

**Aus der Orthopädischen Klinik König Ludwig Haus
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Maximilian Rudert

Systematische Übersichtsarbeit zu dem Thema:

**Gibt es topische Antiseptika, die in Operationswunden prophylaktisch
erfolgreich angewandt werden, um die Infektionsrate nach
endoprothetischen Operationen in der Orthopädie zu senken oder
Infektionen zu vermeiden?**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Pablo Muñoz Expósito

aus Großalmerode

Würzburg, November 2015

Referent: Prof. Dr. Maximilian Rudert

Korreferent: Prof. Dr. Ulrich Vogel

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Juli 2016

Der Promovend ist Zahnarzt.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Epidemiologie	2
1.2. Pathophysiologie & Mikrobiologie	3
1.3. Antiseptika zur Wundspülung	4
1.3.1. Anforderungen an Antiseptika	5
1.4. Beschreibung der Intervention	5
1.5. Erfolgsaussichten der Intervention	6
1.6. Fragestellung der Übersichtsarbeit	7
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1. Vorbereitung	8
2.2. Auswahlkriterien für relevante Studien	9
2.2.1. Population	9
2.2.2. Intervention	9
2.2.3. Endpunkt/Outcome	10
2.2.4. Studiendesigns	10
2.3. Suchmethoden zur Identifikation von Studien	11
2.3.1. Allgemeine Vorgehensweise	11
2.3.2. Elektronische Suche	11
2.3.3. Handsuche	12
3. ERGEBNISSE	13
3.1. Resultate der Suche	13
3.2. Ausgeschlossene Studien	15
3.3. Eingeschlossene Studien	16
3.4. Beschreibung, Analyse und Bewertung der Studien	17
Chang et al (2006, Taiwan) [48], Evidenzlevel I	17
Cheng et al. (2005, Taiwan) [49], Evidenzlevel I	19
Brown et al. (2012, USA) [46], Evidenzlevel II - III	23
Ulivieri et al. (2011, Italien) [47], Evidenzlevel II - III	25
3.5. Tabellarische Darstellung der Studienqualität der einzelnen Studien	29
4.1. Mikrobiologische Befunde	33

5. DISKUSSION.....	35
5.1. Beurteilung der Studienergebnisse.....	35
Chang et al (2006, Taiwan) [48], Evidenzlevel I	35
Cheng et al. (2005, Taiwan) [49], Evidenzlevel I	36
Brown et al. (2012, USA) [46], Evidenzlevel II - III.....	37
Ulivieri et al. (2011, Italien) [47], Evidenzlevel II - III.....	38
5.2. Studienqualität und Ergebnisse zusammengefasst	40
5.3. Antiseptika als intraoperative Wundspülung	40
5.3.1. PVP-Iod.....	42
5.3.2. H ₂ O ₂	50
5.3.3. Andere Antiseptika	52
5.3.4. Einfluss verschiedener Parameter auf die Wirkung von Antiseptika ...	55
5.4. Ausblick	56
6. ZUSAMMENFASSUNG	57
6.1. Interessenkonflikt.....	58
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	59
8. ANHANG	68
8.1. Protokoll zur strukturierten Reviewfrage & Studienkriterien.....	68
8.2. Suchstrategie.....	72
Pubmed.....	72
Cochrane - Library.....	74
CCMED	76
8.3. Ausgeschlossene Studien nach Volltextscreening	77
8.4. Checkliste zur Bewertung der Studienqualität	80
8.5. Evidenzlevel-Klassifizierung	89
8.6. Studiendetails	90

Abkürzungsverzeichnis, Anmerkungen

MRSA -	<i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i>
MSSA -	<i>Methicillin-sensitiver Staphylococcus aureus</i>
VRE -	<i>Vancomycin-resistenter Enterococcus spp.</i>
THA -	totale Hüftarthroplastik (ganzheitliche endoprothetische Versorgung der Hüfte)
TKA -	totale Kniearthroplastik (ganzheitliche endoprothetische Versorgung des Knies)
AB -	Antibiotika
WHO -	World Health Organisation
ITT -	Intention-To-Treat (-Analyse)
PP -	Per-Protocol (-Analyse)
n.a. -	nicht angegeben
Ø -	durchschnittlich
Lsg -	Lösung (chem.)
OPT -	Typ des Operationssaals
M/F -	maskulin/feminin
ppm -	parts per million

Anmerkung zum Zitationsstil

Zitate innerhalb eines Satzes (Punkt folgt auf die Referenznummer in eckigen Klammern), beziehen sich nur auf den jeweiligen Satz.

Zitate, welche nach einem Satz stehen (Referenznummer folgt nach Punkt eines Satzes), beziehen sich auf einen ganzen Absatz.

Diese Zitierform vermeidet, dass mehrere Sätze eines Absatzes, welche sich auf ein und dieselbe Referenz beziehen, unnötig einzeln zitiert werden müssen und verbessert somit den Lesefluss.

1. EINLEITUNG

Die postoperative implantatassoziierte Wundinfektion nach endoprothetischen Operationen bewegt sich, je nach Studie und Lokalisation des Implantats, zwischen 0,3% und 4,97% [1-10]. Dies stellt zwar, prozentual gesehen, eine eher selten auftretende Komplikation dar. Eine solche Wundinfektion ist jedoch meist mit sehr schwerwiegenden Folgen verbunden, wobei die langwierige Therapie nicht nur aus medizinischen, sondern auch aus ökonomischen Gesichtspunkten sehr kritisch anzusehen ist. Häufig ist eine operative Revision mit langwieriger Antibiotikatherapie nötig [11, 12]. Dies bedeutet eine immense zusätzliche psychische und physische Belastung für den Patienten [12], nicht zuletzt auch durch den verlängerten Krankenhausaufenthalt [13]. Zudem steigt, vor allem bei älteren Patienten, die Morbidität, Mortalität und Invalidität [11, 12, 14, 15]. Auch der finanzielle Aufwand ist beträchtlich, die durchschnittlichen Kosten im Einzelfall, beispielsweise einer periprothetischen Infektion einer totalen Knieendoprothese, belaufen sich laut einer Studie aus den USA auf durchschnittlich über 49.000\$ [16]. Zusätzlich wird es in Zukunft zu einem drastischen Anstieg des Bedarfs an endoprothetischen Gelenkversorgungen durch demographische Entwicklung kommen [17]. Aus diesen Gründen hat die Infektionsprophylaxe einen sehr hohen Stellenwert.

Mit diesem Hintergrund und in Anbetracht des vermehrten Aufkommens von multiresistenten Keimen [18, 19], wird also die Frage nach alternativen wirksamen Antiinfektiva bzw. Antiseptika immer präsenter. Speziell die Resistenzbildung von pathogenen Bakterien im Laufe der Zeit, durch Verabreichung prophylaktischer Antibiotika, könnte in Zukunft sogar zu einem Wiederanstieg an postoperativen Wundinfektionen führen.

Ganz aktuell berichtet die World Health Organisation (WHO) von alarmierenden Resultaten eines Untersuchungsberichts vom April 2014, in dem weltweit sehr hohe mikrobielle Resistenzraten gegenüber Medikamenten festgestellt wurden [20]. Beispielsweise ergaben nationale Daten und Berichte Resistenzraten von *Staphylococcus aureus* gegenüber Betalactam-Antibiotika (MRSA) in Europa von 0,3 - 60% und in Amerika sogar von 21 - 90% [21].

1.1. Epidemiologie

Im Jahre 2004 ging man davon aus, dass weltweit jährlich mehr als 500.000 Knieendoprothesen eingesetzt werden - mit steigender Tendenz [22]. Allein etwa 500.000 Gelenkprothesen (insgesamt, unbeachtet dessen Lokalisation) wurden nach einer Schätzung von 1998 jährlich in den USA implantiert [12]. Bei diesen Zahlen wurden instrumentierte Wirbelsäulenoperationen noch nicht berücksichtigt.

Laut einer Studie des Instituts für Qualität & Patientensicherheit, wurden in Deutschland im Jahre 2008 145.996 totale Knie- und 156.803 Hüftendoprothesen erstimplantiert. Im Jahr zuvor waren es 9737 totale Knie- bzw. 4530 Hüftendoprothesen weniger. Dabei wurde für 2008 eine postoperative Wundinfektionsrate von 0,4% bei totalen Knie- und 0,7% bei Hüftendoprothesen erfasst. Dies sind in Deutschland, allein bei diesen beiden Eingriffsarten, 1667 Patienten, 777 davon mit schwerem Verlauf. Im Durchschnitt waren 70% der Patienten 60 - 79 Jahre alt. Eine altersbezogene Infektionsrate wurde nicht angegeben.[6, 7]

In einer Untersuchung von 102 englischen Krankenhäusern, wurde sogar eine Infektionsrate von 2,23% für primäre totale Hüftprothesen und 4,97% für primäre Hemi-Hüftprothesen festgestellt [8].

Einer amerikanischen Studie aus 2007 zufolge, wird schätzungsweise bis 2030, allein in den USA, der Bedarf an primären totalen Hüftendoprothesen um 174% auf 572.000 und für primäre Kniegelenkendoprothesen um 673% auf 3,48 Millionen ansteigen. Revisionen von Hüftprothesen sollen dabei um 137% und von Knieprothesen um 601% steigen.[17]

Demnach wird dem Risiko postoperativer Wundinfektionen, im Hinblick auf die schwerwiegenden Folgen, immer mehr Bedeutung zukommen.

1.2. Pathophysiologie & Mikrobiologie

Pathophysiologisch ist eine implantatassoziierte Infektion meist verbunden mit der Bildung eines Biofilms, welcher die Implantatoberfläche umschließt. Schon früh nach der Implantation kommt es zur Auflagerung von wirtseigenen Adhesinen an die Implantatoberfläche, die zusammen mit Fibrinogen, Fibronectin und Kollagen eine Schicht bilden und den planktonischen (also frei umherschwimmenden) Bakterien eine Adhäsion ermöglichen. Es kommt zur bakteriellen Zellteilung, Rekrutierung weiterer planktonischer Bakterien und zur Sekretion von bakteriellen Substanzen, wie die Glykokalix. Letztendlich entsteht eine komplexe dreidimensionale Struktur aus Bakteriengemeinschaften und bakteriell sezernierten Produkten. Die Kommunikation zwischen den Bakterien untereinander und das Einbauen von Poren in die Biofilmmatrix, ermöglicht die Ernährung und die Abgabe von Abfallprodukten. Man vermutet, dass die reduzierte Empfindlichkeit von in Biofilmen lebenden Bakterien gegenüber Antibiotika folgendermaßen zu erklären ist: im Vergleich mit planktonischen Bakterien wachsen im Biofilm organisierte Artgenossen langsamer. Sie produzieren Substanzen, die die antibiotische Wirkung reduzieren können und der Aufbau des Biofilms erschwert zusätzlich die Penetration von Antibiotika.[23-25]

Gerade die zuvor genannte potenzielle Biofilmbildung spielt im Unterschied zu anderen operativen Eingriffen, ohne Einbringung alloplastischen Materials, womöglich eine entscheidende Rolle bei der Infektionsprophylaxe.

Die bei postoperativen Wundinfektionen am häufigsten isolierten Erreger sind *Staphylococcus aureus* (19%), *koagulase-negative Staphylokokken* (14%), *Enterococcus spp.* (12%), *Escherichia coli* (8%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%) und *Enterobacter spp.* (7%). Andere infrage kommenden Pathogene bewegen sich zwischen 0-3%. Beunruhigend ist dabei der drastische, fortlaufende Anstieg an multiresistenten Keimen, wie *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Vancomycin-resistenter Enterococcus spp.* (VRE).[18, 19]

Eine gute Übersicht bietet der globale Untersuchungsbericht der WHO vom April 2014 [20].

1.3. Antiseptika zur Wundspülung

Es gibt eine ganze Reihe von Antiseptika, die für Wundspülungen herangezogen werden. Die meisten werden zur Spülung oberflächlicher und tiefer, primär und sekundär infizierter, akuter oder chronischer Wunden verwendet, bzw. empfohlen. Ihr Indikationsbereich wird, aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften, kontrovers diskutiert. [26-32]

Allgemein zur Wundbehandlung bekannte Wirkstoffe sind Povidon-Iod (PVP-Iod), Octenidinhydrochlorid, Polihexanid, Wasserstoffperoxid, Taurolidin, 8-Chinolinol, Chloramin-T, Chlorhexidin, Ethanol, Ethacridinlactat (z.B. Rivanol), Farbstoffe, Nitrofurazone, organische Quecksilberverbindungen, Quats und Silbersulfadiazin. Nach der "Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik" aus dem Jahre 2004, werden allerdings nur noch wenige Substanzen als geeignet bezeichnet. Dazu zählen: PVP-Iod (z.B. Betaisodona®), Octenidinhydrochlorid (z.B. Octenidin®), Octenidinhydrochlorid mit Phenoxyethanol (z.B. Octenisept®), Polihexanid (z.B. Lavasept®), Polihexanid mit Undecylenamidpropyl-Betain (Prontosan®) und Taurolidin (z.B. Taurosept®). Alle anderen genannten Wirkstoffe, wurden aufgrund negativer Eigenschaften, wie Toxizität, unzureichende Wirksamkeit, Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen, Allergie oder Wundheilungshemmung als entbehrlich oder sogar obsolet bezeichnet.[33]

Laut einem Bericht des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin in Greifswald des gleichen Co-Autors von 2008, wird 3%iges Wasserstoffperoxid zur Wundreinigung nun sogar ganz abgelehnt, wobei es noch im Konsensus von 2004 "nur" als entbehrlich eingestuft wurde. Auch PVP-Iod wird nun, im Widerspruch zum älteren Konsensus, nur noch für Schnitt- und Stichwunden empfohlen, wobei auf eine Konzentrationsangabe verzichtet wird.[33, 34]

1.3.1. Anforderungen an Antiseptika

Ein ideales Antiseptikum sollte eine hohe Bakterizidie aufweisen, welche auch im Eiweißmilieu bestehen bleibt. Desweiteren soll eine niedrige Zytotoxizität und hohe Gewebekompatibilität gewährleistet sein. Außerdem wichtig ist eine geringe, bzw. unbedeutende Resorption, schmerzfreie Applikation, ausbleibende Allergisierung und fehlende Resistenzbildung.[35]

Allerdings ist auch bei den Resorptionseigenschaften, im Hinblick auf die Remanenz, zu bedenken, dass ausschlaggebend ist, ob oberflächliche Wunden gespült werden, bei denen keine bis sehr geringe Mengen an Antiseptikum in Wundhöhlen verbleiben oder ob tiefe (OP-)Wunden behandelt werden, bei denen nicht immer eine ausreichende Drainage möglich ist. Dies verdeutlichen beispielsweise Fallberichte mit dem schlecht resorbierbaren Antiseptikum Octenidin, bei denen es zu Schwellungen, Nekrosen und Fibrosierungen kam [26, 28, 36].

Zusätzlich ist, wie bei allen Spüllösungen, je nach Applikationsart, eine mechanische Wundreinigung gegeben, die durch entsprechenden Spüldruck mehr oder weniger stark ausfallen kann.

1.4. Beschreibung der Intervention

Es wurden während dieser Recherche einige Leitlinien, Empfehlungen und Expertenmeinungen aufgefunden, die sich mit der Prophylaxe postoperativer Wundinfektionen und auch speziell postoperativer periprothetischer Wundinfektionen in der Orthopädie befassen. Jedoch beschäftigen sich diese Dokumente entweder überhaupt nicht mit prophylaktischer intraoperativer Wundspülung mit Antiseptika oder es gibt keinen zufriedenstellenden Konsensus.[37-43]

In einer Umfrage von 28 Mitgliedern der *International Society Of Orthopaedic Centers (ISOC)* im Jahre 2013, wurde die intraoperative Wundspülung, entgegen existierender Leitlinien, von über 75% der Befragten für "signifikant"

oder "kritisch" wichtig gehalten [39]. Jedoch blieb in der Umfrage unklar, welche Substanzen von den Experten zur Spülung angewandt bzw. empfohlen wurden. Es ist zusätzlich zu betonen, dass Leitlinien und Empfehlungen, die sich nicht speziell mit endoprothetischen Eingriffen beschäftigen, die potenzielle Bildung von Biofilmen auf Implantaten und deren verändertes Ansprechverhalten auf Pharmaka, unter Umständen nicht berücksichtigen.

Die Intervention, die mit dieser Übersichtsarbeit untersucht werden soll, umfasst die intraoperativ-prophylaktische Antiseptika-Spülung von nicht infizierten Wunden, während der endoprothetischen Operation vor Wundverschluss, im Fachbereich Orthopädie. Dabei sollen verschiedene Antiseptika im Vergleich untereinander, mit Placebo (z.B. NaCl-Lsg) oder ausbleibender Spülung, als Kontrollintervention, verglichen werden. Die Standardintervention mit allen routinemäßig durchgeführten Maßnahmen, wie beispielsweise die prä- oder perioperative Antibiotikagabe, muss dabei in allen Studiengruppen gleich bleiben, um einen biasfreien Vergleich überhaupt zu ermöglichen.

1.5. Erfolgsaussichten der Intervention

Viele Maßnahmen, wie Sie auch vom *Robert Koch Institut* empfohlen werden, z.B. aseptische Techniken, sorgfältige Hautantiseptik und perioperative Antibiotikaphylaxe tragen zu einer Reduktion postoperativer Infektionen bei [44]. Dennoch treten postoperative periprothetische Infektionen mit einer Prävalenz von etwa 0,3 - 4,97% weiterhin auf [1-10]. Mit postoperativen Infektionen sind solche Infektionen gemeint, die durch exogene intra-/perioperative Kontamination verursacht sind.

Hinzu kommt das immer größer werdende Problem antibiotikaresistenter Erreger [18, 19]. Es ist also an der Zeit, sich nach zusätzlichen infektionsprophylaktischen Maßnahmen bzw. Substanzen umzusehen, die bestenfalls ausbleibende Resistenzbildung, gute Verträglichkeit, hohe Wirksamkeit und ein breites antiseptisches Spektrum vereinen.

Zusätzlich zur Antibiotikaprophylaxe könnten intraoperativ-lokal angewandte Antiseptikaspülungen, durch ihre besonderen topisch wirksamen Eigenschaften, zu einer Reduktion bisheriger Infektionsraten beitragen. Wenige Studien, mit PVP-Iod und PVP-Iod in Kombination mit Wasserstoffperoxid, konnten dies bereits zeigen [45-48]. Gleichzeitig könnte das Risiko der bakteriellen Resistenzbildung verringert und somit das Risiko schwer behandelbarer nosokomialer Infektionen durch Erreger wie MRSA oder VRE reduziert werden. Dieses Ziel wäre mit Antiseptika erreichbar, welche durch ihre hohe bakterizide Wirksamkeit keine Resistenzbildung provozieren und ein prophylaktisches Antibiotikum bestenfalls sogar überflüssig machen. Darüber hinaus wäre der ökonomische Vorteil immens, da Antiseptika, im Idealfall, als relativ günstige Infektionsprophylaxe, die eklatant hohen Behandlungskosten [16], die durch periprothetische Wundinfektionen entstehen, reduzieren könnten.

1.6. Fragestellung der Übersichtsarbeit

Studien und vereinzelte Reviews, welche die Wirkung von Antibiotika bei endoprothetischen Operationen behandeln, sind reichlich vertreten [49]. Auch die präoperative Hautantiseptik, vor solchen operativen Eingriffen, ist häufiges Thema. Jedoch gibt es wenig Evidenz über die Wirkung von intraoperativ angewandten Antiseptika zur prophylaktischen Wundspülung bei endoprothetischen Operationen.

Diese systematische Übersichtsarbeit beschäftigt sich entsprechend mit der Frage, ob es Evidenz dafür gibt, dass sich durch intraoperativ-prophylaktisch angewandte Wundspülungen mit Antiseptika, bei aseptischen endoprothetischen Operationen in der Orthopädie, eine Verminderung oder sogar Vermeidung postoperativer Wundinfektionen erzielen lassen. Speziell geht es hierbei um die Art der Antiseptika und deren Vor- und Nachteile. Durch gründliche Recherche sollen entsprechende Studien aufgefunden und idealerweise statistisch zusammengefasst werden. Hierbei soll die dadurch statistisch erhöhte Studienteilnehmerzahl, zu einem evidenzbasierten

Konsensus führen (Erhöhung statistischer Power), bzw. eine Grundlage schaffen, die es ermöglicht, weitergehende Studien anzuknüpfen, die letztendlich zu einer Evidenz auf diesem Themengebiet führen sollen (Metaanalyse). Eine Metaanalyse ist aber nur dann möglich, wenn eigenständige Studien das gleiche Thema behandeln und gleichzeitig auch methodologische Kriterien gleichartig eingehalten werden.

Aufgrund der zu geringen Anzahl von Studien, die im Rahmen dieser Arbeit aufgefunden wurden und zu großer Heterogenität untereinander, war in diesem Fall keine Metaanalyse durchführbar. Es wurde stattdessen eine narrative Analyse und Bewertung vorgenommen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Vorbereitung

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit (engl.: Systematic Review).

Um eine internationale Vergleichbarkeit zu ermöglichen, erfolgte, bei der Erstellung und Gliederung der Übersichtsarbeit, eine Orientierung an original Cochrane Reviews (*The Cochrane Collaboration. Published by Wiley & Sons, Ltd*)[11] und einem systematischen Review des *NHS Centre for Reviews and Dissemination, University New York, UK* [49]. Jedoch wurden bei der Hauptgliederung und Formatierung die Richtlinien der Universität Würzburg eingehalten.

Der erste Schritt dieser Dissertation beinhaltete die Erstellung einer detaillierten Frage, welche das Thema dieser Arbeit genau beschreibt. Auf Grundlage dieser Fragestellung wurde ein Protokoll nach PICO- Kriterien (Population/Patient, Intervention, Control/Comparison, Outcome) erstellt (siehe *Auswahlkriterien für relevante Studien* und *Protokoll zur strukturierten*

Reviewfrage & Studienkriterien im ANHANG). Dieses beinhaltet die Bedingungen und die fachliche Thematik, die von den Studien erfüllt bzw. behandelt sein sollten. Somit war gewährleistet, dass während der Recherche ein genauer Leitfaden das Risiko subjektiver Abweichungen durch den Reviewer signifikant reduziert.

Außerdem wurde ein Fragebogen zur Qualitätsbewertung der Studien erstellt, welches das Risiko von Verzerrungen ("Bias") in den einzelnen Studien erfassen sollte.

2.2. Auswahlkriterien für relevante Studien

Die Auswahlkriterien wurden in einem detaillierten Protokoll festgehalten, welches als Vorlage für die Identifikation von relevanten und irrelevanten Studien diente (siehe ANHANG). Dieses sei im Folgenden gekürzt aufgeführt.

2.2.1. Population

Zu der gesuchten Population gehören orthopädisch behandelte Patienten, die eine operative endoprothetische Erst- oder Neuversorgung jeglicher Art erhalten. Es sollen nur Studien mit erwachsenen, humanen Probanden eingeschlossen werden, die ein vergleichbares Infektionsrisiko aufweisen. Das Prothesenmaterial sollte vergleichbar oder einheitlich sein.

2.2.2. Intervention

Die Intervention sollte eine peri-/intraoperativ-prophylaktische Wundspülung mit ausgewählten Antiseptika vor dem Wundverschluss umfassen. Dabei sollte immer eine Vergleichs- bzw. Kontrollintervention durchgeführt werden. Diese kann beispielsweise ein zweites Antiseptikum, ein Placebo (z.B. sterile NaCl-Lsg) oder eine ausbleibende Spülung beinhalten.

2.2.3. Endpunkt/Outcome

Der primäre Endpunkt ist die Entstehung, bzw. das Ausbleiben einer postoperativen periprothetischen Erstinfektion innerhalb von 24 Monaten, dessen Diagnostik eine frühe, verzögerte und späte Infektion beinhalten sollte. Der Untersuchungszeitraum liegt idealerweise zwischen 12 und 24 Monaten. Die Diagnostik sollte durch anerkannte Methoden erfolgen. Als sekundärer Endpunkt werden Nebenwirkungen der Antiseptika betrachtet. Dazu gehören lokale Gewebeerträglichkeit, Materialverträglichkeit (Prothesen, Zemente, etc), systemische Verträglichkeit, Gelenkfunktion, Wundheilung/Regenerationszeit, Narbenbildung, Schmerzen, Lebensqualität, Mortalität und andere sekundäre Endpunkte.

2.2.4. Studiendesigns

Die gesuchten Studien sollten in Ihrem Grundaufbau Vergleichsstudien darstellen, um eine Standardintervention mit der neuen Intervention (Wundspülung mit Antiseptika) vergleichen zu können. Das höchste Evidenzlevel (siehe auch *Evidenzlevel-Klassifizierung* im ANHANG), haben dabei randomisierte kontrollierte Studien als einfach-, doppel- oder dreifachblind-Studien (in aufsteigender Reihenfolge). Aufgrund der Vermutung, dass nicht viele Studien über das gesuchte Thema existieren, wurden vorerst auch Studien mit niedrigerem Evidenzlevel mit eingeschlossen. Dazu gehören, unter anderem, historische Vergleichsgruppen, Beobachtungsstudien und Fall-Kontroll-Studien. Studien ohne Kontroll-/Vergleichsgruppen wurden von vornherein ausgeschlossen.

2.3. Suchmethoden zur Identifikation von Studien

2.3.1. Allgemeine Vorgehensweise

Zum Aus- bzw. Einschluss von Referenzen wurde wie folgt vorgegangen: zuerst wurden alle Treffer anhand der Titel untersucht. Offensichtlich irrelevante Treffer konnten so direkt ausgeschlossen werden, Titel mit unsicherer Relevanz wurden eingeschlossen. Daraufhin folgte das Abstractscreening in gleicher Vorgehensweise, wobei ausgeschlossene Referenzen ab jetzt mit Ausschlussgrund protokolliert wurden. Im nächsten Schritt erfolgte die Beschaffung und das Screening aller Volltexte von den für relevant erachteten Referenzen.

Es wurden alle relevanten bzw. potenziell relevanten Studien ab dem Jahr 1969 berücksichtigt. Die Suche erfolgte ohne fremdsprachliche Einschränkungen. Doppelte Treffer wurden vor dem Screening identifiziert und mit Rücksicht auf aktualisierte Studien entfernt. Alle zitierten Referenzen der Studien bzw. Artikel, die das Volltextscreening durchliefen, wurden auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls mit eingeschlossen.

Bei Pubmed diente zusätzlich eine automatisierte wöchentliche Aktualisierung der Suchergebnisse, welche per E-Mail direkt an den Reviewer weitergeleitet wurde (siehe Stand der Pubmedsuche unter "Elektronische Suche" weiter unten), für den aktuellsten Stand bis zur Fertigstellung dieser Dissertation.

2.3.2. Elektronische Suche

Es wurden die medizinischen Datenbanken „Medline“ über Pubmed, die „Cochrane Library“ und „Current Contents Medizin“ (CCMED) über Medpilot durchsucht. Dabei wurde vorerst die *Cochrane Database Of Systematic Reviews* der *Cochrane Library* nach bereits publizierten systematischen Übersichtsarbeiten zu dem beschriebenen Thema durchsucht.

Der Stand der Suche für Pubmed ist der 30. Dezember 2013, für die Cochrane Database der 26. Oktober 2013 und für CCMED der 03. Dezember 2013. Das letzte automatische Update der Pubmedsuche war am 19. April 2014.

Als Grundlage diente die für Pubmed entwickelte Suchstrategie (siehe ANHANG).

Für die Datenbanken Cochrane und CCMED wurden je zwei Suchstrategien aufgestellt und das Ergebnis separat gescreent, da hier, im Gegensatz zu Pubmed, wesentlich weniger Treffer erzielt wurden. Die erste Suche wurde mit hoher Sensitivität durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass nicht offensichtlich relevante Studien auch erfasst werden. Die zweite Suche mit einer höheren Präzision sollte dagegen mit geringerer Sensitivität relevante Studien auffinden.

2.3.3. Handsuche

Referenzen, die über das Internet nicht auffindbar waren, wurden entweder direkt über die vorhandene Literatur der medizinischen Fachbibliotheken der Universität Würzburg oder mit Hilfe der Bibliotheksverwaltung über Fernleihe bezogen.

Eine Handsuche im klassischen Sinne, ohne vorherige Hinweise durch die Online-Datenbanken, wurde nicht vorgenommen. Der Aufwand stand in keinem vertretbaren Verhältnis zum Nutzen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Resultate der Suche

Insgesamt wurden 1905 Titel und Abstracts gescreent, von denen 56 Volltexte untersucht wurden. 1825 von den 1905 Titeln und Abstracts wurden durch Datenbankrecherche und 80 durch Screening von Quellenangaben erfasst.

Die Recherche ergab insgesamt 739 Treffer in *Pubmed*, 426 (hohe Sensitivität) bzw. 268 (hohe Präzision) in der *Cochrane Library* und 322 (hohe Sensitivität) bzw. 70 (hohe Präzision) in *CCMED*.

Von den 739 Treffern bei *Pubmed*, blieben 86 Referenzen nach Titel- und 20 nach Abstractscreening. Von den 20 Referenzen waren, nach striktem Ausschlussverfahren durch das Protokoll, nur 2 relevante Studien enthalten.

Bei der *Cochrane*-Recherche blieben von den insgesamt 694 Treffern beider Suchstrategien, nach Aussortierung doppelter Treffer und Titelscreening, 8 Referenzen übrig. Die 2 nach Abstractscreening verbliebenden Referenzen, mussten, nach Volltextscreening, ausgeschlossen werden. Allerdings wurde eine relevante Studie [47] nicht gezählt, da diese schon über *Pubmed* identifiziert wurde.

Insgesamt 392 Treffer wurden bei *CCMED* untersucht, von denen nach Titelscreening und Identifizierung doppelter Referenzen 18, und nach Abstractscreening 16 als potenziell relevant eingestuft wurden. Nach Volltextscreening mussten alle verbliebenen Referenzen ausgeschlossen werden.

Siehe hierzu Fig. 01.

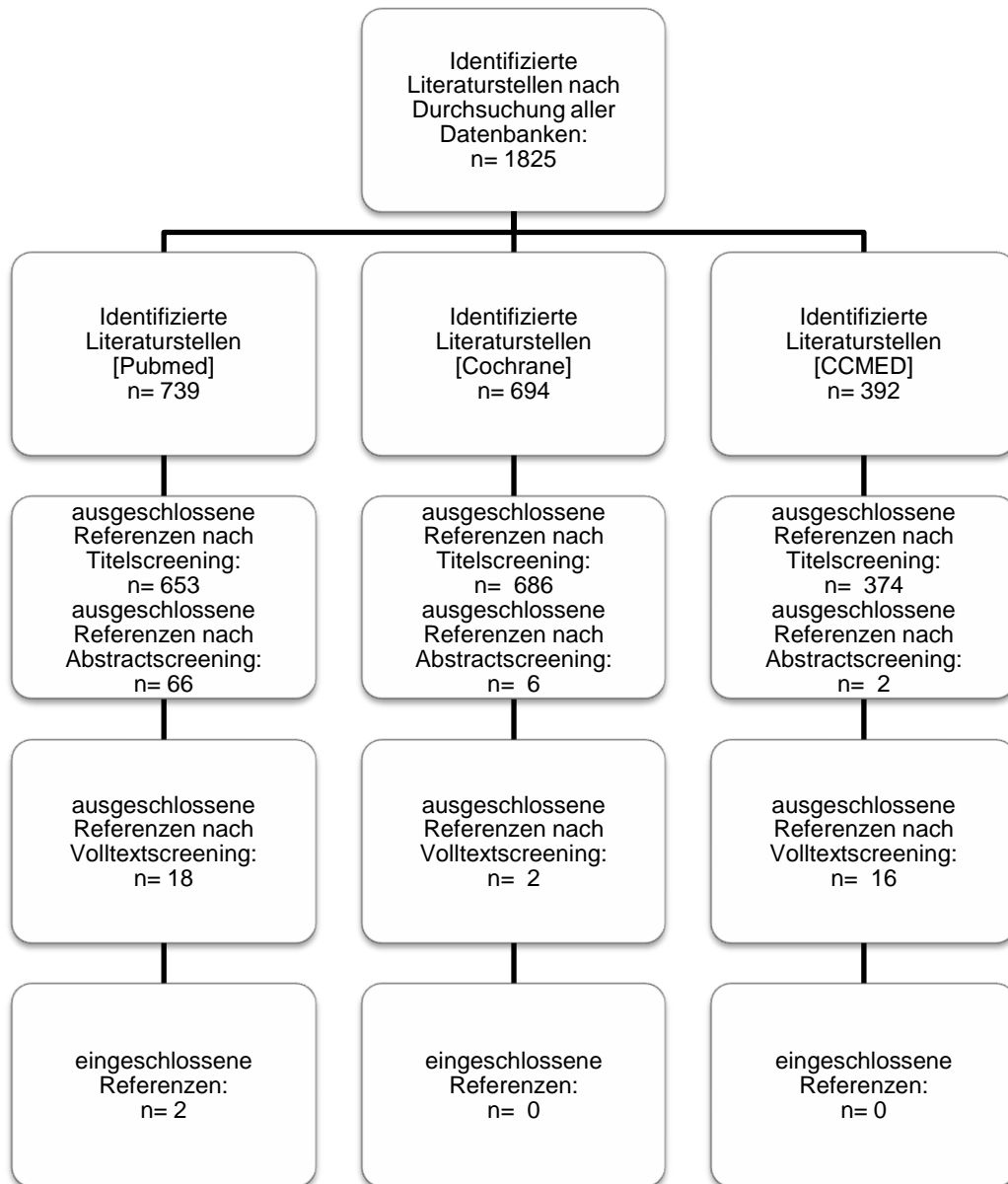


Fig. 01: Prozess der Datenbanksuche zur Identifizierung relevanter Literaturstellen.

Von den, aus den Literaturverzeichnissen der Volltexte, gescreenten Referenzen, wurden 80 dem Abstractscreening unterzogen, dabei mussten 63 ausgeschlossen werden. Nach dem Volltextscreening der 18 verbliebenen Referenzen, konnten lediglich 2 Studien eingeschlossen werden (siehe Fig. 02).

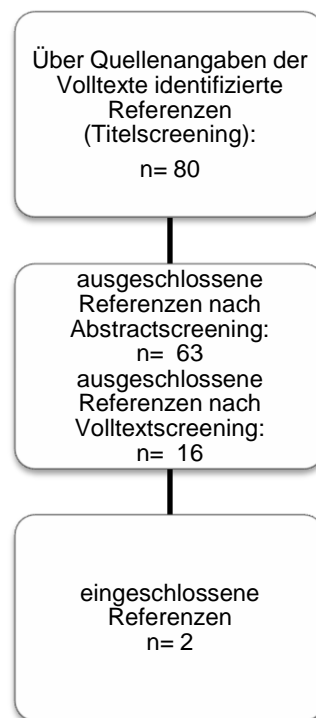


Fig. 02: Prozess der Durchsuchung von Quellenangaben zur Identifizierung relevanter Literaturstellen.

Die letztendliche Trefferquote von insgesamt nur 4 relevanten Studien, die die vorab festgelegten Einschlusskriterien erfüllten, ist sehr ernüchternd und zeigt eine spärliche Existenz von Studien mit der gesuchten Thematik. Die geringe Anzahl und die deutlichen Unterschiede in den Studien, schlossen eine statistische Zusammenfassung durch eine Metaanalyse aus. Studien und Artikel, die sich mit der relevanten Thematik überschneiden, aber aufgrund der Protokollkriterien ausgeschlossen werden mussten, wurden als ergänzende Informationsquelle genutzt und entsprechend zitiert.

3.2. Ausgeschlossene Studien

Häufigste Ausschlussgründe waren die ausschließliche Untersuchung von Antibiotika und präoperativer Hautantiseptik, außerdem der fehlende Bezug zu endoprothetischen Operationen und In-vitro-Studien. Oft handelte es sich auch um Artikel und Berichte ohne Studiencharakter oder Übersichtsarbeiten, die selbst keine neue Erkenntnis hervorbrachten, sondern ausschließlich externe

Studien ohne Bewertung wörtlich zitierten. Dadurch neu identifizierte, relevante Studien wurden berücksichtigt und gegebenenfalls eingeschlossen.

Die ausgeschlossenen Studien nach Volltextscreening, sind mit Ausschlussgrund in einer Tabelle im ANHANG aufgelistet.

3.3. Eingeschlossene Studien

Nur vier relevante Studien wurden eingeschlossen, die die Studienkriterien erfüllten. Davon sind zwei Studien prospektive Kohortenstudien mit retrospektiver Kontrollgruppe aus den USA bzw. Italien, die allein aufgrund des Studiendesigns lediglich einem Evidenzlevel II - III entsprechen (siehe *Evidenzlevel-Klassifizierung*). Die anderen beiden Studien hingegen sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die das Evidenzlevel I erfüllen. Beide wurden in Taiwan in der selben Klinik durchgeführt. Jedoch ist eine davon (Cheng et al.) mit einigen qualitativen Einschränkungen verbunden.

Drei der vier Studien untersuchten PVP-Iod als alleiniges Antiseptikum, in Form einer verdünnten Lösung, zur intraoperativen Wundspülung. Die vierte Studie verwendet dagegen ein Gemisch aus verdünnter PVP-Iod- und H₂O₂-Lösung.

In zwei Studien wurden ausschließlich endoprothetisch versorgte Patienten eingeschlossen (Brown et al., Chang et al.), wohingegen bei den zwei anderen auch Patienten teilnahmen, welche keine Implantate erhielten (Cheng et al., Ulivieri et al.). Siehe nachfolgende Tabelle (Tab. 01).

Studie	Behandlungslokalisation	Eingeschlossene Patienten	Mit endoproth. Implantation	Ohne endoproth. Implantation
Chang et al.	Wirbelsäule	244	244	0
Cheng et al.	Wirbelsäule	414	unklar	unklar
Brown et al.	Hüfte / Knie	2550 (904/1646)	2550	0
Ulivieri et al.	Wirbelsäule	950	195	755

Tab. 01: Übersicht der eingeschlossenen Patienten.

Aufgrund der großen Unterschiede der Studien in Design, Qualität, Umsetzung und Beschreibung, war es nicht möglich eine Metaanalyse durchzuführen, sodass nachfolgend eine narrative Zusammenfassung und Analyse der einzelnen Studien vorgenommen wurde.

3.4. Beschreibung, Analyse und Bewertung der Studien

Gleich zu Anfang ist zu bemerken, dass eine Placebo-Kontrolle in keiner einzigen Studie stattgefunden hat. Das Verum wurde in der Kontrollintervention lediglich weggelassen.

Chang et al (2006, Taiwan) [47], Evidenzlevel I

Die qualitativ hochwertigste Studie, ist eine randomisiert kontrollierte Studie aus Taiwan von Chang et al. Diese von Januar 2002 bis August 2003 laufende Studie umfasste 244 Patienten, welche einer Wirbelsäulenoperation mit instrumenteller lumbosacraler posterolateraler Fusion unterzogen wurden. Bei der Interventionsgruppe (Gruppe 1) mit 120 Patienten wurde direkt vor der Einbringung autogenen Knochens und der Instrumentierung (Implantatinsertion), neben den Standardmaßnahmen, eine 0,35%ige PVP-Iod-Lösung in die Operationswunde instilliert und für 3 Minuten Einwirkzeit belassen. Direkt im Anschluss wurde die PVP-Iod-Lösung mit 2000ml physiologischer Kochsalzlösung ausgespült. Die Kontrollgruppe (Gruppe 2) mit 124 Patienten behandelte man gleichermaßen, mit dem Unterschied, dass die Wunde ausschließlich mit 2000ml physiologischer Kochsalzlösung gespült wurde. Das Durchschnittsalter in Gruppe 1 betrug 67,1 Jahre und 65,4 Jahre in Gruppe 2 ($P=0,326$). Das Geschlechterverhältnis in den Gruppen war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich ($P=0,369$). Auch sonst waren keine signifikanten Inhomogenitäten zwischen den Gruppen feststellbar oder beschrieben. Alle Patienten erhielten als Standard-Antibiotika-Prophylaxe präoperativ 1000mg Cefazolin, 60mg Gentamicin und zusätzlich die gleiche Menge Cefazolin alle 6 Stunden und Gentamicin alle 12 Stunden für insgesamt

48 Stunden parenteral verabreicht. Danach wurden 500mg Cefazolin per os alle 6 Stunden für 3 Tage gegeben.

Die Nachbeobachtungszeit betrug 19,4 Monate in Gruppe 1 und 19,1 Monate in Gruppe 2. Nachbeobachtungen erfolgten nach 2 Wochen, 1 Monat, 3 Monaten und danach alle 3 Monate bis zum Ende der Studie. Somit konnten sowohl frühe, als auch spät-verzögerte Infekte nachgewiesen werden. Für Inzidenzen von Spätinfektionen, die definitionsgemäß erst nach 24 Monaten auftreten, war kein Nachweis möglich. (siehe *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität*, Punkt 12)

Wundinfektion, als primärer Endpunkt, wurde klassifiziert als superfiziell, wenn diese über, und als tief, wenn diese unter der lumbosacralen Faszie diagnostiziert wurde. Alle tiefen Wundinfektionen wurden durch eine Blut- und mikrobiologische Diagnostik verifiziert (siehe auch *Studiendetails*). Nach studieneigener Definition waren Infektionen, die innerhalb von 2 Wochen auftraten Frühinfektionen und später auftretende Spätinfektionen. Als sekundäre Endpunkte erfolgte die Untersuchung der Wirbelknochenfusion, Wundheilung, Schmerzen, Funktion, Gehvermögen und Patientenzufriedenheit. Dabei wurden die Endpunkte Rücken- und Beinschmerzen, Funktion und Gehvermögen mit verschiedenen Bewertungssystemen ermittelt.

Als primärer Endpunkt konnte bei der Interventionsgruppe keine Infektion festgestellt werden, wohingegen eine signifikant höhere Infektionsrate in der Kontrollgruppe mit 2 frühen und 4 späten tiefen Wundinfektionen (insgesamt 4,8%) diagnostiziert wurde ($P=0,029$). Der genaue Zeitpunkt der Infektionsdiagnose war nicht beschrieben. Bei 5 der Infektionen war MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) und in einer *Enterobacter cloacae* der verursachende Erreger. 4 Patienten konnten erfolgreich mit operativem Debridement und sensitivitätsspezifischer, parenteraler Antibiotikatherapie behandelt werden. Bei 2 Patienten schlug die Behandlung fehl, was eine Implantatentfernung nötig machte.

In Bezug auf die sekundären Endpunkte, konnte eine signifikante Verbesserung von prä- zu postoperativ beobachtet werden, die zwischen den beiden Gruppen aber keine signifikante Differenz aufwies. Die postoperative

Wirbelknochenfusion und Wundheilung verlief in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Auch Schmerzen, Funktion, Gehvermögen und Patientenzufriedenheit wiesen, sowohl prä-, als auch postoperativ, keine signifikanten Differenzen auf.

3 von 12 Bewertungskriterien mussten als inadäquat oder unklar beurteilt werden. Inadäquat war zum einen die fehlende Placebokontrolle und zum anderen die Verblindung, die nicht vollkommen nachvollziehbar ist: die Studie wurde im Abstract als "single blinded," angegeben, was bedeutet, dass die Patienten nicht wussten, welche Intervention sie letztendlich erhielten. Eine Patientenverblindung, über den Zeitraum der Studie, wird im Methodenteil allerdings nicht ausdrücklich beschrieben. Zusätzlich wurde die Verblindung von Behandler und Untersucher offensichtlich nicht praktiziert. Eine Fallzahlschätzung vor Durchführung der Studie, war nicht beschrieben. Alle weiteren 9 Punkte konnten aber als „adäquat“ beurteilt werden. Die Definition von frühen und späten Infektionen deckte sich nicht mit der in dieser Übersichtsarbeit gewählten Definition von Borens et al. (siehe *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität*, Punkt 12). Jedoch konnte die Beobachtungszeit als adäquat eingestuft werden, wenn auch keine Angaben zum genauen Zeitpunkt der Infektionsdiagnose gemacht wurden.

Cheng et al. (2005, Taiwan) [48], Evidenzlevel I

Die zweite randomisierte kontrollierte Studie von Cheng et al. zwischen Januar 2002 und Mai 2003, wurde ebenfalls in Taiwan und in derselben Klinik, wie die von Chang et al. [47], mit insgesamt 414 Patienten durchgeführt. Auch hier unterzogen sich diese einer Wirbelsäulenoperation. Ein überwiegender Teil davon mit interner Stabilisierung durch Pedikelschrauben, die genaue Anzahl war allerdings nicht angegeben. 208 Patienten erhielten eine intraoperativ-prophylaktische Spülung der Operationswunde mit 0,35%iger PVP-Iod-Lösung und physiologischer Kochsalzlösung unmittelbar vor Wundverschluss. Die Wunde wurde dabei mit der PVP-Iod-Lösung für 3 Minuten getränkt und

anschließend mit 2000ml physiologischer Kochsalzlösung wieder ausgespült. Die Kontrollgruppe, mit 206 Patienten, erhielt nur eine Wundspülung mit physiologischer Kochsalzlösung. Laut Beschreibung, wurde eine Dekortikation und Wirbelfusion mit autogenem Knochen erst nach der kompletten Spülprozedur praktiziert. Es ist allerdings unklar, bei wie vielen Patienten dies der Fall war, bzw. wie viele Ausnahmen es gab. Entsprechend kann auch nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten endoprothetisch versorgt wurden. Zumindest eine beschriebene Prozedur („Decompression for degenerative stenosis“) wird ohne „fixation“, also ohne Implantatinsertion angegeben, weitere Angaben zu den jeweiligen Prozeduren fehlen. Lediglich eine Odds Ratio des Infektionsrisikos mit den verschiedenen chirurgischen Prozeduren im Vergleich, ist tabellarisch dargestellt.

Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre in Gruppe 1 und 61 Jahre in Gruppe 2 und wurde, wenn auch knapp, als nicht signifikant unterschiedlich errechnet ($P=0,0682$). Eine signifikante Differenz beim Verhältnis von Mann zu Frau zwischen den Gruppen wurde ebenfalls verneint, ebenso wie die Verteilung von Patienten die ein Implantat erhielten. Eine statistische Berechnung ist allerdings nicht angegeben.

Alle Patienten erhielten 1 Stunde präoperativ 1000mg Cefazolin und 60mg Gentamicin als parenterale Antibiotikaprophylaxe. Postoperativ wurde die Prophylaxe mit 1000mg Cefazolin alle 6 Stunden und 60mg Gentamicin alle 12 Stunden für insgesamt 48 Stunden fortgeführt. Danach wurde für 3 Tage alle 6 Stunden 500mg Cefazolin per os gegeben. Bei länger andauernder OP wurden perioperativ zusätzliche Dosen Antibiotika intravenös verabreicht, um eine konstante Konzentration im Blut zu gewährleisten. Bei wievielen Patienten dies praktiziert wurde, ist unklar.

Die Nachbeobachtungszeit betrug durchschnittlich 15,5 Monate in beiden Gruppen (6 - 24 Monate). Nachbeobachtungen erfolgten nach 2 Wochen, 1 Monat, 3 Monaten und danach in 3-monatigen Intervallen. Wie viele Patienten für wie lange nachbeobachtet wurden, konnte nicht nachvollzogen werden, sodass hier nur von einer Nachbeobachtungszeit von zumindest 6 Monaten ausgegangen werden kann. Es konnten also nur auftretende frühe und früh-

verzögerte Infekte bei allen Patienten erfasst werden. Ob spätere Infekte womöglich übersehen wurden, ist nicht beurteilbar. Spätinfektionen, die definitionsgemäß erst nach 24 Monaten auftreten, konnten, aufgrund fehlender Nachverfolgung, nicht nachgewiesen werden. (siehe *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität*, Punkt 12)

Primärer Endpunkt war die postoperative Wundinfektion. Als Infektion verdächtigt wurden ungewöhnliche Schmerzen, Druckdolenz, Erythem, Induration, Fieber oder Wundsekretion. Wurde bei einem Patienten eines der aufgezählten Merkmale diagnostiziert, erfolgte eine Blut- und mikrobiologische Untersuchung. Kulturen wurden entweder vom Blut oder Wundsekret durch aseptische Methoden gewonnen. Es wurde zusätzlich eine differenzierende Infektionsklassifikation festgelegt. Als superfizielle Infektion galten solche, bei denen die Anastomose und Naht der faszialen Schicht intakt waren und keine Fistelbildung oder Pusdrainage von der subfaszialen Schicht auftrat. Trat eines der Kriterien auf, galt eine Infektion als tiefe Infektion.

Sekundäre Endpunkte wurden vorab nicht definiert, jedoch in den Ergebnissen dennoch beschrieben.

Die Studie hatte ein Follow-up von 99,3%, da ein Patient in Gruppe 1, und 2 Patienten in Gruppe 2 während der Nachbeobachtungszeit verstarben und ausgeschlossen wurden. Weder eine Intention-To-Treat-, noch eine Per-Protocol- Analyse wurde durchgeführt.

Das Studienergebnis ergab keine Infektion in der Interventionsgruppe. Dagegen traten in der Kontrollgruppe eine superfizielle (0,5%) und 6 tiefe (2,9%) Wundinfektionen auf (insgesamt 3,4%). Alle Infektionen traten zwischen dem 5. und 30. Tag postoperativ auf (\bar{x} 14Tage). Die Signifikanz der Ergebnisse bei Betrachtung tiefer Infektionen und in Hinsicht auf die Gesamtinfektionsrate war gegeben ($P=0,0146$), respektive ($P=0,0072$). In Anbetracht der superfiziellen Infektion war dies allerdings nicht der Fall ($P=0,4976$). 5 von 7 Patienten (71,4%), die eine Infektion erlitten, hatten eine endoprothetische Versorgung erhalten. Zwei dieser Patienten wurden auf 4 Level, zwei auf einem Level und einer auf 2 Level operiert. Bei den zwei Patienten, bei denen die Operation nur eines Levels erfolgte, war die Indikation eine traumatische Wirbelfraktur, die mit

einem signifikant höheren Risiko für eine Infektion mit einer Odds Ratio von 7,091 ($P=0,0371$) beschrieben wurde. 6 der 7 Patienten (85,7%) waren Risikopatienten (Parkinson, KHK, starke Depression, chronische Niereninsuffizienz und Drogenmissbrauch).

Weder ein signifikanter Effekt auf die Qualität der Wirbelkörperperfusion oder den zeitlichen Knochenheilungsverlauf, noch signifikante Nebenwirkungen oder allergische Reaktionen konnten als sekundärer Endpunkt festgestellt werden.

5 von 12 Bewertungspunkte der *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität* konnten als adäquat bewertet werden, alle weiteren waren entweder inadäquat oder unklar (siehe *Tabellarische Bewertung der Studienqualität der einzelnen Studien*). Inadäquat waren die Verblindung, die idealerweise doppelt (Patient und Behandler) hätte sein müssen, die fehlende Placebokontrolle und die mangelhafte Beschreibung von Studienabbrüchen ohne Intention-To-Treat- oder Per-Protocol-Analyse. Eine Fallzahlabeschätzung vorab wurde nicht beschrieben. Die prognostische Homogenität der Gruppen bei den spezifischen Qualitätsmerkmalen war nur mangelhaft berücksichtigt. Unter anderem wurde zwar die Verteilung von Risikopatienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit (KHK) und Diabetes Mellitus als nicht signifikant unterschiedlich beschrieben. Unter den Patienten mit erlittener Infektion waren allerdings auch Risikopatienten, wie solche mit Parkinson, chronischer Niereninsuffizienz und Drogenmissbrauch, die in Hinsicht der homogenen Verteilung nicht erwähnt wurden. Eine eindeutige statistische Korrelation dieser Risikofaktoren und den Infektionen konnte, laut Autoren der Studie, aber nicht festgestellt werden. Es ist zudem unklar, wie viele Patienten die beschriebene prolongierte Antibiotikagabe erhielten, welche auch in den Ergebnissen nicht berücksichtigt wurden. Es ist weiterhin unklar, ob bei allen Patienten die Intervention gleichartig durchgeführt wurde, da nicht eindeutig beschrieben ist, ob bei allen eine Dekortikation und autogene Knochen transplantation stattgefunden hat. Dementsprechend ist die Beschreibung des Zeitpunktes der Intervention nicht zweifelsfrei dargelegt. Außerdem konnte nicht erfasst werden, welche Patienten

wie lange unter Beobachtung standen. Dies impliziert, dass offenbar nicht alle Patienten gleich lang beobachtet wurden.

Brown et al. (2012, USA) [45], Evidenzlevel II - III

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe, bei der zwischen Februar 2002 und März 2010 insgesamt 904 totale Hüft- (THA) und 1646 totale Knieendoprothesen (TKA) implantiert wurden. 1852 Patienten (630 THA, 1232 TKA) davon wurden retrospektiv als Kontrollgruppe (Gruppe 2) analysiert und 688 (274 THA, 414 TKA) davon, nach Initiierung der Studie im Juni 2008, prospektiv als Interventionsgruppe (Gruppe 1) behandelt und analysiert. Die Interventionsgruppe erhielt dabei, nach Implantation, bzw. direkt vor Wundverschluss, eine intraoperative Durchtränkung der Operationswunde mit 0,35%iger PVP-Iod-Lösung (Betadine) für 3 Min, welche unmittelbar im Anschluss mit 1000ml physiologischer Kochsalzlösung im pulsierenden Verfahren wieder ausgespült wurde. Vor endgültigem Wundverschluss wurde zudem PVP-Iod auf die die Wunde umgebende Haut appliziert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63,4 Jahre in Gruppe 1 und 63,7 Jahre in Gruppe 2, was als nicht signifikant unterschiedlich mit $P=0,59$ berechnet wurde. Auch das Geschlechterverhältnis und die primäre Diagnose in den Gruppen zeigte keine signifikanten Differenzen ($P=0,74$, respektive 0,58). Allerdings wurden in den beiden Gruppen eine unterschiedliche Anzahl von Hybrid-Konstruktionen implantiert: von 1232 Knieprothesen wurden 136 Hybrid-Knieprothesen (zementfreie femorale und zementierte tibiale Komponente) in Gruppe 2, im Gegensatz zu keiner in Gruppe 1 eingesetzt. Dies stellt einen signifikanten Unterschied ($P < 0,001$) und somit eine statistisch relevante Ungleichverteilung dar. Bei den Hybrid-Hüftprothesen (zementierte femorale und zementfreie acetabulare Komponente) hingegen, wurde im Gruppenvergleich eine Überschreitung des Signifikanzniveaus und somit irrelevante Ungleichverteilung beschrieben ($P=0,34$). Da allerdings das Verhältnis der implantierten Hybrid-Hüftprothesen fehlerhaft dargelegt wurde

(Prozentanteil stimmt nicht mit im Kontext genannter Gruppe überein), kann die Signifikanz nur als unklar beurteilt werden. Entsprechende Zahlen wurden hier deshalb nicht genannt.

Die Standardantibiotikaphylaxe bestand aus einer perioperativen Gabe von Cefazolin innerhalb einer Stunde nach Hautinzision. Allergiker erhielten dagegen Clindamycin oder Vancomycin. Das Antibiotikum wurde in allen Fällen nach 24 Stunden abgesetzt, die Dosisangabe fehlt. Eine Beschreibung oder Analyse der Verteilung der Allergiepazienten erfolgte nicht. Zudem geht aus der Studie hervor, dass die Implantate bei Risikopatienten, bei denen man ein höheres Infektionsrisiko vermutete, selektiv mit antibiotika-imprägniertem Zement eingesetzt wurden. Ob Risikopatienten in den Gruppen homogen verteilt waren und/oder ob diese gleichartige Co-Interventionen erhielten ist unklar. Weitere Inhomogenitäten sind nicht aufgefallen.

Die Nachbeobachtungszeit betrug 90 Tage, womit nach Borens et al. [50] nur Frühinfekte diagnostiziert werden konnten (siehe *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität, Punkt 12*). Alle Patienten wurden analysiert (100% Follow-up). Als primärer Endpunkt wurde die Wundinfektion definiert als ein Minimum von 2 Kulturen aus dem Gelenk, welche bakterielles Wachstum auf einem festen Medium aufwiesen oder, wenn 2 von 3 folgender Kriterien erfüllt waren: 1. mind. eine positive Kultur auf einem festem Medium wachsend, 2. starke Eiterung im Gelenk, welche bei chirurgischer Exploration diagnostiziert wurde und 3. durchschnittlich mehr als 10 polymorphkernige Zellen in den 5 zellstärksten Feldern bei histopathologischer Gewebediagnostik. Diese Definition kann als adäquat beurteilt werden. Eine Differenzierung zwischen superfizieller und tiefer Infektion erfolgte nicht - nur tiefe postoperative Infektionen wurden berücksichtigt. Sekundäre Endpunkte wurden nicht analysiert.

In der Interventionsgruppe trat eine Infektion (0,15%) nach 13 Tagen auf (ob Hüft- oder Knieprothese ist nicht beschrieben), wohingegen 18 Infektionen (0,97%) in der Kontrollgruppe diagnostiziert wurden. Von den 18 Infektionen waren je die Hälfte der Patienten mit Hüft- bzw. Knieprothesen betroffen, wobei die Diagnose bei den Patienten mit Knieprothesen nach durchschnittlich 26 (14-54) Tagen und denen mit Hüftprothesen nach durchschnittlich 28 (12-74)

Tagen gestellt wurde. Es konnte ein signifikanter Unterschied in den primären Endpunkten beider Gruppen festgestellt werden ($P=0,04$).

4 von 12 Bewertungspunkte konnten als adäquat, 6 als inadäquat und 2 als unklar beurteilt werden (siehe *Tabellarische Bewertung der Studienqualität der einzelnen Studien*). In dieser Studie wurde eine retrospektive Kontrollgruppe betrachtet, die im Gegensatz zur Interventionsgruppe, nicht auf der Grundlage eines definierten Studienprotokolls behandelt wurde. Der Autor der Studie bemerkt dabei kritisch, dass nicht feststellbar ist inwieweit die zwischenzeitlichen Veränderungen der chirurgischen Technik einen Einfluss auf die Infektionsrate gehabt haben könnte. Hinzu kommt, dass das Design eine randomisierte und verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen von vorn herein ausschloss. Eine Verblindung wurde nicht beschrieben. Eine Placebokontrolle fehlt, wie bei den anderen Studien, auch hier. Zuletzt kommt hinzu, dass 2 der 5 Autoren angeben als bezahlter Berater der Firma "Smith and Nephew" zu arbeiten und Honorare, finanzielle oder materielle Unterstützung vom Verlag "Slack Inc." zu erhalten. Einer der 2 Autoren gibt zusätzlich an, unbezahlter Berater der Firma "CD Diagnostics", bezahlter Berater von "Biomet" und Mitglied der "AAHKS, Arthritis Foundation Chicago Chapter" zu sein.

Ulivieri et al. (2011, Italien) [46], Evidenzlevel II - III

Die Studie von Ulivieri et al. ist, wie diese von Brown et al. [45], eine prospektive Kohortenstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe.

Der Studienrahmen umfasst insgesamt 950 Patienten, die sich einer Wirbelsäulenoperation aufgrund vier verschiedener Indikationen unterzogen. Initiiert wurde die Studie im Januar 2008, in dessen Verlauf eine Interventionsgruppe (Gruppe 1) von 490 Patienten prospektiv und eine Kontrollgruppe von 460 Patienten, die bereits im Jahre 2007 eine Behandlung

erhielt, retrospektiv analysiert wurden. Die Prozedur umfasste die lumbale bzw. cervicale Bandscheiben- bzw. Wirbelchirurgie. 195 der 950 Patienten erhielten eine endoprothetische Versorgung (20,5%). Davon waren 100 Patienten in der Interventionsgruppe und 95 in der Kontrollgruppe. Innerhalb der jeweiligen Gruppe entspricht dies einem Anteil von 20,4% bzw. 20,7%.

In Gruppe 1 wurde die Operationswunde intraoperativ unmittelbar vor Wundverschluss mit einer Lösung aus 6,25% PVP-Iod und 6,25% H₂O₂ „aufgefüllt“ und nach 1 Minute Einwirkzeit mit „reichlich“ physiologischer Kochsalzlösung unbekannter Menge wieder ausgespült (der PVP-Iod-Anteil wurde in der Studie mit 6,15% angegeben, was sich nach Überprüfung durch den Autor dieser systematischen Übersichtsarbeit als nicht korrekt herausstellte). Die Behandlung in Gruppe 2 unterschied sich von der in Gruppe 1, laut Autor der Studie, nur in der Verwendung der antiseptischen Lösung. Genauere Angaben zur Gruppe 2 wurden nicht erläutert. Eine Beschreibung zum Durchschnittsalter und der Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten liegt nicht vor. Ebenso fehlt eine Homogenitätsanalyse der Gruppen. Es wurde lediglich erwähnt, dass Patienten mit schweren Erkrankungen und solche mit erhöhtem Infektionsrisiko, wie Diabetes Mellitus, schwerer koronarer Herzkrankheit (KHK) und immundefiziente Patienten registriert wurden. Patienten mit eröffneter oder verletzter Dura wurden von der Studie ausgeschlossen. Es ist, entsprechend der oben genannten Umstände, nicht nachzuvollziehen, ob die Gruppen in Bezug auf das Infektionsrisiko, überhaupt vergleichbar waren. Zumindest eine tabellarische Auflistung der Anzahl der in den Gruppen durchgeführten Prozeduren zeigte eine annähernd homogene Verteilung, die jedoch nicht statistisch verifiziert wurde.

Die Standardantibiotikaprophylaxe setzte sich zusammen aus einer Dosis Amoxicillin und Clavulansäure (2000mg + 400mg), welche eine Stunde präoperativ und 6 Stunden postoperativ intravenös verabreicht wurde. Patienten, die eine endoprothetische Implantatversorgung erhielten, setzten die Antibiotikaprophylaxe mit Amoxicillin und Clavulansäure (1000mg + 200mg) per os für 7 Tage fort. Patienten mit Penicillinallergie folgten der

Antibiotikaprohylaxe auf gleiche Weise, aber mit anderen Antibiotika. Welche Antibiotika bei Allergikern verwendet wurden, ist nicht beschrieben.

Die Nachbeobachtungszeit war vorab nicht definiert und auch im Ergebnisteil nicht erläutert. Alle zu Anfang der Studie eingeschlossenen Patienten wurden in die Analyse einbezogen, Studienabbrüche waren nicht beschrieben (Follow-up 100%).

Wundinfektionen wurden als primärer Endpunkt festgelegt und folgendermaßen identifiziert: einsetzendes Fieber und ungewöhnliche Rückenschmerzen galten als verdächtig, woraufhin bei diesen Patienten eine Blutuntersuchung und mikrobiologische Diagnostik zur Verifizierung einer Infektion erfolgte. Eine Definition von superfizieller oder tiefer Infektion fehlt. Im Ergebnis werden nur tiefe Infektionen beschrieben. Sekundäre Endpunkte waren vorab nicht definiert, jedoch im Ergebnis dennoch berücksichtigt.

Das Ergebnis dieser Studie zeigte 4 tiefe Wundinfektionen in der Kontrollgruppe (0,87%) im Gegensatz zu keiner in der Interventionsgruppe (0%). Alle Betroffenen einer Infektion wurden als sonst gesunde Patienten deklariert. Ein Patient davon erhielt eine endoprothetische Stabilisierung einer post-traumatischen Wirbelfraktur und drei eine lumbale Wirbelfusion wegen degenerativer Instabilität, bei welcher ebenfalls Endoprothetik zum Einsatz kam. Innerhalb der Kontrollgruppe entspricht dies einer Infektionsrate von 4,2% und insgesamt von 2% der 195 endoprothetisch versorgten Patienten. 3 von 4 Infektionen wurden später als einen Monat postoperativ und eine bereits nach einer Woche diagnostiziert. Aufgrund dieser und fehlender weiterer Angaben, kann also von einer Nachbeobachtung von mindestens 2 Monaten ausgegangen werden, was nach Borens et al. allerdings noch nicht einmal eine vollständige Erfassung von Frühinfektionen ermöglicht (siehe *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität*, Punkt 12).

In der Interventionsgruppe konnten, als sekundärer Endpunkt, bei keinem Patienten Nebenwirkungen festgestellt werden.

Es konnten nur 3 von 12 Bewertungspunkte als adäquat bewertet werden. Wie auch schon bei der Studie von Brown et al. [45] feststellbar, war hier aufgrund

des Studiendesigns gleichermaßen weder Randomisierung, noch eine verdeckte Therapiezuweisung möglich. Eine Verblindung ist auch hier nicht weiter beschrieben. Eine Fallzahlschätzung vor Studienbeginn wurde nicht beschrieben und ist, was die fehlenden Angaben zur Poweranalyse vermuten lassen, auch nicht durchgeführt worden. Ein Interessenkonflikt wurde nicht angegeben.

3.5. Tabellarische Darstellung der Studienqualität der einzelnen Studien

4. Siehe zur Erläuterung: *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität und ERGEBNISSE.*

Chang et al. (2006) [47]

Allgemeine Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar
1. Randomisierung	Adäquat	Von unabhängiger Person gelieferte, vorkodierte, versiegelte Umschläge (mit enthaltenen Seriennummern)
2. Verdeckte Therapiezuweisung	Adäquat	Umschläge wurden erst vor der Spülprozedur geöffnet.
3. Verblindung	Inadäquat	Patienten und Behandler waren sicher bis zur Intervention verblindet. Fortgesetzte Verblindung: Behandler nein, Patienten und Untersucher unklar.
4. Beschreibung von Studienabbrüchen	Adäquat	Alle Studienteilnehmer wurden in die Auswertung einbezogen (100% follow-up).
5. Fallzahlschätzung vor Studie	unklar	Nicht beschrieben
6. Interessenkonflikt?	Nein (Adäquat)	Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Spezifische Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar (siehe auch <i>Studiendetails</i>)
7. Prognostische Homogenität der Gruppen?	Ja (Adäquat)	Es wird beschrieben, dass keine statistischen Differenzen zwischen beiden Gruppen vorhanden waren, Risikopatienten eingeschlossen. Wirbelkörperfusion wurde teilweise in unterschiedlicher Anzahl (mehrere Level) durchgeführt (war aber homogen verteilt).
8. Co-Interventionen vermieden oder gleichartig durchgeführt?	Ja (Adäquat)	Gruppen wurden in allen Punkten gleich behandelt.
9. Placebo-Behandlung als Kontrolle?	Nein (Inadäquat)	Verum wurde lediglich weggelassen.
10. Wunddiagnostik	Adäquat	Kriterien zur Wunddiagnostik festgelegt, inkl. mikrobiologischer Untersuchung und Blutbild bei tiefen Infektionen. Zusätzlich Definition von superfizieller und tiefer Infektion.
11. Infektionsklassifikation im Endpunkt	Adäquat	Superfizielle und tiefe Infektionen differenziert ausgewertet (nur tiefe Infektionen aufgetreten).
12. Nachbeobachtungszeit	Adäquat	Über 19 Monate in beiden Gruppen. <i>Studieneigene Infektions-Definition:</i> früh: bis 2 Wochen, spät: nach 2 Wochen

Cheng et al. (2005) [48]

Allgemeine Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar
1. Randomisierung	Adäquat	Mit versiegelten, durchnummerierten Umschlägen.
2. Verdeckte Therapiezuweisung	Adäquat	Umschläge wurden erst nach der OP, vor der Spülung geöffnet.
3. Verblindung	Inadäquat	Als „single blinded“ beschrieben. Patienten und Behandler waren sicher bis zur Intervention verblindet. Fortgesetzte Verblindung: Behandler nein, Patienten und Untersucher unklar.
4. Beschreibung von Studienabbrüchen	Inadäquat	Follow-up 99,3% (3 Patienten verstarben und wurden von Studie ausgeschlossen). Keine ITT- oder PP-Analyse.
5. Fallzahlschätzung vor Studie	unklar	Nicht beschrieben.
6. Interessenkonflikt?	Nein (Adäquat)	Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
Spezifische Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar (siehe auch <i>Studiendetails</i>)
7. Prognostische Homogenität der Gruppen?	unklar	Wird in der Gruppenverteilung nicht bei allen vorkommenden Risikopatienten als nicht signifikant inhomogen beschrieben. Risikopatienten wurden registriert und in unbekannter Anzahl mit eingeschlossen. Eine der insg. 5 chir. Prozeduren sah keine Implantatinsertion vor. Differenzierende Anzahl der jeweiligen Prozeduren unbekannt. Sie wurden jedoch, in Bezug auf das Infektionsrisiko, einzeln analysiert.
8. Co-Interventionen vermieden oder gleichartig durchgeführt?	unklar	Nicht klar, ob eine nach der Spülung durchgeführte Dekortikation und "autograft fusion" bei allen Patienten durchgeführt wurde. Prolongierte AB-Gabe bei Risikopatienten. Desweiteren ist aber kein Unterschied feststellbar.
9. Placebo-Behandlung als Kontrolle?	Nein (Inadäquat)	Verum wurde lediglich weggelassen.
10. Wunddiagnostik	Adäquat	Kriterien zur Wunddiagnostik festgelegt, inkl. mikrobiologischer Untersuchung und Blutbild. Definition von superfizieller und tiefer Infektion.
11. Infektionsklassifikation im Endpunkt	Adäquat	Superfizielle und tiefe Infektionen differenziert ausgewertet.
12. Nachbeobachtungszeit	unklar	6-24 Monate: in beiden Gruppen durchschnittlich 15,5 Monate. Aber unklar welche und wieviele Patienten wie lange beobachtet wurden.

Brown et al. (2012) [45]

Allgemeine Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar
1. Randomisierung	Nein (Inadäquat)	Wegen retrospektivem Studiendesign nicht möglich
2. Verdeckte Therapiezuweisung	Nein (Inadäquat)	Wegen retrospektivem Studiendesign nicht möglich
3. Verblindung	Unklar	Keine Angabe, ob Patienten generell nicht von Standard- bzw. geänderter Therapie in Kenntnis gesetzt wurden. Verblindung von Behandler und Untersucher aufgrund retrospektivem Studiendesign nicht möglich.
4. Beschreibung von Studienabbrüchen	Adäquat	Alle Studienteilnehmer wurden in Analyse einbezogen (100% Follow-up).
5. Fallzahlschätzung vor Studie	Ja (Adäquat)	Poweranalyse beschrieben: mind. 480 Patienten pro Gruppe nötig, um 50%ige Reduktion der Infektionsrate nachweisen zu können (α -Wert: 0,05 ; Power: 0,8)
6. Interessenkonflikt?	Unklar	2 der 5 Autoren arbeiten für verschiedene Verläge, Medizinfirmer und Medizinforen (siehe <i>Studiendetails</i>).
Spezifische Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar (siehe auch <i>Studiendetails</i>)
7. Prognostische Homogenität der Gruppen?	Nein (Inadäquat)	Die Gruppen erhielten in unterschiedl. Anzahl Hybrid-Prothesen.
8. Co-Interventionen vermieden oder gleichartig durchgeführt?	Nein (Inadäquat)	Bei Risikopatienten wurde AB-imprägnierter Zement verwendet. Abweichende AB-Prophylaxe bei Allergiepatienten. Unklar, ob retrospektive Gruppe im Vergleich zur prospektiven Gruppe gleichartig behandelt wurde.
9. Placebo-Behandlung als Kontrolle?	Nein (Inadäquat)	Verum wurde lediglich weggelassen.
10. Wunddiagnostik	Adäquat	Kriterien zur Wunddiagnostik festgelegt, inkl. mikrobiologischer und histologischer Untersuchung. Keine differenzierende Definition von superfizieller und tiefer Infektion.
11. Infektionsklassifikation	Adäquat	Nur tiefe Wundinfektionen beschrieben.
12. Nachbeobachtungszeit	Inadäquat	90 Tage Nachbeobachtung - dadurch nur Frühinfekte beurteilbar.

Ulivieri et al. (2011) [46]

Allgemeine Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar (siehe auch <i>Studiendetails</i>)
1. Randomisierung	Nein (Inadäquat)	Wegen retrospektivem Studiendesign nicht möglich.
2. Verdeckte Therapiezuweisung	Nein (Inadäquat)	Wegen retrospektivem Studiendesign nicht möglich.
3. Verblindung	unklar	Keine Angabe, ob Patienten von geänderter Therapie in Kenntnis gesetzt wurden. Verblindung von Behandler und Untersucher aufgrund retrospektivem Studiendesign nicht möglich.
4. Beschreibung von Studienabbrüchen	Adäquat	Alle Studienteilnehmer wurden in Analyse einbezogen.
5. Fallzahlschätzung vor Studie	unklar	Nicht beschrieben, aber sehr unwahrscheinlich.
6. Interessenkonflikt?	Unklar	Interessenkonflikt der Autoren wurde nicht angegeben, aber auch nicht dementiert.
Spezifische Qualitätsmerkmale	Bewertung	Kommentar (siehe auch <i>Studiendetails</i>)
7. Prognostische Homogenität der Gruppen?	Nein (Inadäquat)	Nur 20,5% der Patienten wurden endoprothetisch versorgt, sind aber homogen in den beiden Gruppen verteilt. Risikopatienten wurden registriert und mit eingeschlossen. Außer bei traumatischen Wirbelfrakturen mit Fixierung wurden, in Bezug auf das Infektionsrisiko, keine signifikanten Unterschiede beschrieben.
8. Co-Interventionen vermieden oder gleichartig durchgeführt?	Nein (Inadäquat)	Patienten, die endoprothetisch versorgt wurden, erhielten eine AB-Propylaxe 7 Tage über die Standardpropylaxe hinaus. Abweichende AB-Prophylaxe bei Allergiepationen. Unklar, ob retrospektive Gruppe im Vergleich zur prospektiven Gruppe gleichartig behandelt wurde.
9. Placebo-Behandlung als Kontrolle?	Unklar	Vermutlich phys. NaCl-Lsg als Kontrolle. Es wurde nur beschrieben, dass der einzige Unterschied zw. Interventions- und Kontrollgruppe die Verwendung des Antiseptikums gewesen wäre. Intervention in Kontrollgruppe nicht explizit beschrieben.
10. Wunddiagnostik	Adäquat	Kriterien zur Wunddiagnostik festgelegt, inkl. mikrobiologischer Untersuchung und Blutbild. Keine Definition von superfizieller und tiefer Infektion.
11. Infektionsklassifikation im Endpunkt	Adäquat	Nur tiefe Infektionen beschrieben.
12. Nachbeobachtungszeit	Unklar	Nachbeobachtungszeit nicht festgelegt, aber mind. 2 Monate.

4.1. Mikrobiologische Befunde

Die Analyse der mikrobiologischen Ergebnisse aller Studien ergaben, dass der prominent vorkommende Erreger mit über 75% aller Infektionen *Staphylococcus aureus* ist. Davon sind bei über 47% aller Infektionen *Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA)* als Infektionserreger bestimmt worden. Andere Erreger wie z.B. *Enterokokken*, *Proteus mirabilis* oder *koagulase-negative Staphylokokken* waren nur zu einem wesentlich geringeren Teil nachweisbar. 88,9% der Infektionen waren dabei mit einem Erreger und 5,6% mit zwei Erregern assoziiert, bei weiteren 5,6% war kein Erregernachweis möglich. Diesen Ergebnissen ist allerdings hinzuzufügen, dass nur bei einer Studie (Chang et al. [47]) die Nachbeobachtungszeit mit 19 Monaten als adäquat und somit der Verlustbias als gering einzuschätzen ist. Das Ergebnis zeigt aber, wie auch andere Untersuchungen von postoperativen Infektionen [18, 19], eine Dominanz von *Staphylococcus aureus* und dessen resistente Variante *MRSA*. Siehe nachfolgende Tabelle (Tab. 02).

Es ist anzumerken, dass die zusammengefassten mikrobiologischen Befunde lediglich eine Übersicht darstellen. Die Unterschiede und Qualitätsmängel der Studien, sowie die unter Umständen geografisch unterschiedliche Erregerprävalenz, wurden hier nicht weiter berücksichtigt.

Studie	Interventions- Antiseptikum (1) / Kontroll-Substanz (2)	Anzahl der Infektionen		Erregernachweis / % aller Infektionen	
		1	2	1	2
Chang et al. (2006)	PVP-Iod (0,35%) (Betadine 3,5%) / phys. NaCl-Lsg	0	6	-	<ul style="list-style-type: none"> • MRSA (5 / 83,3%) • Enterobacter cloacae (1 / 16,6%)
Cheng et al. (2005)	PVP-Iod (0,35%) (Betadine 3,5%) / phys. NaCl-Lsg	0	7	-	<ul style="list-style-type: none"> • MRSA (5 / 71,4%) • MSSA (1 / 12,5%) • Enterococcus (1 / 12,5%) • Proteus mirabilis (1 / 12,5%)
Brown et al. (2012)	PVP-Iod 0,35% (Betadine 3,5%) / phys. NaCl-Lsg	1	18 (9 THA/ 9 TKA) Bei 2 der Infektionen keine Erreger nachweisbar, aber Kriterien f. Infektion erfüllt	<ul style="list-style-type: none"> • MSSA (1 / 100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • MRSA (7 / 38,8%) • MSSA (4 / 22,2%) • Streptococcus (1 / 5,6%) • Enterococcus (1 / 5,6%) • Proteus mirabilis (1 / 5,6%) • Koagulase neg. Staph. (2 / 11,1%) • kein Erregernachweis (2 / 11,1%)
Ulivieri et al. (2011)	PVP-Iod (6,25%) + H ₂ O ₂ (6,25%) / n.a. (vermutl. phys. NaCl-Lsg)	0	4	-	<ul style="list-style-type: none"> • Staph. aureus (MSSA) (4 / 100%) • Staph. epidermidis (1 / 25%)
GESAMT	-		36	<ol style="list-style-type: none"> 1. MRSA (17 / 47,2%) 2. MSSA (9 / 27,7%) 3. Enterococcus (2 / 5,6%) 4. koagulase neg. Staph. (2 / 5,6%) 5. Proteus mirabilis (2 / 5,6%) 6. Staph. epidermidis (1 / 2,8%) 7. Enterobacter cloacae (1 / 2,8%) 8. Streptococcus (1 / 2,8%) <p>88,9% der Infektionen sind mit einem einzelnen Erreger und 5,6% mit zwei Erregern assoziiert. Bei weiteren 5,6% war kein Erregernachweis möglich.</p>	
1: Interventionsgruppe 2: Kontrollgruppe n.a.: nicht angegeben Klammer: 1 Infektion mit 2 Erregern =		THA: totale Hüftarthroplastik TKA: totale Kniearthroplastik MRSA: Methicillin-resistenter Staph. aureus MSSA: Methicillin-sensitiver Staph. aureus			

Tab. 02: Übersicht der mikrobiologischen Befunde.

5. DISKUSSION

5.1. Beurteilung der Studienergebnisse

Siehe hierzu auch die *Beschreibung, Analyse und Bewertung der Studien* unter dem Abschnitt *ERGEBNISSE*.

Wie in den Ergebnissen bereits erwähnt, fand in keiner Studie eine Placebo-Kontrolle statt. Dies könnte die Ergebnisse, wenn auch nur minimal, zusätzlich beeinflusst haben, da nicht geklärt ist, ob ein Verdünnungs- oder Löslichkeitseffekt an sich schon eine antiinfektive Wirkung hätte hervorrufen können.

Es sei auch erwähnt, dass die OP-Bedingungen (z.B. Raumluftechnik, UV-Licht, Isolationsanzüge, etc) nur in zwei der vier Studien (Chang et al. [47], Cheng et al. [48]) als gleichbleibend beschrieben wurde. Wenn man davon ausgeht, dass die OPs in jeweils unverändert ausgestatteten Räumen und gleicher Technik stattgefunden haben, ist hier kein Einfluss auf das Outcome zu erwarten. In den Studien von Brown et al.[45] und Ulivieri et al.[46] könnten zwischenzeitlich veränderte OP-Bedingungen aber einen Durchführungsbias verursacht haben. Die teils unklare Homogenität der OP-Bedingungen werden in der folgenden Diskussion deshalb kritisch bewertet.

Chang et al (2006, Taiwan) [47], Evidenzlevel I

Die Qualität der Studie kann insgesamt als gut eingestuft werden (siehe *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität*). Nur 3 von 12 Bewertungsmerkmale waren als inadäquat zu bezeichnen, was das Risiko von Verzerrungen deutlich verringert. Zum einen ist hier die Verblindung zu bemängeln, die einerseits nicht eindeutig beschrieben ist und andererseits offensichtlich höchstens auf Seiten des Patienten stattgefunden hat. Um Durchführungsbias zu vermeiden, sollte allerdings idealerweise mindestens

eine doppelte Verblindung, also von Behandler und Patient, gewährleistet sein. Zum anderen ist, wie unter Abschnitt 4.1 erwähnt, Verzerrungspotenzial durch die fehlende Placebokontrolle gegeben.

Die Ergebnisse dieser Studie stellen in Anbetracht der nur kleinen Mängel, die höchste Qualität aller gefundenen Studien dar und können, wenn auch mit Vorsicht, als evident betrachtet werden.

Cheng et al. (2005, Taiwan) [48], Evidenzlevel I

Die Qualität der Studie muss trotz hochwertigem Studiendesign mit Einschränkungen betrachtet werden, die eventuell zu Verzerrungen geführt haben könnten. 7 von 12 Bewertungspunkte waren als inadäquat oder unklar einzustufen (siehe *Checkliste zur Bewertung der Studienqualität*).

Biaspotenzial ist einerseits gegeben durch die offenbar fehlende doppelte Verblindung, wie diese idealerweise hätte stattfinden müssen. Auch die fehlende Placebo-Kontrolle könnte das Ergebnis maßgeblich beeinflusst haben. Bei einer unbekanntem Anzahl und Verteilung von Patienten wurde eine prolongierte, perioperative Antibiotikaphylaxe durchgeführt. Hier ist mit Durchführungsbias zu rechnen, da dies als nicht gleichartig durchgeführte Co-Intervention gewertet werden muss. Weiterhin ist nicht klar, ob die beschriebene Intervention bei allen Patienten gleichartig durchgeführt wurde, wobei gleichermaßen mit Durchführungsbias gerechnet werden muss. Außerdem könnte die mangelhafte Berücksichtigung der prognostischen Homogenität in Bezug auf Risikopatienten zu Verzerrungen geführt haben, auch wenn, laut Autoren der Studie, kein statistischer Zusammenhang zwischen Infektionen und Risikopatienten festgestellt werden konnte.

Die Studie hatte ein Follow-up von 99,3%, da ein Patient in Gruppe 1, und zwei Patienten in Gruppe 2 während der Nachbeobachtungszeit verstarben und ausgeschlossen wurden. Weder eine ITT-, noch eine PP- Analyse wurde durchgeführt. Entsprechend muss hier von einem Verlustbias ausgegangen

werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, ob ein Zusammenhang von Todesursache und der Intervention bestand.

Die Nachbeobachtungszeit war nur als Durchschnittswert und nicht eindeutig für jeden Patienten angegeben. Dies lässt vermuten, dass offenbar nicht alle Patienten gleich lang beobachtet wurden, was zu einer unvollständigen Erfassung von Infektionen geführt haben könnte.

Trotz scheinbar hochwertigem Studiendesign kann diese Studie, aufgrund der analysierten Schwachstellen, keine wissenschaftlich soliden Ergebnisse liefern.

Brown et al. (2012, USA) [45], Evidenzlevel II - III

Die Qualität dieser Studie und somit dessen Ergebnisse sind sehr kritisch zu betrachten. 8 von 12 Bewertungspunkte mussten als inadäquat oder unklar festgestellt werden.

In erster Linie ist schon im Studiendesign ein großes Verzerrungspotenzial zu vermuten, da hier eine retrospektive Kontrollgruppe betrachtet wird, die im Gegensatz zur Interventionsgruppe, nicht auf der Grundlage eines definierten Studienprotokolls behandelt wurde. Auch der Autor der Studie bemerkt kritisch, dass nicht feststellbar ist, inwieweit die zwischenzeitlichen Veränderungen der chirurgischen Technik einen Einfluss auf die Infektionsrate gehabt haben könnten. Auch mögliche technische Veränderungen der OP-Räume und weiterer OP-Bedingungen sind nicht erfasst. Hinzu kommt, dass das Design eine randomisierte und verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen von vornherein ausschloss, was zu Selektionsbias geführt haben könnte. Eine Verblindung ist im Prinzip auch nicht möglich gewesen, es sei denn, dass zumindest die Patienten generell keine Kenntnis von der Standard- bzw. geänderten Therapie hatten, jedoch ist nichts dergleichen beschrieben, hier könnte Messungsbias entstanden sein.

Zudem birgt die selektive Anwendung von antibiotika-imprägniertem Zement bei Risikopatienten und die Gabe unterschiedlicher Antibiotika bei Allergiepateinten ein weiteres hohes Biasrisiko. In beiden genannten Fällen ist mit Durchführungsbias zu rechnen, da zum einen die Verwendung

unterschiedlicher Antibiotika bei Allergiepazienten Unterschiede in deren Wirkung aufzeigen kann und zum anderen zusätzlich verabreichte Antibiotika im Zement einen verstärkten antiinfektiven Einfluss auf den Endpunkt haben können. Ob Risikopatienten in den Gruppen homogen verteilt waren und/oder ob diese gleichartige Co-Interventionen erhielten, ist unklar und kann das Outcome ebenfalls beeinflusst haben.

Hinzu kommt die inhomogene Verteilung von Patienten mit Hybridprothesen-Implantation, die inadäquate Nachbeobachtungszeit und die fehlende Placebokontrolle, die zu Durchführungsbias geführt haben könnte. 2 der 5 Autoren unterlagen möglicherweise Interessenskonflikten. Inwiefern dies Einfluss auf die Studie hatte, ist nicht geklärt, weshalb eine Verzerrung nicht auszuschließen ist. Das Risiko kann aber als relativ gering eingeschätzt werden, da die involvierten Firmen Endoprothesenhersteller sind, denen durch die Studienergebnisse weder Vor-, noch Nachteile entstehen.

Insgesamt besitzt die Studie zu viele Qualitätseinbußen, um von einem wissenschaftlich fundierten Ergebnis ausgehen zu können.

Ulivieri et al. (2011, Italien) [46], Evidenzlevel II - III

Die Studie von Ulivieri et al. besitzt, im Vergleich mit den anderen drei Studien, die schlechteste Qualität, da sie viele gravierende Mängel aufweist, die ein starkes Verzerrungsrisiko darstellen und die Ergebnisse weitgehend fragwürdig erscheinen lassen.

Wie auch schon bei der Studie von Brown et al. [45] feststellbar, war hier, aufgrund des Studiendesigns, gleichermaßen weder Randomisierung, noch eine verdeckte Therapiezuweisung möglich. Eine Verblindung ist auch hier nicht weiter beschrieben, grundsätzlich aber auch aus gleichem Grund, nur schwer realisierbar.

Die Nachbeobachtungszeit war vorab nicht definiert und auch im Ergebnisteil nicht erläutert. Es besteht somit das Risiko, dass womöglich nicht alle Infektionen erfasst wurden.

Alle 4 Infektionen betrafen Implantatpatienten, die einen Patientenanteil von insgesamt 20,5% ausmachten. Wenn man nur die 195 endoprothetisch versorgten Patienten betrachtet, stellt dies eine Infektionsrate von 2% dar (innerhalb der Kontrollgruppe = 4,2%). Es stellt sich also die Frage, ob dieses Ergebnis möglicherweise ein deutlich höheres Infektionsrisiko bei Implantatpatienten widerspiegeln könnte. Da alle Infektionen in der Kontrollgruppe auftraten, ist eine positive Wirkung der Intervention nicht auszuschließen, jedoch aufgrund der mangelhaften Qualität der Methodik nicht weiter bewertbar.

Wie schon im Ergebnissteil beschrieben, sind außerdem eine Reihe weiterer Mängel aufgefallen, die ein starkes Biasrisiko darstellen. Hierzu zählen die mangelhaften Angaben zur Homogenität der Gruppen in Bezug auf das Infektionsrisiko, die nicht gleichartig durchgeführte Antibiotikaphylaxe bei Allergiepateinten, die selektiv prolongierte Antibiotikaphylaxe bei endoprothetisch versorgten Patienten, ohne Angabe der Verteilung in den Gruppen und die fehlende Mengenangabe der verwendeten physiologischen Kochsalzlösung. Obwohl in dieser Studie angegeben wird, dass sich die retrospektiv betrachtete Behandlung im Jahre 2007 nur von der Verwendung der antiseptischen Lösung unterscheiden haben soll, kann ein Durchführungsbias nicht ausgeschlossen werden. Hierzu wurden auf der einen Seite zu wenig Angaben gemacht, sodass die angeblich gleichartigen Behandlungsumstände (u.a. chirurgische Technik, OP-Raumausstattung, etc) nicht nachvollziehbar sind und auf der anderen Seite ist es Fakt, dass die Behandlung der retrospektiven Kontrollgruppe auf keiner Grundlage eines definierten Studienprotokolls, wie bei der Interventionsgruppe, durchgeführt wurde.

Ein Interessenkonflikt der Autoren wurde nicht aufgeführt, jedoch auch nicht dementiert, sodass auch hier nicht eingeschätzt werden kann, ob eine Beeinflussung der Studie, beispielsweise durch wirtschaftliche Interessen, stattgefunden haben könnte.

Diese große Anzahl von Qualitätsmängeln führt letztendlich dazu, dass die erzielten Ergebnisse in keinem vertrauenswürdigen Verhältnis zur Realität stehen und die gesamte Studie nicht als repräsentativ angesehen werden kann.

5.2. Studienqualität und Ergebnisse zusammengefasst

Wie oben beschrieben, entspricht nur eine Studie, als kontrollierte randomisierte Studie, einer Qualität, die als hochwertig und wissenschaftlich fundiert betrachtet werden kann (Chang et al. [47]). Alle anderen Studien haben mehr oder weniger schwerwiegende Fehlerquellen, die eine abschließende solide Beurteilung nicht zulassen. Jedoch kann trotz mangelhafter Studienqualität der zwei nicht-randomisierten Studien (Brown et al. [45] und Olivieri et al. [46]) und eingeschränkter Beurteilbarkeit einer randomisierten Studie (Cheng et al. [48]), ein eindeutiger Trend festgestellt werden, der die durchaus positiven Wirkungen von PVP-Iod aufzeigt. Dies wird von der einzigen hochwertigen randomisierten Studie bestätigt, obwohl dies die Studie mit der geringsten Anzahl an Patienten darstellt.

Es ist mit bestem Wissen und Gewissen zu behaupten, dass Studien mit hochwertiger Qualität, außer dieser von Chang et al. [47], die die Fragestellung dieses Reviews behandeln, nicht existieren. Die Gesamtzahl der gefundenen Studien verdeutlicht zudem den Mangel an Studien überhaupt, die sich mit der Fragestellung dieser Übersichtsarbeit beschäftigen.

5.3. Antiseptika als intraoperative Wundspülung

Bereits seit Jahrzehnten werden Antiseptika, wie PVP-Iod, in den verschiedensten Fachbereichen als intraoperative Wundspülung untersucht und angewandt. Chundamala und Wright konnten in einer im Jahre 2007 veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit mit 15 eingeschlossenen Studien herausfinden, dass die intraoperative Wundspülung mit PVP-Iod durchaus eine effektive Maßnahme sein könnte, um postoperative

Wundinfektionen zu reduzieren. Dennoch wird betont, dass mehr hochwertige Studien nötig sind, um „die“ ideale Konzentration einer PVP-Iod-Lösung zu finden und um spezifische Risiken und Nebenwirkungen besser zu bestimmen. Solange keine evidenten Ergebnisse vorliegen, lehnen die Autoren die PVP-Iod Spülung generell bei Patienten mit Verbrennungswunden, bei Schilddrüsen- oder Nierenerkrankungen und bei Überempfindlichkeit gegenüber PVP-Iod ab. Die genannte Übersichtsarbeit untersuchte allerdings von 15 Studien nur zwei des Fachbereichs Orthopädie, in denen Patienten mit endoprothetischer Versorgung eingeschlossen wurden, wobei man diese keiner kritischen Analyse unterzog. Die restlichen Studien waren aus den Fachbereichen allgemeine Chirurgie, Kardiologie und Urologie.[51]

Auch eine Studie im Fachbereich Orthopädie, speziell Wirbelsäulen Chirurgie, die bereits im Jahre 1985 veröffentlicht wurde, konnte eine postoperative Infektionsreduktion nachweisen. Es war jedoch wegen mangelhafter Beschreibung unklar, ob die Patienten Implantate erhielten, was die Studie letztendlich von dieser Übersichtsarbeit ausschloss.[52]

Wie man dem Ergebnisteil entnehmen kann, existieren nur sehr wenige Studien, die sich mit der intraoperativen Anwendung von Antiseptika bei endoprothetischen Operationen im Fachbereich Orthopädie befassen. Dementsprechend gibt es auch kaum Evidenz, ob die Anwendung von Antiseptika bei solchen Operationen mit vertretbarem medizinischem Risiko zu einer Infektionsreduktion beitragen könnte. Zudem sind die existierenden Studien sehr einseitig, was die Art des Antiseptikums angeht. Alle eingeschlossenen Studien untersuchen PVP-Iod, wobei eine ein Gemisch aus PVP-Iod und Wasserstoffperoxid als Verum anwendet. Die Anwendbarkeit von anderen Antiseptika, wie sie sich auch schon in der Spülung von chronischen und akuten Wunden bewährt haben (siehe *Einleitung*), bleibt somit absolut offen und kann nur durch zukünftige fachbezogene Studien bestimmt werden. Bis dahin können nur Vermutungen durch Erfahrungen oder Studien anderer Fachbereiche diskutiert werden.

5.3.1. PVP-Iod

PVP-Iod (Polyvinylpyrrolidon-Jod) besteht als wasserlösliche Form aus einem Komplex aus dem synthetischen Polymer Polyvinylpyrrolidon und über Wasserstoffbrücken gebundenem Jod. Im wässrigen Medium stellt sich ein chemisches Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Jod ein, wobei immer nur ein Tausendstel des gebundenen Jods freigesetzt wird. Dabei sorgt das im Komplex gebundene Jod für die verzögerte Freigabe. Jod kann durch seine oxidativen Eigenschaften schnell mit Aminosäuren und ungesättigten Fettsäuren reagieren, was zur Zerstörung von Zellstrukturen und Enzymen führt.[53]

Das antimikrobielle Spektrum von PVP-Iod ist sehr breit und umfasst gram-positive sowie gram-negative Bakterien, Sporen, Mykobakterien, Pilze, Viren und auch Protozoen. Auch antibiotikaresistente Bakterien, wie *MRSA*, zeigen uneingeschränkte Sensibilität.[53-56]

Resistenzentwicklungen konnten bisher nicht nachgewiesen werden [54, 57, 58], was einen enormen Vorteil gegenüber den Antibiotika darstellt. Dass bis heute keine Resistenzen gegenüber PVP-Iod nachgewiesen werden konnten, ist womöglich so zu erklären, dass das freigesetzte Iod eine direkte Zellwandschädigung bei Mikroorganismen verursacht, welche durch Verlust des zellulären Materials zum Zelltod führt und die Bakterien keinen entsprechenden Reparaturmechanismus besitzen [59].

Ein wichtiger, scheinbar kontroverser Effekt von PVP-Iod ist die bessere Wirksamkeit gegen Bakterien, wie *Staphylococcus aureus*, die bei höheren Verdünnungen, als der handelsüblichen Konzentration von 10% (z.B. Betadine®) auftritt. Dabei wurde in einer In-vitro-Studie beobachtet, dass Verdünnungen von 1:2, 1:4, 1:10, 1:50 und 1:100 der 10%igen PVP-Iod-Lösung bessere bakterizide Aktivität zeigten, als das unverdünnte Präparat (10%). In den meisten Versuchsreihen war dabei erst eine Verdünnung von 1:1000 wieder vergleichbar bakterizid, wie die volle handelsübliche Konzentration. Erst ab 1:10.000 war keine Wirkung mehr zu beobachten.[60]

In einer Studie von Haley zeigte aber auch diese noch bakterizide Wirkung gegenüber *MRSA* und *MSSA*, wenn auch weniger als das

Standardpräparat [61]. Zusammengefasst beobachtete man bei einer Verdünnung von 1:100 des 10%igen PVP-Iod-Präparats (0,1% PVP-Iod) die effektivste Wirkung, die bereits nach 15 Sekunden *MSSA*- und *MRSA*-Stämme vollkommen abtöten konnte [60, 61]. Vermutlich ist dieser Effekt auf ein höheres Level an vorhandenem „freiem“, also elementarem Jod in niedrigeren Konzentrationen zurückzuführen, welches proportional zur Bakterizidie ist. Dabei steigt das Level bei stetiger Verdünnung einer 10%igen PVP-Iod-Lösung, bis es ab einer Konzentration von 1:100 (0,1%) durch weitere Verdünnung wieder abnimmt [55, 60-63] (siehe Fig. 03).

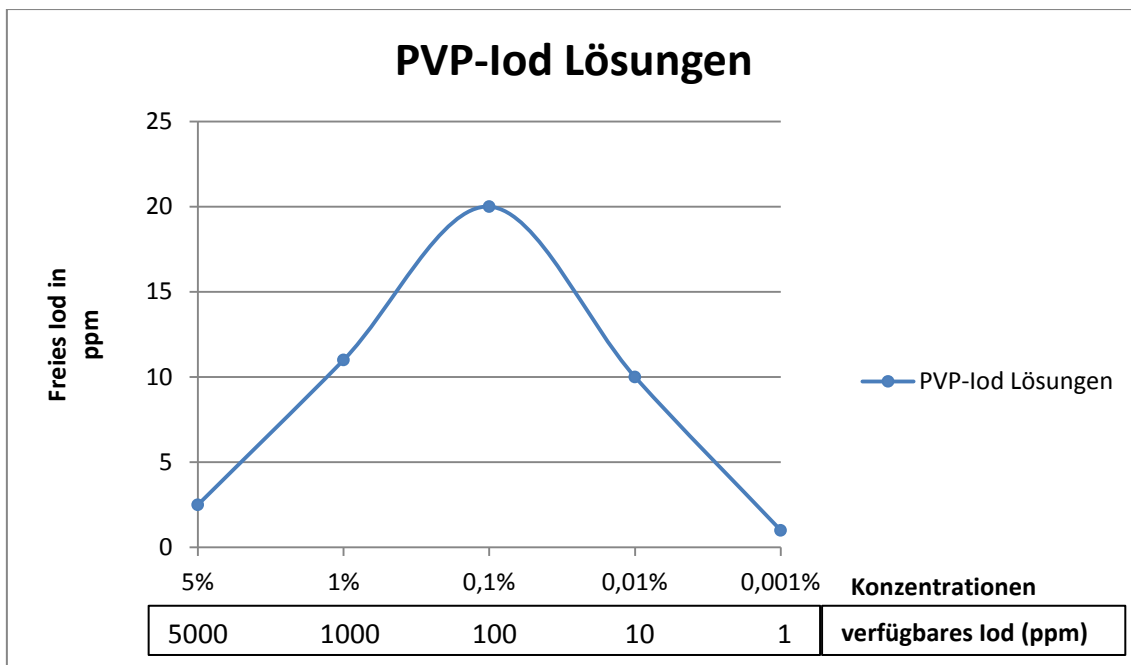


Fig. 03: Freies Iod in Abhängigkeit der PVP-Iod-Konzentration in wässriger Lösung [55].

In Bezug auf die Bakterizidie im Verhältnis zur Konzentration wurde eine deutliche Überlegenheit gegenüber anderen Antiseptika, wie z.B. Chlorhexidingluconat, festgestellt [61, 64, 65].

In einer weiteren In-vitro-Studie an Hühnerembryos zeigten Kaysinger et al., dass PVP-Iod ab einer Betadine®-Konzentration von 5% (0,5% PVP-Iod), bei einer Inkubationszeit von 2 Minuten und anschließender Spülung mit physiologischer NaCl-Lösung, zytotoxisch auf isolierte Osteoblasten und Tibiae

wirkt. Jedoch konnte keine Zytotoxizität bei Konzentrationen von $\leq 0,5\%$ (0,05% PVP-Iod) nachgewiesen werden. Ab Konzentrationen von 0,5% Betadine® (0,05% PVP-Iod) bis 100% (10%) war dabei eine stetige Steigerung der Toxizität zu beobachten, die ab der vollen Konzentration tendenziell wieder abzufallen scheint.[66]

Zwei andere In-vitro-Studien konnten nur schwache toxische Effekte von PVP-Iod (0,5%) auf Synovialmembran und Knorpel feststellen, die zumindest in der Studie von Reimer et al. sogar von Ringer-Lösung leicht übertroffen wurden [54, 67].

Müller et al. veröffentlichten 2006 In-vitro-Untersuchungen der Zytotoxizität von PVP-Iod im Vergleich zu Octenisept®, Lavasept® und Chlorhexidindigluconat. Die Toleranz von Fibroblasten gegenüber PVP-Iod war dabei um ein vielfaches höher als gegenüber den anderen Antiseptika. Die geringste Anfangstoxizität, nach 30-minütiger Exposition, lag bei 3,6% Betadine®-Lösung (0,36% PVP-Iod), bei der, je nach Nachweismethode, so gut wie alle Fibroblasten volle Vitalität zeigten. Die höchste Anfangstoxizität lag bei 7 - 9,6% (0,7-0,96%), bei der nur 1,6 - 4,2% Zellvitalität nachgewiesen werden konnte. Außerdem beobachtete man ausschließlich bei PVP-Iod das Phänomen, dass die Fibroblasten nach einer frühen zytotoxischen Reaktion und scheinbarem Zelltod, eine Revitalisierung nach 24h Inkubation erlebten, nachdem der Kontakt der Zellen mit dem Antiseptikum nach den ersten 30 Minuten unterbrochen wurde. Bei Betrachtung der Betadine®-Lösung, trat die höchste Revitalisierungsrate bei 6%iger Konzentration (0,6% PVP-Iod) auf. Bei einer Lösung von 9,6%(0,96%) waren kaum revitalisierte Zellen zu beobachten. Aufsteigende Konzentrationen zeigten dabei in fast jedem Fall Proportionalität zur Zytotoxizität.[68]

Im Gegensatz zu einer In-vitro-Studie von Kallenberger et al. [69] vom Jahre 1979, die hohe Toxizitäten von PVP-Iod gegenüber Fibroblasten feststellten, konnte eine weitere Studie von Müller et al. [70] im Jahre 2007 ähnliche Resultate, wie schon zuvor in 2006 liefern (s.o.). Die beobachtete Revitalisierung könnte dabei ein Aspekt der positiven Studienergebnisse dieses Antiseptikums bei der Wundheilung darstellen. Die Proportionalität der PVP-Iod-

Konzentration zur Zytotoxizität bestätigt zudem die Ergebnisse von Kaysinger et al. [66].

Nachdem frühere In-vitro-Studien von einer Genotoxizität von Povidon-Iod berichteten, untersuchten Müller et al. auch diese, konnten die früheren Testergebnisse aber nicht bestätigen. Sie vermuteten, dass die unterschiedlichen Ergebnisse durch stärkere toxische Konzentrationen (>60% Zytotoxizität) und längere Exposition (>4h) zustande gekommen sein könnten.[71]

König et al. konnten weiterhin herausfinden, dass PVP-Iod nicht nur bakterizide Wirkung zeigt, sondern auch die Entwicklung und Freisetzung von bakteriellen Exotoxinen hemmt. Zudem kann es bakterielle Exotoxine, sowie Granulozyten-assoziierte Gewebe-zerstörende Enzyme und Zytokine deaktivieren. Die höchste Effektivität erzielte man dabei mit PVP-Iod-Konzentrationen um 1% (Betadine® 1:10), die in den entsprechend getesteten Fällen, in Richtung niedrigerer und höherer PVP-Iod-Anteile wieder abnahm.[72]

Moore et al. untersuchten speziell die Wirkung auf Makrophagen und kamen zu dem Ergebnis, dass elementares Iod vermutlich residente Makrophagen aktiviert, was zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und somit zur Rekrutierung von Monozyten und T-Lymphozyten in die Wunde führt. Dies wiederum könnte die Einleitung der Wundheilungsphase auslösen und somit förderlich für die Wundheilung sein.[73]

Auch die Wirkung von 10%iger PVP-Iod-Lösung auf die Epithelisation und Neovaskularisation nicht infizierter Wunden von Mäusen, im Vergleich zu anderen Antiseptika, wurde untersucht, wobei die Präparate nach Applikation abgedeckt, aber nicht abgewaschen wurden. Kjolseth et al. kamen dabei zu dem signifikanten Ergebnis, dass mit PVP-Iod behandelte Wunden, im Vergleich zur Kontrolle und weiteren 4 getesteten Antiseptika und einem Antibiotikum, die am längsten verzögerte Epithelisation aufwiesen (es handelte sich um die Antiseptika: Natriumhypochlorid, Silbernitrat, Silbersulfadiazin, Mafenidacetat und dem Antibiotikum Bacitracin). Jedoch konnte interessanterweise gleichzeitig eine schnellere Neovaskularisation festgestellt werden. Nur Silbersulfadiazin zeigte ähnliche Werte. Zusammenfassend

betrachtet, lief die komplette Wundheilung bei PVP-Iod und Silbersulfadiazin am schnellsten ab.[74]

Desweiteren konnte in einer Studie mit Beinulzera, im Gegensatz zu Silbersulfadiazin und Chlorhexidingluconat, weder eine Veränderung an den Mikrogefäßen, noch eine signifikante Reduktion der Fibroblasten- und Dendrozytendichte durch PVP-Iod (10%) notiert werden. Im Vergleich zu den Kontrollläsionen, die nur mit einem Hydrokolloidverband behandelt wurden, war zudem eine signifikante Beschleunigung der Heilungsrate in der PVP-Iod-Gruppe festzustellen, die die Zeit bis zur vollständigen Abheilung um 2 bis 9 Wochen verkürzte. Demgegenüber zeigten die beiden anderen untersuchten Antiseptika (Chlorhexidingluconat, Silbersulfadiazin) nur eine moderate Heilungsbeschleunigung.[75]

Es ist allerdings einschränkend hinzuzufügen, dass es sich hier um infizierte Wunden handelte und nicht um eine aseptische, und somit prophylaktische Maßnahme, was eine Übertragbarkeit fraglich erscheinen lässt.

In einem Review von Studien, welcher sich ebenfalls mit der Wundheilung befasste, konnte Goldenheim feststellen, dass 10%ige PVP-Iod-Lösung praktisch keinen schädlichen Effekt auf die Wundheilung zu haben scheint. In den vier untersuchten Tierstudien konnte weder ein negativer Effekt auf die Zugfestigkeit, noch eine verzögerte Reepithelialisierung der Wunden beobachtet werden. Auch in den drei klinischen Studien an humanen Probanden, war bei Applikation von 1-, 5- und 10%iger PVP-Iod-Lösung, keine signifikante Differenz im Heilungsverlauf festzustellen, abgesehen von einer Studie, die bei 5%iger Lösung eine leichte Verzögerung der Heilung innerhalb der ersten 24 Stunden verursachte, welche sich nach 72 Stunden aber wieder normalisierte.[76]

Lineaweaver et al. versuchten einen Zusammenhang der Konzentration von Antiseptika mit der bakteriziden und zytotoxischen Wirkung herzustellen und kamen zum Ergebnis, dass 1% PVP-Iod bei 15 minütiger Exposition von Fibroblasten nach 24 Std 100% zytotoxisch wirkt. Eine Verdünnung auf 0,001% zeigte keine Zytotoxizität mehr, aber behielt bakterizide Wirkung gegenüber dem hier getesteten Erreger *Staphylococcus aureus*. [77]

Weitere Untersuchungen zur bakteriziden Wirkung von PVP-Iod zeigten, dass PVP-Iod-Lösungen von 0,05% bereits in Gegenwart von 2% Serum, keine Wirkung mehr zeigten. Jedoch bestätigten Kunisada et al., dass eine 0,2%ige und 0,5%ige PVP-Iod-Lösung bei 5, bzw. 10% Serum, immer noch eine hohe bakterizide Aktivität aufwies.[58]

Ähnliche Ergebnisse des Antiseptikums in Anwesenheit von organischen Substanzen konnten Pitten et al. feststellen [78].

Was allergische Reaktionen betrifft, gibt es für PVP-Iod viele kontroverse Untersuchungen. Ein aktueller Review (2014) dieser Studien von Lachapelle, kam dabei zur Konklusion, dass allergische Kontaktdermatitiden eher ungewöhnlich sind, aber auch oft falsch diagnostiziert werden (Verwechslung von Allergie mit Irritation). Das Auftreten von Urtikaria und/oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Ausnahme und andere allergische Reaktionen wurden bisher nicht beobachtet. Im Prinzip scheinen alle Antiseptika irritierende Potenz zu haben, vor allem dann, wenn diese falsch angewandt werden. Dies betrifft beispielsweise zu hohe Konzentrationen, nicht korrekte Anwendung unter Okklusionsverbänden oder Applikation auf ekzematisch veränderter Haut. Was die irritierende und allergene Potenz angeht, wird PVP-Iod als sicherstes Antiseptikum, im Vergleich zu Chlorhexidin, Polihexanid und Octenidin, zusammengefasst.[79]

Als letzter Aspekt wurde in den im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Berichten das Intoxikationsrisiko von PVP-Iod durch systemische Resorption untersucht, welches bisher aber nur für sehr hohe Konzentrationen (bis zu 20%) oder Langzeitanwendungen beobachtet werden konnte. Es handelt sich zudem ausschließlich um Einzelfallbeschreibungen.[80-83]

Vor allem bei Patienten mit bekannter Jodallergie und Hyperthyreose oder Nephropathien ist die Verwendung von PVP-Iod kontraindiziert [53].

Es ist festzustellen, dass die Studien, die die antimikrobielle Wirkung von PVP-Iod untersuchten (s.o.) und die Studie von Kaysinger et al. [66], offensichtlich keine proportionale Korrelation zwischen der Toxizität gegenüber Osteoblasten und der Bakterizidie aufzeigen. Idealerweise müsste, um dies zu

bekräftigen, die Toxizität auch noch bei Konzentrationen zwischen 0,5% und 5% Betadine (zumindest die Konzentration mit der höchsten Bakterizide = 1% Betadine (0,1% PVP-Iod)) untersucht werden, die Lineaweaver et al. [77] als hochtoxisch gegenüber Fibroblasten beobachteten. Müller et al. [68] konnten zumindest bei 0,36%iger PVP-Iod-Lösung kaum zytotoxische Effekte auf Fibroblasten feststellen. Aber auch schon die logische Zusammenführung der aktuellen Untersuchungen kann die scheinbar kontroverse Hypothese hervorbringen, dass PVP-Iod möglicherweise so dosiert werden kann, dass eine gute antimikrobielle Wirkung und gleichzeitig geringe Toxizität erzielbar ist. Allerdings können diese Vermutungen nicht durch alle Studien unterstützt werden, da die Untersuchungen zur Wirkung von PVP-Iod teilweise Diskrepanzen unklarer Ursachen aufweisen. Jedoch war die Studie von Kaysinger et al. [66] die Einzige, die speziell die Toxizität gegenüber Osteoblasten untersuchte und der somit, in Anbetracht des hier untersuchten Fachbereichs, eine hohe Relevanz zukommt. Die meisten zitierten Untersuchungen bekräftigen die Hypothese zumindest in der Hinsicht, dass bei entsprechender Konzentration eine bakterizide Wirkung bei fehlender Zytotoxizität erreicht werden kann. Auch die Wundheilung könnte dabei unbeeinflusst bleiben oder sogar gefördert werden. Es scheint jedenfalls, als müsste man sich von dem Gedanken distanzieren, dass die unspezifischen Eigenschaften eines Antiseptikums, die mit der guten antimikrobiellen Wirkung in Verbindung gebracht werden, zwingend auch für die Zytotoxizität bei Makroorganismen gelten muss [84].

Trotzdem sei darauf hinzuweisen, dass in vielen Studien ein proportionaler Zusammenhang von PVP-Iod-Konzentration und Wirkung bzw. Nebenwirkung dargelegt wird, was in Anbetracht aktueller Erkenntnisse, bei solch oberflächlicher Betrachtung zur Verwirrung führen kann. Offensichtlich ist die bakterizide Wirkung von PVP-Iod-Präparaten nämlich proportional zu der Konzentration an ungebundenem Iod in dieser Lösung, und nicht proportional zur PVP-Iod-Konzentration an sich. Die Lösungskurve (siehe Fig. 03) zeigt dabei eher einen parabelähnlichen Verlauf, der durch das chemische Gleichgewicht zwischen dem PVP-Iod-Komplex und nicht gebundenem Iod in

wässriger Lösung bedingt sein könnte [53, 60-63]. Die Toxizität, zumindest gegenüber Osteoblasten, ist aber scheinbar nicht mit der Konzentration von „freiem“ Iod in Verbindung zu bringen. Die Ursache hierfür, wurde in keiner während dieser Übersichtsarbeit zitierten Studien diskutiert oder untersucht. Die oftmals eingeschränkten Konzentrationsspannen, die verwendet wurden, könnten diesen Effekt dabei evtl. unbemerkt gelassen haben.

Ganz allgemein sei kritisch angemerkt, dass Diskrepanzen in den Studienergebnissen möglicherweise bereits durch unterschiedliche Studiendesigns, Definitionen und Untersuchungsmethoden aufgetreten sein könnten. Hinzu kommt, dass sich in-vitro durchgeführte Studien nicht so einfach auf humane in-vivo Studien (=klinische Studien) übertragen lassen [84] und sollten deshalb nur als Anhaltspunkt und nicht als eins zu eins übertragbare Ergebnisse betrachtet werden. Diese dienen allenfalls als Grundlage, um zukünftige klinische Studien zu rechtfertigen und die vorhandenen Erkenntnisse mit dessen Hilfe idealerweise zu bestätigen oder zu verwerfen.

Zumindest werden die medizinisch positiven Ergebnisse für PVP-Iod von allen vier relevanten klinischen Studien [45-48] in Hinsicht auf Wirkung und Nebenwirkung ausnahmslos bestätigt. Die Studie von Ulivieri et al. sollte, wegen der zusätzlichen Beimischung von H₂O₂, noch einmal separat betrachtet werden.

Ein nicht zu unterschätzender Aspekt, der das Risiko negativer Endpunkte bei den Studien von Cheng et al. und Chang et al. evtl. vermindert haben könnte, ist laut Chang et al., dass die Knochentransplantation erst nach der Spülung durchgeführt wurde. Dadurch dass der mit PVP-Iod-Lösung getränkte Kortex osteotomiert und entfernt wurde, blieb der Kontakt des Antiseptikums mit dem lokalen Knochenmark aus, welcher auf Osteoblasten und die Osteogenese womöglich hätte hemmend wirken können.[47, 48]

Entsprechend der vorausgegangenen Diskussion kann man zusammenfassen, dass eine PVP-Iod-Konzentration von 0,35% zur intraoperativen Wundspülung, wie Sie auch erfolgreich in drei von den insgesamt vier analysierten Studien angewandt wurde [45, 47, 48], eine zumindest vielversprechende Antiseptik

darstellt, die ideale Wirksamkeit und gute Verträglichkeit anscheinend miteinander vereinbaren kann.

5.3.2. H_2O_2

Wie erwähnt, verwendet nur eine relevante Studie H_2O_2 also Antiseptikum, welches aber als Gemisch mit PVP-Iod verabreicht wurde (Ulivieri et al.) [46]. Somit kann in diesem speziellen Fall keine Einzelbewertung des Antiseptikums, weder von Wasserstoffperoxid, noch von PVP-Iod vorgenommen werden. Im Folgenden sei aber ein kleiner Überblick zu dem Antiseptikum Wasserstoffperoxid gegeben.

Vermutlich beruht die Wirkung von Wasserstoffperoxid auf der Bildung von Hydroxyl-Radikalen, die imstande sind, hochreaktiv Membranlipide, Proteine (Enzyme), DNA, RNA und weitere zelluläre Makromoleküle anzugreifen. Dabei bilden Sulfhydrylgruppen und Doppelbindungen in Proteinen bzw. Lipiden Angriffsstellen, die durch H_2O_2 oxidiert werden können.[85]

Den in dieser Übersichtsarbeit getätigten Recherchen zufolge, ist bis heute wenig Evidenz für die intraoperative Wundspülung in der Orthopädie mit alleinigen H_2O_2 -Spülpräparaten vorhanden. Hierzu sei aber gleich zu Anfang darauf hingewiesen, dass Empfehlungen verschiedener Institute die Wundspülung mit H_2O_2 grundsätzlich ablehnen [34, 86]. Wasserstoffperoxid habe zwar einen mechanisch reinigenden Effekt, der durch das starke Aufschäumen in Anwesenheit von Blut auftritt, und auch eine gewisse mikrobiozide Wirkung sei vorhanden. Jedoch käme es bei Kontakt mit organischen Substanzen schnell zum Wirkungsverlust [78].

Wasserstoffperoxid in Kombination mit Chlorhexidin, konnte in-vitro zumindest synergistische und gute bakterizide Wirkung gegenüber dem Problemkeim postoperativer Infektionen *Staphylococcus aureus* und anderen Bakterien, wie *Streptococcus sobrinus* und *Streptococcus faecalis*, aufzeigen [87].

Roth et al. stellten in einer klinischen Studie im Jahre 2007 fest, dass Wasserstoffperoxid bei der Primärversorgung kontaminierter, traumatischer

Wunden zu einer, im Vergleich zu Ringer-, PVP-Iod-Lösung und Polihexanid, deutlich erhöhten postoperativen Wundinfektionsrate führte [88]. Eine andere klinisch kontrollierte Studie aus dem Jahre 1986, in der lumbale Discusprolapsen aseptisch operiert wurden, zeigte dagegen, dass zumindest durch Einführung mikrochirurgischer Operationstechniken, die postoperative Wundinfektionsrate, trotz intraoperativer Wundspülung mit H_2O_2 , gesenkt werden konnte [89]. Allerdings könnten allein die sehr unterschiedlichen Anwendungsgebiete und Bedingungen in den beiden Studien die abweichenden Ergebnisse begründet haben und machen dadurch einen realistischen Vergleich so gut wie unmöglich. In-vitro scheint H_2O_2 auf Osteoblasten bereits bei 0,00003%iger Lösung zytotoxische Wirkung zu haben, die mit steigender Konzentration zunimmt. Bei 3 % wurde die stärkste Toxizität (Nachweisgrenze) beobachtet [66].

Gleichartige Ergebnisse konnte Lineaweaver et al. vorlegen. Hier wurde allerdings die Zytotoxizität von Wasserstoffperoxid gegenüber Fibroblasten getestet. Eine 3%ige Lösung zeigte gegenüber den Fibroblasten gleiche schädigende Wirkung, wie gegenüber *Staphylococcus aureus*. Bei niedrigeren Konzentrationen war sogar eine höhere Toxizität gegenüber Fibroblasten zu erkennen. Die Bakterizidie war praktisch immer niedriger, als die Toxizität gegenüber den Bindegewebszellen.[77]

Zudem konnten Taylor et al. eine Inaktivierung von H_2O_2 durch Blut und Plasma feststellen [90].

In der Studie von Ulivieri et al. [46], in der ein Gemisch aus PVP-Iod und H_2O_2 zur intraoperativen Wundspülung angewandt wurde, kam es durchaus zu einer Reduktion postoperativer Wundinfektionen und auch Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden. Es ist zu hinterfragen, warum dieses Gemisch solche Ergebnisse erzielen kann, obwohl Wasserstoffperoxid selbst in vielen Studien als sehr toxisch eingestuft wird und die Konzentrationen von beiden Antiseptika im Vergleich sehr hoch angesetzt sind. Hierbei gilt es näher zu untersuchen, ob das Gemisch aus PVP-Iod und H_2O_2 womöglich insgesamt veränderte Eigenschaften aufweist. Da bisher keine weitere Studie in dieser oder auch anderer Form bekannt ist und die Qualität dieser einzigen Studie zu wünschen übrig lässt, kann aktuell keine weitere Einschätzung hierzu vorgenommen

werden. Um Evidenz zu erlangen, wären hochwertige klinische Studien nötig, die dieses Gemisch im Vergleich zu den einzelnen Antiseptika und einer Placebokontrolle untersuchen. Eine intraoperative Wundspülung bei endoprothetischen Operationen mit Wasserstoffperoxid kann nach bisheriger Erkenntnis nicht empfohlen werden.

5.3.3. Andere Antiseptika

Da absolut keine Evidenz zur Wirkung anderer Antiseptika als intraoperative Wundspülung bei orthopädischen endoprothetischen Operationen vorliegt, wird hier nur kurz auf die verbreitet anzutreffenden Präparate eingegangen.

Die heutzutage am häufigsten angewandten Antiseptika sind Povidon-Iod (PVP-Iod), Chlorhexidin, Octenidin und Polihexanid [79].

Im Gegensatz zu Antiseptika wie PVP-Iod, konnte bei dem Antiseptikum Chlorhexidingluconat (CHX-G) (0,5%) bereits starke Resistenzbildung, bzw. Kreuzresistenzen gegenüber Keimen wie *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens* beobachtet werden [58]. Auch bei Viren zeigt CHX-G in-vitro einige Wirkungslücken auf [56] und auch Berichte zu allergischen Reaktionen liegen vor [79]. Darüber hinaus existieren klinische Fallberichte, in denen Chlorhexidin 0,02%ig zu Schädigungen am Knorpel führten [91, 92]. Auch für 0,5%ige und 1%ige Lösungen wurde dies festgestellt, wobei von Rombouts et al. die Toxizität von 0,02%igen Präparaten nicht bestätigt werden konnte [92, 93].

Eine Inaktivierung von Chlorhexidin durch Blut und Plasma wurde durch Taylor et al. dementiert, zudem konnte eine gute bakterizide Wirkung von 0,05% Chlorhexidin gegenüber aus der Luft übertragener Keime dargelegt werden [90].

Weiterhin ergaben in vitro Studien an humanem Knorpel, dass die Exposition gesunden Knorpelgewebes mit 0,05% Chlorhexidin für 1 Minute zu keiner signifikanten Beeinträchtigung führte, wohingegen die gleichartige Behandlung bei osteoarthritisch verändertem Knorpel merkliche Schädigung hervorrief.

Nach einstündiger Exposition traten allerdings bei beiden Knorpeltypen deutliche Schäden auf.[94]

Eine andere Studie zeigte folgende Beobachtung: gegenüber Osteoblasten riefen sowohl Chlorhexidin (0,1%) als auch Polihexanid (0,04%) in vitro signifikante Schädigungen hervor. Dieses Ergebnis spiegelt die Zytotoxizität bei der zeitlichen Exposition wieder, bei der eine optimale bakterizide Wirkung erreicht wurde. Obwohl Polihexanid innerhalb der ersten 5 Minuten weniger Toxizität aufwies, benötigte es für seine volle antimikrobielle Wirkung mindestens 5 - 20 Minuten, im Gegensatz zu nur einer Minute bei Chlorhexidin.[95]

Auf der Grundlage bisheriger Erkenntnisse sollte die intraoperative Wundspülung mit Chlorhexidin, aufgrund fraglicher Toxizität auf Knorpel und/oder Knochengewebe, bei orthopädischen Operationen besser vermieden werden. Bei dem Antiseptikum Polihexanid stellt sich hier schon die Frage, ob aus zeitlichen Gründen die klinische Praktikabilität intraoperativer Wundspülungen überhaupt realistisch ist.

Polihexanid zeigte in 0,02%iger Konzentration bereits Erfolge bei der Primärversorgung kontaminierter traumatischer Wunden, bei der die postoperative Infektionsrate, im Vergleich zu Ringer-Lösung als Kontrolle, signifikant reduziert werden konnte [88]. Allerdings gibt es Berichte zu anaphylaktischen Reaktionen durch dieses Antiseptikum, die in der Verwandtschaft zu Chlorhexidin begründet sein könnten (Polihexanid=Polymerform von Chlorhexidin) [79].

Bisher wird Polihexanid aber hauptsächlich zur Spülung chronisch oder traumatisch infizierter Wunden empfohlen, wobei das Wirkspektrum im Bereich grampositiver und gramnegativer Bakterien angegeben ist. Die Anwendung auf hyalinem Knorpel wird allerdings abgelehnt.[86]

Zudem wurde bei Polihexanid und Präparaten wie Octenidin und silberhaltigen Antiseptika, im Gegensatz zu PVP-Iod, eine irreversible Zytotoxizität festgestellt. Polihexanid konnte dabei aber zumindest eine teilweise reversible Toxizität gegenüber Zellmembranen aufzeigen. Nähere Analysen in dieser

Studie ergaben, dass zellgebundenes Octenidin, im Gegensatz zu zellgebundenem Chlorhexidin, zumindest weiter mikrobiozid wirkt. [68, 70]

Das Antiseptikum Octenidin wird, zumindest für die Anwendung bei superfiziellen Hautinfekten, für sicher und effizient erachtet. Allergien oder Irritationen wurden in nur wenigen Fällen beobachtet [79]. Allerdings gibt es Berichte, in denen es durch unsachgemäße Handhabung bei Spülung tiefer Wunden zu schweren lokalen Nebenwirkungen kam [26, 28, 36]. Optimale antimikrobielle Wirkung wird, je nach Art der Keime, nach 30 Sekunden bis 5 Minuten erreicht [86], was einen Vorteil gegenüber Polihexanid darstellt. Auch das Wirkspektrum wird mit Pilzen und einigen Virusarten, neben grampositiven und gramnegativen Bakterien, als breiter berichtet [86].

Aufgrund fehlender, bzw. eher schlechter Erfahrungen von Polihexanid, respektive Octenidin als Wundspüllösung intraoperativer aseptischer Wunden, kann auch hier die Anwendung aktuell nicht empfohlen werden.

Außer den hier aufgeführten, existieren noch viele weitere seltener verwendete Antiseptika (siehe *Einleitung, Antiseptika zur Wundspülung*), die es sich möglicherweise lohnt weiter zu erforschen. Im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit können jedoch nur solche näher behandelt werden, die bereits in entsprechend relevanten Studien Anwendung fanden.

Bisher noch nicht erwähnte Antiseptika, wie Natriumhypochlorid und Mafenidacetat (=Sulfonamid) spielen, nach Erkenntnissen des Autors, medizinisch bisher zumindest eine Nebenrolle, sind aufgrund schlechter Wundheilungsergebnisse nach Wundspülungen, aber wohl eher abkömmlich in diesem Anwendungsgebiet [74]. Zumindest von Natriumhypochlorid ist aber bekannt, dass in-vitro durch entsprechende Konzentration (0,5%) bei fehlender Zytotoxizität noch ausreichend bakterizide Wirkung gegenüber *Staphylococcus aureus* erreichbar ist [77].

Silberhaltige Antiseptika, wie Silbersulfadiazin zeigte, zumindest im Tierversuch, eine beschleunigte Wundheilung aseptischer Wunden, die insgesamt mit PVP-Iod vergleichbar ist [74].

Jedoch liegt, laut einem Review von 2010, nur wenig Evidenz vor. Anscheinend hat Silbersulfadiazin eher keine Infektionsprophylaktische Wirkung und zeigt zumindest bei Verbrennungswunden eher wundheilungsverlangsamende Wirkung.[96]

Es ist offensichtlich, dass für eine klare Abwägung der vielen Antiseptika vor allem weitere klinische, fachbezogene Studien nötig sind, ohne die kein medizinischer Konsensus für endoprothetische Operationen in der Orthopädie gefunden werden kann.

5.3.4. Einfluss verschiedener Parameter auf die Wirkung von Antiseptika

Um eine klare Ursache-Wirkungsbeziehung von Antiseptika festzustellen, muss auch die Applikationsart berücksichtigt werden, die möglicherweise die jeweiligen Eigenschaften stark beeinflusst. Beispielsweise sei die Spülung nur mit dem Antiseptikum von tiefen Wunden ohne Abflussmöglichkeit genannt [27]. Im Gegensatz dazu steht die direkt nach Antiseptikainstillation durchgeführte Auswaschung des Antiseptikums mit isotonischer Kochsalzlösung, wie dies in den vier relevanten Studien praktiziert wurde [45-48]. Dabei muss geklärt werden, ob die Gewebeverträglichkeit des Antiseptikums auf den stattfindenden Kontakt an sich oder auf den zeitlichen Gewebekontakt zurück zu führen ist. Weitere Einflussfaktoren sind z.B. die Temperatur der Spülflüssigkeit, die die Wundheilung stark beeinflussen kann [97], sowie weitere Parameter, die bei der Anwendung eines Antiseptikums einen Einfluss auf die Entstehung einer Infektion haben könnten, wie die Konzentration der Lösung, Resorptionsverhalten und Spültechnik (z.B. zusätzliche mechanische Spülwirkung). Gerade bei Operationen mit Implantation von Fremdkörpern, ist zudem ein zentrales Augenmerk auf die potenzielle Bildung perimplantärer Biofilme zu legen, die im Gegensatz zu planktonischen Bakterien sehr viel resistenter gegenüber Pharmaka sein können (siehe *Einleitung, Pathophysiologie & Mikrobiologie*). Bei entsprechenden Studien sollten auch

solche Details berücksichtigt werden, um mögliche Fehlinterpretationen in Hinsicht auf die Übertragbarkeit zu vermeiden.

5.4. Ausblick

Das Erregerspektrum der in dieser systematischen Übersichtsarbeit untersuchten Studien zeigt, wie auch in anderen Studien bestätigt wird [18, 19], dass *Staphylococcus aureus* der häufigste Erreger bei postoperativen Infektionen ist. Davon wiederum wurde *MRSA* am häufigsten nachgewiesen. Dies lässt eindeutig die schon im dramatischen Maße fortgeschrittene Resistenzbildung erkennen. Es ist von immenser Bedeutung, neue Maßnahmen zu erforschen, mit denen diese Keime erfolgreich bekämpft werden können. Die Ergebnisse der Studien lassen jedenfalls einen positiven Trend erkennen, dass Antiseptika, wie die intraoperative Verwendung von PVP-Iod zur Wundspülung bei endoprothetischen Eingriffen in der Orthopädie, in jeglicher Hinsicht ein effektives Mittel zur Reduktion postoperativer Wundinfektionen und auch zur Bekämpfung resistenter Keime sein könnte. Auch in Hinsicht auf die Nebenwirkungen, lässt sich zumindest bei PVP-Iod, bisher kein negativer Effekt erkennen. Zudem zeigen die oben genannten Studien anderer Fachgebiete und In-vitro-Studien, dass PVP-Iod durchaus Anwendung in der operativen Medizin, im Fachbereich Orthopädie finden könnte, ohne die Gesundheit der Patienten zu kompromittieren. Hier ist eine Evaluation der verschiedenen einflussreichen Parameter, wie Konzentration (speziell Iodkonzentration als „freies“ Iod), optimale Mikrobiozidie und Expositionszeit nötig. Ein Kompromiss zwischen niedriger Toxizität und hoher Bakterizidie bei 0,35%iger PVP-Iod-Lösung mit anschließendem Ausspülen des PVP-Iods nach 3 Minuten Einwirkzeit, wie es auch bei Brown et al., Cheng et al. und Chang et al. angewandt wurde [45, 47, 48], ist anscheinend der richtige Mittelweg. Die nachgewiesene rasche antimikrobielle Wirkung ist dabei ein klarer Vorteil von PVP-Iod gegenüber anderen Antiseptika und versprechen eine effiziente klinische Anwendung. Dies gilt es nun in Studien durch Untersuchung unterschiedlicher Konzentrationen zu

perfektionieren, bzw. zu bestätigen, wenn sich die 0,35%ige Lösung nicht bereits als „die ideale Spülung“ herausstellt.

Bei einer solch geringen Anzahl von relevanten Studien bleiben allerdings viele Fehlerquellen bestehen, die eine abschließende evidenzbasierte Empfehlung nicht ohne Weiteres möglich machen. Dabei lässt der nicht zu unterschätzende qualitative Unterschied der Studien ein eindeutiges Urteil in dem speziellen Anwendungsgebiet der Endoprothetik nicht zu. Nur die Studie von Chang et al. [47] kann mit geringem Risiko als fundiert angesehen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien geben jedenfalls Hoffnung und rechtfertigen weiterführende, hochwertige klinische Studien, zumindest mit PVP-Iod-Lösungen, durch die eine Evidenz bereitgestellt werden könnte, die zukünftig postoperative Wundinfektionsraten bei orthopädischen endoprothetischen Operationen zu reduzieren vermag. Auch Langzeitstudien wären wünschenswert, um mögliche, insbesondere erst später eintretende Nebenwirkungen, wie Mutagenität und auch Spätinfektionen, besser beurteilen, bzw. erfassen zu können. Sicherlich wäre es darüber hinaus von Vorteil, auch andere Antiseptika in weiteren hochwertigen Studien zu untersuchen, um mögliche Alternativen zu PVP-Iod zu evaluieren und gegenüber zu stellen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die periprothetische Infektion nach endoprothetischen Operationen in der Orthopädie ist eine dramatische Komplikation, die nicht nur die Gesundheit des Patienten in hohem Maße kompromittiert und gefährdet, sondern auch in ökonomischer Hinsicht ein enormes Problem darstellt.

Zahlreiche prophylaktische Maßnahmen, wie z.B. aseptische Techniken, präoperative Hautantiseptik und perioperative Antibiotikaprophylaxe tragen zur postoperativen Infektionsreduktion bei. Die Infektionsraten bewegen sich aber weiterhin zwischen 0,3% und 4,97%, je nach Implantatlokalisierung. Hinzu kommt das Auftreten multiresistenter Erreger, die eine erfolgreiche Behandlung mit Antibiotika stark erschweren oder sogar unmöglich machen. Weltweit

zeichnet sich ein drastischer Anstieg von resistenten Erregern ab, die in Zukunft bisher wirksame Antibiotika womöglich gänzlich nutzlos werden lassen könnten. In Hinsicht auf amerikanische Studien, die den Bedarf an orthopädischer Endoprothetik hochgerechnet haben, ist bis 2030 allein in den USA eine nahezu Versiebenfachung von totaler Knieendoprothetik zu erwarten. Dies würde die Infektionsproblematik enorm verschärfen, wenn bis dahin keine neuen, wirksameren Prophylaxemaßnahmen zum Einsatz kämen.

Es ist dringend notwendig alternative Substanzen zu erforschen, die vor allem bei aseptischen Operationen gute Wirksamkeit und Verträglichkeit vereinen, ohne Resistenzen zu fördern und somit postoperative Infektionen weiter zu senken oder zu verhindern. Studien mit Antiseptika, wie PVP-Iod, konnten bereits positive Ergebnisse liefern, die ein Lichtblick in der vorliegenden Problematik darstellen. Der Mangel an relevanten, hochwertigen Studien auf diesem Themengebiet lassen eine allgemeingültige klinische Empfehlung allerdings nur mit Vorsicht zu. Die intraoperative Wundspülung mit PVP-Iod als 0,35%ige Lösung und anschließendem Nachspülen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung, kann zumindest bei Wirbelsäulenoperationen mit Instrumentierung als sinnvolle Infektionsprophylaxe angesehen werden. Die Resultate dieser Übersichtsarbeit rechtfertigen zudem weitere hochwertige Studien mit PVP-Iod, die nötig sind, um die bisherigen positiven Ergebnisse zu verifizieren und die letztendlich zu einer medizinischen Evidenz für endoprothetische Operationen in der Orthopädie führen könnten. Aber auch alternative Antiseptika sollten weiter erforscht werden, um bei speziellen Problematiken auf möglichst viele Alternativen zurückgreifen zu können.

6.1. *Interessenkonflikt*

Der Autor versichert, dass bei der Erstellung dieser Dissertation kein Interessenkonflikt bestand.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Little, C.P., A.J. Graham, and A.J. Carr, *Total elbow arthroplasty: a systematic review of the literature in the English language until the end of 2003*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(4): p. 437-44.
2. Choong, P.F., et al., *Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampinbased regimen*. Acta Orthop, 2007. **78**(6): p. 755-65.
3. Peersman, G., et al., *Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements*. Clin Orthop Relat Res, 2001(392): p. 15-23.
4. Phillips, J.E., et al., *The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey*. J Bone Joint Surg Br, 2006. **88**(7): p. 943-8.
5. Pulido, L., et al., *Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(7): p. 1710-5.
6. Patientensicherheit, H.I.f.Q. *BQS-Bundesauswertung: Hüft-Endoprothesen-Erstimplantation*. 2008 28.02.2014]; Available from: http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/hueft_endo_erst.
7. Patientensicherheit, H.I.f.Q. *BQS-Bundesauswertung: Knie-Totalendoprothesen-Erstimplantation*. 2008 28.02.2014]; Available from: http://www.bqs-outcome.de/2008/ergebnisse/leistungsbereiche/knie_tep_erst.
8. Ridgeway, S., et al., *Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(6): p. 844-50.
9. Ishii, M., et al., *Postoperative deep surgical-site infection after instrumented spinal surgery: a multicenter study*. Global Spine J, 2013. **3**(2): p. 95-102.
10. Picada, R., et al., *Postoperative deep wound infection in adults after posterior lumbosacral spine fusion with instrumentation: incidence and management*. J Spinal Disord, 2000. **13**(1): p. 42-5.

11. Darouiche Rabih, O., C. Mosier Michael, and J. Voigt *Antibiotics and antiseptics for preventing infection in people receiving primary total joint prostheses*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD010363.
12. Saccente, *Periprosthetic Joint Infections: a review for clinicians*. Infectious Diseases in Clinical Practice, 1998. **7**: p. 431-441.
13. Kurtz, S.M., et al., *Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States*. J Arthroplasty, 2008. **23**(7): p. 984-91.
14. Fisman, D.N., et al., *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(3): p. 419-30.
15. McGarry, S.A., et al., *Surgical-site infection due to Staphylococcus aureus among elderly patients: mortality, duration of hospitalization, and cost*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004. **25**(6): p. 461-7.
16. Bozic, K.J., et al., *The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(1): p. 45-51.
17. Kurtz, S., et al., *Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(4): p. 780-5.
18. (NNIS), N.N.I.S., *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004*. Am J Infect Control, 2004. **32**(8): p. 470-85.
19. Emori, T.G. and R.P. Gaynes, *An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory*. Clin Microbiol Rev, 1993. **6**(4): p. 428-42.
20. (WHO), W.H.O., *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. 2014, WHO: www.who.int. p. 1 - 257.
21. (WHO), W.H.O., *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*. 2014: www.who.int. p. 19-21.
22. Kinzl, L., F. Gebhard, and P. Keppler, *[Total knee arthroplasty--navigation as the standard]*. Chirurg, 2004. **75**(10): p. 976-81.
23. Darouiche, R.O., *Treatment of infections associated with surgical implants*. N Engl J Med, 2004. **350**(14): p. 1422-9.

24. Costerton, J.W., P.S. Stewart, and E.P. Greenberg, *Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections*. Science, 1999. **284**(5418): p. 1318-22.
25. Donlan, R.M. and J.W. Costerton, *Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms*. Clin Microbiol Rev, 2002. **15**(2): p. 167-93.
26. Högele, A.M.G., S. ; Körner, M. ; Mayr, D. ; Kernt, B. ; Kanz, K.-G., *Fettgewebsnekrosen nach Wundspülung mit Octenisept®. Fat tissue necrosis after wound cleaning with Octenisept* Notfall + Rettungsmedizin 2011. **14**(7).
27. Högele, A.M.N., J. , *Wundverschluss nach Wundspülung mit Octenisept® ohne Abflussmöglichkeit. Wound closure after irrigation with octenisept® without possibility for drainage* . Der Unfallchirurg. **114**(1).
28. Hülsemann, W.H., R. , *Toxische Schäden nach Wundspülung mit Octenidin-haltigem Antiseptikum*. Obere Extremität 2011. **6**(1): p. 35.
29. Dire, D.J. and A.P. Welsh, *A comparison of wound irrigation solutions used in the emergency department*. Ann Emerg Med, 1990. **19**(6): p. 704-8.
30. Kammerlander, E., *Anwendungsnutzen und Verträglichkeit einer Wundspüllosung* Medical special 2004. **7**(2).
31. Koburger, T.M., Gerald ; Eisenbeiß, Werner ; Assadian, Ojan ; Kramer, Axel, *Mikrobiozide Wirksamkeit von Polihexanid* GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär, 2007. **2**(2): p. 44.
32. Protz, K., *Leitungswasser - ja oder nein? Aspekte der Wundspülung* Heilberufe 2009. **61**(7).
33. Kramer, A., et al, *Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik*. Zeitschrift für Wundheilung, 2004. **3**(2004): p. 110 - 120.
34. Kramer, A. and N.O. Hübner, *Wundspülung und Wundantiseptik*. Akt Dermatol, 2008. **34**(10): p. 392-395.
35. Roth, B., J. Müller, and H. Willenegger, *[Intraoperative wound irrigation with a new local antiseptic]*. Helvetica Chirurgica Acta, 1985. **52**(1): p. 61-65.

36. Schwab, N., et al., *Toxische Schäden nach Spülung mit Octenidin-haltigem Antiseptikum* Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie. 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie. Lübeck, 11.-13.10.2012. , 2012.
37. Aebi, B., C. Gerber, and R. Ganz, [*Prevention of infection in elective orthopedic interventions with special reference to alloplastic joint replacement*]. *Helv Chir Acta*, 1989. **56**(3): p. 387-97.
38. Bientz, M. and S. Gayet, [*General rules of infection prevention in organ transplantation, bone marrow transplantation and prosthetic surgery*]. *Agressologie*, 1992. **33 Spec No 2**: p. 73-6.
39. Ricciardi, B.F., et al., *Prevention of surgical site infection in total joint arthroplasty: an international tertiary care center survey*. *Hss j*, 2014. **10**(1): p. 45-51.
40. Slater, F., *Infection prevention and management in orthopedic surgery*. *Semin Perioper Nurs*, 1993. **2**(2): p. 108-15.
41. Knobben, B.A., et al., *Evaluation of measures to decrease intra-operative bacterial contamination in orthopaedic implant surgery*. *J Hosp Infect*, 2006. **62**(2): p. 174-80.
42. Merollini, K.M., H. Zheng, and N. Graves, *Most relevant strategies for preventing surgical site infection after total hip arthroplasty: guideline recommendations and expert opinion*. *Am J Infect Control*, 2013. **41**(3): p. 221-6.
43. Mangram, A.J., et al., *Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999. **20**(4): p. 250-78; quiz 279-80.
44. Oldhafer, K., et al, *Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut*. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 2007. **3**(2007): p. 377 - 393.
45. Brown, N.M., et al., *Dilute betadine lavage before closure for the prevention of acute postoperative deep periprosthetic joint infection*. *J Arthroplasty*, 2012. **27**(1): p. 27-30.

46. Olivieri, S., et al., *Prevention of post-operative infection in spine surgery by wound irrigation with a solution of povidone-iodine and hydrogen peroxide*. J Neurosurg Sci, 2011. **55**(2): p. 89-92.
47. Chang, F.Y., et al. *Can povidone-iodine solution be used safely in a spinal surgery?* European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society, 2006. **15**, 1005-14 DOI: 10.1007/s00586-005-0975-6.
48. Cheng, M.T., et al., *Efficacy of dilute betadine solution irrigation in the prevention of postoperative infection of spinal surgery*. Spine (Phila Pa 1976), 2005. **30**(15): p. 1689-93.
49. Glenny, A. and F. Song, *Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review*. Health Technol Assess, 1999. **3**(21): p. 1-57.
50. Borens, O., et al., *[Update on implant related infections in orthopaedic surgery. Diagnosis and treatment]*. Rev Med Suisse, 2009. **5**(230): p. 2563-8.
51. Chundamala, J. and J.G. Wright, *The efficacy and risks of using povidone-iodine irrigation to prevent surgical site infection: an evidence-based review*. Can J Surg, 2007. **50**(6): p. 473-81.
52. Strohecker, J., W.P. Piotrowski, and A. Lametschwandtner, *The intra-operative application of povidone-iodine in neurosurgery*. J Hosp Infect, 1985. **6 Suppl A**: p. 123-5.
53. Fleischer, W. and K. Reimer, *Povidone-iodine in antisepsis--state of the art*. Dermatology, 1997. **195 Suppl 2**: p. 3-9.
54. Reimer, K., et al., *Antimicrobial effectiveness of povidone-iodine and consequences for new application areas*. Dermatology, 2002. **204 Suppl 1**: p. 114-20.
55. Zamora, J.L., *Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions*. Am J Surg, 1986. **151**(3): p. 400-6.
56. Kawana, R., et al., *Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics*. Dermatology, 1997. **195 Suppl 2**: p. 29-35.

57. Lacey, R.W. and A. Catto, *Action of povidone-iodine against methicillin-sensitive and -resistant cultures of Staphylococcus aureus*. Postgrad Med J, 1993. **69 Suppl 3**: p. S78-83.
58. Kunisada, T., et al., *Investigation on the efficacy of povidone-iodine against antiseptic-resistant species*. Dermatology, 1997. **195 Suppl 2**: p. 14-8.
59. Reimer, K., et al., *[Molecular effects of a microbicidal substance on relevant microorganisms: electron microscopic and biochemical studies on povidone-iodine]*. Zentralbl Hyg Umweltmed, 1998. **200**(5-6): p. 423-34.
60. Berkelman, R.L., B.W. Holland, and R.L. Anderson, *Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions*. J Clin Microbiol, 1982. **15**(4): p. 635-9.
61. Haley, C.E., et al., *Bactericidal activity of antiseptics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol, 1985. **21**(6): p. 991-2.
62. Gottardi, W. and M. Puritscher, *[Germicidal experiments with aqueous PVP-iodine-containing disinfecting solutions: effect of the content of free iodine on the bactericidal action against Staphylococcus aureus]*. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B, 1986. **182**(4): p. 372-80.
63. Rackur, H., *New aspects of mechanism of action of povidone-iodine*. J Hosp Infect, 1985. **6 Suppl A**: p. 13-23.
64. McLure, A.R. and J. Gordon, *In-vitro evaluation of povidone-iodine and chlorhexidine against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect, 1992. **21**(4): p. 291-9.
65. Block, C., et al., *Evaluation of chlorhexidine and povidone iodine activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus faecalis using a surface test*. J Hosp Infect, 2000. **46**(2): p. 147-52.
66. Kaysinger, K.K., et al., *Toxic effects of wound irrigation solutions on cultured tibiae and osteoblasts*. J Orthop Trauma, 1995. **9**(4): p. 303-11.
67. Kramer, A., et al., *New aspects of the tolerance of the antiseptic povidone-iodine in different ex vivo models*. Dermatology, 2002. **204 Suppl 1**: p. 86-91.

68. Müller, G. and A. Kramer, *Comparative study of in vitro cytotoxicity of povidone-iodine in solution, in ointment or in a liposomal formulation (Repithel) and selected antiseptics*. *Dermatology*, 2006. **212 Suppl 1**: p. 91-3.
69. Kallenberger, A., *[Experimental studies on tissue compatibility of disinfectant solutions]*. *Aktuelle Probl Chir Orthop*, 1979(12): p. 87-96.
70. Müller, G., *Revitalisierung von Säugerzellen nach Einwirkung von Antiseptika* *Revitalisation of mammalian cells exposed to antiseptics*. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*, 2007. **2**(2): p. Doc35.
71. Müller, G., D.N. Hai, and A. Kramer, *Lack of in vitro genotoxicity of povidone-iodine in solution, in ointment or in a liposomal formulation (Repithel)*. *Dermatology*, 2006. **212 Suppl 1**: p. 94-7.
72. König, B., et al., *Effects of Betaisodona on parameters of host defense*. *Dermatology*, 1997. **195 Suppl 2**: p. 42-8.
73. Moore, K., A. Thomas, and K.G. Harding, *Iodine released from the wound dressing Iodosorb modulates the secretion of cytokines by human macrophages responding to bacterial lipopolysaccharide*. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997. **29**(1): p. 163-71.
74. Kjolseth, D., et al., *Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization*. *J Am Coll Surg*, 1994. **179**(3): p. 305-12.
75. Fumal, I., et al., *The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof-of-concept study*. *Dermatology*, 2002. **204 Suppl 1**: p. 70-4.
76. Goldenheim, P.D., *An appraisal of povidone-iodine and wound healing*. *Postgrad Med J*, 1993. **69 Suppl 3**: p. S97-105.
77. Lineaweaver, W., et al., *Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials*. *Plast Reconstr Surg*, 1985. **75**(3): p. 394-6.
78. Pitten, F.A., H.P. Werner, and A. Kramer, *A standardized test to assess the impact of different organic challenges on the antimicrobial activity of antiseptics*. *J Hosp Infect*, 2003. **55**(2): p. 108-15.
79. Lachapelle, J.M., *A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics*. *Eur J Dermatol*, 2014. **24**(1): p. 3-9.

80. Labbé, G., et al., *Intoxication à l'iode après irrigations sous-cutanées de povidone iodée*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2003. **22**(1): p. 58-60.
81. Friederich, N. and W. Muller, [*Massive iodine absorption after joint irrigation-suction drainage with PVP-iodine (betadine)*]. Z Unfallchir Versicherungsmed, 1992. **85**(2): p. 74-80.
82. Ryan, M., Z. Al-Sammak, and D. Phelan, *Povidone-iodine mediastinal irrigation: a cause of acute renal failure*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1999. **13**(6): p. 729-31.
83. Pietsch, J. and J.L. Meakins, *Complications of povidone-iodine absorption in topically treated burn patients*. Lancet, 1976. **1**(7954): p. 280-2.
84. Niedner, R., *Cytotoxicity and sensitization of povidone-iodine and other frequently used anti-infective agents*. Dermatology, 1997. **195 Suppl 2**: p. 89-92.
85. Block, S.S., *Peroxygen compounds.*, in Block, S.S. (Hrsg.), *Disinfection, sterilization, and preservation.*, 1991, Philadelphia: Lea and Febiger. p. 167-181.
86. O. Jannasch, J.T., H. Lippert, *Aspekte der Wundspülung*. WundForum, 2009. **16**(3): p. 32.
87. Steinberg, D., et al., *Antibacterial synergistic effect of chlorhexidine and hydrogen peroxide against Streptococcus sobrinus, Streptococcus faecalis and Staphylococcus aureus*. J Oral Rehabil, 1999. **26**(2): p. 151-6.
88. Roth, B., Assadian, O., Wurmitzer, F., et al., *Wundinfektionen nach antiseptischer primärversorgung kontaminierter traumatischer Wunden mit Polihexanid, PVP-Iod bzw. Wasserstoffperoxid*. GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär, 2007. **2**(2).
89. Dauch, W.A., *Infection of the intervertebral space following conventional and microsurgical operation on the herniated lumbar intervertebral disc. A controlled clinical trial*. Acta Neurochir (Wien), 1986. **82**(1-2): p. 43-9.
90. Taylor, G.J., J.P. Leeming, and G.C. Bannister, *Effect of antiseptics, ultraviolet light and lavage on airborne bacteria in a model wound*. J Bone Joint Surg Br, 1993. **75**(5): p. 724-30.

91. van Huyssteen, A.L. and D.J. Bracey, *Chlorhexidine and chondrolysis in the knee*. J Bone Joint Surg Br, 1999. **81**(6): p. 995-6.
92. Douw, C.M., et al., *Clinical and pathological changes in the knee after accidental chlorhexidine irrigation during arthroscopy. Case reports and review of the literature*. J Bone Joint Surg Br, 1998. **80**(3): p. 437-40.
93. Rombouts, J.J., et al., *[Proper use of irrigation solutions in orthopedic surgery. Apropos of a case of chondrolysis due to chlorhexidine]*. Acta Orthop Belg, 1986. **52**(6): p. 685-702.
94. Best, A.J., M.F. Nixon, and G.J. Taylor, *Brief exposure of 0.05% chlorhexidine does not impair non-osteoarthritic human cartilage metabolism*. J Hosp Infect, 2007. **67**(1): p. 67-71.
95. Vörös, P., et al., *Human osteoblast damage after antiseptic treatment*. Int Orthop, 2014. **38**(1): p. 177-82.
96. Storm-Versloot, M.N., et al., *Topical silver for preventing wound infection*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. Cd006478.
97. Neander, K.-D.H., F. , *Einfluss der Temperatur der Spülflüssigkeit auf die Wundheilung* Zeitschrift für Wundheilung 2002. **7**(1): p. 9.
98. Kunz, R., *Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen*. 2009, Huber. p. 42-47.
99. Higgins, J., Altmann, DG, on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group (Editors) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. 2011; Available from: www.cochrane-handbook.org.
100. Wright, J.G., M.F. Swiontkowski, and J.D. Heckman, *Introducing levels of evidence to the journal*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-a**(1): p. 1-3.

8. ANHANG

8.1. Protokoll zur strukturierten Reviewfrage & Studienkriterien

Freie Frage:

Gibt es topische Antiseptika, die in Operationswunden prophylaktisch erfolgreich angewandt werden, um die Infektionsrate nach endoprothetischen Operationen in der Orthopädie zu senken oder Infektionen zu vermeiden?

Strukturierte Frage:

Population: - Patienten , bei denen endoprothetische Operationen durchgeführt werden, dazu gehören:

- Knieendoprothetik
- Hüftendoprothetik
- Schulterendoprothetik
- Sprunggelenkendoprothetik
- Bandscheibenendoprothetik

→ *verschiedene Operationsverfahren*

- ausschließlich Studien mit Menschen („humans“)
- ausschließlich erwachsene Patienten (18+)
- männliche und weibliche Patienten
- vergleichbare Patientengruppen in Bezug auf Alter und Infektionsrisiko
- gelenkprothetische Erstversorgung (keine Revisionen, aber Neuversorgung möglich)
- vergleichbares oder einheitliches Prothesenmaterial
- Risikopatienten, die eine erhöhte Infektionsgefahr aufweisen (z.B. Diabetes, Immunsupprimierte, Herzinsuffiziente, Anämien, Alkoholabusus, Mangelernährung, Nikotinabusus)
 - Interventions- und Kontrollgruppe müssen aber vergleichbares Risiko aufweisen
 - dadurch evtl. bessere Sichtbarkeit des Effekts einer Spülung

Ausschluss:

- Operationen anderer chirurgischer Fachgebiete
- Tierstudien

- Patienten unter 18 Jahren
- Revisionen
- Patienten, die bereits an einer periprothetischen Infektion leiden

Intervention: - peri-/intraoperativ-prophylaktische Wunddesinfektion zusätzlich zur Standardintervention

(bei allen Gruppen gleichartig durchgeführte Intervention und/oder Co-Intervention):

a) *verschiedene Arten von Desinfektionspräparaten/-spülungen, z.B.:*

- *Betaisodona /Povidon-Iod/ Povidone-Iodine/PVP-Iod*
- *Polihexanid*
- *Octenidindihydrochlorid/Octenidin*
- *Taurolidin*
- *Wasserstoffperoxid/H₂O₂/hydrogen peroxide*
- *Chlorhexidin*
- *Ethanol*
- *Chloramin T*
- *8-Chinolinol*
- *Quats*
- *Silbersulfadiazin*
- *Topical silver/silver sulphadiazine (SSD)*

- Vergleichsbehandlung (Möglichkeiten):

- a)** *ohne Desinfektionspräparat*
- b)** *Kontrollpräparat (z.B. NaCl-Spüllösung)*
- c)** *Vergleichsbehandlung mit Alternativpräparat*

- ausgeschlossene Interventionen:

- *Fehlende(r) Vergleich/Kontrolle*
- *Behandlung eines bereits bestehenden Infektes*
- *Präoperative Desinfektion (außer Standard)*
- *Postoperative Antibiotikagabe (neben der Standard-Intervention, länger als 24h), wenn diese Population nicht als eigene Gruppe betrachtet wird*
- *antibiotische Spüllösungen*
- *mechanische Spülungen, die kein antiinfektives Potential besitzen (nur als Vergleichsbehandlung)*

- UV-Bestrahlung

Endpunkt: 1) Primärer Endpunkt

- postoperative periprothetische Erstinfektion innerhalb 24 Monate:
 - a) Frühinfektion: 0 – 3 Monate
 - b) Verzögerter („low grade“) Infekt: 3 – 24 Monate
 - c) Spätinfektion > 24 Monate

(Infektklassifikation nach BORENS et al. [50])

 - *Nachweis durch anerkannte Methoden*
 - *der Untersuchungszeitraum sollte idealerweise zwischen 12 und 24 Monaten liegen, um einen Infekt nachzuweisen oder auszuschließen*
- keine periprothetische Infektion:
 - *Nachweis durch anerkannte Methoden*

2) Sekundärer Endpunkt:

- Nebenwirkungen:
 - Lokale Gewebeverträglichkeit
 - Materialverträglichkeit (Prothesenmaterial, Zemente, etc)
 - Systemische Verträglichkeit, inkl. allergischer Reaktionen, Übelkeit, etc. (was auch immer in den Studien berichtet wird)
 - Gelenkfunktion
 - Wundheilung / Regenerationszeit
 - Narbenbildung
 - Schmerzen
 - Lebensqualität
 - Mortalität

Ausschluss

- Endpunkte, die nicht auf einer postoperativen Erstinfektion oder Nebenwirkungen beruhen

Studiendesign: - experimentelle Studien

→ *Vergleichende Studie, in der der Untersucher die Teilnehmer unterschiedlichen Interventionen zuordnet*

- a)** kontrolliert, randomisiert (verdeckte Zuordnung: einfach-, doppel- oder dreifachblind)
- b)** ohne Randomisierung

- Beobachtungsstudien (= Kohortenstudien)

Parallele Gruppen (d.h. confounding by indication ist hier problematisch: Nur wenn die Patienten diese oder jene Eigenschaften besitzen, werden sie der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet)

- historische/retrospektive Kontrollgruppe

(d.h. hier bekommen zwar alle Patienten ab einem gewissen Zeitpunkt die "neue" Behandlung, aber die Vergleichsgruppe wurde in der Vergangenheit behandelt, und unterscheidet sich somit nicht nur durch die Behandlungsmethode)

- Fall-Kontroll-Studien

- ausgeschlossene Studien:
 - Fallserien (Case series)
 - Querschnittsstudien (Cross sectional studies)
 - Andere Studien ohne Kontrollgruppe

8.2. Suchstrategie

Pubmed

Suchschritt	Suchstrategie
#1	<p>Search endo prosthesis[tw] OR prosthesis[tw] OR joint prosthesis[tw] OR Implant*[tw] OR joint[tw] OR knee Prosthesis[tw] OR Hip prosthesis[tw] OR Finger Prosthesis[tw] OR Elbow Prosthesis[tw] OR Ankle Prosthesis[tw] OR disc Prosthesis[tw] OR artificial joint[tw] OR arthroplasty[tw] OR hemiarthroplasty[tw] OR replacement[tw] OR orthopedic surger*[tw] OR surgical procedures[tw] OR orthopedic procedures[tw] OR total disc replacement[tw]</p>
#2	<p>Search antisept*[tw] OR antimicrobi*[tw] OR antibact*[tw] OR surgic*[tw] OR surgery[tw] OR anti-infect*[tw] OR antiinfect*[tw] OR agents[tw] OR disinfect*[tw] OR microbiocides[tw] OR compound[tw] OR preparation[tw] OR orthop*[tw] OR therapeut*[tw] OR therapy[tw] OR intraoperat*[tw] OR perioperat*[tw] OR irrigat*[tw] OR lavage[tw] OR rins*[tw] OR solut*[tw] OR before wound closure[tw] OR before closure[tw] OR wound[tw] OR Betaisodona[tw] OR Betadine[tw] OR Povidone iodine[tw] OR Povidone-iodine[tw] OR Iodophor*[tw] OR Polihexanid[tw] OR Polyhexanide[tw] OR hydrogen peroxide[tw] OR chlorhexidine[tw] OR alcohol*[tw]</p>
#3	<p>Search (preventi* NEAR/5 infection)[tw] OR prophylax*[tw] OR (avoid* NEAR/5 infection)[tw] OR (avert* NEAR/5 infection)[tw] OR (preclu* NEAR/5 infection)[tw] OR precaution[tw] OR (nosocomial NEAR/5 infection)[tw] OR infecti*[tw] OR (postoperat* NEAR/5 infection)[tw] OR (post operat* NEAR/5 infection infection)[tw] OR periprosthetic infect*[tw] OR effica*[tw] OR reduct* infection[tw] OR reducing infect*[tw] OR surgic* site infection[tw] OR surgic* wound infection[tw]</p>
#4	<p>Search (Female[Mesh] OR Male [Mesh] OR Humans) AND (Prosthesis Implantation[Mesh] OR Prostheses and Implants[Mesh]OR Orthopedics[Mesh] OR Orthopedic Procedures[Mesh] OR Osteology[Mesh])</p>

#5	Search Anti-Infective Agents, Local/administration & dosage*[Mesh] OR Povidone-Iodine/administration & dosage*[Mesh] OR Wound Closure Techniques OR Therapeutic irrigation[Mesh] OR Disinfectants[Mesh] OR Anti-Infective Agents, Local[Mesh] OR Iodophors[Mesh] OR Surface-Active Agents [Pharmacological Action] OR Phenols[Mesh] OR Alcohols[Mesh] OR Biguanides[Mesh] OR Chlorobenzenes[Mesh] OR Virus Inactivation[Mesh] OR Anti-Infective Agents[Mesh] OR Povidone-Iodine[Mesh] OR Silver Proteins[Mesh] OR Silver Sulfadiazine[Mesh] OR Silver[Mesh] OR Sulfadiazine[Mesh] OR Oxidants [Pharmacological Action] OR Hydrogen Peroxide[Mesh] OR Vantocil [Supplementary Concept]
#6	Search Prosthesis-Related Infections/prevention & control*[Mesh] OR Acute Disease[Mesh] OR Surgical Wound Infection[Mesh] OR Postoperative Complications[Mesh] OR Infection Control Practitioners[Mesh] OR Biofilms[Mesh] OR Prosthesis-Related Infections[Mesh] OR Infection[Mesh] OR Treatment Outcome[Mesh] OR Risk Management[Mesh] OR "Wound Infection[Mesh] OR "Infection Control[Mesh] OR Cross Infection[Mesh] OR Infectious Disease Transmission, Professional-to-Patient[Mesh] OR Coinfection[Mesh] OR Asymptomatic Infections[Mesh] OR Bacterial Infections[Mesh] OR prevention and control [Subheading] OR Universal Precautions[Mesh]
#7	Search #1 AND 2# AND 3#
#8	Search #7 NOT medline[sb]
#9	Search #4 AND #5 AND #6
#10	Search #1 OR #4
#11	Search #2 OR #5
#12	Search #3 OR #6
#13	Search #10 AND #11 AND #12
#14	Search #10 AND #11 AND #12 Filters: Humans
#15	Search #14 AND (irrigat* OR rins* OR lavag* OR wound OR disinfect* OR anti-infect* OR antiinfect* OR antisept* OR anti-sept* OR antimicrobi* OR perioperat* OR intraoperat* OR wound clos* OR wound closure tecni*) Filters: Humans

#16	Search #15 AND (postoperative infect* OR infect* OR wound infect* OR periprosthet* infect* OR surg* site infect* OR surg* infect*) Filters: Humans
#17	Search #13 AND (irrigat* OR rins* OR lavag* OR wound OR disinfect* OR anti-infect* OR antiinfect* OR antisept* OR anti-sept* OR antimicrobi* OR perioperat* OR intraoperat* OR wound clos* OR wound closure tecni*) Filters: Humans
#18	Search #17 AND (postoperative infect* OR infect* OR wound infect* OR periprosthet* infect* OR surg* site infect* OR surg* infect*) Filters: Humans
#19	Search #18 AND (prosthet* OR periprost* OR orthoped* OR arthroplast* OR proste* OR replacement) Filters: Humans
#20	Search #19 AND (irrigat* OR rins* OR disinfect* OR lavag* OR clean*) Filters: Humans

Cochrane - Library

Suchschritt	Suchstrategie (hohe Sensitivität)
#1	endo prosthesis or prosthesis or joint prosthesis or Implant* or joint or knee Prosthesis or Hip prosthesis or Finger Prosthesis or Elbow Prosthesis or Ankle Prosthesis or disc Prosthesis or artificial joint or arthroplasty or hemiarthroplasty or replacement or orthopedic surger* or surgical procedures or orthopedic procedures or total disc replacement

#2	<p>antisept* or antimicrobi* or antibact* or surgic* or surgery or anti-infect* or antiinfect* or agents or disinfect* or microbiocides or compound or preparation or orthop* or therapeut* or therapy or intraoperat* or perioperat* or irrigat* or lavage or rins* or solut* or wound clean* or before wound closure or before closure or wound or Betaisodona or Betadine or Povidone iodine or Povidone-iodine or Iodophor* or Polihexanid or Polyhexanide or hydrogen peroxide or chlorhexidine or alcohol*</p>
#3	<p>preventi* or prophylax* or avoid* or avert* or preclu* or precaution or nosocomial or infecti* or postoperat* infection or periprosthetic infect* or effica* or reduct* infection or reducing infect* or surgic* site infection or surgic* wound infection</p>
#4	<p>#1 and #2 and #3</p>
#5	<p>#4 and (irrigat* or rins* or disinfect* or lavag* or clean* or antibact* or antibact* or antisept* or anti-sept*)</p>
#6	<p>#5 and (prosthet* or periprost* or orthoped* or arthroplast* or prothe* or replacement)</p>
#7	<p>#6 and (postoperative infect* or infect* or wound infect* or periprosthet* infect* or surg* site infect* or surg* infect*)</p>

Suchschritt	Suchstrategie (hohe Präzision)
#1	postoperative infect* or infect* or wound infect* or periprosthet* infect* or surg* site infect* or surg* infect*
#2	#1 and (prosthet* or periprost* or orthoped* or arthroplast* or prosthe* or replacement)
#3	#2 and (irrigat* or rins* or disinfect* or lavag* or clean*)

CCMED

Suchschritt	Suchstrategie (hohe Sensitivität)
#1	(orthop* OR prothet* OR endoproth*) AND (Antisept* OR Desinf* OR Antiinfekt*) AND (Wundantisept* OR Wundspül* OR Spül*)

Suchschritt	Suchstrategie (hohe Präzision)
#1	Wundspülung

8.3. Ausgeschlossene Studien nach Volltext-screening

Die Tabelle enthält nur die ausgeschlossenen Studien und studienähnliche Referenzen. Einfache Berichte oder Zeitschriftenartikel ohne Studiencharakter wurden hier nicht mit aufgenommen.

Studie	Ausschlussgrund
Chandanwale, A., et al. (2008). "Comparative evaluation of human placental extract for its healing potential in surgical wounds after orthopaedic surgery: an open, randomised, comparative study." <u>J Indian Med Assoc</u> 106 (6): 405-408.	– untersucht <u>postoperative</u> Wundapplikation von Antiseptikum und Plazentaextrakt
Douglas, P., et al. (2001). "Prevention of orthopaedic wound infections: a quality improvement project." <u>J Qual Clin Pract</u> 21 (4): 149-153.	– Review über Strategien zur Reduzierung postoperativer Infektionen – untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung
Geubbels, E. L., et al. (2004). "Promoting quality through surveillance of surgical site infections: five prevention success stories." <u>Am J Infect Control</u> 32 (7): 424-430.	– untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung
Moussa, F. W., et al. (1996). "Disinfecting agents for removing adherent bacteria from orthopaedic hardware." <u>Clin Orthop Relat Res</u> (329): 255-262.	– In-vitro-Studie
Parvizi, J., et al. (2013). "Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection." <u>Bone Joint J</u> 95-b (11): 1450-1452.	– Expertenbefragung – untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung
Swanson, S. A. (1978). "The state of the art in joint replacement. Part 3: Results, problems and trends." <u>J Med Eng Technol</u> 2 (1): 16-20.	– untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung
Vaisbrud, V., et al. (1999). "Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures." <u>Infect Control Hosp Epidemiol</u> 20 (9): 610-613.	– untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung
Watson, P. A., et al. (2012). "Institution of The Steiros Algorithm((R)) Outpatient Surgical Protocol reduced orthopedic surgical site infections (SSI) rates." <u>Iowa Orthop J</u> 32 : 116-119.	– untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung
Leslie, L. F., et al. (1995). "Wound cleansing by irrigation for implant surgery." <u>J Long Term Eff Med Implants</u> 5 (2): 111-128.	– untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung

Studie	Ausschlussgrund
Kapadia, B. H., et al. (2013). "Infection prevention methodologies for lower extremity total joint arthroplasty." <u>Expert Rev Med Devices</u> 10 (2): 215-224.	<ul style="list-style-type: none"> - Überblick über Methoden der Infektionsprävention - nur eine relevante Studie (Brown et al. [45]) zitiert, keine eigenen Ergebnisse oder Bewertung
Miller, W. E. and G. W. Counts (1975). "Orthopedic infections: A prospective study of 378 clean procedures." <u>South Med J</u> 68 (4): 386-391.	<ul style="list-style-type: none"> - untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung, nur Antibiotikaphylaxe
Blom, A. W., et al. (2004). "Infection after total knee arthroplasty." <u>J Bone Joint Surg Br</u> 86 (5): 688-691.	<ul style="list-style-type: none"> - aus der Studienbeschreibung geht nicht hervor, ob Antiseptikum (hier Chlorhexidin) als intraoperative Wundspülung oder nur als Hautantiseptikum angewandt wurde
Oestreicher, M. and P. Tschantz (1989) Prevention of infection of the operative site: Washing with an iodine derivative or saline. Prospective, randomized study in general surgery. <ORIGINAL> PREVENTION DE L'INFECTION DE LA PLAIE OPERATOIRE: LAVAGE PAR DERIVE IODE, OU NACL. ETUDE PROSPECTIVE ET RANDOMISEE EN CHIRURGIE GENERALE. <u>Helv Chir Acta</u> 56 , 133-137	<ul style="list-style-type: none"> - untersucht antiseptische Wundspülung bei allgemeiner Chirurgie und auch Orthopädie, aber keine Beschreibung von Endoprothetik/Implantaten
Darouiche Rabih, O., et al. (2013) Antibiotics and antiseptics for preventing infection in people receiving primary total joint prostheses. <u>Cochrane Database of Systematic Reviews</u> DOI: 10.1002/14651858.CD010363	<ul style="list-style-type: none"> - nur Protokoll für laufendes Review - untersucht präoperative Antibiotika, präoperative Hautantiseptik - intraoperative Wundspülung mit Antiseptika nicht beschrieben
Koburger, T. M., Gerald ; Eisenbeiß, Werner ; Assadian, Ojan ; Kramer, Axel (2007). "Mikrobiozide Wirksamkeit von Polihexanid " <u>GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär</u> 2 (2): 44.	<ul style="list-style-type: none"> - In-vitro-Studie
Seipp, H. M. H., S. ; Hack, A. ; Skowronsky, A. ; Hauri, A. (2005). "Wirksamkeit verschiedener Wundspüllösungen gegenüber Biofilmen." <u>Zeitschrift für Wundheilung</u> (4).	<ul style="list-style-type: none"> - In-vitro-Studie
Barr, L. L. (1978). "Prevention of wound infection by 2-minute lavage with Betadine solution." <u>J Am Osteopath Assoc</u> 77 (6): 442-444.	<ul style="list-style-type: none"> - nur gastrointestinale Chirurgie
Custer, J., et al. (1971). "Studies in the management of the contaminated wound. V. An assessment of the effectiveness of pHisoHex and Betadine surgical scrub solutions." <u>Am J Surg</u> 121 (5): 572-575.	<ul style="list-style-type: none"> - Tierversuch - keine Endoprothetik/Implantate

Studie	Ausschlussgrund
Edlich, R. F., et al. (1969). "Studies in management of the contaminated wound. 3. Assessment of the effectiveness of irrigation with antiseptic agents." <i>Am J Surg</i> 118 (1): 21-30.	<ul style="list-style-type: none"> - Tierversuch - keine Endoprothetik
Chundamala, J. and J. G. Wright (2007). "The efficacy and risks of using povidone-iodine irrigation to prevent surgical site infection: an evidence-based review." <i>Can J Surg</i> 50 (6): 473-481.	<ul style="list-style-type: none"> - Review über intraoperative PVP-Iod-Wundspülung in verschiedenen chirurgischen Fachbereichen - 2 relevante Studien in dieser Arbeit lediglich narrativ zusammengefasst, ohne Bewertung
Glenny, A. and F. Song, <i>Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review</i> . Health Technol Assess, 1999. 3 (21): p. 1-57.	<ul style="list-style-type: none"> - Review über Antibiotikaprophylaxe
Hedrick, T. L., et al. (2006). "Prevention of surgical site infections." <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> 4 (2): 223-233.	<ul style="list-style-type: none"> - Review über allgemeine postoperative Infektionsprophylaxe - untersucht keine Antiseptika zur intraoperativen Wundspülung
Strohecker, J., et al. (1985). "The intra-operative application of povidone-iodine in neurosurgery." <i>J Hosp Infect</i> 6 Suppl A : 123-125.	<ul style="list-style-type: none"> - nicht beschrieben, ob Patienten Implantate erhielten
van Huyssteen, A. L. and D. J. Bracey (1999). "Chlorhexidine and chondrolysis in the knee." <i>J Bone Joint Surg Br</i> 81 (6): 995-996.	<ul style="list-style-type: none"> - nur Fallbericht mit 3 Patienten, keine Vergleichsgruppe

8.4. Checkliste zur Bewertung der Studienqualität

Diese Checkliste wurde mit Hilfe des Fachbuches „systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen“ [98], des „Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions 2011“ [99] und eines Reviews des „Health Technology Assessment“ [49] entwickelt.

Allgemeine Qualitätsmerkmale

1. Randomisierungsverfahren

- erfolgte die Zuweisung zu den Interventionen durch Randomisierung?
Ja / Nein / Unklar

→ Adäquat

Die Versuchsleiter beschreiben einen zufälligen (unvorhersehbaren) Zuweisungsprozess, wie z.B. computergenerierte Zufallszahlen, Zufallszahlentabellen, Münzwurf, gemischte Karten oder Umschläge, Würfeln, Lose ziehen.

Sowohl beim statistischen Randomisierungsverfahren, als auch bei der logistischen Umsetzung der Randomisierung für die Zuordnung und Behandlung der Patienten wurde sichergestellt, dass involvierte Personen keine Kenntnis über die Zuteilungsfolge hatten.

→ Inadäquat

Die Versuchsleiter beschreiben eine nicht-randomisierte Komponente beim Zuweisungsprozess. Gewöhnlich beinhaltet die Beschreibung eine systematische, nicht-randomisierte Annäherung, z.B. Verwendung von alternierenden Methoden, Patientennummern, Geburtsdaten, Zuweisung basierend auf Datum (oder Tag) der Aufnahme oder Aufnahme Nummer des Krankenhauses bzw. der Klinik.

Andere nicht-randomisierte Annäherungen kommen deutlich weniger vor, als die oben genannten. Diese beinhalten meist Entscheidungen oder Methoden zur nicht-randomisierten Kategorisierung von Teilnehmern,

z.B. Zuweisung durch Entscheidung des Klinikers, Bevorzugung von Teilnehmern oder Methoden basierend auf Labortestergebnisse oder Verfügbarkeit der Behandlung.

Bewertung trifft auch zu, wenn Randomisierung aufgrund des Studiendesigns (z.B. retrospektiv) nicht anwendbar war.

Involvierte Personen hatten beim statistischen Randomisierungsverfahren oder der logistischen Umsetzung der Randomisierung für die Zuteilung und Behandlung der Patienten Kenntnis über die Zuteilungsfolge.

→ **unklar oder nicht angegeben**

Unzureichende Informationen über den Zuweisungsprozess, um eine Bewertung vornehmen zu können.

2. Verdeckte Therapiezuweisung

- wurde die Zuweisung ausreichend/adäquat verdeckt (= Methode des Treatment Allocation)?

Ja / Nein / Unklar

→ **Adäquat**

Teilnehmer und Versuchsleiter, die die Teilnehmer aufgenommen haben, konnten die Zuweisung nicht vorhersehen, da eine der folgenden oder äquivalente Methoden der verdeckten Zuweisung angewandt wurden: zentralisierte Echtzeitrandomisierung; Randomisierung über die Krankenhausapotheke in offenen Studien; Blockrandomisierung (BR) mit festen oder (besser) variablen Blocklängen; durchnummerierte Medikamenten-Behälter identischen Aussehens; durchnummerierte, undurchsichtige, versiegelte Umschläge; andere Vorgehensweisen, mit robuster Methodik, um auszuschließen, dass Ärzte, der Durchführende der Randomisierung und Patienten Kenntnis über die Zuordnungsfolge haben (= Herstellung der Strukturgleichheit, also Maßnahmen zur Randomisierung).

Sowohl beim statistischen Randomisierungsverfahren, als auch bei der logistischen Umsetzung der Randomisierung für die Zuordnung und Behandlung der Patienten wurde sichergestellt, dass involvierte Personen keine Kenntnis über die Zuteilungsfolge hatten.

→ **Inadäquat**

Die Teilnehmer oder Versuchsleiter, die die Teilnehmer aufgenommen haben, konnten die Zuweisung möglicherweise voraussehen und somit Selektionsbias verursachen, wie Zuweisungen basierend auf: Verwendung von alternierenden Methoden, Patientennummern, Geburtstagen oder Wochentagen, offenen Zufallszahlenlisten, Umschläge ohne angemessene Sicherheitsmaßnahmen (z.B. unversiegelte oder durchsichtige oder nicht durchnummerierte Umschläge) und andere eindeutig unverdeckte Prozeduren. Involvierte Personen hatten beim statistischen Randomisierungsverfahren oder der logistischen Umsetzung der Randomisierung für die Zuteilung und Behandlung der Patienten Kenntnis über die Zuteilungsfolge.

→ **Unklar oder nicht angegeben**

Unzureichende Informationen, um eine Bewertung vornehmen zu können. Das ist meist dann der Fall, wenn die Methode der Verdeckung nicht oder nicht ausreichend beschrieben ist, um eine definitive Bewertung abzugeben. Beispielsweise, wenn die Verwendung von Umschlägen beschrieben ist, aber nicht klar ist, ob diese durchnummeriert, versiegelt und undurchsichtig waren.

3. Verblindung

- Wurden die zugewiesenen Interventionen während der Studie angemessen geheim gehalten? (Einfache [Teilnehmer], zweifache [Teilnehmer+Arzt] oder dreifache Verblindung [Teilnehmer+Arzt+Untersucher d. Endpunkts/Statistiker])

- Wurden die Teilnehmer verblindet? *Ja / Nein / Unklar*
- Wurde der behandelnde Arzt verblindet? *Ja / Nein / Unklar*
- Wurde der Untersucher des Endpunktes verblindet? *Ja / Nein / Unklar*

→ **Adäquat:**

- Ärzte/Pflegepersonal etc. und Studienpatienten
- Einfachverblindung bei Studien, in denen eine doppelte Verblindung nicht möglich ist (z.B. Vergleich von OP-Methoden)

→ **Inadäquat**

- Ärzte/Pflegepersonal etc. oder Studienpatienten oder keine, wenn mind. eine doppelte Verblindung realisierbar gewesen wäre (zB. Vergleichsstudien von Medikamenten)

→ **Unklar oder nicht angegeben**

Unzureichende Informationen um eine Bewertung vornehmen zu können.

4. Beschreibung von Studienabbrüchen

- Wurden unvollständige Ergebnis-Daten angemessen beschrieben?
- Wurde die drop-out Rate angegeben und war diese akzeptabel (dh <20%)
- War der Drop-out im Gruppenvergleich homogen?
- War die Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die Drop-out-Rate akzeptabel?
(niedrigere Schwelle der Drop-out-Rate bei kürzerer Nachbeobachtungszeit)

- Wurden alle randomisierten Studienteilnehmer in der jeweiligen Gruppe zu denen sie zugeteilt wurden analysiert? (d. h. mit "Intention-To-Treat" (ITT) Analyse bzw. "Per-Protocol" (PP)-Analyse)

→ **Adäquat**

- Berücksichtigung aller Studienabbrecher und nicht zu Ende beobachteter Teilnehmer in der Analyse
- Angabe von Anzahl und Gründen in jeder Gruppe, Berücksichtigung inhomogen verteilter Drop-outs im Gruppenvergleich und Nachbeobachtungszeit
- ausreichende Beschreibung zur Durchführung einer Analyse nach dem ITT-Prinzip und/oder PP-Prinzip

→ **Inadäquat**

- ausschließliche Angabe der Anzahl in jeder Gruppe (ohne Begründung)
- unzureichende Beschreibung für eine Analyse nach dem ITT-Prinzip

→ **Unklar oder nicht angegeben**

Unzureichende Beschreibung von Studienabbrüchen oder -ausschlüssen, um eine Bewertung vornehmen zu können.

5. Wurde in der Studienplanung vorab eine Fallzahlschätzung durchgeführt?

Ja / Nein / Unklar

Eine Fallzahlschätzung hat den Zweck, dass vor der Durchführung einer Studie die notwendige Anzahl der Studienteilnehmer festgestellt werden

kann, die nötig ist, um einen zu quantifizierenden Effekt bezüglich eines zu definierenden Endpunktes einer untersuchten Intervention, im Vergleich zu einer Vergleichsintervention bzw. Kontrollintervention mit einer vorgegebenen Power als signifikant aufdecken zu können. Die Werte für die notwendige Annahme bezüglich der relativen oder absoluten Effekte die aufgedeckt werden sollen, können aus medizinischen Erwägungen, aus eigenen Erfahrungen oder aus retrospektiven Analysen bzw. kleinen Vorstudien stammen. Eine Studie ohne fundierte nachvollziehbare Fallzahlberechnung vorab, ist unethisch aus zwei möglichen Gründen: zum einen besteht die Möglichkeit, dass tatsächlich vorhandene relevante Effekte oder Risiken nicht als signifikant aufgedeckt werden können, da die notwendige Anzahl an Patienten nicht in die Studie eingeschlossen wurde und damit die Studie eine zu geringe Power zur Aufdeckung des Effektes hat. Die eingeschlossenen Patienten wurden einem nicht zu rechtfertigendem Risiko, bzw. einer nicht zu rechtfertigenden Belastung ausgesetzt. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass in eine Studie eine weit größere Anzahl von Patienten, bzw. Probanden eingeschlossen wird, als notwendig wäre, um einen für die Fragestellung relevanten Effekt mit hinreichend großer Power als signifikant aufdecken zu können. Neben dem fahrlässigen Umgang mit Ressourcen bestehen auch hier ethische Bedenken, da mehr Patienten, bzw. Probanden einem Risiko, bzw. einer Belastung ausgesetzt werden als notwendig. Die oben aufgeführten Argumente setzen jedoch unbedingt voraus, dass die notwendigen Annahmen, welche der Fallzahlberechnung zugrunde liegen, sorgfältig recherchiert und begründet sind. Außerdem sollte der Berechnung ein adäquates Studiendesign, sowie eine adäquate statistische Methode für die spätere Auswertung zugrunde gelegt werden.

6. Besteht das Risiko, dass die Studie durch wirtschaftliche oder andere Interessen beeinflusst wurde?

Ja (adäquat) / Nein (inadäquat) / Unklar

Angabe von Interessenskonflikten von Autoren einer Studie.

Spezifische Qualitätsmerkmale in Bezug auf die klinischen Merkmale der Reviewfrage

7. Waren die Gruppen zu Beginn der Studie, für die wichtigsten prognostischen Indikatoren ähnlich?

Ja (adäquat) / Nein (inadäquat) / Unklar

= Homogenität der Gruppen in Bezug auf das Infektionsrisiko

8. Wurden Co-Interventionen vermieden oder bei allen Gruppen gleichartig durchgeführt?

Ja (adäquat) / Nein (inadäquat) / Unklar

9. Wurde eine Placebo-Behandlung als Kontrolle durchgeführt?

Ja (adäquat) / Nein (inadäquat) / Unklar

Eine Placebo-Behandlung beinhaltet eine Kontrollintervention mit einer Wundspülung, die keine antiseptische Wirkung aufweist (z.B. physiol. NaCl-Lsg). Damit wird die Möglichkeit ausgeschlossen, dass der Endpunkt durch eine rein mechanische Spülwirkung oder andere Eigenschaften einer Flüssigkeit an sich (z.B. als Lösungs- oder Verdünnungsmittel), beeinflusst wird.

Bestenfalls sollte die Placebo-Anwendungsprozedur mit der Verum-Anwendungsprozedur übereinstimmen.

10. Wunddiagnostik

→ **Adäquat**

- spezifische Kriterien, die vorab festgelegt wurden und nicht nur auf einer klinischen Beurteilung beruhen, dazu gehören z.B.:
- Blutdiagnostik
- mikrobiologische Untersuchungen
- histologische Untersuchungen
- Definition von superfizieller und tiefer Wundinfektion

→ **Inadäquat**

- unspezifische Kriterien, die nur auf einer klinischen Beurteilung beruhen

→ **unklar oder nicht angegeben**

11. Klassifizierung der Wundinfektion

→ **Adäquat**

bei einer der folgenden Aussagen:

- oberflächliche und tiefe Wundinfektionen wurden als Endpunkt unterschieden
- oberflächliche oder tiefe Wundinfektionen wurden als Endpunkt berücksichtigt und eindeutig als solche beschrieben

→ **Inadäquat**

- keine Unterscheidung zwischen oberflächlicher und tiefer Wundinfektion

12. Nachbeobachtungszeitraum

Nachbeobachtungszeitraum 12 - 24 Monate postoperativ zur

Feststellung von Früh- und verzögerten Infektionen

Ja / Nein / Unklar

Infektklassifikation nach Borens et al. [50]:

- Frühinfektion: 0 – 3 Monate
- Verzögerter („low grade“) Infekt: 3 – 24 Monate
- Spätinfektion > 24 Monate

→ **Adäquat**

- Nachbeobachtung mind. 12 Monate zur Erfassung von Früh- und leicht verzögerten Infektionen, besser 24 Monate zur zusätzlichen Erfassung von stark verzögerten Infektionen

→ **Inadäquat**

- Nachbeobachtung weniger als 12 Monate

→ **unklar oder nicht angegeben**

8.5. Evidenzlevel-Klassifizierung

Für die Klassifizierung der Evidenzlevel, wurde eine, für die Zeitschrift *The Journal of Bone and Joint Surgery* entwickelte, standardisierte Einteilung von James G. Wright & Kollegen gewählt [100]. In der folgenden Tabelle ist allerdings nur der relevante Teil für therapeutische Studien extrahiert.

Therapeutische Studien - Untersuchung der Ergebnisse einer Behandlung	
Level I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Randomisierte kontrollierte Studie <ol style="list-style-type: none"> a) signifikanter Unterschied b) kein signifikanter Unterschied, aber enge Konfidenzintervalle 2. Systematische Übersichtsarbeit² von Level-I randomisiert kontrollierten Studien (Studien waren homogen)
Level II	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prospektive Kohorten-Studie³ 2. Randomisierte kontrollierte Studie schlechter Qualität (z.B. < 80% follow-up) 3. Systematische Übersichtsarbeit² <ol style="list-style-type: none"> a) Level-II Studien b) inhomogene Level-I Studien
Level III	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fall-Kontroll-Studie⁵ 2. Retrospektive Kohorten-Studie⁴ 3. Systematische Übersichtsarbeit² von Level-III Studien
Level IV	Fallserien (keine oder historische Kontrollgruppe)
Level V	Expertenmeinung
<ol style="list-style-type: none"> 1 Alle Patienten wurden zum selben Zeitpunkt ihrer Erkrankung während ihres Krankheitsverlaufs aufgenommen, mit >80% nachuntersuchter Patienten (follow-up). 2 Eine Studie mit Ergebnissen von zwei oder mehr vorangegangenen Studien. 3 Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die zur gleichen Zeit und im selben Institut behandelt wurden. 4 Die Studie wurde initiiert, nachdem die Behandlung bereits durchgeführt war. 5 Patienten mit einem bestimmten Endpunkt ("Fälle", z.B., mit einer fehlgeschlagenen totalen Arthroplastik), wurden verglichen mit solchen, die diesen Endpunkt nicht erfahren haben ("Kontrollen" mit, z.B. einer Arthroplastik, die erfolgreich war). 	

8.6. Studiendetails

Chang et al (2006, Taiwan)

Design: einfach verblindete, kontrolliert randomisierte Studie

Evidenzlevel I (siehe *Evidenzlevel-Klassifizierung*)

Patientencharakteristik & Definition von Infektion	Antiseptische Intervention	Ergebnisse
<p>Insgesamt 244 Wirbelsäulenoperationen mit instrumentierter lumbosacraler posterolateraler Fusion, wurden durchgeführt. Davon wurden 120 (mit 212 Fusionslevel) in der Interventionsgruppe (Gruppe 1) und 124 (mit 223 Fusionslevel) in der Kontrollgruppe (Gruppe 2) behandelt. In dieser Studie wurden in allen Fällen Implantate eingesetzt.</p> <p>M/F: 64/56 (Gruppe1); 59/65 (Gruppe 2) Ø-Alter: 67,1 (20-82) Jahre (Gruppe 1); 65,4 (22-89) Jahre (Gruppe 2)</p> <p>Definition von Wundinfektion:</p> <p>Superfizielle Infektion: – über lumbosacraler Faszie Tiefe Infektion: – unter lumbosacraler Faszie Frühinfektion – innerhalb 2 Wochen postoperativ Spätinfektion – später als 2 Wochen</p> <p>Alle <u>tiefen Infektionen</u> wurden durch eine Blutprobe und mikrobiologische Diagnostik bestätigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Blutsenkungsgeschwindigkeit – C-Reaktives Protein – positive mikrobiolog. Kulturen von Biopsie 	<p><u>Vor</u> Knochentransplantation und Instrumentierung (Implantatinserion): Gruppe 1 (Intervention): Durchtränkung der Operationswunde mit 0,35%iger PVP-Iod-Lsg für 3 Minuten. Anschließend Auspülung der Wunde mit 2000ml phys. NaCl-Lsg.</p> <p>Gruppe 2 (Kontrolle): Spülung der Wunde mit 2000ml phys. NaCl-Lsg.</p> <p>OPT: Standard, ohne "laminar flow", UV-Licht oder "body-exhaust suits"</p>	<p>Alle Patienten wurden analysiert (follow-up: 100%).</p> <p>Nachbeobachtung: Gruppe 1: 19,4 Monate Gruppe 2: 19,1 Monate</p> <p>Primärer Endpunkt (P=0,029) : Gruppe 1: <i>Tiefe Wundinfektion/ superfizielle Wundinfektion:</i> 0/120 (0%)</p> <p>Gruppe 2: <i>superfizielle Wundinfektion:</i> 0/124 (0%)</p> <p><i>Tiefe Wundinfektion:</i> 6/124 (4,8%)</p> <p>Sekundärer Endpunkt: kein signifikanter Unterschied beider Gruppen in Hinsicht auf Wirbelknochenfusion, Wundheilung und klinische Endpunkte (Schmerzen, Funktion, Gehvermögen)</p> <p>Wunddehiszenz bei 1 Patienten in Gruppe 1 und 2 Patienten in Gruppe 2.</p> <p>Kosten: n.a.</p>
<p>M / F: maskulin / feminin OPT: Typ des Operationssaals</p>	<p>AB: Antibiotika Ø: durchschnittlich n.a. : nicht angegeben</p>	

Cheng et al (2005, Taiwan)

Design: einfach verblindete, kontrolliert randomisierte Studie

Evidenzlevel I (siehe *Evidenzlevel-Klassifizierung*)

Patientencharakteristik & Definition von Infektion	Antiseptische Intervention	Ergebnisse
<p>Insgesamt 417 Wirbelsäulenoperationen wurden durchgeführt. Davon wurden 208 in der Interventionsgruppe (Gruppe 1) und 206 in der Kontrollgruppe (Gruppe 2) behandelt. Insgesamt 3 Patienten verstarben während der Studie und wurden ausgeschlossen. 5 verschiedene chir. Prozeduren, eine davon ohne Implantatindikation (differenzierende Anzahl unbekannt). Risikopatienten eingeschlossen.</p> <p>M/F: als nicht signifikant unterschiedlich angegeben (Anzahl n.a.).</p> <p>Ø-Alter: 64 Jahre (Gruppe 1); 61 Jahre (Gruppe 2)</p> <p>Wundinfektion folgendermaßen diagnostiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ungewöhnliche Schmerzen, Druckdolenz, Erythem, Induration, Fieber oder Wunddrainage wurden als verdächtig eingestuft • bei verdächtigen Patienten wurde eine Blut- und mikrobiologische Diagnostik durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> – Blutsenkungsgeschwindigkeit – C-Reaktives Protein – mikrobiolog. Kulturen vom Blut oder Operationssitus <p>(Kulturen wurden vom Blut oder Wundsekret durch aseptische Methoden gewonnen)</p> <p>Superfizielle Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anastomose und Naht der faszialen Schicht intakt, ohne Fistelbildung und ohne Pusdrainage von subfaszialen Schicht <p>Tiefe Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anastomose und Naht der faszialen Schicht weisen Defekte auf – Fistelbildung – Pusdrainage von subfaszialer Schicht 	<p><u>Nach</u> Prozedur, wie Dekompression, Fixierung von Pedikelschrauben, Discectomie oder Tumorexzision:</p> <p>Gruppe 1 (Intervention): Durchtränkung der Operationswunde mit 0,35%iger PVP-Iod-Lsg für 3 Minuten. Anschließend Ausspülung der Wunde mit 2000ml phys. NaCl-Lsg.</p> <p>Gruppe 2 (Kontrolle): Spülung der Wunde mit 2000ml phys. NaCl-Lsg.</p> <p>Dekortikation und autogene Knochentransplantation wurde <u>nach</u> der kompletten Spülprozedur durchgeführt (aber unklar, ob in beiden Gruppen und bei allen Patienten gleichermaßen praktiziert).</p> <p>OPT: Standard, ohne „laminar flow“, UV-Licht oder Isolationsanzüge</p>	<p>3 Patienten verstarben während der Nachbeobachtungszeit und wurden ausgeschlossen (follow-up: 414 von 417 = 99,3%)</p> <p>Nachbeobachtung (mind. 6 Monate):</p> <p>Primärer Endpunkt: ($P=0,0072$)</p> <p>Gruppe 1: Tiefe Wundinfektion/ superfizielle Wundinfektion: 0/208 (0%)</p> <p>Gruppe 2: superfizielle Wundinfektion: 1/206 (0,5%)</p> <p>Tiefe Wundinfektion: 6/206 (2,9%)</p> <p>Insgesamt: 7/206 (3,4%)</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Kein signifikanter Effekt auf die Qualität der Wirbelkörperfusion oder zeitlichen Knochenheilungsverlauf festgestellt. Unerwünschte Reaktionen oder Allergien wurden ebenso nicht bemerkt.</p> <p>Kosten: n.a.</p>
<p>M / F: maskulin / feminin OPT: Typ des Operationssaals Lsg: Lösung</p>	<p>AB: Antibiotika Ø: durchschnittlich n.a. : nicht angegeben</p>	

Brown et al. (2012, USA)

Design: prospektive Kohortenstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe

Evidenzlevel II - III (siehe Evidenzlevel-Klassifizierung)

Patientencharakteristik & Definition von Infektion	Antiseptische Intervention	Ergebnisse
<p>Insgesamt 904 aufeinander folgende primäre THA und 1646 aufeinander folgende primäre TKA wurden durchgeführt.</p> <p>Davon 1852 (630 THA, 1232 TKA) als retrospektive <i>Kontrollgruppe (Gruppe 2)</i> von 2002 - 2008 und 688 (274 THA, 414 TKA) als prospektive <i>Interventionsgruppe (Gruppe 1)</i> von 2008 - 2010.</p> <p>M/F: 854 / 1686</p> <p>Ø-Alter: 63,6 Jahre</p> <p>Wundinfektion wurde definiert als ein Minimum von 2 Kulturen aus dem Gelenk, welche bakterielles Wachstum auf einem festen Medium aufwies oder wenn 2 von 3 der folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> wenigstens 1 positive Kultur, auf festem Medium wachsend bei chirurg. Exploration diagnostizierte starke Eiterung im Gelenk histopathologische Gewebeuntersuchung: durchschnittl. mehr als 10 polymorphkernige Zellen in den 5 zellstärksten Feldern 	<p>Gruppe 1 (Intervention): Durchtränkung der Wunde mit 500ml 0,35%iger PVP-Iod-Lsg (Betadine) für 3 min. Anschließend pulsierende Spülung der Wunde mit 1000ml physiol. NaCl-Lsg. Beides nach Implantation der Prothese. Vor endgültigem Wundverschluss wurde zusätzlich PVP-Iod auf die die Wunde umgebende Haut appliziert.</p> <p>Gruppe 2 (Kontrolle): Spülung der Wunde mit 1000ml isot. NaCl-Lsg vor Wundverschluss</p> <p><i>Allergikern wurde ein von der Standardprophylaxe abweichendes AB verabreicht. Bei Risikopatienten wurde, zusätzlich zur Standard-AB-Prophylaxe, AB-imprägnierter Zement verwendet.</i></p> <p><i>In Gruppe 1 und 2 wurden zudem in unterschiedlicher Häufigkeit Hybrid-Hüftprothesen implantiert, dessen Verteilung aber, wegen fehlerhafter Angaben, nicht nachvollziehbar ist (Prozentzahlen oder Aussagen vertauscht, jedoch als nicht signifikant angegeben).</i></p> <p><i>In Gruppe 2 wurde ein signifikant höheres Vorkommen von Hybrid-Knieprothesen (11%; 136/1232) im Gegensatz zu Gruppe 1 (0%) angegeben (P=<0,001).</i></p> <p>OPT: n.a.</p>	<p>Alle Patienten wurden untersucht. (100% follow-up)</p> <p>Tiefe Wundinfektion (bis 90 Tage nach OP):</p> <p>Primärer Endpunkt (P=0,04):</p> <p>Gruppe 1: 1/688 -13 Tage nach OP (THA/TKA n.a.)</p> <p>Gruppe 2: 18/1862 9/630 THA innerhalb Ø 26 (14-54)Tage 9/1232 TKA innerhalb Ø 28 (12-74) Tage</p> <p>Sekundärer Endpunkt: n.a.</p> <p>Kosten: 1,11\$/Packung Betadine (10% PVP-Iod) pro Anwendung</p>
<p>M / F: maskulin / feminin OPT: Typ des Operationssaals Lsg: Lösung THA: totale Hüftarthroplastik TKA: totale Kniearthroplastik</p> <p>Ø: durchschnittlich AB: Antibiotika n.a. : nicht angegeben</p>		

Ulivieri, S., et al. (2011, Italien)

Design: prospektive Kohortenstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe

Evidenzlevel II – III (siehe Evidenzlevel-Klassifizierung)

Patientencharakteristik & Definition von Infektion	Antiseptische Intervention	Ergebnisse
<p>Insgesamt 950 Wirbelsäulenoperationen wurden durchgeführt, wovon 460 als retrospektive Kontrollgruppe (Gruppe 2) in 2007 und 490 als Interventionsgruppe (Gruppe 1) in 2008 praktiziert wurden. Insgesamt 195 der 950 Patienten (20,5%) erhielten eine endoprothetische Wirbelstabilisierung. Patienten mit verletzter oder eröffneter Dura wurden von der Studie ausgeschlossen. Risikopatienten wurden registriert und mit eingeschlossen.</p> <p>M/F: n.a. Ø-Alter: n.a.</p> <p>Wundinfektion folgendermaßen diagnostiziert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. einsetzendes Fieber und ungewöhnliche Rückenschmerzen wurden als Infektion verdächtigt 2. verdächtige Patienten wurden einer Blutdiagnostik unterzogen: <ul style="list-style-type: none"> – Anzahl von Leukozyten – Blutsenkungsgeschwindigkeit – C-reaktives Protein – Mikrobiologische Kulturen 	<p>Gruppe 1 (Intervention): Vor Wundverschluss: "Auffüllen" der Operationswunde mit einer Lösung aus 6,25%iger PVP-Iod und 6,25% H₂O₂. Nach 1 Minute Einwirkzeit: ausgiebige Spülung mit physiol. NaCl-Lsg (Menge n.a.).</p> <p>(PVP-Iod-Anteil mit 6,15% angegeben, es sind aber 6,25%)</p> <p>Gruppe 2 (Kontrolle): Vermutlich alleinige Spülung mit unbestimmter Menge physiol. NaCl-Lsg vor Wundverschluss. Aber keine konkrete Angabe: Gruppe 2: "...irrigation with an aseptic solution... ." (Gruppe 1) "This was the only change made during the observed period."</p> <p>OPT: n.a.</p>	<p>Alle Patienten wurden untersucht. (100% follow-up)</p> <p>Tiefe Wundinfektion (min. 1 Monat nach OP):</p> <p>Primärer Endpunkt: (p= n.a.) Gruppe 1: 0/490 (0%) Gruppe 2: 4/460 (0,87%)</p> <p><i>Nachbeobachtungszeitraum nicht definiert.</i></p> <p>Keine gesonderte Angabe zu <i>Patienten mit Implantat-Insertion.</i></p> <p>Sekundärer Endpunkt: Bei keinem Patienten wurden <i>Nebenwirkungen</i> von der antiseptischen Lsg beobachtet.</p> <p>Kosten: n.a.</p>
<p>M / F: maskulin / feminin OPT: Typ des Operationssaals Lsg: Lösung</p>	<p>AB: Antibiotika Ø: durchschnittlich n.a. : nicht angegeben</p>	

Danksagung

Ein großer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Maximilian Rudert aus der Orthopädischen Klinik des König-Ludwig-Hauses, bei dem ich ausnahmslos eine kompetente, sowie sehr freundliche Betreuung und Unterstützung genossen habe.

Außerdem danke ich meinen Betreuern aus dem Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie, Herrn Dr. Uwe Malzahn und Herrn Dr. Martin Wagner, die mir stets mit fachlichen Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite standen. Auch Herrn Prof. Dr. Peter U. Heuschmann danke ich als Leiter des Institutes für klinische Epidemiologie und Biometrie, für die Unterstützung. Desweiteren danke ich der Fachreferentin für Medizin Frau Dr. Diana Klein und Frau Elisabeth Friedrich-Würstlein, für die außerordentliche und freundliche Hilfe bei der Literaturrecherche.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, Herr Dr. Manuel Muñoz und Frau Monika Muñoz, die mich während dieser Dissertation mehr als nur unterstützt haben und denen ich es zu einem großen Teil zu verdanken habe, dass ich es so weit geschafft habe.