography findings. *Eur Radiol*, 15(8):1569–1574 DOI: 10.1007/s00330-004-2538-3.

Fakih MG, Sharma M, Khatib R, Berriel-Cass D, Meisner S, Harrington S, Saravolatz L. 2007. Increase in the rate of sternal surgical site infection after coronary artery bypass graft: a marker of higher severity of illness. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(6):655–660 DOI: 10.1086/518347.

Faler BJ, Macsata RA, Plummer D, Mishra L, Sidawy AN. 2006. Transforming growth factor-beta and wound healing. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 18(1):55–62.

Farhat F, Metton O, Jegaden O. 2004. Benefits and complications of total sternotomy and ministernotomy in cardiac surgery. *Surg Technol Int*, 13:199–205.

Feo MD, Gregorio R, Corte AD, Marra C, Amarelli C, Renzulli A, Utili R, Cotrufo M. 2001. Deep sternal wound infection: the role of early debridement surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 19(6):811–816 DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00676-5.

Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Broumand SR, Silvay G, Carpentier A, Adams DH. 2009. Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 23(4):488–494 DOI: 10.1053/j.jvca.2009.02.007.

Fleck T, Gustafsson R, Harding K, Ingemansson R, Lirtzman MD, Meites HL, Moidl R, Price P, Ritchie A, Salazar J, Sjögren J, Song DH, Sumpio BE, Toursarkissian B, Waldenberger F, Wetzel-Roth W. 2006. The management of deep sternal wound infections using vacuum assisted closure (V.A.C.) therapy. *Int Wound J*, 3(4):273–280 DOI: 10.1111/j.1742-481X.2006.00273.x.

Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. 2001. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol*, 39(10):3727–3732 DOI: 10.1128/JCM.39.10.3727-3732.2001.

Fowler VG, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. 2005. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation*, 112(9 Suppl):I358–365 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525790.

Freise J, Kohaus S, Korber A, Hillen U, Kroger K, Grabbe S, Dissemond J. 2008. Contact sensitization in patients with chronic wounds: results of a prospective investigation. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*, 22(10):1203–1207 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02775.x.

Friberg Ö, Bodin L. 2013. Collagen gentamicin for prevention of sternal wound infection: effective or not? *Thorac Cardiovasc Surg*, 61(3):185–193 DOI: 10.1055/s-0032-1322626.

Friberg O, Dahlin L-G, Källman J, Kihlström E, Söderquist B, Svedjeholm R. 2009. Collagen-gentamicin implant for prevention of sternal wound infection; long-term follow-up of effectiveness. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 9(3):454–458 DOI: 10.1510/icvts.2009.207514.

Friberg O, Dahlin L-G, Söderquist B, Källman J, Svedjeholm R. 2006. Influence of more than six sternal fixation wires on the incidence of deep sternal wound infection. *Thorac Cardiovasc Surg*, 54(7):468–473 DOI: 10.1055/s-2006-924437.

Friberg O, Jones I, Sjöberg L, Söderquist B, Vikerfors T, Källman J. 2003. Antibiotic concentrations in serum and wound fluid after local gentamicin or intravenous dicloxacillin prophylaxis in cardiac surgery. *Scand J Infect Dis*, 35(4):251–254.

Friberg O, Svedjeholm R, Källman J, Söderquist B. 2007a. Incidence, microbiological findings, and clinical presentation of sternal wound infections after cardiac surgery with and without local gentamicin prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*, 26(2):91–97 DOI: 10.1007/s10096-006-0252-6.

Friberg O, Svedjeholm R, Källman J, Söderquist B. 2007b. Incidence, microbiological findings, and clinical presentation of sternal wound infections after cardiac surgery with and without local gentamicin prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*, 26(2):91–97 DOI: 10.1007/s10096-006-0252-6.

Friberg O, Svedjeholm R, Söderquist B, Granfeldt H, Vikerfors T, Källman J. 2005. Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*, 79(1):153–161; discussion 161–162 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.043.

Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G. 1972. Granulation Tissue as a Contractile Organ a Study of Structure and Function. *J Exp Med*, 135(4):719–734 DOI: 10.1084/jem.135.4.719.

Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM. 2005. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*, 80(7):862–866 DOI: 10.4065/80.7.862.

Gårdlund B, Bitkover CY, Vaage J. 2002. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery - microbiology and pathogenesis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 21(5):825–830.

Gastmeier P, Sohr D, Schwab F, Behnke M, Zuschneid I, Brandt C, Dettenkofer M, Chaberny IF, Rüden H, Geffers C. 2008. Ten years of KISS: the most important requirements for success. *J Hosp Infect*, 70 Suppl 1:11–16 DOI: 10.1016/S0195-6701(08)60005-5.

Geffers C, Koch J, Sohr D, Nassauer A, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. 2000. [Establishment of a national database for ICU-associated infections. First results from the „Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System“ (KISS)]. *Anaesthesist*, 49(8):732–737.

Geubbels EL, Mintjes-de Groot AJ, van den Berg JM, de Boer AS. 2000. An operating surveillance system of surgical-site infections in The Netherlands: results of the PREZIES national surveillance network. *Preventie van Ziekenhuisinfecties door Surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol*, 21(5):311–318 DOI: 10.1086/501762.

Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA. 2009. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*, 360(8):816–823 DOI: 10.1056/NEJMs0803929.

Graf K, Ott E, Vonberg R-P, Kuehn C, Haverich A, Chaberny IF. 2010. Economic aspects of deep sternal wound infections. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 37(4):893–896 DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.10.005.

Graf K, Ott E, Vonberg R-P, Kuehn C, Schilling T, Haverich A, Chaberny IF. 2011. Surgical site infections--economic consequences for the health care system. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir*, 396(4):453–459 DOI: 10.1007/s00423-011-0772-0.

Grando J, Tristan A, Vanhems P, Célarde M, Lehot J-J, Bastien O, Vandenesch F. 2005. Weight as a risk factor of mediastinitis after cardiac surgery in context of insufficient dosage of prophylactic antibiotic. *Ann Thorac Surg*, 80(1):383–384; author reply 384 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.09.043.

Grauhan O, Navasardyan A, Hofmann M, Müller P, Hummel M, Hetzer R. 2010. Cyanoacrylate-sealed Donati suture for wound closure after cardiac surgery in obese patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 11(6):763–767 DOI: 10.1510/icvts.2010.247965.

Greig AVH, Geh JLC, Khanduja V, Shibu M. 2007. Choice of flap for the management of deep sternal wound infection--an anatomical classification. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*, 60(4):372–378 DOI: 10.1016/j.bjps.2006.10.005.

Griffis CD, Metcalfe S, Bowling FL, Boulton AJM, Armstrong DG. 2009. The use of gentamycin-impregnated foam in the management of diabetic foot infections: a promising delivery system? *Expert Opin Drug Deliv*, 6(6):639–642 DOI: 10.1517/17425240902997919.

Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, Crooke GA, Galloway AC, Colvin SB, Culliford AT, Baumann FG, Yao K, Spencer FC. 1991. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 102(3):342–346; discussion 346–347.

Gummert JF, Barten MJ, Hans C, Kluge M, Doll N, Walther T, Hentschel B, Schmitt DV, Mohr FW, Diegeler A. 2002. Mediastinitis and Cardiac Surgery - an Updated Risk Factor Analysis in 10,373 Consecutive Adult Patients. *Thorac Cardiovasc Surg*, 50(2):87–91 DOI: 10.1055/s-2002-26691.

Hachenberg T, Senturk M, Jannasch O, Lippert H. 2010. [Postoperative wound infections. Pathophysiology, risk factors and preventive concepts]. *Anaesthesist*, 59(9):851–66; quiz 867–868 DOI: 10.1007/s00101-010-1789-4.

Hanssen AD, Spangehl MJ. 2004. Practical applications of antibiotic-loaded bone cement for treatment of infected joint replacements. *Clin Orthop*, (427):79–85.

Hauser J, Steinau HU, Ring A, Lehnhardt M, Tilkorn DJ. 2014. [Sternal osteomyelitis. Etiology, diagnostics and operative therapy concepts]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizen*, 85(4):357–365; quiz 366–367 DOI: 10.1007/s00104-013-2678-6.

Hayes H. 1977. A review of modern concepts of healing of cutaneous wounds. *J Dermatol Surg Oncol*, 3(2):188–193.

Hedderwick SA, McNeil SA, Lyons MJ, Kauffman CA. 2000. Pathogenic organisms associated with artificial fingernails worn by healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 21(8):505–509 DOI: 10.1086/501794.

Heilmann C, Stahl R, Schneider C, Sukhodolya T, Siepe M, Olschewski M, Beyersdorf F. 2013. Wound complications after median sternotomy: a single-centre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 16(5):643–648 DOI: 10.1093/icvts/ivs554.

Herkner H, Müllner M. 2011. Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Grundlagen, Interpretation und Umsetzung: Evidence Based Medicine. 3., überarb. und erw. Aufl. Springer, Wien.

Herwaldt LA. 2003. Staphylococcus aureus nasal carriage and surgical-site infections. *Surgery*, 134(5 Suppl):S2–9 DOI: 10.1016/S0039.

Heuser S, Schreiber N. 2005. Kardientechnisches Qualitätsmanagement in der Herzchirurgie. [Aufruf am: 22.11.2016] URL: <http://www.dgfk.de/content/kardientechnikoriginalausgaben/305/kt305heuser.pdf>.

Hibbard JS. 2005. Analyses comparing the antimicrobial activity and safety of current antiseptic agents: a review. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc*, 28(3):194–207.

Hibbard JS, Mulberry GK, Brady AR. 2002. A clinical study comparing the skin antisepsis and safety of ChlorPrep, 70% isopropyl alcohol, and 2% aqueous chlorhexidine. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc*, 25(4):244–249.

Higgins CS, Murtough SM, Williamson E, Hiom SJ, Payne DJ, Russell AD, Walsh TR. 2001. Resistance to antibiotics and biocides among non-fermenting Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*, 7(6):308–315.

Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, Woodward RS, Dunagan WC, Fraser VJ. 2000. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest*, 118(2):397–402.

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 2008. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 36(5):309–332 DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.

Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. 1992. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 13(10):606–608.

Hübner N-O, Kramer A. 2010. Review on the efficacy, safety and clinical applications of polyhexanide, a modern wound antiseptic. *Skin Pharmacol Physiol*, 23 Suppl:17–27 DOI: 10.1159/000318264.

Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. 2000. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care*, 13(2 Suppl):6–11.

Isquith AJ, Chesbro WR. 1963. POOLS, CONFLUXES AND TRANSPORT OF AMINO ACIDS IN STREPTOCOCCUS FAECIUM. *Biochim Biophys Acta*, 74:642–658.

Jabbour H, Madi-Jebara S, Jabbour K, Yazigi A, Haddad F, Hayek G, Yazbeck P, Antakly M-C. 2010. [Does nasal decontamination reduce the incidence of infections after cardiac surgery?]. *J Méd Liban Leban Med J*, 58(2):65–70.

Jakob HG, Borneff-Lipp M, Bach A, von Pückler S, Windeler J, Sonntag H, Hagl S. 2000. The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 17(2):154–160.

Jannasch O, Lippert H. 2011. [Surgical site infections]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*, 46(10):664–673 DOI: 10.1055/s-0031-1291945.

Jannasch O, Tautenhahn J, Dalicho S, Lippert H. 2007. [The difficult wound]. *Ther Umsch Rev Ther*, 64(9):485–494 DOI: 10.1024/0040-5930.64.9.485.

Jones WS, Patel MR, Holleran SA, Harrison JK, O'Connor CM, Phillips HR. 2011. Trends in the use of diagnostic coronary angiography, percutaneous coronary intervention, and coronary artery bypass graft surgery across North Carolina. *Am Heart J*, 162(5):932–937 DOI: 10.1016/j.ahj.2011.08.015.

Jurkiewicz MJ, Bostwick J, Hester TR, Bishop JB, Craver J. 1980. Infected median sternotomy wound. Successful treatment by muscle flaps. *Ann Surg*, 191(6):738–744.

Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. 2005. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26(12):916–922 DOI: 10.1086/505453.

Källman J, Friberg O. 2007. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery--general principles. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 115(9):1012–1015 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.00834.x.

Kamm O. 1921. The Relation Between Structure and Physiological Action of the Alcohols**Read before the Detroit Branch of the American Pharmaceutical Association December 1920. *J Am Pharm Assoc* 1912, 10(2):87–89 DOI: 10.1002/jps.3080100203.

Kampf G, Kramer A. 2004a. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev*, 17(4):863–893, table of contents DOI: 10.1128/CMR.17.4.863-893.2004.

Kampf G, Kramer A. 2004b. Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev*, 17(4):863–893, table of contents DOI: 10.1128/CMR.17.4.863-893.2004.

Karabay O, Fermanci E, Silistreli E, Aykut K, Yurekli I, Catalyurek H, Acikel U. 2005. Intracutaneous versus transcutaneous suture techniques: comparison of sternal wound infection rates in open-heart surgery patients. *Tex Heart Inst J Tex Heart Inst St Lukes Episcop Hosp Tex Child Hosp*, 32(3):277–282.

Karkas A, Chahine K, Schmerber S, Brichon P-Y, Righini CA. 2010. Optimal treatment of cervical necrotizing fasciitis associated with descending necrotizing mediastinitis. *Br J Surg*, 97(4):609–615 DOI: 10.1002/bjs.6935.

Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. 2004. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 3:7 DOI: 10.1186/1476-0711-3-7.

Karra R, McDermott L, Connelly S, Smith P, Sexton DJ, Kaye KS. 2006. Risk factors for 1-year mortality after postoperative mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132(3):537–543 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.04.037.

Kilic A, Shah AS, Conte JV, Mandal K, Baumgartner WA, Cameron DE, Whitman GJR. 2014. Understanding variability in hospital-specific costs of coronary artery bypass grafting represents an opportunity for standardizing care and improving resource use. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147(1):109–115 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.024.

Klein Klouwenberg PMC, Ong DSY, Bonten MJM, Cremer OL. 2012. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. *Intensive Care Med*, 38(5):811–819 DOI: 10.1007/s00134-012-2549-5.

Klesius AA, Dzemali O, Simon A, Kleine P, Abdel-Rahman U, Herzog C, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. 2004. Successful treatment of deep sternal infections following open heart surgery by bilateral pectoralis major flaps. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 25(2):218–223.

Kluge J. 2016. [Acute and chronic mediastinitis]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen* DOI: 10.1007/s00104-016-0172-7.

Kluge RM, Calia FM, McLaughlin JS, Hornick RB. 1974. Sources of contamination in open heart surgery. *JAMA*, 230(10):1415–1418.

Kohli M, Yuan L, Escobar M, David T, Gillis G, Comm B, Garcia M, Conly J. 2003. A risk index for sternal surgical wound infection after cardiovascular surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24(1):17–25 DOI: 10.1086/502110.

Konvalinka A, Errett L, Fong IW. 2006. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect*, 64(2):162–168 DOI: 10.1016/j.jhin.2006.06.010.

Kowalewski M, Pawlischak W, Zaborowska K, Navarese EP, Szwed KA, Kowalkowska ME, Kowalewski J, Borkowska A, Anisimowicz L. 2015. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149(6):1631–1640.e1–6 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.01.034.

Kramer A., Daeschlein G., Kammerlander G. 2004. Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik Teil I. , HARTMANN WundForum.

Kramer A., Daeschlein G., Kammerlander G. 2005. Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik Teil II. 2005, HARTMANN WundForum.

Kramer R, Groom R, Weldner D, Gallant P, Heyl B, Knapp R, Arnold A. 2008. Glycemic control and reduction of deep sternal wound infection rates: a multidisciplinary approach. *Arch Surg Chic Ill 1960*, 143(5):451–456 DOI: 10.1001/archsurg.143.5.451.

Krobbuaban B, Diregpoke S, Prasan S, Thanomsat M, Kumkeaw S. 2011. Alcohol-based chlorhexidine vs. povidone iodine in reducing skin colonization prior to regional anesthesia procedures. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*, 94(7):807–812.

Krüger M, Decker S, Schneider JP, Haverich A, Schega O. 2016. [Surgical treatment of acute mediastinitis]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen* DOI: 10.1007/s00104-016-0171-8.

Ku C-H, Ku S-L, Yin J-C, Lee A-J. 2005. Risk factors for sternal and leg surgical site infections after cardiac surgery in Taiwan. *Am J Epidemiol*, 161(7):661–671 DOI: 10.1093/aje/kwi090.

Kühme T, Isaksson B, Dahlin L-G. 2007. Wound contamination in cardiac surgery. A systematic quantitative and qualitative study of the bacterial growth in sternal wounds in cardiac surgery patients. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 115(9):1001–1007 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.00832.x.

Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. 2010. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*, 38(8):1651–1664 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e96b91.

Kurz A. 2008. Thermal care in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 22(1):39–62.

Lang N, Brex MC. 1986. Chlorhexidine digluconate—an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *J Periodontal Res*, 21:74–89 DOI: 10.1111/j.1600-0765.1986.tb01517.x.

LaPar DJ, Crosby IK, Rich JB, Fonner E, Kron IL, Ailawadi G, Speir AM, Investigators for Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. 2013. A contemporary cost analysis of postoperative morbidity after coronary artery bypass grafting with and without concomitant aortic valve replacement to improve patient quality and cost-effective care. *Ann Thorac Surg*, 96(5):1621–1627 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.050.

Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. 1994. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol*, 130(4):489–493.

- Lee LH, Chalmers R, Muir T. 2014. Diagnosis, management and outcomes of necrotising soft tissue infection within a Plastic and Reconstructive Surgery Unit. *Scott Med J*, 59(1):56–61 DOI: 10.1177/0036933013518155.
- Lepelletier D, Perron S, Bizouarn P, Caillon J, Drugeon H, Michaud J-L, Duveau D. 2005. Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26(5):466–472 DOI: 10.1086/502569.
- Levin I, Amer-Alshiek J, Avni A, Lessing JB, Satel A, Almog B. 2011. Chlorhexidine and alcohol versus povidone-iodine for antisepsis in gynecological surgery. *J Womens Health* 2002, 20(3):321–324 DOI: 10.1089/jwh.2010.2391.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G, International Sepsis Definitions Conference. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29(4):530–538 DOI: 10.1007/s00134-003-1662-x.
- Leyh RG, Bartels C, Sievers HH. 1999. Adjuvant treatment of deep sternal wound infection with collagenous gentamycin. *Ann Thorac Surg*, 68(5):1648–1651.
- Lin C-H, Hsu R-B, Chang S-C, Lin F-Y, Chu S-H. 2003. Poststernotomy Mediastinitis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Endemic in a Hospital. *Clin Infect Dis*, 37(5):679–684 DOI: 10.1086/377231.
- Lindenmann J, Matzi V, Neuboeck N, Anegg U, Maier A, Smolle J, Smolle-Juettner FM. 2013. Management of esophageal perforation in 120 consecutive patients: clinical impact of a structured treatment algorithm. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*, 17(6):1036–1043 DOI: 10.1007/s11605-012-2070-8.
- Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Näsell H, Ponzer S, Adami J. 2008. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg*, 248(5):739–745 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181889d0d.
- Lippert H, Assadian O (Hrsg). 2006. *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung: 141 Tabellen*; [empfohlen von der DGfW, Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.]. 2., überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Liu W, Deslauriers J. 2011. Mediastinal divisions and compartments. *Thorac Surg Clin*, 21(2):183–190, viii DOI: 10.1016/j.thorsurg.2010.12.005.

Loop, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LA, Taylor PC. 1990. J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg*, 49(2):179–186; discussion 186–187.

Lu JCY, Grayson AD, Jha P, Srinivasan AK, Fabri BM. 2003a. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 23(6):943–949 DOI: 10.1016/S1010-7940(03)00137-4.

Lu JCY, Grayson AD, Jha P, Srinivasan AK, Fabri BM. 2003b. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 23(6):943–949 DOI: 10.1016/S1010-7940(03)00137-4.

Madej T, Plötze K, Birkner C, Jatzwauk L, Klaus M, Waldow T. 2016. Reducing Mediastinitis after Sternotomy with Combined Chlorhexidine-Isopropyl Alcohol Skin Disinfection: Analysis of 3,000 Patients. *Surg Infect*, 17(5):552–556 DOI: 10.1089/sur.2015.140.

Madej T, Plötze K, Matschke K, Waldow T. 2015. Prophylaxis of Sternal Wound Infections with Combined Chlorhexidin- Isopropyl Alcohol Skin Desinfection. *Thorac Cardiovasc Surg*, 63(S 01) DOI: 10.1055/s-0035-1544339.

Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. 2002. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res*, 103(1):89–95 DOI: 10.1006/jsre.2001.6343.

Mangram AJ. 2001. A brief overview of the 1999 CDC Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. Centers for Disease Control and Prevention. *J Chemother Florence Italy*, 13 Spec No 1(1):35–39 DOI: 10.1179/joc.2001.13.Supplement-2.35.

Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. 1999. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20(4):250–278; quiz 279–280 DOI: 10.1086/501620.

Maseda H, Hashida Y, Shirai A, Omasa T, Nakae T. 2011. Mutation in the *sdeS* Gene Promotes Expression of the *sdeAB* Efflux Pump Genes and Multidrug Resistance in *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(6):2922–2926 DOI: 10.1128/AAC.01755-10.

Mastoraki A, Kriaras I, Douka E, Mastoraki S, Stravopodis G, Geroulanos S. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* preventing strategy in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 7(3):452–456 DOI: 10.1510/icvts.2008.176156.

McDonnell G, Russell AD. 1999. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*, 12(1):147–179.

McNeil SA, Foster CL, Hedderwick SA, Kauffman CA. 2001. Effect of hand cleansing with antimicrobial soap or alcohol-based gel on microbial colonization of artificial fingernails worn by health care workers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 32(3):367–372 DOI: 10.1086/318488.

Mekontso-Dessap A, Kirsch M, Brun-Buisson C, Loisanche D. 2001. Poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 32(6):877–883 DOI: 10.1086/319355.

Melichercik P, Klapkova E, Landor I, Judl T, Sibek M, Jahoda D. 2014. The effect of Vancomycin degradation products in the topical treatment of osteomyelitis. *Bratisl Lekárske Listy*, 115(12):796–799.

Mendonça RJ de, Coutinho-Netto J. 2009. Cellular aspects of wound healing. *An Bras Dermatol*, 84(3):257–262.

Messina MJ, Brodell LA, Brodell RT, Mostow EN. 2008. Hand hygiene in the dermatologist's office: To wash or to rub? *J Am Acad Dermatol*, 59(6):1043–1049 DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.033.

Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. 1995. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation*, 92(8):2245–2251.

Milestone AM, Passaretti CL, Perl TM. 2008. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 46(2):274–281 DOI: 10.1086/524736.

Mischke C, Verbeek JH, Saarto A, Lavoie M-C, Pahwa M, Ijaz S. 2014. Gloves, extra gloves or special types of gloves for preventing percutaneous exposure injuries in healthcare personnel. *Cochrane Database Syst Rev*, 3:CD009573 DOI: 10.1002/14651858.CD009573.pub2.

Mishra PK, Ashoub A, Salhiyyah K, Aktuerk D, Ohri S, Raja SG, Luckraz H. 2014. Role of topical application of gentamicin containing collagen implants in cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*, 9:122 DOI: 10.1186/1749-8090-9-122.

Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. 2007. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 57(1):7–13 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.05.009.

Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. 2002. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*, 359(9301):114–117 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07369-5.

Moore LE, Ledder RG, Gilbert P, McBain AJ. 2008. In vitro study of the effect of cationic biocides on bacterial population dynamics and susceptibility. *Appl Environ Microbiol*, 74(15):4825–4834 DOI: 10.1128/AEM.00573-08.

Morita S, Nishisho I, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, Shibata N. 2005. The significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery. *Surg Today*, 35(9):732–738 DOI: 10.1007/s00595-005-3026-3.

Musters GD, Burger JWA, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. 2015. Local Application of Gentamicin in the Prophylaxis of Perineal Wound Infection After Abdominoperineal Resection: A Systematic Review. *World J Surg*, 39(11):2786–2794 DOI: 10.1007/s00268-015-3159-5.

Naidu BV, Rajesh PB. 2010. Relevant surgical anatomy of the chest wall. *Thorac Surg Clin*, 20(4):453–463 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2010.07.006.

Napolitano LM. 2006. Decolonization of the Skin of the Patient and Surgeon. *Surg Infect*, 7(supplement 3):s–3–s–15 DOI: 10.1089/sur.2006.7.s3-3.

Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 16(1):9–13.

Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen I. 2017. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems – Modul OP-KISS, Referenzdaten Berechnungszeitraum: Januar 2012 – Dezember 2016. [Aufruf am: 15.12.2017] URL: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/op/201201_201612_OPRef.pdf.

Nationales Referenzzentrum für Surveillance, von nosokomialen Infektionen. 2016. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems – Modul OP-KISS, Referenzdaten Berechnungszeitraum: Januar 2011 – Dezember 2015. [Aufruf am: 17.11.2016] URL: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/op/201101_201512_OPRef.pdf.

National Nosocomial Infections Surveillance System. 2004. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*, 32(8):470–485 DOI: 10.1016/S0196655304005425.

Nazerli RS, Hinchcliff K, Wong MS. 2014. Rigid fixation for the prevention and treatment of sternal complications. *Ann Plast Surg*, 72 Suppl 1:S27–30 DOI: 10.1097/SAP.0000000000000155.

Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. 2014. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, (5):CD001181 DOI: 10.1002/14651858.CD001181.pub4.

Newman LS, Szczukowski LC, Bain RP, Perlino CA. 1988. Suppurative mediastinitis after open heart surgery. A case control study of risk factors. *Chest*, 94(3):546–553.

Nicholson MR, Huesman LA. 2006. Controlling the usage of intranasal mupirocin does impact the rate of *Staphylococcus aureus* deep sternal wound infections in cardiac surgery patients. *Am J Infect Control*, 34(1):44–48 DOI: 10.1016/j.ajic.2005.07.004.

Noorani A, Rabey N, Walsh SR, Davies RJ. 2010. Systematic review and meta-analysis of preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine in clean-contaminated surgery. *Br J Surg*, 97(11):1614–1620 DOI: 10.1002/bjs.7214.

O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. 2014. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 1:CD003557 DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub5.

Orsi GB, Ferraro F, Franchi C. 2005. [Preoperative hair removal review]. *Ann Ig Med Prev E Comunità*, 17(5):401–412.

Osnabrugge RLJ, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Ailawadi G, Kappetein AP, Rich JB. 2013. Costs for surgical aortic valve replacement according to preoperative risk categories. *Ann Thorac Surg*, 96(2):500–506 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.038.

Ottlinger F, Füchtmeier B, Neugebauer R. 2010. Einfluss des Kollagengehaltes auf lokale und systemische Wirkspiegel vancomycinhaltiger Medikamententräger in der Revisionsendoprothetik. DOI: 10.3205/10dkou173.

Overcash M. 2012. A comparison of reusable and disposable perioperative textiles: sustainability state-of-the-art 2012. *Anesth Analg*, 114(5):1055–1066 DOI: 10.1213/ANE.0b013e31824d9cc3.

Parisian Mediastinitis Study Group. 1996. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111(6):1200–1207.

Percival SL, Cutting KF. 2009. Biofilms: possible strategies for suppression in chronic wounds. *Nurs Stand R Coll Nurs G B* 1987, 23(32):64, 66, 68 passim DOI: 10.7748/ns2009.04.23.32.64.c7152.

Peterson MD, Borger MA, Rao V, Peniston CM, Feindel CM. 2003. Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(5):1314–1319 DOI: 10.1016/S0022.

Pethica BA. 1958. Lysis by physical and chemical methods. *J Gen Microbiol*, 18(2):473–480 DOI: 10.1099/00221287-18-2-473.

Radu FA, Bause M, Knabner P, Lee GW, Friess WC. 2002. Modeling of drug release from collagen matrices. *J Pharm Sci*, 91(4):964–972.

Raja SG. 2012. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following cardiac surgery. *Int J Surg Lond Engl*, 10 Suppl 1:S10–14 DOI: 10.1016/j.ijssu.2012.05.018.

Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. 2011. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery. *Plast Reconstr Surg*, 127 Suppl 1:177S–187S DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182001f0f.

Reichel M, Heisig P, Kohlmann T, Kampf G. 2009. Alcohols for skin antisepsis at clinically relevant skin sites. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(11):4778–4782 DOI: 10.1128/AAC.00582-09.

Reichman DE, Greenberg JA. 2009. Reducing surgical site infections: a review. *Rev Obstet Gynecol*, 2(4):212–221.

RESORBA Medical GmbH, Nürnberg, Germany. 2009. Fachinformation GENTA-COLL® resorb - der Kollagen-Gentamicin-Schwamm. [Aufruf am: 23.11.2016] URL: <http://www.resorba.com/index.php/de/haemostaseinfektionsschutz/genta-coll-resorb.html>.

Richards RM, Cavill RH. 1979. Electron-microscope study of the effect of chlorhexidine on *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbios*, 26(104):85–93.

Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Åhlfeldt H, Rutberg H. 2001. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*, 20(6):1168–1175 DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00991-5.

Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS. 2011. Trends in Coronary Revascularization in the United States From 2001 to 2009. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 4(2):193–197 DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958744.

Risnes I, Abdelnoor M, Almdahl SM, Svennevig JL. 2010. Mediastinitis after coronary artery bypass grafting risk factors and long-term survival. *Ann Thorac Surg*, 89(5):1502–1509 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.038.

Robert Koch-Institut. 2011. Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). Natl Referenzzentrum Für Surveill Von Nosokomialen Infekt [Aufruf am: 03.05.2016] URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Nosokomiale_Infektionen/nosok_infekt_pdf2.pdf?__blob=publicationFile.

Robert Koch-Institut. 2007. Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 50(3):377–393 DOI: 10.1007/s00103-007-0167-0.

Robert Koch-Institut. 2016. RKI - RKI-Ratgeber für Ärzte - Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA. [Aufruf am: 21.11.2016] URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html#doc2373986bodyText14.

Robicsek F. 2000. Postoperative sterno-mediastinitis. *Am Surg*, 66(2):184–192.

Robicsek F, Fokin A, Cook J, Bhatia D. 2000. Sternal Instability After Midline Sternotomy. *Thorac Cardiovasc Surg*, 48(01):1–8 DOI: 10.1055/s-2000-9945.

Robinson PJ, Billah B, Leder K, Reid CM, ASCTS Database Committee. 2007. Factors associated with deep sternal wound infection and haemorrhage following cardiac surgery in Victoria. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 6(2):167–171 DOI: 10.1510/icvts.2006.132191.

Robson MC, Steed DL, Franz MG. 2001. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*, 38(2):A1–140 DOI: 10.1067/msg.2001.111167.

Rogers SO, Zinner MJ. 2009. The role of perioperative hyperglycemia in postoperative infections. *Adv Surg*, 43:103–109.

Rupprecht L, Schmid C. 2013. Deep sternal wound complications: an overview of old and new therapeutic options. *Open J Cardiovasc Surg*, 6:9–19 DOI: 10.4137/OJCS.S11199.

Russell AD. 1986. Chlorhexidine: antibacterial action and bacterial resistance. *Infection*, 14(5):212–215.

Russo PL, Spelman DW. 2002. A new surgical-site infection risk index using risk factors identified by multivariate analysis for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(7):372–376 DOI: 10.1086/502068.

Ruszczak Z, Friess W. 2003. Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 55(12):1679–1698.

Rutala WA, Weber DJ. 2001. A review of single-use and reusable gowns and drapes in health care. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22(4):248–257 DOI: 10.1086/501895.

Rutten HJ, Nijhuis PH. 1997. Prevention of wound infection in elective colorectal surgery by local application of a gentamicin-containing collagen sponge. *Eur J Surg Suppl Acta Chir Suppl*, (578):31–35.

Rüttermann M, Maier-Hasselmann A, Nink-Grebe B, Burckhardt M. 2013. Local treatment of chronic wounds: in patients with peripheral vascular disease, chronic venous insufficiency, and diabetes. *Dtsch Arzteblatt Int*, 110(3):25–31 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0025.

Sachithanandan A, Nanjaiah P, Nightingale P, Wilson IC, Graham TR, Rooney SJ, Keogh BE, Pagano D. 2008. Deep sternal wound infection requiring revision surgery: impact on mid-term survival following cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 33(4):673–678 DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.01.002.

Sajja LR, Mannam G. 2015. Internal thoracic artery: anatomical and biological characteristics revisited. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 23(1):88–99 DOI: 10.1177/0218492314523629.

Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, Abbasi K, Boroumand MA, Davoodi S, Moshtaghi N. 2007. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis*, 7:112 DOI: 10.1186/1471-2334-7-112.

Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, Robinson H, Schmidt R, McElfresh E. 2002. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*, 20(3):506–515 DOI: 10.1016/S0736-0266(01)00153-X.

Sá MPB de O, Soares EF, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima ROA, Escobar RR, de Rueda FG, Lima R de C. 2011. Risk factors for mediastinitis after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc Órgão Of Soc Bras Cir Cardiovasc*, 26(1):27–35.

Saso S, James D, Vecht JA, Kidher E, Kokotsakis J, Malinovski V, Rao C, Darzi A, Anderson JR, Athanasiou T. 2010. Effect of skeletonization of the internal thoracic artery for coronary revascularization on the incidence of sternal wound infection. *Ann Thorac Surg*, 89(2):661–670 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.018.

Satish L, Kathju S, Satish L, Kathju S. 2010. Cellular and Molecular Characteristics of Scarless versus Fibrotic Wound Healing, Cellular and Molecular Characteristics of Scarless versus Fibrotic Wound Healing. *Dermatol Res Pract Dermatol Res Pract*, 2010, 2010:e790234 DOI: 10.1155/2010/790234, 10.1155/2010/790234.

Scheithauer M, Riechelmann H. 2003. Übersicht Teil I: Grundlagen der kutanen Wundheilung. *Laryngo-Rhino-Otol*, 82(1):31–35 DOI: 10.1055/s-2003-36908.

Schersten H. 2007. Modified prophylaxis for preventing deep sternal wound infection after cardiac surgery. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 115(9):1025–1028 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.00837.x.

Schils JP, Resnick D, Haghghi P, Trudell D, Sartoris DJ. 1989. Sternocostal joints. Anatomic, radiographic and pathologic features in adult cadavers. *Invest Radiol*, 24(8):596–603.

Schimmer C, Özkur M, Sinha B, Hain J, Gorski A, Hager B, Leyh R. 2012. Gentamicin-collagen sponge reduces sternal wound complications after heart surgery: a controlled, prospectively randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143(1):194–200 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.05.035.

Schnettler R, Adams S (Hrsg). 2004. *Septische Knochenchirurgie: 26 Tabellen*. Thieme, Stuttgart.

Segers P, de Jong AP, Kloek JJ, Spanjaard L, de Mol B a. JM. 2006. Risk control of surgical site infection after cardiothoracic surgery. *J Hosp Infect*, 62(4):437–445 DOI: 10.1016/j.jhin.2005.09.028.

Sharma M, Berriel-Cass D, Baran J. 2004. Sternal surgical-site infection following coronary artery bypass graft: prevalence, microbiology, and complications during a 42-month period. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25(6):468–471 DOI: 10.1086/502423.

Simsek Yavuz S, Bicer Y, Yapici N, Kalaca S, Aydin OO, Camur G, Kocak F, Aykac Z. 2006. Analysis of risk factors for sternal surgical site infection: emphasizing the appropriate ventilation of the operating theaters. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27(9):958–963 DOI: 10.1086/506399.

Singer AJ, Clark RAF. 1999. Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med*, 341(10):738–746 DOI: 10.1056/NEJM199909023411006.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8):801–810 DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

Singh K, Anderson E, Harper JG. 2011. Overview and Management of Sternal Wound Infection. *Semin Plast Surg*, 25(1):25–33 DOI: 10.1055/s-0031-1275168.

Sjögren J, Malmsjö M, Gustafsson R, Ingemansson R. 2006. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30(6):898–905 DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.09.020.

Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, Müller M, Tschernko EM. 2006. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(4):1372–1375 DOI: 10.1128/AAC.50.4.1372-1375.2006.

Song DH, Lohman RF, Renucci JD, Jeevanandam V, Raman J. 2004. Primary sternal plating in high-risk patients prevents mediastinitis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 26(2):367–372 DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.038.

Song F, Glenny A-M. 1998. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*, 85(9):1232–1241 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00883.x.

Souza EC, Fitaroni RB, Januzelli DM, Macruz HMS, Camacho JCA, Souza MRC. 2008. Use of 2-octyl cyanoacrylate for skin closure of sternal incisions in cardiac surgery: observations of microbial barrier effects. *Curr Med Res Opin*, 24(1):151–155 DOI: 10.1185/030079908X253807.

Ståhle E, Tammelin A, Bergström R, Hambreus A, Nyström SO, Hansson HE. 1997. Sternal wound complications--incidence, microbiology and risk factors. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 11(6):1146–1153.

Stefani S, Varaldo PE. 2003. Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*, 9(12):1179–1186.

Stemberger A, Grimm H, Bader F, Rahn HD, Ascherl R. 1997. Local treatment of bone and soft tissue infections with the collagen-gentamicin sponge. *Eur J Surg Suppl Acta Chir Suppl*, (578):17–26.

Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, Schnell AE, Carlsson M. 2005. Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Hosp Infect*, 61(3):201–212 DOI: 10.1016/j.jhin.2005.02.015.

Swenson BR, Hedrick TL, Metzger R, Bonatti H, Pruett TL, Sawyer RG. 2009. Effects of pre-operative skin preparation on postoperative wound infection rates: a prospective study of 3 skin preparation protocols. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 30(10):964–971 DOI: 10.1086/605926.

Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent J-L, Jacobs F. 2010. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl*, 14(4):R126 DOI: 10.1186/cc9091.

Taddei A, Sick H. 1983. [Anterior joints of the thoracic cage]. *Arch Anat Histol Embryol Norm Exp*, 66:3–53.

Tanner J, Norrie P, Melen K. 2011. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, (11):CD004122 DOI: 10.1002/14651858.CD004122.pub4.

Taylor AH, Mitchell AE, Mitchell IM. 2012. A 15-year study of the changing demographics and infection risk in a new UK cardiac surgery unit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15(3):390–394 DOI: 10.1093/icvts/ivs278.

Tewarie LS, Menon AK, Hatam N, Amerini A, Moza AK, Autschbach R, Goetzenich A. 2012. Prevention of sternal dehiscence with the sternum external fixation (Stern-E-Fix) corset--randomized trial in 750 patients. *J Cardiothorac Surg*, 7:85 DOI: 10.1186/1749-8090-7-85.

Themes UFO. 2016. Mediastinal Anatomy and Mediastinoscopy | Thoracic Key. [Aufruf am: 01.11.2016] URL: <http://thoracickey.com/mediastinal-anatomy-and-mediastinoscopy/>.

Thoracic cage anatomy. 2016. thoracic cage anatomy. [Aufruf am: 01.11.2016] URL: <http://www.edoctoronline.com/medical-atlas.asp?c=4&id=21990&m=3>.

Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Reppen ML, Smith EM, Jarvis WR. 2000. Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(1):108–114.

Troyer AD, Kirkwood PA, Wilson TA. 2005. Respiratory Action of the Intercostal Muscles. *Physiol Rev*, 85(2):717–756 DOI: 10.1152/physrev.00007.2004.

Ueno C, Hunt TK, Hopf HW. 2006. Using physiology to improve surgical wound outcomes. *Plast Reconstr Surg*, 117(7 Suppl):59S–71S DOI: 10.1097/01.prs.0000225438.86758.21.

Ulmer M, Lademann J, Patzelt A, Knorr F, Kramer A, Koburger T, Assadian O, Daeschlein G, Lange-Asschenfeldt B. 2014. New strategies for preoperative skin antisepsis. *Skin Pharmacol Physiol*, 27(6):283–292 DOI: 10.1159/000357387.

Upton A, Roberts SA, Milsom P, Morris AJ. 2005. Staphylococcal post-sternotomy mediastinitis: five year audit. *ANZ J Surg*, 75(4):198–203 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03371.x.

Vacek TP, Rehman S, Yu S, Moza A, Assaly R. 2014. Another cause of chest pain: Staphylococcus aureus sternal osteomyelitis in an otherwise healthy adult. *Int Med Case Rep J*, 7:133–137 DOI: 10.2147/IMCRJ.S67203.

Vander Salm TJ, Okike ON, Pasque MK, Pezzella AT, Lew R, Traina V, Mathieu R. 1989. Reduction of sternal infection by application of topical vancomycin. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98(4):618–622.

Varga M, Sixta B, Bem R, Matia I, Jirkovska A, Adamec M. 2014. Application of gentamicin-collagen sponge shortened wound healing time after minor amputations in diabetic patients - a prospective, randomised trial. *Arch Med Sci AMS*, 10(2):283–287 DOI: 10.5114/aoms.2014.42580.

Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. 2009. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res*, 37(5):1528–1542 DOI: 10.1177/147323000903700531.

Verkkala K, Eklund A, Ojajärvi J, Tiittanen L, Hoborn J, Mäkelä P. 1998. The conventionally ventilated operating theatre and air contamination control during cardiac surgery--bacteriological and particulate matter control garment options for low level contamination. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*, 14(2):206–210.

Vermeulen H, Westerbos SJ, Ubbink DT. 2010. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. *J Hosp Infect*, 76(3):191–199 DOI: 10.1016/j.jhin.2010.04.026.

Vincent JL, Habib AM, Verdant C, Bruhn A. 2006. Sepsis diagnosis and management: work in progress. *Minerva Anesthesiol*, 72(3):87–96.

Vos RJ, van Putte BP, Sonker U, Kloppenburg GTL. 2014. Primary closure using Redon drains for the treatment of post-sternotomy mediastinitis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 18(1):33–37 DOI: 10.1093/icvts/ivt385.

Wacha H, Hoyme U, Isenmann R, Kujath P, Lebert C, Naber K, Salzberger B. 2010. Chemotherapie Journal: Perioperative Antibiotika-Prophylaxe: Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemother J* 2010;1970–84 [Aufruf am: 19.12.2016] URL: <http://www.chemotherapie-journal.de/archiv/artikel/2010/03/301.html>.

Waldorf H, Fewkes J. 1995. Wound healing. *Adv Dermatol*, 10:77–96; discussion 97.

Waldow T, Szlapka M, Hensel J, Plötze K, Matschke K, Jatzwauk L. 2012. Skin sealant InteguSeal® has no impact on prevention of postoperative mediastinitis after cardiac surgery. *J Hosp Infect*, 81(4):278–282 DOI: 10.1016/j.jhin.2012.04.024.

Wang JT, Chang SC, Ko WJ, Chang YY, Chen ML, Pan HJ, Luh KT. 2001. A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. *J Hosp Infect*, 47(2):104–109 DOI: 10.1053/jhin.2000.0878.

Webster J, Osborne S. 2007. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD004985 DOI: 10.1002/14651858.CD004985.pub3.

Werner S, Grose R. 2003. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev*, 83(3):835–870.

Wertheim HFL, Verveer J, Boelens HAM, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC. 2005. Effect of Mupirocin Treatment on Nasal, Pharyngeal, and Perineal Carriage of *Staphylococcus aureus* in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(4):1465–1467 DOI: 10.1128/AAC.49.4.1465-1467.2005.

Wicke C, Coerper S, Becker HD. 2002. Prinzipien der Wundheilung und modernes Wundmanagement. *Viszeralchirurgie*, 37(2):93–98 DOI: 10.1055/s-2002-25165.

Wick EC, Hirose K, Shore AD, Clark JM, Gearhart SL, Efron J, Makary MA. 2011. Surgical site infections and cost in obese patients undergoing colorectal surgery. *Arch Surg Chic Ill* 1960, 146(9):1068–1072 DOI: 10.1001/archsurg.2011.117.

Widmer AF, Rotter M, Voss A, Nthumba P, Allegranzi B, Boyce J, Pittet D. 2010. Surgical hand preparation: state-of-the-art. *J Hosp Infect*, 74(2):112–122 DOI: 10.1016/j.jhin.2009.06.020.

Wouters R, Wellens F, Vanermen H, De Geest R, Degrieck I, De Meerleer F. 1994. Sternalitis and mediastinitis after coronary artery bypass grafting. Analysis of risk factors. *Tex Heart Inst J Tex Heart Inst St Lukes Episcop Hosp Tex Child Hosp*, 21(3):183–188.

Yoshii S, Hosaka S, Suzuki S, Takahashi W, Okuwaki H, Osawa H, Abraham SJ, Tada Y. 2001. Prevention of surgical site infection by antibiotic spraying in the operative field during cardiac surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg Off Publ Jpn Assoc Thorac Surg Nihon Kyōbu Geka Gakkai Zasshi*, 49(5):279–281.

Young PY, Khadaroo RG. 2014. Surgical site infections. *Surg Clin North Am*, 94(6):1245–1264 DOI: 10.1016/j.suc.2014.08.008.

Zanetti G, Flanagan HL, Cohn LH, Giardina R, Platt R. 2003. Improvement of intraoperative antibiotic prophylaxis in prolonged cardiac surgery by automated alerts in the operating room. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24(1):13–16 DOI: 10.1086/502109.

Zanetti G, Giardina R, Platt R. 2001. Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis*, 7(5):828–831 DOI: 10.3201/eid0705.017509.

11 Tabellarische Übersicht der Patientendaten

Tab. I: Gegenüberstellung der demographischen und präoperativen Daten der Patientenregister

Präoperative Daten	ChloraPrep n= 593 %	ChloraPrep+Resorba n= 551 %	p-Wert
Alter (in Jahren)	68,5 ± 8,9	69,5 ± 8,7	0,0529
Geschlecht	71,8 % (426) ♂ 28,2 % (167) ♀	75,1 % (414) ♂ 24,9 % (137) ♀	0,2070
BMI (kg/m ²)	28,4 ± 4,6	28,0 ± 4,0	0,1159
Diabetes mellitus	41 % (243)	37,3 % (205)	0,5969
- keine Therapie	0,2 % (1)	-	
- diätetisch	8,4 % (50)	7,8 % (43)	
- orale Antidiabetika	16,2 % (96)	14,7 % (81)	
- Therapie mit Insulin	16,2 % (96)	14,5 % (80)	
- unbekannt	-	0,3 % (2)	
Kardiale Faktoren			
- präoperativ aufgetreter Myokardinfarkt	22,1 % (131)	23,1 % (127)	0,6862
- kardiale Rhythmusstörungen			0,4018
-SR			
-paroxysmales VHF	81,0 % (480)	78,2 % (430)	
-AA	6,2 % (37)	8,5 % (47)	
-Sonstiges	10,6 % (63)	10,4 % (57)	
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion	2,2 % (13)	2,9 % (16)	0,2360
- > 50 %			
- 31-50 %	61,1 % (362)	66,8 % (367)	
- 21-30 %	28,8 % (171)	24,9 % (137)	
- < 21 %	7,3 % (43)	5,6 % (31)	
	2,8 % (17)	2,7 % (15)	
Extrakardiale Faktoren			
- extrakardiale Gefäßerkrankungen	24,3 % (144)	26,8 % (147)	0,3341
- COPD	4,4 % (26)	3,6 % (20)	0,5243
- Niereninsuffizienz	11,6 % (69)	12,7 % (70)	0,9539
- kompensiert	10,6 % (63)	11,6 % (64)	
- terminal	0,8 % (5)	0,9 % (5)	
- Nierentransplantat	0,2 % (1)	0,2 % (1)	
Kreatininspiegel(µmol/l)	96,2 ± 46,2	95,7 ± 28,7	0,8113
Kreatinin-Clearance(ml/min)	78,8 ± 26,9	76,8 ± 25,9	0,2035
- zerebrovaskulärer Status			
- Apoplex			0,9280
- Sonstiges	8,4 % (50) 2,5 % (15)	8,6 % (47) 2,2 % (12)	
Risikoadjustierung und Evaluation der Dringlichkeit EuroSCORE			
- log (%)	8,7 ± 10,3	7,8 % ± 7,6	0,0985
- II (Punktwert)	3,8 ± 4,8	3,5 ± 4,1	0,2663
Kritisch präoperativer Status (%)	1,4 % (8)	0,5 % (3)	0,1644
Dringlichkeit der OP			0,3340
- elektiv	66,1 % (392)	68,8 % (379)	
- dringlich	33,9 % (201)	31,2 % (172)	

Legende:

AA	Absolute Arrhythmie
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
log	logistisch
SR	Sinusrhythmus
VHF	Vorhofflimmern

Tab. II: Darstellung der perioperativen Daten in Register 1 und 2

Perioperative Daten	ChloraPrep n= 593 %	ChloraPrep+Resorba n= 551 %	p-Wert
Art des Eingriffes:			0,8674
- CABG	53,0 % (314)	51,9 % (286)	
- Klappeneingriff	21,9 % (130)	22,0 % (121)	
- CABG + Klappen- eingriff	23,6 % (140)	24,9 % (137)	
- Eingriff an der Aor- ta	1,0 % (6)	0,5 % (3)	
- Sonstiges	0,5 % (3)	0,7 % (4)	
Verwendung der IMA			0,8846
- LIMA	87,8 % (399/454)	92,1 % (390/423)	
- RIMA	8,0 % (36/454)	4,8 % (20/423)	
- DIMA	4,2 % (19/454)	3,1 % (13/423)	
Gesamtdauer (min)	161,7 ± 43,8	155,8 ± 42,3	0,0195
Einsatz der HLM	98 % (581)	96,7 % (533)	0,1886

Legende:

CABG	Coronary Artery Bypass Graft
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IMA	Internal Mammary Artery

Tab. III: Vergleich der postoperativen Daten der Patientenregister

Postoperative Daten	ChloraPrep n= 593 %	ChloraPrep+Resorba n= 551 %	p-Wert
WHS:			0,0004
- WHS	15 % (89)	8,7% (49)	
- keine WHS	85,0 % (504)	91,3 % (503)	
WHS:			0,0011
- keine WHS	85,0 % (504)	91,3 % (503)	
- oberflächliche WHS	12,3 % (73)	6,0 % (33)	
(S/D-SSI)			
- tiefe WHS (DSWI,MED)	2,7 % (16)	2,7 % (16)	
WHS:			0,0025
- keine WHS	85,0 % (504)	91,3 % (503)	
- S-SSI (ohne Keim)	6,9 % (41)	3,6 % (20)	
- D-SSI (mit Keim)	5,4 % (32)	2,4 % (13)	
- DSWI (ohne Keim)	1,0 % (6)	1,8 % (10)	
- MED (mit Keim)	1,7 % (10)	0,9 % (5)	
Rethorakotomie	4,4 % (26)	5,5 % (30)	0,3906
Rethorakotomie – Indikation:			0,4217
- Gerinnungsproblematik	2,5 % (15)	3,5 % (19)	
- Chirurgische Komplikation	0,3 % (2)	0,9 % (5)	
- Sonstiges	1,5 % (9)	1,1 % (6)	
Postoperativer Blutverlust			
- Blutungsmenge (ml)	922 ± 1341	921 ± 1119	0,9935
- Erythrozytenkonzentrat (Anzahl)	1,3 ± 3,5	1,1 ± 2,9	0,2538
- FFP	0,4 ± 2,3	0,6 ± 2,6	0,1924
Aufenthaltsdauer auf ITS (Stunden)			0,8356
- < 24h			
- < 48h	37,8 % (224)	37,4 % (206)	
- < 72h	25,6 % (152)	27,6 % (152)	
- > 72h	13,0 % (77)	13,2 % (73)	
	23,6 % (140)	21,8 % (120)	
Stationärer Aufenthalt (Tage)	12,8 ± 8,4	12,4 ± 7,4	0,4054
30-d Mortalität	2,7 % (16)	2,4 % (13)	0,7157
IABP	2,0 % (12)	2,2 % (12)	0,8521
Postoperativer Myokardinfarkt	1,8 % (11)	1,8 % (10)	0,9260
Respiratorische Insuffizienz	15,2 % (90)	12,4 % (68)	0,3400
- forcierte Atemtherapie	6,6 % (39)	5,1 % (28)	
- Reintubation	4,9 % (29)	4,2 % (23)	
- Tracheotomie	0,8 % (5)	1,5 % (8)	
- Längere Beatmung	2,9 % (17)	1,6 % (9)	

Postoperative Daten	ChloraPrep n= 593 %	ChloraPrep+Resorba n= 551 %	p-Wert
Niereninsuffizienz			0,6713
Dialyse			
- keine Dialyse	94,6 % (561)	96,4 % (530)	
- Dialyse	1,0 % (6)	0,7 % (4)	
- passager	2,9 % (17)	2,0 % (11)	
- chronisch	0,5 % (3)	0,2 % (1)	
- Tod unter Dialyse	1,0 % (6)	0,7 % (4)	
Kreatininspiegel (µmol/l)	121,7 ± 72,6	125,9 ± 68,2	0,3113
Kreatininanstieg, postoperativ (µmol/l)	24,5 ± 36,5	28,0 ± 46,5	0,1154
zerebrovaskulärer Status, postope- rativ			0,5838
- TIA	0,3 % (2)	0,0 % (0)	
- Apoplex	2,9 % (17)	2,5 % (13)	
postoperatives Delir	21,1 % (125)	23,3 % (128)	0,3633

Legende:

DSWI	Deep Sternal Wound Infection
FFP	Fresh Frozen Plasma
h	hour (engl.), Stunde
IABP	Intraaortale Ballongegenpulsationspumpe
ITS	Intensivstation
MED	Mediastinitis
of	oberflächlich
Re-CORO	Rekoronarangiografie
SSI	Surgical Site Infection
TIA	Transiente Ischämische Attacke
S-SSI	Superficial Surgical Site Infection
D-SSI	Deep Surgical Site Infection
WHS	Wundheilungsstörung

Tab. IV: Differenzierte Auswertung der Patientengruppe mit Wundheilungsstörung (n= 137) in Register 1 und 2

Daten	ChloroPrep n= 89 %= 64,9 %	ChloroPrep+Resorba n= 48 % = 35,1 %	p-Wert
BMI (kg/m ²)			
- absolut	27,4 ± 5,0	28,7 ± 3,5	0,4251
- < 25	21,4 % (19/89)	12,5 % (6/48)	0,3066
- 25-30	37,0 % (33/89)	50,0 % (24/48)	
- ≥ 30	41,6 % (37/89)	37,5 % (18/48)	
OP-Dauer (min.)	163,1 ± 33,3	165,3 ± 49,7	0,7650
Verwendung der IMA			0,1388
- keine	23,6 % (21/89)	14,6 % (7/48)	
- LIMA/RIMA	68,5 % (61/89)	83,3 % (40/48)	
- DIMA	7,9 % (7/89)	2,1 % (1/48)	
Stationärer Aufenthalt (Tage)	17,1 ± 15,3	17,6 ± 15,5	0,8500
WHS			0,1991
- S-SSI (ohne Keim)	46,0 % (41/89)	41,7 % (20/48)	
- D-SSI (mit Keim)	36,0 % (32/89)	27,1 % (13/48)	
- DSWI (ohne Keim)	6,7 % (6/89)	20,8 % (10/48)	
- MED (mit Keim)	11,3 % (10/89)	10,4 % (5/48)	
Keimbefund positiv	42,7 % (38/89)	66,0 % (31/47)	0,0855
Erregerspektrum			
- Koag.-neg. Staph.	31,9 % (15/47)	38,3 % (18/47)	
- Staph. Aureus	29,8 % (14/47)	25,5 % (12/47)	
- Enterobacteriaceae	21,3 % (10/47)	12,8 % (6/47)	
- Enterococcus faecalis	4,3 % (2/47)	12,8 % (6/47)	
- Andere	6,3 % (3/47)	4,3 % (2/47)	
- E. coli	4,3 % (2/47)	2,1 % (1/47)	
- Ps. Aeruginosa	2,1 % (1/47)	2,1 % (1/47)	
- Candida	0,0 % (0/47)	2,1 % (1/47)	
Therapie			< 0,0001
- VAC	49,4 % (44/89)	22,9 % (11/48)	
- konservativ	48,3 % (43/89)	43,8 % (21/48)	
- sekundärer Wundsch- verschluss	2,3 % (2/89)	33,3 % (16/48)	

Legende:

Aa.	Arteriae
BMI	Body Mass Index
of	oberflächlich
OP	Operation
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy
DIMA	Double Internal Mammary Artery
D-SSI	Deep Surgical Site Infection
DSWI	Deep Sternal Wound Infection
RIMA	Right Internal Mammary Artery
LIMA	Left Internal Mammary Artery
IMA	Internal Mammary Artery
SSI	Surgical Site Infection
S-SSI	Superficial Surgical Site Infection
MED	Mediastinitis
WHS	Wundheilungsstörung

Tab. V: Spezielle Auswertung: Auftreten einer Wundheilungsstörung nach Vorkommen von spezifischen Faktoren in Register 1 und 2

Daten	Wundheilungsstörung					p-Wert
	keine WHS	S-SSI ohne Keim	D-SSI mit Keim	DSWI ohne Keim	MED	
Alterskategorien (Jahre)						0,6103
- < 60	88,2 % (150/170)	7,7 % (13/170)	2,9 % (5/170)	0,6 % (1/170)	0,6 % (1/170)	
- 60-69	89,0 % (282/317)	5,4 % (17/317)	3,1 % (10/317)	0,6 % (2/317)	1,9 % (6/317)	
- 70-74	87,5 % (265/303)	4,6 % (14/303)	4,3 % (13/303)	2,0 % (6/303)	1,6 % (5/303)	
- 75-79	88,3 % (256/290)	4,5 % (13/290)	4,8 % (14/290)	1,7 % (5/290)	0,7 % (2/290)	
- ≥ 80	88,7 % (39/44)	4,5 % (2/44)	2,3 % (1/44)	4,5 % (2/44)	-	
Alter - Mediastinitis						0,4989
- < 60	99,4 % (169/170)	-	-	-	0,6 % (1/170)	
- 60-69	89,1 % (311/317)	-	-	-	1,9 % (6/317)	
- 70-74	98,4 % (298/303)	-	-	-	1,6 % (5/303)	
- 75-79	99,3 % (288/290)	-	-	-	0,7 % (2/290)	
- ≥ 80	100,0 % (44/44)	-	-	-	-	
Geschlecht						<0,0001
- weiblich	78,6 % (239/304)	8,9 % (27/304)	9,2 % (28/304)	2,3 % (7/304)	1,0 % (3/304)	
- männlich	91,4 % (768/840)	4,1 % (34/840)	2,0 % (17/840)	1,1 % (9/840)	1,4 % (12/840)	
Geschlecht - Mediastinitis						0,5618
- weiblich	99,0 % (301/304)	-	-	-	1,0 % (3/304)	
- männlich	98,6 % (828/840)	-	-	-	1,4 % (12/840)	
BMI ≥ 30						0,0052
- Chloraprep	81,3 % (161/198)	9,1 % (18/198)	5,6 % (11/198)	1,0 % (2/198)	3,0 % (6/198)	
- Chloraprep +Resorba	88,3 % (136/154)	2,0 % (3/154)	4,5 % (7/154)	4,5 % (7/154)	0,7 % (1/154)	
Stationärer Aufenthalt (Tage)	11,8 ± 5,9	13,0 ± 7,5	16,7 ± 15,1	25,3 ± 18,3	24,4 ± 24,0	< 0,001

Legende:

D-SSI	Deep Surgical Site Infection
DSWI	Deep Sternal Wound Infection
MED	Mediastinitis
of	oberflächlich
SSI	Surgical Site Infection
S-SSI	Superficial Surgical Site Infection
WHS	Wundheilungsstörung

12 Anlage

Anlage 1

Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Promotionsordnung vom 24. Juli 2011

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

.....
.....
.....
.....

3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:

.....
.....

6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.

.....

7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.

8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

Ort, Datum

Unterschrift des Doktoranden

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

- das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen
Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission
- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes
Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde zum Vorhaben/zur Mitwirkung
.....
- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes
Projektnummer
- die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Ort, Datum

Unterschrift des Doktoranden