

University of Groningen

New measures to prevent inguinal infections in vascular surgery

Vierhout, Bastiaan Pieter

DOI:
[10.33612/diss.97720548](https://doi.org/10.33612/diss.97720548)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Vierhout, B. P. (2019). *New measures to prevent inguinal infections in vascular surgery*. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.97720548>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9



Chapter 9

Summary in Dutch / Nederlandse samenvatting

Het vermijden van postoperatieve wondinfecties (POWI's) is nog steeds een dagelijkse uitdaging in de chirurgie, met name in de vaatchirurgie. Deze thesis richt zich in de eerste plaats op de toepassing van nieuwe medische hulpmiddelen ter voorkoming van POWI's. In de 2e plaats richt deze thesis zich op de veroorzakende organismen van deze infecties.

Een POWI ontstaat door het openen van de huid waarbij pathogene micro-organismen in de wond worden geïntroduceerd. De introductie van micro-organismen tijdens de operatie probeert men te voorkomen, maar een huid incisie is onontkoombaar bij het verrichten van operaties. De afgelopen jaren realiseert men steeds kleinere huidincisies, waardoor de kans op een POWI logischerwijs ook kleiner zou worden. Indien men, bijvoorbeeld, een aneurysma van de aorta abdominalis (AAA) opereert via twee kleine incisies in de liezen, zoals bij een endovasculair aneurysma repair (EVAR) en deze vergelijkt met een open operatie via de buik zou men verwachten dat de kans op een POWI na een EVAR kleiner is. Toch weten we tot op heden niet welke bacteriën tijdens zo'n operatie worden geïntroduceerd of wat nu het initiële begin is van de POWI. Natuurlijk spelen karakteristieken van de patiënt een grote rol, maar het oorzakelijke micro-organisme moet ook specifieke eigenschappen bezitten. Deze thesis richt zich eerst op de bescherming van de wond tegen mogelijke nabije huid bacteriën, daarna op het sluiten van de wond op een nieuwe manier, vervolgens op het effect van het verkleinen van de wond en uiteindelijk op micro-organismen die nog over zijn in de huid, na preoperatieve ontsmetting van de huid.

Bacteriën op de huid en nabijgelegen structuren in de huid kunnen contaminatie van een huid incisie veroorzaken. Om de patiënt tegen deze contaminatie te beschermen, wordt gebruik gemaakt van desinfectie en wordt het operatiegebied met steriele doeken afgedekt (1). Op het moment van incisie is de wond relatief steriel, maar naarmate de tijdsduur van de operatie groter wordt, treedt steeds meer contaminatie op (2). Bij een chirurgische toegang via de lies lijkt de contaminatie door micro-

organismen meer voor de hand te liggen, vanwege de nabijheid van de urinewegen en de anus. Deze micro-organismen kunnen zich gemakkelijk ophouden in huid structuren zoals haren en zweetklieren, om tijdens de operatie de wond binnen te vallen. Een goed adherente huidlijm zou dit proces tegen kunnen gaan en daarom werd InteguSeal® getest, zoals beschreven in **Hoofdstuk 2**. Bij een groep opeenvolgende patiënten werd getest of het aanbrengen van lijm (microsealing), na desinfectie en voorafgaand aan de incisie, de kans op een wondinfectie zou verkleinen. Mensen die een vaatchirurgische operatie moesten ondergaan vanaf de lies richting de voet, werd gevraagd hieraan mee te doen. Na toestemming werden patiënten gerandomiseerd en ingedeeld in een controlegroep waarbij geen microsealing gebruikt werd, of een interventie groep waarbij wel microsealing gebruikt werd. Na inclusie van 50 patiënten liet een interim analyse zien dat er nauwelijks verschil was tussen beide groepen, als het gaat om het aantal POWI's. Bij de bespreking van deze resultaten met de Medisch Ethische Toetsing Commissie van het UMCG waren zij van mening dat het niet zinvol was om het onderzoek voort te zetten. Het aantal patiënten noodzakelijk om een significant verschil aan te tonen bleek te groot (2 groepen met ieder 748 patiënten). De studie werd beëindigd met als conclusie dat de klinische relevantie van het gebruik van microsealant voor vaatchirurgische operaties in de lies, vrij klein is.

In onze zoektocht naar verdere verbetering van preventie van POWI's, richtten we ons vervolgens op het laatste deel van de operatie; het sluiten van de huid. Hierbij wordt gebruik gemaakt van niet-oplosbare hechtingen door de huid, oplosbare hechtingen of metalen nietjes, ook wel metalen staples genoemd. De niet-oplosbare hechtingen en de nietjes laten een verbinding bestaan tussen de buitenkant en de binnenkant van de huid, maar tussen de hechtingen door kan ook wondvocht naar buiten stromen. Lieswonden staan er bekend om dat ze veel wondvocht produceren, dus dit zou een voordeel kunnen zijn ten opzichte van oplosbare hechtingen, waarbij de huid doorlopend gesloten wordt. In dit laatste geval is dan geen evacuatie van wondvocht mogelijk. Gedacht wordt, dat zo'n vochtophoping in het voordeel werkt voor de groei van micro-organismen, waardoor de kans groter wordt op een POWI. Een duidelijk bewijs hiervoor is echter nog niet geleverd (3). Absorbeerbare staples laten wel wondvocht tussen de hechtingen door en daarbij hebben ze geen verbinding tussen de binnen- en buitenkant van de huid.

Deze nieuwe techniek lijkt dus de ideale oplossing ter voorkoming van POWI's. Deze nieuwe absorbeerbare staples werden vergeleken met een cohort aan patiënten die waren geopereerd en bij wie de huid gesloten was met een absorbeerbare doorlopende hechting in **Hoofdstuk 3**. Zes patiënten die werden behandeld met een femoropopliteale bypass voor vaatlijden van hun been, kregen huidhechtingen met deze nieuwe techniek en vanuit technisch oogpunt was de afronding van de operatie esthetisch goed. Helaas ging bij vier van deze behandelde patiënten de wond weer open, een paar dagen na de operatie. Deze mensen kregen namelijk allemaal na de operatie een forse zwelling van het been, door revascularisatie oedeem; vochtophoping nadat meer bloed in het been komt door de bypass die is aangelegd. De absorbeerbare staples bleken niet in staat te zijn de krachten die op de wond ontstonden tegen te houden: ze waren gewoonweg niet sterk genoeg. We stopten dus met het testen van deze absorbeerbare staples vanwege een dehiscentiepercentage van 67% (4). Wederom werd geen voordeel voor de perifere vaatchirurgie aangetoond voor een nieuw medisch hulpmiddel, in de preventie van POWI's.

Nu blijkt uit een recente studie, dat het aantal POWI's na open herstel van een AAA vergelijkbaar is met het aantal POWI's na een EVAR (5). Vergelijkbare voorbereiding van de huid en vergelijkbare hechtingen worden gebruikt bij beide operaties. Bovendien worden beide operaties voorafgegaan door antibioticaprofylaxe. Toch bestaat er een kans dat het aantal POWI's kleiner wordt, als we de incisie in de lies niet via een open techniek doen, maar via een kleine steek-incisie; een percutane toegang. Na zo'n percutane toegang moet de punctie in de slagader wel op een betrouwbare manier gesloten worden. Het is mogelijk om deze punctie in de arteria femoralis communis (CFA) te sluiten met een 'artery closure device' (ACD). Hierbij worden, na punctie van het bloedvat, hechtingen in de slagaderwand achtergelaten, zodat na de operatie dit punctie-defect gesloten kan worden. De medische hulpmiddelen die daarvoor worden gebruikt zijn de Prostar XL® and Proglide® (Abbott Vascular, Redwood City, CA, USA). In **Hoofdstuk 4** werden de resultaten beschreven van een systematische review van de literatuur en een meta-analyse van de resultaten van het gebruik van een ACD bij een EVAR, een endovasculair herstel van een thoracaal aneurysma (TEVAR) en de transcutate implantatie van aorta kunstklep (TAVR). Voor deze review werden 17

relevante studies gevonden (7.889 AFC-puncties in totaal) waarin het gebruik van een ACD werd vergeleken met een chirurgische incisie. Wanneer gebruik werd gemaakt van een ACD werd een reductie gevonden van het aantal seroma's, POWI's en wond dehiscenties, in vergelijking met de chirurgische incisie. Het aantal seroma's nam af van 89 in 1.360 incisies, tot 3 seroma's in 1.146 AFC-puncties (odds ratio [OR] 0.15, 95% betrouwbaarheids interval [BI] 0.06-0.35), het aantal POWI's nam af van 98/4758 tot 15/2687 (OR 0.38, 95% BI 0.23-0.63), en het aantal wond dehiscenties van 24/3363 naar 0/1379 (OR 0.14, 95% BI 0.03-0.78), wanneer de ACD werd vergeleken met een chirurgische toegang van de AFC. Helaas daalde het aantal POWI's niet volledig naar nul. Bovendien waren de studies die beschikbaar waren voor deze meta-analyse van matige kwaliteit; de meeste studies hadden namelijk een selectie bias omdat de resultaten van de chirurgen die de ACD gebruikten werden vergeleken met de resultaten van de chirurgen die geen ACD gebruikten. Bovendien werden noch de patiënten, noch de postoperatieve resultaten geanonimiseerd. De matige kwaliteit van deze studies is naar onze mening onvoldoende om wetenschappelijk aan te tonen dat met een reductie van de lengte van de incisie, van chirurgische open toegang naar percutane toegang via steek-incisie, het aantal wondcomplicaties ook daadwerkelijk daalt.

Omdat het gebruik van een ACD wel over de hele wereld wordt toegepast en er toch een gebrek aan onweerlegbaar wetenschappelijk bewijs was, werd een klinisch gerandomiseerde studie opgezet. Hierin wilden wij de vraag beantwoorden of het gebruik van een ACD inderdaad zou leiden tot minder wondcomplicaties. De 'Percutane in Endovasculair Repair versus Open' (PiERO) studie staat beschreven in Hoofdstuk 5. In deze studie werden patiënten geïncubeerd die een EVAR moeten ondergaan. Na toestemming van de patiënten werden zij gerandomiseerd op het grootste onderdeel van een endoprothese. Een endoprothese bestaat namelijk uit twee delen; het 'main device' en het 'contralateral device'. Het 'main device' wordt via de ene lies (links of rechts) ingebracht en bestaat uit de splitsing naar links en naar rechts ('flow divider'). Dit is het grootste onderdeel. Het 'contralateral device' wordt via de andere lies ingebracht en is alleen een verlenging tot in de bekken slagader. Het grootste onderdeel werd in de interventie groep geïntroduceerd via een percutane toegang met behulp van een ACD naar de AFC. In de controlegroep ging het grootste onderdeel van de endoprothese via een chirurgische toegang tot

in de AFC. Na de operatie beoordeelden de patiënten de pijnklachten van de wond op een 'visuele analoge schaal' (VAS); een lijn van 10cm lengte met links 'geen pijn' en rechts 'zeer veel pijn'. Een onafhankelijke onderzoeker beoordeelde de wond met de Southampton Wound Assessment score. Door deze zelf-evaluatie en de objectieve wondinspectie was het mogelijk om beide liezen van elke patiënt mee te nemen in het onderzoek. Dit stelde ons in staat om in één patiënt meteen zijn/haar eigen controle te laten zijn voor wat betreft comfort en wondcomplicaties. Het primaire eindresultaat was het aantal POWI's en secundair werd gekeken naar wondcomplicaties, objectieve wondinspectie en de zelf-evaluatie door middel van de VAS-score. Na inclusie van 137 patiënten was het aantal POWI's in de percutane groep nog steeds nul. In de chirurgische groep bleef het aantal POWI's steken op twee. Dit was een onverwacht goed resultaat na een incisie in de liesregio bij een vaatoperatie. Het verschil tussen beide groepen was echter niet statistisch significant. Wel was er een voordeel voor de percutane toegang voor wat betreft de zelf-evaluatie en de objectieve wondbeoordeling. Één dag na de operatie was de wondpijn significant minder als er gebruik was gemaakt van een ACD en twee weken na de operatie was de inflammatie van de wond een stuk minder in dezelfde interventie groep. Bij het gebruik van een ACD voor een percutane toegang is de pijnreductie en de inflammatie vermindering significant beter dan met een chirurgisch toegang van de AFC, zoals beschreven in **Hoofdstuk 6**.

In aanvullend onderzoek tijdens de PiERO studie werden kleine biopten afgenomen van alle patiënten die werden geïncubeerd. Hiervoor was tevoren ook toestemming gegeven, zodat na desinfectie twee biopten konden worden afgenomen uit de rechter lies, net voorafgaand aan incisie in diezelfde lies. Nadat de PiERO studie was afgerond, werd op grond van de patiënt karakteristieken en de POWI-uitkomst, een aantal biopten geselecteerd voor verder onderzoek. Konden we achteraf bepaalde huid-kenmerken of aanwezige bacteriën herkennen, die voorafgaand aan de operatie het ontstaan van een POWI hadden kunnen voorspellen?

De huid-kenmerken werden onderzocht onder de microscoop, middels histologie. Bacteriën kunnen ook gezien worden onder de microscoop, maar identificatie is meestal mogelijk met conventionele microbiologische technieken, waarbij gebruik wordt gemaakt van groei op wisselende groei-media. We verwachtten echter dat, na desinfectie en antibiotica profylaxe, geen groei van micro-organismen meer mogelijk

zou zijn van bacteriën in de afgenomen huidbiopten. Met een recent ontwikkelde techniek, Next Generation Sequencing (NGS) van de 16S-23S rRNA regio, kunnen extreem kleine hoeveelheden bacteriën worden aangetoond op basis van het aanwezige bacterieel RNA in de biopten. Resultaten van dit onderzoek met de biopten werden beschreven in **Hoofdstuk 7**. Biopten van tien patiënten uit de PiERO-studie werden verder onderzocht; twee patiënten die een POWI hadden opgelopen en acht patiënten met min of meer dezelfde patiënt karakteristieken (leeftijd en roken). De biopten werden onderzocht met standaard histologische en microbiologische technieken, bovendien werden de biopten onderzocht met NGS 16S-23S rRNA. Deze resultaten werden vergeleken met eerder afgenomen kweken van de neus en van de perineale regio van dezelfde patiënten. Er kon echter geen relatie worden gelegd tussen preoperatief afgenomen kweken of biopten en het optreden van een postoperatieve wondinfectie. Patiënten bij wie preoperatief een *Stafylococcus aureus* werd aangetoond ter plaatse van het perineum, hadden geen verhoogd risico voor het ontstaan van een POWI. Met NGS 16S-23S rRNA techniek werden wel coagulase negatieve stafylococci gevonden in de huidbiopten, maar deze bacteriën veroorzaken zelden een POWI.

Hieruit blijkt wederom dat het lastig is om microbiologische bevindingen te relateren aan wondinfecties. Een oorzakelijke relatie tussen preoperatief aanwezige bacteriën wordt gesuggereerd in de literatuur, maar dit is niet adequaat aangetoond. In een model met ratten wordt wel een oorzakelijk verband gelegd; wanneer een combinatie aan species van bacteriën in de peritoneaal holte wordt ingespoten overlijden meer ratten aan tekenen van peritonitis dan bij inspuiten van één enkele bacterie species (6). Dit wordt verklaard door het fenomeen microbiële synergie, waarbij bacteriën samenwerken om beter te kunnen groeien. Mogelijk speelt dit een belangrijke rol bij de ontwikkeling van een POWI (7). Recent onderzoek laat zien dat het aantal POWI's afneemt na preoperatief wassen met Hibiscrub en behandeling van de neus met Bactroban (8). Deze stoffen worden gebruikt voor eradicatie van *Stafylococcus aureus* (SA). Echter, ondanks het aantoonbaar verwijderen van SA, treden er bij deze patiënten nog steeds POWI's met SA op. Het aantal POWI's is echter minder (minder synergie?).

Het gedetailleerde proces van de ontwikkeling van een POWI en de herkomst van het oorzakelijke pathogene micro-organisme blijft onduidelijk (9, 10). Als de

bacteriën een bepaald aantal bereiken, blijkt dat ze onderling gaan communiceren met elkaar, een eigenschap die ook wel beschreven wordt als "quorum sensing". Door onderling te communiceren worden de bacteriën sterker en gevaarlijker (11). Het aantal bacteriën noodzakelijk voor quorum sensing verschilt per species, maar een eerdere, enigszins gedateerde, studie schat in dat ongeveer 10.000 bacteriën nodig zijn voor het ontwikkelen van een POWI (12). Dat is een relatief hoog aantal, terwijl in de gedesinfecteerde huid nauwelijks pathogene micro-organismen gevonden werden. Waar komen die oorzakelijke bacteriën dan vandaan? Dit onderzoek heeft geen relatie kunnen leggen tussen in de huid gelegen bacteriën en het ontstaan van een POWI.

Toch is er al heel veel kennis opgedaan over de co-existentie van bacteriën bij mensen. Vanaf de eerste dag na geboorte vindt kolonisatie met micro-organismen en het aantal is groter dan het aantal cellen in ons lichaam, in een ratio van 1,3 (13). Het wordt steeds duidelijker dat deze micro-organismen een deel van andere pathologieën kunnen verklaren. Zo blijken bepaalde bacteriële species in de maag gerelateerd te zijn aan het ontwikkelen van de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa (10). Ook bestaat er een associatie met obesitas, diabetes mellitus en neurodegeneratieve ziekten en bacteriën (14-16). Toch lijkt er ook een protectief effect uit te gaan van commensale bacteriën (disgenoten of onschadelijke gastkiemen) die virale pathogenen aanvechten (17). Op deze manier wordt in de co-existentie tussen bacteriën en mensen ook de huid, die functioneert als barrière, gekoloniseerd door verschillende micro-organismen. Het lijkt erop dat de ontwikkeling van een POWI niet zomaar kan worden verklaard door de aanwezigheid van één enkele bacterie, maar dat er een veel complexere interactie plaats heeft. Er is ook hier sprake van synergisme en quorum sensing. Bovendien verschilt de bescherming bij verschillende patiënten en op verschillende plaatsen op het lichaam, afhankelijk van de verschillende microbiota (18). Er is meer kennis nodig over alle micro-organismen die aanwezig zijn in de liesregio, ook in de lymfeklieren en de vaatwand, zodat we in staat zijn om de complexe interactie tussen bacteriën onderling en hun relatie tot een POWI, met betrekking tot microbiota, biofilms en patiënt karakteristieken, te begrijpen en vervolgens te beïnvloeden ter preventie van POWI's.

Hoe nu verder om het aantal POWI's nog meer te doen dalen? En wat kunnen we nog meer te weten komen over de veroorzakende bacterie? De nieuwe medische hulpmiddelen die werden getest zoals beschreven in de u voorliggende thesis, gaven geen statistisch significante daling van het aantal POWI's. Nog steeds komen de meeste infecties in de vaatchirurgie voor in de onderste extremiteit. Mogelijk komt dit door slechte vascularisatie en ischemische wonden in de regio. Daarom lijkt het logisch dat de oorzakelijke bacterie al aanwezig is in de onderste extremiteit, voorafgaand aan de operatie; in de ischemische wond of in de drainerende lymfeklieren. In een volgende stap zouden we deze wonden, de lymfeklieren en de vaatwand preoperatief moeten onderzoeken bij de patiënten die een vasculaire reconstructie moeten ondergaan. Mogelijk kunnen wij hierdoor pathogenen identificeren die onbereikbaar zijn voor standaard ontsmettingstechnieken en in de buurt van de incisie aanwezig zijn. Meerdere studies toonden aanwezigheid van bacteriën in de vaatwand en in inguinale lymfeklieren (19, 20) aan. Zelfs intracellulair werden overlevende bacteriën aangetoond (21). Meer onderzoek met moderne moleculaire technieken om de locatie van de oorzakelijke bacterie van een POWI identificeren is hierbij dus nodig.

Als vervolg op deze thesis zijn wij gestart met een studie naar de identificatie van micro-organismen die aanwezig zijn in het lichaam voorafgaand aan de operatie. Patiënten die een perifere bypassoperatie moeten ondergaan kunnen geïncorporeerd worden in deze studie. Tijdens de operatie zullen biopten afgenomen worden van de lymfeklieren, de vaatwand en de wonden distaal gelegen in het been. Uit deze biopten worden dan de micro-organismen geïdentificeerd met NGS 16S-23S. Het percentage POWI's na zo'n bypass is in Nederland 12.5% (22). Met deze incidentie hopen we voldoende patiënten te includeren die ook een POWI ontwikkelen, zodat we achteraf in staat zijn om de causale bacterie te identificeren.

Buiten de locatie van de causale bacterie, blijven karakteristieken van de gastheer van invloed. Verschillen zoals roken, diabetes mellitus en de ASA-score werden reeds besproken, maar wij moeten ons ook richten op preoperatief wassen, conditieverbetering en eetgewoonten (23). Andere verschillen, gesitueerd ter plaatse van de incisie, worden steeds interessanter; denk bijvoorbeeld aan weefsel oxygenatie, lokale glucose spiegels en lokale anemie. Deze factoren kunnen

onderzocht worden door het meten van lokale pH, melkzuur-stijging en het ijzergehalte. Tijdelijke lokale veranderingen kunnen ook van invloed zijn; denk daarbij aan de concentratie van preoperatieve antibiotica en hun relatie tot vetweefsel (24), de textuur van het vet (25), de invloed van lokale elektrische stimulatie van de biofilms (26), of zelfs het toepassen van bioactief glas (27). Deze nieuwe ontwikkelingen dwingen ons om ons onderzoek uit te breiden in verschillende richtingen.

We weten dat een POWI zich kan ontwikkelen op verschillende manieren; tijdens de operatie door contaminatie van buiten of door omliggend weefsel (vaatwand of lymfeklieren), na de operatie via de wond of langs katheters, of nog veel later tijdens een bacteriëmie veroorzaakt door een neus- of keelinfectie. Ons toekomstige onderzoek zal zich richten op de eerste manier van contaminatie, tijdens de operatie. Op deze manier hopen we in de toekomst meer wondinfecties te voorkomen, waardoor ook de kans op een prothese infectie kleiner wordt. Het kan zijn dat we dan in staat gesteld worden een wondinfectie of prothese-infectie die ontstaat, eerder te behandelen, omdat we op de hoogte zijn van de aanwezige micro-organismen. In de ideale omstandigheden zouden we zelfs in staat kunnen zijn pathogene micro-organismen preoperatief te identificeren en selectief uit te schakelen zodat POWI's in het geheel niet meer voor kunnen komen.

Conclusie

We onderzochten drie nieuwe medische hulpmiddelen en hun resultaat in de preventie van POWI's. Er werd geen significante reductie van het aantal POWI's gevonden. Er blijkt weinig bekend te zijn over de eerste initiatie van een infectie. Met meer kennis over het menselijk microbioom en de lokale factoren zouden we in staat kunnen zijn om dit ontstaansmechanisme verder te ontrafelen en de oorzakelijke bacterie van een POWI te identificeren.

Referenties

1. Showalter BM, Crantford JC, Russell GB, Marks MW, DeFranzo AJ, Thompson JT, Pestana IA, David LR. The effect of reusable versus disposable draping material on infection rates in implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2014;72:S165-9.
2. Wistrand C, Söderquist B, Falk-Brynhildsen K, Nilsson U. Exploring bacterial growth and recolonization after preoperative hand disinfection and surgery between operating room nurses and non-health care workers: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2018;18:466.
3. Thomson DR, Sadideen H, Furniss D. Wound drainage after axillary dissection for carcinoma of the breast. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;CD006823.
4. Vierhout BP, De Korte JD, De Vos B, Bottema JT, Zeebregts CJ. First application of an absorbable skin stapler in peripheral vascular surgical procedures. *J Aesth Reconstr Surg.* 2017;3:1-7.
5. Langenberg JCKJ, Groot HGW, Ho GH, Veen EJ, Buimer MG, van der Laan L. Surgical site and graft infections in endovascular and open abdominal aortic aneurysm surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19:424-9.
6. Iriz E, Cirak MY, Zor MH, Engin D, Oktar L, Unal Y. Differential identification of atypical pneumonia pathogens in aorta and internal mammary artery related to ankle brachial index and walking distance. *J Surg Res.* 2013;183:537-43.
7. Rotstein OD, Timothy LP, Simmons RL. Mechanisms of microbial synergy in polymicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis.* 1985;7:151-70.
8. Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates Jr AJ, McGough RL, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for *Staphylococcus aureus* to prevent orthopedic surgical site infection. *J Arthroplasty.* 2011;26:1501-7.
9. Trung NT, Hien TTT, Huyen TTT, Quyen DT, Binh MT, Hoan PQ, Meyer CG, Velavan TP, Song LH. Simple multiplex PCR assays to detect common pathogens and associated genes encoding for acquired extended spectrum betalactamases (ESBL) or carbapenemases from surgical site specimens in Vietnam. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:23.

10. Lederer AK, Pisarski P, Kousoulas L, Fichtner-Feigl S, Hess C, Huber R. Postoperative changes of the microbiome: are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. *BMC Surg.* 2017;17:2-10.
11. Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial Quorum Sensing: Its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a012427.
12. Lindberg RB, Mongrief JA, Switzer WE, Order SE, and Mills W. The successful control of burn wound sepsis. *J Trauma.* 1964;5:601-16.
13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016;164:337-40.
14. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:305-13.
15. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, Peet A, Tillmann V, Pöhö P, Mattila I, Lähdesmäki H, Franzosa EA, Vaarala O, de Goffau M, Harmsen H, Ilonen J, Virtanen SM, Clish CB, Oresic M, Huttenhower C, Knip M, Xavier RJ, on behalf of the DIABIMMUNE Study Group. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe.* 2015;17:260-73.
16. Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, Deuschl G, Baines JF, Kühlenbäumer G. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res.* 2017;1667:41-5.
17. Mazel-Sanchez B, Yildiz S, Schmolke M. Ménage à trois: Virus, host, and microbiota in experimental infection models. *Trends Microbiol.* 2019;1649:1-13.
18. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:143-55.
19. Kurihara N, Inoue Y, Iwai T, Umeda M, Huang Y, Ishikawa I. Detection and localization of periodontopathic bacteria in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;28:553-8.
20. Iwai T, Inoue Y, Umeda M, Huang Y, Kurihara N, Koike M, Ishikawa I. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg.* 2005;42:107-15.
21. Kubica M, GUzik K, Koziel J, Zarebski M, Richter W, Gajkowska B, Golda A, Maciag-Gudowska A, Brix K, Shaw L, Foster T, Potempa J. A potential new pathway for *Staphylococcus aureus* dissemination: the silent survival of *S. aureus*

phagocytosed by human monocyte-derived macrophages. PLoS ONE.

2008;3:e1409.

22. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM. Referentiecijfers 2012-2015 2015 [Table 1a]. Available from: https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/referentiecijfers POWI_2015_v1.1-WD.pdf.

23. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger P, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans AJW, Donlan R, Schechter WP; for the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784-91.

24. Cinotti R, Dumont R, Ronchi L, Roquilly A, Atthar V, Gré goire M, Planche L, Letessier E, Dailly E, Asehnoune K. Cefazolin tissue concentrations with a prophylactic dose administered before sleeve gastrectomy in obese patients: a single centre study in 116 patients. *Br J Anaesth.* 2018;120:1202-8.

25. Lee JJ, Odeh KI, Holcombe SA, Patel RD, Wang SC, Goulet JA, Graziano GP. Fat thickness as a risk factor for infection in lumbar spine surgery. *Orthopedics.* 2016;39:e1124-e8.

26. Ashrafi M, Baguneid M, Alonso-Rasgado T, Rautemaa-Richardson R, Bayat A. Cutaneous wound biofilm and the potential for electrical stimulation in management of the microbiome. *Future Microbiol.* 2017;12:337-57.

27. Hench LL, Jones JR. Bioactive glass: Frontiers and challenges. *Front Bioeng Biotechnol.* 2015;3:1-12.