

**Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh



**Effekt einer Reduzierung der perioperativen Antibiotikaphylaxe in der
Herzchirurgie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Hannah Menkel

Würzburg, Juli 2016

Referent: Prof. Dr. Rainer Leyh

Koreferent: PD Dr. Johannes Elias

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2016

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung:	1
1.1 Studienhypothese	3
2. Patienten und Methoden	4
2.1 Patienten	4
2.2 Methoden	5
2.2.1 Definitionen	7
2.2.1.1 Definition der Parameter des Erhebungsbogens	7
2.2.1.2 Definition der Subgruppen	12
2.2.2 Statistik	12
3. Ergebnisse	14
4. Diskussion	23
4.1 Diskussion der vorhandenen internationalen Literatur	25
4.1.1 Meta-Analysen	29
4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse	30
4.2.1 Subgruppenanalyse	33
4.3 Limitationen der Studie	35
5. Zusammenfassung	36
6. Literaturverzeichnis	37

1. Einleitung:

Seit über 30 Jahren ist die perioperative Antibiotikaphylaxe ein etabliertes Verfahren zur Prävention postoperativer Infektionen in der Chirurgie [1,2,3,7,39,45]. Postoperative Wundinfektionen, sogenannte Surgical Site Infections (SSI), gehören zu den häufigsten nosokomialen Infektionen [3,5,11]. Mit 24,7% zählen sie zu den Spitzenreitern, gefolgt von Harnwegsinfektionen mit 22,4%, unteren Atemwegsinfektionen mit 21,5% und der primären Sepsis mit 6% [5]. Die Gesamtprävalenz nosokomialer Infektionen in Deutschland betrug 2012 3,5%, für Universitätskliniken im Speziellen 6% [4,5]. In der Herzchirurgie liegt die Inzidenz oberflächlicher sternaler Wundinfektionen unterschiedlichen Studien zufolge zwischen 2% [6] und 6% [6,31], während die Inzidenz tiefer sternaler Wundheilungsstörungen, entsprechend einer Mediastinitis oder Osteomyelitis, zwischen 0,25% [6,10] und 4% [6,28,46] liegt, jedoch mit einer deutlich erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [6,10,25,28,31,46].

SSIs werden zum größten Teil durch bakterielle Erreger verursacht. Dabei stellt die physiologische Flora des Patienten das Hauptreservoir für Wundinfektionen dar, da sich diese auch bei konsequenter Antisepsis nicht vollständig eliminieren lässt [3]. Bedingt durch die Lokalisation des Operationsgebietes variiert das Erregerspektrum zum Teil stark zwischen den einzelnen chirurgischen Fachrichtungen. Aber auch andere Faktoren, wie zum Beispiel der Einsatz von Fremdkörpern, wie künstliche Herzklappen, beeinflussen das Erregerspektrum [3]. Die mit Abstand häufigsten Erreger in der Herzchirurgie sind daher Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus aureus*, gefolgt von *Staphylococcus epidermidis* [3,4,8,9,28].

Die perioperative Antibiotikaphylaxe ist definiert als „eine kurzfristige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor, bei Beginn oder spätestens während des operativen Eingriffs zur Vermeidung von postoperativen Wundkomplikationen“ [4].

Die Indikation zur perioperativen Antibiotikaphylaxe wird anhand der Wundklassifikation gestellt. Bei Patienten, deren Eingriffe als kontaminiert oder schmutzig klassifiziert wurden, ist eine perioperative Antibiotikaphylaxe in jedem Fall indiziert [4]. Zusätzlich spielen patienteneigene, prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren eine Rolle in der Indikationsstellung [4]. Das Robert Koch Institut (RKI) und die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) sprechen in diesem Zusammenhang keine expliziten Empfehlungen für eine perioperative Antibiotikaphylaxe bei bestimmten Risikofaktoren aus [3,4]. Laut den Empfehlungen der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. zur perioperativen Antibiotikaphylaxe ist „bei sauberen oder sauber-kontaminierten Eingriffen oder Wunden die Indikation abhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren zu prüfen“ [4]. Eine Ausnahme stellen Eingriffe mit Fremdkörperimplantation oder schwerwiegenden Infektkomplikationen dar. In diesen Fällen wird unabhängig von Risikofaktoren und auch bei aseptischen Eingriffen eine perioperative Antibiotikaphylaxe empfohlen [4].

Für die Effektivität der perioperativen Antibiotikaphylaxe sind drei Punkte ausschlaggebend: die Auswahl des für den Eingriff am besten geeigneten Antibiotikums (**I**), der richtige Zeitpunkt der Applikation (**II**) und die Dauer der Antibiotikaphylaxe (**III**) [4,6].

I: Die Wahl des am besten geeigneten Antibiotikums richtet sich nach dem zu erwartenden Keimpektrum [4]. Da bis zu 80% der Wundkomplikationen in der Herzchirurgie von *Staphylococcus spp.* verursacht werden [3,4,8,9,28], empfiehlt die Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. in diesem Fall den Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 1 oder 2 oder bei Allergien gegen Beta-Lactam-Antibiotika eine Antibiotikaphylaxe mit Vancomycin oder Teicoplanin [4].

II: Für die Wahl des optimalen Applikationszeitpunktes ist entscheidend, dass zum Zeitpunkt des Hautschnittes sowie während der gesamten Operationsdauer ein wirksamer Gewebsspiegel gewährleistet ist [3]. Das RKI empfiehlt hier die „Verabreichung in einem Zeitintervall von 2 Stunden bis spätestens 30 Minuten vor OP-Beginn.“ [3]

III: In den meisten chirurgischen Disziplinen stellt sich die Frage der Dauer der Antibiotikaprohylaxe nicht. Es herrscht Einstimmigkeit darüber, dass eine Prophylaxe 24 Stunden nicht überschreiten sollte [6,11,25]. Laut den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft ist „eine einmalige Gabe des Antibiotikums [...] bei einer Operationsdauer von unter zwei Stunden ausreichend.“ Wird diese Zeit überschritten, sollte eine erneute Applikation erfolgen [4]. Eine Antibiotikagabe über die Dauer des Eingriffs hinaus gilt nicht mehr als Prophylaxe, sondern als Therapie und kann in Einzelfällen bei anhaltend hohem Infektionsrisiko gerechtfertigt sein [4]. Im Gegensatz zu anderen chirurgischen Disziplinen herrscht in der Herzchirurgie noch immer Uneinigkeit über die Dauer einer adäquaten perioperativen Antibiotikaprohylaxe, da der durchschnittliche herzchirurgische Patient aufgrund diverser endogener und perioperativer Faktoren ein deutlich erhöhtes Risiko bezüglich postoperativer Infektionen aufweist [6]. Empfehlungen zur Dauer der perioperativen Antibiotikaprohylaxe für die Herzchirurgie im Speziellen sind uneinheitlich und vage [3,4,6,11-17,28] und reichen von einer Single-Shot-Applikation [12] bis hin zu einer Gabe über 72 Stunden [14] oder sogar bis zur Entfernung aller Drainagen bei Implantation künstlicher Herzklappen [12].

Allerdings rückt die Problematik der Resistenzentwicklung zunehmend in den Mittelpunkt. Die Inzidenz der resistenten Bakterienstämme hat in den letzten drei Jahrzehnten drastisch zugenommen [6]. Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass der übermäßige Gebrauch von Antibiotika die Hauptursache dieses Problems darstellt [6,26,29,39]. Infektionen mit resistenten Bakterienstämmen führen zu längeren Krankenhausaufenthalten, höherer Mortalität und höheren Kosten im Gesundheitssystem [6,26,39,46]. Daraus folgt, dass die Dauer der Antibiotikaprohylaxe so kurz wie möglich sein sollte.

1.1 Studienhypothese:

Die Reduktion der perioperativen Antibiotikaprohylaxe in der Herzchirurgie von sieben Infusionen mit jeweils 1,5 g Cefuroxim über 56 Stunden auf vier Infusionen mit jeweils 1,5 g Cefuroxim über 32 Stunden führt zu keiner Erhöhung postoperativer Infektionen.

2. Patienten und Methoden:

2.1 Patienten:

Am 01. Juni 2011 wurde die perioperative Antibiotikaphylaxe in der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg von sieben Infusionen mit jeweils 1,5 g Cefuroxim über 56 Stunden auf vier Infusionen mit jeweils 1,5 g Cefuroxim über 32 Stunden reduziert. Die Studie umfasst mit dem Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2011 genau ein Jahr. In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum eine Koronare Bypass-Operation, eine Aortenklappen-Operation oder kombinierte Bypass- und Aortenklappen-Eingriffe erhalten haben. Mit dem Stichtag der Reduktion der Antibiotikaphylaxe, dem 01. Juni 2011, wird das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 umfasst alle Patienten vor Umstellung der Antibiotikaphylaxe, die das 56-Stunden-Regime erhalten haben. Gruppe 2 umfasst alle Patienten nach der Umstellung, die das 32-Stunden-Regime erhalten haben.

Die Antibiotikaphylaxe mit Cefuroxim wurde bei allen Patienten, sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2, routinemäßig eine Stunde bis 30 Minuten vor Operationsbeginn im Rahmen der Einleitung verabreicht. Eine Änderung anderer prä-, intra- und postoperativer infektionsprophylaktischer Maßnahmen, wie Haarentfernung oder Antiseptik und Abdeckung des OP-Feldes, erfolgte nicht.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten mit präoperativ bestehenden Infektionen jeglicher Art, sowie alle Patienten mit postoperativen viralen Infektionen und Pilzinfektionen, da sich diese Infektionen nicht durch die Gabe einer perioperativen Antibiotikaphylaxe beeinflussen lassen. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten, die im genannten Zeitraum einen transarteriellen oder transapikalen Klappenersatz (TAVI) erhalten haben.

Ein Ethikvotum war nicht notwendig, da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive, pseudonymisierte Datenanalyse handelt.

2.2 Methoden:

Um eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu gewährleisten, wurden alle prä-, intra- und postoperativ relevanten Risikofaktoren hinsichtlich postoperativer Infektionen, sowie demographische Daten erhoben. Des Weiteren wurde, falls zutreffend, das Todesdatum erhoben. Als primäre Endpunkte wurden jeweils die postoperativ aufgetretenen Fälle von oberflächlichen und tiefen sternalen Wundinfektionen und Wundinfektionen des Beins an der Venenentnahmestelle bei Verwendung venöser Bypass-Grafts festgelegt. Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Sepsis wurden als sekundäre Endpunkte definiert [Tabelle 1].

Tab. 1 Erhebungsbogen

Patienteneigene Risikofaktoren	
Alter	Jahre
Geschlecht	Männlich/Weiblich
Größe	cm
Gewicht	kg
BMI	kg/m ²
Diabetes mellitus	Kein Diabetes/Orale Medikation/Insulin/Unbehandelt
pAVK	Ja/Nein
Lungenerkrankungen	Keine/COPD mit Dauermedikation/COPD ohne Dauermedikation/Andere Lungenerkrankungen
Kreatininwert	mg/dl
Dialyse	Ja/Nein
LVEF	> 50% / 30-50% / < 30%
Tabakabusus	Ja/Nein
Alkoholabusus	Ja/Nein
Präoperative Risikofaktoren	
Reanimation	Keine / vor ≤ 48 Std. / Vor ≤ 21 Tagen / vor > 21 Tagen
IABP	Ja/Nein
Beatmung	Ja/Nein
Schrittmacher- / Defibrillator-Implantation	Keinen/Schrittmacher/Defibrillator
Vor-OPs	Ja/Nein

Intraoperative Risikofaktoren	
Art des Eingriffs	Aortenklappenchirurgie/Koronarchirurgie
Dringlichkeit	Elektiv/Dringlich/Notfall/Reanimation(Ultima Ratio)
Wundkontaminationsklassifikation	Aseptisch/Bedingt aseptisch/Kontaminiert
Operatives Vorgehen	Mit HLM/Ohne HLM/Intraop. Umstieg auf HLM
OP-Zeit	min
Bypass-Zeit	min
Aortenabklemmzeit	min
Anzahl der Grafts	
Art der Grafts	IMA einseitig/IMA beidseitig/Andere
Postoperative Risikofaktoren	
Intensivdauer	Tage
Mobilisation	Nicht mobilisiert / 1. postop. Tag / 2. postop. Tag / 3. postop. Tag oder später
Reanimation	Ja/Nein
Myokardinfarkt	Ja/Nein
Low Cardiac Output	Nein/Konservativ therapiert/IABP/ Andere mechanische Kreislaufunterstützung
Respiratorische Insuffizienz	Nein/Forcierte Atemtherapie/Reintubation/Tracheotomie
Anzahl der EKs, TKs und FFPs	
Schrittmacher- / Defibrillator- Implantation	Keinen/Schrittmacher/Defibrillator
Postoperatives Delir	Nein/Flüchtig/ohne Therapie/Therapie relevant
Rethorakotomie	Nein/Blutung/Low Cardiac Output/Tamponade/Ischämie/ Infektion/Instabiles Sternum/Anderer Grund
Status am 30. postop. Tag	Patient lebt/Patient verstorben
Primäre Endpunkte	
SSWI	Ja/Nein
DSWI	Ja/Nein
Wundinfektion Bein	Ja/Nein
Sekundäre Endpunkte	
Harnwegsinfekt	Ja/Nein
Pneumonie	Ja/Nein
Sepsis	Ja/Nein

Alle Daten wurden retrospektiv gesammelt und entstammen größtenteils aus dem Qualitätsmanagement-System des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA). Die Erhebung der in AQUA erfassten Daten erfolgt nach Abschluss der Behandlung. Einige Daten, die nicht dem AQUA-System entnommen werden konnten, hierunter vor allem die Endpunkte, stammen aus den archivierten Patientenakten.

Der aktive Nachbeobachtungszeitraum postoperativer Infektionen, insbesondere hinsichtlich Wundinfektionen entspricht der individuellen Dauer des stationären Aufenthaltes. Hierfür wurde die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus nach Bypass-Operationen, Eingriffen an der Aortenklappe, sowie kombinierten Bypass- und Aortenklappeneingriffen bestimmt. Eine darüber hinausgehende aktive Erfassung postoperativer Infektionen erfolgte nicht. Jedoch wurden poststationär aufgetretene Infektionen bei Wiedereinweisung oder Meldung durch niedergelassene Ärzte passiv mit erfasst.

2.2.1 Definitionen:

Im Folgenden werden die für die vorliegende Dissertation relevanten Parameter des Erhebungsbogens sowie die Subgruppen definiert.

2.2.1.1 Definition der Parameter des Erhebungsbogens:

Alle als Endpunkte erhobenen Infektionen (Wundinfektionen, Pneumonie, Harnwegsinfektionen und Sepsis) wurden anhand klinischer Kriterien in Kombination mit einem mikrobiologischen Erregernachweis aus entweder Wundabstrichen, Trachealsekret, Bronchoalveolärer Lavage (BAL), Urin oder Blutkulturen diagnostiziert.

Die Diagnose einer **postoperativen Wundinfektion** richtet sich nach der Definition des Center of Disease Control and Prevention (CDC). Das CDC definiert eine postoperative Wundinfektion als eine Infektion der Inzisionsstelle oder des Operationsgebietes innerhalb von 30 Tagen nach der Operation oder innerhalb eines Jahres bei Fremdkörperimplantation und unterscheidet hierbei weiter in oberflächliche und tiefe Wundinfektionen sowie Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet. Eine oberflächliche

Wundinfektion ist definiert als eine Infektion der Inzisionsstelle, die nur Haut oder subkutanes Fettgewebe betrifft [4,32]. Hierzu zählt auch die Superficial Sternal Wound Infection (SSRI) in der Herzchirurgie, eine prästernale Infektion von Haut oder Subcutis ohne Beteiligung des Sternums. Eine tiefe Wundinfektion, entsprechend einer Deep Sternal Wound Infection (DSWI) in der Herzchirurgie, ist demnach definiert als eine tiefere, über die Subcutis hinaus reichende Infektion an der Inzisionsstelle mit Beteiligung von Faszien, Muskeln oder Knochen. Infektionen von Organen und Körperhöhlen werden dann als postoperative Wundinfektion klassifiziert, wenn sie im zeitlichen und örtlichen Zusammenhang mit der Operation, also in während der Operation eröffneten Körperhöhlen, auftreten [4,32]. Hierzu zählt auch die Mediastinitis, eine Entzündung des Mittelfells zwischen den beiden Lungenflügeln, die am meisten gefürchtete Komplikation der Herzchirurgie. Dabei muss in allen drei Fällen mindestens eines der in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien erfüllt sein. In dieser Studie wurden die Osteomyelitis und die Mediastinitis als DSWI klassifiziert und zusammengefasst.

Tab. 2 Definition der postoperativen Wundinfektionen nach dem CDC [4,32]

Oberflächliche Wundinfektion
<ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision • Kultureller Erregernachweis aus der oberflächlichen Inzision • Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz, lokalisierte Schwellung, Rötung, Überwärmung
Tiefe Wundinfektion
<ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus der Körperhöhle • Eines der nachfolgenden Symptome: Fieber >38°C, Schmerz • Abszess oder sonstige Zeichen einer Infektion, die tiefere Schichten betreffend, bei der klinischen, histopathologischen oder radiologischen Untersuchung
Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet
<ul style="list-style-type: none"> • Eitrige Sekretion aus einer Drainage • Kultureller Erregernachweis aus einem Organ oder einer Körperhöhle im Operationsgebiet • Abszess oder sonstige Zeichen einer Infektion des Organs oder der Körperhöhle im Operationsgebiet bei der klinischen, histopathologischen oder radiologischen Untersuchung

Die Diagnose der **Pneumonie** richtet sich nach der S-3 Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“ der Deutschen Gesellschaften für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Infektiologie, Hygiene und Mikrobiologie, Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie [34]. Eine Pneumonie ist eine „akut verlaufende Entzündung des Lungenparenchyms, die durch Infektionserreger ausgelöst wird“ [33]. Bei den im Rahmen dieser Studie diagnostizierten Pneumonien handelt es sich durchweg um nosokomiale Pneumonien, auch Hospital Acquired Pneumonia (HAP) genannt. Die HAP ist definiert als eine Pneumonie, die sich mindestens 48 Stunden nach Aufnahme während des Krankenhausaufenthaltes manifestiert [33,34]. Im Gegensatz zur Community Acquired Pneumonia (CAP) handelt es sich meist um eine polymikrobielle bakterielle Infektion [34]. Die häufigsten Erreger stellen gram negative Stäbchenbakterien, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* dar [34]. Um die Diagnose einer Pneumonie stellen zu können, müssen neben einem Hauptkriterium mindestens zwei Nebenkriterien erfüllt sein. Das Hauptkriterium, das zur Stellung der Diagnose Pneumonie erfüllt sein muss, ist ein im Röntgenbild oder CT neu aufgetretenes Infiltrat der Lunge. Nebenkriterien sind purulentes Sputum, Fieber über 38,5 °C, Leukozytose oder Leukopenie, typischer Auskultationsbefund und Erregernachweis im Sputum oder Bronchialsekret [33,34].

Die **Harnwegsinfektion (HWI)** ist definiert als eine bakterielle Entzündung der ableitenden Harnwege, ausgenommen der Urethra [33,36]. Die Diagnose wird nach der S-3 Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten“ der Deutschen Gesellschaften für Urologie, Allgemein- und Familienmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe, Hygiene und Mikrobiologie, Infektiologie, Nephrologie und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie [36], bei entsprechenden Beschwerden (Dysurie, Pollakisurie, imperativer Harndrang), anhand einer quantitativen Urinkultur gestellt. Bei einer Anzahl von mindestens 100 000 Colony Forming Units (CFU)/ml Urin bzw. bei mindestens 1000 CFU/ml Urin bei steriler suprapubischer Harnblasenpunktion gilt die Diagnose als gesichert [33,36].

Die Diagnose der **Sepsis** richtet sich nach der Leitlinie „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin [37]. Die Sepsis ist eine schwerwiegende, oft lebensbedrohliche Infektkomplikation mit systemischen

Entzündungszeichen. Sie ist definiert als ein Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) mit infektiöser Ursache. Ein SIRS liegt vor, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind: Fieber über 38 °C oder Hypothermie unter 36 °C, Leukopenie oder Leukozytose, Tachykardie über 90/min und Tachypnoe über 20/min in Ruhe. Der Erregernachweis erfolgt, bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis, durch sterile Entnahme von jeweils mindestens zwei aeroben und anaeroben Blutkulturen aus verschiedenen Punktionsstellen vor Beginn der antimikrobiellen Therapie oder bei bereits begonnener antimikrobieller Therapie unmittelbar vor der nächsten Gabe des Antibiotikums [33,37].

Der **Body Mass Index (BMI)** wurde anhand der bei Aufnahme der Patienten erhobenen Körpergröße und dem Gewicht errechnet und wird zur Gradeinteilung der Adipositas verwendet. Der BMI errechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (m). Normalgewicht liegt bei einem BMI-Wert von 18,5 bis 24,9 kg/m² vor. Ab einem Wert von 30 kg/m² spricht man von Adipositas. Diese lässt sich in mehrere Grade einteilen [33].

Die Einteilung in saubere, sauber-kontaminierte, kontaminierte und schmutzige Wunden richtet sich nach der **traditionellen Wundklassifikation** [Tabelle 3] und dient der Abschätzung des Infektionsrisikos [4].

Tab. 3 Traditionelle Wundklassifikation [4]

Sauber
Atraumatische Operationstechnik / Operationen im nicht entzündlichen Operationsgebiet / Respirations-, Digestions- und Urogenitaltrakt nicht eröffnet / Primärer Wundverschluss
Sauber-kontaminiert
Kleinere intraoperative technische Fehler / Eingriffe im Gastrointestinal-, Respirations- oder Urogenitaltrakt ohne signifikante Kontamination / Keine Drainagen
Kontaminiert
Intraoperative technische Fehler / Offene frische Wunde / Purulente akute Entzündung im Operationsgebiet / Eröffnung des infizierten Urogenital- oder Respirationstrakts / Darmeröffnung mit massivem Austritt von Stuhl / Traumatische Wunden
Schmutzig
Akute bakterielle Infektionen ohne sichtbaren Eiter / Eröffnung von Abszessen und Eiteransammlungen / Wunden mit devitalisiertem Gewebe / Fremdkörperentfernungen / Kontamination mit Fäzes / Traumatischer Eingriff

Das **Acute Low Cardiac Output Syndrom (LCOS)** ist definiert als akut einsetzende Verringerung des Herzminutenvolumens bedingt durch eine Verschlechterung der Ventrikelfunktion. Die Ventrikelfunktion lässt sich echokardiographisch anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) abschätzen. Werte von $\geq 55\%$ gelten als normwertig, 45-54% als leichtgradig, 30-44% als mittelgradig und $< 30\%$ als hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion [33,35].

Die **Respiratorische Insuffizienz** ist, im Rahmen dieser Studie, definiert als Notwendigkeit der invasiven (Reintubation oder Tracheotomie) oder nicht-invasiven (forcierte Atemtherapie mittels CPAP oder High-Flow) Beatmung nach primärer Extubation.

Das **postoperative Delirium**, auch Durchgangssyndrom oder Psychosyndrom genannt, ist eine spezielle akut auftretende Form des Deliriums, welches nach einem operativen Eingriff, besonders bei Intensivpatienten auftritt und sich innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen zurückbildet. Betroffen sind vor allem ältere Menschen. Symptome können Denkstörungen, Gedächtnisstörungen, Halluzinationen, Antriebsarmut, aber auch Unruhe und Schlafstörungen sein, bis hin zu Verwirrheitszuständen mit zeitlicher wie räumlicher Desorientierung. Das postoperative Delir ist mit einer erhöhten Komplikationsrate und Mortalität assoziiert [38]. In dieser Studie wurden ein transientes, nicht therapiebedürftiges und ein therapiebedürftiges Delir unterschieden.

Das **postoperative Delirium**, auch Durchgangssyndrom oder Psychosyndrom genannt, ist eine spezielle akut auftretende Form des Deliriums, welches nach einem operativen Eingriff, besonders bei Intensivpatienten auftritt und sich innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen zurückbildet. Betroffen sind vor allem ältere Menschen. Symptome können Denkstörungen, Gedächtnisstörungen, Halluzinationen, Antriebsarmut, aber auch Unruhe und Schlafstörungen sein, bis hin zu Verwirrheitszuständen mit zeitlicher wie räumlicher Desorientierung. Das postoperative Delir ist mit einer erhöhten Komplikationsrate und Mortalität assoziiert [38]. In dieser Studie wurden ein transientes, nicht therapiebedürftiges und ein therapiebedürftiges Delir unterschieden.

Vorbestehende Nebendiagnosen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wurden aus den Arztbriefen der zuweisenden Kliniken übernommen.

2.2.1.2 Definition der Subgruppen:

Des Weiteren wurden Subgruppen definiert, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko zu erwarten ist, wie zum Beispiel die Subgruppe der über 80-Jährigen, Patienten mit einem BMI über 30 kg/m², einer OP-Zeit über 240 Minuten oder einer Liegedauer auf Intensivstation von über 3 Tagen. Unter dem Punkt Gesamttransfusionen wurden alle Erythrozytenkonzentrate (EKs), Thrombozytenkonzentrate (TKs) und Frischplasma (FFPs), die ein Patient erhalten hatte, zusammengefasst [Tabelle 4]. Die Definition der Risikogruppen orientiert sich dabei an den bereits bekannten Risikofaktoren postoperativer Wundheilungsstörungen und Infektionen [3,4,8,10,46].

Tab. 4 Definition der Risikosubgruppen

Risikogruppen	
<ul style="list-style-type: none">• Geschlecht: Weiblich• Alter \geq 80 Jahre• BMI \geq 30 kg/m²• Diabetes mellitus• Alkoholabusus• Tabakabusus• Präoperativ beatmet• Reanimation innerhalb der letzten 48 Std präoperativ• Dringlichkeit: Notfall & Ultima Ratio• Aortenklappenchirurgie	<ul style="list-style-type: none">• OP-Zeit \geq 240 Minuten• Bypass-Zeit \geq 90 Minuten• Aortenabklemmzeit \geq 60 Minuten• Grafts: IMA beidseits• Intensivdauer \geq 3 Tage• Postoperativer Myokardinfarkt• IABP oder andere mechanische Kreislaufunterstützung• Respiratorische Insuffizienz: Reintubation oder Tracheotomie• Therapierelevantes postoperatives Delir• Gesamttransfusionen \geq 5

2.2.2 Statistik:

Der Großteil der Daten dieser Studie wurde als kategoriale Variablen erhoben. Kategoriale Variablen bezeichnen Merkmalsausprägungen, wie zum Beispiel das Geschlecht oder das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein einer Erkrankung, die keine skalierten numerischen Werte besitzen. Im Gegensatz dazu bezeichnen kontinuierliche (stetige) Variablen auf einer Skala messbare, numerische Werte, wie zum Beispiel das Alter, die Körpergröße oder den Kreatininwert.

Um aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der Endpunkte zu erhalten, muss zunächst die Vergleichbarkeit beider Gruppen erwiesen sein, also keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen bestehen. Für die kategorialen Variablen wurde hierfür der Exact-Chi²-Test angewandt, für die kontinuierlichen Variablen der Mann-Whitney-U-Test, da sich alle als nicht normalverteilt erwiesen und somit der ansonsten übliche T-Test nicht durchführbar war. Bei den kategorialen Variablen wurde die Anzahl der jeweils vorkommenden Merkmale in Gruppe 1 und 2 und dem Gesamtkollektiv berechnet, bei den kontinuierlichen Variablen entsprechend die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie das exakte Signifikanzniveau p .

Im nächsten Schritt wurde, analog zu den Risikofaktoren, mittels Exact-Chi²-Test untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor bzw. nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe bezüglich der Endpunkte besteht.

Des Weiteren wurde untersucht, ob bei bestimmten Patientengruppen ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht und inwiefern die Infektionsrate dieser Risikogruppen durch die Reduktion der Antibiotikaphylaxe nachteilig beeinflusst wird. Hierfür wurden Subgruppen definiert, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko zu erwarten ist. Diese Daten wurden allesamt binominal erhoben und dadurch das Kollektiv in Risikopatienten und Nicht-Risikopatienten unterteilt. Aufgrund der geringen Anzahl an Infektionen innerhalb der verschiedenen Endpunkte wurden diese unter dem Punkt Gesamtinfektionen zusammengefasst, um ein aussagekräftigeres Ergebnis zu erhalten. Auch hier handelt es sich um nominale Daten mit der Unterteilung keine, eine und zwei oder mehr Infektionen. Da es sich bei dem Endpunkt Sepsis meist um eine Folge einer bereits zuvor bestehenden Infektion handelt, wurde nur die Sepsis mit unklarem Fokus in die Gesamtinfektionen miteinbezogen. Als Sepsis mit unklarem Fokus wurden die Fälle definiert, bei denen eine Sepsis als einzige Infektion bestand.

Im ersten Schritt wurde, auf das Gesamtkollektiv bezogen, die Gruppe der Risikopatienten mit der Gruppe der Nicht-Risikopatienten gegenüber der Gesamtheit der postoperativ aufgetretenen Infektionen korreliert. Dieser Test dient der Ermittlung, welche der bereits bekannten Risikofaktoren postoperativer Infektionen sich in unserem speziellen Patientenkollektiv als signifikant erweisen.

Im zweiten Schritt wurden die Risikogruppen, bei denen sich zuvor ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur entsprechenden Nicht-Risikogruppe im Gesamtkollektiv gezeigt hatte, untereinander verglichen. Hierzu wurden die Risikopatienten aus Gruppe 1 mit denen der Gruppe 2 bezüglich der Gesamtheit der postoperativ aufgetretenen Infektionen korreliert. Hierdurch lässt sich nachweisen, ob innerhalb bestimmter Risikogruppen durch die Reduktion der Antibiotikaphylaxe postoperativ vermehrt Infektionen auftraten.

Für die Korrelationen wurden mittels Kreuztabellen die absoluten und relativen Häufigkeiten der in der jeweiligen Subgruppe aufgetretenen Infektionen sowie das exakte Signifikanzniveau p und der Korrelationskoeffizient Cramer V berechnet.

Der Korrelationskoeffizient Cramer V gibt das Ausmaß des linearen Zusammenhangs zwischen zwei oder mehr nominalen Variablen an. Er kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei Werte $\geq 0,1$ einem schwachen, Werte $\geq 0,3$ einem mittleren und Werte $\geq 0,5$ einem hohen Zusammenhang entsprechen. Das exakte Signifikanzniveau p gibt an, wie stark sich die beiden Gruppen bzw. Subgruppen unterscheiden. Ein p -Wert $\leq 0,05$ wird als signifikanter Unterschied gewertet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig und wurden mit SPSS durchgeführt.

3. Ergebnisse:

Im Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2011 wurden in der Herzchirurgie der Universitätsklinik Würzburg insgesamt 1096 Patienten operiert, davon 752 Koronare Bypass-Operationen, Aortenklappen-Operationen oder kombinierte Bypass- und Aortenklappen-Eingriffe. Insgesamt wurden 137 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Häufigster Ausschlussgrund war das Bestehen einer Infektion vor Operationsbeginn. Nach Ausschluss verblieben letztlich 615 Patienten in der Studie, davon 283 in Gruppe 1 und 332 in Gruppe 2.

In der Studie befanden sich insgesamt 151 Frauen und 464 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 68,7 Jahre, der durchschnittliche BMI $28,32 \text{ kg/m}^2$. 550 Patienten erhielten koronarchirurgische Eingriffe und 133 Patienten Eingriffe an der Aortenklappe, davon 68 als kombinierte Eingriffe.

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug nach Bypass-Operationen ca. 14 Tage, nach Aortenklappeneingriffen ca. 16 Tage und nach kombinierten Bypass- und Aortenklappeneingriffen ca. 17 Tage. Für alle Eingriffe zusammen ergibt sich hieraus eine durchschnittliche Verweildauer von ca. 14 Tagen.

Die durchschnittliche OP-Zeit betrug 218,144 Minuten, die durchschnittliche Verweildauer auf Intensivstation 2,97 Tage. Im Vergleich der beiden Gruppen vor und nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren [Tabelle 5-7].

Tab. 5 Präoperative und patienteneigene Risikofaktoren

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p	
Patientenzahl [%]	615 (100)	283 (40)	332 (60,0)		
Geschlecht					
M	464 (75,4)	215 (88,7)	249 (75,0)	0,851	
W	151 (24,6)	68 (11,3)	83 (25,0)		
Alter [Jahre]	68,7 ± 9,861	69,2 ± 9,737	68,3 ± 9,964	0,273	
BMI [kg/ m²]	28,3 ± 4,26	28,3 ± 4,02	28,3 ± 4,47	0,082	
Alkoholabusus [%]	23 (3,7)	8 (2,8)	15 (4,5)	0,295	
Tabakabusus [%]	109 (17,7)	46 (16,25)	63 (18,9)	0,398	
Diabetes [%]	181 (29,4)	88 (31,1)	93 (28)	0,894	
Diätisch behandelt	31 (5,0)	15 (5,3)	16 (4,8)		
Orale Medikation	86 (13,9)	40 (14,1)	46 (13,85)		
Insulin-Therapie	62 (10,1)	32 (11,3)	30 (9,0)		
Unbehandelt	2 (0,3)	1 (0,35)	1 (0,3)		
Lungenerkrankungen [%]	82 (13,3)	34 (8,9)	48 (14,45)	0,224	
COPD mit Dauermedk.	31 (5,0)	14 (3,7)	17 (5,1)		
COPD ohne Dauermedk.	31 (5,0)	9 (3,2)	22 (6,6)		
Andere Lungenerkr.	20 (3,25)	11 (3,8)	9 (2,7)		
PAVK [%]	61 (10,3)	23 (8,3)	38 (12,1)	0,175	
Kreatininwert [mg/dl]	1,0 ± 0,31	1,0 ± 0,29	1,0 ± 0,32	0,442	
Dialyse [%]	13 (2,1)	7 (2,5)	6 (1,8)	0,587	
LVEF [%]	< 30%	53 (8,6)	23 (8,1)	30 (9,0)	0,932
	30 – 50%	237 (38,5)	110 (38,9)	127 (38,2)	
	> 50%	325 (52,8)	150 (53,0)	175 (52,7)	
Schrittmacher [%]	44 (0,7)	21 (7,5)	23 (7,0)	0,464	
Defibrillator [%]	28 (4,6)	16 (5,7)	12 (3,7)		
Reanimation präop. [%]	23 (3,7)	8 (2,8)	15 (4,5)	0,588	
≤ 48 Stunden	13 (2,1)	4 (1,4)	9 (2,7)		
≤ 21 Tage	9 (1,5)	4 (1,4)	5 (1,5)		
> 21 Tage	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)		
Präop. Beatmet [%]	10 (1,6)	5 (1,3)	5 (1,5)	1,000	
Vor-OPs	16 (0,03)	7 (0,02)	9 (0,03)	0,854	

Tab. 6 Intraoperative Risikofaktoren

		Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p
Aortenklappenchirurgie [%]		133 (21,6)	66 (23,3)	67 (20,2)	0,377
Koronarchirurgie [%]		550 (89,4)	249 (87,9)	301 (90,7)	0,295
Dringlichkeit [%]	Elektiv	416 (67,6)	197 (69,6)	219 (65,9)	0,791
	Dringlich	138 (22,4)	59 (20,8)	79 (23,8)	
	Notfall	53 (8,6)	23 (8,1)	30 (9,0)	
	Ultima Ratio	8 (1,3)	4 (1,4)	4 (1,2)	
Wund-kontaminations-klassifikation [%]	Sauber	610 (99,2)	282 (99,6)	328 (98,8)	0,629
	Sauber-kontaminiert	4 (0,65)	1 (0,35)	3 (0,9)	
	Kontaminiert	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	
OP-Zeit [min]		218,1 ± 55,79	219,7 ± 58,94	216,8 ± 53,03	0,881
HLM [%]		40 (6,5)	21 (7,4)	19 (5,7)	0,406
Bypasszeit [min]		95,95 ± 32,71	97,3 ± 34,83	94,8 ± 30,77	0,488
Aortenabklemmzeit [min]		69,5 ± 25,52	70,65 ± 26,91	68,5 ± 24,25	0,376
Anzahl der Grafts		2,53 ± 0,78 IQA =1	2,47 ± 0,75 IQA =1	2,59 ± 0,80 IQA =1	0,068
Art der Grafts [%]	IMA einseitig	343 (55,7)	168 (59,3)	175 (52,7)	0,037
	IMA bds.	172 (27,9)	64 (22,6)	108 (32,5)	
	Andere	35 (5,7)	17 (4,45)	18 (5,4)	
IABP [%]		111 (18,0)	46 (16,25)	65 (19,5)	0,295

Tab. 7 Postoperative Risikofaktoren

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p
ITS-Dauer [d]	2,97 ± 2,61 IQA=3	2,91 ± 2,58 IQA=3	3,01 ± 2,64 IQA=3	0,655
Anzahl der EKs	1,56 ± 3,38 IQA=2	1,530 ± 3,091 IQA=2	1,58 ± 3,61 IQA=2	0,871
Anzahl der TKs	0,21 ± 0,41 IQA=0	0,24 ± 0,43 IQA=0	0,18 ± 0,38 IQA=0	0,073
Anzahl der FFPs	0,75 ± 3,36 IQA=0	0,62 ± 2,39 IQA=0	0,87 ± 3,99 IQA=0	0,745
LCOS [%]	73 (11,5)	34 (12,0)	39 (11,7)	0,098
Konservativ	12 (1,95)	3 (1,1)	9 (2,7)	
IABP	58 (9,4)	31 (10,95)	27 (8,1)	
Andere (ECMO)	3 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,9)	
Myokardinfarkt [%]	5 (0,8)	1 (0,35)	4(1,2)	0,381
Reanimation [%]	21 (3,4)	10 (3,5)	11 (3,3)	1,000
Respiratorische Insuff. [%]	32 (5,3)	16 (5,75)	16 (5,0)	0,700
Forcierte Atemtherapie	18 (3,0)	8 (2,9)	10 (3,1)	
Reintubation / Tracheotomie	14 (2,3)	8 (2,9)	6 (1,9)	
Postoperatives Delir [%]	46 (7,5)	22 (7,8)	24 (7,2)	0,918
Flüchtig	26 (4,2)	13 (4,6)	13 (3,9)	
Therapierelevant	20 (3,25)	9 (3,2)	11 (3,3)	
Mobilisation [%]				0,441
1. Tag	116 (20,0)	51 (18,7)	65 (21,2)	
2. Tag	255 (44,0)	130 (47,6)	125 (40,8)	
3. Tag	178 (30,7)	79 (28,9)	99 (32,3)	
Keine	30 (5,2)	13 (4,7)	17 (5,55)	
Rethorakotomie [%]	38 (6,2)	20 (7,1)	18 (5,4)	0,180
Blutung	21 (3,4)	13 (4,6)	8 (2,4)	
LCOS	5 (0,8)	1 (0,35)	4 (1,2)	
Tamponade	2 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,6)	
Ischämie	1 (0,2)	1 (0,35)	0 (0,0)	
Instabiles Sternum	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	
Mediastinitis	7 (1,1)	4 (1,4)	3 (0,9)	
Andere	1 (0,2)	1 (0,35)	0 (0,0)	
Patient verstorben [%]	23 (3,7)	7 (2,5)	16 (4,8)	0,140

Von den insgesamt 615 Patienten entwickelten 94 (15,3%) im postoperativen Verlauf eine oder mehrere Infektionen, davon 45 (15,9%) in Gruppe 1 und 49 (14,75%) in Gruppe 2 ($p=0,827$).

Vor allem in den als primäre Endpunkte festgelegten Wundinfektionen zeigte sich kein signifikanter Anstieg der Infektionsrate nach Reduktion der Antibiotikaprophylaxe [Tabelle 8]. Die Infektionsrate oberflächlicher sternaler Wundinfektionen betrug 1,7% in Gruppe 1 und 2,7% in Gruppe 2, insgesamt 2,3% ($p=0,590$). Bei tiefen sternalen Wundinfektionen im Sinne einer Osteomyelitis oder Mediastinitis betrug sie 1,4% in Gruppe 1 und 1,8% in Gruppe 2, insgesamt 1,6% ($p=0,760$). Vier Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf eine Wundinfektion der Venenentnahmestelle am Bein, davon eine in Gruppe 1 und drei in Gruppe 2 ($p=0,629$).

Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigten 46 Patienten einen Harnwegsinfekt (26 in Gruppe 1 und 20 in Gruppe 2) und 23 eine Pneumonie (12 in Gruppe 1 und 11 in Gruppe 2). Des Weiteren entwickelten 11 Patienten im Verlauf eine Sepsis, davon 5 mit unklarem Fokus.

Die Anzahl der aufgetretenen Infektionen der jeweiligen Endpunkte zeigt eine annähernd gleiche Verteilung innerhalb der beiden Gruppen. Einzige Ausnahme bildet der Endpunkt Sepsis mit 2 Fällen in Gruppe 1 und 9 Fällen in Gruppe 2 und einem Signifikanzniveau, das mit 0,072 nur knapp oberhalb eines als signifikant zu wertenden p-Wertes liegt.

Tab. 8 Endpunkte

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2	p
Gesamtinfektionen ohne Sepsis [%]	102 (16,6)	49 (17,3)	53 (15,9)	0,827
Gesamtinf. ohne Sepsis pro Patient [%]	94 (15,3)	45 (15,9)	49 (14,75)	
Eine	87 (14,1)	41 (14,5)	46 (13,85)	
Zwei oder mehr	7 (2,8)	4 (1,4)	3 (0,9)	
SSWI [%]	14 (2,3)	5 (1,8)	9 (2,7)	0,590
DSWI [%]	10 (1,6)	4 (1,4)	6 (1,8)	0,760
Wundinfektion Bein [%]	4 (0,65)	1 (0,35)	3 (0,9)	0,629
HWI [%]	46 (7,5)	26 (9,2)	20 (6,0)	0,166
Pneumonie [%]	23 (3,7)	12 (4,2)	11 (3,3)	0,671
Sepsis [%]	11 (1,8)	2 (0,7)	9 (2,7)	0,072
Sepsis mit unklarem Fokus [%]	5 (0,8)	1 (0,35)	4 (1,2)	0,381

Da sich nach Reduktion der Antibiotikaprophylaxe kein signifikanter Anstieg an postoperativen Infektionen zeigte, wurde weiter untersucht, ob bei bestimmten Risikogruppen innerhalb des Gesamtkollektivs eine signifikant erhöhte Infektionsrate besteht.

In der Analyse des Gesamtkollektivs [Tabelle 9] ergaben sich weibliches Geschlecht ($p=0,025$), Reanimation innerhalb der letzten 48 Stunden vor Operationsbeginn ($p=0,002$), OP-Zeiten über 240 Minuten ($p=0,006$), postoperativ aufgetretene respiratorische Insuffizienz im Sinne der Notwendigkeit einer Reintubation oder Tracheotomie ($p=0,000$), Intensivaufenthalt über mehr als drei Tage ($p=0,002$) und mehr als fünf erhaltene Transfusionen ($p=0,002$) als signifikante Risikofaktoren bezüglich postoperativer Infektionen. Ein nur knapp oberhalb der Signifikanzgrenze liegender p-Wert ergab sich bei folgenden Risikogruppen: Alter über 80 Jahre ($p=0,090$), Bypass-Zeiten von mehr als 90 Minuten ($p=0,084$) und das Bestehen eines therapierelevanten postoperativen Deliriums ($p=0,093$).

Tab. 9 Risikofaktorenanalyse

		Infektionen				p	K
		Gesamt	Keine	Eine	≥ Zwei		
Geschlecht [%]	M	464 (100)	402 (86,6)	59 (12,7)	3 (0,6)	0,025	0,111
	W	151 (100)	119 (78,8)	28 (18,5)	4 (2,6)		
Alter [%]	≥ 80 J	76 (100)	58 (76,3)	17 (22,4)	1 (1,3)	0,090	0,089
	< 80 J	539 (100)	463 (85,9)	70 (13,0)	6 (1,1)		
OP-Zeit [%]	≥ 240 min	209 (100)	164 (87,9)	41 (11,3)	4 (0,7)	0,006	0,126
	< 240 min	406 (100)	357 (87,9)	46 (11,3)	3 (0,7)		
Bypass-Zeit [%]	≥ 90 min	305 (100)	250 (82,0)	51 (16,7)	4 (1,3)	0,084	0,092
	< 90 min	277 (100)	245 (88,4)	29 (10,5)	3 (1,1)		
ITS-Dauer [%]	≥ 3 d	270 (100)	214 (79,3)	51 (18,9)	5 (1,9)	0,002	0,137
	< 3 d	345 (100)	307 (89,0)	36 (10,4)	2 (0,6)		
Reintubation / Tracheotomie [%]	Ja	14 (100)	5 (35,7)	9 (64,3)	0 (0,0)	0,000	0,226
	Nein	582 (100)	501 (86,1)	74 (12,7)	7 (1,2)		
Therapie- relevantes postop. Delir [%]	Ja	20 (100)	14 (70,0)	6 (30,0)	0 (0,0)	0,093	0,085
	Nein	595 (100)	507 (85,2)	81 (13,6)	7 (1,2)		
Transfusionen [%]	≥ 5	93 (100)	67 (72,0)	24 (25,8)	2 (2,2)	0,002	0,149
	< 5	522 (100)	454 (87,0)	63 (12,1)	5 (1,0)		
Präop. beatmet [%]	Ja	10 (100)	7 (70,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	0,252	0,060
	Nein	605 (100)	514 (85,0)	84 (13,9)	7 (1,2)		
Reanimation ≤ 48 Std. präop. [%]	Ja	13 (100)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)	0,002	0,140
	Nein	602 (100)	514 (85,4)	82 (13,6)	6 (1,0)		

Des Weiteren wurden, um festzustellen, ob durch die Reduktion der Antibiotikaphylaxe die Infektionsrate dieser Risikopatienten nachteilig beeinflusst wird, isoliert die Risikogruppen vor und nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe bezüglich der aufgetretenen Infektionen miteinander verglichen. Bei keiner der untersuchten Risikogruppen zeigte sich nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe ein signifikanter Anstieg an Infektionen. Jedoch ergab sich im Vergleich der innerhalb der letzten 48 Stunden vor OP-Beginn reanimierten Patienten sowie den präoperativ beatmungspflichtigen Patienten eine hohe Korrelation von jeweils über 0,6 [Tabelle 10].

Tab. 10 Subgruppenanalyse der Risikopatienten aus Gruppe 1 und 2

		Infektionen				p	K
		Gesamt	Keine	Eine	≥ Zwei		
Weiblich [%]	Gruppe 1	68 (100)	52 (76,5)	14 (20,6)	2 (2,9)	0,817	0,052
	Gruppe 2	83 (100)	67 (80,7)	14 (19,9)	2 (2,4)		
OP-Zeit ≥ 240 min [%]	Gruppe 1	101 (100)	78 (77,2)	20 (19,8)	3 (3,0)	0,628	0,075
	Gruppe 2	108 (100)	86 (79,6)	21 (19,4)	1 (0,9)		
ITS-Dauer ≥ 3 d [%]	Gruppe 1	177 (100)	93 (79,5)	22 (18,8)	2 (1,7)	1,000	0,010
	Gruppe 2	153 (100)	121 (79,1)	29 (19,0)	3 (2,0)		
Reintubation / Tracheotomie [%]	Gruppe 1	8 (100)	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)	1,000	0,043
	Gruppe 2	6 (100)	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)		
Transfusionen ≥ 5 [%]	Gruppe 1	49 (100)	36 (73,5)	12 (24,5)	1 (2,0)	0,906	0,034
	Gruppe 2	44 (100)	31 (70,5)	12 (27,3)	1 (2,3)		
Präop. beatmet [%]	Gruppe 1	5 (100)	5 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,167	0,655
	Gruppe 2	5 (100)	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)		
Reanimation ≤ 48 Std. präop. [%]	Gruppe 1	4 (100)	4 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,119	0,617
	Gruppe 2	9 (100)	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)		

4. Diskussion:

Der Grund, weshalb in vielen herzchirurgischen Zentren eine längere Antibiotikaprophylaxe favorisiert wird, ist, dass der herzchirurgische Patient aus mehreren Gründen im Bezug auf postoperative Infektionen als Hochrisikopatient eingestuft wird. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) führt durch eine reduzierte humorale Immunantwort und Phagozytosefähigkeit zu einer verminderten Infektabwehr [6,25,30]. Auch die häufig angewandte systemische Hypothermie ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert [3,6,25]. Zudem führt der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, auch bedingt durch die HLM, zu einem erhöhten Blutungsrisiko, was wiederum die Grundlage einer Infektion darstellen kann [6,25]. Hinzu kommen die Operationsdauer, bei Routineeingriffen im Durchschnitt drei bis vier Stunden, und die Anlage großer Drainagen [3,6,10,25]. Ein nicht zu vernachlässigender Risikofaktor ist auch das in den letzten Jahren zunehmend erhöhte Alter der Patienten mit folglich steigender Komorbidität [3,6,8,46]. Aber nicht nur das erhöhte Risiko postoperativer Infektionen allein ist der Grund für die längere Antibiotikaprophylaxe bei herzchirurgischen Patienten, sondern auch die Schwere der möglichen Komplikationen. In der Herzchirurgie stellt die Mediastinitis die schwerste postoperative Komplikation dar. Sie ist mit einer höheren Mortalität von bis zu 20% und einem reduzierten Langzeitüberleben assoziiert [6,8]. Im Vergleich dazu beträgt die Mortalität oberflächlicher sternaler Wundheilungsstörungen höchstens 5% [6]. Auch das Risiko für Pneumonien, bedingt durch die endotracheale Intubation und Beatmung, und das Risiko eines Harnwegsinfekts aufgrund der Anlage eines Dauerkatheters werden durch die verminderte Infektabwehr weiter erhöht [1,30].

Über die optimale Dauer einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie herrscht jedoch noch immer Uneinigkeit. Beckmann et al. [28] führten in einer Multicenterstudie eine Befragung 54 deutscher Krankenhäuser mit herzchirurgischen Abteilungen zum Thema Prävention sternaler Wundheilungsstörungen durch. 38,9% der befragten Kliniken gaben an, bei Operationen ohne Fremdkörperimplantation eine perioperative Antibiotikaprophylaxe als Single-Shot, 42,6% über 24 Stunden und 16,7% bis zu drei Tagen zu verabreichen. Bei Operationen mit Fremdkörperimplantation hingegen wird von der Mehrheit der befragten Kliniken eine längere Prophylaxe bevorzugt. Nur 27,8% der befragten Kliniken verabreichten auch hier eine Single-Shot-Prophylaxe, 31,5% verabreichten die perioperative Antibiotikaprophylaxe über 24 Stunden, 27,8% bis zu drei Tagen und 9,3% sogar länger als drei Tage [28].

Auch die Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Herzchirurgie im Speziellen sind uneinheitlich und vage, wie die folgende Tabelle zeigt. [Tabelle 11]

Tab. 11 Empfehlungen zur perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Herzchirurgie (Übersetzt und modifiziert nach [6])

Leitlinie	Empfehlung
Sanford Guide [12]	Single Shot genauso effektiv wie multiple Gabe Bei künstlichen Herzklappen: bis zur Entfernung der retrosternalen Drainagen oder zweite Dosis nach Abgang von der HLM
Surgical Infection Prevention Project [11]	≤ 24 Stunden
ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Surgery [13]	24-48 Stunden
American Society of Health-System Pharmacists Commission on Therapeutics [14]	bis zu 72 Stunden
Center of Disease Control and Prevention [15]	Keine spezifischen Empfehlungen für die Herzchirurgie
Surgical Infection Society [16]	über 48 Stunden
Infectious Diseases Society of America [17]	Eventuell längere Verabreichungsdauer nötig

Außer dem Sanford Guide to Antimicrobial Therapy empfiehlt keine Gesellschaft eine perioperative Antibiotikaphylaxe als Single Shot [12]. Von den meisten wird eine Antibiotikaphylaxe von 24 – 48 Stunden empfohlen [11-13,16]. Auch die Society of Thoracic Surgeons empfiehlt eine Antibiotikaphylaxe von maximal 48 Stunden oder weniger [6]. Eine Prophylaxe über 48 Stunden hinaus kann das Wundinfektionsrisiko nicht weiter verringern, sondern führt nur zu einem erhöhten Risiko der Resistenzentwicklung. Sie sollte daher so kurz wie möglich gehalten werden. Auch die häufig angewandte Methode, die Antibiotikaphylaxe bis zur Entfernung aller Thoraxdrainagen fortzuführen, bietet keine Vorteile und wird somit nicht empfohlen [6].

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft schreibt hierzu: „Bei Eingriffen in der Herz- und Gefäßchirurgie scheint die intraoperative Gabe einer Folgedosis des Antibiotikums von Nutzen zu sein, bei herzchirurgischen Patienten gibt es Hinweise auf einen Vorteil einer 24-Stunden-Prophylaxe im Vergleich zu einer einmaligen Gabe eines Antibiotikums“ [4]. Das RKI gibt hierzu keinerlei spezifische Empfehlungen, sondern verweist auf die Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft [3].

Die American Society of Health-System Pharmacists Commission on Therapeutics, welche als einzige eine Prophylaxe bis zu 72 Stunden empfiehlt, beklagt, dass die schlechte Datenlage keine Aussage über die optimale Dauer einer Antibiotikaprophylaxe zulasse [14]. So handelt es sich bei den meisten Empfehlungen um Empfehlungen mit Evidenzgrad IV, also Empfehlungen aufgrund von Expertenmeinungen und klinischer Erfahrung.

4.1 Diskussion der vorhandenen internationalen Literatur:

Es existieren bisher nur wenige aktuelle Studien, welche die Effektivität einer reduzierten Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie untersuchen [23,25,26,29,39,45]. Der größte Teil entstammt den 1980er und 1990er Jahren [1,18-22,24,27,40-44].

Die Empfehlungen, dass eine perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie 48 Stunden nicht überschreiten sollte, stützen sich hauptsächlich auf die Studien von Hillis et al. [42] (48 Std. vs. 5 Tage), Geroulanos et al. [43] (48 Std. vs. 4 Tage) und Jewell et al. [44] (48 Std. vs. 3 Tage), welche allesamt keinen Vorteil in einer länger als 48 Stunden dauernden Antibiotikaprophylaxe zur Prävention postoperativer Wundinfektionen feststellen konnten. Zu demselben Ergebnis kamen auch Kreter und Woods et al. [40] in ihrer 30 Jahre umfassenden Meta-Analyse klinischer Studien zu diesem Thema. Es gibt keinerlei wissenschaftlichen Nachweis, dass eine Antibiotikaprophylaxe über 48 Stunden hinaus zu einer Reduzierung postoperativer Wundinfektionen führt.

Harbrath et al. [29] untersuchten in einer Kohortenstudie mit 2641 Patienten, welche Koronare Bypass-Operationen, Klappen-Operationen oder kombinierte Bypass- und Klappen-Eingriffe erhalten haben, den Effekt einer prolongierten Antibiotikaprophylaxe bezüglich der Häufigkeit des Auftretens sternaler Wundinfektionen und der Entwicklung resistenter Bakterienstämme. Eine prolongierte Antibiotikaprophylaxe wurde definiert als eine Gabe

über mehr als 48 Stunden. Die Kontrollgruppe erhielt eine Prophylaxe von unter 48 Stunden. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug drei Monate. Zusätzlich wurden bei 1094 Patienten Abstriche von verschiedenen Körperregionen genommen. Bei 16% dieser Patienten ließ sich ein gegen das verwendete Antibiotikum resistenter Erreger nachweisen. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit sternaler Wundheilungsstörungen zwischen den beiden Gruppen, jedoch ein erhöhtes Risiko einer Resistenzentwicklung gegen das verwendete Antibiotikum bei einer Applikationsdauer von mehr als 48 Stunden [29]. Ein Nachteil dieser Studie ist jedoch, dass die Zuteilung der Patienten zu der jeweiligen Gruppe nicht randomisiert wurde. Die jeweiligen Operateure wurden angehalten, die perioperative Antibiotikaphylaxe möglichst unter 48 Stunden zu verabreichen. Auf Anweisung des Operateurs konnte die Prophylaxe jedoch über 48 Stunden hinaus weitergeführt werden. Letztendlich erhielten 1139 Patienten (43%) eine prolongierte Antibiotikaphylaxe [29]. Es ist nicht auszuschließen, dass die Patienten, welche eine prolongierte Antibiotikaphylaxe erhielten, vom Operateur als Risikopatienten bezüglich Wundinfektionen eingestuft wurden, wodurch die Vergleichbarkeit beider Gruppen beeinträchtigt wäre. Zudem wurden in diese Studie verschiedene Antibiotika (Cefazolin, Ceftriaxon oder Vancomycin) verwendet. Ein weiteres Problem stellt das Fehlen von Ausschlusskriterien dar, so dass vermutlich immunsupprimierte Patienten und Patienten mit präoperativ bestehenden Infektionen in die Studie mit einbezogen wurden, was zu einer Verfälschung der Ergebnisse führt.

Die Mehrheit der aktuellen Studien konzentriert sich jedoch auf die Untersuchung der Effektivität einer Single-Shot-Prophylaxe in der Herzchirurgie. In den meisten dieser Studien ergab sich zwar kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit postoperativer Wundkomplikationen im Vergleich zu einer länger andauernden Prophylaxe [1,18-24,45], allerdings ist das Design vieler dieser Studien nicht darauf ausgelegt, den Effekt einer reduzierten Dauer der perioperativen Antibiotikaphylaxe differenziert zu untersuchen. In den Studien von Beam et al. [18], Badel et al. [24], Hall et al. [19], Sisto et al. [20], Niederhäuser et al. [27], Kriaras et al. [21], Salminen et al. [22] und Saginur et al. [23] wurde in den beiden zu vergleichenden Gruppen nicht dasselbe Antibiotikum verwendet. Dadurch lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob das Ergebnis, also die Ebenbürtigkeit der Single-Shot-Applikation gegenüber der längeren Gabe, wirklich nur auf die Dauer der perioperativen Antibiotikaphylaxe zurückzuführen ist oder nicht auch durch die Gabe eines anderen Antibiotikums bedingt ist. Nur drei der aktuellen Studien [1,25,45] verwenden in beiden Gruppen dasselbe Antibiotikum.

Nooyen et al. [1] vergleichen in einer prospektiv randomisierten Studie mit 844 Patienten die Effektivität einer Single-Shot-Prophylaxe mit einer Antibiotikaphylaxe über 72 Stunden. In beiden Gruppen wurde jeweils das Antibiotikum Cefuroxim verwendet. Nooyen stellte keinen signifikanten Unterschied bezüglich postoperativer Wundinfektionen fest und schlussfolgerte, eine Single-Shot-Applikation sei als perioperative Antibiotikaphylaxe bei unkomplizierten Bypass-Operationen in der Herzchirurgie geeignet [1]. Allerdings wurden Patienten mit einer OP-Zeit von über 6 Stunden, Operationen mit Fremdkörperimplantation im Sinne von Gefäß- und Klappenprothesen, Patienten, bei denen die Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe nötig war, Patienten mit einer Beatmungsdauer von mehr als 24 Stunden postoperativ sowie Patienten mit schweren nicht-infektiösen Komplikationen im postoperativen Verlauf und Patienten, bei denen eine Re-Thorakotomie nötig war, ausgeschlossen [1]. All diese Ausschlusskriterien stellen Risikofaktoren für Wundinfektionen dar [3,4,46]. Eine perioperative Antibiotikaphylaxe als Single-Shot in der Herzchirurgie mag somit für einige Patienten mit niedrigem Risiko sinnvoll sein, es kann jedoch keine Aussage oder Empfehlung für die Gesamtheit der herzchirurgischen Patienten, die häufig solche Risikopatienten beinhaltet, getroffen werden. Des Weiteren wurde die Diagnose einer Wundinfektion nur gestellt, wenn sowohl klinische als auch mikrobiologische Kriterien im Sinne einer positiven Erregerkultur zutrafen. Dies birgt die Gefahr, bei falsch negativen Wundabstrichen keine Wundinfektion zu diagnostizieren. Harbarth et al. [29] fanden nur bei 70% der anhand der CDC-Kriterien diagnostizierten Wundinfektionen positive Erregerkulturen. Zudem betrug der Nachbeobachtungszeitraum nur 7 Tage. Ein derart kurzer Nachbeobachtungszeitraum stellt ein Problem bei der korrekten statistischen Erfassung infektiöser Wundkomplikationen dar, da insbesondere sternale Wundheilungsstörungen häufig erst nach mehr als zwei Wochen postoperativ manifest werden [6,8,29,31]. Berg et al. [31] zeigten in einer Analyse der im Zeitraum von 2006 bis 2009 im National Surveillance System for Surgical Site Infections in Norwegen erfassten Wundinfektionen, dass 94% der Wundinfektionen nach Koronaren Bypass-Operationen erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus diagnostiziert wurden. Dies lässt vermuten, dass die ungewöhnlich niedrige Infektionsrate von 1,07% bei SSWIs und 0,24 % bei DSWIs in dieser Studie auch durch die Gesamtheit all dieser Faktoren bedingt ist.

Auch Bucknell et al. [45] fanden keinen signifikanten Unterschied in der Rate postoperativer Wundheilungsstörungen im Vergleich eines 48-Stunden-Regimes mit einer Single-Shot-Applikation bei insgesamt 353 Patienten. In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die innerhalb eines Jahres Koronare Bypass-Operationen, Klappenoperationen oder kombinierte Bypass- und Klappeneingriffe erhielten. Wie in der Studie von Harbrath et al. [29] stellt sich das Problem, dass keine Ausschlusskriterien definiert wurden, was wiederum vermuten lässt, dass auch hier immunsupprimierte Patienten und Patienten mit präoperativ bestehenden Infektionen in die Studie mit einbezogen wurden. Die meisten Patienten erhielten Cephazolin als Antibiotikaphylaxe. Jedoch erhielten Patienten, die als Risikopatienten bezüglich MRSA-Kolonisation eingestuft wurden, ein anderes Regime bestehend aus Teicoplanin und dem Kombinationspräparat Ticarcillin und Clavulansäure. In der 48-Stunden-Gruppe erhielten nur 8,6% eine Prophylaxe mit Teicoplanin und dem Kombinationspräparat Ticarcillin und Clavulansäure, wohingegen in der Single-Shot-Gruppe 26% dieses Regime erhielten. Bucknell et al. folgerten, dass Risikopatienten, wie MRSA-Träger, von einer Antibiotikaphylaxe mit einem breiteren Wirkspektrum profitieren, und führten auch die ungewöhnlich niedrige Infektionsrate auf die konsequente MRSA-Eradikation zurück. Allerdings sind aufgrund des signifikanten Unterschieds in der Häufigkeit der Teicoplanin-Verabreichung zwischen den beiden Gruppen und dem Fehlen von Ausschlusskriterien die Ergebnisse dieser Studie zu hinterfragen. Ein genauer Nachbeobachtungszeitraum wurde nicht definiert. Laut den Angaben von Bucknell et al. wurden die Patienten über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nachbeobachtet und die anschließend weiterbehandelnden Ärzte dazu angehalten, im weiteren postoperativen Verlauf aufgetretene Komplikationen zu melden [45].

Tamayo et al. [25] hingegen kommen zu dem Schluss, dass eine 24-Stunden-Prophylaxe gegenüber einer Single-Shot-Applikation zu bevorzugen ist. Die prospektiv randomisierte Studie umfasst insgesamt 838 Patienten, welche Koronare Bypass-Operationen, Klappen-Operationen oder kombinierte Bypass- und Klappen-Eingriffe erhalten haben. Es wurde in beiden Gruppen dasselbe Antibiotikum (Cefazolin) verwendet. Ausschlusskriterien waren präoperativ bestehende Infektionen, Verabreichung eines Antibiotikums innerhalb von 48 Stunden vor Operationsbeginn, Notfalloperation und Allergie gegen Beta-Laktam-Antibiotika [25]. Somit ist das Studienkollektiv, im Gegensatz zu der Studie von Nooyen et al. [1], repräsentativ für die Gesamtheit der herzchirurgischen Patienten. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug ein Jahr. Somit ist sichergestellt, dass auch spät

aufgetretene Infektionskomplikationen mit erfasst wurden. Es zeigte sich ein hoch-signifikanter Anstieg ($p=0,004$) der Rate an oberflächlichen und tiefen sternalen Wundinfektionen von 3,6% in der 24-Stunden-Gruppe auf 8,3% in der Single-Shot-Gruppe. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Mortalität [25].

Ein Problem im Vergleich der einzelnen Studien untereinander stellen die zum Teil uneinheitlichen Definitionen sternaler Wundheilungsstörungen dar. So benutzen nur Niederhäuser et al. [27], Tamayo et al. [25] und Bucknell et al. [45] die Diagnose-Kriterien des CDC für Wundinfektionen.

4.1.1 Meta-Analysen:

Zu dem bearbeiteten Thema existieren vier Meta-Analysen [26,39-41]. Zwei Meta-Analysen von Ariano und Zhanel et al. [41] und Kreter und Woods et al. [40] entstammen den Jahren 1991 und 1992. Aufgrund des Alters dieser Studien wird hierauf nicht näher eingegangen.

Kriaras et al. [39] untersuchten in einer, im Jahre 2000 veröffentlichten Meta-Analyse die optimale Dauer einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe und verglichen hierzu vier prospektiv randomisierte Studien mit insgesamt 2970 Patienten aus den Jahren 1980 bis 1995. Drei der vier Studien wurden in der Universitätsklinik Zürich durchgeführt, wobei die Dauer der Antibiotikaprophylaxe immer weiter reduziert wurde. Alle vier Studien fanden keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit postoperativer Infektionen vor und nach Reduktion der Antibiotikaprophylaxe. Allerdings variiert die Verabreichungsdauer der Antibiotikaprophylaxe stark zwischen den einzelnen Studien und beinhaltet Regime über vier Tage, zwei Tage, einen Tag, eine zweimalige Gabe und eine Single-Shot-Applikation. Zudem wurden auch hier unterschiedliche Antibiotika in den verschiedenen Gruppen verabreicht. Die zahlreichen Variationen sowohl in der Dauer der Antibiotikaprophylaxe als auch in der Wahl des Antibiotikums machen es unmöglich, die verschiedenen Variablen effektiv zu kontrollieren und reduzieren die Aussagekraft dieser Meta-Analyse [39].

2011 veröffentlichten Mertz et al. [26] eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse bisheriger Studien zur Dauer einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Herzchirurgie. Sie definierten ein Kurzzeit-Regime als eine Verabreichung von unter 24 Stunden und ein Langzeit-Regime als eine Antibiotikaprophylaxe von mehr als 24 Stunden.

Ausgeschlossen wurden Studien, die keine Gruppe mit einer Antibiotikaphylaxe von unter 24 Stunden aufwiesen, Studien mit Herztransplantationspatienten sowie Studien, die immunsupprimierte Patienten und Patienten mit präoperativ bestehenden Infektionen oder Allergien gegen Beta-Laktam-Antibiotika nicht ausgeschlossen hatten. Insgesamt wurden 12 Studien mit einer Gesamtzahl von 7893 Patienten im Zeitraum von 1972 bis 2008 aufgenommen. Nur in vier dieser Studien wurde jedoch in beiden Gruppen dasselbe Antibiotikum benutzt. Als primärer Endpunkt wurden oberflächliche sternale Wundheilungsstörungen definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden tiefe sternale Wundheilungsstörungen, Wundheilungsstörungen anderer Regionen, Mortalität und auf die Antibiotikaphylaxe zurückzuführende Komplikationen definiert. Obwohl viele der einzelnen Studien keinen Unterschied feststellen konnten, ergab die Meta-Analyse, dass eine Antibiotikaphylaxe von über 24 Stunden gegenüber einer kürzeren Prophylaxe überlegen ist. Es zeigte sich, dass, im Vergleich zum Kurzzeit-Regime, eine Antibiotikaphylaxe von über 24 Stunden das Risiko sternaler Wundheilungsstörungen um 38% senkt. Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied [26].

In der Zusammenschau der vorhandenen internationalen Literatur lässt sich sagen, dass eine perioperative Antibiotikaphylaxe in der Herzchirurgie von mindestens 24 Stunden gegenüber einer kürzeren Prophylaxe zu bevorzugen ist, jedoch 48 Stunden nicht überschreiten sollte.

4.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse:

Diese Studie untersucht den Effekt einer Reduktion der perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Herzchirurgie von sieben Infusionen über 56 Stunden auf vier Infusionen über 32 Stunden auf die Rate postoperativer Infektionen. Eine aktive Nachbeobachtung hinsichtlich des Auftretens postoperativer Infektionen erfolgte über die Dauer des stationären Aufenthaltes, im Durchschnitt ca. 14 Tage. Allerdings weisen multimorbide Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko und solche mit während des stationären Aufenthalts aufgetretenen postoperativen Infektionen auch eine längere Krankenhausverweildauer auf. Berg et al. [31] zeigten in einer Datenanalyse von über 2400 Patienten, dass sternale Wundinfektionen durchschnittlich am 15. postoperativen Tag manifest werden. Bei Infektionen im Zusammenhang mit Fremdkörperimplantationen, wie Klappenprothesen, geschieht dies sogar

noch später [3,4]. Jedoch zeigte sich in der Analyse unseres Kollektivs auch eine höhere durchschnittliche Krankenhausverweildauer nach Aortenklappeneingriffen.

Durch den Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich ca. 14 Tagen und der anschließend passiven Erfassung bei Wiedereinweisung oder Meldung der niedergelassenen, weiterbehandelnden Ärzte ist davon auszugehen, dass die Mehrheit an Infektionen, insbesondere schwerwiegende, nicht ambulant fuhrbare, sternale Wundinfektionen und Mediastinitiden, erfasst wurden.

Ein weiteres Problem der korrekten statistischen Analyse stellen die vielen unabhängigen Risikofaktoren postoperativer Wundinfektionen dar [3,4,8,10,31]. Die Gesamtheit der herzchirurgischen Patienten ist in Bezug auf das Infektionsrisiko ein heterogenes Kollektiv, da nicht alle Patienten dieselben Risikofaktoren aufweisen. In den meisten Studien, die die Dauer einer perioperativen Antibiotikaphylaxe untersuchen, wurden nur wenige Risikofaktoren infektiöser Komplikationen erhoben. Eine differenzierte Risikoanalyse wurde selten durchgeführt. Dadurch lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, dass beide Gruppen bezüglich des Infektionsrisikos vergleichbar sind. In der vorliegenden Studie wurden alle klinisch relevanten Daten hinsichtlich postoperativer Infektionen, insgesamt 35 Risikofaktoren, erhoben, mehr als in den meisten anderen Studien. Im Vergleich der beiden Gruppen vor und nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren, so dass mit hoher Wahrscheinlichkeit beide Gruppen ein annähernd gleiches Infektionsrisiko aufweisen und die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bezüglich der Endpunkte gewährleistet ist.

In den als primäre Endpunkte festgelegten Wundinfektionen zeigte sich ein leichter Anstieg der Infektionsrate oberflächlicher sternaler Wundinfektionen nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe von 1,7% in Gruppe 1 auf 2,7% in Gruppe 2. Tiefe sternale Wundheilungsstörungen zeigten annähernd gleiche Infektionsraten von 1,4% in Gruppe 1 und 1,8% in Gruppe 2. Ein leichter Anstieg von 0,35% in Gruppe 1 auf 0,9% in Gruppe 2 war auch bei Wundinfektionen der Venenentnahmestelle zu erkennen. Insgesamt ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Infektionsraten in den Gruppen vor und nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe. Dass sich kein signifikanter Unterschied in der Infektionsrate an der Venenentnahmestelle zeigt, könnte jedoch durch die niedrige Anzahl von Wundinfektionen in diesem Bereich bedingt sein. Auf das Gesamtkollektiv bezogen

entwickelten somit 2,3% der Patienten eine oberflächliche und 1,6% eine tiefe sternale Wundheilungsstörung. 0,65% entwickelten eine Wundinfektion an der Venenentnahmestelle. Die Infektionsraten oberflächlicher und tiefer sternaler Wundheilungsstörungen liegen damit innerhalb der in der Literatur beschriebenen Norm [6,10,25,28,31]. Die Infektionsraten der Venenentnahmestelle reichen laut verschiedener Quellen von 0,9% bis 20% [31]. Die ungewöhnlich niedrige Infektionsrate von 0,65% in diesem Bereich könnte durch die hohe Anzahl endoskopischer Venenentnahmen in unserer Klinik bedingt sein. Zwar wurde die Operationstechnik der Venenentnahme nicht mit erhoben, die Venenentnahme wird jedoch, wenn möglich, in der Mehrheit der Fälle endoskopisch durchgeführt.

Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigten insgesamt 46 Patienten einen Harnwegsinfekt und 23 eine Pneumonie. Des Weiteren entwickelten 11 Patienten im Verlauf eine Sepsis, davon 5 mit unklarem Fokus. Auch hier zeigte sich eine annähernd gleiche Verteilung zwischen den beiden Gruppen. Ein Anstieg an Infektionen zeigte sich bei den sekundären Endpunkten Sepsis von 0,71% in Gruppe 1 auf 2,71% in Gruppe 2 und Sepsis mit unklarem Fokus von 0,35% in Gruppe 1 auf 1,20% in Gruppe 2. In beiden Fällen ergab sich zwar kein signifikanter Unterschied, das Signifikanzniveau des Endpunktes Sepsis liegt jedoch mit 0,072 nur knapp oberhalb eines als signifikant zu wertenden p-Wertes. Die Zunahme an Sepsis-Fällen nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe ist höchstwahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Eine genaue Ursache lässt sich aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nur schwer evaluieren. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Reduktion der Antibiotikaphylaxe und dem Anstieg der Sepsis-Fälle ist jedoch unwahrscheinlich, da die Sepsis sich als Folge einer bereits bestehenden Infektion meist erst im späteren Verlauf entwickelt. Harnwegsinfektionen und Pneumonien zeigten sogar einen leichten Rückgang nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe. 9,18% der Patienten in Gruppe 1 und 6,02% in Gruppe 2 entwickelten einen Harnwegsinfekt. Eine Pneumonie entwickelten 4,24% der Patienten in Gruppe 1 und 3,31% in Gruppe 2. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Carrel et al. [30]. Sie untersuchten in einer randomisierten Doppel-Blind-Studie mit 500 Patienten, welche Risikofaktoren die Entstehung früher postoperativer Pneumonien nach Koronaren Bypass-Operationen begünstigen und inwieweit sich eine prolongierte Antibiotikaphylaxe zu deren Prävention eignet. Prä- und postoperativ wurde mehrfach Trachealsekret entnommen und mikrobiologisch untersucht. Eine prolongierte Antibiotikaphylaxe konnte jedoch die Rate an frühen postoperativen Pneumonien nicht signifikant reduzieren. Es zeigte sich sogar, analog zu den Ergebnissen

unserer Studie, ein leichter Anstieg der Rate an Pneumonien in der Patientengruppe, die eine längere Antibiotikaphylaxe erhielt. Dies könnte durch eine Zunahme des Risikos einer Resistenzentwicklung durch den höheren Selektionsdruck bei prolongierter Antibiotikaphylaxe bedingt sein. Zwar führten wir in unserer Studie keine Erregeranalyse durch, Harbarth et al. [29] aber fanden in ihrer Studie bei 16% der Patienten, die eine prolongierte Antibiotikaphylaxe über mehr als 48 Stunden erhalten hatten, Erreger, die Resistenzen gegen das verabreichte Antibiotikum entwickelt hatten.

4.2.1 Subgruppenanalyse:

Da sich bezüglich der primären und sekundären Endpunkte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor und nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe zeigte, führten wir eine differenzierte Analyse bestimmter Risikogruppen durch. Hierfür wurden Subgruppen definiert, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko zu erwarten ist. Die Definition der Risikogruppen orientiert sich dabei an den bereits bekannten Risikofaktoren postoperativer Wundheilungsstörungen und Infektionen [3,4,8,10,30,46].

Es ist allgemein bekannt, dass eine Vielzahl von Risikofaktoren, unabhängig von operativen Eingriffen, die Entstehung von Infektionen begünstigt [3,4]. Hierzu zählen patienteneigene Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und angeborene oder erworbene Erkrankungen. So ist durch diverse Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven erwiesen, dass unter anderem Patienten mit Diabetes mellitus (vor allem Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus und perioperativen Hyperglykämien), Adipositas oder Mangelernährung und Dialyse-Patienten ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen. Auch das Vorliegen einer arteriellen Mangeldurchblutung, Ödeme, sowie Nikotin- und Drogenabusus begünstigen die Entstehung von Infektionen [3,4]. Im Rahmen eines operativen Eingriffs entstehen, unabhängig von der Art des Eingriffs, weitere Risikofaktoren, die sich auch durch konsequente Hygiene-Maßnahmen und Antisepsis nicht vollständig eliminieren lassen. Es werden prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren unterschieden. Zu den wichtigsten präoperativen Risikofaktoren zählen Notfalloperationen und die präoperative Verweildauer im Krankenhaus, bedingt durch die längere Exposition gegenüber potentiell resistenten Krankenhauserregern. Intraoperativ ist vor allem die Dauer des operativen Eingriffs und die Operationstechnik relevant. So steigt das Infektionsrisiko bei Eingriffen, die länger als zwei

Stunden dauern, signifikant an. Eine atraumatische Operationstechnik mit subtiler Blutstillung hingegen senkt das Risiko einer späteren Infektion. Auch Hypothermie und Fremdkörperimplantationen, bei herzchirurgischen Eingriffen häufig angewandt, stellen unabhängige Risikofaktoren dar. Postoperativ sind vor allem invasive Maßnahmen relevant, wie die Anlage von Thoraxdrainagen, Urinkathetern, Nasensonden oder Zentralen Venenkathetern. Allerdings lassen sich postoperative Risikofaktoren durch eine perioperative Antibiotikaphylaxe nicht dauerhaft beeinflussen [3,4,30]. Das bestätigte auch die Studie von Carrel et al. [30]. Diese prospektiv-randomisierte Doppel-Blind-Studie mit 500 Patienten zeigt, dass ein präoperativ positiver Erregernachweis im Trachealsektet, Nikotinabusus, COPD, Low Cardiac Output Syndrom mit einer Ejektionsfraktion von unter 40% und Transfusion von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten Risikofaktoren für frühe postoperative Pneumonien darstellen. Eine prolongierte Antibiotikaphylaxe konnte jedoch die Rate an solchen Pneumonien nicht signifikant reduzieren [30].

Etliche Studien untersuchten Risikofaktoren für sternale Wundheilungsstörungen in der Herzchirurgie im Speziellen. Die am häufigsten zitierte ist die Studie von Fowler et al. [46]. Sie untersuchten an einem Kollektiv von über 300.000 Patienten, die koronare Bypass-Operationen erhielten, Risikofaktoren sternaler Wundinfektionen und entwickelten ein Scoring-System zur präoperativen Risikoeinschätzung. Von über 30 identifizierten Risikofaktoren zählen Alter, weibliches Geschlecht, Adipositas, Diabetes mellitus, Chronische Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, Dialyse, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiogener Schock und Notfalloperationen zu den häufigsten und wichtigsten Risikofaktoren. Alle diese Risikofaktoren lassen sich bereits präoperativ erheben und fließen mit unterschiedlicher Punktzahl in das Scoring-System mit ein. Des Weiteren wurden intraoperative Risikofaktoren bestimmt, hierunter vor allem Bypass-Zeiten von über 200 Minuten, die Anlage einer IABP und mehr als drei distale Anastomosen [46].

Die detaillierte Erhebung aller klinisch relevanten Parameter im Bezug auf Infektionen erlaubt eine differenzierte Betrachtung der Auswirkung einer Reduzierung der perioperativen Antibiotikaphylaxe auch bei bestimmten Risikokonstellationen. In der Analyse unseres Gesamtkollektivs ergaben sich weibliches Geschlecht, Reanimation innerhalb der letzten 48 Stunden vor Operationsbeginn, OP-Zeiten über 240 Minuten, postoperativ aufgetretene respiratorische Insuffizienz im Sinne der Notwendigkeit einer Reintubation oder Tracheotomie, Intensivaufenthalt über drei Tagen und mehr als fünf erhaltene Transfusionen

als signifikante Risikofaktoren bezüglich postoperativer Infektionen. Alter über 80 Jahre, Bypass-Zeiten über 90 Minuten und therapierelevantes Psychosyndrom zeigten p-Werte nur knapp unterhalb der Signifikanzgrenze. Hervorzuheben ist, dass sich auch im Vergleich von koronarchirurgischen Eingriffen mit Aortenklappeneingriffen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Infektionsrate zeigte. Ebenso zeigte sich kein Unterschied in der Infektionsrate bei beidseitiger Verwendung der Arteria thoracica interna (IMA) als Bypass-Grafts.

Weiterhin untersuchten wir, ob sich die Reduktion der Antibiotikaphylaxe nachteilig auf die Infektionsraten bestimmter Risikogruppen auswirkt. Beim Vergleich der Risikogruppen untereinander zeigte keine der untersuchten Risikogruppen nach Reduktion der Antibiotikaphylaxe einen signifikanten Anstieg an Infektionen. Jedoch ergab sich im Vergleich der innerhalb der letzten 48 Stunden vor OP-Beginn reanimierten Patienten sowie den präoperativ beatmungspflichtigen Patienten eine hohe Korrelation. Die geringe Signifikanz ist hier mit großer Wahrscheinlichkeit auf die geringe Patientenzahl dieser beiden Subgruppen zurückzuführen.

4.3 Limitationen der Studie:

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen aufgrund des retrospektiven Designs auf. So konnten die Diagnosekriterien im Voraus nicht genau definiert werden. Bei der Erhebung der Daten waren wir daher auf die Angaben in den Patientenakten angewiesen. Die Diagnosen werden aber in der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg anhand der aktuellen Leitlinien und der Diagnosekriterien des CDC für Wundinfektionen gestellt. Weiterhin wäre eine aktive Infektionserfassung über die Dauer des stationären Aufenthalts hinaus wünschenswert, um eine sichere, lückenlose Erfassung aller postoperativen Infektionen zu gewährleisten. Dies war jedoch aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nicht umsetzbar. Durch den Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich ca. 14 Tagen und der anschließenden passiven Erfassung bei Wiedereinweisung oder Meldung der niedergelassenen, weiterbehandelnden Ärzte ist davon auszugehen, dass die Mehrheit an Infektionen, insbesondere schwerwiegende, nicht ambulant fähbare, sternale Wundinfektionen und Mediastinitiden, erfasst wurden. Jedoch wäre ein längerer aktiver Nachbeobachtungszeitraum wünschenswert. In der Analyse der Risikogruppen besteht aufgrund der zum Teil geringen Patientenzahl innerhalb der verschiedenen Subgruppen eine eingeschränkte statistische Aussagekraft. Außerdem wurden

in der Analyse der Risikogruppen alle postoperativ aufgetretenen Infektionen, bis auf den Endpunkt Sepsis, unter dem Punkt Gesamtinfektionen zusammengefasst, da aufgrund der geringen Anzahl an Infektionen innerhalb der verschiedenen Endpunkte eine differenzierte Analyse der einzelnen Endpunkte kein statistisch aussagekräftiges Ergebnis erbringen würde. Durch die Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte in der Risikoanalyse und die eher geringe Beeinflussbarkeit der Infektionsraten der sekundären Endpunkte durch eine Antibiotikaphylaxe lässt sich jedoch keine isolierte Aussage bezüglich der Wundinfektionen treffen. Für eine differenzierte Risikogruppenanalyse speziell im Hinblick auf sternale Wundheilungsstörungen sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und Fallzahlen nötig.

5. Zusammenfassung:

Wir kommen zu dem Schluss, dass eine perioperative Antibiotikaphylaxe mit Cefuroxim in der Prävention postoperativer Infektionen, insbesondere sternaler Wundinfektionen, über 32 Stunden genauso effektiv ist wie die Gabe über 56 Stunden. Der Vorteil einer kürzeren Antibiotikaphylaxe liegt vor allem in der Qualitätsverbesserung aufgrund der Abnahme resistenter Bakterienstämme und der Kostenminimierung. Auch bei der differenzierten Betrachtung bestimmter Risikogruppen zeigte sich keine nachteilige Beeinflussung der Infektionsraten dieser Patienten durch die Reduktion der Antibiotikaphylaxe. Einzig bei Notfallpatienten, die präoperativ reanimations- und / oder beatmungspflichtig waren, zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Reduktion der Antibiotikaphylaxe und einem Anstieg der Infektionsrate, allerdings bei geringer Signifikanz. Solche Notfallpatienten scheinen von einer längeren Antibiotikagabe zu profitieren.

Bisher existieren nur wenige klinisch gut kontrollierte, prospektiv-randomisierte Studien, die die optimale Dauer einer perioperativen Antibiotikaphylaxe in der Herzchirurgie untersuchen. Vor allem für den Zeitraum zwischen 24 und 48 Stunden liegen bisher kaum Untersuchungen vor. Eine prospektiv-randomisierte Studie, die differenziert diesen Zeitraum unter Einbeziehung des Scoring-System von Fowler et al. [46] zur präoperativen Risikoeinschätzung von Wundinfektionen untersucht, wäre wünschenswert.

6. Literaturverzeichnis:

- [1] Nooyen SM, Overbeek BP, et al. Prospektive randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*, 1994; 13(12): 1033-1035
- [2] Fong IW, Baker CB, McKee DC. The value of prophylactic antibiotics in aorta-coronary bypass operations. *J. of Thoracic and Cardiovasc. Surg.* 1979; 78: 908-913
- [3] Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. *Bundesgesundheitsblatt* 2007; 50: 377-393
- [4] Wacha H, Hoyme U, Isemann R, et al. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. *Chemother J.* 2010; 19: 70-84
- [5] Robert Koch Institut, Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. *Epidemiologisches Bulletin* 2012; 26
- [6] Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR. The society of thoracic surgeons practice guideline series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 8(1): 397-404
- [7] Engelman RM, Shahian DM, Shemin R, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83(4): 1569-1576
- [8] Demmy TL, Park SB, Lieber GA, et al. Recent Experience With Major Sternal Wound Complications. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 49: 458-462
- [9] KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System, Modul OP-KISS, Referenzdaten - Erregerstatistik der häufigsten Erreger, Berechnungszeitraum: Januar 2009 bis Dezember 2013

- [10] Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 676-683
- [11] Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clinic. Inf. Diseases* 2004; 38: 1706-17015
- [12] Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS. *The Sanford Guide to antimicrobial therapy, 45th ed.*, VT: Antimicrobial Therapie, Inc.; 2015
- [13] Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery : a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1146-1154
- [14] American Society of Health-System Pharmacists Commission on Therapeutics, ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1999; 56: 1839-1888
- [15] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infections , 1999. *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999; 20: 247-280
- [16] Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittman DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. *Guidelines for clinical care. Arch. Surg.* 1993; 128: 79-88
- [17] Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin. Inf. Dis.* 1994; 18: 422-427

- [18] Beam T, Raab T, Spooner J, Balderman S, Aldridge J, Bhayana J. Single-dose antimicrobial prophylaxis in open heart surgery. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.* 1984; 3: 598-604
- [19] Hall JC, Christiansen K, Carter MJ, et al. Antimicrobial prophylaxis in cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56: 916-922
- [20] Sisto T, Laurikka J, Tarkka MR. Ceftriaxon vs Cefuroxim for infection prophylaxis in coronary Bypass surgery. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 1994; 28: 143-148
- [21] Kriaras I, Michalopoulos A, Michalis A, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1997; 38(6): 605-610
- [22] Salminen US, Viljanen TU, Valtonen VV, Ikonen TE, Sahlman AE, Harjula AL. Ceftriaxone versus vencomycin prophylaxis in cardiovascular surgery. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 287-290
- [23] Saginur R, Croteau D, Bergeron MG, et al. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardiac operation prophylaxis in 3027 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120: 1120-1130
- [24] Badel P, Schuziger M. Anti-infection prophylaxis in cardiac surgery: comparison of single-dose ceftriaxone and cefamandole in repeat doses. *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* 1989; 78(22): 643-645
- [25] Tamayo E, Gualis J, Flórez S, et al. Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 136: 1522-1527
- [26] Mertz D, Johnstone J, Loeb M. Does duration of perioperative antibiotic prophylaxis matter in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2011; 254(1): 48-54

- [27] Niederhäuser U, Vogt M, Vogt P, et al. Cardiac surgery in a high-risk group of patients: is prolonged postoperative antibiotic prophylaxis effective? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114(2): 162-168
- [28] Beckmann A, Doeblner K, Schaefer E, et al. Sternal surgical site infection prevention – is there any room for improvement? *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2011; 40: 347-351
- [29] Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and microbial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916-2921
- [30] Carrel TP, Eisinger E, Vogt M, Turina MI. Pneumonia after cardiac surgery is predictable by tracheal aspirates but cannot be prevented by prolonged antibiotic prophylaxis. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 143-148
- [31] Berg TC, Kjørstad KE, Akselsen PE, Seim BE, et al. National surveillance of surgical site infections after coronary artery bypass grafting in Norway: incidence and risk factors. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 1291-1297
- [32] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions of nosokomial infections. In: Olmsted RN, ed *APIC infection control and applied epidemiology: principles and practice*. St. Louis: Mosby; 1996: p. A1-20
- [33] Greten H, Rinninger F, Greten T. *Innere Medizin*. Thieme-Verlag. 2010: 13. Auflage
- [34] Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. AWMF-Registernummer 020/013; p. 1-70

- [35] Theilmeier G, Schmidt C, Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Acute Low Cardiac Output Syndrome: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18:1440–1463
- [36] Naber KG, Vahlensieck W, Wagenlehner FME, Hummers-Pradier E, Schmiemann G, et al. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. S-3 Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., der Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin e.V., der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., der Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. AWMF-Register-Nr. 043/044; p. 1-28
- [37] Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. AWMF-Register-Nr. 079/001; p. 1-28
- [38] Muhl E, et al. *Der Chirurg: Delir und Durchgangssyndrom* 2006; 5: 463-472
- [39] Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S. Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 18: 440-446
- [40] Kreter B, Woods M. Antibiotik prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 104: 590-599
- [41] Ariano R, Zhanel GG. Antimicrobial prophylaxis in coronary bypass surgery: a critical appraisal. *DICP Ann. Pharmacother.* 1991; 25: 478-484

- [42] Hillis DJ, Rocenfeldt FL, Spicer WJ, Stirling GR. Antibiotic prophylaxis for coronary bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983; 86: 217-21
- [43] Geroulanos S, Oxelbark S, Turina M. Perioerative antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1986; 27: 300-306
- [44] Jewell M, Davis Z, Fliegelman R, Guillory J, Sokalski S. Infection following coronary artery surgery. Comparison of two antibiotic prophylaxis regimens. *Chest* 1998; 93(4): 712-715
- [45] Bucknell SJ, Mohajeri M, Low J, McDonald M, Hill DG. Single- versus multiple-dose antibiotics prophylaxis for cardiac surgery. *Aust. N.Z. J. Surg.* 2000; 70: 409-411
- [46] Fowler VG, O'Brian SM Jr, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 2005; 112: I-358-I-365

Danksagungen:

Nach langer Arbeit ist es nun soweit und Ihnen liegt meine Dissertation vor. Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um mich bei allen zu bedanken, die zum Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Rainer Leyh, der mir diese Arbeit erst ermöglicht hat, und an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. Christoph Schimmer, der mich stets mit seinen Anregungen und Ratschlägen unterstützt hat, bei Fragen und Problemen immer erreichbar war und trotz seiner arbeitsintensiven Tätigkeit auf der herzchirurgischen Intensivstation immer Zeit für mich fand.

Ebenso geht mein Dank an Herrn Oliver Kutscher für die geduldige Beratung bei statistischen Fragen.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern Waldemar und Rosemarie Menkel, die mich in allen Lebenslagen immer tatkräftig unterstützt haben und damit wesentlich zum erfolgreichen Abschluss meines Studiums beigetragen haben. Vor allem möchte ich ihnen an dieser Stelle auch für das Korrekturlesen der Dissertation danken und meinem lieben Bruder Manuel Menkel, der mir eine große Hilfe bei der Formatierung der Tabellen war.

Lebenslauf:

Name: Hannah Menkel,
geb. 14.07.1984 in Erlangen

Anschrift: Am Hausberg 38
97320 Mainstockheim
Tel.: 017670001282

Schulbildung:

Sept. 1991 - Juli 1995	Adalbert-Stifter-Grundschule, Erlangen
Sept. 1995 - Juli 2001	Emil-von-Behring-Gymnasium, Spardorf
Aug. 2001 - Juli 2002	North High School, Bakersfield, CA, USA
Sept. 2002 - Juni 2004	Emil-von-Behring-Gymnasium, Spardorf

Schulabschlüsse: High School Diploma
Abitur (LK Kunst, LK Englisch)

Präuniversitäre Praktika:

2000	Praktikum in der Tierarztpraxis von Dr. Zoltan Lebhaft, Erlangen
2004	Praktikum in der Gemeinschaftspraxis der Allgemeinärzte Dr. Wolfgang Schmidt / Dr. Andrea Benedikter-Gmeiner, Buckenhof
Sept. 2005 – März 2006	Pflegerisches und ärztliches Praktikum in den Kliniken Dr. Erler, Nürnberg

Studium:

Okt. 2007 - April 2014 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg

Staatsexamen: 30.04.2014 (PJ-Wahlfach: Herz-Thorax-Chirurgie)

Famulaturen:

- Aug./Sept. 2010 Chirurgisch-Orthopädische Gemeinschaftspraxis Dr. Altmeyen, Erlangen
- Feb./März 2011 Herz-Thorax-Chirurgie der Universitätsklinik Würzburg
- Aug./Sept. 2011 Chirurgie der Mainklinik Ochsenfurth
- März/April 2012 Emergency und Surgical Department des Regional Hospital, Ho, Ghana

Hospitationen:

- Okt. 2011 Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
- Okt. 2012 Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
- Feb. 2013 Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Erlangen

Fortbildungen:

- Okt. 2013 Trainingsworkshop Bronchoskopie des Interdisziplinären Trainings- und Simulationszentrum (INTUS) der Universitätsklinik Würzburg
- März 2014 8. Gore Thorax Forum unter Leitung von Prof. Dr. Sirbu und Dr. Eggeling, München

Arbeitsverhältnisse:

- Dez. 2004 – Juli 2005 Tätigkeit als Verkäuferin bei C&A Mode
- April – Mai 2006 Pflegerische Tätigkeit bei dem Zentrum für Selbstbestimmtes Leben Behinderter e.V., Erlangen
- Sept. 2006 – Aug. 2007 Diakonisches Jahr im Bodelschwingh-Haus Erlangen auf der Beschützenden Station
- Sept. – Okt. 2007 Tätigkeit als Altenpflegehelferin im Bodelschwingh-Haus Erlangen
- März 2009 Tätigkeit als Altenpflegehelferin im Marie-Juchacz-Haus der AWO in Würzburg
- Mai – Juli 2009 Tätigkeit als Tutorin im Praktikum Mikroskopische Anatomie und Histologie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Nov. – Dez. 2009 Tätigkeit als Tutorin im Intensiv Kurs Mikroskopische Anatomie und Histologie für Nachholer an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Jan. 2011 – Feb. 2012	Tätigkeit als Tutorin in der Lehrklinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
März 2011 – Nov. 2012	Tätigkeit als studentische Hilfskraft (chirurgische Assistenz) in der Thoraxchirurgie der Universitätsklinik Würzburg
Seit Sept. 2014	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Chirurgischen Klinik 1 (Visceralchirurgie) des Leopoldina-Krankenhauses der Stadt Schweinfurt GmbH

Hannah Menkel